

TESIS DOCTORAL



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

UTILIDAD DE LA CALPROTECTINA SÉRICA PARA LA PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS EN PACIENTES CRÍTICOS CON SEPSIS

Autora:

Lourdes Albert Botella

Directores:

Dra. Dña. María Dolores Albaladejo Otón

Dr. D. Luis María García de Guadiana Romualdo

Dr. D. Pablo Conesa Zamora

Murcia, febrero de 2024

TESIS DOCTORAL



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

UTILIDAD DE LA CALPROTECTINA SÉRICA PARA LA PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS EN PACIENTES CRÍTICOS CON SEPSIS

Autora:

Lourdes Albert Botella

Directores:

Dra. Dña. María Dolores Albaladejo Otón

Dr. D. Luis María García de Guadiana Romualdo

Dr. D. Pablo Conesa Zamora

Murcia, febrero de 2024



AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

La Dra. Dña. María Dolores Albaladejo Otón, el Dr. D. Luis María García de Guadiana Romualdo y el Dr. D. Pablo Conesa Zamora, como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Utilidad de la calprotectina sérica para la predicción de la mortalidad a los 28 días en pacientes críticos con sepsis”, realizada por Dña. Lourdes Albert Botella en el Programa de Doctorado de Ciencias de la Salud, **autorizan su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmamos, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011 de 28 de enero, en Murcia a 25 de enero de 2024.

Fdo. María Dolores Albaladejo Otón

Fdo. Pablo Conesa Zamora

Fdo. Luis María García de Guadiana Romualdo



*A mis padres y hermana
A Pedro
A mi Martín*

RESUMEN

Introducción

La sepsis es una respuesta inflamatoria sistémica desregulada a un proceso infeccioso grave y representa un desafío global en salud pública, debido a su alta tasa de incidencia y elevada mortalidad. Además, es una de las principales causas de ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) hospitalarias.

Dado que se trata de una enfermedad tiempo-dependiente, se considera una emergencia sanitaria que requiere de atención médica inmediata por parte de un equipo multidisciplinar. Por lo tanto, es de vital importancia detectarla de manera precoz, identificar a los pacientes con un elevado riesgo de mortalidad y proporcionar un manejo y tratamiento adecuados en las primeras horas de su desarrollo, ya que es esencial para la supervivencia del paciente.

Las escalas predictivas y de gravedad, como *Sequential Organ Failure Assessment*, (SOFA), se utilizan habitualmente en las UCI para ayudar en la toma de decisiones, pero su uso ha sido cuestionado. Por esta razón, es de gran utilidad disponer de herramientas estandarizadas para evaluar el riesgo en pacientes sépticos. Los marcadores bioquímicos son fácilmente medibles, objetivos y fiables, por lo que podrían ser útiles en la estratificación del riesgo del paciente con sepsis. La proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT) son dos de los biomarcadores más utilizados en la práctica asistencial; sin embargo, su capacidad para predecir la mortalidad en los pacientes con sepsis es limitada. Por esta razón, se requiere continuar identificando nuevos biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección.

La calprotectina, una proteína de la familia S-100 que se encuentra principalmente en el citoplasma de los neutrófilos, se ha identificado como un biomarcador de inflamación, por lo que podría servir como herramienta en el manejo de la sepsis.

En esta tesis doctoral, hemos evaluado la utilidad de la calprotectina sérica como biomarcador para predecir la mortalidad a los 28 días en pacientes críticos

con sepsis, en comparación con PCR, PCT, lactato y la escala de disfunción orgánica SOFA.

Material y métodos

Diseñamos un estudio unicéntrico, prospectivo y observacional, en el que se incluyeron pacientes adultos ingresados en la UCI con diagnóstico de sepsis/*shock* séptico en base a los criterios establecidos en la definición Sepsis-3. Se analizaron las concentraciones séricas de los biomarcadores calprotectina, PCT y PCR al ingreso y a las 24 horas de estancia en UCI. La calprotectina sérica fue medida mediante un ensayo inmunturbidimétrico tipo PETIA (*Particle-Enhanced Turbidimetric Immunoassay*) (Gentian AS, Noruega) adaptado a un analizador Cobas 702 (Roche Diagnostics, Suiza). También se realizó la medición de lactato y el cálculo de la escala SOFA al momento del ingreso en UCI. Mediante la historia clínica informatizada, se recogieron datos demográficos y variables clínicas de los pacientes.

El rendimiento y la capacidad de discriminación en función del evento mortalidad a los 28 días de los biomarcadores, el lactato y la escala SOFA, se analizaron mediante el análisis *Area Under the Curve Receiver Operating Characteristics* (AUC ROC). Se examinó la relación entre las variables del estudio (incluyendo datos demográficos, comorbilidades, la escala SOFA, biomarcadores y lactato) y el riesgo de mortalidad a los 28 días mediante el análisis de regresión logística binaria y las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

El análisis de datos se realizó con los programas estadísticos *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 21.0 (Chicago, Illinois, Estados Unidos) y MedCalc versión 15.0 (Ostend, Bélgica). En todos los tests se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

La población final incluyó 173 pacientes adultos diagnosticados de sepsis (58,4%) y de *shock* séptico (41,6%). La mediana de edad fue de 67 años [Rango Intercuartílico (RIC): 55-76] y el 63% de los pacientes eran varones. La tasa de mortalidad a los 28 días fue del 15%. En cuanto a las características microbiológicas, se identificó el microorganismo responsable de la infección en un 75,7% de los casos, siendo las bacterias gram negativas la principal etiología (39,9%). Se registró un episodio de bacteriemia en el 46,9% de los pacientes con solicitud de

hemocultivo, y *Escherichia coli* fue la bacteria más comúnmente aislada. El foco de infección más frecuente fue el origen abdominal, presente en un 42,8% de los casos.

Al ingreso, sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de lactato [3,0 mmol/L (RIC: 2,3-6,2) vs. 2,2 mmol/L (RIC: 1,3-2,5); $p = 0,001$], siendo más elevadas en los pacientes que fallecieron en comparación con aquellos que sobrevivieron, así como el valor de la escala SOFA [10 (RIC: 8-14) vs. 7 (RIC: 5-9); $p < 0,001$]. Este hallazgo no se encontró en el resto de biomarcadores estudiados, donde las concentraciones no difirieron entre el grupo de pacientes fallecidos vs no fallecidos, PCR [23,6 mg/dL (15,4%) vs. 25,3 mg/dL (11,9%); $p = 0,535$], PCT [15,6 µg/L (RIC: 6,7-27,6) vs. 13,5 µg/L (RIC: 4,4-38,1); $p = 0,731$] y calprotectina [7,0 mg/L (RIC: 3,1-10,1) vs. 6,5 mg/L (RIC: 4,1-10,6); $p = 0,768$]. Respecto a la capacidad de los biomarcadores para predecir la mortalidad, sólo lactato y SOFA mostraron un rendimiento estadísticamente significativo con un AUC ROC de 0,70 [Intervalo de confianza 95% (IC95%): 0,62-0,77; $p < 0,001$] y de 0,74 (IC95%: 0,66-0,80; $p < 0,001$), respectivamente.

En cuanto al análisis de las concentraciones de los biomarcadores PCR, PCT y calprotectina medidos en las primeras 24 horas de estancia en UCI en función de la mortalidad a los 28 días, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, PCR [26,5 mg/dL (13,6%) vs. 25,2 mg/dL (11,1%); $p = 0,650$], PCT [25,4 µg/L (RIC: 6,2-57,5) vs. 10,5 µg/L (RIC: 4,2-31,4); $p = 0,050$] y calprotectina [11,5 mg/L (RIC: 4,4-14,9) vs. 6,1 mg/L (RIC: 3,4-11,5); $p = 0,167$]. En el aclaramiento (Δ) de los biomarcadores a las 24 horas, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes fallecidos y los que no fallecieron en los tres biomarcadores estudiados, Δ PCR [-6,4% (RIC: -55,3-8,5) vs. 4,1% (RIC: -30,0-24,3); $p = 0,040$], Δ PCT [-12,9% (RIC: -101,5-37,3) vs. 29,5% (RIC: -5,1-44,5); $p = 0,006$] y Δ calprotectina [-27,8% (RIC: -50,6-15,4) vs. 1,8% (RIC: -29,2-26,6); $p = 0,019$], con valores más altos en el grupo de los pacientes que no fallecieron. Los aclaramientos de los tres biomarcadores presentaron rendimientos significativos moderados para la predicción de la mortalidad a los 28 días, con un AUC ROC para PCR de 0,63 (IC95%: 0,55-0,70; $p = 0,021$), AUC ROC para PCT de 0,67 (IC95%: 0,55-0,79; $p = 0,007$) y AUC ROC para calprotectina de 0,64 (IC95%: 0,53-0,76; $p = 0,016$).

Se analizó la combinación de los biomarcadores que presentaron un rendimiento significativo en el análisis individual de las curvas ROC y la escala SOFA. En todas las combinaciones se mejoró numéricamente el valor del AUC

ROC, pero sólo la combinación de la escala SOFA y el aclaramiento de calprotectina mostró un incremento significativo en comparación con el rendimiento aislado de la escala SOFA, con un AUC ROC de 0,80 (IC95%: 0,71-0,88; $p < 0,001$).

En el análisis multivariante, el lactato al ingreso presentó la asociación más fuerte con el riesgo de mortalidad [*Odds Ratio* (OR): 2,055 (IC95%: 0,925-4,568); $p = 0,077$], seguido del aclaramiento de calprotectina a las 24 horas [OR: 2,006 (IC95%: 1,047-3,843); $p = 0,036$], el aclaramiento de PCT [OR: 1,716 (IC95%: 1,090-2,701); $p = 0,020$] y la escala SOFA [OR: 1,252 (IC95%: 1,062-1,477); $p = 0,008$].

Conclusiones

Tanto la medida de lactato en sangre como la puntuación de la escala SOFA al momento del ingreso en UCI, son variables que muestran un rendimiento significativo en la predicción de la mortalidad a los 28 días en pacientes sépticos.

La medición en serie de los biomarcadores PCR, PCT y calprotectina proporciona mejores resultados que su determinación aislada, pero el rendimiento para predecir la mortalidad a los 28 días es moderado.

La mejor combinación para predecir la mortalidad a los 28 días se evidencia al combinar la escala SOFA con el aclaramiento de calprotectina dentro de las primeras 24 horas de estancia en UCI, superando así la capacidad predictiva de la escala SOFA por sí sola.

La estrategia de combinar biomarcadores y escalas pronósticas mejora la capacidad predictiva en comparación con utilizar un solo marcador y puede ser particularmente útil en la estratificación del riesgo de pacientes con sepsis.

PALABRAS CLAVE

Sepsis; *Shock* Séptico; Calprotectina; Proteína C reactiva; Procalcitonina; Lactato; Escala SOFA; Pronóstico; Mortalidad.

ABSTRACT

Introduction

Sepsis is a deregulated systemic inflammatory response to a severe infectious process and represents global public health due to its high incidence rate and high mortality. It is also one of the main causes of admission to hospital Intensive Care Units (ICU).

Since it is a time-dependent disease, it is considered a health emergency that requires immediate medical attention by a multidisciplinary team. Early detection, identification of high-risk patients, and appropriate management and treatment in the initial hours of its development are essential for patient survival.

ICUs commonly use predictive and severity scoring systems, such as the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), to aid in decision-making. However, their effectiveness has been questioned. Therefore, it is beneficial to have standardized tools to assess risk in septic patients. Biochemical markers provide an easily measurable, objective, and reliable way to risk-stratify sepsis patients. Two of the most used biomarkers in healthcare practice are C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT), but their ability to predict mortality in sepsis patients is limited. Therefore, it is crucial to continue identifying new biomarkers of inflammatory response and infection.

Calprotectin, a protein of the S-100 family found mainly in the cytoplasm of neutrophils, has been identified as a biomarker of inflammation, making it a potential tool in the management of sepsis.

In this doctoral thesis, we have evaluated the usefulness of serum calprotectin as a biomarker to predict 28-day mortality in patients with sepsis, in comparison with CRP, PCT, lactate and the SOFA organ dysfunction score.

Material and methods

We designed a single-center, prospective and observational study that included adult patients admitted to the ICU with a diagnosis of sepsis/septic shock based on the criteria of the Sepsis-3 definition. Serum concentrations of the biomarkers calprotectin, PCT and CRP were analyzed upon admission and at 24 hours of ICU. Serum calprotectin was measured using a PETIA-type

immunoturbidimetric assay (Particle-Enhanced Turbidimetric Immunoassay) (Gentian AS, Norway) adapted to a Cobas 702 analyzer (Roche Diagnostics, Switzerland). Lactate measurement and calculation of the SOFA score were also performed upon admission to the ICU. Demographic data and clinical variables of the patients were collected using computerized medical records.

The performance and discrimination capacity according to the 28-day mortality event of biomarkers, lactate and the SOFA score, were analyzed using the Area Under the Curve Receiver Operating Characteristics (AUC ROC) analysis. The association between study variables (including demographic data, comorbidities, SOFA score, biomarkers and lactate) and the risk of 28-day mortality was assessed by binary logistic regression analysis and Kaplan-Meier survival curves.

We performed analyses using the software packages SPSS 21.0 (SPSS Inc., IL, USA) and MedCalc 15.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). In all tests, a two-sided p value of < 0.05 was considered significant.

Results

The final population included 173 adult patients diagnosed with sepsis (58.4%) and septic shock (41.6%). The median age was 67 years [Interquartile Range (IQR): 55-76] and 63% of patients were male. The 28-day mortality rate was 15%. Regarding microbiological characteristics, the microorganism causing the infection was identified in 75.7% of the patients, with gram-negative bacteria constituting the main etiology (39.9%). Out of all the patients who had a blood culture request, 46.9% of them were found to have an episode of bacteremia, and *Escherichia coli* was the most commonly isolated bacterium. The most frequent focus of infection was abdominal origin, present in 42.8% of cases.

On admission, statistically significant differences were only observed in lactate concentrations [3.0 mmol/L (IQR: 2.3-6.2) vs. 2.2 mmol/L (IQR: 1.3-2.5); $p = 0.001$], higher in patients who died compared to those who survived, as was the SOFA score value [10 (IQR: 8-14) vs. 7 (IQR: 5-9); $p < 0.001$]. This finding was not found in the rest of the biomarkers studied, where concentrations did not differ between the deceased vs. non-deceased group, CRP [23.6 mg/dL (15.4%) vs. 25.3 mg/dL (11.9%); $p = 0.535$], PCT [15.6 µg/L (IQR: 6.7-27.6) vs. 13.5 µg/L (IQR: 4.4-38.1); $p = 0.731$] and calprotectin [7.0 mg/L (IQR: 3.1-10.1) vs. 6.5 mg/L (IQR: 4.1-

10.6); $p = 0.768$]. Regarding the ability of biomarkers to predict mortality, only lactate and SOFA showed statistically significant performance with an AUC ROC of 0.70 [95% Confidence Interval (95%CI): 0.62-0.77; $p < 0.001$] and 0.74 (95% CI: 0.66-0.80; $p < 0.001$), respectively.

Regarding the analysis of the concentrations of the biomarkers (CRP, PCT and calprotectin) measured within the first 24 hours of ICU stay in relation to 28-day mortality, no significant differences were observed between the two groups, CRP [26.5 mg/dL (13.6%) vs. 25.2 mg/dL (11.1%); $p = 0.650$], PCT [25.4 $\mu\text{g/L}$ (IQR: 6.2-57.5) vs. 10.5 $\mu\text{g/L}$ (IQR: 4.2-31.4); $p = 0.050$] and calprotectin [11.5 mg/L (IQR: 4.4-14.9) vs. 6.1 mg/L (IQR: 3.4-11.5); $p = 0.167$]. In the clearance (Δ) of the biomarkers at 24 hours, statistically significant differences were found between deceased and non-deceased patients in the three biomarkers studied, Δ CRP [-6.4% (IQR: -55.3-8.5) vs. 4.1% (IQR: -30.0-24.3); $p = 0.040$], Δ PCT [-12.9% (IQR: -101.5-37.3) vs. 29.5% (IQR: -5.1-44.5); $p = 0.006$] and Δ calprotectin [-27.8% (IQR: -50.6-15.4) vs. 1.8% (IQR: -29.2-26.6); $p = 0.019$], with higher values in the survivor group. The clearances of the three biomarkers presented moderate significant performances for the prediction of 28-day mortality, with an AUC ROC for CRP of 0.63 (95% CI: 0.55-0.70; $p = 0.021$), AUC ROC for PCT of 0.67 (95% CI: 0.55-0.79; $p = 0.007$) and AUC ROC for calprotectin of 0.64 (95% CI: 0.53-0.76; $p = 0.016$).

The combination of biomarkers that exhibited significant performance in the individual analysis of the ROC curves and the SOFA score was analyzed. In all combinations the AUC ROC value was numerically improved, but only the combination of the SOFA score and calprotectin clearance showed a significant increase compared to the isolated performance of the SOFA score, with an AUC ROC of 0.80 (95% CI: 0.77-0.88; $p < 0.001$).

In multivariate analysis, lactate on admission presented the strongest association with mortality risk [Odds Ratio (OR): 2.055 (95% CI: 0.925-4.568); $p = 0.077$], followed by 24-hour calprotectin clearance [OR: 2.006 (95% CI: 1.047-3.843); $p = 0.036$], PCT clearance [OR: 1.716 (95% CI: 1.090-2.701); $p = 0.020$] and the SOFA score [OR: 1.252 (95% CI: 1.062-1.477); $p = 0.008$].

Conclusions

Both the measurement of blood lactate and the SOFA score on admission are variables that show significant performance in predicting 28-day mortality in septic patients.

Serial measurement of the biomarkers CRP, PCT and calprotectin provides better results than their isolated determination, but the performance for predicting 28-day mortality is moderate.

The combination of the SOFA score with calprotectin clearance after 24 hours of ICU stay proves to be the best combination, showing the highest performance in predicting 28-day mortality and surpassing the capacity of the SOFA score.

The strategy of combining biomarkers and prognostic scoring systems improves predictive ability compared to using a single marker and may be particularly useful in risk stratification of patients with sepsis.

KEYWORDS

Sepsis; Septic shock; Calprotectin; C-reactive protein; Procalcitonin; Lactate; SOFA score; Prognosis; Mortality.

AGRADECIMIENTOS

Deseo comenzar este apartado extendiendo mi más sincero y profundo agradecimiento a todas las personas que me han apoyado y animado a lo largo de este desafiante viaje de investigación.

En primer lugar, me gustaría expresar mi gratitud a mis estimados directores de tesis. Al Dr. Pablo Conesa Zamora por su amabilidad, por su disposición tanto profesional como personal y por orientarme durante la elaboración del presente trabajo. Al Dr. Luis García de Guadiana Romualdo por estar siempre disponible y brindarme su ayuda en todos los momentos en los que lo he necesitado, tanto en el hospital como en la distancia, y por sus amplios conocimientos en el ámbito de la sepsis y de la estadística. Deseo agradecer a la Dra. María Dolores Albaladejo Otón que haya confiado en mí desde el principio; por todos sus valiosos consejos, su apoyo tenaz y sus siempre certeras palabras de ánimo. Por todos esos momentos y conversaciones en la cafetería Pura Brasa, que nunca olvidaré. Muchas gracias a los tres por vuestra tutela desinteresada y buena disposición, por vuestra generosidad encarnada en dedicación a este proyecto que tantas horas ha hurtado a vuestra vida personal. Siempre os estaré profundamente agradecida.

En segundo lugar, me gustaría agradecer a todas las personas de los Servicios de Análisis Clínicos y de la UCI del Hospital General Santa Lucía de Cartagena, tanto técnicos de laboratorio, como residentes y facultativos, que han participado en este proyecto guardando las muestras, ayudándome a realizar las mediciones y a recoger las variables clínicas. A todos ellos, gracias.

También me gustaría dar las gracias a todas aquellas personas con las que he compartido experiencias en el ámbito laboral, de quienes he obtenido valiosos aprendizajes tanto en mi desarrollo profesional como personal. Agradezco a mis compañeros y amigos del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, por todos los momentos vividos durante los años de residencia y de los que guardo tan buenos recuerdos. A mis compañeros y amigos del laboratorio Megalab y del Hospital Ibermutuamur, quienes me brindaron un trato excepcional y contribuyeron en mi crecimiento profesional.

A mis amigas del *poble*, a las de la universidad y a mis queridas murcianas: gracias por vuestra amistad, por todos los momentos vividos y los que nos quedan por vivir, por preocuparos por mí y darme siempre tan buenos consejos.

A mi familia por cuidarme tanto, en especial a Fidela y a Pedro Luis, por animarme en todo momento y por vuestras muestras de cariño.

A mi hermanica Noelia, por ayudarme a mirar el lado bueno de la vida organizando mil y un planes para disfrutar juntas. Gracias por ser mi amiga, mi confidente y por ser tan generosa conmigo. A pesar de la distancia, siempre estás a mi lado. Te quiero, minisis.

Quiero dedicar de manera muy especial esta tesis a mis padres, a quienes les debo todo lo que soy y he conseguido. Os agradezco vuestro amor y apoyo incondicional, sois el espejo en el que me miro cada día para trabajar, perseverar y ponerle corazón e ilusión a cuanto hago. Gracias por creer en mí y darme la confianza necesaria para luchar por todo aquello que me hace feliz. Buena parte de las ideas y hallazgos de este manuscrito os pertenecen porque se gestaron durante las horas en las que cuidabais de vuestro nieto. Os quiero mucho.

Sin lugar a dudas, este trabajo habría sido bien distinto sin mi marido Pedro: “Mi Tintín, mi yo-yo, mi azulete”... Quiero expresarte mi más sincero agradecimiento por tu comprensión constante y apoyo inquebrantable en el camino que emprendí hace seis años. Gracias por acompañarme y por estar siempre ahí, incluso en los momentos más difíciles. Te agradezco mucho tu paciencia, tu cariño y tu ayuda para superarlos. Este proyecto y muchos otros de mi vida solo cobran sentido si estás a mi lado. Lo que sea, pero contigo. *Te vull molt, boniquet.*

Y a ti, mi Martín. Me has regalado el aliento que necesitaba para finalizar esta tesis, inspirándome y motivándome cada día con tu luz y tu preciosa sonrisa. Prometo devolverte cada segundo empleado en estas páginas en parques, juegos y achuchones. Te quiero muchísimo, mi vida.

*“Para el investigador no existe alegría comparable
a la de un descubrimiento, por pequeño que sea”*

Alexander Fleming (1881-1955)

ÍNDICE

RESUMEN	9
SIGLAS Y ABREVIATURAS	25
ÍNDICE DE FIGURAS	29
ÍNDICE DE TABLAS.....	31
ÍNDICE DE ANEXOS.....	33
I - INTRODUCCIÓN.....	35
1.1. SEPSIS: DEFINICIÓN DEL SÍNDROME Y CONFERENCIAS DE CONSENSO INTERNACIONALES	37
1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS.....	42
1.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS.....	46
1.4. ESCALAS PRONÓSTICAS	52
1.5. BIOMARCADORES DE RESPUESTA INFLAMATORIA E INFECCIÓN	54
1.5.1. Definición y características de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección	54
1.5.2. Clasificación de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección y utilidades relevantes	56
1.5.3. Cinética de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección.....	58
1.5.4. Biomarcadores clásicos.....	59
1.5.4.1. <i>Proteína C reactiva</i>	59
1.5.4.2. <i>Procalcitonina</i>	60
1.5.4.3. <i>Lactato</i>	62
1.5.5. Otros biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección emergentes.....	63
1.5.5.1. <i>CD64</i>	63
1.5.5.2. <i>IL-6</i>	64

1.5.5.3. <i>MR-proADM</i>	64
1.5.5.4. <i>Neopterina</i>	66
1.5.5.5. <i>Presepsina</i>	67
1.5.5.6. <i>sTREM-1</i>	67
1.5.5.7. <i>Pancreatic Stone Protein</i>	68
1.6. CALPROTECTINA SÉRICA.....	69
II - JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	75
2.1. JUSTIFICACIÓN.....	77
2.2. HIPÓTESIS.....	79
III - OBJETIVOS.....	81
IV - MATERIAL Y MÉTODOS	85
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	87
4.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO	87
4.3. POBLACIÓN DEL ESTUDIO	88
4.3.1. Criterios de inclusión.....	88
4.3.2. Criterios de exclusión	89
4.4. DEFINICIONES.....	89
4.5. DEFINICIÓN DEL EVENTO.....	90
4.6. VARIABLES DEL ESTUDIO	90
4.7. MAGNITUDES BIOQUÍMICAS: EXTRACCIÓN DE LAS MUESTRAS DE SANGRE Y MÉTODOS ANALÍTICOS.....	92
4.7.1. Recogida de muestras.....	92
4.7.2. Biomarcadores y métodos de ensayo	93
4.7.3. Medición de calprotectina sérica.....	95
4.8. ESCALA UTILIZADA PARA EVALUAR LA PRESENCIA Y GRAVEDAD DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA	97
4.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	98
4.10. COMITÉ ÉTICO	99

V - RESULTADOS	101
5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	103
5.2. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	105
5.3. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LOS BMRIeI, LACTATO Y LA ESCALA DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA SOFA	108
5.4. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA CONCENTRACIÓN DE LOS BMRIeI Y LACTATO AL INGRESO EN UCI EN FUNCIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA SEPSIS Y DE LA MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS. RENDIMIENTO COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS.....	108
5.5. EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LAS PRIMERAS 24 HORAS DE ESTANCIA EN LA UCI DE LOS BMRIeI Y RENDIMIENTO PARA LA PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS.....	113
5.5.1. Estudio de las concentraciones de los BMRIeI en las primeras 24 horas de su estancia en UCI en función de la mortalidad a los 28 días.....	113
5.5.2. Análisis del rendimiento de los BMRIeI en las primeras 24 horas de su estancia en UCI para la predicción de la mortalidad a los 28 días	116
5.6. ANÁLISIS DEL RENDIMIENTO DE LA COMBINACIÓN DE LACTATO AL INGRESO, EL ACLARAMIENTO DE LOS BMRIeI Y LA ESCALA SOFA PARA LA PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	119
5.6.1. Análisis del rendimiento de la combinación de lactato al ingreso, de los BMRIeI y la escala SOFA para la predicción de la mortalidad a los 28 días	119
5.6.2. Análisis de supervivencia para la mortalidad a los 28 días.....	123
5.7. ANÁLISIS DE REGRESIÓN ENTRE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO Y EL EVENTO MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS.....	123
5.8. ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA ETIOLOGÍA Y DE LA BACTERIEMIA SOBRE LAS CONCENTRACIONES AL INGRESO EN UCI DE LOS BMRIeI.....	125
5.8.1. Estudio de las concentraciones al ingreso de los BMRIeI en función de la etiología de la infección.....	125

5.8.2. Estudio de las concentraciones al ingreso de los BMRIeI en función de la presencia de bacteriemia y su etiología	130
VI - DISCUSIÓN	135
6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	137
6.2. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	141
6.3. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LOS BMRIeI, LACTATO Y LA ESCALA DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA SOFA	143
6.4. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA CONCENTRACIÓN DE LOS BMRIeI Y LACTATO AL INGRESO EN UCI EN FUNCIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA SEPSIS Y DE LA MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS. RENDIMIENTO COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS	144
6.5. EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LAS PRIMERAS 24 HORAS DE ESTANCIA EN LA UCI DE LOS BMRIeI Y RENDIMIENTO PARA LA PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS.....	148
6.6. ANÁLISIS DEL RENDIMIENTO DE LA COMBINACIÓN DE LACTATO AL INGRESO, EL ACLARAMIENTO DE LOS BMRIeI Y LA ESCALA SOFA PARA LA PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	156
6.7. ANÁLISIS DE REGRESIÓN ENTRE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO Y EL EVENTO MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS.....	157
6.8. ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA ETIOLOGÍA Y DE LA BACTERIEMIA SOBRE LAS CONCENTRACIONES AL INGRESO EN UCI DE LOS BMRIeI.....	161
VII - CONCLUSIONES	163
VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	167
IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	173
X - ANEXOS.....	201

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ACCP, *American College of Chest Physicians*

ADM, Adrenomedulina

APACHE II, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*

ATS, *American Thoracic Society*

AUC ROC, *Area Under the Curve Receiver Operating Characteristics*

BMRIeI, Biomarcador de respuesta inflamatoria e infección

DAMP, *Danger-Associated Molecular Patterns*

DE, Desviación estándar

DM, *Diabetes mellitus*

E, Especificidad

ECV, Enfermedad cardiovascular

ECLIA, Electroquimioluminiscencia inmunoensayo

EII, Enfermedad inflamatoria intestinal

EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERC, Enfermedad renal crónica

ESICM, *European Society of Intensive Care Medicine*

GBD, *Global Burden of Disease*

FiO₂, Fracción de oxígeno inspirado

HGUSL, Hospital General Universitario Santa Lucía

HIS, Sistema informático del hospital

HR, *Hazard Ratio*

HTA, Hipertensión arterial

IFN, Interferón

IL, Interleucina

IR, Intervalo de referencia

IRA, Insuficiencia renal aguda

IY, Índice de Youden

LBP, Proteína fijadora de lipopolisacáridos

LPS, Lipopolisacárido

MR-proADM, Región media de la proadrenomedulina

MODS, *Multiple Organ Dysfunction Score*

MPM, *Mortality Probability Model*

NEMS, *Nine Equivalents of Nursing Manpower Use Score Odds Ratio*

NET, *Neutrophil Extracellular Traps*

NLR, Receptores tipo Nod

NPCT, procalcitonina N-terminal

OR, *Odds Ratio*

OMS, Organización Mundial de la Salud

PAM, Presión arterial media

PAMP, *Pathogen-Associated Molecular Patterns*

PCR, Proteína C reactiva

PCT, Procalcitonina

PETIA, *Particle-Enhanced Turbidimetric Immunoassay*

POCT, *Point Of Care Testing*

pO₂, Presión arterial de Oxígeno.

PRR, *Pattern-Recognition Receptors*

PSP, *Pancreatic Stone Protein*

qSOFA, *Quick SOFA*

RAGE, Receptor de productos finales de glicación avanzada

RIC, Rango intercuartílico

Rho, Coeficiente de correlación de Spearman

S, Sensibilidad

SAPS, *Simplified Acute Physiology Score*

SCCM, *Society of Critical Care Medicine*

sCD14-ST, Fracción soluble de la glicoproteína CD14

- SDMO**, Síndrome de disfunción multiorgánica
- SG**, Sepsis grave
- SIL**, Sistema informático del laboratorio
- SIS**, *Surgical Infection Society*
- SSC**, *Surviving Sepsis Campaign*
- SNC**, Sistema nervioso central
- SOFA**, *Sequential Organ Failure Assessment*
- SPSS**, *Statistical Package for the Social Sciences*
- SRIS**, Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
- SS**, *Shock séptico*
- sTREM-1**, *Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1*
- TISS**, *Therapeutic Intervention Scoring System*
- TLR**, Receptor tipo Toll
- TNF- α** , Factor de necrosis tumoral alfa
- TRS**, Terapia renal sustitutiva
- UCAM**, Universidad Católica San Antonio de Murcia
- UCI**, Unidad de Cuidados Intensivos
- VM**, Ventilación mecánica
- VMI**, Ventilación mecánica invasiva
- VMNI**, Ventilación mecánica no invasiva
- VPN**, Valor predictivo negativo
- VPP**, Valor predictivo positivo
- VRC**, Valor de referencia del cambio

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Cambios en la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria del sistema inmunológico durante el curso de la sepsis</i>	<i>43</i>
<i>Figura 2. Cascada de citoquinas.....</i>	<i>44</i>
<i>Figura 3. Incidencia global de la sepsis estandarizada por edad por 100.000 habitantes, para ambos sexos y por categoría de causa subyacente, 1990-2017.....</i>	<i>47</i>
<i>Figura 4. Porcentaje de todas las muertes relacionadas con sepsis en cada categoría de causa básica, por grupo de edad y para ambos sexos, en 2017</i>	<i>48</i>
<i>Figura 5. Incidencia y mortalidad de la sepsis a nivel global en 2017.....</i>	<i>49</i>
<i>Figura 6. Incidencia nacional ajustada por edad de sepsis grave en España de 2006 a 2011</i>	<i>50</i>
<i>Figura 7. Tasas de letalidad de sepsis ajustadas por edad en España en el periodo 2006-2011.....</i>	<i>51</i>
<i>Figura 8. Cinética de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección</i>	<i>58</i>
<i>Figura 9. Estructura terciaria y cuaternaria de calprotectina.....</i>	<i>69</i>
<i>Figura 10. Mecanismos de secreción y funciones biológicas de calprotectina</i>	<i>71</i>
<i>Figura 11. Unión de calprotectina a los receptores y fisiopatología de la sepsis.....</i>	<i>72</i>
<i>Figura 12. Tiempo de muestreo de los biomarcadores y lactato, cálculo de la escala de disfunción orgánica SOFA y aclaramiento de los biomarcadores</i>	<i>93</i>
<i>Figura 13. Inmunoensayo turbidimétrico potenciado con partículas</i>	<i>96</i>
<i>Figura 14. Diagrama de flujo de la cohorte de estudio.....</i>	<i>103</i>
<i>Figura 15. Diagrama de cajas de los valores de la escala SOFA, calculada al ingreso en UCI, en función de la mortalidad a los 28 días</i>	<i>105</i>
<i>Figura 16. Diagramas de cajas de las concentraciones de PCR, PCT, calprotectina y lactato al ingreso en UCI en función de la gravedad de la sepsis</i>	<i>110</i>

<i>Figura 17. Diagramas de cajas de las concentraciones de PCR, PCT, calprotectina y lactato al ingreso en UCI en función de la mortalidad a los 28 días.....</i>	111
<i>Figura 18. Curvas ROC para la predicción de la mortalidad a los 28 días de los BMRIeI y lactato medidos al ingreso en UCI.....</i>	112
<i>Figura 19. Diagramas de cajas de las concentraciones de PCR, PCT y calprotectina a las 24 horas de su estancia en UCI en función de la mortalidad a los 28 días.....</i>	115
<i>Figura 20. Diagramas de cajas del aclaramiento de los BMRIeI a las 24 horas de su estancia en la UCI en función de la mortalidad a los 28 días.....</i>	116
<i>Figura 21. Curvas ROC para la predicción de la mortalidad a los 28 días de los BMRIeI medidos a las 24 horas de su estancia en UCI.....</i>	117
<i>Figura 22. Curvas ROC para la predicción de mortalidad a los 28 días del aclaramiento de los biomarcadores en las primeras 24 horas de su estancia en UCI.....</i>	118
<i>Figura 23. Curvas ROC de la combinación de la escala SOFA, los BMRIeI y lactato con un rendimiento estadísticamente significativo en el análisis individual de curvas ROC.</i>	122
<i>Figura 24. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad a los 28 días de SOFA al ingreso y la combinación de la escala SOFA con el aclaramiento de calprotectina.....</i>	123
<i>Figura 25. Diagramas de cajas de las concentraciones de los BMRIeI en función de la etiología infecciosa en todos los pacientes de la cohorte estudiada.....</i>	127
<i>Figura 26. Diagramas de cajas de las concentraciones de los BMRIeI en función de la etiología infecciosa en los no fallecidos.....</i>	128
<i>Figura 27. Diagramas de cajas de las concentraciones de los BMRIeI en función de la etiología infecciosa en los pacientes fallecidos.....</i>	129
<i>Figura 28. Diagramas de cajas de las concentraciones de los BMRIeI en función de la presencia de bacteriemia.....</i>	131
<i>Figura 29. Diagramas de cajas de las concentraciones de los BMRIeI en función de la etiología de la bacteriemia.....</i>	133

Figura 30. Medida de las concentraciones de PCT y día de estudio según la mortalidad a los 28 días..... 154

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Definiciones de sepsis 41

Tabla 2. Clasificación y utilidades de los biomarcadores..... 57

Tabla 3. Características demográficas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de sepsis grave y shock séptico ingresados en la UCI del HGUSL durante el periodo 2012-2015 88

Tabla 4. Variables recogidas para el estudio..... 91

Tabla 5. Características de los ensayos para la medición de los biomarcadores 94

Tabla 6. Características del ensayo para la medición de la magnitud hematimétrica 94

Tabla 7. Características de los ensayos para la medición de las magnitudes de la gasometría 95

Tabla 8. Características del ensayo GCAL para la medición de calprotectina sérica 97

Tabla 9. Variables incluidas en la escala SOFA..... 97

Tabla 10. Características generales de la población total de estudio, en función de la gravedad y la mortalidad a los 28 días..... 104

Tabla 11. Características de las infecciones diagnosticadas en la población total de estudio en función de la gravedad y mortalidad a los 28 días 106

Tabla 12. Mortalidad a los 28 días en función del foco de infección 107

Tabla 13. Correlación entre escala SOFA, BMRIeI y lactato 108

Tabla 14. Concentraciones séricas de los BMRIeI y lactato al ingreso en UCI en función de la gravedad de la sepsis 109

Tabla 15. Concentraciones séricas de los BMRIeI y lactato al ingreso en UCI en función de la mortalidad a los 28 días 111

Tabla 16. Curvas ROC para la predicción de la mortalidad a los 28 días de los BMRIeI y lactato medidos al ingreso en UCI 112

Tabla 17. Rendimiento de la concentración de lactato medido al ingreso para la predicción de la mortalidad a los 28 días. Punto de corte seleccionado de acuerdo con el IY 113

<i>Tabla 18. Relación de las concentraciones al ingreso y seriadas de los BMRIeI en función de la mortalidad a los 28 días</i>	114
<i>Tabla 19. Curvas ROC para la predicción de la mortalidad a los 28 días de los BMRIeI medidos a las 24 horas.....</i>	116
<i>Tabla 20. Curvas ROC para la predicción de la mortalidad a los 28 días del aclaramiento de los BMRIeI en las primeras 24 horas</i>	118
<i>Tabla 21. Rendimiento del aclaramiento de los BMRIeI durante las primeras 24 horas de su estancia en UCI como predictores de la mortalidad a los 28 días. Puntos de corte seleccionados de acuerdo con el IY</i>	119
<i>Tabla 22. Curvas ROC para la predicción de la mortalidad a los 28 días de la escala SOFA medida al ingreso en UCI.....</i>	120
<i>Tabla 23. Rendimiento de la escala SOFA al ingreso en UCI para la predicción de la mortalidad a los 28 días. Punto de corte seleccionado de acuerdo con el IY.....</i>	120
<i>Tabla 24. Curvas ROC para la predicción de la mortalidad a los 28 días de los BMRIeI, lactato y la escala SOFA con una capacidad de discriminación del evento (mortalidad a los 28 días) significativa</i>	121
<i>Tabla 25. Rendimiento de la combinación de la escala SOFA y el aclaramiento de calprotectina en las primeras 24 horas de estancia en UCI para la predicción de la mortalidad a los 28 días. Puntos de corte seleccionados de acuerdo con el IY</i>	122
<i>Tabla 26. Análisis de regresión logística binaria para predecir la mortalidad a los 28 días</i>	124
<i>Tabla 27. Concentraciones de PCR, PCT y calprotectina al ingreso en función de la etiología infecciosa</i>	126
<i>Tabla 28. Concentraciones de PCR, PCT y calprotectina al ingreso en función de la presencia de bacteriemia.....</i>	130
<i>Tabla 29. Concentraciones de PCR, PCT y calprotectina al ingreso en función de la etiología de la bacteriemia</i>	132
<i>Tabla 30. Comparación de la población de estudio con otras cohortes de nuestro entorno</i>	138
<i>Tabla 31. Descripción comparativa de la población de estudio y los grupos en función de la mortalidad a los 28 días con otras cohortes de nuestro entorno</i>	140
<i>Tabla 32. Estudios que han evaluado el valor pronóstico de calprotectina</i>	148

<i>Tabla 33. Características de los estudios más destacados que han evaluado la utilidad pronóstica del aclaramiento de PCT en pacientes críticos con sepsis</i>	152
<i>Tabla 34. Características de los estudios más destacados que han evaluado la asociación entre BMRleI, lactato y SOFA y el riesgo de mortalidad según el análisis de regresión</i>	160

ÍNDICE DE ANEXOS

<i>Anexo 1. Informe del comité de ética y de investigación clínica del HGUSL</i>	203
<i>Anexo 2. Informe del comité de ética de la UCAM.....</i>	204
<i>Anexo 3. Comunicaciones a Congresos Nacionales</i>	206
<i>Anexo 4. Comunicaciones a Congresos Internacionales</i>	206
<i>Anexo 5. Artículos publicados en revistas internacionales.....</i>	206

I – INTRODUCCIÓN

I - INTRODUCCIÓN

1.1. SEPSIS: DEFINICIÓN DEL SÍNDROME Y CONFERENCIAS DE CONSENSO INTERNACIONALES

La sepsis es un síndrome en respuesta a un proceso infeccioso grave, caracterizada por ser una respuesta inflamatoria sistémica desregulada que puede conducir a un daño tisular o a una situación de hipotensión persistente (1). Se considera una emergencia sanitaria, con gran repercusión en salud pública y que requiere atención médica inmediata.

El término sepsis deriva del griego antiguo *σῆψις*, que significa putrefacción. Galeno y Celso describieron los signos característicos de la inflamación, como vasodilatación periférica (enrojecimiento), fiebre (calor), dolor (dolor), aumento de la permeabilidad capilar (tumor) y disfunción orgánica (disminución de la función) (2).

Aunque la sepsis ha sido reconocida desde la antigüedad, es importante tener en cuenta que la comprensión y la terminología han evolucionado con el tiempo a medida que la medicina moderna ha ido avanzando. Destacados científicos, como William Osler (1849-1919), Hugo Schottmüller (1867-1936) y Roger C. Bone (1941-1997), han realizado valiosas contribuciones a la comprensión de la sepsis, centrándose en el papel crucial que desempeña la respuesta del organismo ante una infección (3-5).

La definición moderna de sepsis se ha establecido mediante Conferencias de Consenso Científico en las que grupos de trabajo formados por expertos y organizaciones de salud se coordinan para evaluar y actualizar la definición y los términos relacionados, con el objetivo de estandarizar la terminología y facilitar el diagnóstico, tratamiento e investigación.

La primera vez que se abordó de manera integral la definición de sepsis fue en el año 1991 en la Primera Conferencia de Consenso ACCP/SCCM, organizada por *American College of Chest Physicians (ACCP)* y *Society of Critical Care Medicine (SCCM)*. En esta reunión se acordaron y definieron los términos de bacteriemia, sepsis, sepsis grave, *shock* séptico y, asimismo, se incluyeron dos nuevos conceptos,

el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y el síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), con el objetivo de ofrecer una mejor identificación, diagnóstico y clasificación de la sepsis.

El término SRIS hace referencia a una inflamación generalizada ante una agresión o trastorno, como infección, isquemia, pancreatitis, politraumatismo, lesión orgánica o *shock* hemorrágico, entre otros, y se caracteriza por cuatro variables: temperatura ($> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$), frecuencia cardíaca (> 90 latidos/min), frecuencia respiratoria (> 20 respiraciones/min o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg) y recuento leucocitario (> 12.000 cel/ μL , < 4.000 cel/ μL o $> 10\%$ de desviación a la izquierda).

En este consenso se define conceptualmente la sepsis como la presencia de un SRIS inducido por una infección y que presenta más de uno de los cuatro criterios clínicos. De la misma manera, se definen los siguientes conceptos: sepsis grave (SG), definida como aquella complicada por disfunción orgánica, hipoperfusión tisular o hipotensión; *shock* séptico (SS) corresponde con el estadio más grave de sepsis, y que se caracteriza por la presencia de hipotensión persistente requiriendo de medidas terapéuticas como la fluidoterapia y/o administración de drogas vasopresoras; y SDMO se describe como la presencia de alteraciones en la función de múltiples órganos en un paciente gravemente enfermo que no es capaz de mantener la homeostasis sin intervención (5).

Estas definiciones fueron rápidamente acogidas y se utilizaron ampliamente tanto en la práctica clínica como en ensayos clínicos. No obstante, las definiciones adoptadas presentaban limitaciones, principalmente debido a la baja especificidad de los criterios para el reconocimiento de SRIS, el cual también puede manifestarse en otras enfermedades. Por lo tanto, el SRIS podría ser identificado en más del 80% de los pacientes al ingresar a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y en la mitad de los pacientes hospitalizados en planta (6,7).

En el año 2001, un grupo de expertos consideraron la necesidad de revisar y actualizar la definición y clasificación de sepsis. Como respuesta a esta necesidad, se convocó la Segunda Conferencia de Consenso SCCM/ACCP/ESICM/ATS/SIS, en la cual participó un comité formado por los dos organismos iniciales, ACCP y SCCM, junto con las sociedades *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), *American Thoracic Society* (ATS) y *Surgical Infection Society* (SIS). Se elaboró un documento basado en la experiencia clínica de los profesionales en el área, en el cual se amplió la lista de signos y síntomas de sepsis, se implementó la utilización

de biomarcadores como apoyo para la identificación y pronóstico y se llegó a la conclusión de mantener las definiciones previamente establecidas (8). Estos criterios fueron nuevamente revisados en los años 2004, 2008 y 2012 en las diferentes campañas *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), en las que participaron expertos y organizaciones internacionales y cuyo objetivo era proporcionar una serie de recomendaciones basadas en la evidencia científica y pautas en el manejo agudo de la sepsis y el *shock séptico* (9–11).

Las definiciones de sepsis, *shock séptico*, SRIS y los criterios de diagnóstico establecidos en las primeras dos conferencias de consenso prevalecieron durante años, pero con el paso del tiempo y conforme se tenía mayor conocimiento sobre la fisiopatología de la sepsis, cada vez más expertos en el campo llegaron a la conclusión de que estas definiciones presentaban aspectos “desactualizados, inexactos y confusos” y que los criterios clínicos de SRIS mostraban una baja especificidad para el diagnóstico de sepsis (12). Algunos autores como Vincent *et al.* (2) plantearon la necesidad de modificar la definición de sepsis para incluir la disfunción orgánica entre los criterios para la identificación de este síndrome y propusieron que la sepsis se definiese como “una respuesta sistémica a la infección con la presencia de algún grado de disfunción orgánica”.

Por tal motivo, en el año 2014, SCCM y ESICM reconocieron la necesidad de revisar las definiciones de sepsis y convocaron la Tercera Conferencia de Consenso SCCM/ESICM. El objetivo principal de esta conferencia fue realizar una revisión de las anteriores definiciones basándose en los conocimientos actuales de bioquímica, funciones orgánicas, inmunología, biología celular y circulación (13). También se evaluó la concordancia entre los criterios clínicos y su capacidad para predecir la evolución de la sepsis (14).

De acuerdo con las revisiones llevadas a cabo, la sepsis se define como “una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección”. Asimismo, se recomienda que esta nueva definición se denomine Sepsis-3, mientras que las definiciones previas de 1991 y 2001, sean reconocidas como Sepsis-1 y Sepsis-2, respectivamente. Por otro lado, se elimina el término SG, ya que se considera redundante con la nueva definición de sepsis. La gravedad de la disfunción orgánica se evalúa a través de sistemas de puntuación en función de hallazgos clínicos, datos de laboratorio o intervenciones terapéuticas. Para ello, se recomienda emplear la escala de puntuación *Sequential Organ Failure*

Assessment (SOFA) (15). Una puntuación de SOFA ≥ 2 indica la presencia de disfunción orgánica. También, se desarrolla una nueva escala de puntuación conocida como *quick SOFA* (qSOFA), que incorpora criterios clínicos de fácil y rápida medición a pie de cama, para facilitar la detección temprana de pacientes con probabilidad de presentar sepsis y precisar un nivel de vigilancia mayor (14).

En relación con el *Shock Séptico*, se define como una subcategoría de sepsis en la que las anomalías circulatorias, celulares y metabólicas profundas se asocian con un mayor riesgo de mortalidad y se proporcionan variables clínicas que ayudan a su identificación, como la medida de tensión arterial y de lactato sanguíneo (14).

La Tercera Conferencia de Consenso de Sepsis y *Shock Séptico* tuvo como objetivo principal reemplazar las definiciones anteriores y establecer nuevos criterios clínicos que fueran más coherentes con los estudios epidemiológicos y ensayos clínicos, facilitando el reconocimiento temprano y el manejo más oportuno de los pacientes con sepsis o aquellos en riesgo de desarrollarla (14). En la actualidad, la definición de Sepsis-3 sigue siendo empleada para el correcto diagnóstico y seguimiento del síndrome.

En la Tabla 1 se muestra la diferencia entre las tres definiciones de sepsis descritas en las Conferencias de Consensos.

Tabla 1. Definiciones de sepsis

Año	Conferencia	Término	Definición
1991	Conferencia de Consenso (Sepsis-1)	SRIS	<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura ($> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$) • Frecuencia cardiaca (> 90 latidos/min) • Frecuencia respiratoria (> 20 respiraciones/min o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg) • Recuento leucocitario (> 12.000 cel/μL, < 4.000 cel/μL o $> 10\%$ de desviación a la izquierda)
		Sepsis	SRIS + Infección.
		SG	Sepsis + disfunción orgánica, hipoperfusión tisular o hipotensión.
		SS	Sepsis + hipotensión persistente después de fluidoterapia.
		SDMO	Presencia de alterada disfunción orgánica en un paciente gravemente enfermo que no es capaz de mantener la homeostasis sin intervención.
2001	Conferencia Internacional sobre Definiciones de Sepsis (Sepsis-2)	-	<p>Sin cambios importantes en las definiciones, se mantienen las descritas en 1991.</p> <p>Se amplió la lista de signos y síntomas de sepsis.</p> <p>Se implementó la utilización de biomarcadores como apoyo para la identificación y pronóstico.</p>
2014-2015	Tercera Conferencia Internacional de Consenso en Sepsis y Shock Séptico (Sepsis-3)	Sepsis	<p>Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.</p> <p>Una puntuación de SOFA ≥ 2 indica la presencia de disfunción orgánica.</p> <p>Se desarrolla una nueva escala <i>qSOFA</i>.</p> <p>Desaparece el concepto SG.</p>
		SS	<p>Se considera una subcategoría de sepsis en la que las anomalías circulatorias, celulares y metabólicas profundas se asocian con un mayor riesgo de mortalidad.</p> <p>Variables clínicas: hipotensión persistente y lactato > 2 mmol/L.</p>

PaCO₂: Presión arterial de Dióxido de Carbono | *qSOFA*: quickSOFA | *SDMO*: síndrome de disfunción multiorgánica | *SG*: sepsis grave | *SOFA*: Sequential Organ Failure Assessment | *SRIS*: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica | *SS*: shock séptico.

Elaboración propia

1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

A diferencia de una infección localizada y sin complicaciones, la sepsis se caracteriza por un desequilibrio inmunológico entre reacciones proinflamatorias y antiinflamatorias (16). La respuesta del huésped frente a la infección no se limita únicamente a un proceso inmediato y local, más bien es un proceso complejo que ocurre en diferentes momentos y espacios, involucrando a varios tipos de células. Esta respuesta da lugar a las manifestaciones heterogéneas observadas en la sepsis. Un proceso clave sería la liberación de citoquinas inflamatorias, las cuales, a su vez, promueven la síntesis y liberación de nuevas citoquinas, lo que puede ocasionar daño en las células y los órganos (17).

Tradicionalmente, la sepsis se consideraba como una respuesta proinflamatoria sistémica a la infección, seguida de una fase de inmunosupresión caracterizada por anergia, linfopenia e infecciones secundarias. Sin embargo, los estudios recientes indican que las fases proinflamatoria e inmunosupresora pueden coexistir simultáneamente (Figura 1); la intensidad de ambas respuestas depende de múltiples factores, tales como la genética y las comorbilidades del huésped o la virulencia y la carga del patógeno (18).

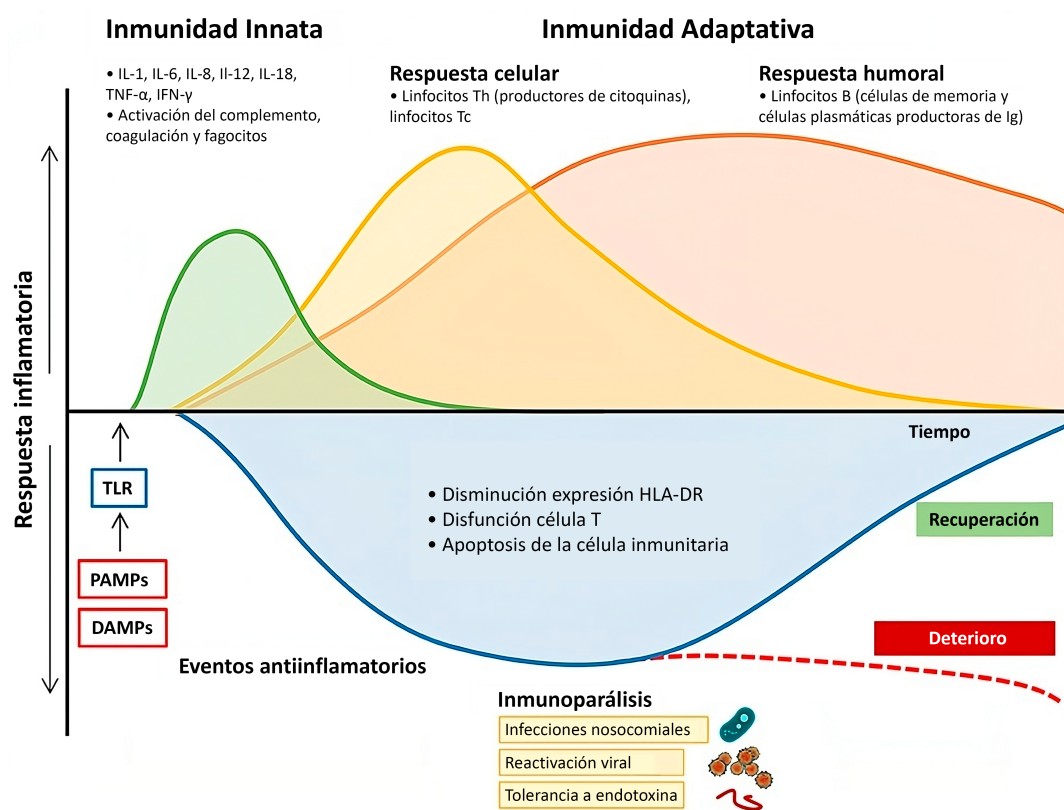


Figura 1. Cambios en la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria del sistema inmunológico durante el curso de la sepsis. Adaptado de Jarczak et al. (16)

La fase hiperinflamatoria temprana comienza con la respuesta inmune del huésped y el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (*Pathogen-Associated Molecular Patterns* o PAMPs) o con señales endógenas del huésped, como los patrones moleculares asociados a daño (*Danger-Associated Molecular Patterns* o DAMPs) liberados en situaciones de estrés inflamatorio (19). Este reconocimiento está mediado por los receptores reconocedores de patrones (*Pattern-Recognition Receptors* o PRRs) presentes en las células inmunitarias innatas (20). Según la localización de los PRRs, podemos encontrar los receptores tipo Toll (TLR), presentes en la superficie extracelular y que promueven la respuesta inflamatoria, y a los receptores tipo Nod (NLR), de localización citosólica y que estimulan la síntesis de citoquinas inflamatorias (21).

La unión de los PAMPs y DAMPs activa los PRRs (Figura 2), lo que a su vez da inicio a la transcripción de genes relacionados con la inflamación, el metabolismo celular y la inmunidad adaptativa (22). Los PRRs desencadenan una

cascada de señales, que mediada a través del factor de transcripción NF κ B, inducen la síntesis de citoquinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y diversas interleucinas (IL), como la IL-1 β , IL-12, IL-18 e interferones (IFN). A su vez, estas provocarán la activación de otras citoquinas, como la IL-6, IL-8 (16). Todo ello conduce a un estado inflamatorio con la activación de leucocitos, del complemento y de la coagulación, lo que contribuye a la disfunción endotelial, celular y cardiovascular que caracteriza a la sepsis (23).

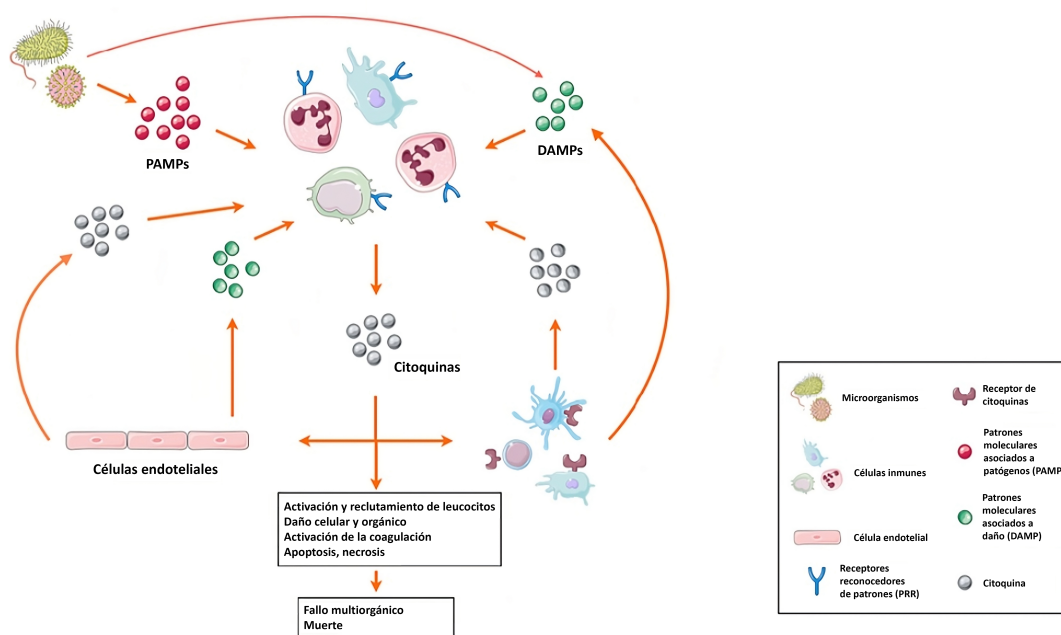


Figura 2. Cascada de citoquinas. Adaptado de Chousterman et al. (17)

En la coagulación, se produce una alteración en la expresión de diversas proteínas procoagulantes y anticoagulantes, como la trombomodulina, el factor tisular, el inhibidor del activador del plasminógeno 1 y la proteína C activada, entre otros. Esto da lugar a un estado procoagulante, caracterizado por la formación de trombos microvasculares y depósitos de fibrina, la generación de trampas extracelulares de neutrófilos (*Neutrophil Extracellular Traps* o NET) y la lesión endotelial (24). La coagulación intravascular diseminada que puede manifestarse en los pacientes sépticos, se origina a partir de una activación desmedida y deletérea de la coagulación, de la agregación plaquetaria y del daño endotelial. Se trata de un síndrome adquirido caracterizado por la activación de los factores de la

coagulación como resultado de un daño en el lecho microvascular, lo que puede llevar a la disfunción orgánica según su magnitud (25).

Las NETs son estructuras compuestas por una malla de fibras de ADN que encierran histonas y proteínas antimicrobianas. Durante la inflamación, los neutrófilos liberan estas al espacio extracelular. Si bien las NETs desempeñan un papel fundamental en la defensa contra infecciones al contribuir a la eliminación de patógenos, es importante destacar que niveles elevados de NET en circulación pueden tener consecuencias opuestas, pudiendo dar lugar a una respuesta inflamatoria excesiva, lo que a su vez podría causar daño en los tejidos del huésped y empeorar su situación clínica (26).

La activación del complemento es una de las características de la sepsis y ocurre inmediatamente después de la exposición a PAMP y DAMP. Esta activación conlleva a la generación de péptidos como el C5a. El péptido C5a es un mediador de la respuesta inflamatoria y actúa como un potente quimioatrayente para neutrófilos, monocitos y macrófagos. En los neutrófilos, el C5a estimula la generación de especies reactivas de oxígeno y la liberación de enzimas de gránulos, las cuales podrían tener un importante papel en el daño tisular inflamatorio. Además, el C5a promueve la síntesis y liberación de citoquinas proinflamatorias, amplificando así la respuesta inflamatoria (24).

La fase inmunosupresora es el resultado de un proceso complejo y multifactorial derivado del agotamiento de las células inmunitarias. Este agotamiento es debido a eventos apoptóticos descontrolados, que actúan como el mecanismo principal de la supresión inmunitaria inducida previamente por la sepsis (21), y que afecta tanto a la inmunidad innata como a la adquirida (19).

La inmunosupresión ocurre tanto en las etapas tempranas de la sepsis como en las tardías. En las primeras etapas se observa tanto un agotamiento de linfocitos T y B como un aumento en la tasa de apoptosis de las células presentadoras de antígenos y, por lo tanto, una disminución en la producción de citoquinas proinflamatorias. La linfopenia y la disminución de los niveles de inmunoglobulinas se asocian con un incremento de la mortalidad (16).

La mortalidad durante la última etapa se debe a la prolongada inmunosupresión, lo que aumenta la susceptibilidad de los pacientes a infecciones

secundarias, como infecciones nosocomiales, patógenos oportunistas e incluso la reactivación viral. Esta condición puede conducir al daño y/o fallo orgánico (21).

1.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS

A pesar de los avances terapéuticos de la medicina, la sepsis continúa siendo un problema sanitario de gran relevancia, que presenta una alta incidencia, morbilidad, tasa de mortalidad, demanda de recursos y consecuencias sanitarias y económicas significativas.

En el año 2017, durante la 70.^a Asamblea Mundial de la Salud, se aprobó una histórica resolución que tenía como objetivo mejorar la prevención, el diagnóstico y el manejo clínico de la sepsis. En esta asamblea también instó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a poner en conocimiento las repercusiones de la sepsis en la salud pública. Asimismo, se indica a la OMS que debe apoyar a los Estados Miembros para definir y aplicar normas y directrices, así como desarrollar infraestructuras, capacidades de laboratorio, estrategias y herramientas necesarias para determinar la morbilidad y mortalidad debidas a la sepsis y reducir su incidencia (27).

La sepsis no hace distinción de edad ni género, pero se observa que afecta de manera desproporcionada a poblaciones vulnerables, como mujeres embarazadas, neonatos, ancianos, enfermos crónicos e inmunodeprimidos. Asimismo, en entornos con bajos recursos de atención de la salud, las tasas de incidencia y morbimortalidad son más elevadas en comparación con los países que cuentan con sistemas de salud más desarrollados (27).

En un estudio reciente, llevado a cabo por Rudd *et al.* (28), se analizó el impacto global de la sepsis en diferentes poblaciones y contextos de atención médica. Los investigadores utilizaron datos recopilados en el *Global Burden of Disease* (GBD), correspondientes a la edición del año 2017 (29), para analizar la incidencia y mortalidad de la sepsis a nivel global, regional y nacional. Esta investigación ha sido pionera en emplear datos multinacionales para generar estimaciones mundiales de la sepsis. En ella, se recogieron datos de 195 países y territorios, 282 causas subyacentes de muerte en ambos sexos y 23 grupos de edad entre 1990 y 2017.

Según los resultados obtenidos en este estudio, en el año 1990 se registraron 60,2 millones de casos de sepsis, con una incidencia global de 1074,7 por cada 100.000 habitantes. En el año 2017 se estimaron 48,9 millones de casos incidentes de sepsis en todo el mundo, con una incidencia estandarizada por edad de 677,5 por cada 100.000 habitantes. Esto representa una reducción de la incidencia del 37% durante el mencionado periodo 1990-2017 (Figura 3). La incidencia global según el género mostró que fue mayor entre las mujeres, con una tasa de 716 por cada 100.000, frente a los hombres que presentaron una tasa de 642 por 100.000 (28).

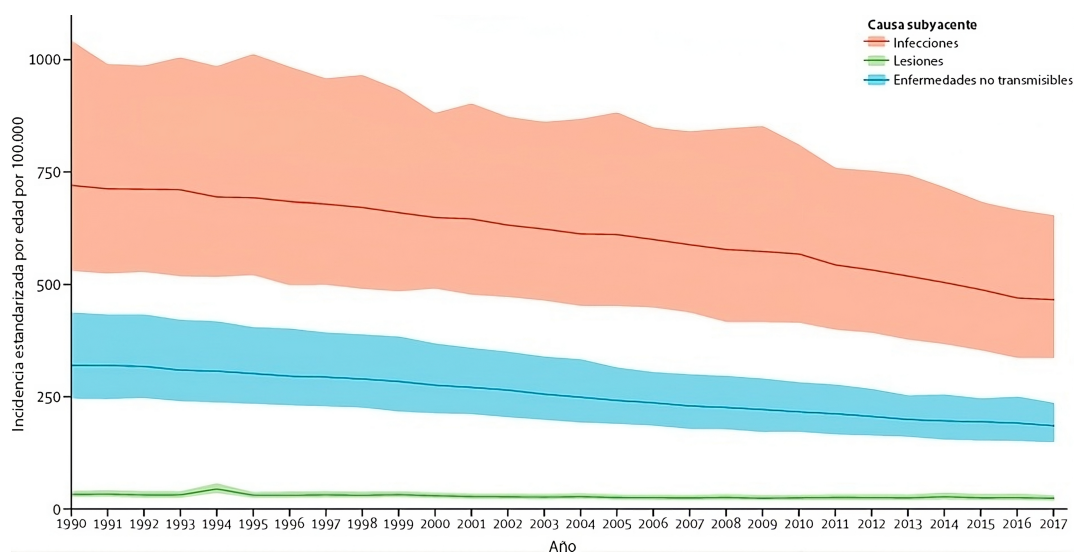


Figura 3. Incidencia global de la sepsis estandarizada por edad por 100.000 habitantes, para ambos sexos y por categoría de causa subyacente, 1990-2017. Adaptado de Rudd et al. (28)

En relación con la mortalidad global, se estimaron 15,7 millones de muertes relacionadas con la sepsis en el año 1990, mientras que en 2017 se registraron 11 millones de muertes. Estos resultados indican que en el periodo estudiado la mortalidad se redujo en un 52,8%. Asimismo, se observó que la mortalidad por sepsis fue mayor entre los hombres, con una tasa de 164 por 100.000, en comparación con las mujeres, que fue de 134 por 100.000 (28). En relación con la mortalidad hospitalaria, las estimaciones realizadas oscilan entre el 20% y el 30% (27).

Por otro lado, en cuanto al porcentaje de todas las muertes relacionadas con la sepsis en el año 2017 por cualquier causa y por grupo de edad (Figura 4), se

observa que el punto más alto se alcanzó en la primera infancia, seguido de una disminución durante la edad adulta y un aumento posterior entre los ancianos (28).

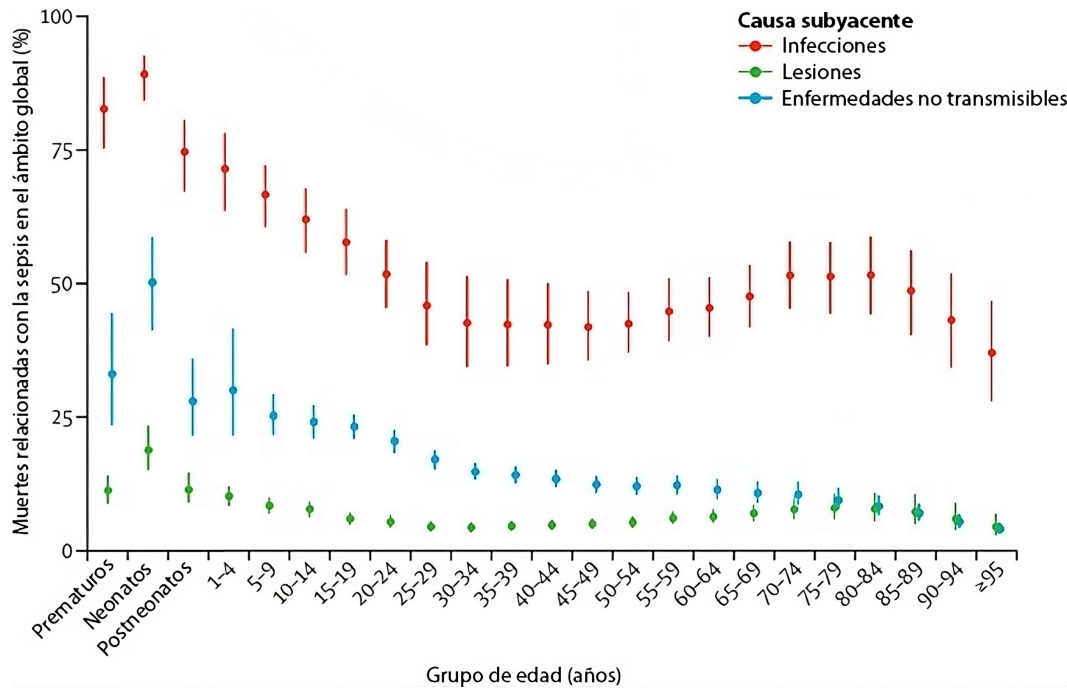


Figura 4. Porcentaje de todas las muertes relacionadas con sepsis en cada categoría de causa básica, por grupo de edad y para ambos sexos, en 2017. Adaptado de Rudd et al. (28)

A su vez, se observó que la incidencia de sepsis y la mortalidad variaron sustancialmente en todas las regiones, siendo mayores en el África subsahariana, Oceanía y el sur, este y sudeste de Asia (Figura 5).

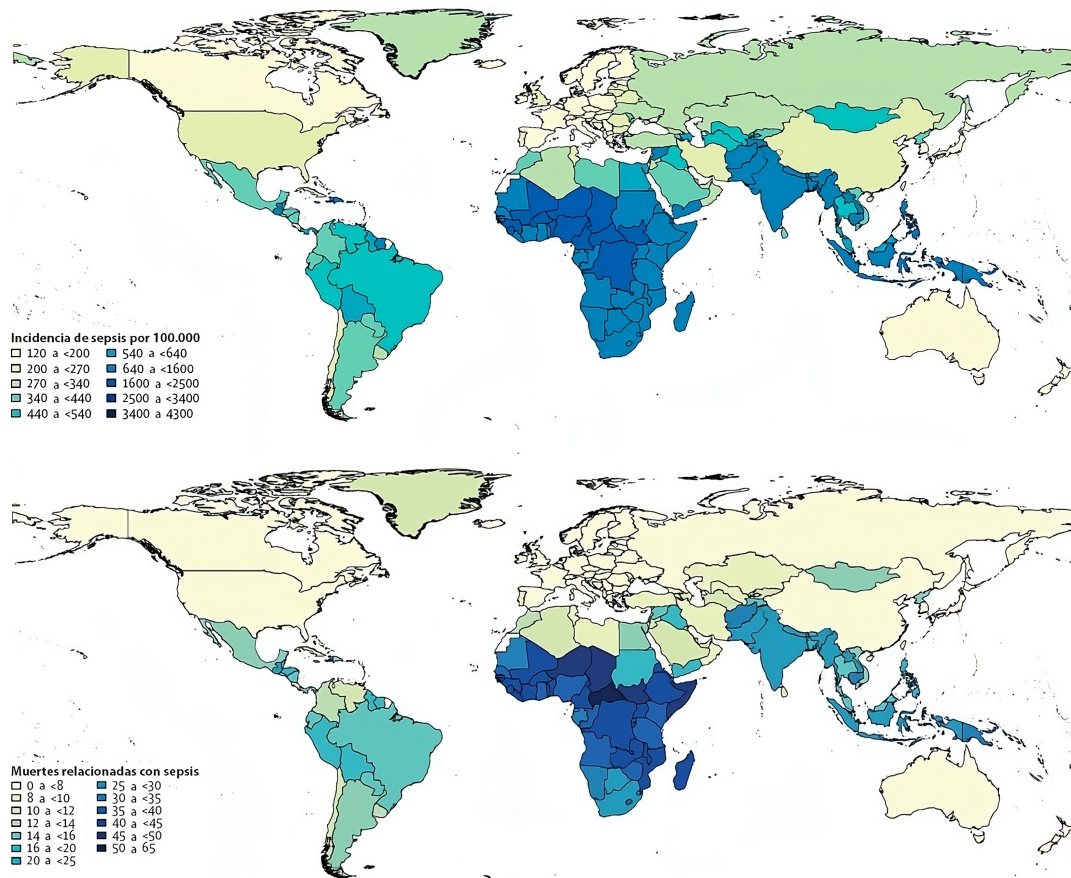


Figura 5. Incidencia (arriba) y mortalidad (abajo) de la sepsis a nivel global en 2017. Adaptado de Rudd *et al.* (28)

Además, la sepsis conlleva un impacto económico significativo, con un coste promedio estimado de 32.000 dólares por paciente. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estas estimaciones se basaron en datos de países con altos ingresos (30).

Existen diversas investigaciones que estudian los datos en España. Según el estudio realizado por Bouza *et al.* (31), entre 2006 y 2011 se observó una incidencia global por sepsis de 87 casos por cada 100.000 habitantes, con una edad promedio de 65 años, y en la que más de la mitad de los casos eran hombres (58%). Durante el periodo analizado, hubo un aumento significativo en la incidencia, pasando de 63,91 casos por cada 100.000 habitantes en 2006 a 105,51 casos por 100.000 habitantes en 2011 (Figura 6).

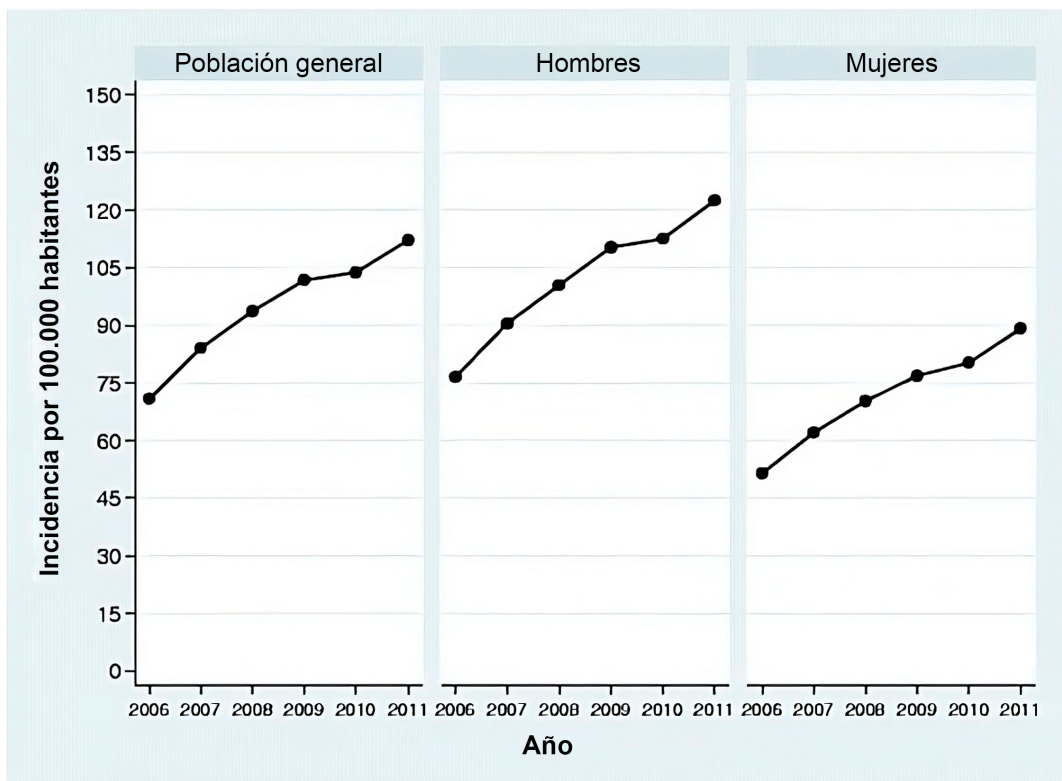


Figura 6. Incidencia nacional ajustada por edad de sepsis grave en España de 2006 a 2011. Adaptado de Bouza et al. (31)

En cuanto a la mortalidad, la tasa global de mortalidad por sepsis en España durante este mismo periodo fue de 37,1 casos por cada 100.000 habitantes, siendo mayor en hombres que en mujeres. La tasa de letalidad ajustada por edad y a lo largo del tiempo mostró una disminución significativa, al pasar de 49,3% en 2006 a 41,9% en 2011 (Figura 7). La mortalidad hospitalaria fue del 43% y se observó que estaba asociada con factores como la edad, el sexo, las comorbilidades y las disfunciones orgánicas, entre otros (31).

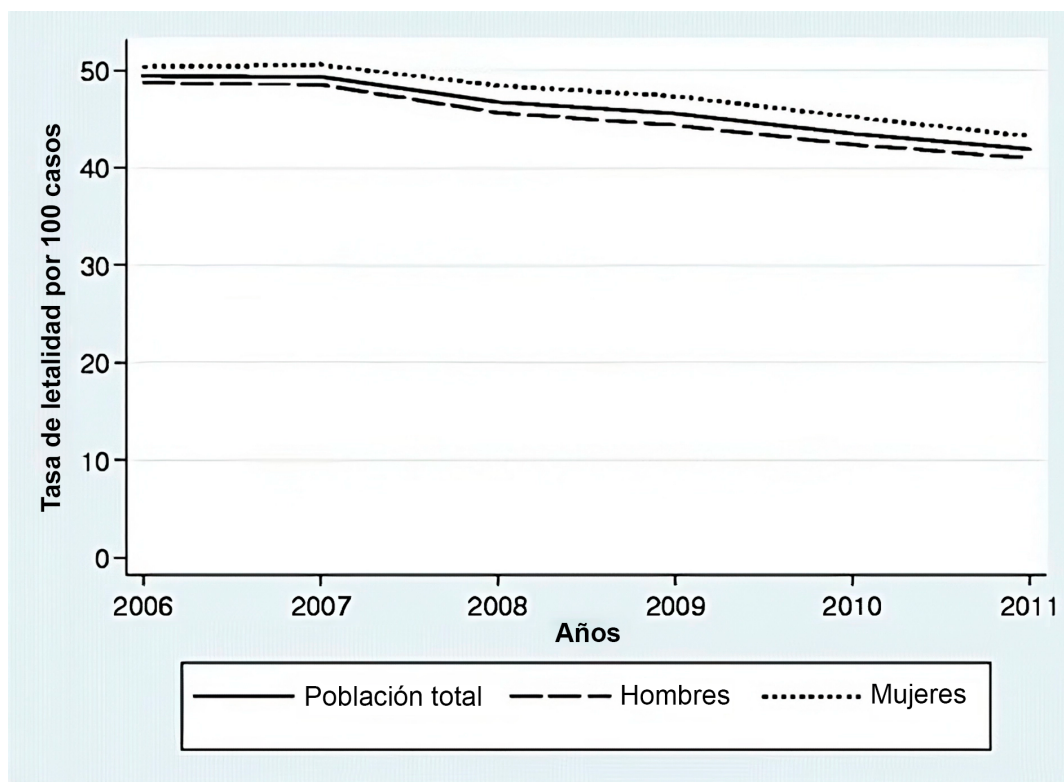


Figura 7. Tasas de letalidad de sepsis ajustadas por edad en España en el periodo 2006-2011. Adaptado de Bouza et al. (31)

La sepsis es una de las principales causas de muerte en pacientes hospitalizados, pues representa aproximadamente 1 de cada 5 ingresos en la UCI y es la primera causa de muerte en las unidades UCI no coronarias (32). Azkárata *et al.* (33), realizaron un estudio para analizar la epidemiología de la sepsis en la UCI de un hospital universitario durante el periodo 2008-2013. Durante esta investigación, se observó un aumento progresivo en el número de pacientes ingresados en la UCI por sepsis. Sin embargo, a pesar de este aumento, se evidenció un descenso significativo a lo largo del tiempo, tanto en la tasa de mortalidad hospitalaria como en la mortalidad en la UCI. Los investigadores asocian este descenso a las campañas educativas sobre el manejo de la sepsis y a la creación e implementación de Código Sepsis con equipos multidisciplinares.

En el estudio realizado por Darbà y Marsà (34) se analizó la incidencia, mortalidad y coste económico de la sepsis en España durante el periodo 2008-2017. Al igual que en estudios previos, se observó un aumento de la sepsis, que se incrementó en 2,7 veces entre los años 2008 y 2017, alcanzando una incidencia

hospitalaria de 5,7 por 10.000 habitantes en 2017. En relación con la mortalidad, se registró una tasa del 23,2-35% para la sepsis y del 42,9% para SS en 2017, y también se evidenció una disminución a lo largo del tiempo. En cuanto al aspecto económico, los costes sanitarios oscilaron entre 6.664 euros y 11.359 euros por paciente, según la gravedad de la sepsis.

1.4. ESCALAS PRONÓSTICAS

Las escalas pronósticas constituyen una herramienta clínica ampliamente utilizada en diferentes áreas médicas. Se basan en sistemas de puntuación en los que combinan datos de los pacientes fácilmente medibles y proporcionan una puntuación única (35).

Durante las últimas décadas, se han desarrollado sistemas de puntuación para pacientes en la UCI. Estas escalas permiten evaluar la gravedad de la enfermedad y proporcionan una estimación de la mortalidad hospitalaria, lo que permite focalizar la atención en aquellos pacientes que presenten un mayor compromiso vital y ayudar al clínico en la toma de decisiones (36–38).

Las principales escalas utilizadas en pacientes críticos pueden clasificarse en dos categorías: por un lado, las específicas para un órgano o patología, como la escala de Glasgow, y por otro lado, las genéricas, que se pueden aplicar a todos los pacientes de la UCI (39).

Las escalas genéricas se pueden dividir en distintos grupos: aquellas que evalúan la gravedad de la enfermedad en el momento del ingreso y se utilizan para predecir el resultado (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*, APACHE; *Simplified Acute Physiology Score*, SAPS; y *Mortality Probability Model*, MPM), las que analizan la presencia y gravedad de la disfunción orgánica (*Multiple Organ Dysfunction Score*, MODS; y SOFA), y las escalas que determinan la carga de trabajo de enfermería (*Therapeutic Intervention Scoring System*, TISS; y *Nine Equivalents of Nursing Manpower Use Score*, NEMS) (39).

A continuación, se describen algunas de las escalas pronósticas más utilizadas en la UCI:

- APACHE. La escala APACHE fue desarrollada en la década de 1980 como un sistema de clasificación de la gravedad de la enfermedad. Esta

escala contempla 12 variables fisiológicas, la edad y el estado de salud previo (40). Con el paso del tiempo, se ha actualizado y expandido, llegando a contener actualmente 34 variables. La escala de gravedad APACHE II es la más comúnmente utilizada (35).

- SAPS. También fue desarrollada en la década de 1980 y contiene variables fisiológicas y la edad para predecir el riesgo de muerte en pacientes de la UCI (41). A lo largo del tiempo se han ido incluyendo nuevas variables, hasta llegar a las 20 actuales. A diferencia de otros sistemas de puntuación, SAPS 3 incorpora ecuaciones para predecir la mortalidad hospitalaria en siete regiones geográficas distintas (39).
- MPM. La escala MPM está diseñada para pacientes que permanecen en UCI más de 24 horas y se basa principalmente en el estado del paciente antes que comience la atención en la UCI. El primer MPM se desarrolló en 1985 a partir de datos de pacientes críticos y constaba de 7 variables a la admisión y 7 variables a las 24 horas (42). A diferencia de SAPS y APACHE, cada variable se designa como presente o ausente y se le otorga la puntuación de 1 ó 0, respectivamente. Con el tiempo se revisó y actualizó, pasando a tener 16 variables, incluidos 3 parámetros fisiológicos (39).
- SOFA. La escala SOFA se desarrolló en 1994 durante una conferencia de consenso organizada por la ESICM. Se seleccionaron seis sistemas de órganos y cada uno de ellos se puntúa de 0 a 4 según su función normal o disfunción orgánica, respectivamente (15). A diferencia de otras escalas, la puntuación SOFA utiliza una variable relacionada con el tratamiento (39). En la definición de Sepsis-3 se recomienda emplear esta escala para evaluar la gravedad de la disfunción orgánica (14).

Las escalas pronósticas permiten obtener una puntuación que refleja la gravedad de la enfermedad por la que el paciente ingresó en la UCI. Además, pueden estandarizarse, lo que posibilita la comparación entre pacientes. Por lo general, una puntuación más alta indica mayor gravedad de la enfermedad. Sin embargo, existen ciertos estados de enfermedades asociados con una elevada alteración fisiológica, como los producidos tras una intervención quirúrgica o por

una cetoacidosis diabética, que pueden dar una puntuación alta y no siempre implican una elevada mortalidad (37). Los sistemas de puntuación pueden ser útiles para estratificar el riesgo que presentan los pacientes con sepsis (43).

Aunque los sistemas de puntuación son herramientas útiles, presentan ciertas limitaciones. Estas escalas evalúan la gravedad de la enfermedad y la probabilidad de la mortalidad hospitalaria, pero no tienen capacidad de la predicción individual. Otra limitación es su aplicabilidad en poblaciones que no fueron incluidas en los estudios originales (44).

1.5. BIOMARCADORES DE RESPUESTA INFLAMATORIA E INFECCIÓN

En este apartado revisamos los biomarcadores ampliamente evaluados e integrados en la práctica asistencial para el diagnóstico y manejo de la sepsis.

1.5.1. Definición y características de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección

Un biomarcador es “una característica medible y evaluada objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, de un proceso patológico o de la respuesta farmacológica a una intervención terapéutica” (45).

Los biomarcadores son herramientas valiosas con diversas aplicaciones en la práctica clínica, como la identificación de pacientes con enfermedades o condiciones anormales, la determinación del estadio, el pronóstico de las enfermedades y el seguimiento de la respuesta a tratamientos terapéuticos, entre otras (45).

Las manifestaciones clínicas de los procesos infecciosos son a menudo inespecíficas y variables, lo que dificulta la detección temprana de estos pacientes (46). Por esta razón, en el contexto de la sepsis, el uso de biomarcadores resulta de gran utilidad, ya que pueden indicar la existencia, gravedad y naturaleza de la infección, permitiendo distinguir entre infecciones bacterianas, víricas o fúngicas, así como entre la sepsis sistémica y una infección local. Un diagnóstico precoz y la evaluación del grado de la gravedad son importantes para iniciar rápidamente un tratamiento adecuado y específico, lo cual influirá en la evolución y el pronóstico de la enfermedad (47).

Según Julián-Jiménez *et al.* (48), al biomarcador ideal de respuesta inflamatoria e infección (BMRIeI) se le debería requerir las siguientes capacidades:

1. Establecer un diagnóstico precoz, incluso antes de que aparezcan los signos y síntomas de una infección bacteriana grave, como hipotensión, hiperlactacidemia o disfunción orgánica. Esto aumentaría la seguridad y reduciría el tiempo necesario para diagnosticar la sepsis, permitiendo así un inicio más temprano de las medidas terapéuticas adecuadas.
2. Cuantificar la gravedad y estratificar el riesgo, identificar a los pacientes con infección grave con la máxima sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP), y descartar los casos con riesgo de mala evolución con la mayor especificidad y valor predictivo negativo (VPN).
3. Monitorizar la evolución de la infección bacteriana y su respuesta al tratamiento, proporcionando información para guiar la terapia antibiótica (indicación, cese o cambio del antibiótico) (48).

El punto de corte o *cutoff* que se establezca para cada BMRIeI dependerá de la situación clínica, del tipo de paciente, del foco de la infección y del rendimiento diagnóstico deseado (sensibilidad, especificidad, VPN y VPP) para tomar una decisión determinada (46).

En una revisión realizada en el año 2020, Pierrakos *et al.* (49) encontraron un total de 258 BMRIeI en los 5.367 estudios que investigaban la relación entre la sepsis y dichos biomarcadores. En comparación con la revisión que realizaron en 2010, se identificaron 80 biomarcadores nuevos. De entre todos los biomarcadores, la procalcitonina (PCT) y la proteína C reactiva (PCR) fueron los más utilizados y estudiados. Los biomarcadores se clasificaron en función de si fueron evaluados por su valor diagnóstico, por su valor pronóstico o si se compararon con PCT y/o PCR para el diagnóstico de la sepsis. Los autores concluyeron que, a pesar de seguir descubriéndose nuevos BMRIeI, el ritmo es más lento que en el pasado y que es necesario evaluar mejor el papel clínico de muchos de ellos. Además, sugieren que la medición simultánea de varios biomarcadores puede ser beneficiosa para subsanar las limitaciones de un solo biomarcador. También destacan que la combinación de biomarcadores con escalas clínicas puede ser particularmente útil

en el diagnóstico de la sepsis y en la estratificación del riesgo de pacientes con sepsis.

La naturaleza de los biomarcadores es muy diversa, e incluye citoquinas, proteínas de fase aguda, factores de la coagulación, daño endotelial, disfunción orgánica, receptores solubles y receptores de superficie celular, entre otros (46).

En el consenso de definición de Sepsis-3, el grupo de trabajo destacó la existencia de diversos biomarcadores capaces de identificar una disfunción hepática y renal o coagulopatía antes que SOFA, pero requerían de una validación más extensa previo a su incorporación en los criterios clínicos que describen la sepsis (14). Posteriormente, en las pautas de las campañas SSC para el manejo de la sepsis, se menciona la incorporación de biomarcadores de sepsis como un complemento de la evaluación clínica para guiar la terapia antibiótica pero no para establecer el diagnóstico o pronóstico (50).

1.5.2. Clasificación de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección y utilidades relevantes

En la Tabla 2 se muestran los BMRIeI más destacados junto con sus utilidades más relevantes en pacientes con sepsis (46,49,51).

Tabla 2. Clasificación y utilidades de los biomarcadores

BMRIeI	Capacidad diagnóstica ¹	Capacidad pronóstica ²	Otras ³	Comentarios
Citoquinas				
IL-6	+++	+++	+	Se ha relacionado con gravedad, mala evolución y mortalidad a los 28-30 días, sepsis neonatal y pediátrica
Proteínas de fase aguda				
PCR	+++	++	+	Se ha relacionado con infección bacteriana, sepsis, mala evolución, mortalidad y como guía de tratamiento de antibióticos. Tiene menor sensibilidad y especificidad que PCT.
PCT	+++++	++++	+++	Se ha relacionado con infección bacteriana, sepsis, mala evolución, mortalidad y guía de tratamiento antibiótico. Sensibilidad y especificidad > 90% según punto de corte. Utilidad de determinaciones seriadas y medición del aclaramiento. Es el biomarcador con mayor poder diagnóstico.
Receptores de superficie celular y formas solubles				
sTREM1	++	+++	+	Se ha relacionado con gravedad y mortalidad a los 28 días. Tiene menor poder predictivo que PCT.
CD64	+++	++	+	En sepsis frente a SRIS con sensibilidad y especificidad > 90%. Correlación con APACHE II y SOFA.
Presepsina	+++	+++	+	Se ha relacionado con diagnóstico temprano, estratificación del riesgo y pronóstico de la sepsis.
Daño vascular endotelial y/o vasodilatación				
Neopterin	+	++	++	Se relaciona con infección vírica y mortalidad a los 28 días. Orientación etiológica en neumonía adquirida en la comunidad.
MR-proADM	+	+++++	+	Se ha relacionado con la gravedad y mortalidad de la sepsis. Asociación con escalas pronósticas de gravedad. Es el biomarcador con mayor poder pronóstico de mortalidad.
Otros biomarcadores				
Pancreatic Stone Protein	++++	++++	+	Se ha relacionado con el diagnóstico temprano, la estratificación de los pacientes según la gravedad de la enfermedad y el pronóstico de la sepsis.
Lactato	-	+++++	+	Es considerado el mejor biomarcador de hipoperfusión e hipoxia tisular. Se ha relacionado con una mala evolución, con la gravedad y mortalidad de la sepsis.

MR-proADM: región media de la proadrenomedulina | APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II | BMRIeI: biomarcador de respuesta inflamatoria e infección | IL: interleucina | PCR: proteína C reactiva | PCT: procalcitonina | PSP: Protein Stone Protein | SOFA: Sequential Organ Failure Assessment | SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica | sTREM-1: soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1.

Valoración estimada (-, +, ++, +++, +++++, ++++++).

¹Capacidad diagnóstica de infección bacteriana y/o sepsis sobre infección viral y otras causas de SRIS.

²Capacidad pronóstica de mala evolución, desarrollo de sepsis grave o shock séptico y mortalidad.

³Otras utilidades, como monitorización clínica o guía de terapia antibiótica.

Adaptado de Julián-Jiménez et al. (46), Pierrakos et al. (49) y Eggimann et al. (51).

1.5.3. Cinética de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección

La utilidad de los BMRIeI viene condicionada por su propia cinética, es decir, por el tiempo que tarda en alcanzar su concentración máxima en sangre y el tiempo que requiere en volver a sus concentraciones normales, ambos ligados a la vida media del biomarcador (46). La Figura 8 representa la secuencia de liberación de diversos biomarcadores en respuesta a la agresión bacteriana.

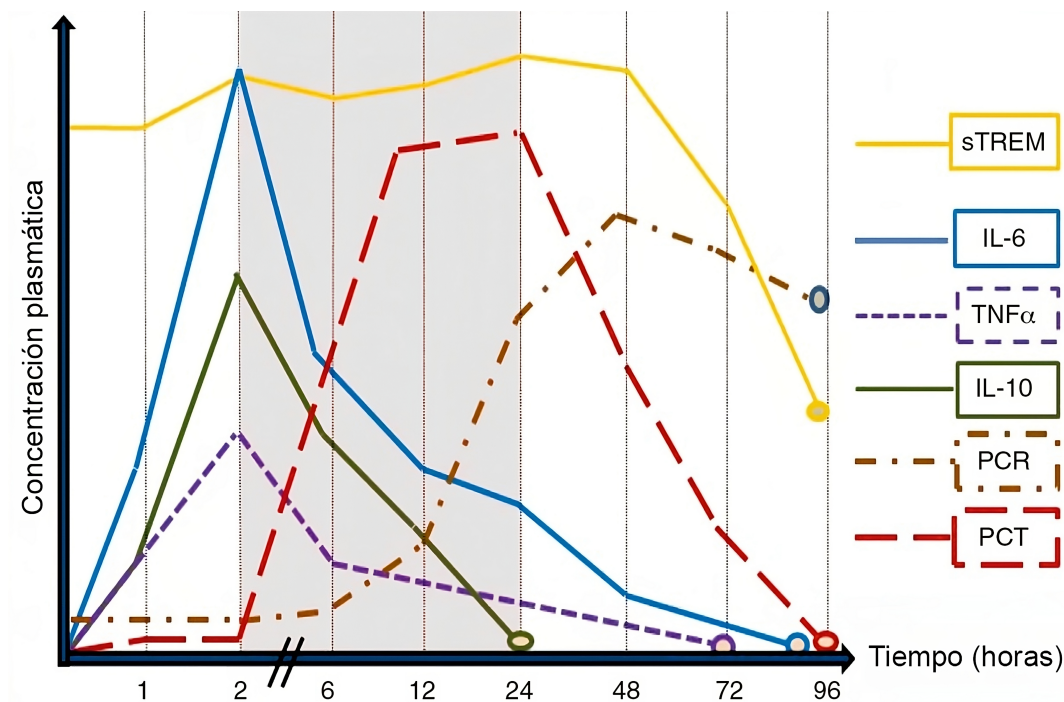


Figura 8. Cinética de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección. Adaptado de Julián-Jimenez et al. (46)

Se observa que TNF, IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10 son los primeros en aparecer en sangre, alcanzando su máxima concentración a las 2-3 horas. Sin embargo, su aplicación se ve limitada debido que presentan una baja estabilidad biológica y una vida media corta (52).

Los niveles de PCT comienzan a elevarse a las 2-6 horas después del estímulo bacteriano y alcanzan su pico máximo a las 12-36 horas, debido a su semivida de 20-30 horas. Se considera que una disminución de entre el 30% y el 50% en los niveles de PCT en sangre indica que el estímulo ha cesado o que el proceso de infección se encuentra en proceso de resolución (53).

PCR presenta una cinética más lenta que PCT; comienza a elevarse a las 12 horas y alcanza su pico a las 48 horas (46).

En cambio, *soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1* (sTREM-1) muestra un patrón de respuesta más variable a partir de 2 o 3 horas, pero puede mantenerse elevado durante varios días, lo que condiciona su utilidad en el diagnóstico temprano (54).

La cinética del lactato, se ve afectada por la presencia o no de hipoperfusión e hipoxia. Cuando sus niveles se elevan, generalmente indican la existencia de disfunción orgánica y, por lo tanto, tampoco es útil para un diagnóstico precoz (55).

1.5.4. Biomarcadores clásicos

Los biomarcadores clásicos más representativos y de mayor implantación en la práctica clínica para el manejo del paciente con sospecha y diagnóstico de sepsis son PCT, PCR y lactato.

1.5.4.1. *Proteína C reactiva*

PCR es una proteína plasmática circulante, compuesta por 5 subunidades de 23 kDa. Se une a la fosfocolina expresada en la superficie de las células moribundas o muertas, así como a ciertos tipos de bacterias, con el objetivo de activar el sistema del complemento a través de la vía del complejo C1Q (56). Es sintetizada en los hepatocitos en respuesta a diversos tipos de inflamación aguda, tales como infecciones víricas y bacterianas localizadas, así como otros procesos inflamatorios no infecciosos. Su síntesis está estimulada por citoquinas, como IL-6, IL-1 y TNF (57).

PCR está involucrada en diferentes funciones inmunológicas, entre las que destacan iniciar la opsonización, dar comienzo a la fagocitosis y activar el complemento, los neutrófilos, los monocitos y los macrófagos. Por lo tanto, es un marcador útil de la reacción de fase aguda, ya que responde rápidamente al proceso inflamatorio en el reconocimiento de microorganismos y de tejidos necrosados (58).

Durante décadas PCR ha sido un biomarcador de referencia de respuesta inflamatoria sistémica (46). Sin embargo, presenta varias limitaciones que afectan a su capacidad diagnóstica y pronóstica en casos de infección. Entre sus debilidades se encuentra su cinética, que es más lenta que la de PCT, lo que reduce su utilidad

en el diagnóstico agudo inicial. Además, el hígado continúa sintetizando esta proteína durante varios días, incluso después de que el estímulo haya cesado, por lo que puede estar elevada aunque la infección esté en remisión. Otra limitación es que diversos procesos inflamatorios, tanto agudos como crónicos, también pueden incrementar sus concentraciones, disminuyendo de este modo su sensibilidad y especificidad. En consecuencia, su utilidad como biomarcador para diagnosticar y pronosticar infecciones es insuficiente (46).

No obstante, se han llevado a cabo investigaciones que estudian la combinación de PCR con otros biomarcadores y escalas pronósticas de gravedad y sugieren que su uso combinado podría incrementar su valor predictivo (59).

Por otro lado, la determinación seriada de PCR puede proporcionar información valiosa para evaluar la respuesta individual de un paciente a la terapia. Los cambios en los niveles de PCR en suero durante las primeras 48 horas después de iniciar el tratamiento antibiótico pueden ser útiles para evaluar la respuesta a la terapia antimicrobiana inicial (60).

1.5.4.2. *Procalcitonina*

PCT es la precursora polipeptídica de la calcitonina, una hormona que participa en la homeostasis del calcio y fósforo, sintetizada en las células C de la glándula tiroides y en las células neuroendocrinas del pulmón (células de Kultschitzky) (46).

En condiciones normales, PCT es sintetizada en la glándula tiroides a partir del gen CALC-1, localizado en el cromosoma 11. El producto sintetizado a partir del ARNm se conoce como preprocalcitonina y está formado por 141 aminoácidos. Posteriormente se fragmenta dando lugar a la procalcitonina, que consta de 116 aminoácidos. Finalmente, se divide en 3 moléculas distintas: la calcitonina activa, katalcitonina y procalcitonina N-terminal (NPCT) (61). Prácticamente toda la procalcitonina formada en las células C se convierte en calcitonina, de modo que no se libera a la circulación sanguínea.

Por lo tanto, en individuos sanos la concentración plasmática de PCT es casi indetectable, presentando un valor promedio de 0,038 ng/mL en mujeres y 0,043 ng/mL en hombres. Se establece como valores normales una concentración inferior a 0,05 ng/mL (62).

Sin embargo, en situaciones de infección bacteriana y sepsis, la liberación inflamatoria de PCT ocurre de forma independiente. Esto se debe a que diversos tejidos, además del tiroides y los pulmones, pueden producir PCT. Durante la inflamación, PCT se produce principalmente por dos mecanismos alternativos: la vía directa inducida por lipopolisacáridos (LPS) u otras endotoxinas microbianas y la vía indirecta estimulada por diversas citoquinas proinflamatorias (63). Se ha observado que estas citoquinas y endotoxinas inhiben el proceso de conversión de PCT en calcitonina, lo que resulta en un aumento específico de su concentración (64). Por otro lado, el IFN- γ liberado durante las infecciones víricas disminuye los niveles de PCT, lo que la convierte en un biomarcador más específico de infección bacteriana (65).

Además, gracias a su particular cinética (detección plasmática a las 2-6 horas tras el estímulo bacteriano) resulta de utilidad para un diagnóstico precoz de los pacientes en quienes se sospecha la presencia de una infección bacteriana (46).

Otra característica interesante de PCT es que su capacidad diagnóstica y predictiva se mantiene en los enfermos con cirrosis, oncohematológicos, neutropénicos, de edad avanzada y que padecen enfermedades autoinmunes (46).

Sin embargo, existen ciertas situaciones no infecciosas en las que PCT puede incrementar su concentración plasmática, como en traumatismos, cirugías, quemaduras, carcinoma medular de tiroides o cáncer de pulmón de células pequeñas (66). Además, es importante destacar que su concentración puede elevarse en situaciones fisiológicas, como ocurre durante las primeras horas de vida de los neonatos (67).

Otra limitación que presenta PCT es que sus niveles se ven influenciados por la función renal (68). Esto se debe tener en consideración, dado que la sepsis sigue siendo la principal causa de insuficiencia renal aguda entre los pacientes críticos (69). Según Suberviola *et al.* (70), la medición seriada en el tiempo podría subsanar esta limitación.

En cuanto al valor pronóstico de PCT en pacientes críticos con sepsis o *shock* séptico, existen discrepancias en la bibliografía científica. Mientras que algunos estudios han descrito una asociación entre concentraciones elevadas de PCT y un mayor riesgo de una evolución desfavorable de la enfermedad (71,72), otros trabajos no han llegado a estas mismas conclusiones (73,74).

Otro aspecto a valorar es la variación entre dos concentraciones seriadas de PCT, ya que puede proporcionar información sobre la progresión de la respuesta inflamatoria y la infección, indicando si realmente existe una evolución en la condición clínica. Si la variación entre las dos mediciones es superior al valor de referencia del cambio (VRC estimado en 0,45 ng/mL), habrá que considerar una evolución clínica, ya sea de mejoría o de empeoramiento (46,75).

Por otra parte, diferentes trabajos han evidenciado las ventajas de un enfoque terapéutico guiado por los niveles de PCT para evitar la prescripción innecesaria de antibióticos en situaciones donde existe incertidumbre acerca de si la causa es de origen bacteriano, y para minimizar la duración del tratamiento en situaciones donde pudiera ser excesiva (46). Así, adoptar una estrategia terapéutica basada en la concentración de PCT presentaría múltiples beneficios, tales como disminuir el uso de antibióticos sin comprometer la supervivencia de los pacientes, contribuir a reducir la resistencia a los antibióticos y disminuir los costes económicos y los posibles efectos adversos (76–78).

Las recomendaciones de la última SSC (50) sugieren que en pacientes adultos con diagnóstico inicial de sepsis o *shock* séptico, se considere la utilización de PCT en conjunto con la evaluación clínica para decidir cuándo suspender los antibióticos, en lugar de guiarse únicamente de la evaluación clínica.

1.5.4.3. *Lactato*

El lactato es considerado como un marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular. En condiciones fisiológicas, diversos órganos y células, como los intestinos, músculos, cerebro, piel o eritrocitos producen al día alrededor de 1.500 mmol de lactato. El lactato es metabolizado mayoritariamente en el hígado y también en parte en los riñones y otros órganos. La concentración media de lactato en sangre es de alrededor de 1 mmol/L (79,80).

Según las directrices de Sepsis-3, una concentración de lactato sérico ≥ 2 mmol/L (18 mg/dL) en un cuadro clínico de sepsis con hipotensión persistente que requiere vasopresores a pesar de una reanimación con volumen adecuado, define el estadio de *shock* séptico (14). No obstante, es importante remarcar que, a diferencia de PCR y PCT, el lactato no se considera un BMRlE *per se*, sino que su utilidad radica en demostrar la hipoxia tisular (46).

Los mecanismos fisiopatológicos de la hiperlactacidemia han sido muy debatidos, ya que esta condición no siempre refleja el proceso del metabolismo anaeróbico (81). En relación con la sepsis, algunas alteraciones metabólicas pueden contribuir a niveles elevados de lactato en sangre, entre las que se encuentran las siguientes: aumento de la glucólisis, mayor actividad de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ estimulada por catecolaminas, alteraciones en la actividad de la piruvato deshidrogenasa y una disminución en la eliminación de lactato, principalmente por una hipoperfusión en el hígado. Independientemente de estos mecanismos, la hiperlactacidemia es una característica distintiva de los estados de *shock* y la magnitud del incremento en los niveles de lactato se correlaciona directamente con la gravedad de la patología, con la morbilidad y con las tasas de mortalidad en el contexto de la sepsis (82,83).

En una revisión sistemática, Kruse *et al.* (55) establecieron que todos los pacientes con un nivel de lactato al ingreso superior a 2,5 mmol/L requieren de una estrecha observación y monitorización clínica para detectar signos de deterioro.

Una de sus limitaciones reside en su baja especificidad para el diagnóstico de sepsis, debido a que sus niveles pueden aumentar en diversas condiciones además de la sepsis, como convulsiones, lesiones traumáticas, paro cardíaco o actividad física excesiva (84). No obstante, al igual que sucede con los demás biomarcadores, distintas investigaciones han indicado un mayor rendimiento pronóstico del lactato al combinarlo con otros BMRIeI (85).

Según la última campaña SSC (50), se recomienda la medida de lactato en sangre como prueba complementaria en adultos con sospecha clínica de sepsis aún no confirmada (86).

1.5.5. Otros biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección emergentes

A continuación se exponen las principales características de los BMRIeI emergentes y más notables.

1.5.5.1. CD64

El receptor CD64 es una glicoproteína presente mayoritariamente en la membrana de los monocitos, aunque en condiciones normales también se encuentra en la superficie de los neutrófilos, pero su expresión es muy baja. No

obstante, su presencia en los neutrófilos se ve incrementada cuando estos son activados por IFN- γ y por el factor estimulante de colonias de granulocitos en respuesta a la infección o tras la exposición a endotoxinas (87).

La molécula CD64, también llamada FC γ receptor I, participa en diversos procesos celulares relacionados con la respuesta a infecciones. CD64 se une a la porción FC de las inmunoglobulinas de clase G y estimula la respuesta celular citotóxica dependiente de anticuerpos, la fagocitosis, el aclaramiento de inmunocomplejos y la liberación de citoquinas (88).

Diversas investigaciones han indicado que el receptor CD64 presente en los neutrófilos es un marcador sensible y específico de sepsis en adultos, recién nacidos y niños. En el estudio de Dimoula *et al.* (89) se observó que la expresión de CD64 en neutrófilos presentaba una alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar la sepsis al ingreso en UCI y que las mediciones seriadas podrían utilizarse como herramienta de monitorización y seguimiento del paciente crítico.

1.5.5.2. *IL-6*

La interleucina-6 es sintetizada por las células del sistema mononuclear-fagocítico y actúa como un estímulo desencadenante para la liberación de otras proteínas de fase aguda (46). Destaca, junto con IL-8, como la citoquina con mayor sensibilidad y especificidad para diferenciar entre sepsis y SRIS no infeccioso, además de su capacidad predictiva de mortalidad (46,90).

Este biomarcador se ha utilizado especialmente en urgencias pediátricas y en neonatos, donde las concentraciones de PCT son fisiológicamente más altas en comparación con pacientes adultos (91).

Diversos estudios han demostrado que en adultos, IL-6 tiene una capacidad diagnóstica para sepsis superior a la de IL-8, aunque significativamente inferior a la de PCT (92).

1.5.5.3. *MR-proADM*

La adrenomedulina (ADM) es una hormona peptídica compuesta por 52 aminoácidos que inicialmente se aisló en las células procedentes de un feocromocitoma. Se distribuye en distintos tejidos y su expresión aumenta en situaciones de estrés celular, convirtiéndose en un marcador de enfermedad (93).

Tiene diferentes acciones inmunomoduladoras, metabólicas y vasculares. Es considerada como un vasodilatador muy potente y también tiene propiedades bactericidas (94). Sus niveles aumentan en distintas patologías, como hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio, insuficiencia renal, diabetes *mellitus* y en infecciones, entre otras (95).

La cuantificación de ADM podría ser útil en el diagnóstico y pronóstico de la sepsis, pero técnicamente es difícil de medir debido a su corta vida media y a su unión a receptores. Por esta razón, se recurre a la medición de la región media de la proADM (MR-proADM), que presenta una mayor estabilidad plasmática y refleja de manera directa los niveles del péptido activo ADM (46).

Estudios recientes han demostrado que los niveles de MR-proADM se inducen rápidamente en las siguientes situaciones: como respuesta ante la estimulación con LPS, en las infecciones fúngicas invasivas, en las primeras etapas del desarrollo de la sepsis y en la insuficiencia multiorgánica (96–98).

En relación con las infecciones, MR-proADM ha demostrado una capacidad pronóstica superior a PCT y PCR en la predicción de la mortalidad a corto (7-30 días) y a medio plazo (90-180 días) (99) y un nivel de predicción similar al de las escalas clínicas (94). La mayor parte de los trabajos publicados han evaluado dicha capacidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en combinación o no con las escalas pronósticas (95,100).

En el trabajo de investigación realizado por Christ-Crain *et al.* (94) se comparó MR-proADM con IL-6, PCR y PCT en pacientes con SRIS (incluyendo sepsis y SS) *versus* controles sanos. Se comprobó que los niveles de MR-proADM al ingreso fueron aumentando según la gravedad de la sepsis y, además, fueron significativamente más altas en los pacientes que no sobrevivieron. Concluyeron que el biomarcador MR-proADM podría ser útil en la evaluación de riesgos individuales en los pacientes sépticos.

En otro estudio reciente, Andaluz-Ojeda *et al.* (101) llevaron a cabo el análisis de los marcadores PCR, PCT, lactato y MR-proADM en pacientes con sepsis en las primeras 12 horas desde su ingreso en la UCI. Los resultados demostraron que MR-proADM fue el mejor marcador de mortalidad a los 28 días en el paciente crítico con sepsis y además el que mejor identificó a los no supervivientes en todos los grupos de gravedad evaluado mediante SOFA, manteniéndose constante con

independencia de esta. Por lo tanto, MR-proADM sería un buen candidato en identificar precozmente pacientes sépticos, ya que puede proporcionar un valor pronóstico rápido y ayudar a guiar las intervenciones de diagnóstico y las decisiones de tratamiento.

Sin embargo, una de sus limitaciones consiste en que los niveles de MR-proADM aumentan con la edad, aspecto que hay que tener en consideración (95).

Dentro de los BMRIeI más recientes, la región media de la proADM podría ser un posible complemento de la capacidad diagnóstica de infección de la PCT, ya que MR-proADM ha demostrado poseer el mejor rendimiento pronóstico de mortalidad (46).

1.5.5.4. *Neopterina*

La neopterina, un derivado de las pteridinas, es sintetizada y liberada por los macrófagos activados tras la estimulación por IFN- γ . Aunque su función no ha sido totalmente esclarecida, está asociada con la producción de óxido nítrico, la formación de metabolitos reactivos de oxígeno y podría ser tóxica para los microorganismos. Por consiguiente, podría considerarse un marcador de especies reactivas de oxígeno formadas por el sistema inmune celular (102).

Se ha postulado que la neopterina pueda ser un marcador de infecciones virales, ya que en estas muestra un aumento precoz y acentuado de sus concentraciones, en comparación con las infecciones de origen bacteriano. Esta capacidad podría servir como criterio para evitar la administración de antibióticos cuando no sean necesarios (52).

Diversos estudios han corroborado esta capacidad de la neopterina para distinguir entre etiología vírica y bacteriana en infecciones respiratorias, sobre todo en la neumonía, pero también se ha observado que este BMRIeI se eleva en infecciones pulmonares por bacterias como *Legionella* y *Pneumocystis jirovecii* o en la tuberculosis (103).

Su uso en combinación con PCT puede aumentar la capacidad y el rendimiento diagnóstico de ambas (46). Sin embargo, al evaluar su utilidad se han observado algunas limitaciones, como el hecho de que el pico máximo de concentración se alcance tras varios días desde el inicio de la infección y que los niveles de neopterina también pueden aumentar en otras enfermedades no

infecciosas, como enfermedades cardiovasculares, neurológicas, autoinmunes y en algunas neoplasias (102).

1.5.5.5. *Presepsina*

La presepsina es la fracción soluble de la glicoproteína CD14 (sCD14-ST). La molécula CD14 se expresa en las membranas de la superficie de monocitos y macrófagos y sirve como receptor de alta afinidad para el complejo formado por los LPS y la proteína fijadora de lipopolisacáridos (LBP), desencadenando así la cascada proinflamatoria como respuesta del organismo ante una infección (104).

Se han llevado a cabo varios trabajos de investigación para determinar la capacidad diagnóstica y pronóstica de la presepsina en pacientes sépticos, así como su comparación con los biomarcadores convencionales. Según los resultados del estudio realizado por Yu *et al.* (105), tanto la presepsina como su aclaramiento eran más efectivos que PCT para evaluar la eficacia terapéutica y el pronóstico de pacientes con sepsis grave. En una revisión sistemática, en la que se evaluaba la precisión de la presepsina en el diagnóstico de sepsis, se concluyó que presentaba mejores resultados en el tratamiento de los pacientes y podría considerarse como un biomarcador útil en la detección temprana de la sepsis. Sin embargo, mostró un rendimiento diagnóstico moderado para diferenciar la sepsis, lo que impide su recomendación como una única prueba para diagnosticar este síndrome (106).

En un metaanálisis publicado recientemente, se concluye que la medición única basal y aislada de presepsina no es útil como biomarcador pronóstico de mortalidad en pacientes críticos con sepsis (107).

Por otro lado, se trata de un biomarcador que está relacionado con la fisiopatología específica de la sepsis en lugar de una respuesta inflamatoria más generalizada. Esto podría contribuir a transformar nuestra comprensión de este síndrome y avanzar en la búsqueda de terapias complementarias para combatirla (49).

1.5.5.6. *sTREM-1*

El *soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1* (sTREM-1) es la forma soluble del receptor de superficie expresado en células mieloides. Se trata de una inmunoglobulina con función de receptor que se encuentra en la superficie de

los neutrófilos y monocitos y cuya expresión aumenta en circulación como respuesta a la infección por bacterias u hongos (108).

Su utilidad como marcador pronóstico ha sido objeto de investigación en diversos estudios, pero los resultados obtenidos han sido poco consistentes. Se ha observado que niveles bajos de sTREM-1 al inicio de la sepsis se asocian con un peor pronóstico (109,110). Sin embargo, esta asociación no ha sido verificada por otros estudios posteriores, que han adjudicado a sTREM-1 un poder predictivo y de discriminación inferior al de PCT y otros BMRleI disponibles de rutina (111,112). Además, se han señalado sus mayores limitaciones en inmunodeprimidos y ancianos (46).

Por estas razones, y debido a su cinética, su utilidad como BMRleI pronóstico es objeto de controversia en la actualidad y por sí solo se considera insuficiente para su aplicación clínica, tanto en el diagnóstico de sepsis como en la predicción de la mortalidad (113,114).

1.5.5.7. *Pancreatic Stone Protein*

En 1979, durante la caracterización de proteínas que formaban parte de la composición de los cálculos en los ductos pancreáticos, se identificó la proteína denominada *Pancreatic Stone Protein* (PSP) (115). También es conocida como proteína regeneradora pancreática o litostatina, y, como su nombre indica, es secretada por el páncreas (116). PSP también es secretada por otros tejidos, como en el cerebro y en el tracto gastrointestinal (117) y se eleva en procesos inflamatorios.

En relación a su potencial como biomarcador de sepsis, la utilidad de PSP se fundamenta en su comportamiento como reactante de fase aguda (118), su capacidad para unirse y activar los neutrófilos polimorfonucleares y su participación en la respuesta de organismo a los patógenos (51).

Se han realizado numerosas investigaciones que han comparado PSP con otros BMRleI con el objetivo de evaluar tanto su capacidad como biomarcador de diagnóstico de la sepsis como de pronóstico de la enfermedad. Estos estudios sugieren que PSP presenta un buen rendimiento de diagnóstico y de pronóstico para predecir resultados desfavorables al ingreso en la UCI (119,120).

Recientemente, nuestro grupo de investigación llevó a cabo un estudio en el que se evaluó el rendimiento de PSP como factor predictor de mortalidad a los 28

días en el paciente crítico con sepsis y *shock* séptico. Nuestros hallazgos indicaron que la combinación de PSP y lactato medidos al ingreso y de PSP medida en el segundo día de estancia en UCI, presentaban un buen rendimiento para el pronóstico de la mortalidad a los 28 días y que podría ser útil para identificar a los pacientes que requieran un manejo más individualizado en la UCI (121).

1.6. CALPROTECTINA SÉRICA

La calprotectina es una proteína fijadora de calcio y zinc perteneciente a la familia de las proteínas S-100. Es un heterodímero compuesto por una cadena ligera MRP8 (8kDa, S100A8) y dos cadenas pesadas MRP14 (14kDa, S100A9). Tiene un peso molecular de 36 kDa y está codificada por dos genes ubicados en el cromosoma 1q21 (122,123).

La unión a iones divalentes cambia su conformación estructural, que es la base para ejercer sus funciones. En la Figura 9 se representa la estructura terciaria y cuaternaria de la calprotectina (124).

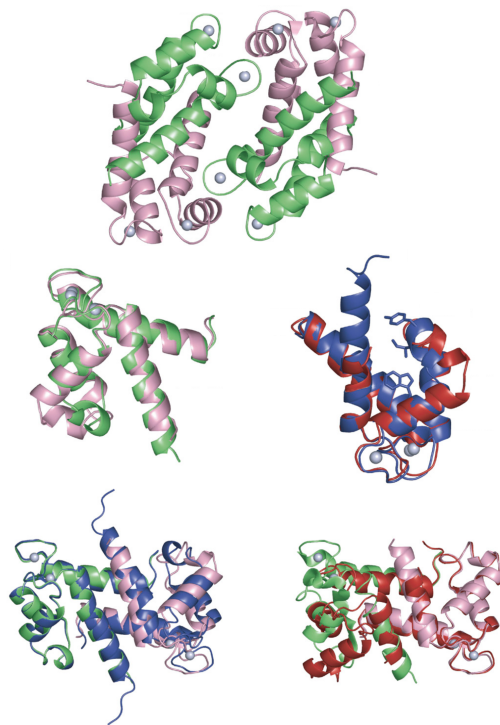


Figura 9. Estructura terciaria y cuaternaria de calprotectina. Se muestran las distintas conformaciones espaciales de los monómeros S100A8 y S100A9. Los iones de calcio se muestran como esferas grises. Adaptado de Korndörfer et al. (124)

En la literatura científica, la calprotectina tiene diversas nomenclaturas, como S100A8/A9, MRP8/14, proteína L1, calgranulina A/B y antígeno de fibrosis quística (122). Fue descrita por primera vez en la década de 1980 por Fagerhol *et al.* (125) con el nombre provisional de “proteína derivada de leucocitos L1”, ya que se liberaba fácilmente de los leucocitos después de una lesión inmunológica en la membrana celular. Posteriormente, se propuso el nombre de calprotectina debido a dos de sus principales características: su capacidad de unión al calcio y sus propiedades antimicrobianas (126).

La calprotectina se encuentra en el citoplasma de las células implicadas en el proceso inflamatorio, principalmente en los neutrófilos, donde representa entre el 30% y el 60% de las proteínas del citosol y un 5% del contenido total proteico de los neutrófilos. También se localiza, aunque en menor proporción, en los monocitos y en algunos macrófagos activados, particularmente aquellos que se encuentran en las localizaciones de infección aguda (127). Además, se puede encontrar en células de la médula ósea, en el epitelio escamoso queratinizante, en algunas células epiteliales de la mucosa y, ocasionalmente, en los túbulos renales (128).

La calprotectina pertenece a un grupo de DAMP denominado alarminas y se libera rápidamente de las células mieloides ante estrés o daño celular, actuando como un amplificador secundario de la inflamación (129–131).

Su secreción al medio extracelular puede ocurrir de dos maneras: a través de la secreción activa, que sucede principalmente en los neutrófilos y los macrófagos; y la liberación pasiva que se desencadena por daño o muerte celular, procedente de procesos tales como la necrosis, la piroptosis y la formación de las NET (Figura 10) (132).

Una vez secretada, puede ejercer distintas funciones biológicas intracelulares y extracelulares, como la homeostasis del calcio, la reorganización del citoesqueleto, el metabolismo energético, propiedades antimicrobianas, la estimulación de la producción de inmunoglobulinas, la traducción de señales intracelulares, la capacidad para inducir apoptosis, la acción quimiotáctica y la regulación de la respuesta inflamatoria (122,127,128,132,133).

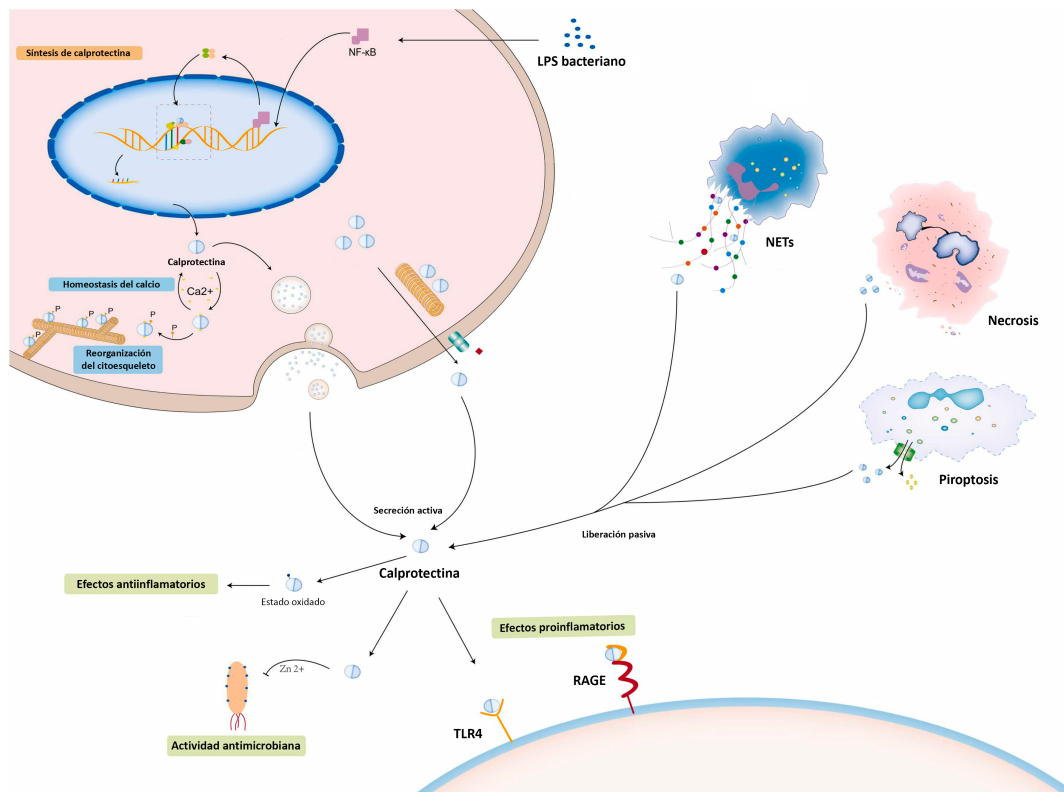


Figura 10. Mecanismos de secreción y funciones biológicas de calprotectina. Adaptado de Wang *et al.* (132)

Sus niveles plasmáticos se elevan de 5 a 40 veces en presencia de procesos infecciosos y/o inflamatorios (134). Se observa un aumento de su concentración en sangre en pacientes con artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), cáncer colorrectal, fibrosis quística y esclerosis múltiple (127). Gracias a su papel en el proceso inflamatorio, la calprotectina emerge como un valioso candidato como biomarcador de diagnóstico y diana terapéutica en enfermedades asociadas a la inflamación.

Es ampliamente conocida su utilidad como biomarcador de inflamación intestinal en la EII. En 1992, Roseth *et al.* (135) desarrollaron el primer método de extracción y determinación de calprotectina en muestras fecales. Se ha observado que la presencia de calprotectina en las heces es directamente proporcional a la migración de los neutrófilos hacia el tracto intestinal, como se ha descrito en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn (136). A partir de entonces, numerosas investigaciones han evaluado las posibles utilidades y aplicaciones de la calprotectina fecal como herramienta para detectar la presencia de actividad

inflamatoria en EII, como biomarcador pronóstico para identificar recidivas de la enfermedad y también como predictor de la respuesta terapéutica o la recurrencia postquirúrgica (137). Otros estudios recientes han demostrado que la calprotectina también está relacionada con la sepsis, por lo que se ha propuesto como un posible BMRIeI de sepsis (138).

La respuesta inflamatoria inducida por infecciones es uno de los principales desencadenantes que conducen a la secreción de calprotectina. Tras la infección bacteriana, los neutrófilos, macrófagos y monocitos aumentan considerablemente la expresión y secreción de calprotectina para modular los procesos inflamatorios, con la inducción de citoquinas proinflamatorias, especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico (139). A través de la interacción con receptores, como el receptor tipo Toll 4 (TLR4), el receptor de productos finales de glicación avanzada (RAGE) y el CD33, induce respuestas inmunitarias e inflamatorias (Figura 11) (132,140).

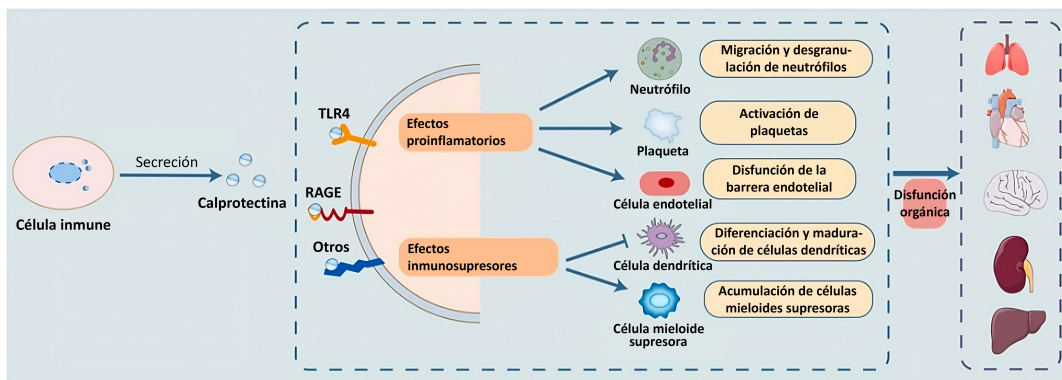


Figura 11. Unión de calprotectina a los receptores y fisiopatología de la sepsis. Adaptado de Wang *et al.* (132)

La reordenación del citoesqueleto dependiente de tubulina modulada por la calprotectina, es indispensable en la migración de leucocitos, la fagocitosis y la exocitosis (139), con importantes efectos proinflamatorios. Los neutrófilos forman parte de la primera línea de defensa en el sitio de infección. Detectan y eliminan microorganismos mediante dos mecanismos: intracelularmente, a través de la fagocitosis y las especies reactivas de oxígeno; y extracelularmente mediante la desgranulación de proteínas antimicrobianas y la liberación de NET (141). Los investigadores Urban *et al.* (142), fueron los primeros en demostrar que la calprotectina se libera como la principal proteína antifúngica en las NET. Además, señalaron que la formación de las NET en el lugar de la infección es un mecanismo

que asegura la interacción entre la calprotectina citoplasmática y los microorganismos.

Por otro lado, la calprotectina es vital para regular la respuesta inflamatoria. Se ha demostrado que en su estado oxidado, suprime la desgranulación de los mastocitos y atenúa la producción de citoquinas proinflamatorias (132).

También destacan sus propiedades antibacterianas y antifúngicas, ya que inhibe el crecimiento de los microorganismos mediante la quelación de iones divalentes, como el zinc (143). Este mecanismo de defensa es conocido como inmunidad nutricional (142). Todas estas funciones, hacen que la calprotectina tenga un papel importante en la protección del organismo contra infecciones causadas por agentes patógenos.

No obstante, en las enfermedades relacionadas con la inflamación, como la sepsis, el daño tisular puede dar lugar a una secreción excesiva y persistente de calprotectina. La calprotectina es considerada una DAMP asociada a las NET y, cuando se libera en exceso al medio extracelular, tiene la capacidad de atraer y activar células del sistema inmunológico, promover la formación de NET, estimular la activación de plaquetas y la liberación de mediadores proinflamatorios. Todos estos procesos, contribuyen a una respuesta hiperinflamatoria descontrolada que puede resultar en daño vascular y orgánico, y exacerbar la gravedad de la sepsis. Por lo tanto, es fundamental mantener una secreción adecuada de calprotectina para preservar la homeostasis fisiológica (132,133).

Se han llevado a cabo diversos estudios para evaluar la utilidad de la calprotectina sérica en la sepsis, y los resultados confirman que se trata de un biomarcador valioso para la detección temprana de infecciones (144,145). En un trabajo de investigación realizado en pacientes críticos que desarrollaron sepsis después de cirugías mayores, se describió que la capacidad diagnóstica de calprotectina es similar a la de PCT (146).

Asimismo, se ha estudiado su papel en la sepsis neonatal, donde también se ha observado que la concentración sérica de calprotectina estaba aumentada en lactantes con sepsis, lo que concuerda con los hallazgos en adultos (147). En otro estudio, Bartáková *et al.* (129) hallaron niveles de calprotectina sérica significativamente más altos en pacientes con sepsis bacteriana en comparación con

infecciones víricas y controles sanos, lo que supone una precisión diagnóstica significativa.

También se ha estudiado la cinética de la calprotectina ante la exposición de endotoxinas y *Escherichia coli*. Lipcsey *et al.* (144), observaron que las concentraciones de calprotectina comienzan a aumentar significativamente a las 3 horas después del estímulo bacteriano. La liberación temprana en plasma, junto con su fácil medición por analizadores de los laboratorios clínicos, hace que la calprotectina sea candidata a biomarcador de infección.

II – JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

II - JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2.1. JUSTIFICACIÓN

La sepsis representa un desafío global en términos de salud pública, debido a su elevada tasa de incidencia y morbimortalidad, y por esta razón es una prioridad sanitaria de ámbito mundial reconocida por la OMS (27). Es considerada como una de las principales causas de ingreso en las unidades UCI de los hospitales y se ha observado un aumento progresivo en el número de pacientes ingresados en los últimos años (32). No obstante, se ha registrado una notable disminución en la tasa de mortalidad, que está asociada a las campañas educativas sobre el manejo de la sepsis (SSC) y a la instauración de un protocolo de Código Sepsis (33).

Por otro lado, la sepsis es una enfermedad tiempo-dependiente que requiere una atención inmediata por un equipo multidisciplinar. Por tanto, resulta crucial llevar a cabo un diagnóstico preciso e identificar a los pacientes con un riesgo elevado, con el fin de iniciar lo antes posible un tratamiento adecuado y personalizado. Con este propósito, las escalas de gravedad y disfunción orgánica permiten evaluar la enfermedad y ofrecen una estimación de la mortalidad hospitalaria, constituyendo una herramienta ampliamente utilizada para ayudar al clínico en la toma de decisiones (36–38).

A pesar de ello, estas escalas presentan limitaciones, entre las que cabe destacar que no se diseñaron para ser usadas de manera individual, tampoco se concibieron para la toma de decisiones terapéuticas en intervenciones específicas y poseen una escasa aplicabilidad en poblaciones que no fueron incluidas en los estudios originales (44,148).

Todo ello plantea la necesidad de disponer de otras herramientas para facilitar y mejorar las decisiones clínicas y optimizar los recursos sanitarios. En este aspecto, los biomarcadores de sepsis pueden tener importantes aplicaciones en el manejo del paciente (49).

Se han propuesto muchos BMReI, entre los cuales PCR y PCT son los más estudiados (49) y utilizados en la práctica asistencial. Con todo, las pautas de la SSC recientemente actualizadas solo mencionan el papel de PCT en la práctica clínica y

recomiendan su utilización junto con la evaluación clínica para la toma de decisiones respecto a la terapia, principalmente para la desescalada antibiótica (50).

Hasta el momento, no se ha encontrado ningún biomarcador con suficiente especificidad o sensibilidad que pueda ser empleado de forma rutinaria en la práctica clínica para diagnosticar sepsis y pronosticar su evolución (149).

Por otro lado, se ha propuesto el uso del aclaramiento del biomarcador como una opción alternativa a la medición única realizada al momento de ingreso ingreso del paciente en UCI. Sin embargo, no están claros cuáles son los puntos de corte que se deberían utilizar y en ocasiones los tiempos que se proponen (basal y hasta 4 o 5 días después del ingreso) (150,151) son periodos demasiado largos y no resulta práctico para utilizarse como indicadores pronósticos de la enfermedad.

Por esta razón, resulta esencial la identificación de nuevos biomarcadores que proporcionen información fiable sobre el pronóstico de los pacientes que ingresan en UCI a causa de la sepsis y faciliten la toma de decisiones del clínico.

La calprotectina es conocida por ser un biomarcador en heces de inflamación intestinal, pero estudios recientes en los que se ha evaluado la efectividad de la calprotectina sérica en la sepsis han evidenciado la utilidad de la calprotectina en el diagnóstico temprano de infecciones (138). No obstante, su capacidad pronóstica de la enfermedad ha sido controvertida (152,153). Además, hasta el momento, ningún estudio ha examinado la capacidad pronóstica de la medición seriada de calprotectina y de su aclaramiento en la mortalidad de pacientes críticos con sepsis.

Nuestra investigación previa evaluó la capacidad de la calprotectina sérica para predecir la mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19. En este estudio evidenciamos que los niveles de calprotectina fueron significativamente más altos en los pacientes con COVID-19 que fallecieron (154).

Teniendo en consideración los hallazgos anteriores, se decidió evaluar la utilidad pronóstica de la calprotectina sérica, medida tanto en el momento del ingreso como a las 24 horas de estancia, en pacientes ingresados en UCI por sepsis o *shock* séptico y compararlo con los valores pronósticos de la escala SOFA y de los BMRéI PCR, PCT y lactato.

2.2. HIPÓTESIS

Por tanto, partiendo de estas premisas, la hipótesis principal de nuestro trabajo sostiene que la concentración en sangre del biomarcador calprotectina al ingreso o a las 24 horas de estancia en UCI, de forma individual o combinada con otros BMReI y escalas pronósticas, puede ser útil en el pronóstico del paciente crítico con sepsis o *shock* séptico, expresado como mortalidad a los 28 días.

La confirmación de esta hipótesis otorgaría utilidad al biomarcador calprotectina en el manejo de este tipo de pacientes y recomendaría su inclusión en los protocolos de atención al mismo.

III – OBJETIVOS

III - OBJETIVOS

En relación con la hipótesis formulada en esta tesis, los objetivos que plantea nuestro estudio son los siguientes:

1. Evaluar el rendimiento de calprotectina sérica, medida al ingreso en UCI, como factor predictor de mortalidad a los 28 días en pacientes críticos con sepsis y *shock* séptico y comparar el resultado con los biomarcadores PCR, PCT y lactato, así como la escala de disfunción orgánica SOFA.
2. Valorar la influencia de la etiología y de la bacteriemia en las concentraciones medidas al ingreso en UCI de los biomarcadores PCR, PCT y calprotectina.
3. Examinar la capacidad de la medida seriada de calprotectina (a las 24 horas de estancia en UCI y aclaramiento en las primeras 24 horas) para el pronóstico de la mortalidad a los 28 días en pacientes críticos con sepsis o *shock* séptico, y compararla con la de los biomarcadores PCR y PCT.
4. Analizar la capacidad de predicción de la mortalidad a los 28 días en pacientes sépticos ingresados en la UCI al combinar los biomarcadores y la escala SOFA.

IV - MATERIAL Y MÉTODOS

IV - MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

La presente tesis doctoral comprende un estudio unicéntrico, prospectivo de tipo observacional, en el que se incluye a pacientes adultos que ingresaron en la UCI del Hospital General Universitario Santa Lucía (HGUSL) de Cartagena, con diagnóstico de sepsis/*shock* séptico, entre enero de 2015 y noviembre de 2016.

4.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

El HGUSL forma parte del Complejo Hospitalario de Cartagena (Área II de Salud del Servicio Murciano de Salud), que atiende a una población de 279.000 habitantes de los municipios de Cartagena, Fuente Álamo, La Unión y Mazarrón. El HGUSL presenta una infraestructura de 667 camas hospitalarias, de las cuales 27 pertenecen al Servicio de la UCI.

A continuación, en la Tabla 3, se describen las principales características demográficas y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de sepsis grave y *shock* séptico ingresados en la UCI del HGUSL en el periodo 2012-2015.

Tabla 3. Características demográficas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de sepsis grave y shock séptico ingresados en la UCI del HGUSL durante el periodo 2012-2015

Año	2012	2013	2014	2015
Ingresos en UCI de cualquier causa	835	778	850	852
Mortalidad general intra-UCI	118 (14,2)	116 (15)	112 (13,2)	124 (14,6)
Ingresos en UCI por SG/SS	151 (18)	130 (16,7)	147 (17,3)	160 (18,8)
SG/SS	72/79	45/85	64/83	82/78
Edad (en años)	65 (15)	66 (14)	63 (16)	65 (15)
Sexo masculino	-	75 (57,7)	85 (57,8)	96 (60)
Tipo de paciente				
Médico	108 (71,5)	93 (71,5)	112 (76,2)	121 (75,6)
Quirúrgico	43 (28,5)	37 (28,5)	35 (23,8)	39 (23,4)
Mortalidad intra-UCI	37 (24,5)	27 (20,8)	32 (21,8)	37 (23,1)
Mortalidad hospitalaria	50 (33,1)	34 (26,2)	40 (27,2)	53 (33,1)
Tiempo de estancia en UCI (días)	6 (3-11)	6 (3-14)	5 (3-10)	5 (3-10)
Tiempo de estancia hospitalaria (días)	15 (9-25)	18 (11-31)	14 (7-25)	13 (7-27)

SG/SS: Sepsis grave/Shock séptico | UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Las variables cuantitativas se expresan como media (desviación estándar, DE) o mediana (rango intercuartílico, RIC) y las variables categóricas como frecuencia absoluta (%).

Datos obtenidos de la UCI del HGUSL previo a la actualización y publicación de la definición Sepsis-3.

Adaptado de García de Guadiana (155)

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Análisis Clínicos del HGUSL a partir de las muestras remitidas por parte del Servicio de la UCI.

4.3. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se consideraron elegibles para este trabajo los pacientes que cumplían los siguientes criterios exigidos en el diseño del estudio:

4.3.1. Criterios de inclusión

Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de sepsis, sepsis grave o *shock* séptico, de acuerdo con los criterios de consenso Sepsis-2 y que requirieron ingreso en la UCI del HUSGL.

Debido a la actualización de los criterios de Sepsis en el año 2016 (Sepsis-3) los pacientes fueron revisados y reclasificados, seleccionando aquellos que cumplían los nuevos criterios y que presentasen un SOFA ≥ 2 como indicador de disfunción orgánica.

4.3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes diagnosticados de sepsis o *shock* séptico que fueron trasladados a la UCI de nuestro hospital desde la UCI de otros hospitales.
- Falta de muestra de suero basal y/o 24 horas para la determinación de los biomarcadores analizados en este estudio.
- Pacientes que tenían una orden de limitación del esfuerzo terapéutico registrada en la historia clínica.
- Pacientes ingresados en la UCI por otras razones y que durante su estancia desarrollaron un cuadro de sepsis o *shock* séptico.
- Pacientes ingresados en la UCI con una estancia menor a 24 horas.

4.4. DEFINICIONES

La presencia de infección se clasificó según los resultados de las pruebas microbiológicas:

- Infección documentada: se demuestra microbiológicamente el agente etiológico mediante cultivo positivo de las muestras recogidas entre las 24 horas previas y las 48 horas posteriores al ingreso, o a través de pruebas serológicas basadas en la detección de anticuerpos o antígenos.
- Infección probable: se establece el diagnóstico mediante manifestaciones clínicas, pruebas radiológicas o pruebas de laboratorio que no suponen la demostración del microorganismo, como alteraciones en la tira reactiva de orina y/o el análisis del sedimento urinario, compatibles con infección.

Para la clasificación de los pacientes diagnosticados de sepsis, este estudio se ha basado en los criterios establecidos por la definición Sepsis-3 (14):

- Sepsis: disfunción orgánica grave causada por una respuesta no regulada del hospedador frente a una infección, que supone una amenaza para la supervivencia. Para determinar la disfunción orgánica se utiliza la escala SOFA, considerando un valor ≥ 2 puntos, el cual se asocia con una mortalidad hospitalaria $> 10\%$.
- *Shock Séptico*: situación considerada como una subcategoría de la sepsis, en la que alteraciones circulatorias, celulares y del metabolismo son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad. De acuerdo a los criterios de Sepsis-3, se identifica clínicamente por la presencia de hipotensión persistente (que requiere el uso de vasopresores para mantener una presión arterial media ≥ 65 mm Hg) y un nivel de lactato sérico ≥ 2 mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia (14). Esta combinación se asocia con una tasa de mortalidad hospitalaria superior al 40%.

4.5. DEFINICIÓN DEL EVENTO

El evento principal del estudio fue la mortalidad a los 28 días de cualquier causa.

4.6. VARIABLES DEL ESTUDIO

A través de la revisión de la historia clínica informatizada del paciente en el sistema informático del hospital (HIS) SELENE y de los registros de las analíticas en el sistema informático del laboratorio (SIL) SERVOLAB de los Servicios de Análisis Clínicos y de Microbiología y Parasitología, se recogieron las siguientes variables en la base de datos (Tabla 4):

Tabla 4. Variables recogidas para el estudio

Tipo de variable	Variable
Demográficas	Edad (años) Sexo (Mujer, Hombre)
Tipo de paciente según el origen de la infección¹	Médico, quirúrgico o médico requiriendo cirugía.
Comorbilidades y factores de riesgo del paciente	DM, EPOC, ERC, hepatopatías, ECV, inmunosupresión, neoplasia o HTA
Escala de disfunción orgánica medida al ingreso en UCI	SOFA
Variables relacionadas con la infección	Gravedad (sepsis o <i>shock</i> séptico) Foco de infección (abdominal, respiratorio, SNC, urinario, Bacteriemia de origen desconocido y/o asociada a catéter central, piel y partes blandas, otros y mixtos) Resultado hemocultivo (negativo/contaminado, positivo o no pedido) Etiología de la infección (bacteria gram positiva o gram negativa), polibacteriana (gram positiva + gram negativa), otras bacterias, virus y polimicrobiana
Variables relacionadas con la situación clínica del paciente al ingreso y durante su estancia en UCI	TRS Soporte respiratorio (VM, VMI o VMNI) IRA al ingreso
Tiempo	Estancia en UCI Estancia Hospitalaria
Exitus²	Mortalidad a los 28 días Mortalidad intra-UCI Mortalidad intra-hospitalaria
Biomarcadores analizados al ingreso en UCI	PCR, PCT, calprotectina y lactato
Biomarcadores analizados a las 24 horas de la estancia en UCI	PCR, PCT y calprotectina
Aclaramiento (Δ) de los biomarcadores en las primeras 24 horas³	Δ PCR, Δ PCT y Δ calprotectina

DM: diabetes mellitus | ECV: enfermedad cardiovascular | EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica | ERC: enfermedad renal crónica | HTA: hipertensión arterial | IRA: insuficiencia renal aguda | PCR: proteína C reactiva | PCT: procalcitonina | SOFA: Sequential Organ Failure Assessment | SNC: sistema nervioso central | TRS: terapia renal sustitutiva | UCI: Unidad de Cuidados Intensivos | VM: ventilación mecánica | VMI: ventilación mecánica invasiva | VMNI: ventilación mecánica no Invasiva | Δ : Aclaramiento del biomarcador.

¹El tipo de paciente según el origen de la infección antes de ingresar en la UCI: se considera médico si el paciente presenta una infección y proviene del servicio de urgencias o de la planta hospitalaria; quirúrgico si la infección se origina a partir de una

intervención quirúrgica; y se considera médico que requiere cirugía si acude al hospital debido a una infección y posteriormente se somete a una intervención quirúrgica antes de ingresar en la UCI.

²Exitus: Mortalidad a los 28 días: Todos los pacientes fueron seguidos hasta 28 días para el resultado de mortalidad por todas las causas; Mortalidad intra-UCI: Todos los pacientes fueron seguidos durante toda su estancia en UCI para el resultado de mortalidad por todas las causas; Mortalidad hospitalaria: Todos los pacientes fueron seguidos durante toda su estancia en el hospital para el resultado de mortalidad por todas las causas.

³El aclaramiento se calculó como el porcentaje de variación del valor obtenido en la última determinación con respecto a la primera en función de la siguiente fórmula:

$$\text{Aclaramiento del biomarcador} = \frac{[\text{Biomarcador}]_{\text{ingreso}} - [\text{Biomarcador}]_{24 \text{ h.}}}{[\text{Biomarcador}]_{\text{ingreso}}} \times 100$$

Un valor positivo en el aclaramiento se interpreta como una disminución de los niveles del biomarcador, mientras que un valor negativo indica un aumento del biomarcador después de 24 horas.

Elaboración propia

4.7. MAGNITUDES BIOQUÍMICAS: EXTRACCIÓN DE LAS MUESTRAS DE SANGRE Y MÉTODOS ANALÍTICOS

4.7.1. Recogida de muestras

Se realizaron extracciones de sangre mediante venopunción en el momento del ingreso del paciente en UCI y una segunda muestra adicional a las 24 horas de su estancia (Figura 12). En todas las analíticas se extrajo sangre en un tubo con anticoagulante EDTA K3, utilizado para realizar el hemograma y recuento diferencial de leucocitos, y en un tubo sin anticoagulante con gel separador, para la determinación de magnitudes bioquímicas en suero. Para la obtención del suero, el tubo sin anticoagulante se centrifugó a 2260 g durante 10 minutos y posteriormente se llevó a cabo la medida de las magnitudes bioquímicas solicitadas según criterio clínico, incluyendo siempre las citadas en las Tablas 5, 6 y 7, cuyos resultados se informaron al médico solicitante en un tiempo de respuesta inferior a 1 hora. Tras el procesamiento se separó y guardó una alícuota de suero que se congeló de inmediato y se conservó a una temperatura de -80°C hasta el momento de la medición analítica de la calprotectina sérica.

Adicionalmente, para la medición de lactato al ingreso se recogió una muestra de sangre arterial en una jeringa conteniendo heparina litio como anticoagulante.

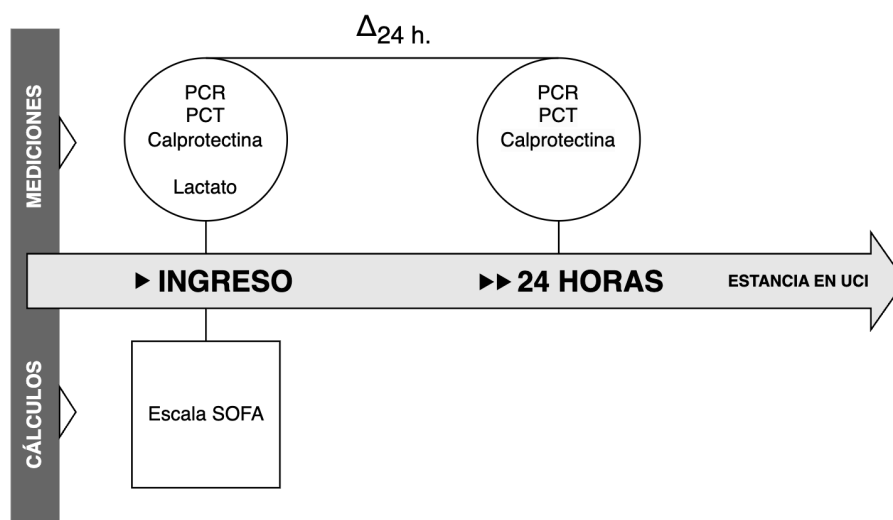


Figura 12. Tiempo de muestreo de los biomarcadores y lactato, cálculo de la escala de disfunción orgánica SOFA y aclaramiento de los biomarcadores. Elaboración propia

En todos los pacientes, en base al criterio clínico y en función del posible foco de infección, se recogieron diferentes tipos de muestras (sangre, catéter, esputo, exudados, orina, heces, líquido cefalorraquídeo, etc.) para su inoculación en los medios de cultivo y posterior incubación y/o la realización de otros tests microbiológicos o serológicos. Todas las muestras se procesaron e informaron de acuerdo con los protocolos del Servicio de Microbiología y Parasitología del HGUSL.

4.7.2. Biomarcadores y métodos de ensayo

En las muestras de sangre extraídas, además de los biomarcadores evaluados en este trabajo, también se analizaron magnitudes bioquímicas y hematológicas necesarias para realizar el cálculo de la escala SOFA y para evaluar la funcionalidad de los diversos órganos. En las Tablas 5, 6 y 7 se describen las magnitudes de interés medidas, las especificaciones técnicas de los métodos empleados y los intervalos de referencia establecidos en el Servicio de Análisis Clínicos del HGUSL.

Los niveles basales de lactato en sangre arterial se midieron mediante amperometría en un analizador POCT (*Point Of Care Testing*) ABL 90-Flex (Radiometer Medical, Dinamarca) (Tabla 7).

Tabla 5. Características de los ensayos para la medición de los biomarcadores

Magnitud	Muestra	Principio de medida	Analizador	IR	Unidades	Intervalo de medida
Bilirrubina	Suero	Colorimetría (Modificación del método de Jendrossik-Groff)	Dimension Vista (Siemens Healthcare)	0,2-1,2	mg/dL	0,1-25
Creatinina	Suero	Jaffé cinético (Reacción picrato alcalino)	Dimension Vista (Siemens Healthcare)	Varón: 0,70-1,30 Mujer: 0,50-1,10	mg/dL	0,10-20
PCR	Suero	Inmunoturbidimetría	Cobas c702 (Roche Diagnostics)	< 0,5	mg/dL	0,3-350,0
PCT	Suero	ECLIA	Cobas e401/e602 (Roche Diagnostics)	Variable	µg/L	0,02-100,0

ECLIA: electroquimioluminiscencia inmunoensayo | IR: intervalo de referencia | PCR: proteína C reactiva | PCT: procalcitonina.

Elaboración propia

Tabla 6. Características del ensayo para la medición de la magnitud hematimétrica

Magnitud	Muestra	Principio de medida	Analizador	IR	Unidades
Plaquetas	Sangre total (EDTA K3)	Impedancia	Sysmex XT-4000i	150-450	Células*10 ³ /µL

IR: intervalo de referencia.

Elaboración propia

Tabla 7. Características de los ensayos para la medición de las magnitudes de la gasometría

Magnitud	Muestra	Principio de medida	Analizador	IR	Unidades	Intervalo de medida
Lactato	Sangre arterial (Heparina Litio)	Amperometría	ABL 90-Flex	0,5-1,6	mmol/L	0-30
pO ₂ arterial	Sangre arterial (Heparina Litio)	Amperometría	ABL 90-Flex	83-108	mmHg	0-800

IR: intervalo de referencia \ pO₂: Presión parcial de oxígeno.

Elaboración propia

4.7.3. Medición de calprotectina sérica

La concentración de calprotectina en suero se midió mediante un inmunoensayo turbidimétrico potenciado con partículas (PETIA) según el protocolo proporcionado por el fabricante (Gentian AS, Noruega). Este protocolo se adaptó a la metodología del analizador Cobas 702 (Roche Diagnostics, Suiza) siguiendo las recomendaciones del fabricante.

El ensayo de calprotectina de GCAL[®], desarrollado y fabricado por Gentian según la norma ISO 13485:2016 y con marcado CE desde 2017, es el primer inmunoensayo turbidimétrico potenciado con partículas que se puede aplicar en múltiples plataformas de química clínica basadas en turbidimetría para pruebas diagnósticas *in vitro* de calprotectina en muestra de suero y plasma humano.

La técnica PETIA (acrónimo del inglés *Particle-Enhanced Turbidimetric Immunoassay*) se basa en la reacción antígeno-anticuerpo para producir un inmunocomplejo que precipita y como consecuencia aumenta la turbidez de una muestra. La turbidimetría mide la cantidad de luz que puede pasar a través de esta solución y calcula la concentración del analito.

En el inmunoensayo GCAL[®], el suero a estudiar se mezcla con el reactivo que contiene nanopartículas de poliestireno con inmunoglobulina purificada y dirigida contra la calprotectina humana. La calprotectina de la muestra reacciona y se une de manera covalente a los anticuerpos anti-calprotectina de la solución, provocando una aglutinación de los inmunocomplejos. La turbidez de la muestra

aumenta con la formación de los inmunocomplejos y es proporcional a la concentración de calprotectina. La absorbancia de la luz detectada permite cuantificar la concentración de calprotectina sérica mediante interpolación en una curva de calibración previamente realizada (Figura 13).

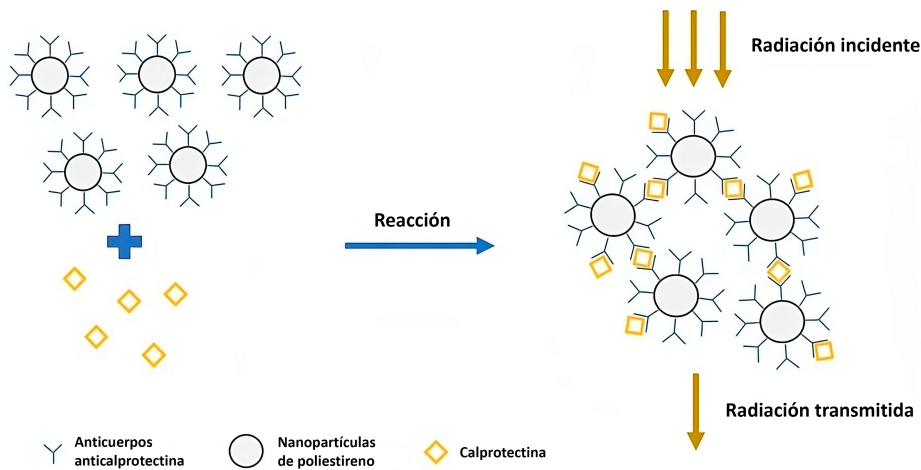


Figura 13. Inmunoensayo turbidimétrico potenciado con partículas

Para generar la curva de calibración se empleó el kit de calibración GCAL[®] de 6 puntos, con concentraciones de calprotectina comprendidas entre 0,00 y 19,49 mg/L. El calibrador fue establecido por el fabricante de acuerdo con la norma ISO 17511:2003 y la curva de calibración presenta una estabilidad de 6 semanas. Como control de calidad interno se utilizó el kit de control GCAL[®] con 2 niveles de control con concentraciones diferentes del analito: nivel bajo (0,80-1,20 mg/L) y nivel alto (8,00-12,00 mg/L).

Los reactivos se deben almacenar a una temperatura entre 2-8°C y una vez abiertos tienen una estabilidad de 12 semanas.

A continuación, en la Tabla 8, se describen las características y especificaciones del ensayo GCAL[®] de Gentian para la medida de calprotectina sérica.

Tabla 8. Características del ensayo GCAL para la medición de calprotectina sérica

Magnitud	Muestra	Principio de medida	Analizador	Unidades	Intervalo de medida
Calprotectina	Suero	PETIA	Adaptado a Cobas 702 (Roche Diagnostics)	mg/L	0,4-20,0

PETIA: Particle-Enhanced Turbidimetric Immunoassay

Elaboración propia

4.8. ESCALA UTILIZADA PARA EVALUAR LA PRESENCIA Y GRAVEDAD DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA

La presencia y valoración de la disfunción orgánica fue evaluada mediante la escala SOFA.

Para realizar el cálculo de la escala, se emplearon los datos de los biomarcadores y de las variables clínicas obtenidos en el momento del ingreso en UCI. En la Tabla 9 se recogen las variables utilizadas.

Tabla 9. Variables incluidas en la escala SOFA

Sistema orgánico	Parámetro
Respiratorio	pO ₂ /FiO ₂ , ventilación mecánica
Hematológico	Recuento de plaquetas
Hepático	Bilirrubina sérica
Cardiovascular	PAM y/o fármacos vasoactivos administrados para mantener una PAM ≥ 65 mmHg
Neurológico	Escala de Glasgow
Renal	Creatinina sérica, diuresis

FiO₂: fracción de oxígeno inspirado | PAM: presión arterial media | pO₂: presión arterial de Oxígeno.

Elaboración propia

4.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los resultados, se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial aplicado a la población estudiada, modelos de gravedad, biomarcadores y escala SOFA:

- La distribución normal de las variables continuas cuantitativas se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk. Las variables continuas se representaron como la media y su desviación estándar (DE), o como la mediana y su rango intercuartílico (RIC) según su distribución. La comparación de dos grupos, se realizó mediante pruebas paramétricas (t-Student o ANOVA) o no paramétricas (U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis), en función de la distribución de las variables.
- Las variables categóricas nominales se representaron como la frecuencia absoluta (porcentaje, %) y fueron comparadas mediante el test de Chi-cuadrado (χ^2) o la prueba exacta de Fisher.
- El coeficiente de correlación Rho de Spearman se utilizó para estudiar la asociación entre los biomarcadores y la escala de disfunción orgánica.

Para evaluar el rendimiento pronóstico del biomarcador y de los modelos basados en la combinación del biomarcador y la escala SOFA se analizó:

- La capacidad de discriminación de los biomarcadores individuales y de de la escala SOFA, a través del análisis del *Area Under the Curve Receiver Operating Characteristics* (AUC ROC), expresada en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos (156). El índice de Youden (IY), maximizando sensibilidad y especificidad, se utilizó para obtener el punto de corte óptimo en aquellas variables con un rendimiento significativo (157).

Además, se evaluó, mediante el AUC ROC, la capacidad predictiva del evento de la combinación de los biomarcadores con un rendimiento significativo con la escala SOFA.

A partir del estadístico test DeLong, se comparó el AUC ROC de las diferentes variables (158).

- El impacto de los biomarcadores en el tiempo medio de supervivencia se analizó a través del test de Kaplan-Meier, con representación gráfica de las curvas de supervivencia y realizando la comparación mediante el test de Long Rank. El tiempo se censuró a los 28 días después del ingreso en UCI.
- La asociación entre las variables del estudio, incluyendo datos demográficos, comorbilidades, la escala SOFA, biomarcadores, lactato y el riesgo de mortalidad a los 28 días, se evaluó mediante el análisis de regresión logística binaria. Las variables seleccionadas *a priori* por el análisis bivalente ($p < 0,15$) se incluyeron y excluyeron con el método de *stepwise*, combinando la selección *forward-backward* para una significación de $p < 0,05$ y $p > 0,10$ respectivamente.

El análisis de datos se realizó con los programas estadísticos *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 21.0 (Chicago, Illinois, Estados Unidos) y MedCalc versión 15.0 (Ostend, Bélgica). En todos los tests se estableció que un valor de $p < 0,05$ sería considerado estadísticamente significativo.

4.10. COMITÉ ÉTICO

La presente investigación se realizó conforme al protocolo previamente redactado y recibió la aprobación de la Comisión de Investigación y el Comité de Ética y de Investigación Clínica del HGUSL, perteneciente al Área II de Salud del Servicio Murciano de Salud (E.O. 2013-28-2).

Todos los datos clínicos y analíticos del estudio se centralizaron en una base de datos, controlada y custodiada por el investigador principal. El acceso a esta información se limitó únicamente al investigador principal y colaboradores, garantizando la más estricta confidencialidad.

Los procedimientos contemplados en el protocolo de la investigación no supusieron ninguna modificación sobre la práctica clínica habitual de la Unidad de Cuidados Intensivos del HGUSL y cumplieron con los principios éticos establecidos para las investigaciones médicas en humanos, conforme a lo establecido en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

La inclusión en este estudio no presentó ningún riesgo para los sujetos participantes. El manejo de los pacientes con sepsis se realizó de acuerdo con las recomendaciones nacionales e internacionales vigentes en el momento de la realización del estudio (11,99).

En los anexos 1 y 2 del presente manuscrito se pueden consultar los informes del Comité de Ética y de Investigación del HGUSL y de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM), respectivamente.

V – RESULTADOS

V - RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Durante el periodo de estudio, 204 pacientes adultos ingresaron en la UCI de nuestro hospital por sepsis, siguiendo los criterios establecidos en la definición Sepsis-2. Después de una revisión exhaustiva de los datos clínicos y analíticos y de acuerdo con los criterios de exclusión previamente definidos, se excluyeron 31 pacientes por los siguientes motivos:

- Cuatro pacientes presentaron una puntuación < 2 en la escala SOFA al ingreso en UCI, según los criterios de la definición Sepsis-3.
- Un paciente trasladado desde la UCI de otro hospital a la UCI del HGUSL.
- Nueve pacientes con una estancia en UCI < 24 horas.
- Siete pacientes que tenían una orden de limitación del esfuerzo terapéutico registrada en la historia clínica.
- Diez pacientes en los que no se dispuso de muestras de suero necesarias para la medición de biomarcadores.

La Figura 14 muestra el diagrama de flujo de la cohorte de estudio.

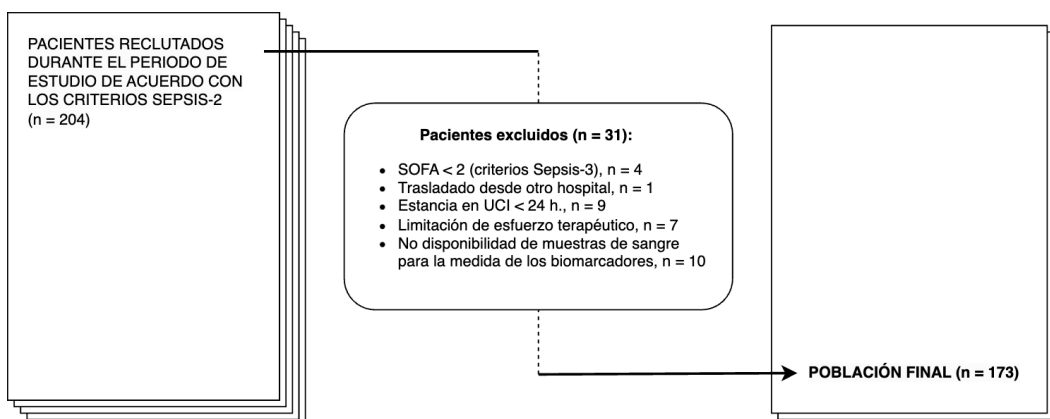


Figura 14. Diagrama de flujo de la cohorte de estudio. Elaboración propia

La población final incluyó 173 pacientes adultos, 101 (58,4%) con sepsis y 72 (41,6%) con *shock* séptico, con una edad mediana de 67 años (RIC: 55-76; rango: 25-89), de los que 109 (63%) eran varones. Las características generales de la misma, estratificadas en función de la gravedad de la infección (sepsis y *shock* séptico) y de la mortalidad a los 28 días, se recogen en la Tabla 10. La mortalidad intra-UCI, hospitalaria y a los 28 días fue del 16,2%, 23,7% y 15%, respectivamente.

Tabla 10. Características generales de la población total de estudio, en función de la gravedad y la mortalidad a los 28 días

Variables	Todos n = 173	Gravedad			Mortalidad 28 días		
		Sepsis n = 101 (58,4%)	Shock Séptico n = 72 (41,6%)	p	No fallecidos n = 147 (85%)	Fallecidos n = 26 (15%)	p
Edad (en años)	67 (55-76)	67 (55-75)	67 (55-75)	0,986	66 (54-75)	72 (70-78)	0,101
Sexo masculino; n (%)	109 (63)	67 (66,3)	42 (58,3)	0,282	90 (61,2)	19 (73,1)	0,249
Tipo de paciente; n (%)				0,808			0,798
Médico	109 (63)	65 (64,4)	44 (61,1)		93 (63,3)	16 (61,5)	
Quirúrgico	39 (22,5)	21 (20,8)	18 (25)		32 (21,8)	7 (26,9)	
Médico requiriendo cirugía	25 (14,5)	15 (14,9)	10 (13,9)		22 (15)	3 (11,5)	
Mortalidad intra-UCI; n (%)	28 (16,2)	4 (4)	24 (33,3)	<0,001	-	-	-
Mortalidad hospitalaria; n (%)	41 (23,7)	11 (10,9)	30 (41,7)	<0,001	-	-	-
Mortalidad a los 28 días; n (%)	26 (15)	4 (4)	22 (30,6)	<0,001	-	-	-
Shock séptico (definición Sepsis-3); n (%)	72 (41,6)	-	-		50 (34,0)	22 (84,6)	<0,001
Escala de disfunción orgánica SOFA (al ingreso)	8 (5-10)	6 (5-8)	9 (8-11)	<0,001	7 (5-9)	10 (8-14)	<0,001
Comorbilidades; n (%)							
DM	64 (37)	42 (41,6)	22 (30,6)	0,139	56 (38,1)	8 (30,8)	0,476
HTA	107 (61,8)	61 (60,4)	46 (63,9)	0,641	87 (59,2)	20 (76,9)	0,086
Inmunosupresión	36 (20,8)	20 (19,8)	16 (22,2)	0,699	29 (19,7)	7 (26,9)	0,405
ERC	29 (16,8)	16 (15,8)	13 (18,1)	0,701	19 (12,9)	10 (38,5)	0,003
EPOC	19 (11)	12 (11,9)	7 (9,7)	0,654	16 (10,9)	3 (11,5)	1,000
Neoplasia	48 (27,7)	25 (24,8)	23 (31,9)	0,298	38 (25,9)	10 (38,5)	0,186
ECV	52 (30,1)	29 (28,7)	23 (31,9)	0,648	40 (27,2)	12 (46,2)	0,052
Hepatopatía	10 (5,8)	4 (4)	6 (8,3)	0,323	7 (4,8)	3 (11,5)	0,175
IRA al ingreso en UCI; n (%)	123 (71,1)	66 (65,3)	57 (79,2)	0,048	100 (68)	23 (88,5)	0,034
TRS; n (%)	37 (21,4)	7 (6,9)	30 (41,7)	<0,001	21 (14,3)	16 (61,5)	<0,001
VM, incluyendo VMNI y VMI; n (%)	103 (59,5)	46 (45,5)	57 (79,2)	<0,001	78 (53,1)	25 (96,2)	<0,001
VMI; n (%)	84 (48,6)	32 (31,7)	52 (72,2)	<0,001	60 (40,8)	24 (92,3)	<0,001
Tiempo de estancia en UCI (días)	5 (3-10)	4 (2-7)	7 (3-17)	0,002	5 (3-11)	5 (2-10)	0,834
Tiempo de estancia hospitalaria (días)	10 (15-32)	15 (10-30)	18 (9-38)	0,631	18 (11-37)	9 (5-16)	<0,001

DM: diabetes mellitus | ECV: enfermedad cardiovascular | EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica | ERC: enfermedad renal crónica | HTA: hipertensión arterial | IRA: insuficiencia renal aguda | SOFA: Sequential Organ Failure Assessment | TRS: terapia renal sustitutiva | VM: ventilación mecánica | VMI: ventilación mecánica invasiva | VMNI: ventilación mecánica no invasiva | UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Los valores se expresan como mediana (RIC) o media (DE) para las variables continuas, según su distribución y como frecuencia absoluta (%) para las variables categóricas.

Elaboración propia

Al clasificar los pacientes en función de la gravedad (*sepsis vs. shock séptico*) no se observaron diferencias en las variables edad, sexo, tipo de paciente, comorbilidades evaluadas y tiempo de estancia hospitalaria. Para el resto de variables analizadas, los pacientes con *shock séptico* al ingreso en UCI presentaron una puntuación mayor en la escala SOFA, una mayor mortalidad (intra-UCI, hospitalaria y a los 28 días), una incidencia más alta de IRA al ingreso, y una mayor necesidad de TRS, VM y VMI, además de un tiempo de estancia más largo en UCI.

Por otro lado, cuando los pacientes fueron estratificados según el evento principal a predecir, la mortalidad a los 28 días, no se hallaron diferencias significativas en edad, sexo, tipo de paciente, tiempo de estancia en UCI y comorbilidades evaluadas, excepto en el caso de la ERC, cuya incidencia fue significativamente mayor en los pacientes que finalmente fallecieron. En cuanto al resto de variables analizadas en el estudio, los pacientes fallecidos mostraron puntuaciones significativamente más altas de la escala SOFA (Figura 15), una incidencia más elevada de *shock séptico* e IRA al ingreso, así como una mayor necesidad de TRS, VMI y VMNI durante su estancia en UCI, y un tiempo de estancia hospitalaria más corto.

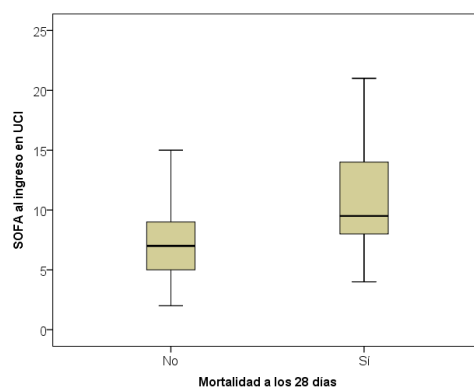


Figura 15. Diagrama de cajas de los valores de la escala SOFA, calculada al ingreso en UCI, en función de la mortalidad a los 28 días. Elaboración propia

5.2. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

En la Tabla 11 se muestran las principales características microbiológicas de las infecciones diagnosticadas en los pacientes incluidos en el estudio en función de los eventos descritos previamente.

Tabla 11. Características de las infecciones diagnosticadas en la población total de estudio en función de la gravedad y mortalidad a los 28 días

Variables	Todos n = 173	Gravedad			Mortalidad 28 días		
		Sepsis ^a n = 101 (58,4%)	Shock séptico ^a n = 72 (41,6%)	p	No fallecidos n = 147 (85%)	Fallecidos ^b n = 26 (15%)	p
Foco de infección; n (%)				0,639			0,612
Abdominal	74 (42,8)	43 (42,6)	31 (43,1)		63 (42,9)	11 (42,3)	
Respiratorio	36 (20,8)	23 (22,8)	13 (18,1)		28 (19,0)	8 (30,8)	
Urinario	36 (20,8)	21 (20,8)	15 (20,8)		33 (22,4)	3 (11,5)	
Sistema nervioso central	3 (1,7)	3 (3,0)	0		3 (2,0)	0	
Bacteriemia de origen desconocido o asociada a catéter central	10 (5,8)	5 (5,0)	5 (6,9)		9 (6,1)	1 (3,8)	
Piel y partes blandas	8 (4,6)	3 (3,0)	5 (6,9)		6 (4,1)	2 (7,7)	
Otros	3 (1,7)	2 (2,0)	1 (1,4)		3 (2,0)	0	
Mixto	3 (1,7)	1 (1,0)	2 (2,8)		2 (1,4)	1 (3,8)	
Bacteriemia; n (%)¹	68 (39,3)	38 (37,6)	30 (41,7)	0,592	64 (43,5)	4 (15,4)	0,007
Bacteriemia; n (%)²	n = 145 (83,8)	n = 77 (76,2)	n = 60 (83,34)	0,529	n = 123 (83,7)	n = 22 (84,6)	0,003
<i>Escherichia coli</i>	68 (46,9)	38 (49,4)	30 (50,0)		64 (52,0)	4 (18,2)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9						
Otros microorganismos ³	4						
Bacteriemias mixtas ⁴	25						
Bacteriemias mixtas ⁴	8						
Etiología de la infección; n (%)⁵	n = 132 (75,7)	n = 77 (76,2)	n = 55 (76,4)	0,451	n = 116 (78,9)	n = 16 (61,5)	0,161
Gram positivo	24 (13,9)	15 (19,5)	9 (16,4)		23 (19,8)	1 (6,3)	
Gram negativo	69 (39,9)	40 (51,9)	29 (52,7)		62 (53,4)	7 (43,8)	
Polibacteriana (Gram positivo + Gram negativo)	32 (18,5)	16 (20,8)	16 (29,1)		25 (21,6)	7 (43,8)	
Otros microorganismos	2 (1,2)	2 (2,6)	0		2 (1,7)	0	
Virus	3 (1,7)	3 (3,9)	0		3 (2,6)	0	
Polimicrobiana	2 (1,2)	1 (1,3)	1 (1,8)		1 (0,9)	1 (6,3)	

Los valores se expresan como mediana (RIC) o media (DE) para las variables continuas, según su distribución y como frecuencia absoluta (%) para las variables categóricas.

¹Positivo vs. Negativo, contaminado o no solicitado. Porcentajes referidos al número total de pacientes del estudio (n = 173).

²Análisis realizado en pacientes con solicitud de hemocultivo (n = 145). Porcentajes referidos al número de pacientes con solicitud de hemocultivo.

³Otros microorganismos: Bacilo Gram Negativo (BGN) anaerobio (n = 4); *Pseudomonas aeruginosa* (n = 3); BGN (n = 2); *Streptococcus pyogenes* grupo A (n = 2); *Enterococcus faecalis* (n = 2); *Staphylococcus epidermidis* (n = 2); BGN aerobio (n = 1); *Staphylococcus aureus* meticilín resistente (n = 1); *Aeromonas hydrophila* (n = 1); *Haemophilus influenzae* (n = 1); *Streptococcus grupo viridans* (n = 1); *Proteus mirabilis* (n = 1); *Enterococcus cloacae* (n = 1); *Staphylococcus coagulasa negativo* (n = 1); *Mycobacterium bovis* (n = 1); *Morganella morganii* (n = 1).

⁴Bacteriemias mixtas: *Klebsiella pneumoniae* + *Staphylococcus aureus* (n = 1); *Klebsiella pneumoniae* + *Escherichia coli* (n = 1); *Klebsiella oxytoca* + *Enterococcus faecium* (n = 1); *Escherichia coli* + *Enterococcus faecalis* (n = 1); *Escherichia coli* + *Enterococcus especies* (n = 1); *Escherichia coli* + *Pseudomonas aeruginosa* (n = 1); *Escherichia coli* + *Enterococcus faecium* (n = 1); *Escherichia coli* + *Citrobacter* (n = 1).

⁵Dato disponible en 132 (75,7%) pacientes, en el que la etiología infecciosa fue confirmada microbiológicamente.

Elaboración propia

En nuestro estudio, se identificó el microorganismo causante de la infección en el 75,7% de los pacientes de la cohorte. Los microorganismos gram negativos fueron la etiología principal (39,9%), seguidos por infecciones polibacterianas (gram negativos y gram positivos) (18,5%), y los microorganismos gram positivos (13,9%). En 145 (83,8%) pacientes se solicitó al Servicio de Microbiología y Parasitología la prueba hemocultivo, documentándose un episodio en el 46,9% de los pacientes, y el microorganismo aislado más frecuentemente fue *Escherichia coli*.

Respecto al foco de infección, el abdominal fue el más frecuente (42,8%), seguido por infecciones del tracto respiratorio y urinario, ambos con un 20,8%. Cuando se analizó la mortalidad a los 28 días en función del foco de infección, la tasa de mortalidad observada fue del 42,3% en pacientes con infección abdominal, del 30,8% en aquellos con infección de origen respiratorio, del 11,5% en pacientes con infecciones urinarias y del 15,4% en pacientes con otras infecciones (Tabla 12).

Tabla 12. Mortalidad a los 28 días en función del foco de infección

Evento	Abdominal n = 74 (42,8%)	Respiratorio n = 36 (20,8%)	Urinario n = 36 (20,8%)	Otros n = 27 (15,6%)	p
Mortalidad a los 28 días, n (%)	11 (42,3)	8 (30,8)	3 (11,5)	4 (15,4)	0,436

Elaboración propia

En el estudio comparativo de las características microbiológicas de la infección en función de la gravedad de la sepsis al ingreso en UCI (sepsis *vs.* shock séptico), no se observaron diferencias significativas en el foco de infección, en la incidencia de bacteriemia y en la etiología del cuadro infeccioso (Tabla 11).

Por otro lado, al realizar la comparación en función del evento mortalidad a los 28 días, no se detectaron diferencias significativas en el foco de infección y en la etiología del cuadro infeccioso. Sin embargo, la incidencia de bacteriemia fue significativamente más alta en los pacientes que sobrevivieron (Tabla 11).

5.3. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LOS BMRIE, LACTATO Y LA ESCALA DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA SOFA

En la Tabla 13 se muestran los resultados obtenidos del estudio de correlación entre los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección y el lactato, medidos al ingreso en UCI, y la escala de disfunción orgánica SOFA.

Tabla 13. Correlación entre escala SOFA, BMRIE y lactato

Biomarcadores al ingreso en UCI	SOFA	
	Rho	<i>p</i>
PCR	-0,075	0,325
PCT	0,153	0,045
Calprotectina	0,056	0,467
Lactato	0,390	<0,001

BMRIE: biomarcador de respuesta inflamatoria e infección | SOFA: Sequential Organ Failure Assessment | PCR: proteína C reactiva | PCT: procalcitonina | Rho: Coeficiente de correlación de Spearman.

Elaboración propia

De entre los biomarcadores evaluados, sólo PCT y lactato mostraron una correlación significativa con la puntuación obtenida en la escala SOFA. En el resto de BMRIE, PCR y calprotectina, no se encontró ninguna correlación significativa con la escala SOFA.

5.4. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA CONCENTRACIÓN DE LOS BMRIE Y LACTATO AL INGRESO EN UCI EN FUNCIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA SEPSIS Y DE LA MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS. RENDIMIENTO COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS

En las Tablas 14 y 15 se recogen las concentraciones séricas de los biomarcadores (PCR, PCT, calprotectina y lactato) en el momento del ingreso del paciente en UCI, en función de los eventos estudiados, gravedad de la sepsis y mortalidad a los 28 días.

Tabla 14. Concentraciones séricas de los BMRIeI y lactato al ingreso en UCI en función de la gravedad de la sepsis

Biomarcador	Todos n = 173	Sepsis n = 101 (58,4%)	Shock séptico n = 72 (41,6%)	p
PCR (mg/dL)	26,1 (15,0-33,9)	24,9 (11,0)	25,2 (14,4)	0,918
PCT (µg/L)	14,2(4,8-37,5)	11,5 (4,0-25,9)	20,9 (6,1-51,9)	0,021
Calprotectina (mg/L)	6,6 (4,0-10,2)	6,6 (4,5-10,2)	6,6 (3,7-10,6)	0,683
Lactato (mmol/L)	2,3 (1,4-3,6)	1,5 (1,0-2,3)	3,4 (2,5-5,2)	<0,001

BMRIeI: biomarcador de respuesta inflamatoria e infección | PCR: proteína C reactiva | PCT: procalcitonina.

Los valores se expresan como mediana (RIC) o media (DE) para las variables continuas, según su distribución y como frecuencia absoluta (%) para las variables categóricas.

Elaboración propia

En la evaluación de los biomarcadores en función de la gravedad de la sepsis (sepsis *vs.* shock séptico), se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de PCT y de lactato. Se observó, que estos niveles fueron significativamente más altos en los pacientes diagnosticados con shock séptico (Figura 16).

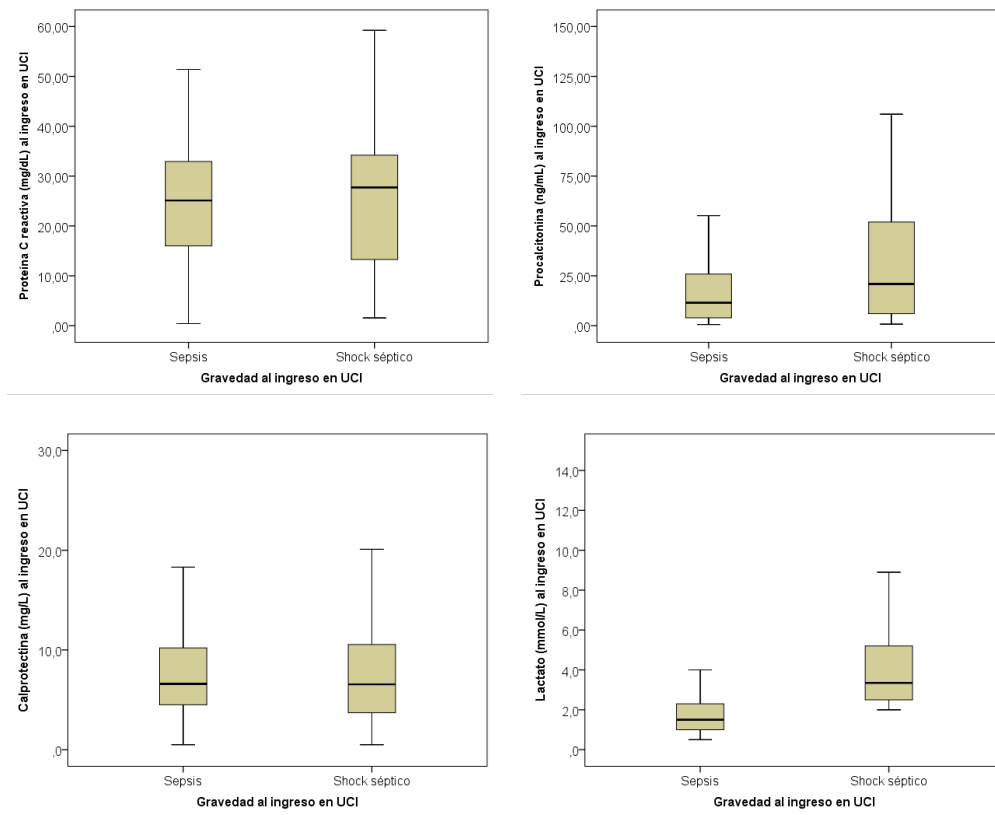


Figura 16. Diagramas de cajas de las concentraciones de PCR, PCT, calprotectina y lactato al ingreso en UCI en función de la gravedad de la sepsis. Elaboración propia

Cuando los pacientes fueron clasificados en función de la mortalidad a los 28 días (Tabla 15), se encontraron diferencias estadísticamente significativas únicamente en las concentraciones de lactato al ingreso en UCI, siendo más altas en los pacientes fallecidos. Este hallazgo no se observó en el resto de biomarcadores estudiados, PCR, PCT y calprotectina (Figura 17).

Tabla 15. Concentraciones séricas de los BMRIeI y lactato al ingreso en UCI en función de la mortalidad a los 28 días

Biomarcador	Todos n = 173	No fallecidos n = 147 (85%)	Fallecidos n = 26 (15%)	p
PCR (mg/dL)	26,1 (15,0-33,9)	25,3 (11,9)	23,6 (15,4)	0,535
PCT (µg/L)	14,2(4,8-37,5)	13,5 (4,4-38,1)	15,6 (6,7-27,6)	0,731
Calprotectina (mg/L)	6,6 (4,0-10,2)	6,5 (4,1-10,6)	7,0 (3,1-10,1)	0,768
Lactato (mmol/L)	2,3 (1,4-3,6)	2,2 (1,3-2,5)	3,0 (2,3-6,2)	0,001

BMRIeI: biomarcador de respuesta inflamatoria e infección | PCR: proteína C reactiva | PCT: procalcitonina.

Los valores se expresan como mediana (RIC) o media (DE) para las variables continuas, según su distribución y como frecuencia absoluta (%) para las variables categóricas.

Elaboración propia

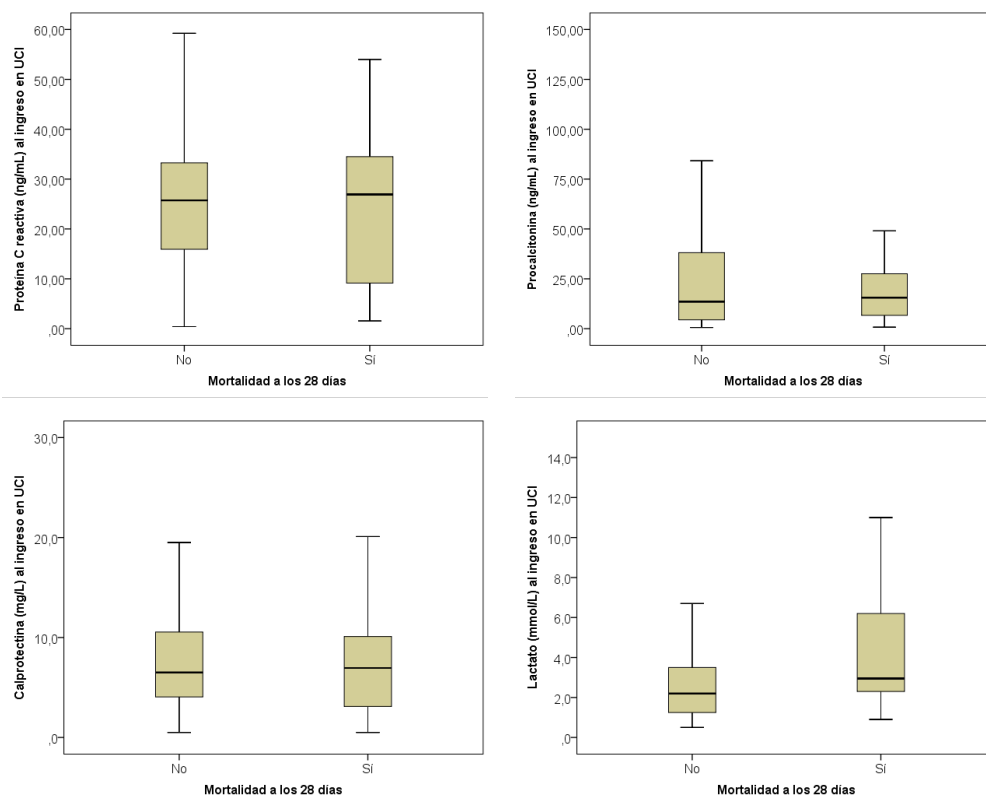


Figura 17. Diagramas de cajas de las concentraciones de PCR, PCT, calprotectina y lactato al ingreso en UCI en función de la mortalidad a los 28 días. Elaboración propia

En la evaluación de la capacidad de los biomarcadores para predecir el evento mortalidad a los 28 días mediante el análisis del AUC de la curva ROC, sólo la concentración de lactato mostró un rendimiento estadísticamente significativo, con AUC ROC de 0,70. El resto de BMRIel medidos no alcanzaron un rendimiento significativo para la predicción de la mortalidad a los 28 días (Tabla 16 y Figura 18).

Tabla 16. Curvas ROC para la predicción de la mortalidad a los 28 días de los BMRIel y lactato medidos al ingreso en UCI

Biomarcador	AUC ROC	IC95%	<i>p</i>
PCR	0,54	0,46-0,61	0,622
PCT	0,52	0,44-0,60	0,727
Calprotectina	0,52	0,44-0,60	0,789
Lactato	0,70	0,62-0,77	<0,001

AUC ROC: Area Under Curve Receiver Operating Characteristic \ BMRIel: biomarcador de respuesta inflamatoria e infección \ IC: intervalo de confianza \ PCR: proteína C reactiva \ PCT: procalcitonina.

Elaboración propia

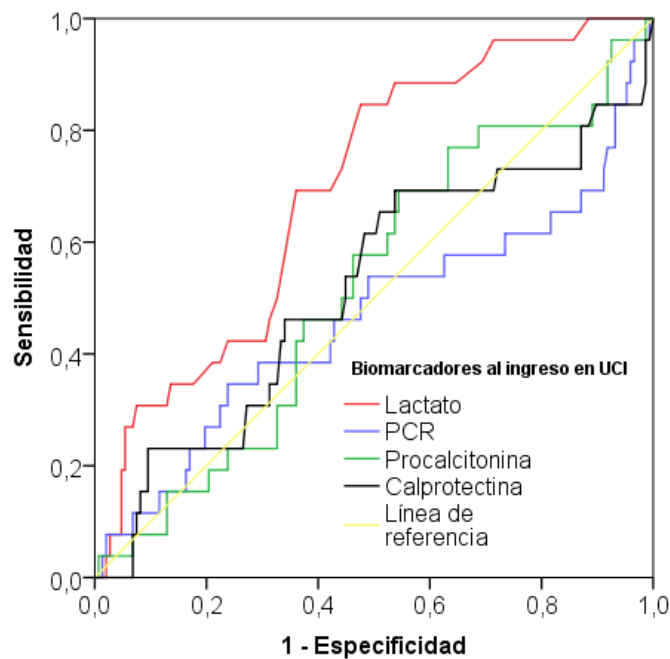


Figura 18. Curvas ROC para la predicción de la mortalidad a los 28 días de los BMRIel y lactato medidos al ingreso en UCI. Elaboración propia

De acuerdo al índice de Youden, el punto de corte óptimo de la concentración de lactato en sangre para predecir la mortalidad a los 28 días fue de 2,3 mmol/L, cuyo rendimiento se detalla en la Tabla 17.

Tabla 17. Rendimiento de la concentración de lactato medido al ingreso para la predicción de la mortalidad a los 28 días. Punto de corte seleccionado de acuerdo con el IY

Variable	Cutoff	S (%) IC95%	E (%) IC95%	VPP (%) IC95%	VPN (%) IC95%
Lactato (mmol/L)	≥ 2,3	84,6 (65,1 - 95,6)	52,4 (44,0 - 60,7)	23,9 (15,6 - 33,9)	95,1 (87,8 - 98,6)

E: especificidad | IC: intervalo de confianza | IY: índice de Youden | S: sensibilidad | VPN: valor predictivo negativo | VPP: valor predictivo positivo.

Elaboración propia

5.5. EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LAS PRIMERAS 24 HORAS DE ESTANCIA EN LA UCI DE LOS BMRIeI Y RENDIMIENTO PARA LA PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS

5.5.1. Estudio de las concentraciones de los BMRIeI en las primeras 24 horas de su estancia en UCI en función de la mortalidad a los 28 días

En la Tabla 18 se recogen los resultados obtenidos del estudio comparativo de las concentraciones de los BMRIeI (PCR, PCT y calprotectina) medidos en el momento del ingreso y a las 24 horas, así como el aclaramiento (Δ) de los mismos en las primeras 24 horas de estancia en UCI, en función de la mortalidad a los 28 días.

Tabla 18. Relación de las concentraciones al ingreso y seriadas de los BMRIeI en función de la mortalidad a los 28 días

Biomarcador	No fallecidos n = 147 (85%)	Fallecidos n = 26 (15%)	p
Al ingreso en UCI			
PCR (mg/dL)	25,3 (11,9)	23,6 (15,4)	0,535
PCT (µg/L)	13,5 (4,4-38,1)	15,6 (6,7-27,6)	0,731
Calprotectina (mg/L)	6,5 (4,1-10,6)	7,0 (3,1-10,1)	0,768
A las 24 horas en UCI			
PCR (mg/dL)	25,2 (11,1)	26,5 (13,6)	0,650
PCT (µg/L)	10,5 (4,2-31,4)	25,4 (6,2-57,5)	0,050
Calprotectina (mg/L)	6,1 (3,4-11,5)	11,5 (4,4-14,9)	0,167
Aclaramiento del biomarcador			
Δ PCR (%)	4,1 (-30,0-24,3)	-6,4 (-55,3-8,5)	0,040
Δ PCT (%)	29,5 (-5,1-44,5)	-12,9 (-101,5-37,3)	0,006
Δ Calprotectina (%)	1,8 (-29,2-26,6)	-27,8 (-50,6-15,4)	0,019

BMRIeI: biomarcador de respuesta inflamatoria e infección | PCR: proteína C reactiva | PCT: procalcitonina | Δ: aclaramiento del biomarcador.

Los valores se expresan como mediana (RIC) o media (DE) para las variables continuas, según su distribución y como frecuencia absoluta (%) para las variables categóricas.

Elaboración propia

Tanto al ingreso como a las 24 horas de estancia en UCI, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de ninguno de los tres BMRIeI incluidos en el estudio en función de la mortalidad a los 28 días. La representación gráfica de los resultados obtenidos al ingreso y a las 24 horas se ilustran gráficamente en los diagramas de cajas de las Figuras 17 y 19, respectivamente.

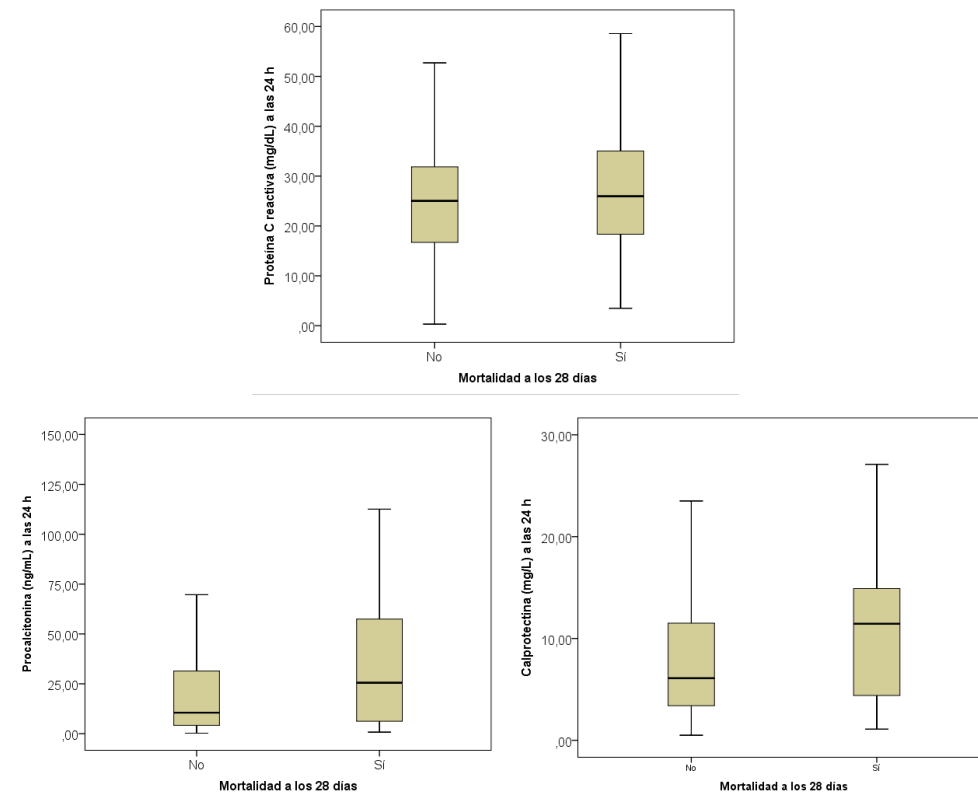


Figura 19. Diagramas de cajas de las concentraciones de PCR, PCT y calprotectina a las 24 horas de su estancia en UCI en función de la mortalidad a los 28 días. Elaboración propia

En relación al aclaramiento de los BMRIeI estudiados, se observó que el cambio porcentual de las concentraciones de PCR, PCT y calprotectina a las 24 horas de estancia en UCI, comparado con las concentraciones al ingreso, fue significativamente mayor en los pacientes que sobrevivieron (Figura 20).

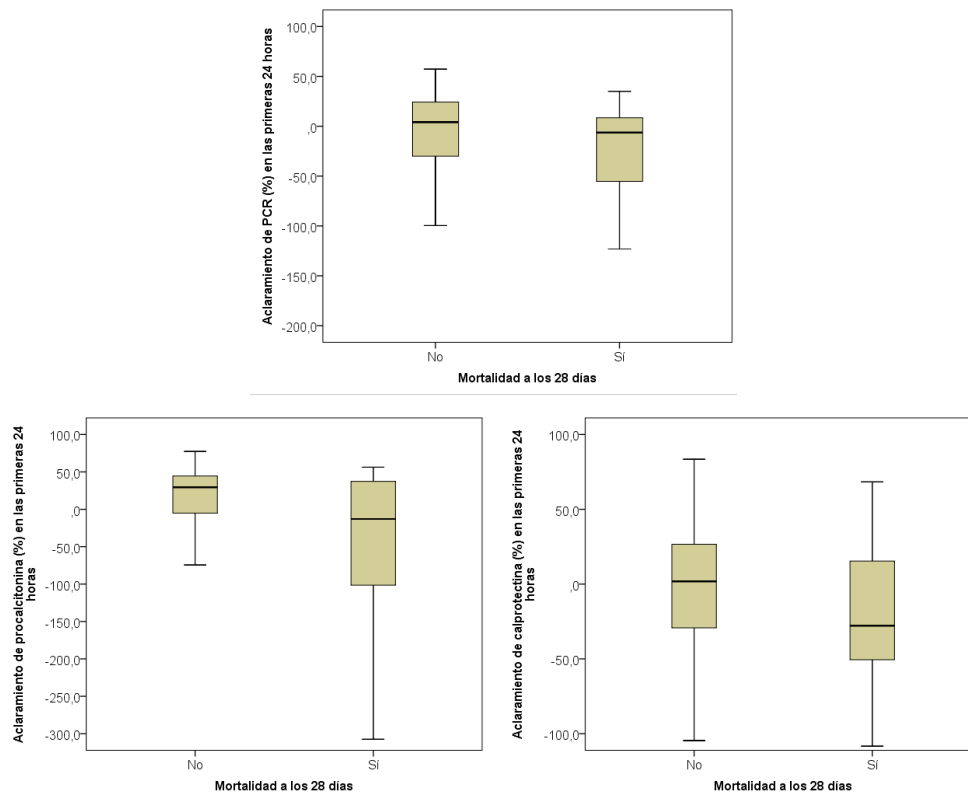


Figura 20. Diagramas de cajas del aclaramiento de los BMRIeI a las 24 horas de su estancia en la UCI en función de la mortalidad a los 28 días. Elaboración propia

5.5.2. Análisis del rendimiento de los BMRIeI en las primeras 24 horas de su estancia en UCI para la predicción de la mortalidad a los 28 días

En la Tabla 19 se recogen los resultados obtenidos del análisis del rendimiento de los BMRIeI medidos a las 24 horas de la estancia en UCI.

Tabla 19. Curvas ROC para la predicción de la mortalidad a los 28 días de los BMRIeI medidos a las 24 horas

Biomarcador	AUC ROC	IC95%	<i>p</i>
PCR (mg/dL) 24 h.	0,54	0,46-0,61	0,600
PCT (µg/L) 24 h.	0,62	0,50-0,74	0,054
Calprotectina (mg/L) 24 h.	0,59	0,46-0,72	0,199

AUC ROC: Area Under Curve Receiver Operating Characteristic \ BMRIeI: biomarcador de respuesta inflamatoria e infección \ IC: intervalo de confianza \ PCR: proteína C reactiva \ PCT: procalcitonina.

Elaboración propia

En el análisis de la capacidad predictiva del evento mortalidad a los 28 días mediante el análisis del AUC de la curva ROC se observó que ninguno de los tres BMRleI medidos a las 24 horas de la estancia en UCI mostró un rendimiento estadísticamente significativo (Figura 21).

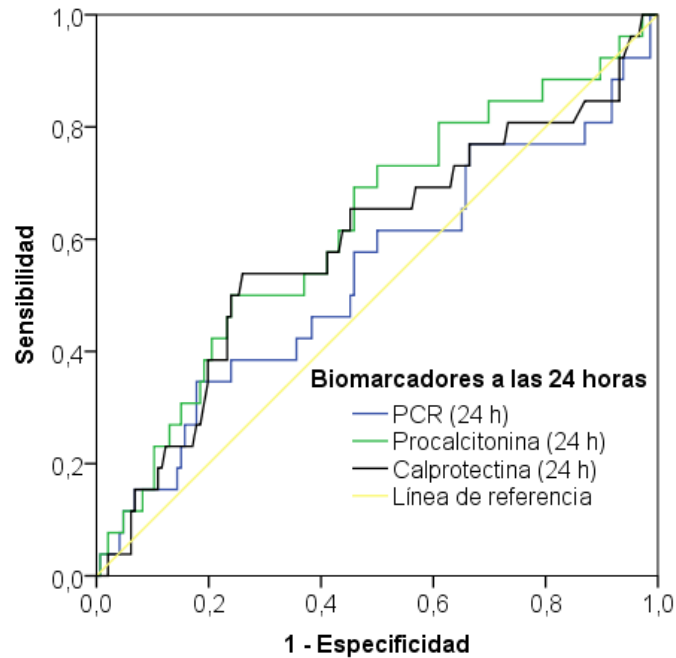


Figura 21. Curvas ROC para la predicción de la mortalidad a los 28 días de los BMRleI medidos a las 24 horas de su estancia en UCI. Elaboración propia

El análisis de rendimiento para el cambio en la concentración del biomarcador en las primeras 24 horas de estancia en UCI, definido por los aclaramientos de PCR, PCT y calprotectina, demostró que todos ellos alcanzaron un rendimiento significativo en la predicción de la mortalidad a los 28 días. Al realizar el análisis de comparación de AUC ROC, utilizando el aclaramiento de PCT como referencia, que presentó el AUC ROC más alto (0,67), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 20 y Figura 22).

Tabla 20. Curvas ROC para la predicción de la mortalidad a los 28 días del aclaramiento de los BMRleI en las primeras 24 horas

Biomarcador	AUC ROC	IC95%	<i>p</i>	<i>p</i> de comparación ¹
Δ PCT (%)	0,67	0,55-0,79	0,007	-
Δ PCR (%)	0,63	0,55-0,70	0,021	0,57
Δ Calprotectina (%)	0,64	0,53-0,76	0,016	0,74

AUC ROC: Area Under Curve Receiver Operating Characteristic \ BMRleI: biomarcador de respuesta inflamatoria e infección \ IC: intervalo de confianza \ PCR: proteína C reactiva \ PCT: procalcitonina \ Δ: aclaramiento del biomarcador.

¹Comparación PCR, calprotectina vs. PCT

Elaboración propia

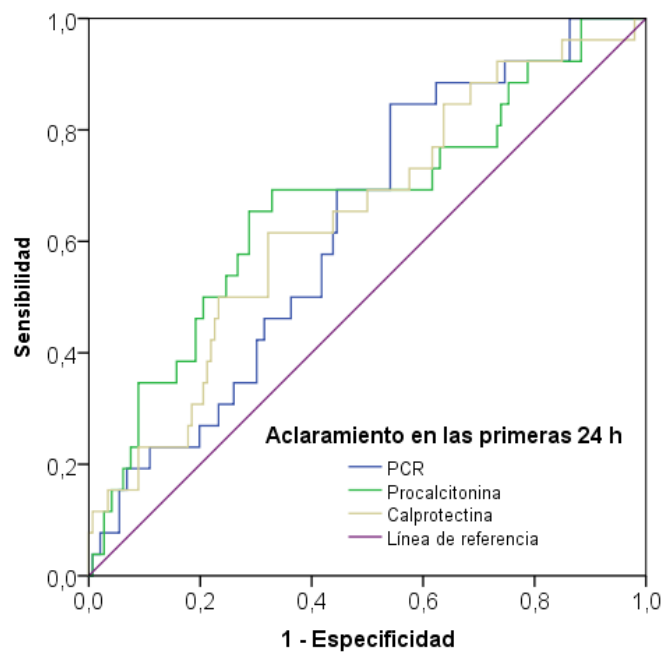


Figura 22. Curvas ROC para la predicción de mortalidad a los 28 días del aclaramiento de los biomarcadores en las primeras 24 horas de su estancia en UCI. Elaboración propia

Para aquellas variables que mostraron un rendimiento significativo en el análisis de curvas ROC, el *cutoff* óptimo seleccionado en base al índice de Youden alcanzó el rendimiento mostrado en la Tabla 21.

Tabla 21. Rendimiento del aclaramiento de los BMRIeI durante las primeras 24 horas de su estancia en UCI como predictores de la mortalidad a los 28 días. Puntos de corte seleccionados de acuerdo con el IY

Variable	Cutoff	S (%) IC95%	E (%) IC95%	VPP (%) IC95%	VPN (%) IC95%
Δ PCR (%)	$\leq 9,1$	84,6 (65,1 - 95,6)	45,9 (37,6 - 54,3)	21,8 (14,1 - 31,2)	94,4 (86,2 - 98,4)
Δ PCT (%)	$\leq 11,3$	65,4 (44,3 - 82,8)	71,4 (63,4 - 78,6)	28,8 (17,8 - 42,1)	92,1 (85,5 - 96,3)
Δ Calprotectina (%)	$\leq -20,7$	61,5 (40,6 - 79,8)	68,0 (59,8 - 75,5)	25,4 (15,3 - 37,9)	90,9 (83,9 - 95,6)

BMRIeI: biomarcador de respuesta inflamatoria e infección | E: especificidad | IC: intervalo de confianza | IY: índice de Youden | PCR: proteína C reactiva | PCT: procalcitonina | S: sensibilidad | VPN: valor predictivo negativo | VPP: valor predictivo positivo | Δ : aclaramiento del biomarcador.

Elaboración propia

5.6. ANÁLISIS DEL RENDIMIENTO DE LA COMBINACIÓN DE LACTATO AL INGRESO, EL ACLARAMIENTO DE LOS BMRIeI Y LA ESCALA SOFA PARA LA PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

5.6.1. Análisis del rendimiento de la combinación de lactato al ingreso, el aclaramiento de los BMRIeI y la escala SOFA para la predicción de la mortalidad a los 28 días

Tras evaluar el rendimiento de los biomarcadores incluidos en el estudio al ingreso en UCI y a las 24 horas, así como el aclaramiento porcentual en las primeras 24 horas, se valoró, a través del análisis de curvas ROC, el posible valor añadido de aquellos biomarcadores a la escala SOFA calculada en el momento del ingreso del paciente en UCI.

En la Tabla 22 se recogen los resultados obtenidos del análisis de la capacidad del sistema de puntuación SOFA al ingreso en UCI para predecir el evento de mortalidad a los 28 días.

Tabla 22. Curvas ROC para la predicción de la mortalidad a los 28 días de la escala SOFA medida al ingreso en UCI

Variable	AUC ROC	IC95%	p
SOFA	0,74	0,66-0,80	<0,001

AUC ROC: Area Under Curve Receiver Operating Characteristic | IC: intervalo de confianza | SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

Elaboración propia

La escala de disfunción orgánica SOFA presentó un rendimiento significativo como predictor de mortalidad a los 28 días, alcanzando un AUC ROC de 0,74. De acuerdo con el índice de Youden, una puntuación de 8 en la escala SOFA fue el punto de corte óptimo para predecir la mortalidad a los 28 días (Tabla 23).

Tabla 23. Rendimiento de la escala SOFA al ingreso en UCI para la predicción de la mortalidad a los 28 días. Punto de corte seleccionado de acuerdo con el IY

Variable	Cutoff	S (%) IC95%	E (%) IC95%	VPP (%) IC95%	VPN (%) IC95%
SOFA	≥ 8	80,8 (60,6 - 93,4)	53,7 (45,3 - 62,0)	23,6 (15,2 - 33,8)	94,0 (86,7 - 98,0)

E: especificidad | IC: intervalo de confianza | IY: índice de Youden | S: sensibilidad | SOFA: Sequential Organ Failure Assessment | VPN: valor predictivo negativo | VPP: valor predictivo positivo.

Elaboración propia

Entre los biomarcadores previamente evaluados que presentaron un rendimiento significativo en el análisis individual de las curvas ROC (ver Tablas 16 y 20), se calculó el valor añadido mediante el análisis de la curva ROC y la combinación de la escala SOFA con cada uno de ellos. En la Tabla 24 y en la Figura 23 se muestran los resultados obtenidos del lactato al ingreso, de los aclaramientos de PCR, PCT y calprotectina y la combinación con la escala SOFA.

Tabla 24. Curvas ROC para la predicción de la mortalidad a los 28 días de los BMRIeI, lactato y la escala SOFA con una capacidad de discriminación del evento (mortalidad a los 28 días) significativa

Combinación	AUC ROC (IC95%)	<i>p</i>	Diferencia de AUC ROC (IC95%)	Valor <i>p</i> comparación AUC ROC ¹
SOFA ^a	0,74 (0,66-0,80)	<0,001	-	-
SOFA + Lactato ^a	0,77 (0,67-0,86)	<0,001	0,03 (-0,01-0,07)	0,161
SOFA + Δ PCR	0,77 (0,68-0,87)	<0,001	0,03 (-0,01-0,09)	0,160
SOFA + Δ PCT	0,80 (0,71-0,88)	<0,001	0,06 (-0,01-0,12)	0,072
SOFA + Δ Calprotectina	0,80 (0,71-0,88)	<0,001	0,06 (0,003-0,11)	0,038

AUC ROC: Area Under Curve Receiver Operating Characteristic | BMRIeI: biomarcador de respuesta inflamatoria e infección | IC: intervalo de confianza | PCR: proteína C reactiva | PCT: procalcitonina | SOFA: Sequential Organ Failure Assessment | Δ: aclaramiento del biomarcador.

¹Resultados de la comparación de los AUC ROC de los biomarcadores respecto a la escala SOFA.

^aAl ingreso en UCI.

Los biomarcadores se han transformado logarítmicamente por tener un alto coeficiente de asimetría antes de incluirlos en el modelo.

Elaboración propia

Aunque en todas las combinaciones de la escala SOFA al ingreso en UCI y los diferentes biomarcadores el AUC ROC mejoró numéricamente, sólo la combinación de la escala SOFA con el aclaramiento de calprotectina durante las primeras 24 horas de estancia en UCI mostró un incremento significativo en comparación con el rendimiento aislado de la escala SOFA. Esta combinación alcanzó un AUC ROC de 0,80 (IC95%: 0,77-0,88; $p < 0,001$).

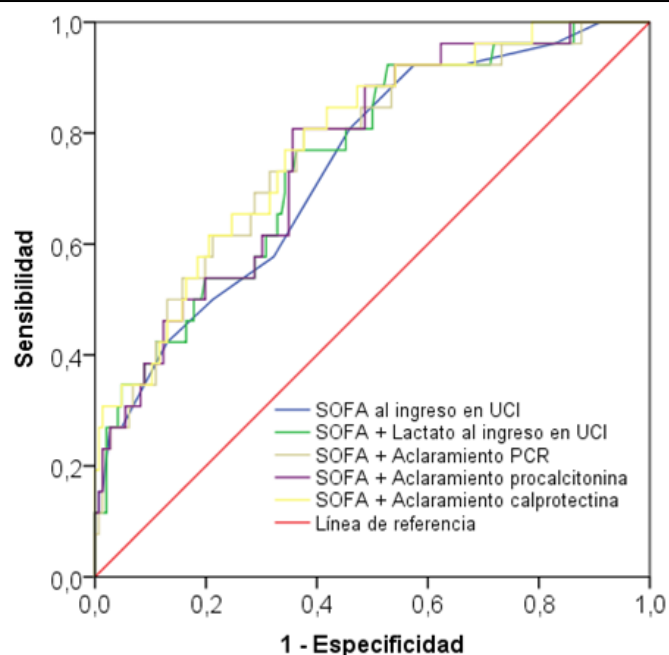


Figura 23. Curvas ROC de la combinación de la escala SOFA, los BMRIel y lactato con un rendimiento estadísticamente significativo en el análisis individual de curvas ROC. Elaboración propia

Teniendo en cuenta que en el análisis de curvas ROC, sólo la combinación de la escala SOFA y el aclaramiento de calprotectina mejoró el rendimiento aislado de la escala SOFA, se evaluó la combinación de los *cutoff* óptimos para ambas variables según el índice de Youden, mostrando los resultados en la Tabla 25.

Tabla 25. Rendimiento de la combinación de la escala SOFA y el aclaramiento de calprotectina en las primeras 24 horas de estancia en UCI para la predicción de la mortalidad a los 28 días. Puntos de corte seleccionados de acuerdo con el IY

Variabes	Cutoff	S (%) IC95%	E (%) IC95%	VPP (%) IC95%	VPN (%) IC95%
SOFA	≥ 8	80,8 (60,6 - 93,4)	53,7 (45,3 - 62,0)	23,6 (15,2 - 33,8)	94,0 (86,7 - 98,0)
SOFA + Δ Calprotectina (%)	≥ 8 y/o ≤ -20,7%	96,2 (86,8-100)	36,7 (28,6-44,9)	21,2 (13,4-29)	98,2 (93,7-100)

E: especificidad | IC: intervalo de confianza | IY: índice de Youden | S: sensibilidad | SOFA: Sequential Organ Failure Assessment | VPP: valor predictivo positivo | VPN: valor predictivo negativo | Δ: aclaramiento del biomarcador.

Elaboración propia

5.6.2. Análisis de supervivencia para la mortalidad a los 28 días

Se realizó un análisis de supervivencia para predecir la mortalidad a los 28 días utilizando como puntos de corte aquellos previamente seleccionados mediante el análisis de curvas ROC y que presentaron el máximo IY (ver Tablas 23 y 25). De manera similar a la estrategia propuesta por Andaluz-Ojeda *et al.* (101), se seleccionó el punto de corte de 8 en la escala SOFA, así como la combinación de la escala SOFA con el aclaramiento de calprotectina, por ser la combinación con mejor rendimiento significativo en la predicción de la mortalidad a los 28 días, con un AUC ROC de 0,80 y una sensibilidad del 96,2%.

Al utilizar el punto de corte de 8 en la escala SOFA, se detectaron cinco pacientes falsos negativos que fallecieron. No obstante, al emplear de manera combinada la escala SOFA al ingreso (< 8) y el aclaramiento de calprotectina ($> -20,7$), se logró identificar previamente a cuatro de los cinco fallecidos, alcanzando un VPN del 98,2% (Figura 24).

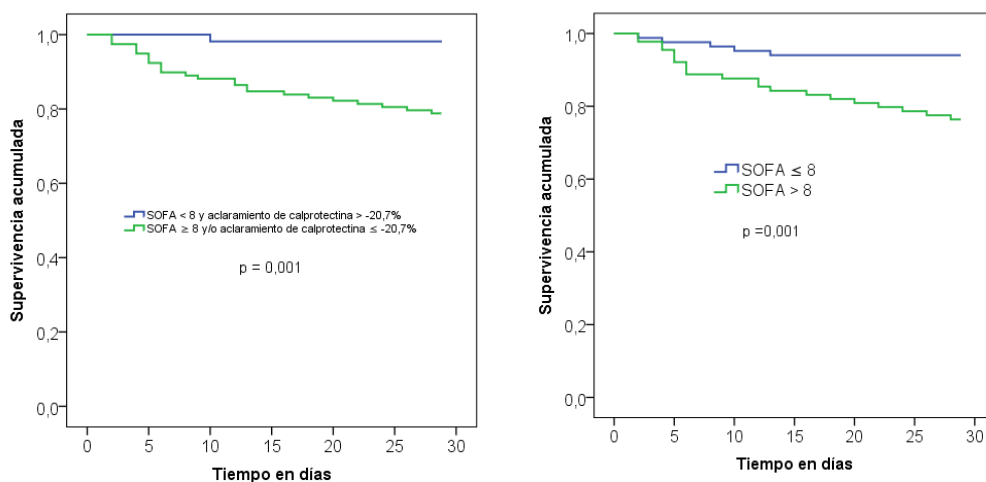


Figura 24. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad a los 28 días de SOFA al ingreso y la combinación de la escala SOFA (< 8) con el aclaramiento de calprotectina ($> -20,7\%$). Elaboración propia

5.7. ANÁLISIS DE REGRESIÓN ENTRE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO Y EL EVENTO MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS

En la Tabla 26 se muestran los resultados obtenidos del análisis de regresión logística binaria de las variables y su capacidad para predecir la mortalidad a los 28 días.

Tabla 26. Análisis de regresión logística binaria para predecir la mortalidad a los 28 días

Variables	Análisis bivariante		Análisis multivariante	
	OR (IC95%)	<i>p</i>	OR (IC95%)	<i>p</i>
Edad	1,027 (0,994-1,061)	0,109	-	
Sexo masculino	1,719 (0,680-4,348)	0,252	-	
Comorbilidades				
DM	0,722 (0,295-1,771)	0,477	-	
Inmunosupresión	1,499 (0,576-3,904)	0,407	-	
HTA	2,299 (0,872-6,063)	0,093	-	
ERC	4,211 (1,669-10,623)	0,002	3,571 (1,123-11,361)	0,031
EPOC	1,068 (0,288-3,959)	0,922	-	
ECV	2,293 (0,978-5,377)	0,056	-	
Hepatopatía	2,609 (0,629-10,820)	0,186	-	
Neoplasia	1,793 (0,749-4,288)	0,190	-	
IRA	3,603 (1,030-12,603)	0,045	-	
SOFA	1,325 (1,159-1,515)	<0,001	1,252 (1,062-1,477)	0,008
Biomarcadores al ingreso en UCI				
PCR	0,702 (0,424-1,162)	0,702	-	
PCT	1,036 (0,763-1,408)	0,819	-	
Calprotectina	0,871 (0,530-1,431)	0,585	-	
Lactato	2,736 (1,470-5,091)	0,001	2,055 (0,925-4,568)	0,077
Biomarcadores a las 24 horas				
PCR	0,999 (0,504-1,982)	0,990	-	
PCT	1,320 (0,973-1,791)	0,074	-	
Calprotectina	1,280 (0,828-1,979)	0,267	-	
Aclaramiento en las primeras 24 horas				
Δ PCR (%)	1,732 (1,044-2,873)	0,033	-	
Δ PCT (%)	1,672 (1,151-2,428)	0,007	1,716 (1,090-2,701)	0,020
Δ Calprotectina (%)	2,372 (1,214-4,633)	0,011	2,006 (1,047-3,843)	0,036

DM: diabetes mellitus | ECV: enfermedad cardiovascular | EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica | ERC: enfermedad renal crónica | HTA: hipertensión arterial | IRA: insuficiencia renal aguda | OR: Odds Ratio | PCR: proteína C reactiva | PCT: procalcitonina | SOFA: Sequential Organ Failure Assessment | UCI: Unidad de Cuidados Intensivos | Δ: aclaramiento del biomarcador.

Elaboración propia

En el análisis de regresión logística binaria multivariante, y tras realizar el ajuste por las variables de confusión, se identificaron cinco variables como predictores independientes para el evento de mortalidad a los 28 días: la presencia de enfermedad renal crónica previa, la escala SOFA en el momento del ingreso en UCI, la concentración de lactato al ingreso en UCI y el aclaramiento de PCT y de calprotectina en las primeras 24 horas de la estancia en UCI.

Para las otras variables incluidas en el estudio: variables demográficas, comorbilidades previas del paciente, biomarcadores medidos al ingreso y a las 24 horas y el aclaramiento de PCR a las 24 horas, no se observó una asociación significativa con la mortalidad a los 28 días.

5.8. ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA ETIOLOGÍA Y DE LA BACTERIEMIA SOBRE LAS CONCENTRACIONES AL INGRESO EN UCI DE LOS BMRIeI

5.8.1. Estudio de las concentraciones al ingreso de los BMRIeI en función de la etiología de la infección

En los casos en los que la infección se demostró microbiológicamente (75,7%), se realizó un estudio descriptivo sobre las concentraciones medidas al ingreso en UCI de los tres BMRIeI (PCR, PCT y calprotectina) en función de la etiología de la infección. Este análisis se llevó a cabo tanto en la cohorte completa como en los subgrupos de los pacientes que fallecieron y los que no. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 27.

Tabla 27. Concentraciones de PCR, PCT y calprotectina al ingreso en función de la etiología infecciosa

Población	Biomarcador	Gram positivos n = 24	Gram negativos n = 69	Polibacteriana (Gram positivo y Gram negativo) n = 32	p
Todos n = 125 ¹	PCR (mg/dL)	28,3 (12,3)	23,8 (11,3)	25,3 (12,7)	0,283
	PCT (µg/L)	11,4 (5,8-34,4)	19,7 (4,9-46,5)	15,7 (6,3-31,8)	0,563
	Calprotectina (mg/L)	7,1 (4,9-15)	5,6 (3,6-9,8)	6,7 (4,8-9,7)	0,244
No fallecidos n = 110 (88%)	PCR (mg/dL)	28,0 (12,5)	24,1 (11,0)	26,0 (11,5)	0,356
	PCT (µg/L)	10,9 (5,8-24,3)	20,5 (4,9-48,1)	15,8 (6,1-64,1)	0,346
	Calprotectina (mg/L)	6,3 (4,9-15,0)	5,7 (3,8-9,8)	6,5 (4,7-9,1)	0,478
Fallecidos n = 15 (12%)	PCR (mg/dL)	n = 1	21,2 (14,5)	22,6 (17,0)	0,752
	PCT(µg/L)	n = 1	22,6 (36,8)	16,5 (8,2)	0,251
	Calprotectina (mg/L)	n = 1	5,9 (6,7)	10 (7,1)	0,563

PCR: proteína C reactiva \ PCT: procalcitonina.

¹La etiología de la infección fue demostrada en el 75,7%, (n = 132). Para el estudio se incluyeron solamente las infecciones de etiología bacteriana, excluyendo infecciones por *Mycoplasma*, micobacterias, hongos y virus (n = 125).

Los valores se expresan como mediana (RIC) o media (DE) para las variables continuas, según su distribución.

Elaboración propia

No se observaron diferencias significativas en las concentraciones de PCR, PCT y calprotectina en función del agente etiológico de la infección en los pacientes de la cohorte con demostración microbiológica de la infección. Tampoco se observaron diferencias en los subgrupos de pacientes no fallecidos y fallecidos.

A continuación, en la Figura 25, se representan los diagramas de cajas de las concentraciones de los BMRIeI, PCR, PCT y calprotectina, medidos al ingreso en UCI, en función de la etiología en todos los pacientes de la cohorte estudiada.

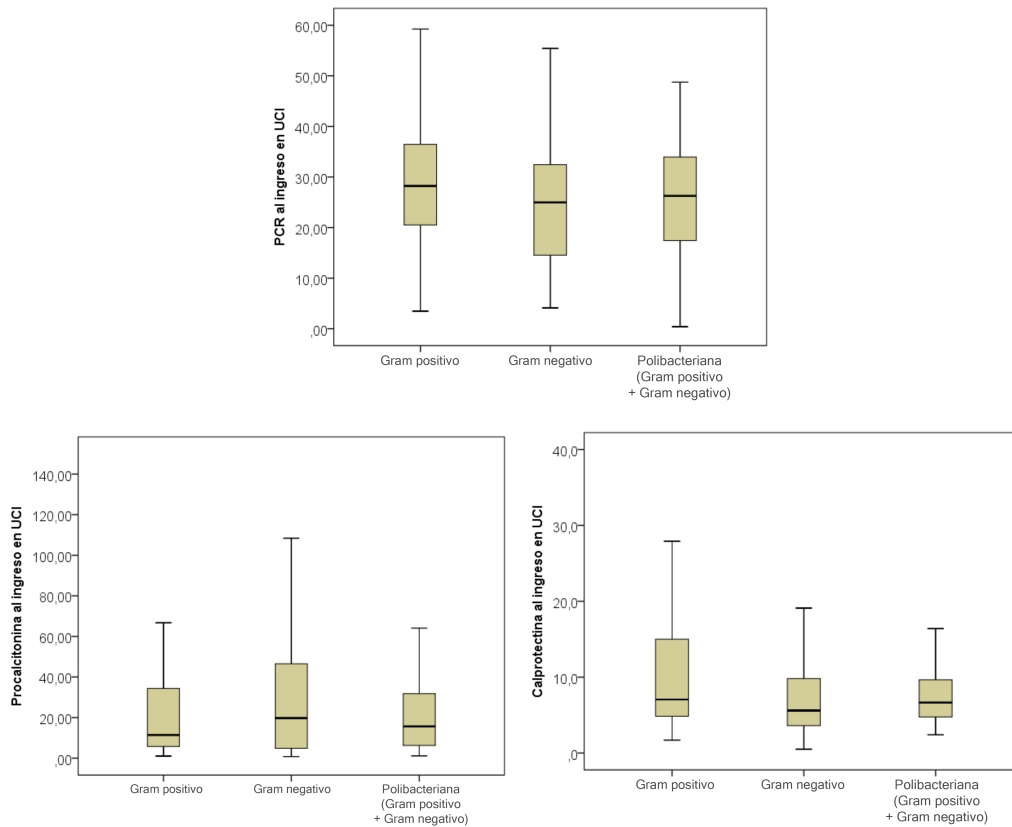


Figura 25. Diagramas de cajas de las concentraciones de los BMRIeI en función de la etiología infecciosa en todos los pacientes de la cohorte estudiada. Elaboración propia

En la Figura 26 se representan mediante diagramas de cajas las concentraciones de PCR, PCT y calprotectina, medidas al ingreso en UCI, según la etiología infecciosa en el subgrupo de los pacientes no fallecidos.

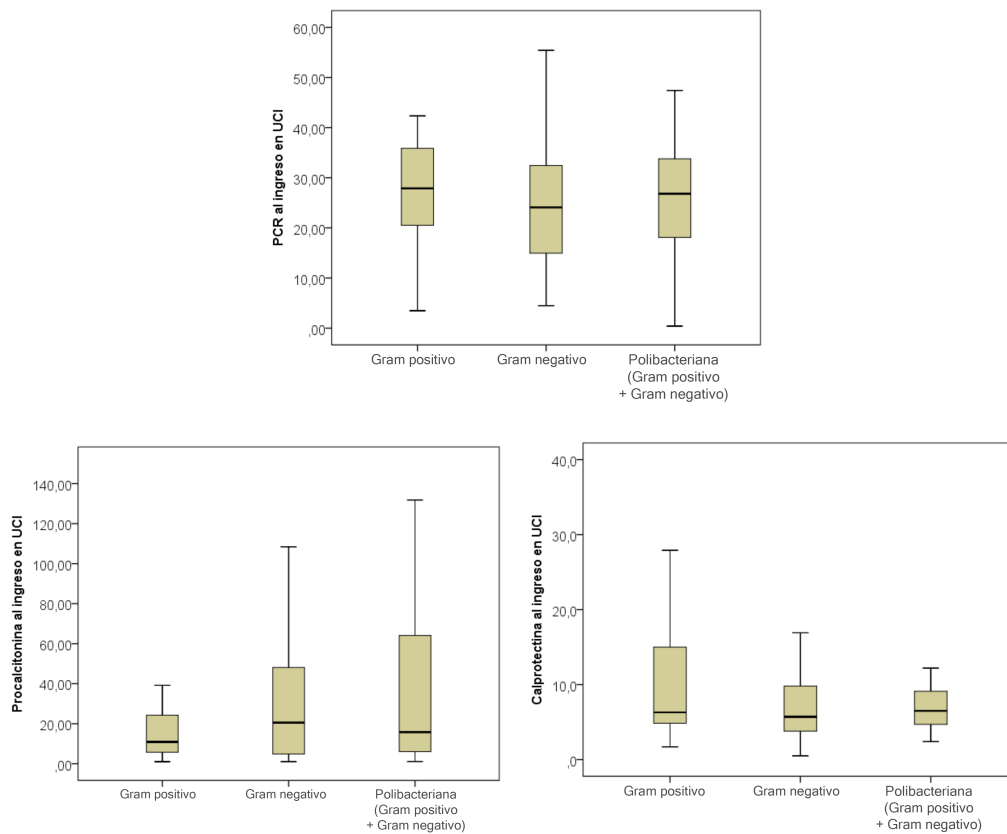


Figura 26. Diagramas de cajas de las concentraciones de los BMRleI en función de la etiología infecciosa en los no fallecidos. Elaboración propia

Por último, se muestran los diagramas de cajas de las concentraciones de PCR, PCT y calprotectina analizadas al ingreso en UCI y categorizadas en función de la etiología en el subgrupo de pacientes que fallecieron (Figura 27).

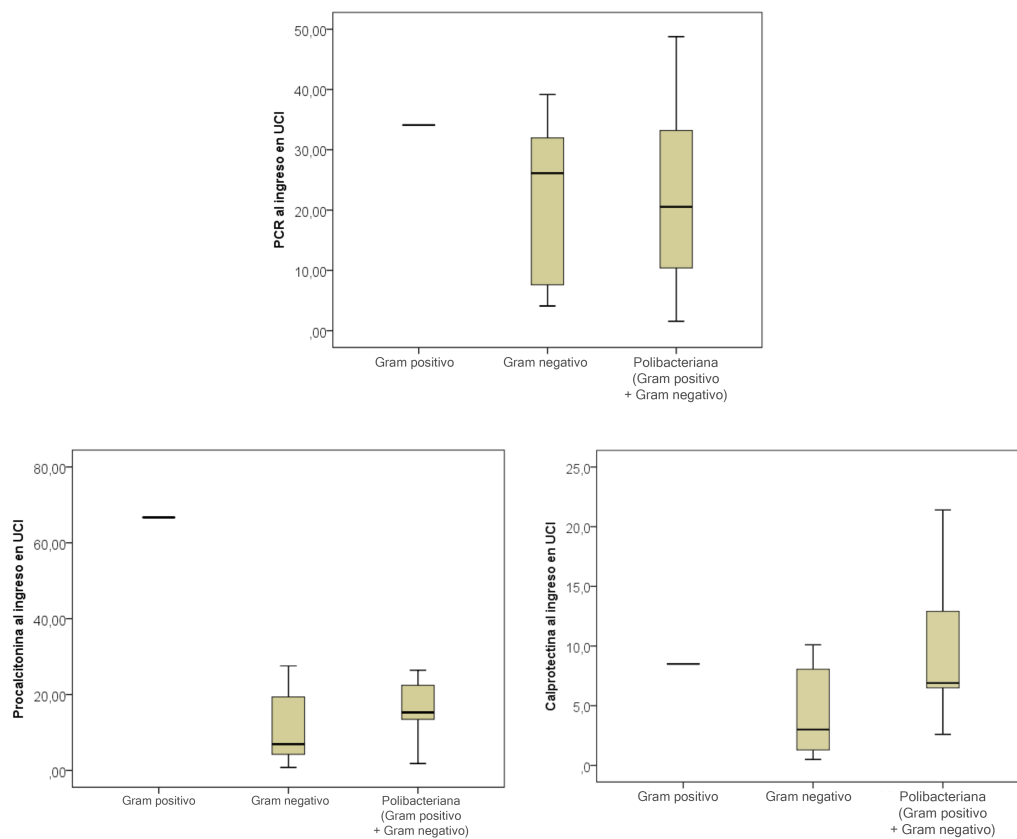


Figura 27. Diagramas de cajas de las concentraciones de los BMRIeI en función de la etiología infecciosa en los pacientes fallecidos. Elaboración propia

5.8.2. Estudio de las concentraciones al ingreso de los BMRIeI en función de la presencia de bacteriemia y su etiología

En la Tabla 28 se muestran los resultados obtenidos en la evaluación de las concentraciones de los BMRIeI medidos en el momento del ingreso en UCI en función de la presencia de bacteriemia. Para el análisis se incluyeron sólo los pacientes a los que se les solicitó la prueba hemocultivo (n = 145). Debido al pequeño tamaño muestral de los pacientes con bacteriemia, no se llevó a cabo la comparación entre los subgrupos de pacientes que fallecieron y los que no.

Tabla 28. Concentraciones de PCR, PCT y calprotectina al ingreso en función de la presencia de bacteriemia

Biomarcador	No bacteriemia n = 77 (53,1%)	Bacteriemia n = 68 (46,9%)	p
PCR (mg/dL)	26,1 (13)	24,7 (12,4)	0,514
PCT (µg/L)	9,5 (3,4-25,0)	21,2 (6,7-56,0)	0,001
Calprotectina (mg/L)	7,8 (4,3-14,0)	6,4 (4,1-10,0)	0,406

PCR: proteína C reactiva \ PCT: procalcitonina.

Para el análisis se incluyeron 145 pacientes en los que se solicitó el hemocultivo.

Los valores se expresan como mediana (RIC) o media (DE) para las variables continuas, según su distribución y como frecuencia absoluta (%) para las variables categóricas.

Elaboración propia

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de PCT al momento del ingreso en UCI, presentando una concentración superior en los pacientes con bacteriemia. Este hallazgo no se encontró para la PCR, ni para la calprotectina (Figura 28).

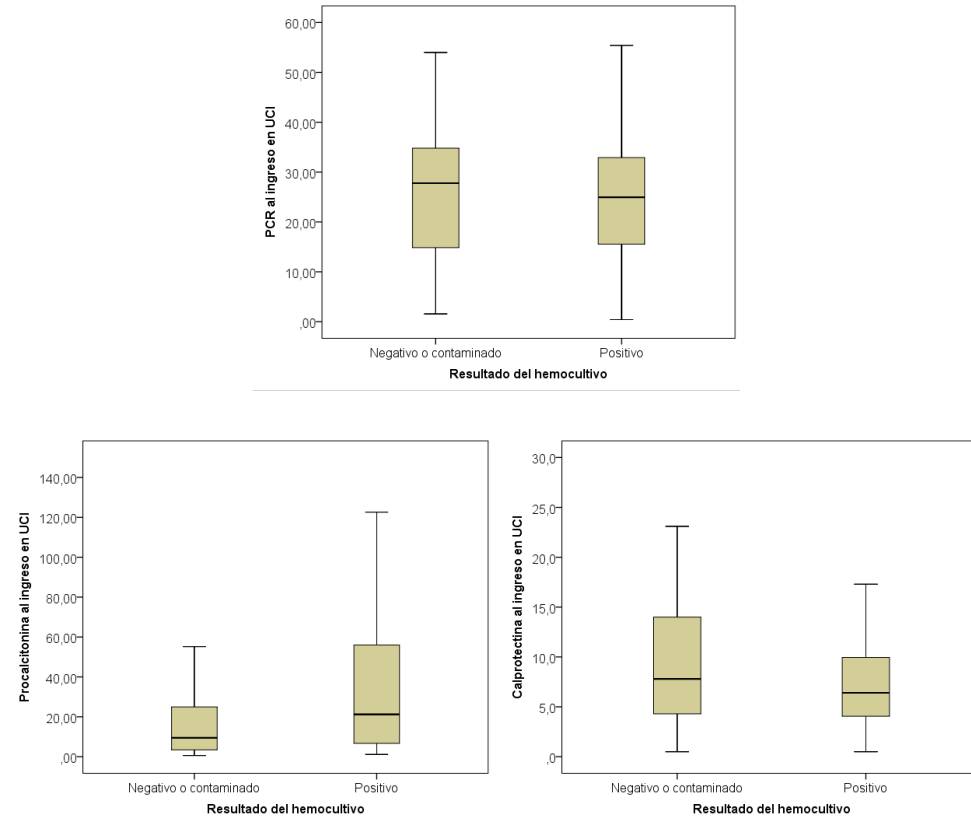


Figura 28. Diagramas de cajas de las concentraciones de los BMRleI en función de la presencia de bacteriemia. Elaboración propia

En la Tabla 29 se recogen los resultados obtenidos del estudio de comparación de los BMRIeI al ingreso en UCI según la etiología de la bacteriemia (n = 67).

Tabla 29. Concentraciones de PCR, PCT y calprotectina al ingreso en función de la etiología de la bacteriemia

Biomarcador	Gram positivos n = 14	Gram negativos n = 45	Polibacteriana (Gram positivo y Gram negativo) n = 8	p
PCR (mg/dL)	25,0 (15,3)	24,9 (12,3)	22,8 (9,5)	0,903
PCT (µg/L)	25,3 (13,4-78,1)	21,3 (6,5-49,6)	19,9 (8,4-50,6)	0,722
Calprotectina (mg/L)	7,1 (5,5-16,9)	6,2 (3,7-9,9)	6,8 (4,2-9,7)	0,494

PCR: proteína C reactiva \ PCT: procalcitonina.

¹Para el estudio se incluyeron los pacientes con bacteriemia y se excluyó 1 hemocultivo positivo por *Mycobacterium bovis* (n = 67).

Los valores se expresan como mediana (RIC) o media (DE).

Elaboración propia

No se observaron diferencias significativas entre las concentraciones de los tres BMRIeI estudiados y la etiología de la bacteriemia.

A continuación, se muestran los diagramas de cajas que representan las concentraciones de PCR, PCT y calprotectina en función de la etiología de la bacteriemia (Figura 29).

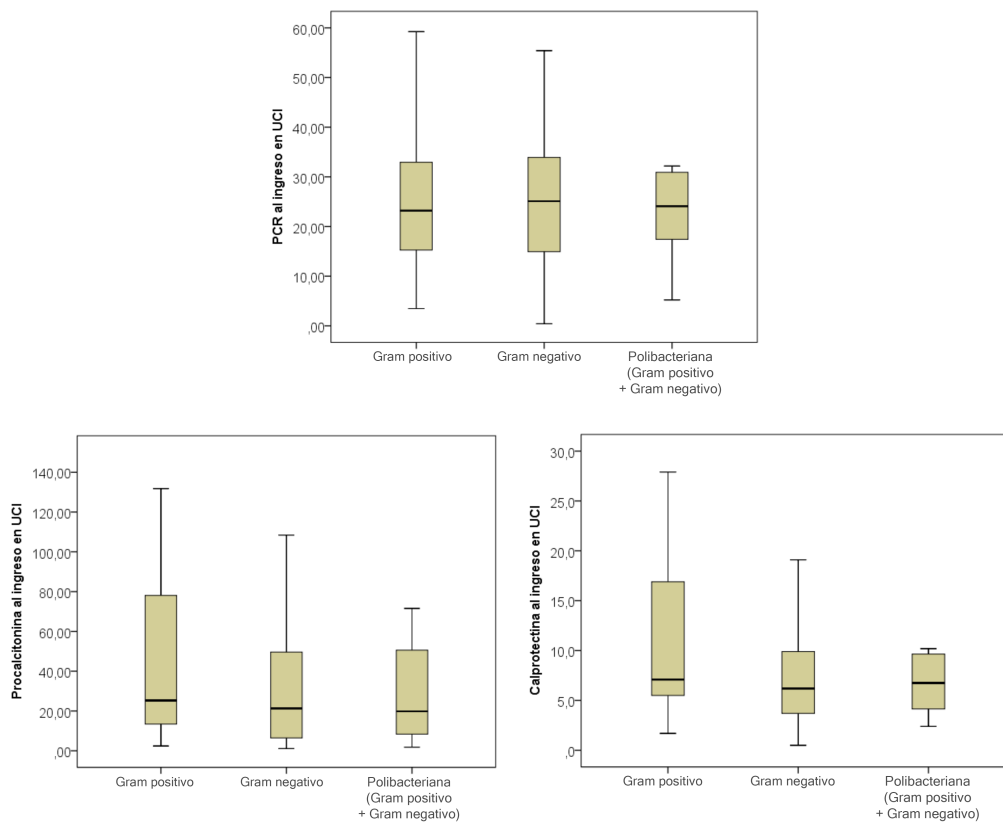


Figura 29. Diagramas de cajas de las concentraciones de los BMRleI en función de la etiología de la bacteriemia.
Elaboración propia

VI – DISCUSIÓN

VI - DISCUSIÓN

La sepsis es una enfermedad tiempo-dependiente que requiere una atención inmediata y se caracteriza por tener una alta tasa de morbilidad y mortalidad, que oscila en torno al 20-30% (159). Por ello, resulta crucial llevar a cabo un diagnóstico rápido y preciso, así como identificar aquellos pacientes con un riesgo elevado de evolución complicada, con el fin de iniciar lo antes posible un tratamiento adecuado y personalizado. Disponer de herramientas que puedan identificar a estos pacientes de manera temprana y sencilla, sin necesidad de procedimientos invasivos e independientes de las enfermedades concomitantes, supone un reto para el sistema sanitario.

El propósito del presente trabajo es evaluar la capacidad predictiva del biomarcador calprotectina para predecir la mortalidad a los 28 días en pacientes críticos con sepsis. Existe numerosa bibliografía que evalúa la utilidad para este fin de otros biomarcadores habitualmente utilizados en la práctica clínica, como PCR y PCT, o la escala SOFA. No obstante, hasta nuestro conocimiento ningún estudio previo ha investigado la utilidad pronóstica de la medición seriada, al ingreso y a las 24 horas, de la calprotectina sérica en pacientes sépticos ni comparado dicha utilidad con la de biomarcadores convencionales, como lactato, PCR y PCT. Por tanto, en este capítulo analizamos y comparamos los resultados obtenidos en nuestra cohorte con los de estudios similares previamente publicados.

6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

La Tabla 30 muestra las características de la cohorte de pacientes incluidos en nuestro estudio y las de otros estudios epidemiológicos realizados en España en pacientes con sepsis o *shock* séptico ingresados en la UCI.

Tabla 30. Comparación de la población de estudio con otras cohortes de nuestro entorno

Variable	Cohorte estudio Azkárate <i>et al.</i> (33)	Cohorte estudio García de Guadiana <i>et al.</i> (121)	Cohorte estudio Ríos-Toro <i>et al.</i> (150)	HGUSL
Periodo de estudio	abril 13-enero 16	mayo 13-mayo 14	enero 14-enero 15	enero 15-nov 16
n	1136	122	50	173
Edad (años)	64 (14)	65 (52-72)	67 (52-75)	67 (55-57)
Sexo masculino, n (%)	681 (59,9)	68 (55,7)	36 (72)	109 (63)
Shock séptico, n (%)	-	58 (47,5) ^b	33 (66) ^a	72 (41,6) ^b
Mortalidad intra-UCI (%)	17,8	22,1	-	16,2
Mortalidad hospitalaria (%)	23,8	26,2	-	23,7
Mortalidad a los 28 días (%)	-	27	42	15
Tiempo estancia hospitalaria, días	-	13 (7-25)	-	10 (15-32)
Tiempo estancia en UCI, días	-	4 (2-9)	-	5 (3-10)

HGUSL: Hospital General Universitario Santa Lucía \ UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Los valores se expresan como mediana (RIC) o media (DE) para las variables continuas, según su distribución.

^aSegún criterios Sepsis-2.

^bSegún criterios Sepsis-3.

Elaboración propia

Al analizar los datos, observamos que en los cuatro estudios hay un predominio del sexo masculino y que la mediana de la edad de los pacientes es similar. Otro dato destacable es la similitud en la mortalidad hospitalaria (entre el 23,7% y el 26,2%) y en los tiempos de estancia hospitalaria y estancia en UCI.

Por el contrario, se observan diferencias en los porcentajes de los pacientes con *shock* séptico. Esto podría justificarse por los criterios de sepsis que se han utilizado para la clasificación: Azkárate *et al.* (33) y Ríos-Toro *et al.* (150) emplearon

los criterios de Sepsis-2 y en el estudio de García de Guadiana *et al.* (121) y en nuestra población los criterios utilizados fueron los de Sepsis-3.

En el estudio de Shankar *et al.* (160), llevado a cabo en Inglaterra a partir de una base de datos con cerca de 200.000 casos de sepsis, se comparó la incidencia, resultados y la validez predictiva de las poblaciones según las definiciones de Sepsis-2 y Sepsis-3. Los autores concluyeron que la identificación de sepsis era similar en ambas definiciones, pero los criterios de *shock* séptico según Sepsis-3 identificaron a una población más restringida en comparación con los de Sepsis-2. También confirmaron que los pacientes con *shock* séptico presentaban un mayor riesgo de mortalidad, lo que indicaría que la definición Sepsis-3 de *shock* séptico presenta una mayor especificidad y valor predictivo positivo para el pronóstico del evento mortalidad.

En cuanto a la tasa de mortalidad a los 28 días en nuestro trabajo (15%), observamos que es más baja en comparación con las tasas informadas en los otros estudios. Esto podría deberse al menor porcentaje de casos de SS que tuvimos en nuestra cohorte (41,6%), dado que esta condición está directamente relacionada con la mortalidad. Por otro lado, esta diferencia también podría asociarse con el periodo en que se llevaron a cabo los trabajos, ya que se ha observado una tendencia decreciente en la mortalidad de la sepsis con el paso del tiempo, tanto a nivel global en el estudio de Rudd *et al.* (28), como a nivel nacional en el estudio de Bouza *et al.* (31).

En lo que respecta a las características de los subgrupos de pacientes fallecidos *vs.* pacientes no fallecidos, en la Tabla 31 se muestra la comparación con las cohortes de Andaluz-Ojeda *et al.* (101), realizadas en dos UCI en España y Francia, y de García de Guadiana *et al.* (121), llevadas a cabo en la UCI de nuestro hospital en un periodo anterior, ambas con un grado de disfunción orgánica similar al de nuestra cohorte, tal como indica la escala SOFA.

Tabla 31. Descripción comparativa de la población de estudio y los grupos en función de la mortalidad a los 28 días con otras cohortes de nuestro entorno

	Andaluz-Ojeda <i>et al.</i> (101)			García de Guadiana <i>et al.</i> (121)			HGUSL		
Mortalidad 28 días (%)	31			27			15		
Variable	Total n = 326	No fallecidos n = 225	Fallecidos n = 101	Total n = 122	No fallecidos n = 89	Fallecidos n = 33	Total n = 173	No fallecidos n = 147	Fallecidos n = 26
Sexo masculino (%)	61,4	59,1	67,3	55,7	52,8	63,6	63	61,2	73,1
Edad (años)	65,4	63	69	65	64	70	67	66	72
SOFA (al ingreso)	9	8	11	8	7	11	8	7	10
Shock séptico (%)	73,3	67,5	86,1	47,5	32,6	87,9	41,6	34,0	84,6
TRS (%)	26,2	17,7	44,6	23,8	10,1	60,6	21,4	14,3	61,5
VM (%)	73,3	66,7	88,1	54,9	42,7	87,9	59,5	53,1	96,2
DM (%)	26,7	25,8	28,7	23	25,8	15,2	37	38,1	30,8
EPOC (%)	15	14,7	15,8	10,7	11,2	9,1	11	10,9	11,5
ERC (%)	9,8	7,1	15,8	13,1	11,2	18,2	16,8	12,9	38,5
Inmunosupresión (%)	14,1	9,3	24,8	15,6	12,4	24,2	28	19,7	26,9
Neoplasia (%)	25,2	21	34,7	20,5	18	27,3	27,7	25,9	38,5
ECV (%)	29,8	25	40,6	-	-	-	30,1	27,2	46,2
IRA ingreso (%)	-	-	-	52,5	41,6	81,8	71,1	68	88,5

DM: diabetes mellitus | ECV: enfermedad cardiovascular | EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica | ERC: enfermedad renal crónica | HGUSL: Hospital General Universitario Santa Lucía | IRA: insuficiencia renal aguda | SOFA: Sequential Organ Failure Assessment | TRS: terapia renal sustitutiva | VM: ventilación mecánica.

Los valores se expresan como media para las variables continuas, según su distribución, y como porcentaje para las variables categóricas.

Elaboración propia

Al comparar nuestra cohorte con la de Andaluz-Ojeda *et al.* (101), se observa que la incidencia de *shock séptico* y el requerimiento de TRS y de VM fueron menores en nuestro estudio. Por otro lado, en relación con la cohorte de García de Guadiana *et al.* (121), aunque la incidencia de *shock séptico* sigue siendo inferior en nuestro trabajo, se observa que el requerimiento de VM y de TRS fueron similares, tanto en la cohorte en su totalidad como en los subgrupos de pacientes que fallecieron y los que no. Esto podría ser debido a que la realización de los trabajos se llevó a cabo en la misma UCI del HGUSL, y por tanto se usaron protocolos similares en el manejo de los pacientes sépticos.

En los tres estudios se observa que los pacientes que fallecieron presentaron puntuaciones más altas en la escala SOFA y un mayor porcentaje de *shock séptico*.

Sin embargo, se observaron diferencias significativas respecto a la edad en los estudios de Andaluz-Ojeda *et al.* (101) y García de Gadiana *et al.* (121), pero no en nuestra cohorte.

En cuanto a la distribución de comorbilidades, en nuestra cohorte la diabetes (37%) fue la más frecuente, seguida de enfermedad cardiovascular (30%), inmunosupresión (28%) y neoplasia (27,7%). Al analizar las comorbilidades en función del evento de la mortalidad a los 28 días, en la población estudiada por Andaluz-Ojeda *et al.* (101) se observaron diferencias estadísticamente significativas según la presencia de inmunosupresión, ERC, neoplasia y ECV, cuyas incidencias fueron superiores en los pacientes fallecidos. En nuestro trabajo sólo encontramos diferencias significativas con la presencia de ERC e IRA al momento del ingreso en UCI, con una incidencia más alta en los pacientes fallecidos. Este hallazgo coincide con las afirmaciones realizadas por Gómez y Kellum (161), quienes señalan que la sepsis es la causa más común de IRA en pacientes críticos, dado que aumenta el riesgo de muerte hospitalaria entre seis y ocho veces.

De manera similar a lo observado en otros estudios recientes, se puede concluir que las personas de sexo masculino y que presentan enfermedades crónicas previas son más susceptibles a sufrir un empeoramiento en la evolución de la enfermedad (162).

En resumen, la cohorte de nuestro estudio es representativa del escenario habitual de los pacientes sépticos en las UCI de nuestro país, ya que, tanto en términos de la totalidad de la población estudiada como de los subgrupos de los pacientes en función de la mortalidad a los 28 días, muestra características similares a las de otros trabajos llevados a cabo en España (33,101,121,150).

6.2. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

En nuestro estudio, la etiología de la infección se pudo demostrar en el 75,7% de los casos de sepsis, porcentaje semejante al reportado en otras investigaciones, como la de García de Gadiana *et al.* (121), en la que fue posible documentar mediante pruebas microbiológicas el 73% de los episodios, y la de García-López *et al.* (163), en la que tras la implantación de un Código Sepsis se pudo demostrar la etiología de la infección en el 72% de los casos. En línea con lo descrito en estudios previos (101,121,162–164), encontramos una mayor tasa de aislamientos de

bacterias gram negativas como agentes causantes del cuadro infeccioso, que se registran en un 39,9% de los casos, seguidas de las infecciones polibacterianas (gram negativas y gram positivas) en un 18,5%, y de las bacterias gram positivas en el 13,9% de los episodios de sepsis. Sin embargo, no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa en el tipo de etiología entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron, lo que concuerda con los resultados obtenidos en el estudio de Andaluz-Ojeda *et al.* (101).

En relación a la incidencia de bacteriemia, en nuestra cohorte se documentó un episodio en el 46,9% de los 145 pacientes a los que se les solicitó una prueba de hemocultivo. En otras cohortes de estudios similares, las tasas de incidencia son variables: 38,5% en la cohorte de García de Gadiana *et al.* (121), 32,9% en el trabajo de Andaluz-Ojeda *et al.* (101) y 56% en el estudio llevado a cabo por Ríos-Toro *et al.* (165). De acuerdo con la revisión sistemática de Coburn *et al.* (166), entre un 38% y un 69% de los pacientes con sepsis/*shock* séptico presentan un episodio de bacteriemia.

Además, observamos que la incidencia de la bacteriemia mostró diferencias significativas entre los pacientes que fallecieron y los que no fallecieron, con una mayor tasa entre los supervivientes, hallazgo no descrito en los estudios previamente mencionados (101,164). En el trabajo de Caironi *et al.* (167) también se identificaron diferencias significativas, pero con una mayor incidencia de bacteriemia en los pacientes que fallecieron. Es importante destacar que la bacteriemia está asociada con un aumento de morbilidad y mortalidad (168), y que las consecuencias de una infección grave se prolongan más allá del primer mes desde el diagnóstico. En el trabajo realizado por Leibovici (169), la tasa de mortalidad en pacientes con bacteriemia fue del 26% en el primer mes y del 48% al año. Esto podría explicar los datos encontrados en nuestra investigación, ya que el periodo de seguimiento hasta el evento principal del estudio en los pacientes después del ingreso en UCI fue de 28 días, mientras que en el trabajo de Caironi *et al.* (167) se utilizó un punto de corte de 90 días, además de un tamaño muestral más grande.

El microorganismo que se aisló con mayor frecuencia en los hemocultivos fue *Escherichia coli*, coincidiendo con lo encontrado en los trabajos de Ríos-Toro *et al.* (165) y García de Gadiana *et al.* (121).

En cuanto al foco principal de infección, los datos varían entre los distintos trabajos. En nuestro estudio hemos observado que el foco abdominal fue el más frecuente (42,8%), seguido de los focos respiratorio y urinario (ambos con una incidencia del 20,8%); unos datos similares a los descritos por Suberviola *et al.* (170), Ríos-Toro *et al.* (150,165) y García de Guadiana *et al.* (121). No obstante, en una gran cantidad de trabajos el foco de infección que se describe con mayor frecuencia es el respiratorio (33,101,162,163,171).

Por otro lado, en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en el foco de infección entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron, hallazgo sí descrito por Andaluz-Ojeda *et al.* (101) para el foco respiratorio, pero no por Suberviola *et al.* (170), García-López *et al.* (163), Ríos-Toro *et al.* (150,165), ni tampoco por García de Guadiana *et al.* (121). El foco de infección que se registró con mayor frecuencia en los pacientes fallecidos fue de nuevo el de origen abdominal (42%), seguido por el respiratorio (31%) y el urinario (12%). Nuestros resultados presentan una distribución similar a la descrita en la cohorte de Azkárate *et al.* (33), en la que el origen abdominal también fue el mayoritario (26%), seguido del respiratorio (17%), pero difieren de los aportados por Suberviola *et al.* (170), Ríos-Toro *et al.* (150,165) y García de Guadiana *et al.* (121), en los que el foco respiratorio fue el mayoritario en los pacientes fallecidos, con una incidencia del 42%, 43% y 33%, seguidos del foco abdominal con un 39%, 38% y 27%, respectivamente.

6.3. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LOS BMRIeI, LACTATO Y LA ESCALA DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA SOFA

Al analizar la asociación entre los BMRIeI y lactato medidos al ingreso en UCI con la escala de disfunción orgánica SOFA, calculada también al ingreso, únicamente las concentraciones de PCT y lactato mostraron una correlación estadísticamente significativa. En ambos casos dicha correlación fue positiva media.

Nuestros resultados concuerdan con los hallazgos de otros estudios previos. En el estudio de Wirtz *et al.* (152), la concentración inicial de calprotectina en pacientes críticos, incluyendo pacientes con sepsis, no presentó una correlación significativa con las diferentes escalas de gravedad, incluida la escala SOFA. En el trabajo llevado a cabo por Ríos-Toro *et al.* (165) se encontró una correlación

significativa entre las concentraciones de PCT y la escala SOFA, pero no se observó tal asociación con las concentraciones de PCR, que tampoco fue hallada en el estudio de García de Guadiana *et al.* (155). Liu *et al.* (172) también observaron que los niveles de lactato se correlacionan de manera significativa con la escala SOFA.

6.4. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA CONCENTRACIÓN DE LOS BMRIeI Y LACTATO AL INGRESO EN UCI EN FUNCIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA SEPSIS Y DE LA MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS. RENDIMIENTO COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS

Al evaluar los BMRIeI y lactato medidos al ingreso en UCI en función de la gravedad de la sepsis, observamos diferencias significativas en las concentraciones de PCT y lactato, siendo más altas en los pacientes que presentaron *shock* séptico, hallazgo no detectado para PCR ni calprotectina. En los estudios de Ulla *et al.* (173) y Brunkhorst *et al.* (174), se observaron niveles de PCT significativamente más elevados en pacientes con *shock* séptico, hallazgo no encontrado en otros biomarcadores analizados en esas cohortes, presepsina y PCR, respectivamente. El lactato es un indicador bien conocido de la gravedad de la sepsis y un marcador de reanimación (175), y según la última definición de Sepsis-3 una concentración ≥ 2 mmol/L es considerada como uno de los criterios para la definición de *shock* séptico (14). Por lo tanto, las concentraciones de PCT y lactato medidas en el momento del ingreso en pacientes sépticos estarían relacionadas con la gravedad de la enfermedad en las primeras horas de evolución.

Cuando analizamos los niveles de los BMRIeI y lactato medidos al ingreso en UCI según la mortalidad a los 28 días, únicamente encontramos diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de lactato. Este hallazgo no se observó en el resto de biomarcadores analizados en este estudio: PCR, PCT y calprotectina.

En nuestro trabajo, observamos que las concentraciones de lactato fueron significativamente más elevadas en los pacientes sépticos que fallecieron en comparación con los pacientes que sobrevivieron. Este hallazgo también ha sido descrito en otras investigaciones (101,121,170). Sin embargo, esta asociación no ha sido confirmada en otros estudios (176).

La capacidad de PCR para predecir la mortalidad a los 28 días en el paciente crítico con sepsis ha sido objeto de estudio en numerosas investigaciones. En la mayoría de estos estudios, tampoco se detectaron diferencias significativas en las concentraciones medidas en el momento del ingreso en UCI entre los pacientes fallecidos y los pacientes que no fallecieron (70,101,177). Además, se ha observado que la medida de PCR en el momento del ingreso presenta una capacidad limitada como marcador predictor de mortalidad a los 28 días. En investigaciones realizadas en cohortes de pacientes críticos sépticos, como los trabajos de García de Gadiana *et al.* (121), Andaluz-Ojeda *et al.* (101), Behnes *et al.* (178) y Devran *et al.* (177), el rendimiento pronóstico de PCR fue bajo, con un AUC ROC de 0,51, 0,54, 0,54 y 0,57, respectivamente. Estos resultados son semejantes al obtenido en nuestro estudio, donde PCR alcanzó un AUC ROC de 0,54.

En cuanto a la utilidad de PCT como biomarcador pronóstico de mortalidad, existe cierta controversia en los estudios publicados. En nuestra cohorte, no hemos observado diferencias significativas en las concentraciones de PCT medidas al ingreso en UCI entre los pacientes con sepsis que sobrevivieron y aquellos que finalmente fallecieron. Este hallazgo ya ha sido descrito en investigaciones previas realizadas en pacientes sépticos ingresados en UCI de nuestro hospital (121,179), así como en otros trabajos publicados (165,170,176,178,180,181). No obstante, algunos autores han observado diferencias estadísticamente significativas según la mortalidad, indicando que aquellos pacientes que finalmente fallecieron presentaban concentraciones de PCT más elevadas (101,182,183). En nuestro estudio, la medida de PCT al ingreso en UCI tampoco mostró un rendimiento significativo como predictor de mortalidad a los 28 días, alcanzando un AUC ROC de 0,52, similar al que encontraron en sus trabajos García de Gadiana *et al.* (121) y Masson *et al.* (176) con AUC ROC de 0,55 y 0,56, respectivamente, pero inferior al de Andaluz-Ojeda *et al.* (101) con un valor de 0,61 y al de Li *et al.* (183) de 0,79.

Recientemente, Molano-Franco *et al.* (107) han publicado un metaanálisis con el objetivo de esclarecer el valor pronóstico de PCT y otros biomarcadores tradicionales, como PCR, IL-6 y presepsina, para predecir el evento mortalidad en pacientes críticos con sepsis. En este trabajo se incluyeron 60 estudios, la mayoría de los cuales se publicaron en la última década (2011-2023), y concluyeron que la medida inicial y aislada de estos biomarcadores no es útil para predecir la mortalidad.

En nuestra cohorte, la determinación de la concentración de lactato al ingreso mostró un rendimiento moderado en la predicción de mortalidad a los 28 días, con un AUC ROC de 0,70 (IC95%: 0,62-0,77; $p < 0,001$). En los trabajos de Andaluz-Ojeda *et al.* (101) y García de Guadiana *et al.* (121), el lactato presentó rendimientos similares, con AUC ROC de 0,71 y 0,74, respectivamente.

Según el estudio de Filho *et al.* (184), una concentración de lactato al ingreso en UCI superior a 2,5 mmol/L obtuvo un valor de AUC ROC de 0,70 y mostró la mayor sensibilidad (67,4%), especificidad (61,7%) y VPN (94,2%) para la mortalidad a los 28 días en el paciente crítico con sepsis. En una revisión sistemática, Kruse *et al.* (55) establecieron que todos los pacientes con un nivel de lactato superior a 2,5 mmol/L requerían de una estrecha observación y monitorización clínica para detectar signos de deterioro, dado que este valor es un predictor independiente de gravedad, evolución clínica desfavorable y mortalidad. Estos resultados son concordantes con los descritos en nuestro estudio, donde se seleccionó como punto de corte óptimo una concentración de lactato $\geq 2,3$ mmol/L.

Respecto al biomarcador calprotectina, objeto principal de estudio en nuestro trabajo, no hemos hallado diferencias significativas en sus concentraciones medidas al ingreso en UCI entre los pacientes con sepsis que fallecieron y los que sobrevivieron. Así, su rendimiento como biomarcador pronóstico de mortalidad a los 28 días no fue significativo y presentó un AUC ROC de 0,52. Por tanto, y según los resultados obtenidos, la determinación basal de calprotectina sérica carece de capacidad para identificar aquellos pacientes con un mayor riesgo de mortalidad a los 28 días.

Hasta el momento, son escasos los trabajos publicados que han analizado el valor pronóstico de la calprotectina e informen de su rendimiento (ver Tabla 32). En el estudio de Larsson *et al.* (185), la calprotectina mostró un AUC ROC de 0,67 en la predicción del evento. Aunque este rendimiento fue superior al obtenido en nuestra cohorte, es importante señalar la diferencia en las características de la población analizada, que incluyó pacientes críticos con sepsis y otras condiciones, como traumatismos. También Wirtz *et al.* (152) analizaron la capacidad pronóstica de la medida basal de calprotectina en una cohorte que incluyó pacientes críticos con y sin sepsis y en la que evaluaron este biomarcador como predictor de mortalidad a más largo plazo. En el subgrupo de pacientes críticos sépticos, aquellos que fallecieron durante los primeros 180 o 365 días mostraron

concentraciones de calprotectina significativamente más altas en el momento del ingreso ($p = 0,019$ y $p = 0,013$, respectivamente), y un punto de corte $\geq 2,001$ $\mu\text{g/mL}$ se asoció de forma significativa a una menor supervivencia. Esta diferencia no fue hallada en nuestro estudio, que abarcó un periodo de seguimiento de 28 días.

Gao *et al.* (186) observaron que las concentraciones de calprotectina eran más altas en los pacientes sépticos fallecidos y evidenciaron un buen rendimiento para predecir la mortalidad a los 28 días, alcanzando un AUC ROC de 0,813 (IC95%: 0,75-0,87), superior al que hemos observado en nuestro estudio. Esta discrepancia podría ser atribuida a diferencias en las cohortes analizadas, incluyendo pacientes no críticos en el estudio de Gao *et al.* (186). Finalmente, Dubois *et al.* (187), describieron que las concentraciones de calprotectina medida al ingreso fueron significativamente más altas en los pacientes sépticos que fallecieron en los primeros 7 días en comparación con los que sobrevivieron. Sin embargo, este hallazgo no se repitió en los pacientes que fallecieron a los 28 días, periodo de seguimiento de nuestra cohorte. Además, cabe destacar que una limitación de este estudio era su pequeño tamaño muestral ($n = 49$).

Tabla 32. Estudios que han evaluado el valor pronóstico de calprotectina

Estudio	Cohorte (n)	Grupos comparados	Evento	Resultados
HGUSL	173 ingresados en UCI con sepsis/SS (147 no fallecidos, 26 fallecidos)	Pacientes sépticos fallecidos vs. no fallecidos	Mortalidad a los 28 días	AUC ROC = 0,52
Larsson <i>et al.</i> (185)	271 ingresados en UCI (con sepsis n = 77, con otras condiciones médicas sin sepsis n = 194)	Pacientes fallecidos vs. supervivientes (cohorte total)	Mortalidad a los 30 días	AUC ROC = 0,67
Wirtz <i>et al.</i> (152)	165 ingresados en UCI (con sepsis n = 108, sin sepsis = 57, sanos = 24)	Pacientes con sepsis fallecidos vs. no fallecidos	Mortalidad a los 180 días	Concentraciones más altas en los fallecidos ($p = 0,019$)
			Mortalidad a los 365 días	Concentraciones más altas en los fallecidos ($p = 0,013$)
Gao <i>et al.</i> (186)	300 ingresados en el hospital (SRIS = 72, Sepsis = 74, SG = 78, SS = 76)	Pacientes sépticos fallecidos vs. no fallecidos	Mortalidad a los 28 días	AUC = 0,81
Dubois <i>et al.</i> (187)	49 ingresados en UCI con SS (23 no fallecidos, 26 fallecidos)	Pacientes sépticos fallecidos vs. no fallecidos	Mortalidad a los 7 días	Concentraciones más altas en los fallecidos ($p = 0,013$)
			Mortalidad a los 28 días	n.s.

AUC ROC: Area Under the Curve Receiver Operating Characteristics | HGUSL: Hospital General Universitario Santa Lucía | n.s.: no significativo | SG: sepsis grave | SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica | SS: shock séptico | UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Elaboración propia

6.5. EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LAS PRIMERAS 24 HORAS DE ESTANCIA EN UCI DE LOS BMRIEI Y RENDIMIENTO PARA LA PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS

Dada la controversia sobre la utilidad de una única medida basal de un biomarcador como criterio para la estratificación de riesgo del paciente séptico (107), algunos autores han planteado la posibilidad de realizar mediciones seriadas

y calcular los cambios porcentuales en el tiempo del biomarcador. Por ello, y teniendo en cuenta que la sepsis es una condición en la que se requieren herramientas que permitan predecir en el período de tiempo más corto posible la evolución del paciente (150), decidimos medir los BMRIeI en el momento del ingreso y nuevamente a las 24 horas de su estancia en UCI, evaluando su capacidad pronóstica.

En el análisis de las concentraciones de los BMRIeI medidos a las 24 horas no observamos diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tres biomarcadores estudiados, PCR, PCT y calprotectina, en función de la mortalidad a los 28 días.

Respecto a PCR, la concentración a las 24 horas de estancia en UCI no fue predictora de mortalidad y presentó un bajo rendimiento, con un AUC ROC de 0,54. Nuestros resultados coinciden con los hallazgos de los estudios de Garnacho-Montero *et al.* (180) y Ríos-Toro *et al.* (150), en los que tampoco se observaron diferencias significativas en la mortalidad hospitalaria según la concentración de PCR medida a las 24 horas de estancia en UCI y a los 28 días, respectivamente. En el trabajo de Suberviola *et al.* (70), las medidas de PCR al ingreso y a las 72 horas carecieron de valor pronóstico sobre la mortalidad hospitalaria.

Asimismo, no observamos diferencias significativas en la concentración de PCT a las 24 horas, y tampoco demostró un rendimiento significativo como biomarcador pronóstico de mortalidad a los 28 días, alcanzando un AUC ROC de 0,62. Este resultado también fue descrito en los estudios ya mencionados de Ríos-Toro *et al.* (150) y de Garnacho-Montero *et al.* (180). De acuerdo con nuestra experiencia previa con pacientes críticos sépticos, tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PCT medidos a las 48 horas (121). Respecto a la cuantificación de PCT a las 72 horas, el trabajo de Suberviola *et al.* (70) reportó que las concentraciones de PCT fueron significativamente más altas en el grupo de pacientes sépticos que fallecieron, aunque este hallazgo no fue confirmado en el estudio de Karlsson *et al.* (74). Además, se ha observado que en pacientes politraumatizados (188) o sometidos a cirugías (189), las concentraciones de PCT pueden experimentar aumentos temporales, sin que esta elevación necesariamente se asocie a una infección.

En cuanto al biomarcador calprotectina, en nuestro estudio tampoco encontramos diferencias significativas a las 24 horas entre los grupos de pacientes

sépticos fallecidos y no fallecidos. Por ello, el rendimiento como biomarcador de pronóstico de mortalidad no fue significativo, con un AUC ROC de 0,59. La mayoría de los trabajos publicados sobre la medición seriada de calprotectina se han centrado en evaluar su utilidad en el diagnóstico de sepsis (146,190), y apenas existen investigaciones cuyo objetivo fuese analizar el valor pronóstico de la mortalidad. Aunque en el estudio de Wirtz *et al.* (152) se midieron las concentraciones de calprotectina en una cohorte de pacientes críticos a los 7 días de estancia en UCI, el único hallazgo informado fue la presencia de concentraciones más elevadas en el día 7, sin analizar su posible asociación con la mortalidad.

En resumen, ninguno de los tres BMRIeI estudiados en nuestra cohorte, PCR, PCT y calprotectina, medidos de manera aislada tanto al ingreso como a las 24 horas de estancia en UCI, mostraron ser capaces de predecir la mortalidad a los 28 días en pacientes críticos sépticos. Nuestros resultados son consistentes con las conclusiones publicadas en la reciente revisión sistemática de Molano-Franco *et al.* (107), respecto a marcadores convencionales incluidos (PCR y PCT). Dado que la determinación aislada de estos biomarcadores, al ingreso en UCI y durante la estancia en la misma, carecería de validez pronóstica, una estrategia alternativa sería calcular los cambios porcentuales en el tiempo del biomarcador, definido como aclaramiento, ya que la evolución a lo largo del tiempo puede resultar más fiable que sus niveles absolutos y aislados. Por esta razón, diversos autores han evaluado los cambios dinámicos de PCT para determinar su utilidad en el pronóstico vital de estos pacientes (70,73,151,181,191,192). Sin embargo, tanto el tiempo de seriado de las muestras como los puntos de corte adecuados para predecir la evolución del paciente no han sido claramente establecidos (193).

Por consiguiente, nos planteamos como objetivo evaluar la capacidad predictiva del aclaramiento de los biomarcadores, y así demostrar si la evolución a lo largo del tiempo podría ofrecer información más precisa en comparación con los niveles aislados en un determinado momento. Se seleccionaron como tiempos para la extracción de las muestras el ingreso en UCI y transcurridas 24 horas de estancia, porque tiempos más prolongados, habitualmente utilizados en otros estudios, pueden ser demasiado largos en una condición como la sepsis, que requiere una estratificación precoz que contribuya a la toma de decisiones terapéuticas y la consiguiente mejora del pronóstico del paciente (150).

En nuestro estudio, cuando hemos analizado el aclaramiento de cada uno de los biomarcadores en función de la mortalidad a los 28 días, observamos que los aclaramientos de PCR, PCT y calprotectina resultaron ser significativamente más bajos en los pacientes fallecidos.

Existe una gran cantidad de bibliografía que evalúa el valor pronóstico del aclaramiento de los biomarcadores en pacientes críticos con sepsis. Respecto al aclaramiento de PCR, aunque observamos diferencias significativas en función de la mortalidad a los 28 días, es el que presenta menor rendimiento para la predicción de mortalidad, con un AUC ROC de 0,63. El punto de corte óptimo para el aclaramiento de PCR, seleccionado de acuerdo con el IY, fue de 9,1%, con una sensibilidad y especificidad del 84,5% y 45,9%, respectivamente, y un VPN de 94,4%.

En el trabajo de Ríos-Toro *et al.* (150) se calculó el cambio en los niveles de PCR entre el ingreso y el día siguiente, así como entre el ingreso y el quinto día. A pesar de que la disminución de la concentración fue mayor en los pacientes sépticos que no fallecieron en comparación con los que fallecieron, esta diferencia no fue estadísticamente significativa en ninguno de los dos casos. Suberviola *et al.* (70) también informaron que no encontraron diferencias significativas en el cambio porcentual de las concentraciones de PCR a las 72 horas respecto al ingreso en pacientes críticos con *shock* séptico. Por otro lado, Claeys *et al.* (194) sí observaron una disminución significativa del aclaramiento en los supervivientes frente a los que fallecieron, de mayor o igual al 25% después de 120 horas. Sin embargo, este hallazgo no fue encontrado en el aclaramiento de PCR a las 48 horas.

En cuanto al aclaramiento de PCT, existe una gran cantidad de publicaciones sobre su utilidad pronóstica en pacientes con sepsis ingresados en UCI. En la Tabla 33 se recogen los estudios más destacados sobre su utilidad pronóstica y se comparan con los resultados de nuestro trabajo.

Tabla 33. Características de los estudios más destacados que han evaluado la utilidad pronóstica del aclaramiento de PCT en pacientes críticos con sepsis

Estudio	Evento	Mortalidad	Gravedad	Cutoff Δ	Resultados
HGUSL	Mortalidad a los 28 días	15%	Sepsis/SS	11,3% (Δ 24 h.)	AUC ROC = 0,67 (S: 61,5% y E: 71,4%)
Azevedo <i>et al.</i> (195)	Mortalidad en UCI	25,4%	SG/SS	-73% (Δ 24 h.)	AUC ROC = 0,76 (S: 76,3% y E: 67,9%)
				-25% (Δ 48 h.)	AUC ROC = 0,76 (S: 73,8% y E: 64,3%)
Mat Nor <i>et al.</i> (181)	Mortalidad hospitalaria	40,3%	SG	Δ 24 h.	AUC ROC = 0,62
				Δ 48 h.	AUC ROC = 0,69
García de Guadiana <i>et al.</i> (121)	Mortalidad a los 28 días	27%	Sepsis/SS	40% (Δ 48 h.)	AUC ROC = 0,75 (S: 68,2% y E: 77,9%)
Suberviola <i>et al.</i> (70)	Mortalidad hospitalaria	21,6%	SS	70% (Δ 72 h.)	AUC ROC = 0,79 (S: 94,7% y E: 53,0%)
Karlsson <i>et al.</i> (74)	Mortalidad hospitalaria	25,6%	SG/SS	50% (Δ 72 h.)	AUC ROC = 0,52 Δ 72h < 50%: Mortalidad hospitalaria 29,8%
Schuetz <i>et al.</i> (151)	Mortalidad a los 28 días	17%	SG	30% (Δ 24 h.)	AUC ROC = 0,64
				80% (Δ 4.º día)	Δ 4.º día < 80%: Mortalidad 50% (S: 77% y E: 39%)
Charles <i>et al.</i> (53)	Mortalidad a los 28 días	24,4%	SG/SS	-30% (Δ 2.º día – 3.º día)	AUC ROC = 0,71
Claeys <i>et al.</i> (194)	Mortalidad hospitalaria	47%	SS	Δ 48 h.	Disminución de PCT ($p = 0,047$)
				Δ 120 h.	n.s.
Ruiz-Rodríguez <i>et al.</i> (196)	Mortalidad en UCI	66,7%	SS	30% Δ 24 h.	AUC ROC = 0,74 (S: 78% y E: 60%)
				50% Δ 48 h.	AUC ROC = 0,86 (S: 89% y E: 71%)
				Δ 72 h.	n.s.
Ríos-Toro <i>et al.</i> (150)	Mortalidad a los 28 días	42%	SG/SS	PCT 24 h. – ingreso	No significativo y AUC ROC = 0,51
				PCT 5.º día – ingreso	$p = 0,012$

AUC ROC: Area Under Curve Receiver Operating Characteristic | E: Especificidad | n.s.: no significativo | PCT: procalcitonina | S: sensibilidad | SG: sepsis grave | SS: shock séptico | UCI: Unidad de Cuidados Intensivos | Δ : aclaramiento del biomarcador.

Elaboración propia

En nuestro estudio, en función de la supervivencia, hemos observado una diferencia significativa en el cambio porcentual de las concentraciones de PCT medidas a las 24 horas respecto a las del ingreso. Los pacientes con sepsis que no fallecieron presentaron aclaramientos de PCT mayores, con un rendimiento significativo pero moderado como biomarcador pronóstico de mortalidad a los 28 días (AUC ROC de 0,67).

Al comparar nuestro hallazgo con otros trabajos publicados, observamos que los resultados son similares, mostrando también una asociación entre el aclaramiento de PCT y la mortalidad de los pacientes con sepsis. De acuerdo con la investigación de Azevedo *et al.* (195), una disminución en el aclaramiento de PCT durante las primeras 24 horas de tratamiento debería ser un motivo para reevaluar la adecuación del tratamiento. Para Ruiz-Rodríguez *et al.* (196), los aclaramientos de PCT tanto a las 24 como a las 48 horas mostraron diferencias significativas en función del evento de mortalidad, con un mayor rendimiento en el aclaramiento a las 48 horas. También Mat Nor *et al.* (181) observaron que los pacientes que no fallecieron presentaron aclaramientos mayores a las 24 y 48 horas. Además, al igual que otros autores (73,194), utilizaron el punto de corte del 30% para estratificar a los pacientes, demostrando una menor mortalidad en aquellos que presentaron un aclaramiento de PCT a las 48 h. > 30%. Del mismo modo, Schuetz *et al.* (151) encontraron que la incapacidad para disminuir PCT en más del 80% desde el inicio hasta el cuarto día era un predictor independiente de mortalidad a los 28 días. A su vez, evaluaron el valor pronóstico de PCT en un periodo más corto, desde el inicio hasta el día 1, y encontraron que los pacientes con un aumento inicial de PCT desde el ingreso tenían un riesgo de mortalidad casi tres veces mayor en comparación con aquellos cuyos niveles de PCT disminuyeron (Figura 30). Este hallazgo podría ser útil en el manejo temprano de pacientes críticos.

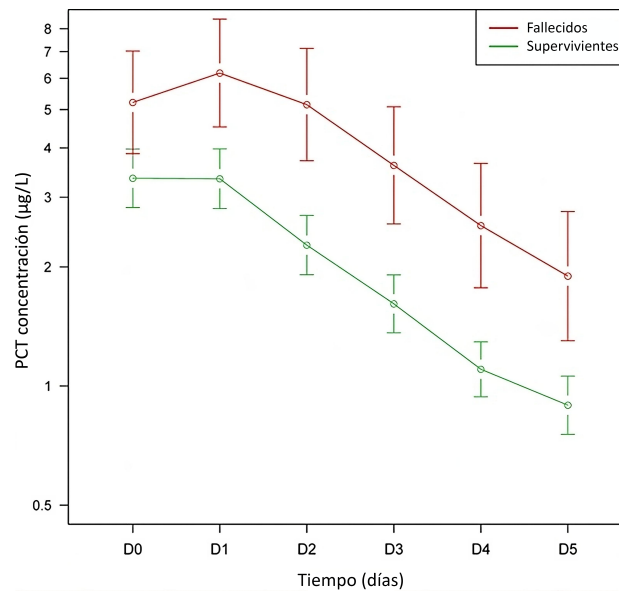


Figura 30. Medida de las concentraciones de PCT y día de estudio según la mortalidad a los 28 días. Adaptado de Schuetz *et al.* (151)

Claeys *et al.* (194) también informaron que una reducción de PCT en las primeras 48 horas en pacientes con *shock* séptico se relaciona con el doble de probabilidad de supervivencia. Del mismo modo, Suberviola *et al.* (70) indicaron que una disminución del aclaramiento de PCT a las 72 horas de estancia en UCI en pacientes con *shock* séptico se asocia con una supervivencia casi cuatro veces mayor, y además muestra un buen rendimiento, con un AUC ROC de 0,79. Al mismo tiempo, analizaron el efecto de la disfunción renal sobre los valores de PCT y encontraron que, en las mediciones individuales y aisladas de PCT al ingreso y a las 72 horas, los pacientes con insuficiencia renal tenían concentraciones más elevadas en comparación con aquellos sin disfunción renal. Sin embargo, al evaluar el aclaramiento de PCT, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Esto podría atribuirse al hecho de que la insuficiencia renal no afecta a la vida media de PCT. Por esta razón, la cinética de PCT podría utilizarse con finalidad diagnóstica y pronóstica, lo que respalda la importancia de realizar medidas en serie en lugar de una única determinación (70,197).

Según el estudio realizado por Azevedo *et al.* (195), el cálculo del aclaramiento de PCT temprano, tanto a las 24 como a las 48 horas desde el ingreso, se correlaciona con el pronóstico de los pacientes sépticos y muestra un buen rendimiento, con un AUC ROC de 0,76 en ambos intervalos de tiempo. Este

resultado es similar al encontrado en investigaciones previas realizadas en nuestro hospital, donde el aclaramiento de PCT a las 48 horas alcanzó un valor AUC ROC de 0,75 (121), superando el rendimiento observado en el presente estudio.

Por otro lado, en el trabajo de Ríos-Toro *et al.* (150), la disminución temprana observada en las concentraciones de PCT (valor del segundo día – valor del primer día de ingreso) no se correlaciona significativamente con la mortalidad y presenta un AUC ROC de 0,51 en la cohorte analizada. No obstante, sí se observa una asociación significativa con la variación de las concentraciones del quinto día respecto al primer día.

Finalmente, en nuestro estudio observamos que el aclaramiento de la calprotectina en las primeras 24 horas también mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de no fallecidos y fallecidos, siendo inferior en este último. Como biomarcador pronóstico de mortalidad a los 28 días, alcanzó un rendimiento significativo, aunque moderado, con un AUC ROC de 0,64 y, según el IY, un *cutoff* de -20,7% presentó una sensibilidad de 61,5%, una especificidad de 68% y un VPN del 90,9%.

El uso de medidas seriadas y aclaramiento de calprotectina apenas ha sido evaluado. En el estudio llevado a cabo por Wirtz *et al.* (152), se analizó el valor de las medidas seriadas en los días 1 y 7 en una cohorte de pacientes críticos que incluyó un subgrupo de pacientes con sepsis. Curiosamente, en este subgrupo el incremento de la concentración de calprotectina en los primeros 7 días se asoció a una mejora de la supervivencia a medio (180 días) y largo plazo (365 días). El estudio de Jonsson *et al.* (190) encontró que la calprotectina sérica medida diariamente desde el ingreso hasta el día 7 de estancia en UCI aumentaba con la gravedad de la sepsis y que sus concentraciones se mantuvieron elevadas en los pacientes críticos con infección posible, probable o confirmada, pero no evaluaron su asociación con la mortalidad. No se dispone de más datos previos que nos permitan contrastar nuestros hallazgos respecto al rendimiento del aclaramiento de la calprotectina durante las primeras 24 horas de estancia en UCI como biomarcador pronóstico de mortalidad a los 28 días en pacientes sépticos.

6.6. ANÁLISIS DEL RENDIMIENTO DE LA COMBINACIÓN DE LACTATO AL INGRESO, EL ACLARAMIENTO DE LOS BMRIEI A LAS 24 HORAS Y LA ESCALA SOFA PARA LA PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

A pesar de que las escalas de gravedad como APACHE y SAPS son comúnmente empleadas en UCI, en nuestro trabajo optamos por utilizar sólo la escala SOFA. Elegimos esta escala porque es la recomendada para valorar la disfunción orgánica e identificar pacientes sépticos, conforme a los criterios establecidos en la definición de Sepsis-3.

En nuestro estudio, la escala SOFA calculada en el momento del ingreso en UCI mostró un rendimiento significativo como predictor de mortalidad a los 28 días, alcanzando un AUC ROC de 0,74 (IC95%: 0,66-0,80), resultado similar al obtenido en los estudios de Suberviola *et al.* (170), Andaluz-Ojeda *et al.* (101), Garnacho-Montero *et al.* (180) y Song *et al.* (198), con AUC ROC de 0,76, 0,75, 0,74 y 0,71 respectivamente, pero inferior al estudio de García de Gadiana *et al.* (121) con un valor de 0,83 y al de Li *et al.* (183) con un AUC ROC de 0,92. No obstante, el rendimiento que hemos encontrado en nuestro trabajo fue superior al de otros publicados previamente, como el de Kim *et al.* (199), Behnes *et al.* (178) y Masson *et al.* (176) donde la escala SOFA sólo alcanzó un AUC ROC de 0,62, 0,64 y 0,69, respectivamente.

En nuestro estudio, una puntuación de 8 en la escala SOFA fue el punto de corte óptimo, según el IY, para la predicción de mortalidad a los 28 días, con sensibilidad del 80,8%, especificidad del 53,7% y VPN del 94%. Este *cutoff* fue similar al informado por Song *et al.* (198) y Kim *et al.* (199), con valores de 7 y 8 para predecir la mortalidad a los 30 días, respectivamente. Andaluz-Ojeda *et al.* (101) utilizaron dos puntos de corte en la escala SOFA para maximizar su rendimiento, 6 para una sensibilidad cercana al 90% y 13 para alcanzar una especificidad próxima al 90% con el propósito de detectar a los pacientes con mayor riesgo de fallecer a los 28 días.

En nuestro trabajo, observamos que la escala SOFA obtuvo el mejor rendimiento de mortalidad a los 28 días en pacientes críticos con diagnóstico de sepsis o *shock* séptico, en comparación con los BMRIEI y lactato analizados al ingreso, a las 24 horas y sus aclaramientos.

No obstante, su capacidad pronóstica de mortalidad es controvertida. Se han reconocido diferentes limitaciones en el sistema de puntuación, ya que no se diseñó para su uso en pacientes de manera individual ni para guiar la toma de decisiones terapéuticas en intervenciones específicas (15,44,148). Con el objetivo de mejorar el rendimiento de este sistema de puntuación, varios autores han propuesto la combinación de la escala SOFA con otros BMRIeI (101,170,198,199).

Siguiendo esta línea, llevamos a cabo una evaluación donde combinamos la escala SOFA con aquellos biomarcadores que presentaron un rendimiento significativo en el análisis individual de las AUC ROC (lactato al ingreso y aclaramiento de PCR, PCT y calprotectina), y calculamos el valor añadido de estas combinaciones mediante el análisis del área bajo la curva ROC obtenida. Observamos que todas las combinaciones mejoraron numéricamente las AUC ROC en comparación con el estudio inicial de cada biomarcador. Sin embargo, sólo la combinación de la escala SOFA con el aclaramiento de calprotectina a las 24 horas de estancia en UCI demostró un aumento significativo de su capacidad pronóstica de mortalidad a los 28 días, en comparación con el rendimiento aislado del sistema de puntuación SOFA. Con esta combinación conseguimos alcanzar un AUC ROC de 0,80 (IC95%: 0,77-0,88; $p < 0,001$), superior al AUC ROC de 0,74 obtenido por la escala SOFA aislada. La adición del biomarcador incrementó la capacidad de predicción desde un rendimiento aceptable (escala SOFA) a un rendimiento bueno (escala SOFA + aclaramiento de la calprotectina) (200,201).

El uso combinado de la escala SOFA y el aclaramiento de calprotectina alcanzó un elevado VPN (98,2%) y el análisis de supervivencia confirmó que esta fue significativamente más baja en pacientes con valores de ambas variables por encima de los puntos de corte definidos. No hemos encontrado estudios anteriores que hayan llevado a cabo un análisis de este tipo para el aclaramiento de calprotectina en combinación con la escala SOFA.

6.7. ANÁLISIS DE REGRESIÓN ENTRE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO Y EL EVENTO MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS

Con el objetivo de estudiar la asociación entre las variables del estudio (datos demográficos, comorbilidades previas, biomarcadores y escala SOFA) y el riesgo de mortalidad se realizó un análisis de regresión logística binaria. En este análisis,

encontramos que cinco variables se comportaron como predictores independientes del evento mortalidad de cualquier causa a los 28 días: la puntuación de la escala SOFA en el momento del ingreso en UCI, la presencia de enfermedad renal crónica previa, los niveles de lactato medidos al ingreso en UCI y el aclaramiento de PCT y de calprotectina en las primeras 24 horas de la estancia en UCI. Entre las variables analíticas, el lactato al ingreso presentó la asociación más fuerte con el riesgo de mortalidad [OR: 2,055 (IC95%: 0,925-4,568); $p = 0,077$], seguido del aclaramiento de calprotectina a las 24 horas [OR: 2,006 (IC95%: 1,047-3,843); $p = 0,036$], el aclaramiento de PCT [OR: 1,716 (IC95%: 1,090-2,701); $p = 0,020$] y la escala SOFA [OR: 1,252 (IC95%: 1,062-1,477); $p = 0,008$].

Los resultados que hemos obtenido en nuestro estudio concuerdan con los hallazgos descritos previamente (ver Tabla 34). Los trabajos de Andaluz-Ojeda *et al.* (101), García de Gadiana *et al.* (121) y Ryoo *et al.* (202) evidenciaron que tanto el lactato como la escala SOFA, medidos en el momento del ingreso en UCI, se comportan como factores predictores independientes de mortalidad a los 28 días, resultado no observado para las concentraciones de PCR y PCT analizadas al ingreso. De manera similar, en el estudio de Kim *et al.* (199) la PCT tampoco fue un predictor independiente de mortalidad a los 30 días, a diferencia de la escala SOFA, que sí fue un predictor de riesgo independiente. En el metaanálisis de Molano-Franco *et al.* (107), las medidas de biomarcadores de manera aislada mostraron una asociación nula o casi nula para las concentraciones de PCT [OR combinado: 0,99 (IC95%: 0,99-1,003)], PCR [OR: 1,01 (IC95%: 0,87-1,17)], IL-6 [OR: 1,02 (IC95%: 1,01-1,03)] y presepsina [HR combinado: 1,003 (IC95%: 1,000-1,006)] en la predicción de la mortalidad a los 28-30 días.

Por otra parte, ciertos biomarcadores emergentes medidos al ingreso en UCI sí han demostrado ser predictores independientes de mortalidad a los 28 días, como MR-proADM [HR: 8,5 (IC95%: 4,2-17,4)] (101), PSP [HR: 1,27 (IC95%: 1,08-1,58)] (121) o galectina-3 [HR: 7,87 (IC95%: 2,29-26,96)] (199). Sin embargo, en el caso de otros marcadores, como sTREM-1, los resultados obtenidos son contradictorios (107,165,176,183,199).

En cuanto a los biomarcadores medidos de manera seriada, el aclaramiento de PCT en diferentes tiempos ha demostrado ser un factor predictor independiente de la mortalidad a los 28 días, tal y como se ha constatado en nuestro trabajo, y de la mortalidad hospitalaria (53,70,151,194).

Respecto al aclaramiento de PCR, Claeys *et al.* (194) indicaron que el cambio a las 120 horas se mostró como una variable predictora independiente de mortalidad hospitalaria, un resultado que no se observó para el aclaramiento de PCR a las 48 horas. En nuestro estudio tampoco encontramos evidencia de que el aclaramiento de PCR a las 24 horas de estancia en UCI se asocie de manera independiente con el riesgo de mortalidad, hallazgo previamente descrito por Ríos-Toro *et al.* (165). Es probable que esto se deba a la cinética relativamente lenta de PCR, pues tanto su ascenso (pico a las 36-48 horas) como su disminución tienden a producirse más tarde durante el curso de la sepsis en comparación con otros biomarcadores.

En relación con el biomarcador calprotectina, su asociación con el riesgo de mortalidad en pacientes con sepsis apenas ha sido evaluada en investigaciones previas. En el trabajo de Wirtz *et al.* (152) se observó que la variación en las concentraciones séricas de calprotectina (día 1 – día 7) fue un marcador pronóstico independiente para la supervivencia general a los 180 y 360 días [HR: 0,861 (IC95%: 0,761-0,974); $p = 0,018$]. Sin embargo, nuestros resultados discrepan con este hallazgo, ya que hemos encontrado que una disminución en el aclaramiento durante las primeras 24 horas ($\leq -20,7\%$) se relaciona con un mayor riesgo de mortalidad a los 28 días.

Tabla 34. Características de los estudios más destacados que han evaluado la asociación entre BMRleI, lactato y SOFA y el riesgo de mortalidad según el análisis de regresión

Estudio	Evento mortalidad	PCR	PCT	Calprotectina	Lactato	SOFA	Δ PCR	Δ PCT	Δ Calprotectina
HGUSL	28 días	n.s.	n.s.	n.s.	OR: 2,055	OR: 1,252	n.s.	Δ PCT 24 h. OR: 1,716	Δ Calprotectina 24 h. OR: 2,006
Andaluz-Ojeda <i>et al.</i> (101)	28 días	n.s.	n.s.	-	HR: 3,4	HR: 1,2	-	-	-
García de Guadiana <i>et al.</i> (121)	28 días	n.s.	n.s.	-	HR: 1,14	HR: 1,43	-	-	-
Kim <i>et al.</i> (199)	30 días	-	n.s.	-	-	HR: 2,18	-	-	-
Molano-Franco <i>et al.</i> (107)	28-30 días	OR ¹ : 1,01	OR ¹ : 0,99	-	-	-	-	-	-
Ryoo <i>et al.</i> (202)	28 días	n.s.	n.s.	-	OR: 1,163	OR: 1,163	-	-	-
Claeys <i>et al.</i> (194)	Hospitalaria	n.s.	-	-	-	-	Δ PCR 48 h. = ns. Δ PCR 120h = OR:13,2	Δ PCT 48 h. OR: 4,4 Δ PCT 120 h. = n.s.	-
Mat Nor <i>et al.</i> (181)	Hospitalaria	-	n.s.	-	-	-	-	Δ PCT 24 h. = n.s. 30% Δ PCT 48 h. HR: 2,90	-
Schuetz <i>et al.</i> (151)	28 días	-	HR: 1,05	-	-	-	-	80% Δ PCT 4. ^o día HR: 1,97	-
Charles <i>et al.</i> (53)	28 días	-	n.s.	-	-	OR: 1,28	-	-30% (Δ PCT 2. ^o día – 3. ^{er} día) OR: 2,94	-
Suberviola <i>et al.</i> (70)	Hospitalaria	-	-	-	-	-	n.s.	70% Δ PCT 72h OR: 0,10	-
Wirtz <i>et al.</i> (152)	180 y 360 días	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	-	-	Delta calprotectina ² HR: 0,815

HGUSL: Hospital General Universitario Santa Lucía | HR: Hazard Ratio | n.s.: no significativo | OR: Odds Ratio | PCR: proteína C reactiva | PCT: procalcitonina | SOFA: Sequential Organ Failure Assessment | Δ: aclaramiento del biomarcador.

¹Odds Ratio combinado (metaanálisis)

²Delta calprotectina = Concentraciones de calprotectina medidas en el día 1 del ingreso– Concentraciones calprotectina medidas el día 7 de estancia en UCI.

Elaboración propia

6.8. ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA ETIOLOGÍA Y DE LA BACTERIEMIA SOBRE LAS CONCENTRACIONES AL INGRESO EN UCI DE LOS BMRIE

Al analizar los niveles de los BMRIE estudiados en función de la etiología de la infección, no hemos encontrado diferencias significativas en las concentraciones de PCR, PCT y calprotectina en toda la cohorte del estudio ni en los subgrupos de pacientes fallecidos y supervivientes. Sin embargo, sí observamos una concentración mediana de PCT más elevada en las infecciones causadas por microorganismos gram negativos, aunque sin significación estadística en el análisis de las diferencias. García de Guadiana *et al.* (155) sí encontraron diferencias significativas según la etiología, siendo mayor en las infecciones causadas por bacterias gram negativas en toda la cohorte y en los supervivientes.

Apenas existen datos previos sobre la relación entre el agente causal de la infección y la concentración sérica de calprotectina. Bartáková *et al.* (129) evaluaron los niveles de calprotectina en pacientes con sepsis bacteriana en comparación con infección vírica y personas sanas, encontrando niveles significativamente más altos en el grupo de los pacientes con sepsis bacteriana. También Havelka *et al.* (203) detectaron concentraciones más altas de calprotectina sérica en pacientes con infecciones respiratorias agudas causadas por bacterias que en infecciones respiratorias virales o en el grupo control de personas sanas.

Por otro lado, al comparar las concentraciones de los BMRIE en los pacientes a los que se les solicitó un hemocultivo, sólo PCT presentó concentraciones significativamente más altas en los pacientes con bacteriemia. En el estudio llevado a cabo por Ríos-Toro *et al.* (165), los pacientes con bacteriemia presentaron concentraciones séricas mayores de PCR y PCT que el grupo de pacientes sin bacteriemia. En cuanto a las concentraciones de calprotectina no se detectaron diferencias significativas entre los pacientes con bacteriemia y los pacientes sin ella, resultado concordante con lo descrito recientemente por Parke *et al.* (204).

Posteriormente, al analizar las concentraciones de los biomarcadores en los pacientes con bacteriemia en función del tipo de microorganismo aislado en el hemocultivo, no encontramos diferencias significativas en ninguno de los tres BMRIE estudiados. Sin embargo, son numerosas las investigaciones que han evaluado la posible utilidad de PCT para diferenciar la etiología de las bacteriemias, como los estudios de Li *et al.* (164) y Guo *et al.* (205), donde los niveles

séricos de PCT fueron significativamente más altos en los pacientes sépticos hospitalizados con bacteriemias por gram negativos en comparación con aquellas causadas por gram positivos u hongos. También en los trabajos realizados en pacientes con sepsis ingresados en UCI, Brodská *et al.* (206), Charles *et al.* (192) y Thomas-Rüdel *et al.* (207) observaron concentraciones significativamente superiores de PCT en las bacteriemias por gram negativos. En nuestra investigación no encontramos este hallazgo, pero sí se observó en un trabajo previo realizado por nuestro grupo (155).

Respecto a la posible asociación de las concentraciones de calprotectina y bacteriemia, no hay datos previos que evalúen su utilidad para predecir este evento ni su capacidad para diferenciar su etiología de aquella. En nuestro estudio, no observamos diferencias significativas en las concentraciones de la calprotectina en pacientes con bacteriemia *vs.* sin bacteriemia ni en función de la etiología de la misma.

VII – CONCLUSIONES

VII - CONCLUSIONES

Las conclusiones que se pueden extraer del presente estudio son las siguientes:

1. En el momento del ingreso en UCI, tanto la medida de lactato en sangre como la puntuación en la escala SOFA son las variables que muestran un rendimiento significativo para la predicción de mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis y *shock séptico*.
2. Las concentraciones de los BMRleI medidos al ingreso, PCR, PCT y calprotectina, no difieren en función de la etiología. Únicamente se observa una concentración de PCT mayor en los pacientes con bacteriemia en comparación con aquellos que no la presentan.
3. La medición seriada de los biomarcadores PCR, PCT y calprotectina, así como el cálculo de sus aclaramientos, proporcionan mejores resultados que su determinación aislada, aunque el rendimiento para predecir la mortalidad a los 28 días es moderado y no supera al de la escala SOFA y lactato medidos al ingreso.
4. La combinación de la escala SOFA con el aclaramiento de calprotectina a las 24 horas es la de mayor rendimiento para la predicción de la mortalidad a los 28 días, superando la capacidad discriminatoria de la escala SOFA aislada para predecir la mortalidad.

VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

A continuación, enumeramos algunas limitaciones que presenta nuestro estudio:

1. Al tratarse de un estudio unicéntrico, existe la posibilidad de que se vea afectado por sesgos que se habrían evitado en estudios multicéntricos.
2. Dado que teníamos recursos limitados de reactivos para realizar las mediciones de calprotectina en suero, no fue posible aumentar el número de pacientes incluidos en el estudio.
3. No se dispuso del cálculo del sistema de puntuación SOFA a las 24 horas. Por ello, no se pudo comparar con el cambio de los BMRleI investigados en ese mismo periodo de tiempo.
4. No estaban disponibles los niveles de lactato en serie, por lo que no pudimos calcular el aclaramiento de lactato en sangre ni comparar su rendimiento con el resto de BMRleI.

En relación a las futuras líneas de investigación, algunas de las posibles incluyen:

1. Los avances producidos en los últimos años en las diferentes metodologías ómicas, como la genómica, epigenética, transcriptómica, proteómica y metabolómica, ha facilitado su aplicación en investigaciones sobre las interacciones entre el huésped y el patógeno causante de la sepsis. En este sentido, el estudio del ARN ha sido el más investigado. Diversos trabajos han mostrado la capacidad del análisis del transcriptoma del huésped para diferenciar entre sepsis y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica no infeccioso, e incluso para diferenciar

el tipo de microorganismo causante de la infección. Los ARN no codificantes y los microARN podrían ser biomarcadores clave en el diagnóstico y estratificación de las distintas etapas de la sepsis (149,208,209). De la misma manera, se han realizado numerosos trabajos que han evaluado la asociación entre el ADN libre circulante y la sepsis. Dwivedi *et al.* (210) encontraron concentraciones de ADN libre más elevadas en los pacientes con sepsis que fallecieron en comparación con los que no fallecieron. Además, el ADN libre mostró un alto poder discriminativo para predecir la mortalidad en UCI de pacientes con sepsis. Sin embargo, otros autores observaron que esta capacidad pronóstica de mortalidad era moderada (211).

2. El reconocimiento temprano de la sepsis puede ser todo un desafío. Con el desarrollo de la Inteligencia Artificial, cada vez son más las investigaciones que evalúan su utilidad y aplicación en el campo de la medicina. El aprendizaje automático, también conocido como *Machine Learning*, se basa en el uso de datos para desarrollar algoritmos y modelos que permiten a las máquinas aprender y mejorar su rendimiento. Esto incluye la capacidad de entrenar modelos para tomar decisiones o realizar predicciones, como la detección precoz de la sepsis. Según un metaanálisis reciente (212), los modelos de *Machine Learning* proporcionan un enfoque novedoso y son capaces de predecir con precisión la aparición de la sepsis con antelación, superando el rendimiento de las herramientas de puntuación tradicionales. Incluso se ha explorado el uso de paneles de biomarcadores o modelos que combinen biomarcadores y datos clínicos, además de diversos métodos de análisis de datos (213,214). Shashikumar *et al.* (215) desarrollaron COMPOSER, un modelo de aprendizaje para la predicción temprana de sepsis. Utilizaron 40 variables clínicas (demográficas, signos vitales y de laboratorio) y los resultados obtenidos fueron muy buenos, logrando altos rendimientos, AUC ROC con un valor de 0,92 en UCI y de 0,94 en el Servicio de Urgencias. Asimismo, se ha examinado su utilidad en la predicción de la mortalidad a los 31 días en pacientes sépticos. En el estudio de van Doorn *et al.* (216), se emplearon datos clínicos y de

laboratorio, disponibles en las primeras 2 horas, de pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias con sepsis. Este modelo demostró tener un rendimiento superior al criterio médico y a la escala SOFA, mostrando curvas ROC con valores de 0,82, 0,73 y 0,75, respectivamente. No obstante, todavía se requiere más investigación para poder implementar estos modelos en el flujo de trabajo clínico y evaluar su impacto sobre los resultados clínicos.

3. Actualmente, los Servicios de Análisis Clínicos y la UCI del HGUSL siguen colaborando en la búsqueda de nuevos biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección, como son la proteína Amiloide A (inflamación) y el GDF-15 (marcador inespecífico de gravedad).

IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ballesteros MA, Miñambres E, Fariñas MC. Sepsis y shock séptico. *Medicine. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2014 May;11(57):3352–63.
2. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: Time for change. *Lancet*. 2013 Aug;381(9868):774–5. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61815-7
3. Schottmueller H. Wesen und behandlung der sepsis. *Inn Med*. 1914;31:257–80.
4. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Oct;25(4):609–34. doi: 10.1128/CMR.00016-12.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644–55. doi: 10.1378/chest.101.6.1644.
6. Dulhunty JM, Lipman J, Finfer S. Does severe non-infectious SIRS differ from severe sepsis? Results from a multi-centre Australian and New Zealand intensive care unit study. *Intensive Care Med*. 2008 Sep;34(9):1654–61. doi: 10.1007/s00134-008-1160-2.
7. Churpek MM, Zdravcevic FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Oct;192(8):958–64. doi: 10.1164/rccm.201502-0275OC.
8. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference.

- Crit Care Med. 2003 Apr;31(4):1250–6. doi: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
9. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004 Mar;32(3):858-73. doi: 10.1097/01.ccm.0000117317.18092.e4.
 10. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1):296-327. doi: 10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41.
 11. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013 Feb;41(2):580-637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
 12. Motalib S, Dries DJ. The Sepsis Saga: Sepsis-3—Ready for Prime Time? *Air Med J.* 2016 Sep-Oct;35(5):265–7. doi: 10.1016/j.amj.2016.06.003.
 13. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: For the third international consensus definitions for sepsis and septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb;315(8):775–87. doi: 10.1001/jama.2016.0289.
 14. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb;315(8):801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287
 15. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul;22(7):707–10. doi: 10.1007/BF01709751.
 16. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis—Pathophysiology and therapeutic concepts. *Front Med.* 2021 May;8:628302. doi: 10.3389/fmed.2021.628302.

17. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017 Jul;39(5):517-28. doi: 10.1007/s00281-017-0639-8.
18. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet.* 2018 Jul;392(10141):75–87. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2.
19. Huang M, Cai S, Su J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct;20(21):5376. doi: 10.3390/ijms20215376.
20. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ.* 2016 May;23;353:i1585. doi: 10.1136/bmj.i1585.
21. Pant A, Mackraj I, Govender T. Advances in sepsis diagnosis and management: a paradigm shift towards nanotechnology. *J Biomed Sci.* 2021 Jan;28(1):6. doi: 10.1186/s12929-020-00702-6.
22. Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, Skirecki T, Winkler MS, Lachmann G, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect Dis.* 2019 Dec;19(12):e422-36. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30567-5.
23. Evans T. Diagnosis and management of sepsis. *Clin Med (Lond).* 2018 Mar;18(2):146-9. doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-146.
24. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Jun;30;2;16045. doi: 10.1038/nrdp.2016.45.
25. Chiscano-Camón L, Plata-Menchaca E, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R. Fisiopatología del shock séptico. *Med Intensiva.* 2022 May;46(1):1–13. doi: 10.1016/j.medin.2022.03.017
26. Denning NL, Aziz M, Gurien SD, Wang P. DAMPs and NETs in sepsis. *Front Immunol.* 2019 Oct;10:2536. doi: 10.3389/fimmu.2019.02536.
27. World Health Organization. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions [Internet]. World Health Organization. 2020 Sep. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/334216/9789240010789-eng.pdf>

28. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020 Jan;395(10219):200–11. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
29. Dicker D, Nguyen G, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov;392(10159):1684–735. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31891-9.
30. Arefian H, Heublein S, Scherag A, Brunkhorst FM, Younis MZ, Moerer O, et al. Hospital-related cost of sepsis: a systematic review. *J Infect*. 2017 Feb;74(2):107–117. doi: 10.1016/j.jinf.2016.11.006.
31. Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: A nationwide population-based analysis (2006–2011). *BMC Infect Dis*. 2014 Dec;14(1):3863. doi: 10.1186/s12879-014-0717-7.
32. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA*. 2008 May;299(19):2294–303. doi: 10.1001/jama.299.19.2294.
33. 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*. 2016 Jan;40(1):18–25. doi: 10.1016/j.medin.2015.01.006.
34. Darbà J, Marsà A. Epidemiology, management and costs of sepsis in Spain (2008–2017): a retrospective multicentre study. *Curr Med Res Opin*. 2020 Jul;36(7):1089–95. doi: 10.1080/03007995.2020.1760809.
35. Desai N, Gross J. Scoring systems in the critically ill: uses, cautions, and future directions. *BJA Educ*. 2019 Jul;19(7):212–8. doi: 10.1016/j.bjae.2019.03.002.

36. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993 Dec;270(24):2957–63. doi: 10.1001/jama.270.24.2957.
37. Bouch CD, Thompson JP. Severity scoring systems in the critically ill. *Cont Edu Anaesth Crit Care Pain*. 2008 Oct;8(5):181-5. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkn033
38. Redondo-González A, Varela-Patiño M, Álvarez-Manzanares J, Oliva-Ramos JR, López-Izquierdo R, Ramos-Sánchez C, et al. Valoración de escalas de gravedad en pacientes incluidos en un código sepsis en un servicio de urgencias hospitalario. *Rev Esp Quimioter*. 2018 Aug;31(4):316-22. PMID: 29953174.
39. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: Scoring systems in the critically ill. *Crit Care*. 2010 Mar;14:1-9. doi: 10.1186/cc8204.
40. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818–29. PMID: 3928249.
41. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med*. 1984 Nov;12(11):975-7. doi: 10.1097/00003246-198411000-00012.
42. Lemeshow S, Teres D, Pastides H, Avrunin JS, Steingrub JS. A method for predicting survival and mortality of ICU patients using objectively derived weights. *Crit Care Med*. 1985 Jul;13(7):519-25. doi: 10.1097/00003246-198507000-00001.
43. Gyawali B, Ramakrishna K, Dharmoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med*. 2019 Mar;7:2050312119835043. doi: 10.1177/2050312119835043.
44. Salluh JIF, Soares M. ICU severity of illness scores: APACHE, SAPS and MPM. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Oct;20(5):557-65. doi: 10.1097/MCC.000000000000135.
45. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and

- conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Mar;69(3):89–95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989.
46. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González Del Castillo J. Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014 Mar;32(3):177-90. doi: 10.1016/j.eimc.2013.01.005.
47. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010 Feb;14(1):R15. doi: 10.1186/cc8872.
48. Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden sernos útiles?. *Emergencias.* 2012;24:343–5.
49. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care.* 2020 Jun;24(1):287. doi: 10.1186/s13054-020-02993-5.
50. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181-247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
51. Eggimann P, Que YA, Rebeaud F. Measurement of pancreatic stone protein in the identification and management of sepsis. *Biomark Med.* 2019 Feb;13(2):135–45. doi: 10.2217/bmm-2018-0194.
52. Tudela P, Prat C, Lacombe A, Mòdol JM. Biomarcadores y sospecha de infección en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc).* 2012;139(1):33-7. doi: 10.1016/j.medcli.2011.09.018.
53. Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: Relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care.* 2009 Mar;13(2):R38. doi: 10.1186/cc7751.
54. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, Faure G, Bollaert PE, et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during

- sepsis. *Crit Care Med.* 2005 Apr;33(4):792-6. doi: 10.1097/01.ccm.0000159089.16462.4a.
55. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011 Dec;19:74. doi: 10.1186/1757-7241-19-74.
56. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure.* 1999 Feb;7(2):169-77. doi: 10.1016/S0969-2126(99)80023-9.
57. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med.* 1999 Nov;17(6):1019-25. doi: 10.1016/s0736-4679(99)00135-3.
58. Urquiza G, Arteaga R, Chacón P. Utilidad de los reactantes de fase aguda en el diagnóstico clínico. *Rev Med.* 2019 Jul;25(2):90-8.
59. Julián-Jiménez A, González-Castillo J, Candel González FJ. ¿Cuándo, dónde y cómo ingresar al paciente con neumonía adquirida en la comunidad? *Rev Clin Esp.* 2013 Mar;213(2):99-107. doi:10.1016/j.rce.2012.02.006
60. Póvoa P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Crit Care.* 2011 Jul;15(4):R169. doi: 10.1186/cc10313.
61. Soreng K, Levy HR. Procalcitonin: an emerging biomarker of bacterial sepsis. *Clin Microbiol Newsl.* 2011 Nov;33(22):171-8. doi: 10.1016/j.clinmicnews.2011.10.004.
62. Barassi A, Pallotti F, Melzi D'Eril GV. Biological variation of procalcitonin in healthy individuals. *Clin Chem.* 2004 Oct;50(10):1878. doi: 10.1373/clinchem.2004.037275.
63. Vijayan AL, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, Manoj G. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care.* 2017 Aug;5:51. doi: 10.1186/s40560-017-0246-8
64. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less?. *Swiss Med Wkly.* 2005 Aug;135(31-32):451-60. doi: 10.4414/smw.2005.11169.

65. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *Biomed Res Int*. 2014 Mar;2014:547818. doi: 10.1155/2014/547818.
66. Davies J. Procalcitonin. *J Clin Pathol*. 2015 Sep;68(9):675–9. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202807.
67. Hahn WH, Song JH, Park IS, Kim H, Park S, Oh MH. Reference intervals of serum procalcitonin are affected by postnatal age in very low birth weight infants during the first 60 days after birth. *Neonatology*. 2015 May;108(1):60–4. doi: 10.1159/000381330.
68. Amour J, Birenbaum A, Langeron O, Le Manach Y, Bertrand M, Coriat P, et al. Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery. *Crit Care Med*. 2008 Apr;36(4):1147–54. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181692966
69. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol*. 2011 Apr;7(4):209–17. doi: 10.1038/nrneph.2011.13.
70. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock séptico. *Med Intensiva*. 2012 Apr;36(3):177–84. doi:10.1016/j.medin.2011.09.008
71. Rammaert B, Verdier N, Cavestri B, Nseir S. Procalcitonin as a prognostic factor in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2009 Sep;14(7):969–74. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01597.x.
72. Hillas G, Vassilakopoulos T, Plantza P, Rasidakis A, Bakakos P. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2010 Apr;35(4):805–11. doi: 10.1183/09031936.00051309.
73. Guan J, Lin Z, Lue H. Dynamic change of procalcitonin, rather than concentration itself, is predictive of survival in septic shock patients when beyond 10 ng/mL. *Shock*. 2011 Dec;36(6):570–4. doi: 10.1097/SHK.0b013e31823533f9.
74. Karlsson S, Heikkinen M, Pettila V, Alila S, Vaisanen S, Pulkki K, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a

- prospective observational study. *Crit Care*. 2010 Nov;14(6):R205. doi: 10.1186/cc9327.
75. Pineda D, Rodelgo L, Cabezas A, Ramos R, Lamuño D, Julián-Jiménez, et al. Significación clínica de la concentración de procalcitonina durante la monitorización de la sepsis. Estimación de la variabilidad biológica y del valor de referencia del cambio. *Rev Lab Clin*. 2012;5:380.
76. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Feb;375(9713):463–74. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61879-1.
77. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*. 2011 Sep;9(1):107. doi: 10.1186/1741-7015-9-107.
78. De Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul;16(7):819–27. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00053-0.
79. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006 Aug;12(4):315–21. doi: 10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15.
80. 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 Aug;20(1):257. doi: 10.1186/s13054-016-1403-5.
81. Kraut JA, Madias NE. Lactic Acidosis. *N Engl J Med*. 2014 Dec;371(24):2309–19. doi: 10.1056/NEJMra1309483.
82. Nolt B, Tu F, Wang X, Ha T, Winter R, Williams DL, et al. Lactate and immunosuppression in sepsis. *Shock*. 2018 Feb;49(2):120–5. doi: 10.1097/SHK.0000000000000958.
83. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of

- the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014 Dec;40(12):1795–815. doi: 10.1007/s00134-014-3525-z.
84. Fan SL, Miller NS, Lee J, Remick DG. Diagnosing sepsis – The role of laboratory medicine. *Clin Chim Acta.* 2016 Sep;460:203–10. doi: 10.1016/j.cca.2016.07.002.
 85. Green JP, Berger T, Garg N, Shapiro NI. Serum lactate is a better predictor of short-term mortality when stratified by C-reactive protein in adult emergency department patients hospitalized for a suspected infection. *Ann Emerg Med.* 2011 Mar;57(3):291–5. doi: 10.1016/j.annemergmed.2010.10.016.
 86. Karon BS, Tolan N V, Wockenfus AM, Block DR, Baumann NA, Bryant SC, et al. Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients. *Clin Biochem.* 2017 Nov;50(16–17):956–8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.05.014.
 87. Van der Meer W, Pickkers P, Scott CS, van der Hoeven JG, Gunnewiek JK. Hematological indices, inflammatory markers and neutrophil CD64 expression: comparative trends during experimental human endotoxemia. *J Endotoxin Res.* 2007 Apr;13(2):94–100. doi: 10.1177/0968051907079101.
 88. Vicente López N, Forés Cachón R, Iranzo Valero R, Lerma Verdejo A, Muñoz Rubio E, Royuela Vicente A, et al. El índice CD64 como marcador de infección en pacientes con fiebre postoperatoria. *Rev Esp Quimioter.* 2018 Dec;31(6):493–8. PMID: 30421879.
 89. Dimoula A, Pradier O, Kassenger Z, Dalcomune D, Turkan H, Vincent JL. Serial determinations of neutrophil CD64 expression for the diagnosis and monitoring of sepsis in critically ill patients. *Clin Infect Dis.* 2014 Mar;58(6):820–9. doi: 10.1093/cid/cit936.
 90. Patel RT, Deen KI, Youngs D, Warwick J, Keighley MR. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra abdominal sepsis. *Br J Surg.* 1994 Sep;81(9):1306–8. doi: 10.1002/bjs.1800810914.
 91. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal

- period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem.* 2003 Jan;49(1):60–8. doi: 10.1373/49.1.60.
92. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Aug;164(3):396–402. doi: 10.1164/ajrccm.164.3.2009052.
93. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev.* 2000 Apr;21(2):138–67. doi: 10.1210/edrv.21.2.0396.
94. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care.* 2005 Nov;9(6):R816–24. doi: 10.1186/cc3885.
95. Herrero Puente P, Fernández García D, Gil Román JJ, Prieto García B, Vázquez Álvarez J, Miguel Fernández D, et al. Estudio piloto de la utilidad de la región medial de la proadrenomedulina (RM-proADM) en la valoración de la disnea de origen respiratorio en urgencias. *Emergencias.* 2012;24(5):357–65.
96. Gille J, Ostermann H, Dragu A, Sablotzki A. MR-proADM: a new biomarker for early diagnosis of sepsis in burned patients. *J Burn Care Res.* 2017 Sep/Oct;38(5):290–8. doi: 10.1097/BCR.0000000000000508.
97. Elke G, Bloos F, Wilson DC, Brunkhorst FM, Briegel J, Reinhart K, et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - a secondary analysis of a large randomized controlled trial. *Crit Care.* 2018 Dec;22(1):1–12. doi: 10.1186/s13054-018-2001-5.
98. Saeed K, Wilson DC, Bloos F, Schuetz P, van der Does Y, Melander O, et al. The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multicentre derivation and validation study. *Crit Care.* 2019 Feb;23(1):40. doi: 10.1186/s13054-019-2329-5.

99. León Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, Artigas Raventós A, Borges Sa M, Candel González 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 Oct;31(7):375–87. doi: 10.1016/S0210-5691(07)74842-8.
100. Bello S, Lasierra AB, Mincholé E, Fandos S, Ruiz MA, Vera E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur Respir J*. 2012 May;39(5):1144–55. doi: 10.1183/09031936.00080411.
101. Andaluz-Ojeda D, Nguyen HB, Meunier-Beillard N, Cicuéndez R, Quenot JP, Calvo D, et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec 10;7(1):15. doi: 10.1186/s13613-017-0238-9.
102. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab*. 2002 Apr;3(2):175–87. doi: 10.2174/1389200024605082.
103. Prat C, Domínguez J, Andreo F, Blanco S, Pallarés A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect*. 2006 Mar;52(3):169–77. doi: 10.1016/j.jinf.2005.05.019.
104. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother*. 2005 Oct;11(5):234–8. doi: 10.1007/s10156-005-0400-4.
105. Yu H, Qi Z, Hang C, Fang Y, Shao R, Li C. Evaluating the value of dynamic procalcitonin and presepsin measurements for patients with severe sepsis. *Am J Emerg Med*. 2017 Jun;35(6):835–41. doi: 10.1016/j.ajem.2017.01.037.
106. Wu J, Hu L, Zhang G, Wu F, He T. Accuracy of presepsin in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Jul;10(7):e0133057. doi: 10.1371/journal.pone.0133057.
107. Molano-Franco D, Arevalo-Rodríguez I, Muriel A, Del Campo-Albendea L, Fernández-García S, Alvarez-Méndez A, et al. Basal procalcitonin, C-reactive

- protein, interleukin-6, and presepsin for prediction of mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diagn Progn Res.* 2023 Aug;7(1):15. doi: 10.1186/s41512-023-00152-2.
108. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature.* 2001 Apr;410(6832):1103–7. doi: 10.1038/35074114.
109. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, Faure G, Bollaert PE, et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med.* 2005 Apr;33(4):792–6. doi: 10.1097/01.ccm.0000159089.16462.4a.
110. Kofoed K, Eugen-Olsen J, Petersen J, Larsen K, Andersen O. Predicting mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome: an evaluation of two prognostic models, two soluble receptors, and a macrophage migration inhibitory factor. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008 May;27(5):375–83. doi: 10.1007/s10096-007-0447-5.
111. Bopp C, Hofer S, Bouchon A, Zimmermann JB, Martin E, Weigand MA. Soluble TREM-1 is not suitable for distinguishing between systemic inflammatory response syndrome and sepsis survivors and nonsurvivors in the early stage of acute inflammation. *Eur J Anaesthesiol.* 2009 Jun;26(6):504–7. doi: 10.1097/EJA.0b013e328329afca.
112. Latour-Pérez J, Alcalá-López A, García-García MA, Sánchez-Hernández JF, Abad-Terrado C, Viedma-Contreras JA, et al. Diagnostic accuracy of sTREM-1 to identify infection in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem.* 2010 Jun;43(9):720–4. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.03.001.
113. Su L, Liu D, Chai W, Liu D, Long Y. Role of sTREM-1 in predicting mortality of infection: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016 May;6(5):e010314. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010314.

114. Wu Y, Wang F, Fan X, Bao R, Bo L, Li J, et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012 Nov;16(6):R229. doi: 10.1186/cc11884.
115. De Caro A, Lohse J, Sarles H. Characterization of a protein isolated from pancreatic calculi of men suffering from chronic calcifying pancreatitis. *Biochem Biophys Res Commun*. 1979 Apr;87(4):1176–82. doi: 10.1016/s0006-291x(79)80031-5.
116. Keim V, Iovanna JL, Dagorn JC. The acute phase reaction of the exocrine pancreas. *Digestion*. 1994;55(2):65–72. doi: 10.1159/000201127.
117. Graf R, Schiesser M, Reding T, Appenzeller P, Sun LK, Fortunato F, et al. Exocrine meets endocrine: pancreatic stone protein and regenerating protein—two sides of the same coin. *J Surg Res*. 2006 Jun;133(2):113–20. doi: 10.1016/j.jss.2005.09.030.
118. Fidalgo P, Nora D, Coelho L, Pova P. Pancreatic Stone Protein: review of a new biomarker in sepsis. *J Clin Med*. 2022 Feb;11(4):1085. doi: 10.3390/jcm11041085.
119. Llewelyn MJ, Berger M, Gregory M, Ramaiah R, Taylor AL, Curdt I, et al. Sepsis biomarkers in unselected patients on admission to intensive or high-dependency care. *Crit Care*. 2013 Mar;17(2):R60. doi: 10.1186/cc12588.
120. Que YA, Delodder F, Guessous I, Graf R, Bain M, Calandra T, et al. Pancreatic stone protein as an early biomarker predicting mortality in a prospective cohort of patients with sepsis requiring ICU management. *Crit Care*. 2012 Jul;16(4):R114. doi: 10.1186/cc11406.
121. García de Guadiana-Romualdo L, Albaladejo-Otón MD, Berger M, Jiménez-Santos E, Jiménez-Sánchez R, Esteban-Torrella P, et al. Prognostic performance of pancreatic stone protein in critically ill patients with sepsis. *Biomark Med*. 2019 Dec;13(17):1469–80. doi: 10.2217/bmm-2019-0174.
122. Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, Prydz H, Brandtzaeg P, Naess-Andresen CF, et al. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol*. 1997 Jun;50(3):113–23. doi: 10.1136/mp.50.3.113.

123. Lagasse E, Clerc RG. Cloning and expression of two human genes encoding calcium-binding proteins that are regulated during myeloid differentiation. *Mol Cell Biol.* 1988 Jun;8(6):2402-10. doi: 10.1128/mcb.8.6.2402-2410.1988.
124. Korndörfer IP, Brueckner F, Skerra A. The crystal structure of the human (S100A8/S100A9)₂ heterotetramer, calprotectin, illustrates how conformational changes of interacting alpha-helices can determine specific association of two EF-hand proteins. *J Mol Biol.* 2007 Jul;370(5):887-98. doi: 10.1016/j.jmb.2007.04.065.
125. Fagerhol MK, Dale I, Anderson T. Release and quantitation of a leucocyte derived protein (L1). *Scand J Haematol.* 1980 Apr;24(5):393-8.
126. Steinbakk M, Naess-Andresen CF, Lingaas E, Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK. Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin. *Lancet.* 1990 Sep;336(8718):763-5. doi: 10.1016/0140-6736(90)93237-j.
127. Stroncek DF, Shankar RA, Skubitz KM. The subcellular distribution of myeloid-related protein 8 (MRP8) and MRP14 in human neutrophils. *J Transl Med.* 2005 Dec;3(1):36. doi: 10.1186/1479-5876-3-36.
128. Stríz I, Trebichavský I. Calprotectin—a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res.* 2004;53(3):245-53. PMID: 15209531.
129. Bartáková E, Štefan M, Stráníková A, Pospíšilová L, Arientová S, Beran O, et al. Calprotectin and calgranulin C serum levels in bacterial sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019 Mar;93(3):219-26. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.10.006.
130. Vogl T, Stratis A, Wixler V, Völler T, Thurainayagam S, Jorch SK, et al. Autoinhibitory regulation of S100A8/S100A9 alarmin activity locally restricts sterile inflammation. *J Clin Invest.* 2018 May;128(5):1852-66. doi: 10.1172/JCI89867.
131. Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, Leukert N, Ehrhardt C, van Zoelen MAD, et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat Med.* 2007 Sep;13(9):1042-9. doi: 10.1038/nm1638.

132. Wang Q, Long G, Luo H, Zhu X, Han Y, Shang Y, et al. S100A8/A9: An emerging player in sepsis and sepsis-induced organ injury. *Biomed Pharmacother.* 2023 Dec;168:115674. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115674.
133. Viemann D, Strey A, Janning A, Jurk K, Klimmek K, Vogl T, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells. *Blood.* 2005 Apr;105(7):2955–62. doi: 10.1182/blood-2004-07-2520.
134. Rodrigo L. Calprotectina fecal. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007 Dec;99(12):683-8. doi: 10.4321/s1130-01082007001200001.
135. Røseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces: a methodologic study. *Scand J Gastroenterol.* 1992 Sep;27(9):793–8. doi: 10.3109/00365529209011186.
136. Vermeire S. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* 2006 Mar;55(3):426–31. doi: 10.1136/gut.2005.069476.
137. Smith LA. Utility of faecal calprotectin analysis in adult inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2012 Dec;18(46):6782-9. doi: 10.3748/wjg.v18.i46.6782.
138. Gao RY, Jia HM, Han YZ, Qian BS, You P, Zhang XK, et al. Calprotectin as a diagnostic marker for sepsis: A meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Nov;12:1045636. doi: 10.3389/fcimb.2022.
139. Wang S, Song R, Wang Z, Jing Z, Wang S, Ma J. S100A8/A9 in inflammation. *Front Immunol.* 2018 Jun;9:1298. doi: 10.3389/fimmu.2018.01298.
140. Laouedj M, Tardif MR, Gil L, Raquil MA, Lachhab A, Pelletier M, et al. S100A9 induces differentiation of acute myeloid leukemia cells through TLR4. *Blood.* 2017 Apr;129(14):1980–90. doi: 10.1182/blood-2016-09-738005.
141. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science (1979).* 2004 Mar;303(5663):1532–5. doi: 10.1126/science.1092385.
142. Urban CF, Ermert D, Schmid M, Abu-Abed U, Goosmann C, Nacken W, et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein

- complex involved in host defense against *Candida albicans*. *PLoS Pathog.* 2009 Oct;5(10):e1000639. doi: 10.1371/journal.ppat.1000639.
143. Corbin BD, Seeley EH, Raab A, Feldmann J, Miller MR, Torres VJ, et al. Metal chelation and inhibition of bacterial growth in tissue abscesses. *Science.* 2008 Feb;319(5865):962-5. doi: 10.1126/science.1152449.
144. Lipcsey M, Hanslin K, Ståhlberg J, Smekal D, Larsson A. The time course of calprotectin liberation from human neutrophil granulocytes after *Escherichia coli* and endotoxin challenge. *Innate Immun.* 2019 Aug;25(6):369–73. doi: 10.1177/1753425919848476.
145. Lerman YV, Kim M. Neutrophil migration under normal and sepsis conditions. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2015;15(1):19-28. doi: 10.2174/1871529x15666150108113236.
146. Huang L, Li J, Han Y, Zhao S, Zheng Y, Sui F, et al. Serum calprotectin expression as a diagnostic marker for sepsis in postoperative intensive care unit patients. *J Interferon Cytokine Res.* 2016 Oct;36(10):607–16. doi: 10.1089/jir.2016.0037.
147. Decembrino L, De Amici M, Pozzi M, De Silvestri A, Stronati M. Serum calprotectin: a potential biomarker for neonatal sepsis. *J Immunol Res.* 2015 Aug;2015:147973. doi: 10.1155/2015/147973.
148. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC. Ten reasons why we should NOT use severity scores as entry criteria for clinical trials or in our treatment decisions. *Crit Care Med.* 2010 Jan;38(1):283-7. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b785a2.
149. Van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP, van der Poll T. Biomarkers in sepsis. *Crit Care Clin.* 2018 Jan;34(1):139–52. doi: 10.1016/j.ccc.2017.08.010.
150. Ríos-Toro JJ, Pola-Gallego de Guzman MD, Guerrero-Marin M, Rodriguez-Rubio D, Ruiz-Garcia MI, Aguilar-Alonso E, et al. Prognostic value of variations in serum biomarkers and prognostic scores values between admission and second day in intensive care unit septic patients. *Cureus.* 2021 Jul;13(7):e16472. doi: 10.7759/cureus.16472
151. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, et al. Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: results from the

- multicenter procalcitonin MOnitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med.* 2017 May;45(5):781–9. doi: 10.1097/CCM.0000000000002321.
152. Wirtz TH, Buendgens L, Weiskirchen R, Loosen SH, Haehnsen N, Puengel T, et al. Association of serum calprotectin concentrations with mortality in critically ill and septic patients. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Nov;10(11):990. doi: 10.3390/diagnostics10110990.
153. Lee CW, Kou HW, Chou HS, Chou HH, Huang SF, Chang CH, et al. A combination of SOFA score and biomarkers gives a better prediction of septic AKI and in-hospital mortality in critically ill surgical patients: a pilot study. *World J Emerg Surg.* 2018 Sep;13(1):41. doi: 10.1186/s13017-018-0202-5.
154. García de Guadiana Romualdo L, Mulero MDR, Olivo MH, Rojas CR, Arenas VR, Morales MG, et al. Circulating levels of GDF-15 and calprotectin for prediction of in-hospital mortality in COVID-19 patients: A case series. *J Infect.* 2021 Feb;82(2):e40–2. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.010.
155. García de Guadiana Romualdo L. Utilidad pronóstica de la pancreatic stone/regenerating protein (PSP/reg) en el paciente crítico con sepsis y shock séptico [tesis doctoral]. [Murcia]: RIUCAM Repositorio Institucional UCAM; 2017.
156. Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation.* 2007 Feb;115(5):654-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594929.
157. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer.* 1950 Jan;3(1):32–5. doi: 10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::aid-cnrcr2820030106>3.0.co;2-3.
158. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988 Sep;44(3):837–45. PMID: 3203132.
159. Yébenes JC, Lorenzo C, Esteban E, Espinosa L, Badia JM, Capdevila JA, et al. Interhospital sepsis code in Catalonia (Spain): territorial model for initial care of patients with sepsis. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020 Jan-Feb;44(1):36–45. doi: 10.1016/j.medin.2019.05.008.

160. Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD, Rowan K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. *Br J Anaesth*. 2017 Oct;119(4):626–36. doi: 10.1093/bja/aex234.
161. Gómez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2016 Dec;22(6):546–53. doi: 10.1097/MCC.0000000000000356.
162. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014 Jan;5(1):4–11. doi: 10.4161/viru.27372.
163. García-López L, Grau-Cerrato S, de Frutos-Soto A, Bobillo-De Lamo F, Cítores-González R, Diez-Gutierrez F, et al. Impacto de la implantación de un Código Sepsis intrahospitalario en la prescripción de antibióticos y los resultados clínicos en una unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2017 Jan;41(1):12–20. doi: 10.1016/j.medin.2016.08.001.
164. Li S, Rong H, Guo Q, Chen Y, Zhang G, Yang J. Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis. *J Res Med Sci*. 2016 Jun;21:39. doi: 10.4103/1735-1995.183996.
165. Ríos-Toro JJ, Márquez-Coello M, García-Álvarez JM, Martín-Aspas A, Rivera-Fernández R, Sáez de Benito A, et al. Soluble membrane receptors, interleukin 6, procalcitonin and C reactive protein as prognostic markers in patients with severe sepsis and septic shock. *PLoS One*. 2017 Apr;12(4):e0175254. doi: 10.1371/journal.pone.0175254.
166. Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? *JAMA*. 2012 Aug;308(5):502-11. doi: 10.1001/jama.2012.8262.
167. Caironi P, Latini R, Struck J, Hartmann O, Bergmann A, Maggio G, et al. Circulating biologically active Adrenomedullin (bio-ADM) predicts hemodynamic support requirement and mortality during sepsis. *Chest*. 2017 Aug;152(2):312–20. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.035.
168. Nielsen SL. The incidence and prognosis of patients with bacteremia. *Dan Med J*. 2015 Jul;62(7):B5128. PMID: 26183054.

169. Leibovici L. Long-term consequences of severe infections. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Jun;19(6):510-2. doi: 10.1111/1469-0691.12160.
170. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med.* 2013 Nov;39(11):1945–52. doi: 10.1007/s00134-013-3056-z.
171. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med.* 2006 Oct;34(10):2576–82. doi: 10.1097/01.CCM.0000239114.50519.0E.
172. Liu Z, Meng Z, Li Y, Zhao J, Wu S, Gou S, et al. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2019 Apr;27(1):51. doi: 10.1186/s13049-019-0609-3.
173. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, Loiacono M, Soardo F, Forno D, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Crit Care.* 2013 Jul;17(4):R168. doi: 10.1186/cc12847.
174. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med.* 2000 Mar;26(S2):S148–52. doi: 10.1007/BF02900728.
175. Xie Y, Zhuang D, Chen H, Zou S, Chen W, Chen Y. 28-day sepsis mortality prediction model from combined serial interleukin-6, lactate, and procalcitonin measurements: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2023 Jan;42(1):77-85. doi: 10.1007/s10096-022-04517-1.
176. Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thomae R, Panigada M, Sangiorgi G, et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit Care.* 2014 Jan;18(1):R6. doi: 10.1186/cc13183.

177. Devran O, Karakurt Z, Adigüzel N, Güngör G, Moçin OY, Balçı MK, et al. C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. *Multidiscip Respir Med*. 2012 Nov;7(1):47. doi: 10.1186/2049-6958-7-47.
178. Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D, Lang S, Trinkmann F, Brueckmann M, et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit Care*. 2014 Sep;18(5):507. doi: 10.1186/s13054-014-0507-z.
179. García de Guadiana-Romualdo L, Rebollo-Acebes S, Esteban-Torrella P, Jiménez-Sánchez R, Hernando-Holgado A, Ortín-Freire A, et al. Valor pronóstico de la proteína fijadora de lipopolisacáridos y la procalcitonina en pacientes con sepsis grave y shock séptico ingresados en una unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2015 May;39(4):207–12. doi: 10.1016/j.medin.2014.04.005.
180. Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutiérrez-Pizarra A, López I, Márquez-Vácaro J, Macher H, et al. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. *Crit Care*. 2014 Jun;18(3):R116. doi: 10.1186/cc13908.
181. Mat Nor MB, Md Ralib A. Procalcitonin clearance for early prediction of survival in critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Res Pract*. 2014 Feb;2014:819034. doi: 10.1155/2014/819034.
182. Jain S, Sinha S, Sharma SK, Samantaray JC, Aggrawal P, Vikram NK, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study. *BMC Res Notes*. 2014 Jul;7(1):458. doi: 10.1186/1756-0500-7-458.
183. Li Z, Wang H, Liu J, Chen B, Li G. Serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and procalcitonin can reflect sepsis severity and predict prognosis: a prospective cohort study. *Mediators Inflamm*. 2014 Feb;2014:641039. doi: 10.1155/2014/641039.
184. Filho RR, Rocha LL, Corrêa TD, Pessoa CMS, Colombo G, Assuncao MSC. Blood lactate levels cutoff and mortality prediction in sepsis—Time for a

- reappraisal? a retrospective cohort study. *Shock*. 2016 Nov;46(5):480–5. doi: 10.1097/SHK.0000000000000667.
185. Larsson A, Tydén J, Johansson J, Lipcsey M, Bergquist M, Kultima K, et al. Calprotectin is superior to procalcitonin as a sepsis marker and predictor of 30-day mortality in intensive care patients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020 Feb-Apr;80(2):156–61. doi: 10.1080/00365513.2019.1703216.
186. Gao S, Yang Y, Fu Y, Guo W, Liu G. Diagnostic and prognostic value of myeloid-related protein complex 8/14 for sepsis. *Am J Emerg Med*. 2015 Sep;33(9):1278–82. doi: 10.1016/j.ajem.2015.06.025.
187. Dubois C, Marcé D, Faivre V, Lukaszewicz AC, Junot C, Fenaille F, et al. High plasma level of S100A8/S100A9 and S100A12 at admission indicates a higher risk of death in septic shock patients. *Sci Rep*. 2019 Oct 30;9(1):15660. doi: 10.1038/s41598-019-52184-8.
188. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med*. 2000 Apr;28(4):950–7. doi: 10.1097/00003246-200004000-00007.
189. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schüttler J, Schick C. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med*. 1998 Jul;24(7):680–4. doi: 10.1007/s001340050644.
190. Jonsson N, Nilsen T, Gille-johnson P, Bell M, Martling C roland. Calprotectin as an early biomarker of bacterial infections in critically ill patients: an exploratory cohort assessment. *Crit Care Resusc*. 2017 Sep;19(3):205-213. PMID: 28866970.
191. Poddar B, Gurjar M, Singh S, Aggarwal A, Singh R, Azim A, Baronia A. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker in severe sepsis/septic shock. *Indian J Crit Care Med*. 2015 Mar;19(3):140-6. doi: 10.4103/0972-5229.152755.
192. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC Infect Dis*. 2008 Mar;8(1):38. doi: 10.1186/1471-2334-8-38.

193. Patnaik R, Azim A, Mishra P. Should serial monitoring of procalcitonin be done routinely in critically ill patients of ICU: A systematic review and meta-analysis. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2020 Oct-Dec;36(4):458-464. doi: 10.4103/joacp.JOACP_388_19.
194. Claeys R, Vinken S, Spapen H, Ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates. *Crit Care Med*. 2002 Apr;30(4):757-62. doi: 10.1097/00003246-200204000-00006.
195. De Azevedo JR, Torres OJ, Beraldi RA, Ribas CAP, Malafaia O. Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: Procalcitonin clearance vs Δ Sequential Organ Failure Assessment. *J Crit Care*. 2015 Feb;30(1):219.e9-12. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.08.018.
196. Ruiz-Rodríguez JC, Caballero J, Ruiz-Sanmartin A, Ribas VJ, Pérez M, Bóveda JL, et al. Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study. *Med Intensiva*. 2012 Oct;36(7):475-80. doi: 10.1016/j.medin.2011.11.024.
197. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschakowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med*. 2000 Mar;26(2):S212-6. doi: 10.1007/BF02900740.
198. Song J, Moon S, Park DW, Cho HJ, Kim JY, Park J, et al. Biomarker combination and SOFA score for the prediction of mortality in sepsis and septic shock. *Medicine (Baltimore)*. 2020 May;99(22):e20495. doi: 10.1097/MD.00000000000020495.
199. Kim H, Hur M, Moon HW, Yun YM, Di Somma S. Multi-marker approach using procalcitonin, presepsin, galectin-3, and soluble suppression of tumorigenicity 2 for the prediction of mortality in sepsis. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):27. doi: 10.1186/s13613-017-0252-y.
200. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 1988 Jun;240(4857):1285-93. doi: 10.1126/science.3287615.

201. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982 Apr;143(1):29–36. doi: 10.1148/radiology.143.1.7063747.
202. Ryoo SM, Han KS, Ahn S, Shin TG, Hwang SY, Chung SP, et al. The usefulness of C-reactive protein and procalcitonin to predict prognosis in septic shock patients: A multicenter prospective registry-based observational study. *Sci Rep*. 2019 Apr;9(1):6579. doi: 10.1038/s41598-019-42972-7.
203. Havelka A, Sejersen K, Venge P, Pauksens K, Larsson A. Calprotectin, a new biomarker for diagnosis of acute respiratory infections. *Sci Rep*. 2020 Mar;10(1):4208. doi: 10.1038/s41598-020-61094-z.
204. Parke Å, Unge C, Yu D, Sundén-Cullberg J, Strålin K. Plasma calprotectin as an indicator of need of transfer to intensive care in patients with suspected sepsis at the emergency department. *BMC Emerg Med*. 2023 Feb;23(1):16. doi: 10.1186/s12873-023-00785-y.
205. Guo SY, Zhou Y, Hu QF, Yao J, Wang H. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Am J Med Sci*. 2015 Jun;349(6):499-504. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000477.
206. Brodská H, Malíčková K, Adámková V, Benáková H, Šťastná MM, Zima T. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clin Exp Med*. 2013 Aug;13(3):165–70. doi: 10.1007/s10238-012-0191-8.
207. Thomas-Rüddel DO, Poidinger B, Kott M, Weiss M, Reinhart K, Bloos F. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Crit Care*. 2018 May;22(1):128. doi: 10.1186/s13054-018-2050-9.
208. Kingsley SMK, Bhat BV. Role of microRNAs in sepsis. *Inflamm Res*. 2017 Jul;66(7):553–69. doi: 10.1007/s00011-017-1031-9.
209. Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review. *Crit Care*. 2022 Jan;26(1):14. doi: 10.1186/s13054-021-03862-5

210. Dwivedi DJ, Toltl LJ, Swystun LL, Pogue J, Liaw KL, Weitz JI, et al. Prognostic utility and characterization of cell-free DNA in patients with severe sepsis. *Crit Care*. 2012 Aug;16(4):R151. doi: 10.1186/cc11466.
211. Saukkonen K, Lakkisto P, Pettilä V, Varpula M, Karlsson S, Ruokonen E, et al. Cell-free plasma DNA as a predictor of outcome in severe sepsis and septic shock. *Clin Chem*. 2008 Jun;54(6):1000-7. doi: 10.1373/clinchem.2007.101030.
212. Fleuren LM, Klausch TLT, Zwager CL, Schoonmade LJ, Guo T, Roggeveen LF, et al. Machine learning for the prediction of sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Intensive Care Med*. 2020 Mar;46(3):383–400. doi: 10.1007/s00134-019-05872-y.
213. Komorowski M, Green A, Tatham KC, Seymour C, Antcliffe D. Sepsis biomarkers and diagnostic tools with a focus on machine learning. *EBioMedicine*. 2022 Dec;86:104394. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104394
214. Mao Q, Jay M, Hoffman JL, Calvert J, Barton C, Shimabukuro D, et al. Multicentre validation of a sepsis prediction algorithm using only vital sign data in the emergency department, general ward and ICU. *BMJ Open*. 2018 Jan;8(1):e017833. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017833.
215. Shashikumar SP, Wardi G, Malhotra A, Nemati S. Artificial intelligence sepsis prediction algorithm learns to say “I don’t know.” *NPJ Digit Med*. 2021 Sep;4(1):134. doi: 10.1038/s41746-021-00504-6.
216. Van Doorn WPTM, Stassen PM, Borggreve HF, Schalkwijk MJ, Stoffers J, Bekers O, et al. A comparison of machine learning models versus clinical evaluation for mortality prediction in patients with sepsis. *PLoS One*. 2021 Jan;16(1):e0245157. doi: 10.1371/journal.pone.0245157.

X – ANEXOS

X - ANEXOS

Anexo 1. Informe del comité de ética y de investigación clínica del HGUSL



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M^a del Rosell, Área II de Salud del Servicio Murciano de Salud:

CERTIFICA:

Que este CEIC ha recibido la documentación para la enmienda nº 3 al protocolo del estudio observacional:

Valor diagnóstico de nuevos biomarcadores para el manejo de la sepsis en un servicio de urgencias hospitalario: Pacreatic Stone Protein (PSP), soluble CD25 e Interleucina 27

Enmienda 3: Nuevo colaborador y extensión del estudio y ampliación del Título:

Utilidad de la calprotectina sérica como biomarcador para la predicción de mortalidad a los 28 días en pacientes críticos con sepsis.

Vs. 3 de octubre de 2020

Investigador/es ámbito de tutela Área II: D. Luis García de Guadiana Romualdo, S^o ACL del HGUSL.

Nuevo colaborador: Lourdes Albert Botella.

Tras verificar la documentación presentada y en base a las Directrices de estudios retrospectivos observacionales, este comité **da su visto a la Enmienda 3.**

Lo que firmo en Cartagena, a 15 de diciembre de 2020

Fdo.: D^a Laly Gómez Sannicolás

E.O. 2013-28 Enm.3 BIOMARCADORES.doc

1 de 1

Anexo 2. Informe del comité de ética de la UCAM



COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

DATOS DEL PROYECTO

Título:	“Utilidad de la calprotectina sérica como biomarcador para la predicción de mortalidad a los 28 días en pacientes críticos con sepsis”	
Investigador Principal	Nombre	Correo-e
Dr.	Pablo Conesa Zamora	pconesa@ucam.edu

INFORME DEL COMITÉ

Fecha	26/02/2021	Código	CE022109
--------------	------------	---------------	----------

Tipo de Experimentación

Investigación experimental clínica con seres humanos	
Investigación experimental no clínica con seres humanos	
Utilización de tejidos humanos procedentes de pacientes, personas sanas, tejidos embrionarios o fetales	
Utilización de tejidos humanos, tejidos embrionarios o fetales procedentes de bancos de muestras o tejidos	X
Investigación observacional, psicológica o comportamental en humanos	
Uso de datos personales, información genética, etc.	
Experimentación animal	
Utilización de agentes biológicos de riesgo para la salud humana, animal o las plantas	
Uso de organismos modificados genéticamente (OMGs)	

Comentarios Respecto al Tipo de Experimentación

Nada Obsta

Comentarios Respecto a la Metodología de Experimentación

Nada Obsta





COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

Sugerencias al Investigador

A la vista de la solicitud de informe adjunto por el Investigador y de las recomendaciones anteriormente expuestas el dictamen del Comité es:

Emitir Informe Favorable	X
Emitir Informe Desfavorable	
Emitir Informe Favorable condicionado a Subsanción	
MOTIVACIÓN	
Incrementará conocimientos en su área	

Vº Bº El Presidente,

Fdo.: José Alberto Cánovas Sánchez

El Secretario,



Fdo.: José Alarcón Teruel

Anexo 3. Comunicaciones a Congresos Nacionales

- **Congreso Nacional del Laboratorio Clínico 2021**

Utilidad de la proteína C reactiva y procalcitonina como biomarcadores de predicción de ventilación mecánica en el paciente crítico con sepsis.

Lourdes Albert Botella, Luis García de Gadiana Romualdo, Carlos Rodríguez Rojas, Verónica Ramos Arenas, Pablo Conesa Zamora, Roberto Jiménez Sánchez, Sergio Rebollo Acebes, María Dolores Albaladejo Otón.

- **Congreso Nacional del Laboratorio Clínico 2023**

Calprotectina como marcador pronóstico en sepsis: desarrollo de un nuevo modelo de predicción de mortalidad en pacientes críticos con sepsis. Escala SEPCART.

Lourdes Albert Botella, Carlos Rodríguez Rojas, Ángela Puche Candel, Pablo Conesa Zamora, María Dolores Albaladejo Otón, Aleksandra Havelka, Roberto Jiménez Sánchez, Luis García de Gadiana Romualdo.

Anexo 4. Comunicaciones a Congresos Internacionales

- **IFCC-EFLM WorldLab - EuroMedLab Roma 2023**

Usefulness of serum calprotectin for predicting mortality in critically ill patients with sepsis.

Luis García De Gadiana-Romualdo, **Lourdes Albert Botella**, María Dolores Albaladejo-Otón, Ángela Puche Candel, Roberto Jiménez Sánchez, Pablo Conesa Zamora, Aleksandra Havelka.

Anexo 5. Artículos publicados en revistas internacionales

- **Inflammation Research** (publicado online el 30 de octubre de 2022)

Circulating levels of calprotectin, a signature of neutrophil activation in prediction of severe respiratory failure in COVID-19 patients: a multicenter, prospective study (CalCov study). *Inflamm Res.* 2022;71(1):57-67. doi: 10.1007/s00011-021-01516-4.

Luis García de Gadiana-Romualdo, Carlos Rodríguez Rojas, Daniel Morell-García, David Andaluz-Ojeda, María Dolores Rodríguez Mulero,

Enrique Rodríguez-Borja, Antonieta Ballesteros-Vizoso, María Dolores Calvo, **Lourdes Albert-Botella**, Adela Pozo Giráldez, Isabel Llompарт-Alabern, Cristina Bolado Jiménez, Marta Hernández Olivo, Lucía Fernández Presa, Juan Ortega-Pérez, María José Fora Romero, Valerio Campos-Rodríguez, Andrea Ballester Ferriz, Alexandra M. Guiu-Martí, Leyre Pinilla Arribas, María Galindo Martínez, Edwin R. Puerto-Lara, Ana Belen López Tarazaga, María Salomé Ros Braquehais, Leonor Nogales Martín, Celia Juez Santamaría, Wysalli Trapiello Fernández, Virginia Espinilla Fernández, Aleksandra Havelka, María Dolores Albaladejo-Otón.

- **Medicina Intensiva** (pendiente de revisión)

Mortality prediction model from combined serial lactate, procalcitonin and calprotectin levels in critically ill patients with sepsis: a prospective cohort study.

Luis García de Gadiana Romualdo, **Lourdes Albert Botella**, Carlos Rodríguez Rojas, Ángela Puche Candel, Roberto Jimenez Sánchez, Pablo Conesa Zamora, María Dolores Albaladejo Otón.

