



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Departamento de Ciencias de la Salud

Tesis Doctoral

“Utilidad pronóstica de la pancreatic
stone/regenerating protein (PSP/*reg*) en el paciente
crítico con sepsis y shock séptico”

Autor:

Luis María García de Gadiana Romualdo

Directores:

Dra. María Dolores Albaladejo Otón

Dr. Javier Trujillo Santos

Dr. Bartolomé García Pérez

Murcia, mayo de 2017



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Departamento de Ciencias de la Salud

Tesis Doctoral

“Utilidad pronóstica de la pancreatic
stone/regenerating protein (PSP/reg) en el paciente
crítico con sepsis y shock séptico”

Autor:

Luis María García de Guadiana Romualdo

Directores:

Dra. María Dolores Albaladejo Otón

Dr. Javier Trujillo Santos

Dr. Bartolomé García Pérez

Murcia, mayo de 2017



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

La Dra. María Dolores Albaladejo Otón, el Dr. Javier Trujillo Santos y el Dr. Bartolomé García Pérez como Directores (1) de la Tesis Doctoral titulada “Utilidad pronóstica de la pancreatic stone/regenerating protein (PSP/*reg*) en el paciente crítico con sepsis y shock séptico” realizada por D. Luis María García de Gadiana Romualdo en el Departamento 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 a los Reales Decretos 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 30 de Mayo de 2017.

Dra. M^a Dolores Albaladejo Otón

Dr. Javier Trujillo Santos

Dr. Bartolomé García Pérez

(1) Si la Tesis está dirigida por más de un Director tienen que constar y firmar ambos.

RESUMEN/ABSTRACT

Introducción

A pesar de las mejoras logradas en el manejo clínico, incluyendo el soporte antibiótico y hemodinámico precoz, las formas severas de la infección, tales como la sepsis y el shock séptico, son las causas principales de mortalidad en los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). La toma de decisiones en las UCI habitualmente se apoyan en el cálculo de escalas como *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), pero su uso ha sido cuestionado. La disponibilidad de una herramienta estandarizada para la estratificación de riesgo de pacientes con sepsis sería de gran valor para la toma de decisiones y optimización de los recursos sanitarios. Los marcadores bioquímicos podrían ser herramientas fiables y objetivas para la predicción de mortalidad en pacientes con sepsis. La proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT) son utilizadas de forma habitual para el diagnóstico de infección y la evaluación de la severidad de la sepsis, pero su limitado valor impide utilizar estos biomarcadores para el pronóstico individual y la toma de decisiones. Por ello, se requieren mayores esfuerzos para identificar nuevos biomarcadores de sepsis. En este estudio, hemos analizado el valor de las concentraciones de proteína pancreatic stone/regenerating (PSP/reg), al ingreso y durante la primera semana de estancia en UCI, para predecir la mortalidad, comparado con el del lactato, PCT y PCR.

Material y métodos

Se diseñó un estudio unicéntrico, observacional y prospectivo, incluyendo pacientes que ingresaron en la UCI por sepsis y shock séptico, de acuerdo a los criterios de la definición Sepsis-3. Al ingreso, la concentración de lactato fue medida y la escala SOFA calculada. Se tomaron muestras sanguíneas para la medida de PCR, PCT y PSP/reg en los días 1, 3 y 7. La asociación entre los biomarcadores y la mortalidad a los 28 días se evaluó mediante el análisis de regresión de Cox y de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Para evaluar el rendimiento de los biomarcadores para predecir la mortalidad a los 28 días, usamos las curvas Receiver Operating Characteristic (ROC) para determinar el área bajo la curva (AUC).

Resultados

122 pacientes adultos consecutivos [edad mediana: 65 años (Amplitud intercuartil: 52-72); 68 varones] ingresados en la UCI con diagnóstico de sepsis (52,2%) o shock séptico (47,5%), 94 (77%) de origen médico y 28 (23%) de origen quirúrgico, fueron incluidos, con una tasa de mortalidad a los 28 días del 27%. El foco de infección más frecuente fue el abdominal (32%) y un episodio de bacteriemia fue documentado en 47 (38,5%) pacientes. La infección fue documentada microbiológicamente en 89 (73,0) pacientes, siendo las bacterias Gram negativas la causa principal de infección (52,1%).

Al ingreso, sólo las concentraciones de lactato [4,0 mmol/L (2,2-6,9) *vs.* 2,0 mmol/L (1,1-3,0); $p < 0,001$] y PSP/*reg* [562 ng/mL (206) *vs.* 381 ng/mL (235); $p < 0,001$] fueron más elevadas en los pacientes fallecidos que en los no fallecidos, mientras que las concentraciones de PCT [15,0 ng/mL (5,6-71) *vs.* 11,3 ng/mL (5,4-32,7); $p = 0,370$] y PCR [23,3 (14) *vs.* 23,1 (12,2); $p = 0,940$] no difirieron entre ambos grupos. Aunque ambos biomarcadores presentaron un rendimiento significativo [AUC ROC para lactato: 0,743 (Intervalo de confianza (IC) 95%: 0,656-0,818; $p < 0,001$; AUC ROC para PSP/*reg*: 0,724 (IC95%: 0,636-0,801); $p < 0,001$], la mejor combinación para predecir la mortalidad a los 28 días fue SOFA + lactato + PSP/*reg*, con un AUC ROC de 0,866 (IC95%: 0,792-0,921; $p < 0,001$). En el análisis multivariante, ajustado por las variables de confusión, la escala SOFA (HR: 1,148 [IC95%: 1,053-1,251]; $p = 0,002$) y los biomarcadores PSP/*reg* (HR: 1,002 [IC95%: 1,000-1,004]; $p = 0,048$) y lactato (HR: 1,122 [IC95%: 1,017-1,238]; $p = 0,021$) se asociaron de forma significativa con la mortalidad a los 28 días.

En el día 3, sólo las concentraciones de PSP/*reg* fueron significativamente más altas en los pacientes fallecidos que en los no fallecidos [547 ng/mL (310-727) *vs.* 134 ng/mL (60-368); $p < 0,001$], sin diferencias en las concentraciones de PCR y PCT. El aclaramiento de PSP/*reg* [52% (12-73) *vs.* -3% (-17-34); $p < 0,001$] y PCT [62% (44-75) *vs.* 24 (-93-61); $p < 0,001$] en las primeras 48 horas fue también significativamente más alto en los pacientes no fallecidos que en los fallecidos. Aunque PSP/*reg* mostró un significativo y buen rendimiento para la predicción de la mortalidad a los 28 días [AUC ROC: 0,844 (IC95%: 0,761-0,907); $p < 0,001$], ni su medida aislada ni su combinación con la escala SOFA [AUC ROC: 0,932 (IC95%: 0,867-0,971); $p < 0,001$] mejoró el rendimiento de dicha escala calculada de forma aislada [AUC ROC: 0,923 (IC95%: 0,856-0,966; $p < 0,001$). En el análisis multivariante, tras el ajuste por los

factores de confusión, la escala SOFA (HR: 1,362 [IC95%: 1,213-1,528]; $p < 0,001$) y PSP/*reg* (HR: 1,003 [IC95%: 1,000-1,005]; $p = 0,030$) se asociaron de forma significativa con la mortalidad a los 28 días.

En el día 7, sólo las concentraciones de PSP/*reg* fueron más altas en los pacientes que fallecieron que en los no fallecidos [644 ng/mL (262-702) *vs.* 222 ng/mL (100-478); $p = 0,006$], con un AUC ROC de 0,785 (IC95%: 0,617-0,904; $p < 0,001$), sin diferencias en las concentraciones aisladas de PCR y PCT ni en los aclaramientos de PSP/*reg*, PCR y PCT. En el análisis de regresión de Cox, PSP/*reg* no se asoció significativamente con la mortalidad a los 28 días (HR: 1,002 [IC95%: 0,999-1,005]; $p = 0,230$), probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra.

Conclusiones

- Al ingreso, la combinación de la escala SOFA y las concentraciones de lactato y PSP/*reg* demostró el mejor rendimiento para la predicción de la mortalidad a los 28 días. Así, la combinación de estas variables puede contribuir a la identificación precoz de pacientes de alto riesgo y facilitar la toma de decisiones para su manejo.

- No se observaron diferencias significativas en las concentraciones de PSP/*reg* al ingreso en función de la etiología de la infección, aunque concentraciones ligeramente más bajas fueron encontradas en pacientes con sepsis de origen respiratorio, de forma similar a la PCT

- En el día 3, aunque PSP/*reg* mostró un buen rendimiento como predictor de mortalidad a los 28 días, no mejoró el de la escala SOFA. El aclaramiento de los biomarcadores estudiados no mejoró el valor predictivo del cálculo aislado de la escala SOFA ni de la concentración de PSP/*reg*. En el día 7, PSP/*reg* fue el único biomarcador con un rendimiento significativo para predecir la mortalidad a los 28 días.

- PSP/*reg* fue el único biomarcador con un rendimiento significativo para predecir la mortalidad a los 28 días en los 3 tiempos de extracción de sangre. Este hallazgo no fue demostrado para PCR y PCT. Además, la concentración de PSP/*reg* al ingreso y en el día 3 de estancia en UCI se asoció de forma independiente con la mortalidad a los 28 días.

Palabras clave

Sepsis; Pronóstico; Mortalidad; Escala SOFA; Proteína C reactiva; Procalcitonina; Pancreatic stone /regenerating protein; Lactato

Background

Despite significant improvements in clinical management, including antibiotic and early hemodynamic support, severe forms of infections, such as sepsis and septic shock, are the leading causes of mortality in intensive care unit (ICU) patients. Decision making process in ICU is commonly supported by scoring methods such as the *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), but the isolated use of this scoring system to guide decision-making has been criticized. A standardized assessment tool for the early risk stratification of sepsis patients would be of dramatic value in aiding clinical decision-making and optimizing the use of health care resources. Serum biomarkers could be objective and reliable tools to predict mortality in sepsis. C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) routinely assist clinicians for the diagnosis of infection and evaluation of severity of sepsis, but their limited performance precludes using these biomarkers for individual prognosis and decision-making processes. Therefore, further efforts are required to identify novel sepsis biomarkers. In this study, we have analyzed the value of pancreatic stone/regenerating protein (PSP/*reg*) levels, on admission and during the first week of intensive care treatment, in predicting mortality, compared to that of lactate, PCT and CRP.

Material and method

This is a single center prospective observational study, enrolling patients admitted to the ICU with sepsis and septic shock, according to Sepsis-3 definition. On admission, lactate level was measured and SOFA score was calculated. Blood samples for biomarker measurements of CRP, PCT and PSP/*reg* were collected at days 1, 3 and 7. The association between biomarkers and 28-day mortality was assessed by Cox-regression analysis and Kaplan-Meier curves. To evaluate the accuracy of the biomarkers for 28-day mortality, we used ROC curves to determine the AUC.

Results

A total of 122 consecutive adult patients [median age: 65 years (Interquartil range: 52-72); 68 male (55,7%)] admitted to the ICU with diagnosis of sepsis (52,5%) or septic shock (47,5%), 94 (77%) medical and 28 (23%) surgical patients, were enrolled, with a 28-day mortality rate of 27%. The most common infection source was of abdominal origin (32%) and bacteremia was documented in 47 (38,5%) patients. Infection was microbiologically documented in 89 (73,0%) patients, being gram negative bacteria the main cause of infection (52,1%).

On admission, only lactate [4,0 mmol/L (2,2-6,9) *vs.* 2,0 mmol/L (1,1-3,0); $p < 0,001$] and PSP/*reg* [562 ng/mL (206) *vs.* 381 ng/mL (235); $p < 0,001$] levels were higher in non-survivors than in survivors, whereas PCT [15,0 ng/mL (5,6-71) *vs.* 11,3 ng/mL (5,4-32,7); $p = 0,370$] and CRP [23,3 (14) *vs.* 23,1 (12,2); $p = 0,940$] levels were not different. Although both biomarkers showed a significant predictive performance [AUC ROC for lactate: 0,743 (Confidence interval (CI) 95%: 0,656-0,818); $p < 0,001$; AUC ROC for PSP/*reg*: 0,724 (CI95%: 0,636-0,801); $p < 0,001$], the best combination for prediction of 28-day mortality was SOFA + lactate + PSP/*reg*, with an AUC ROC of 0,866 (CI95%: 0,792-0,921; $p < 0,001$). In the multivariate analysis, adjusted for confounding factors, SOFA score (HR: 1,148 [CI95%: 1,053-1,251]; $p = 0,002$) and the biochemical markers PSP/*reg* (HR: 1,002 [CI95%: 1,000-1,004]; $p = 0,048$) y lactato (HR: 1,122 [CI95%: 1,017-1,238]; $p = 0,021$) were independently associated with 28-day mortality.

On day 3, only PSP/*reg* levels were higher in non-survivors than in survivors [547 ng/mL (310-727) *vs.* 134 ng/mL (60-368); $p < 0,001$], without differences in CRP and PCT levels. The clearance of PSP/*reg* [52% (12-73) *vs.* -3% (-17-34); $p < 0,001$] and PCT [62% (44-75) *vs.* 24 (-93-61); $p < 0,001$] in the first 48 hours was also significantly higher in survivors than in non survivors. Although PSP/*reg* showed a significant and good performance to predict 28-day mortality [AUC ROC: 0,844 (CI95%: 0,761-0,907); $p < 0,001$], neither its alone measurement nor its combination with SOFA score [AUC ROC: 0,932 (CI95%: 0,867-0,971); $p < 0,001$] improved the performance of alone SOFA score [AUC ROC: 0,923 (CI95%: 0,856-0,966; $p < 0,001$). In multivariate analysis, after adjusting for confounding factors, SOFA score (HR: 1,362 [CI95%: 1,213-1,528]; $p < 0,001$) and PSP/*reg* (HR: 1,003 [CI95%: 1,000-1,005]; $p = 0,030$) were significantly associated with 28-day mortality.

On day 7, only PSP/*reg* levels were higher in non-survivors than in survivors [644 ng/mL (262-702) *vs.* 222 ng/mL (100-478); $p = 0,006$], with a ROC AUC of 0,785 (CI95%: 0,617-0,904; $p < 0,001$), without differences in CRP and PCT levels and PSP/*reg*, CRP and PCT clearances. In Cox regression analysis, PSP/*reg* was not an independent predictor for 28 day-mortality (HR: 1,002 [CI95%: 0,999-1,005]; $p = 0,230$), due probably to the small size of the study population.

Conclusions

- On admission, the combination of SOFA score and lactate and PSP/*reg* levels showed the best accuracy for prediction of 28-day mortality. As a consequence, the combination of these variables may aid the early identification of high-risk patients, as well as facilitating the decision-making process for their management.

- For PSP/*reg* levels on admission, there were not significant differences according to the etiology of infection, although slightly lower concentrations were found in sepsis of respiratory origin, similar to PCT.

- On day 3, although PSP/*reg* showed a good performance to predict 28-day mortality, it did not improve the accuracy of SOFA score. The clearance of the studied biomarkers did not improve that of alone SOFA or PSP/*reg*. On day 7, PSP/*reg* was the only biomarker with a significant accuracy to predict 28 day-mortality.

- PSP/*reg* was the only biomarker with a significant accuracy to predict 28-day mortality in the three times in which a blood sample was collected. This finding was not demonstrated for CRP and PCT. Besides, the concentration of PSP/*reg* on admission and at day 3 was independently associated with 28-day mortality.

Key words

Sepsis; Prognosis; Mortality; SOFA score; C-reactive protein; Procalcitonin; Pancreatic stone /regenerating protein; Lactate

Agradecimientos:

Quiero expresar mi agradecimiento en primer lugar a mis directores de tesis:

A mi jefa, la Dra. María Dolores Albaladejo, por animarme a iniciar este proyecto e insistirme en continuarlo en los momentos de desánimo. Sé que sin tu ayuda y confianza hubiera sido imposible llevar a cabo y plasmar esta y otras muchas de mis “ideas de investigación”.

Al Dr. Javier Trujillo Santos, por su amabilidad y sus sabios consejos y sugerencias para analizar todos los datos.

Al Dr. Bartolomé Pérez García, que con amabilidad y profesionalidad supo orientarme en la redacción final del proyecto.

En segundo lugar, quiero agradecer y destacar a todas aquellas personas que de una u otra manera han participado en este proyecto; guardando las muestras (Ana, Maribel y Encarni), midiendo en su tiempo libre los biomarcadores (Quique), haciendo el arduo trabajo de recoger todas las variables clínicas necesarias para completar el estudio (Sergio, Roberto y Alejandro) y en los últimos momentos ayudándome a dar el toque final a la Tesis (Jose).

No quiero olvidarme de mis compañeros y amigos Mercedes, Elena y Juan, que siempre tienen una palabra de ánimo y de cariño. Gracias. Y de mis compañeros y amigos del Ejército, María, Nacho, Magda y Elena, con los que compartí muchas horas en el laboratorio durante mi residencia en el Hospital Militar Gómez Ulla. Y de los residentes, los que estuvieron y los que están, porque son una motivación para seguir aprendiendo día a día.

Y por último a mi familia. A mis padres, por animarme siempre a estudiar y por enseñarme desde pequeño que el trabajo siempre tiene al final su recompensa. A mis hermanos, sé que estáis siempre ahí. A mis abuelos, por todo vuestro cariño. A mis hijos, Álvaro y Marta, por ser el motor de mi vida. Y a mi mujer, Almudena, por ser mi apoyo ya desde la oposición, por todos estos años juntos, a pesar de destinos y misiones internacionales, y por tu infinita paciencia para soportar mis horas de ordenador que ahora se plasman en esta Tesis, que también te pertenece.

“La ignorancia afirma o niega rotundamente; la ciencia duda”

Voltaire

ÍNDICE

ÍNDICE	1
RELACIÓN DE ABREVIATURAS.....	5
ÍNDICE DE TABLAS	11
ÍNDICE DE FIGURAS	15
1. INTRODUCCIÓN	19
1.1 SEPSIS: DEFINICIÓN Y FISIOPATOLOGÍA.....	21
1.1.1 Reseña histórica. Evolución de la definición de sepsis.....	21
1.1.2 Fisiopatología de la sepsis	28
1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS	33
1.3 ESCALAS PREDICTIVAS DE GRAVEDAD Y DISFUNCIÓN ORGÁNICA COMO HERRAMIENTAS PARA EL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON SEPSIS.....	42
1.4 MARCADORES BIOLÓGICOS DE INFECCIÓN	44
1.4.1 Definición de biomarcador. Características de un biomarcador de infección.....	44
1.4.2 Biomarcadores de infección clásicos	46
1.4.3 Biomarcadores de infección emergentes	53
1.4.3.1 <i>Reactantes de fase aguda</i>	53
1.4.3.2 <i>Receptores de superficie celular y formas solubles</i>	54
1.4.3.3 <i>Otros biomarcadores</i>	58
1.5 OTROS MARCADORES BIOLÓGICOS CON UTILIDAD PRONÓSTICA EN PACIENTES CON SEPSIS.....	64
1.6 PANCREATIC STONE/REGENERATING PROTEIN (PSP/REG).....	69
2. HIPÓTESIS	73

3. OBJETIVOS	77
4. MATERIAL Y MÉTODOS	81
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	83
4.2 ÁMBITO DEL ESTUDIO	83
4.3 POBLACIÓN DEL ESTUDIO	86
4.4 DEFINICIONES	86
4.5 VARIABLES DEL ESTUDIO	88
4.6 MAGNITUDES BIOQUÍMICAS: EXTRACCIÓN DE MUESTRAS DE SANGRE Y MÉTODOS ANALÍTICOS	91
4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	96
4.8 COMITÉ ÉTICO	97
5. RESULTADOS	99
5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	101
5.2 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.	106
5.3 ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE BIOMARCADORES Y ESCALAS DE SEVERIDAD Y DISFUNCIÓN ORGÁNICA	110
5.4 RENDIMIENTO DE LA CONCENTRACIÓN AL INGRESO EN LA UCI DE LOS BIOMARCADORES DE INFECCIÓN COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS	111
5.5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN DE LOS BIOMARCADORES DE INFECCIÓN Y LACTATO AL INGRESO EN UCI CON LA MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS	119
5.6 ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA ETIOLOGÍA Y DEL FOCO DE INFECCIÓN SOBRE LAS CONCENTRACIONES AL INGRESO EN UCI DE LOS BIOMARCADORES DE INFECCIÓN.....	125
5.7 EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN UCI DE LOS BIOMARCADORES DE INFECCIÓN COMO FACTOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS ..	134
5.7.1 Análisis del rendimiento de los biomarcadores de infección y la escala SOFA en el día 3 para la predicción de la mortalidad a los 28 días	138

5.7.2 Análisis del rendimiento de los biomarcadores de infección en el día 7 para la predicción de la mortalidad a los 28 días.....	144
5.7.3 Análisis de la asociación entre los biomarcadores de infección en los días 3 y 7 con la mortalidad a los 28 días	148
6. DISCUSIÓN	151
6.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	153
6.2 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.	157
6.3 ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE BIOMARCADORES Y ESCALAS DE SEVERIDAD Y DISFUNCIÓN ORGÁNICA	159
6.4 RENDIMIENTO DE LA CONCENTRACIÓN AL INGRESO EN LA UCI DE LOS BIOMARCADORES DE INFECCIÓN COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS	159
6.5 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN DE LOS BIOMARCADORES DE INFECCIÓN Y LACTATO AL INGRESO EN UCI CON LA MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS	170
6.6 ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA ETIOLOGÍA Y DEL FOCO DE INFECCIÓN SOBRE LAS CONCENTRACIONES AL INGRESO EN UCI DE LOS BIOMARCADORES DE INFECCIÓN.....	171
6.7 EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN UCI DE LOS BIOMARCADORES DE INFECCIÓN COMO FACTOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS ..	174
6.8 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	183
7. CONCLUSIONES	185
8. BIBLIOGRAFÍA	189

RELACIÓN DE ABREVIATURAS

ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
ADE	Amplitud de distribución eritrocitaria
ADM	Adrenomedulina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADP	Amplitud de distribución plaquetaria
ALBIOS	<i>Albumin Italian Outcome Sepsis</i>
APACHE	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation</i>
ARISE	<i>Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation</i>
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
AUC ROC	Area Under Curve Receiver Operating Characteristic
BGN	Bacterias Gram negativo
CD	Cluster of differentiation (antígeno de diferenciación)
CI	Cardiopatía isquémica
CLRs	<i>C-type-like receptors</i>
CT	Calcitonina
CV	Coefficiente de variación
CV-	Coefficiente de verosimilitud negativo
CV+	Coefficiente de verosimilitud positivo
DAMPs	<i>Danger-associated molecular patterns</i>
DE	Desviación estándar
DM	Diabetes Mellitus
E	Especificidad
ECLIA	Electroquimioluminiscencia
ECV	Enfermedad cardiovascular
EDTA	Ácido etilen diaminotetracético

EGDT	<i>Early goal-directed therapy</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i> (Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas)
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC	Enfermedad renal crónica
ESICM	<i>European Society of Intensive Care Medicine</i>
ESL1	<i>E selectin ligand 1</i>
ESM-1	<i>Endothelial cell specific molecule-1</i>
FiO ₂	Fracción de oxígeno inspirado
GI	Granulocitos inmaduros
HMGB-1	<i>High-mobility group box-1 protein</i>
HR	Hazard ratio
HUSL	Hospital Universitario Santa Lucía
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Intervalo de confianza
ICAM1	<i>Intercellular adhesion molecule 1</i>
ICC	Insuficiencia cardiaca congestiva
IL	Interleuquina
INF- γ	Interferón-gamma
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IR	Intervalo de referencia
IRA	Insuficiencia renal aguda
IY	Índice de Youden
LBP	<i>Lypopolissaccharide binding protein</i> (Proteína fijadora de lipopolisacáridos)
LFA1	<i>Lymphocyte function-associated antigen 1</i>
LODS	<i>Logistic Organ Dysfunction System</i>
LPS	Lipopolisacáridos
MCP-1	Proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1

MF	Factor inhibidor de la migración de macrófagos
MIP	<i>Macrophage inflammatory protein</i>
MODS	<i>Multiple Organ Dysfunction Score</i>
MPM	Modelo de Predicción de Mortalidad
MPO	<i>Myeloperoxidase</i>
MR-proADM	Fracción media de la proadrenomedulina
NAC	Neumonía adquirida en la comunidad
NET	Trampas extracelulares de neutrófilos
NGAL	<i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i>
NLRs	<i>Nod-like receptors</i>
NRI	Índice de reclasificación neta
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PaCO ₂	Presión parcial arterial de dióxido de carbono
PAF	<i>Platelet-activating factor</i>
PAI	Inhibidor del activador del plasminógeno
PAI-1	<i>Plasminogen activator inhibitor 1</i>
PAMP	Fracción aminoterminal de la proadrenomedulina
PAMPS	<i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PaO ₂	Presión parcial arterial de oxígeno
PAP	<i>Pancreatitis.associated protein</i>
PCA	Proteína C activada
PCR	Proteína C reactiva
PCT	Procalcitonina
PGI ₂	<i>Prostaglandin I₂</i>
ProCESS	<i>Protocol-Based Care for Early Septic Shock</i>
ProMISe	<i>Protocolized Management in Sepsis</i>
PRRs	<i>Pattern-recognition receptors</i>
PSGL1	<i>P selectin ligand 1</i>
PSI	<i>Pneumonia Severity Index</i>

PSP/reg	<i>Pancreatic stone/regenerating protein</i>
PTX-3	Pentraxina-3
PVC	Presión Venosa Central
QC	<i>Quality Control</i>
qSOFA	<i>quick Sequential Organ Failure Assessment</i>
RI	Rango intercuartil
RLRs	<i>RIG-I-like receptors</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
S	Sensibilidad
SAP	Componente P sérico amiloide
SAPS	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SCCM	<i>Society of Critical Care Medicine</i>
SDMO	Síndrome de disfunción multiorgánica
SEMES	Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias
SEMICYUC	Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias
SG	Sepsis grave
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SRIS	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
SS	Shock séptico
SSC	<i>Surviving Sepsis Campaign</i>
SSP	<i>Secretory stress protein</i>
sST2	<i>Factor soluble suppression of tumorigenicity 2</i>
sTNF-R	Receptor soluble del factor de necrosis tumoral (TNF)
sTREM	<i>Soluble Triggering receptor expressed on myeloid cells-1</i>
SU	Servicio de Urgencias
suPAR	Forma soluble del sistema activador del plasminógeno tipo uroquinasa
SvcCO ₂	Saturación venosa central de oxígeno

TAD	Tensión arterial diastólica
TAFI	Inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina
TAS	Tensión arterial sistólica
TFPI	Inhibidor de la vía del factor tisular
TFPI	<i>Tissue factor pathway inhibitor</i>
TLR	Receptores <i>Toll-like</i>
TM	<i>Thrombomodulin</i>
Tn	Troponina
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
tPA	Activador del plasminógeno tisular
TRS	Terapia renal sustitutiva
TTPA	Tiempo de tromboplastina parcial activado
TXA2	<i>Thromboxane A2</i>
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
uPA	Activador del plasminógeno tipo urocinasa
uPA	Sistema activador del plasminógeno tipo uroquinasa
uPAR	Receptor del sistema activador del plasminógeno tipo uroquinasa
VE	<i>Vascular endothelial</i>
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VMI	Ventilación mecánica invasiva
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva
VPM	Volumen plaquetario medio
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Criterios de SIRS.</i>	23
<i>Tabla 2. Criterios diagnósticos de sepsis.</i>	26
<i>Tabla 3. Escalas de disfunción orgánica</i>	44
<i>Tabla 4. Interpretación de los resultados de un marcador de infección</i>	46
<i>Tabla 5. Características demográficas y epidemiológicas de los pacientes ingresados en la UCI del HUSL (2012-2015).</i>	84
<i>Tabla 6. Definición de sepsis grave.</i>	87
<i>Tabla 7. Variables del estudio</i>	89
<i>Tabla 8. Características de los ensayos para la medición de PCT, PCR y PSP/reg.</i>	93
<i>Tabla 9. Características de los ensayos para la medición de las magnitudes hematimétricas.</i>	94
<i>Tabla 10. Características de los ensayos para la medición de las magnitudes de la gasometría.</i>	95
<i>Tabla 11. Características de los ensayos para la medición de las magnitudes bioquímicas.</i>	95
<i>Tabla 12. Características generales de la población total de estudio, en función de la severidad y la mortalidad a los 28 días.</i>	102
<i>Tabla 13. Características de las infecciones diagnosticadas en la población total de estudio y en función de la mortalidad a los 28 días.</i>	107
<i>Tabla 14. Correlación de las escalas de severidad y disfunción orgánica y los biomarcadores.</i>	111
<i>Tabla 15. Concentraciones séricas de los biomarcadores de infección y lactato al ingreso en UCI en función de la severidad de la sepsis.</i>	111
<i>Tabla 16. Concentración de biomarcadores de infección y lactato al ingreso en UCI en función de la mortalidad a los 28 días.</i>	112
<i>Tabla 17. Curvas ROC para la predicción de mortalidad a los 28 días de las variables aisladas al ingreso.</i>	114
<i>Tabla 18. Curvas ROC para predicción de mortalidad a los 28 días de la combinación de la escala SOFA y los biomarcadores.</i>	116
<i>Tabla 19. Rendimiento de las variables al ingreso en UCI para la predicción de mortalidad a los 28 días. Puntos de corte seleccionados para una sensibilidad de al menos el 80%.</i>	117
<i>Tabla 20. Rendimiento de las variables al ingreso en UCI para la predicción de mortalidad a los 28 días. Puntos de corte seleccionados de acuerdo al IY</i>	117

<i>Tabla 21. Rendimiento de SOFA, lactato y PSP/reg al ingreso en UCI para la predicción de mortalidad a los 28 días. Punto de corte seleccionado para una especificidad de al menos el 80%.</i>	118
<i>Tabla 22. Comparación de los tiempos medios de supervivencia en función de la concentración al ingreso de PSP/reg y lactato</i>	120
<i>Tabla 23. Comparación de los tiempos medios de supervivencia en función de la concentración de PCT, PSP/reg y lactato (Cuarto cuartil vs. resto de cuartiles).</i>	121
<i>Tabla 24. Análisis de regresión de Cox para predicción de mortalidad a los 28 días.</i>	124
<i>Tabla 25. Concentraciones de PCT, PCR y PSP/reg en función de la etiología infecciosa.</i>	125
<i>Tabla 26. Concentraciones de PCT, PCR y PSP/reg en pacientes con bacteriemia, en función de la etiología infecciosa.</i>	129
<i>Tabla 27. Concentraciones de PCT, PCR y PSP/reg en función del foco de infección.</i>	130
<i>Tabla 28. Relación de las concentraciones al ingreso y seriadas de los biomarcadores de infección y escala SOFA.</i>	135
<i>Tabla 29. AUC ROC de los biomarcadores medidos en el día 3 y la escala SOFA para la predicción de mortalidad a los 28 días.</i>	139
<i>Tabla 30. Rendimiento de las variables en el día 3 para la predicción de mortalidad a los 28 días. Puntos de corte seleccionados para una sensibilidad de al menos el 80%.</i>	141
<i>Tabla 31. Rendimiento de las variables en el día 3 para la predicción de mortalidad a los 28 días. Puntos de corte seleccionados de acuerdo al índice de Youden.</i>	142
<i>Tabla 32. Rendimiento de las variables en el día 3 para la predicción de mortalidad a los 28 días. Puntos de corte seleccionados para una especificidad de al menos el 80%.</i>	143
<i>Tabla 33. Variables bioquímicas y SOFA en los días 1 y 3</i>	143
<i>Tabla 34. AUC ROC de los biomarcadores medidos en el día 7 para la predicción de mortalidad a los 28 días.</i>	144
<i>Tabla 35. Rendimiento de PSP/reg en el día 7 para la predicción de mortalidad a los 28 días. Punto de corte seleccionado para una sensibilidad de al menos el 80%.</i>	146
<i>Tabla 36. Rendimiento de PSP/regs en el día 7 para la predicción de mortalidad a los 28 días. Punto de corte seleccionados para una especificidad de al menos el 80%.</i>	146
<i>Tabla 37. Rendimiento de PSP/reg en el día 7 para la predicción de mortalidad a los 28 días. Punto de corte seleccionado de acuerdo al índice de Youden.</i>	146
<i>Tabla 38. Rendimiento pronóstico de los biomarcadores de infección y de la escala SOFA para mortalidad a los 28 días</i>	147
<i>Tabla 39. Análisis de regresión de Cox para predecir mortalidad a los 28 días.</i>	149

<i>Tabla 40. Características de los pacientes ingresados en la UCI del HUSL (períodos 2012-2015 y Mayo 2013-Mayo 2014).</i>	153
<i>Tabla 41. Descripción comparativa de la población con otras cohortes recientes en España.</i>	154
<i>Tabla 42. Descripción comparativa de la población de estudio y los grupos en función de la mortalidad a los 28 días.</i>	156
<i>Tabla 43. Niveles séricos de los biomarcadores al ingreso en UCI en función de la severidad de la sepsis¹.</i>	165
<i>Tabla 44. Comparación con los resultados de los estudios de Que y cols. [272,273] de las concentraciones de biomarcadores de infección al ingreso en UCI.</i>	166
<i>Tabla 45. Comparación del rendimiento de los biomarcadores como predictor de mortalidad.</i>	167
<i>Tabla 46. Características de los principales estudios prospectivos evaluando el valor pronóstico del aclaramiento de PCT en pacientes ingresados en una UCI por sepsis.</i>	177
<i>Tabla 47. Rendimiento pronóstico de las medidas aisladas (al ingreso y en los días 3 y 7) de PCT.</i>	180

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Breve historia de la sepsis.....</i>	<i>21</i>
<i>Figura 2. Sepsis entendida como un proceso dinámico y continuo.....</i>	<i>23</i>
<i>Figura 3. Relación entre SRIS, sepsis, sepsis grave y shock séptico.....</i>	<i>24</i>
<i>Figura 4. Relación entre SOFA, sepsis e infección.....</i>	<i>28</i>
<i>Figura 5. Modelo secuencial de la respuesta inflamatoria a la sepsis.....</i>	<i>29</i>
<i>Figura 6. Componentes de la respuesta inmune del huésped frente a la sepsis.....</i>	<i>30</i>
<i>Figura 7. Componentes de la respuesta inmune del huésped frente a la sepsis.....</i>	<i>31</i>
<i>Figura 8. Sepsis y coagulación.....</i>	<i>32</i>
<i>Figura 9. Diagnóstico y manejo del paciente con sepsis grave.....</i>	<i>35</i>
<i>Figura 10. Número total de pacientes ingresados por SG/SS (2008-2013).....</i>	<i>36</i>
<i>Figura 11. Mortalidad intraUCI y hospitalaria global de los pacientes ingresados por SG/SS.....</i>	<i>37</i>
<i>Figura 12. Número de casos de SG/SS en España (2006-2011).....</i>	<i>37</i>
<i>Figura 13. Incidencia, ajustada por edad, de SG/SS en España (2006-2011).....</i>	<i>38</i>
<i>Figura 14. Número de muertes por SG/SS en España (2006-2011).....</i>	<i>38</i>
<i>Figura 15. Tasa de mortalidad por SG/SS en España (2006-2011).....</i>	<i>39</i>
<i>Figura 16. Tendencia de la tasa de letalidad por SG/SS en España (2006-2011).....</i>	<i>40</i>
<i>Figura 17. Evolución histórica de las escalas de gravedad y disfunción orgánica.....</i>	<i>42</i>
<i>Figura 18. Utilidad de los biomarcadores de infección.....</i>	<i>45</i>
<i>Figura 19. Cinética de los biomarcadores de infección.....</i>	<i>47</i>
<i>Figura 20. Secuencia de aminoácidos de la procalcitonina.....</i>	<i>48</i>
<i>Figura 21. Esquema de la síntesis de calcitonina con todos sus precursores (PCT y sus péptidos constituyentes).....</i>	<i>49</i>
<i>Figura 22. Perfil cinético de la PCT.....</i>	<i>50</i>
<i>Figura 23. Mecanismo de secreción de la presepsina.....</i>	<i>55</i>
<i>Figura 24. Secuencia de síntesis de MR-proAMP.....</i>	<i>59</i>
<i>Figura 25. Estructura de la pre-provasopresina.....</i>	<i>61</i>
<i>Figura 26. Cambios del endotelio vascular en respuesta a la inflamación durante la sepsis.....</i>	<i>62</i>
<i>Figura 27. Número total de pacientes ingresados por SG/SS en la UCI del HUSL (2012-2015).....</i>	<i>85</i>
<i>Figura 28. Mortalidad intra-UCI y hospitalaria por SG/SS en la UCI del HUSL (2012-2015).....</i>	<i>85</i>

<i>Figura 29. Tiempo de muestreo de los biomarcadores y de cálculo de la escala SOFA. Δ: aclaramiento.....</i>	91
<i>Figura 30. ELISA tipo sándwich no competitivo para la medida de PSP/reg.</i>	94
<i>Figura 31. Distribución de los valores de las escalas SOFA, SAPS II y APACHE II, calculadas al ingreso en UCI, en función de la mortalidad a los 28 días.</i>	106
<i>Figura 32. Distribución de las concentraciones de PCT, PCR, PSP/reg y lactato en función de la severidad de la sepsis.....</i>	112
<i>Figura 33. Distribución de las concentraciones de PCT, PCR, PSP/reg y lactato en función de la mortalidad a los 28 días.</i>	113
<i>Figura 34. Curvas ROC para la predicción de mortalidad a los 28 días de las variables aisladas al ingreso en UCI.....</i>	114
<i>Figura 35. Curvas ROC para la predicción de mortalidad a los 28 días de las combinaciones de SOFA y los biomarcadores al ingreso en UCI</i>	116
<i>Figura 36. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad a los 28 días según punto de corte seleccionado a partir de la curva ROC de PSP/reg y lactato al ingreso en UCI.....</i>	119
<i>Figura 37. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad a los 28 días (Cuarto cuartil vs. resto de cuartiles) de PCT, PCR, PSP/reg y lactato.</i>	121
<i>Figura 38. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier para la mortalidad a los 28 días de la combinación de la escala SOFA (< 4) y los biomarcadores PSP/reg (< 124 ng/mL) y lactato (< 1,0 mmol/L).</i>	122
<i>Figura 39. Diagramas de cajas de los biomarcadores de infección en función de la etiología en todos los pacientes de la cohorte.</i>	126
<i>Figura 40. Diagramas de cajas de los biomarcadores de infección en función de la etiología en los pacientes no fallecidos.</i>	127
<i>Figura 41. Diagramas de cajas de los biomarcadores de infección en función de la etiología en los pacientes fallecidos.</i>	128
<i>Figura 42. Diagramas de cajas de las concentraciones de los biomarcadores de infección en función de la etiología, en pacientes con bacteriemia.</i>	129
<i>Figura 43. Concentraciones de PCT, PCR y PSP/reg, en función del foco de infección, en todos los pacientes.....</i>	131
<i>Figura 44. Concentraciones de PCT, PCR y PSP/reg, en función del foco de infección, en pacientes no fallecidos.....</i>	132

<i>Figura 45. Concentraciones de PCT, PCR y PSP/reg, en función del foco de infección, en pacientes fallecidos.....</i>	133
<i>Figura 46. Diagrama de flujo de inclusión y salida de pacientes.....</i>	134
<i>Figura 47. Distribución de las concentraciones seriadas de PSP/reg en pacientes no fallecidos vs. fallecidos.....</i>	136
<i>Figura 48. Distribución de las concentraciones seriadas de PCT (transformada logarítmicamente) en pacientes no fallecidos vs. fallecidos.....</i>	137
<i>Figura 49. Distribución de la concentración de PCR, en los tres tiempos de extracción, en pacientes no fallecidos vs. fallecidos.....</i>	138
<i>Figura 50. Curvas ROC de la escala SOFA calculada en el día 3, del cambio de la escala SOFA entre los días 1 y 3, de los biomarcadores medidos en el día 3 y de su aclaramiento respecto al día 1 y de las combinaciones entre biomarcadores y escala SOFA para la predicción de mortalidad a los 28 días.....</i>	140
<i>Figura 51. Curvas ROC de los biomarcadores medidos en el día 7 para la predicción de mortalidad a los 28 días.....</i>	145
<i>Figura 52. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad a los 28 días (Lactato \geq 2 mmol/L vs. Lactato $<$ 2 mmol/L).....</i>	163
<i>Figura 53. Cambios de la concentración de PCR durante la estancia en UCI.....</i>	176
<i>Figura 54. Cambios de la concentración de PCT durante la estancia en UCI.....</i>	179
<i>Figura 55. Cambios de la concentración de PCT durante la estancia en UCI.....</i>	181
<i>Figura 56. Cambios de la concentración de bio-ADM, presepsina y PSP/reg durante la estancia en UCI.....</i>	182

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 SEPSIS: DEFINICIÓN Y FISIOPATOLOGÍA

1.1.1 Reseña histórica. Evolución de la definición de sepsis

La palabra sepsis procede del griego “σηψις”, término referido a la “descomposición de animales, vegetales o materia orgánica asociada a la presencia de bacterias” [1]. En el contexto médico el primer uso del término “sepsis” se remonta a aproximadamente 2700 años en los poemas de Homero [1]. El filósofo y médico griego Hipócrates fue quien probablemente describió el curso clínico del shock séptico “cuando la fiebre continua persiste es peligrosa si las partes externas del cuerpo se mantienen frías, pero las partes internas están ardiendo”. Con el mismo significado también usaron el término sepsis otros autores como Aristóteles, Plutarco y Galeno; este último, junto con Celso, describieron los cinco signos característicos de la inflamación aguda: *dolor*, vasodilatación periférica (*rubor*), fiebre (*calor*), incremento de la permeabilidad capilar (*tumor*) y disfunción orgánica (*functio laesa*). Este concepto de sepsis introducido en la época clásica perduró hasta el siglo XIX (Figura 1).

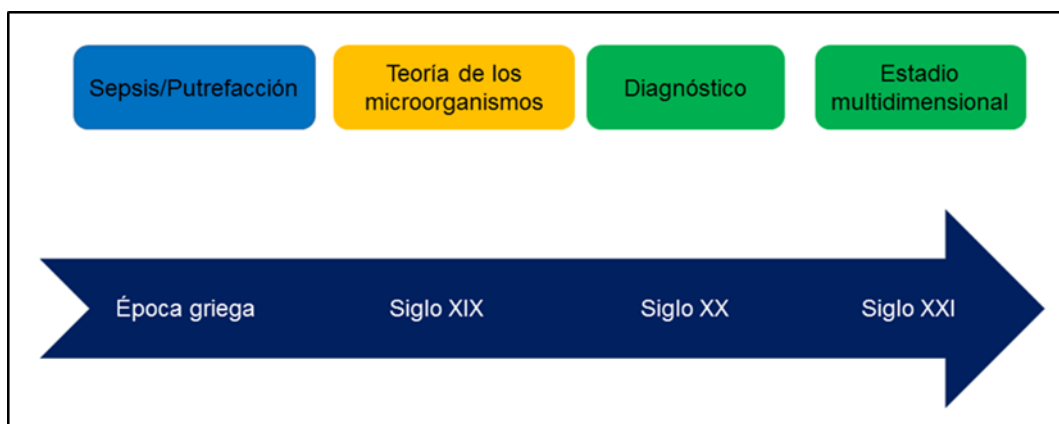


Figura 1. Breve historia de la sepsis.

Adaptado de [2].

Ignaz Semmelweis fue el primer investigador que desarrolló una visión moderna de la sepsis. Semmelweis, médico obstetra en Viena, al observar el incremento de la incidencia de la fiebre puerperal en mujeres atendidas por estudiantes que habían previamente realizado autopsias, propuso la instauración de una política de antisepsia basada en el lavado de manos, que causó un descenso significativo de la mortalidad por fiebre puerperal, a pesar de lo cual el concepto del lavado de manos no fue bien acogido por el personal médico [2]. Este probablemente representa el primer estudio clínico realizado en el ámbito de las enfermedades infecciosas. En la segunda mitad del siglo XIX, la teoría de los microorganismos o gérmenes fue confirmada por Robert Koch y Louis Pasteur (Figura 1), quien en 1879 anunció en la Academia Francesa que el estreptococo causaba la sepsis puerperal.

En el año 1914, Hugo Schottmüller propuso la primera definición científica de sepsis, como “un estado causado por la invasión bacteriana desde un foco infeccioso local al torrente sanguíneo, que lleva a la aparición de signos de enfermedad sistémica en órganos remotos” [3]. De acuerdo a esta definición, la bacteriemia era una condición *sine qua non* para el diagnóstico de sepsis, de ahí que ambos términos hayan sido utilizados de forma intercambiable durante mucho tiempo.

El concepto moderno de sepsis ha puesto su foco en la respuesta del organismo a la infección. William Osler fue el primero en reconocer el importante papel de la respuesta del organismo en la sepsis y en 1904 citó: “Excepto en escasas ocasiones, parece que el paciente muere de la respuesta de su cuerpo a la infección, en vez de morir por la infección misma”. Esta visión representa la piedra angular del entendimiento moderno del papel que juega en la sepsis la respuesta del hospedador ante una infección. En 1989 Roger C. Bone definió la sepsis como “la invasión de microorganismos y/o sus toxinas en el torrente sanguíneo, junto con la reacción del organismo contra esta invasión”.

En el año 1991, el *American College of Chest Physicians* (ACCP) y la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) [4] convocaron una conferencia de consenso para desarrollar una amplia serie de definiciones que podrían mejorar la capacidad de los médicos de diagnosticar, supervisar y tratar la sepsis y otros aspectos relacionados con ésta. En dicha conferencia se establecieron los criterios para el reconocimiento de la sepsis, en base a la entonces visión de que la sepsis era el

resultado de la respuesta inflamatoria del huésped, denominada síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) a la infección (Tabla 1). Dicha respuesta es desencadenada por la entrada de microorganismos o sus toxinas en el torrente circulatorio y causa la pérdida de la autorregulación de los mecanismos de defensa, con tendencia a la hiperproducción de sustancias proinflamatorias o mediadores, activadores de la coagulación y fibrinólisis, que interrelacionan, suscitando el control de la infección o su evolución a sepsis grave o shock séptico.

Tabla 1. Criterios de SIRS.

Presencia de dos o más de los siguientes:
Temperatura > 38 °C o < 36 °C
Frecuencia cardiaca > 90/min
Frecuencia respiratoria > 20/min y/o PaCO ₂ < 32 mm Hg
Recuento leucocitario > 12000/mm ³ o < 4000/mm ³ o recuento de formas inmaduras > 10%

Adaptado de [5]. SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; PaCO₂: Presión parcial arterial de dióxido de carbono

En dicho consenso, la sepsis, y sus secuelas (disfunción y fallo de órganos), es tratada como un proceso dinámico y continuo de “estadios de la sepsis” (Figura 2), que, de ir evolucionando, incrementan la morbimortalidad del paciente, por lo que actuar a tiempo de forma precoz y adecuada es fundamental para reducirla, “evitando la progresión de la sepsis”. Dichos estadios incluyen la sepsis grave, caracterizada por la presencia de disfunción orgánica, y el shock séptico, caracterizado por la presencia de hipotensión persistente inducida por la sepsis a pesar del aporte adecuado de fluidos.

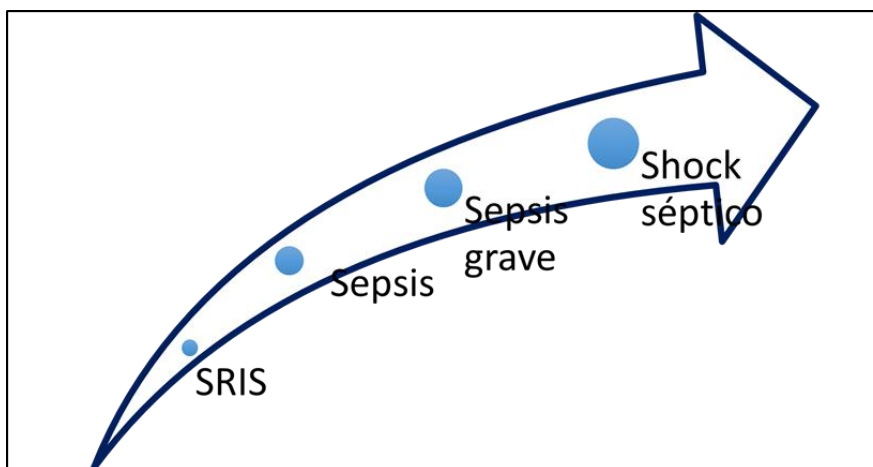


Figura 2. Sepsis entendida como un proceso dinámico y continuo.

Dada la simplicidad de los criterios utilizados para definir los diversos estadios de la sepsis, que permitían a los investigadores una identificación sencilla de los pacientes con sepsis, estos fueron rápidamente adoptados y las definiciones generales han sido extensamente usadas en la práctica y en los ensayos clínicos de intervenciones terapéuticas. Sin embargo, las definiciones adoptadas presentan importantes limitaciones, fundamentalmente por la baja especificidad de los criterios para el reconocimiento del SRIS (Figura 3), que pueden aparecer en otras patologías; así, el SRIS puede identificarse en más del 80% de los pacientes al ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) [5] y más del 50% de los pacientes en planta de hospitalización pueden presentar criterios de SRIS [6].

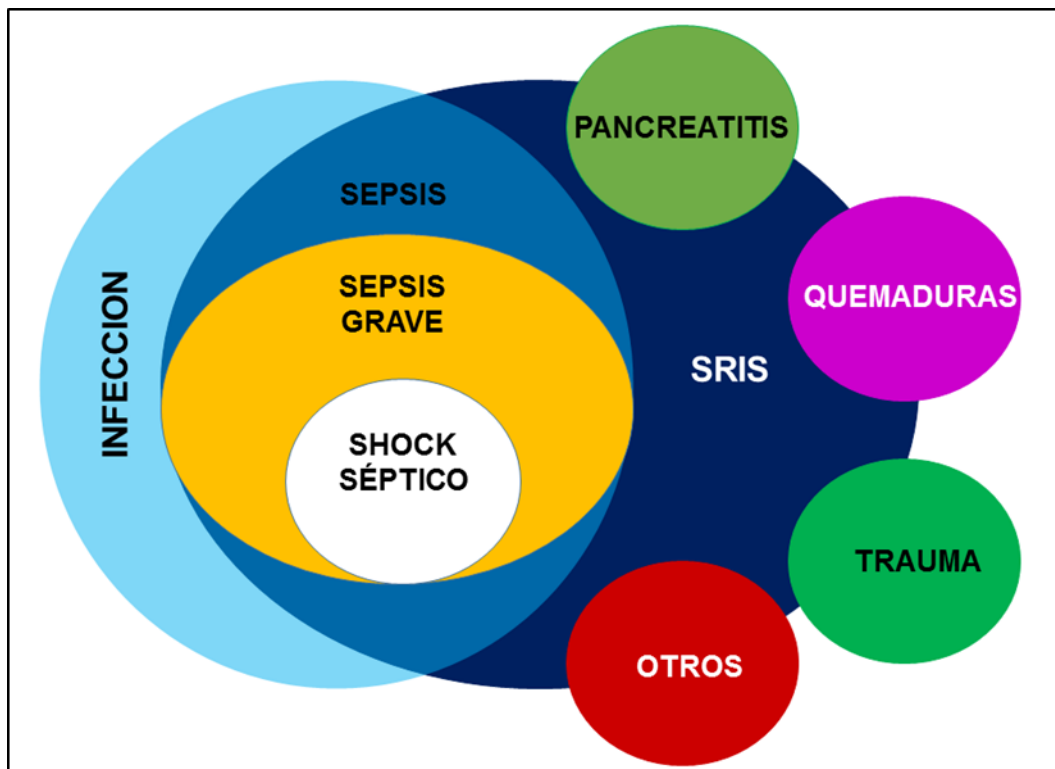


Figura 3. Relación entre SRIS, sepsis, sepsis grave y shock séptico.

Adaptado de [8]. SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

Además, el establecimiento de definiciones para un síndrome es intrínsecamente un proceso imperfecto, que requiere la puesta al día periódica sobre la base de nuevas ideas en fisiopatología o nuevas pruebas diagnósticas. En el año 2001 un grupo de expertos consideraron la necesidad de examinar de nuevo las definiciones de la sepsis. La SCCM, ACCP y otras Sociedades Científicas de Cuidados Intensivos norteamericanas y europeas patrocinaron la Conferencia Internacional de Definiciones de la Sepsis 2001 [7]. El informe definitivo de la Conferencia no encontró ninguna prueba que apoyara un cambio de las definiciones de sepsis, pero halló que los signos y síntomas son más variados que los criterios iniciales establecidos en 1991, dando mayor importancia al uso de los biomarcadores, concretamente la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT), marcadores ampliamente implementados en nuestro país [8]. Estos criterios fueron nuevamente revisados en el año 2012 como parte de la campaña “*Surviving Sepsis Campaign*” (SSC) [9] (Tabla 2).

En años recientes algunos autores han planteado la necesidad de cambiar nuevamente la definición de sepsis. Así, para Vincent y cols. [10] and Lin [11] la evidencia de disfunción orgánica debería ser incluida entre los criterios para la identificación de la sepsis, que por tanto sería definida como “la respuesta sistémica a la infección con la presencia de algún grado de disfunción orgánica”. Reconociendo esta necesidad, la *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) y la SCCM organizaron un grupo de trabajo con el objetivo de actualizar la definición de sepsis. La Tercera Definición Internacional de Consenso para Sepsis y Shock Séptico (Sepsis-3) ha sido recientemente publicada [12] y en ella la sepsis se define como “la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia”.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de sepsis.

Infección documentada o sospechada y alguno de los siguientes
Parámetros generales
<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre (temperatura central > 38,3 °C) o hipotermia (temperatura central < 36 °C) • Frecuencia cardíaca > 90 lpm • Taquipnea: frecuencia respiratoria > 20 rpm o PaCO₂ < 32 mm Hg • Alteración del estado mental • Edema significativo o balance positivo de fluidos (> 20 mL/kg durante más de 24 horas) • Hiperglucemia (> 140 mg/dL en ausencia de diabetes)
Parámetros de inflamación
<ul style="list-style-type: none"> • Leucocitosis (> 12000/mm³) • Leucopenia (< 4000/mm³) • Recuento normal de leucocitos con un porcentaje de bandas o cayados > 10 % • PCT y/o PCR > 2*DE del valor normal
Parámetros hemodinámicos
<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión arterial (TAS < 90 mm Hg, TAD < 70 mm Hg o descenso de la TAS > 40 mm Hg)
Variables de disfunción orgánica
<ul style="list-style-type: none"> • Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂) < 300 • Oliguria aguda (diuresis < 0,5 mL/kg/h durante al menos 2 horas a pesar de un aporte adecuado de líquidos) • Incremento de la concentración sérica de creatinina > 0,5 mg/dL • Trastornos de la coagulación: INR > 1,5 o TTPA > 60 segundos • Íleo (ausencia de ruidos intestinales) • Trombopenia (< 100000 plaquetas/mm³)
Parámetros de perfusión tisular
<ul style="list-style-type: none"> • Lactato > 1 mmol/L • Mal relleno capilar

Adaptado de [9]

PaCO₂: Presión parcial de oxígeno arterial; PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C reactiva; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; PaO₂: Presión parcial de oxígeno; FiO₂: Fracción de oxígeno inspirado; INR: International Normalized Ratio; TTPA: Tiempo parcial de tromboplastina activado

En la definición Sepsis-3 la excesiva atención sobre la inflamación, el proceso continuo que caracterizaba la sepsis, y la falta de especificidad de los criterios del SRIS, son citadas como limitaciones de las definiciones previas. Las principales diferencias con estas son:

- La eliminación de la definición de sepsis del SRIS, dado que estos criterios no están presentes en todos los pacientes con infección, y no necesariamente reflejan una respuesta anómala por parte del huésped que condicione una amenaza para la supervivencia y, por lo tanto, resultan inespecíficos. Recientemente un estudio ha confirmado en pacientes ingresados en UCI con sospecha de infección la mayor utilidad como factor pronóstico de mortalidad hospitalaria de la escala *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) cuando fue comparada con la presencia de SRIS [13].

- Incluye la disfunción orgánica en la definición de sepsis y para su identificación recomienda emplear una variación de 2 o más puntos en la escala SOFA, que en la población general refleja una tasa de mortalidad del 10%.

- Además, se desarrolla una nueva escala, denominada *quick* SOFA (qSOFA), que incluye exclusivamente criterios clínicos fácil y rápidamente medibles a pie de cama, que resultaría útil en la identificación de pacientes que pudieran precisar de un nivel de vigilancia más estrecho y un estudio más específico en busca de la posibilidad de presentar disfunción orgánica. Esta escala ha demostrado un mayor valor predictivo de mortalidad hospitalaria que los criterios de SRIS [14].

- La desaparición del concepto “sepsis grave”.

- Por último, el grupo de trabajo define shock séptico como aquella situación en la que las anormalidades de la circulación, celulares y del metabolismo son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Se identifica clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una tensión arterial media ≥ 65 mm Hg y por presentar un lactato sérico ≥ 2 mmol/l (18 mg/dl) en ausencia de hipovolemia. Esta situación refleja tasas de mortalidad superiores al 40 %.

Recientemente se ha publicado la actualización de la guía de manejo de la sepsis y shock séptico de la SSC [15], en la que adoptan como propias las nuevas definiciones de sepsis y shock séptico surgidas a raíz del consenso internacional

[12]. De forma gráfica, la diferencia de la nueva definición de sepsis con respecto a la anterior se muestra en la Figura 4.

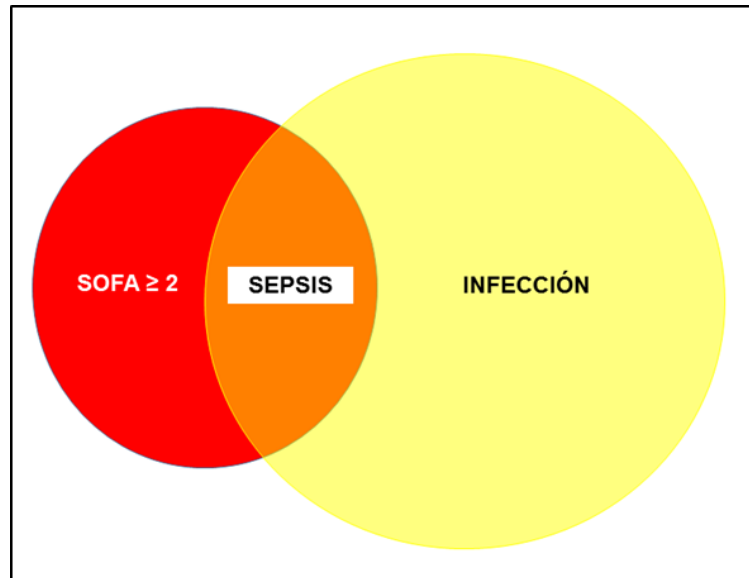


Figura 4. Relación entre SOFA, sepsis e infección.

1.1.2 Fisiopatología de la sepsis

El paradigma actual de la respuesta inmune del huésped frente a la sepsis está en debate [16]. Tradicionalmente la sepsis se ha considerado como una enfermedad inflamatoria mediada por la activación de la respuesta innata del sistema inmune del huésped [17]. Sin embargo, los pobres resultados obtenidos con las terapias antiinflamatorias obligaron a reconsiderar la fisiopatología de la sepsis, siendo ahora considerada como un desequilibrio entre reacciones proinflamatorias, cuyo objetivo es eliminar los patógenos invasores, pero que a su vez son responsables del daño tisular, y respuestas antiinflamatorias, cuya finalidad es limitar la inflamación excesiva, pero que a la vez hace al huésped más vulnerable frente a otros gérmenes. Inicialmente se pensó que estos dos tipos de respuesta se daban de forma secuencial [18] (Figura 5), pero estudios posteriores demostraron que ambas fases se dan de forma precoz y simultánea en la sepsis [19], aunque el efecto inicial derivado de estos dos procesos se manifiesta por un dominio de la

respuesta hiperinflamatoria caracterizada por shock, fiebre y aceleración del metabolismo.

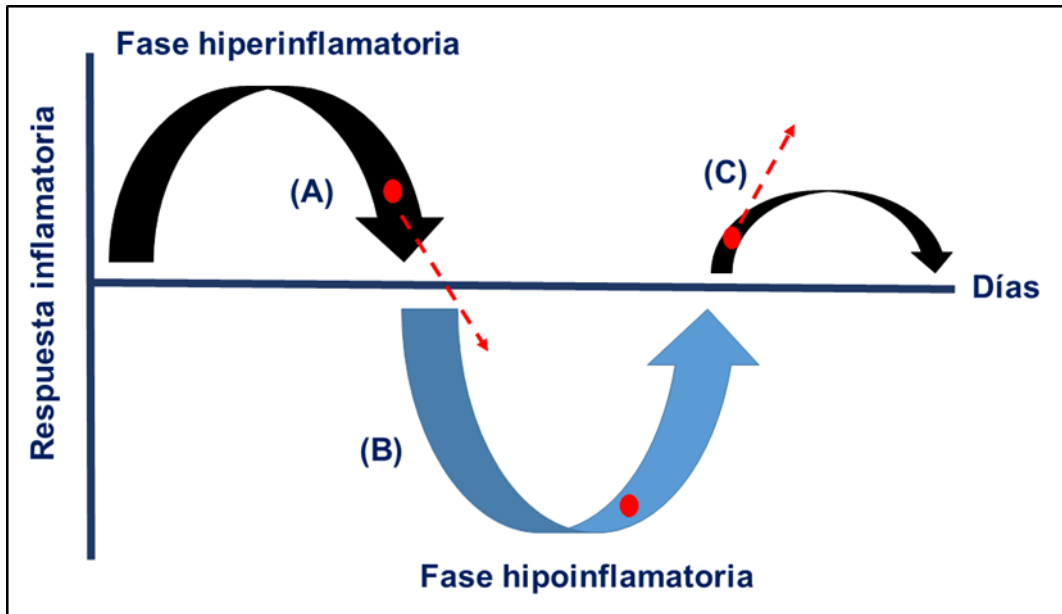


Figura 5. Modelo secuencial de la respuesta inflamatoria a la sepsis.

Adaptado de [21].

La respuesta del huésped comienza cuando las células de la inmunidad innata, especialmente los macrófagos, se unen a componentes microbianos como los lipopolisacáridos (LPS), el peptidoglicano, los lipopéptidos, el ácido lipoteicoico, la flagelina o el ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano. Este reconocimiento está mediado por un sistema de receptores reconocedores de patrones o “*pattern-recognition receptors*” (PRRs), que identifican patrones moleculares asociados a patógenos o “*pathogen-associated molecular patterns*” (PAMPs) [17]. Pero además los PRRs reconocen también señales endógenas conocidas como patrones moleculares asociados a daño o “*danger-associated molecular patterns*” (DAMPs) o alarminas, que son liberados en situaciones de estrés inflamatorio (quemados, trauma y daño tisular) y constituyen una señal de alarma para el sistema inmune del huésped representando un peligro inminente. Ejemplos de DAMPs que causan la amplificación de la respuesta inflamatoria mediante su unión a receptores *Toll-like* (TLR) tipo 4 son la proteína S100, el fibrinógeno, el ácido hialurónico, *heat shock protein* y *high-mobility group box-1 protein* (HMGB-1) [20] (Figura 6). Los PRRs pueden clasificarse según su localización celular; después de

la caracterización de los TLR a nivel de la membrana celular en la década de los 90, se han identificado varios tipos de PRRs de localización citosólica: *Nod-like receptors* (NLRs), *C-type lectins receptors* (CLRs) y *RIG-I-like receptors* (RLRs) [21,22]. La respuesta inflamatoria mediada por TLRs y NLRs es amplificada a su vez por el receptor “*Triggering*” expresado en células mieloides tipo 1, monocitos y neutrófilos de pacientes con sepsis [21].

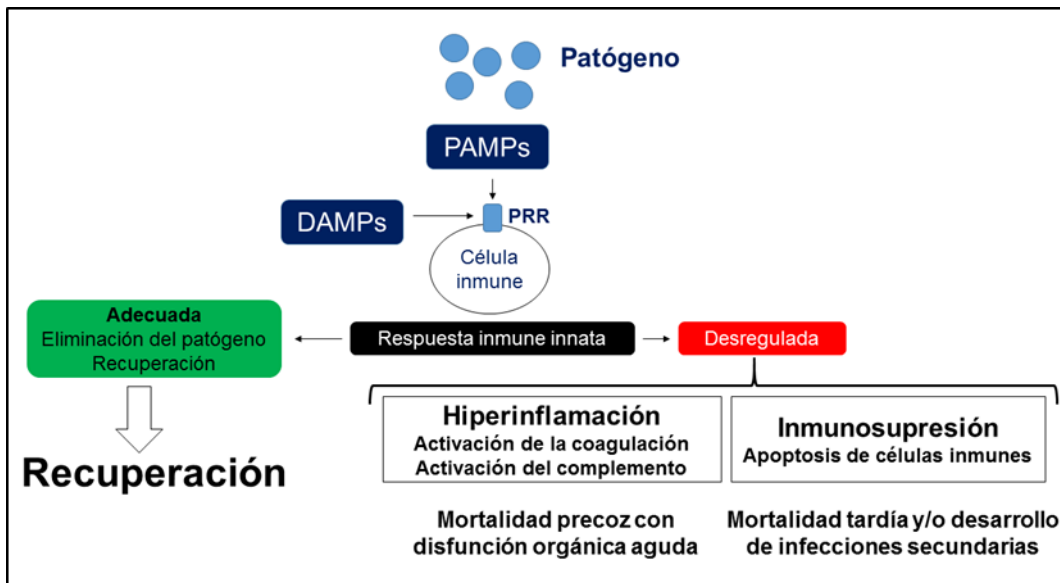


Figura 6. Componentes de la respuesta inmune del huésped frente a la sepsis.

Adaptado de [23]. PRR: Pattern recognition receptor; PAMPs: Pathogen-associated molecular patterns; DAMPs: Danger-associated molecular patterns.

La unión de los componentes microbianos a los PRRs desencadena diversas vías de señalización intracelular para producir su efecto biológico. Los receptores TLR desencadenan una cascada de señales mediadas a través del factor de transcripción NF κ B, que se desplaza del citosol al núcleo e induce [23] (Figura 7):

1) La liberación de óxido nítrico, que induce vasodilatación e incrementa el flujo de sangre al sitio de infección.

2) La producción de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleuquinas (IL) 1 β y 6 y de quimioquinas, como la proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1 (MCP-1) y la *macrophage inflammatory protein* (MIP)-1 α , que reclutan neutrófilos y monocitos al sitio de infección. Esta migración produce los signos clínicos de inflamación, como el calor y el eritema,

debido a la vasodilatación local y la hiperemia, y el edema, secundario a la permeabilidad microvascular.

3) La liberación de citoquinas, cuyos efectos sobre el endotelio vascular incrementan las propiedades anticoagulantes de dicho endotelio e inducen la interacción entre los neutrófilos y las plaquetas que conduce a la formación de las denominadas “trampas extracelulares de neutrófilos” (NET).

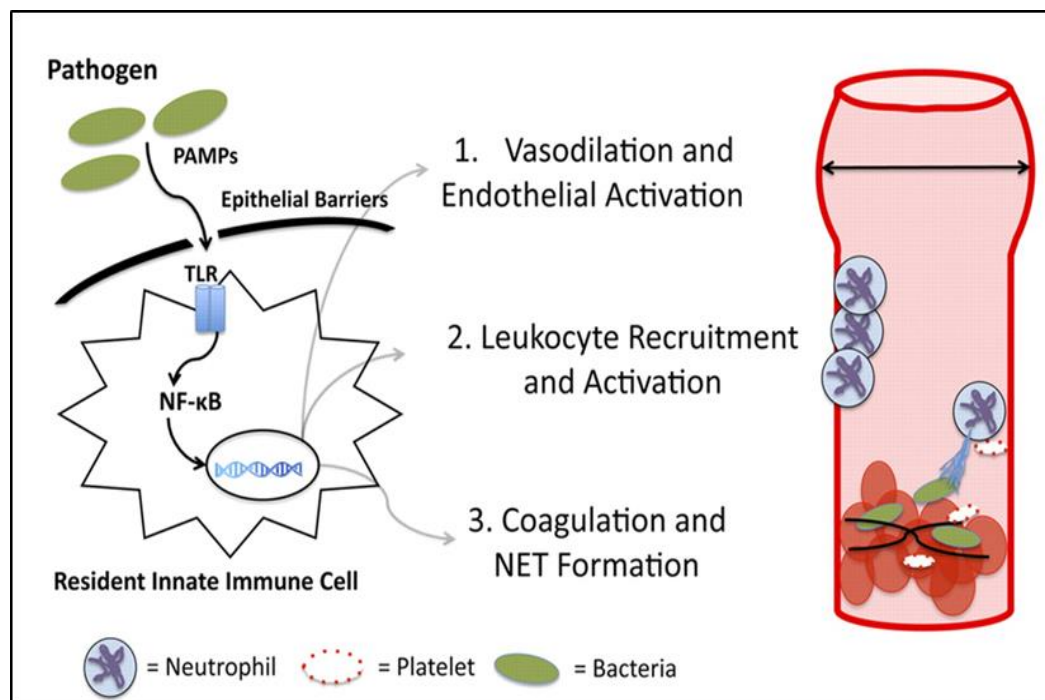


Figura 7. Componentes de la respuesta inmune del huésped frente a la sepsis.

Adaptado de [23]. PAMPs: Pathogen-associated molecular patterns; DAMPs: TLR: Toll like receptor; NET: “Trampas extracelulares de neutrófilos”.

De manera paralela, los PRRs activan una serie de cascadas proteicas plasmáticas tales como la cascada de la coagulación, la fibrinólisis, el sistema de complemento y caliceínaquinina; además de estimular la síntesis de mediadores lipídicos eicosanoides (metabolitos del ácido araquidónico), factor activador de plaquetas (PAF) y radicales de oxígeno [20].

Simultáneamente a la respuesta proinflamatoria se desencadena otra antiinflamatoria a través de citoquinas como IL-10, que antagonizan la producción de TNF- α e IL-1 a nivel de las células mononucleares y los linfocitos T_{helper}, y

antagonistas de citoquinas, como el antagonista del receptor de la IL-1 y el receptor soluble del TNF (sTNF-R) [24]. Además la IL-10 puede tener también efectos proinflamatorios, tales como la proliferación de células B, de células T citotóxicas y la producción de anticuerpos.

Aunque es infrecuente que los enfermos con sepsis presenten manifestaciones clínicas de coagulación intravascular, en las formas más severas los pacientes presentan signos bioquímicos de activación de la coagulación, siendo el incremento del factor tisular debido al daño del endotelio vascular el iniciador de la misma. Los eventos procoagulantes están controlados por 3 proteínas anticoagulantes principales: el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), la antitrombina y la proteína C activada (PCA), cuyas actividades están disminuidas, lo que, junto al aumento de la actividad del factor tisular, genera un estado procoagulante [25]. Además, en la sepsis se produce una disminución en la expresión endotelial del activador del plasminógeno tisular (tPA) y del activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPA), junto con el aumento de la producción del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI). Por otro lado, la trombina producida en la coagulopatía de la sepsis aumenta el efecto del PAI y del inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI). La disminución en la producción de PCA, que debería inhibir los efectos del PAI y TAFI, hace que el resultado final sea antifibrinolítico (Figura 8).

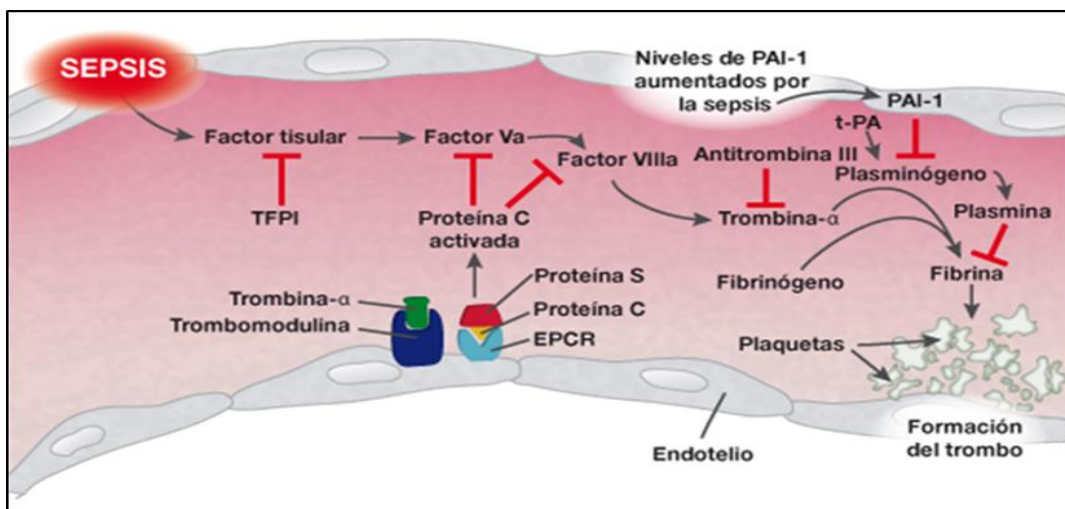


Figura 8. Sepsis y coagulación.

Descargado de <http://www.sepsis-one.org>.

Aunque la infección grave puede estar asociada con una fase de hiperinflamación, muchos, si no todos los pacientes que sobreviven a la fase aguda de la sepsis, desarrollan un estado prolongado de inmunosupresión, que aunque se ha considerado como beneficioso en el sentido que contrarresta un estado proinflamatorio devastador, también puede conducir a una incapacidad para lograr el control de la infección y un aumento de la prediposición a la infección nosocomial.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

Las enfermedades infecciosas constituyen un problema mayor de salud pública a nivel mundial, dado que están asociadas con una elevada morbi-mortalidad en todas las áreas o contextos, incluyendo, tanto los servicios de urgencias (SU) hospitalarios, en los cuales suponen un elevado porcentaje de la carga de trabajo y unas de las principales causas de ingreso hospitalario, con un incremento de su prevalencia en la última década [26], como las UCI, en las que la sepsis, en sus formas más severas, la sepsis grave y el shock séptico, según los criterios de las definiciones Sepsis-1 y Sepsis-2, es la causa principal de muerte en las unidades no coronarias [27–29]. Además, el consumo de recursos sanitarios asociados al tratamiento de la sepsis es muy elevado [30]; así, un estudio realizado en el año 2006 en la Comunidad de Madrid calculó que el coste total estimado de la atención a la sepsis grave fue de 70 millones de euros [31].

Precisamente para disminuir la mortalidad asociada a la sepsis nació la SSC en el año 2002, que, con la participación de la ESICM, el *International Sepsis Forum*, la SCCM y el *American College of Emergency Physicians*, se fijó como principal objetivo conseguir una reducción de la mortalidad de la sepsis grave en un 25% en 5 años (2005-2009). Para ello se establecieron unas pautas o “*bundles*” de actuación clínica [32], actualizadas en versiones posteriores [9,33], adoptadas a partir de los resultados del estudio de Rivers y cols. [34], que obtuvieron una reducción significativa de la mortalidad, desde el 46,5% en el grupo control hasta un 30,5% en el grupo intervención. Dichas medidas incluían como acciones fundamentales en las primeras horas la identificación precoz de los pacientes de alto riesgo, la toma de hemocultivos, el control del foco de infección y la administración de la antibioterapia adecuada (“*Early Goal-Directed Therapy*” (EGDT), seguida de la

optimización de los objetivos hemodinámicos mediante una estrategia invasiva que requería la medida de la presión venosa central (PVC) y la saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂). La controversia surgida por la publicación de los estudios ProCESS (*Protocol-Based Care for Early Septic Shock*), ARISE (*Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation*) y ProMISe (*Protocolized Management in Sepsis*) [35–37], y una revisión y meta-análisis posterior comparando la estrategia EGDT frente a otros protocolos de resucitación, que concluía que aquella no es más eficaz que otras estrategias y además incrementa el consumo de recursos de la UCI [38], aunque otros autores cuestionan la validez metodológica de los estudios anteriores [39,40], se ha plasmado en la actualización más reciente de la guía de manejo de la sepsis y shock séptico de la SSC [15]. Un cambio llamativo con respecto a las guías previas es la desaparición de los paquetes de medidas (*bundles*), apoyándose para esta modificación en los ensayos clínicos publicados a lo largo de 2015 (ARISE, PROCESS y PROMISE) anteriormente citados.

En España las recomendaciones iniciales de la SSC se plasmaron en un documento consensuado por la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES) y la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMYCIUC) [41], pendiente de actualización, y en el que el protocolo para el diagnóstico y manejo del paciente con sepsis grave es el que se muestra en la Figura 9.

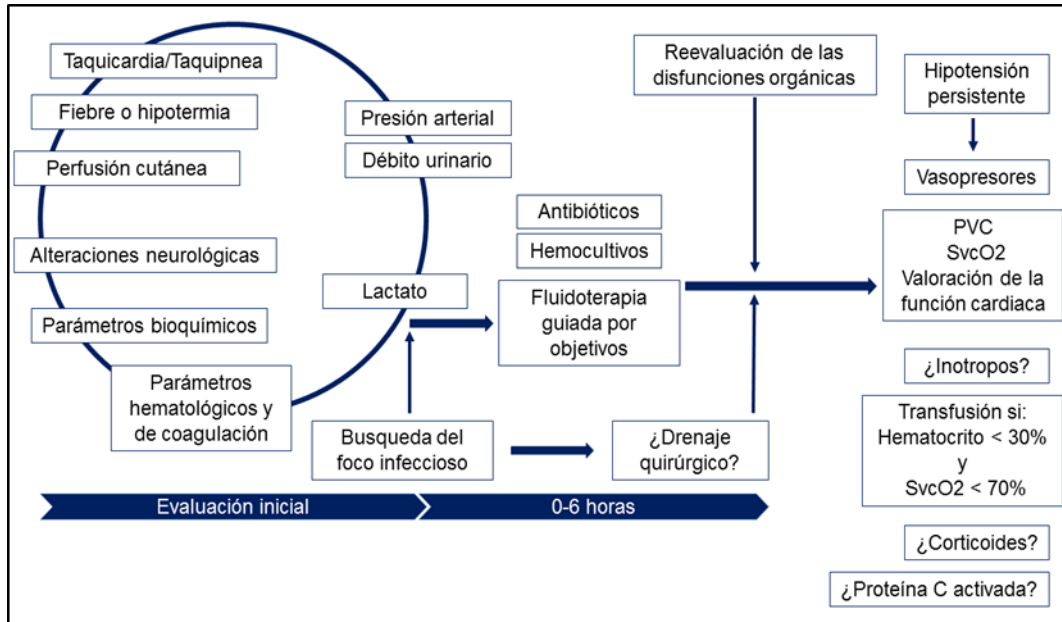


Figura 9. Diagnóstico y manejo del paciente con sepsis grave.

Adaptado de [41]. SvcO2: Saturación venosa central de oxígeno.

Varios estudios descriptivos han analizado en nuestro país la incidencia de la sepsis y su mortalidad asociada en los últimos años, tanto a nivel hospitalario [42,43] como en las UCI [44], así como el impacto en la misma de la puesta en marcha de programas basados en la toma de paquetes de medidas y el grado de cumplimiento de los mismos [45,46]. En todos ellos se confirma que la sepsis grave/shock séptico genera un creciente número de ingresos, de forma similar al incremento en la última década de la prevalencia de las infecciones atendidas y del número de pacientes con criterios de sepsis, en sus diversos estadios, descrito en un reciente estudio epidemiológico multicéntrico realizado en nuestro país en los SU [26]. Esto puede explicarse por el aumento de la esperanza de vida, la mayor supervivencia de pacientes con enfermedad neoplásica, o el mayor número de sujetos sometidos a tratamientos inmunosupresores o terapias biológicas, factores todos ellos que condicionan un aumento de la susceptibilidad a la infección [47].

En el estudio unicéntrico de Azkarate y cols. [44], que analiza la epidemiología de la sepsis grave/shock séptico en la UCI de un hospital universitario de tercer nivel en el período comprendido entre los años 2008 y 2013, se observa un incremento del número de pacientes ingresados por sepsis grave/shock séptico (Figura 10).

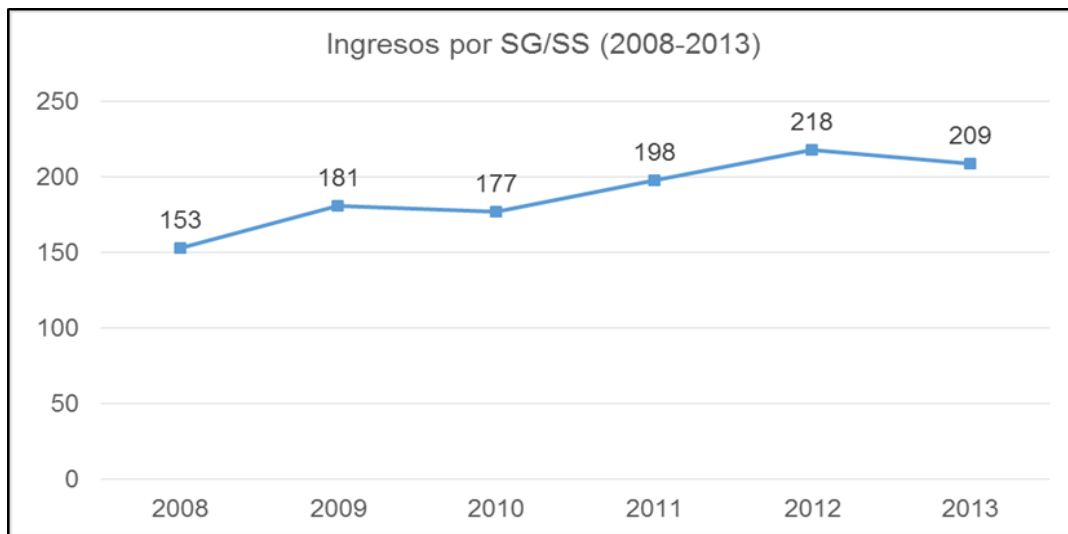


Figura 10. Número total de pacientes ingresados por SG/SS (2008-2013).

Datos de [44]. SG: Sepsis grave; SS: Shock séptico.

A pesar de dicho incremento, tanto la mortalidad en la UCI como la hospitalaria global, expresadas como tasa de letalidad (número de muertes por sepsis grave/shock séptico dividido por el número de casos, expresado como porcentaje), descendieron de forma significativa con el transcurso de los años (Figura 11). Los autores asocian este descenso, a partir del análisis de datos como la tendencia creciente de ingresos desde el SU, el aumento de la solicitud de lactato y de hemocultivos o la administración de antibióticos previa al ingreso en UCI, con un impacto positivo de las campañas educativas sobre el manejo de la sepsis.

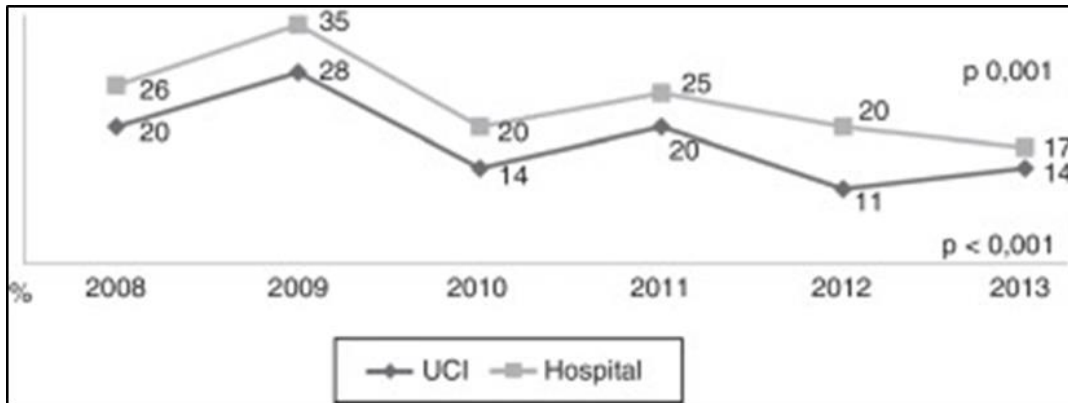


Figura 11. Mortalidad intraUCI y hospitalaria global de los pacientes ingresados por SG/SS.

Tomado de [44]. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

La tendencia creciente del número de ingresos y de la incidencia de la sepsis grave/shock séptico a nivel hospitalario se describe también en el estudio multicéntrico de Bouza y cols., analizando el período 2006-2011 [42]. Así, el número de casos aumentó de 28.579 en 2006 a 49.782 en 2011, incremento observado en ambos sexos (Figura 12).

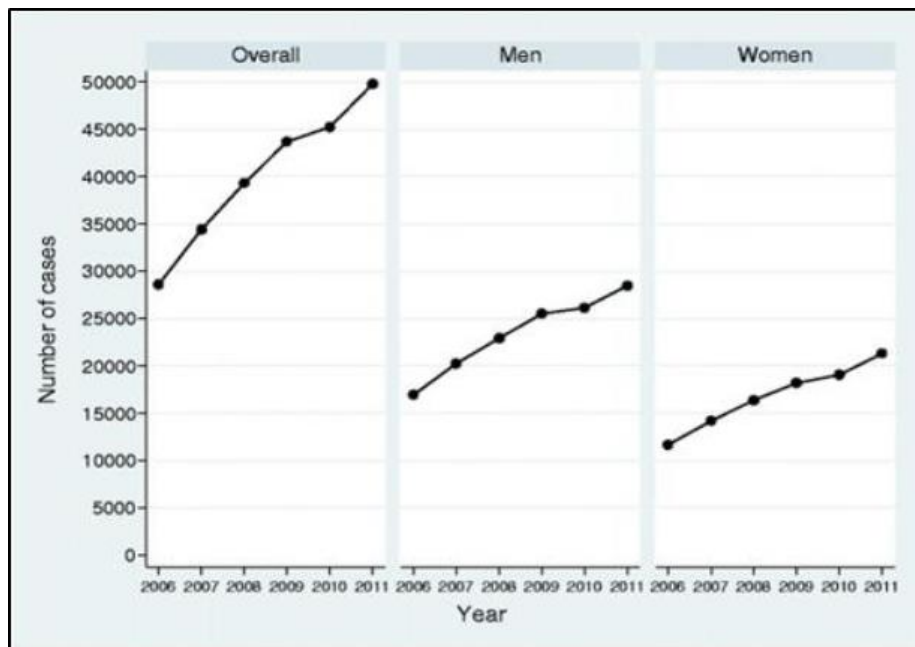


Figura 12. Número de casos de SG/SS en España (2006-2011).

Tomado de [42]. SG: Sepsis grave; SS: Shock séptico

También hubo un aumento significativo de la incidencia durante el período de estudio, desde 63,91 casos/100.000 habitantes en 2006 a 105,51 casos/100.000 habitantes en 2011, tendencia similar en ambos sexos (Figura 13).

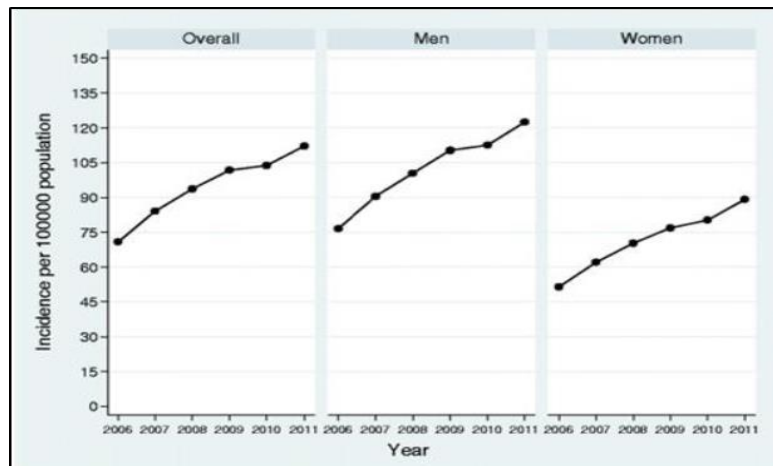


Figura 13. Incidencia, ajustada por edad, de SG/SS en España (2006-2011).

Tomado de [42].SG: Sepsis grave; SS: Shock séptico.

La tasa de mortalidad cruda durante el período de estudio fue de 37,1 casos/100.000 habitantes, más alta en varones (43,15 casos/100.000 habitantes) que en mujeres (31,26 casos/100.000 habitantes). En la Figura 14 se muestra el número de muertes.

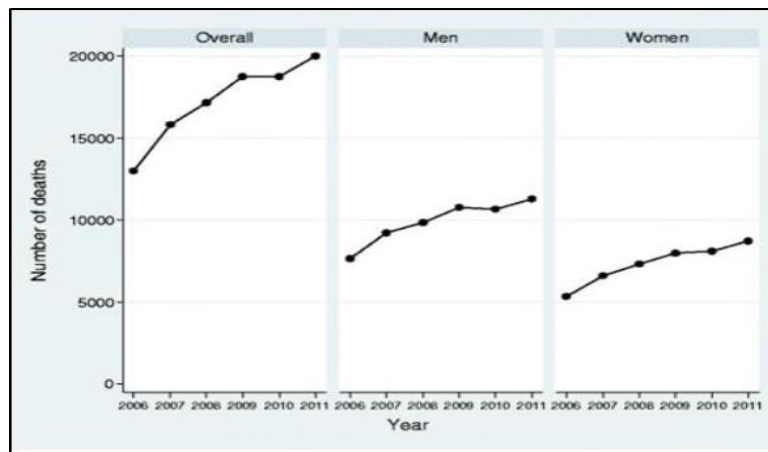


Figura 14. Número de muertes por SG/SS en España (2006-2011).

Tomado de [42].SG: Sepsis grave; SS: Shock séptico

También la tasa de mortalidad estandarizada ajustada por la edad aumentaron significativamente durante el período de estudio (Figura 15), variando desde 32,1 casos/100.000 habitantes en 2006 a 45,3/100.000 habitantes en 2011, con tasas más altas en varones (de 43,76/100.000 habitantes en 2006 a 59,76/100.000 habitantes en 2011) que en mujeres (de 22,95/100.000 habitantes en 2006 a 34/100.000 habitantes en 2011).

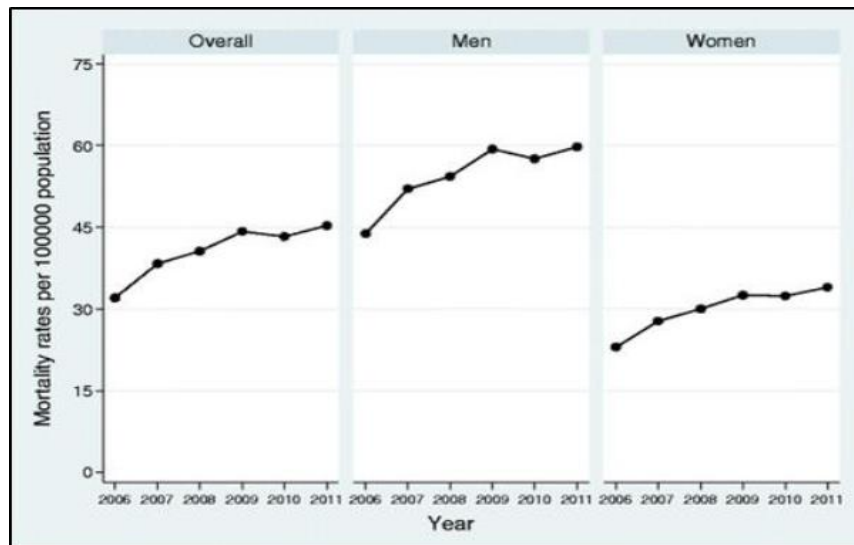


Figura 15. Tasa de mortalidad por SG/SS en España (2006-2011).

Tomado de [42]. SG: Sepsis grave; SS: Shock séptico.

A pesar del número creciente de muertes por sepsis grave/shock séptico y del incremento de la tasa de mortalidad, dicha mortalidad, expresada mediante la tasa de letalidad, mostró una tendencia descendente significativa, con un porcentaje de descenso anual del 3,24% (Figura 16) [42]. Estos hallazgos han sido recientemente confirmados en un estudio multicéntrico en Cataluña [43].

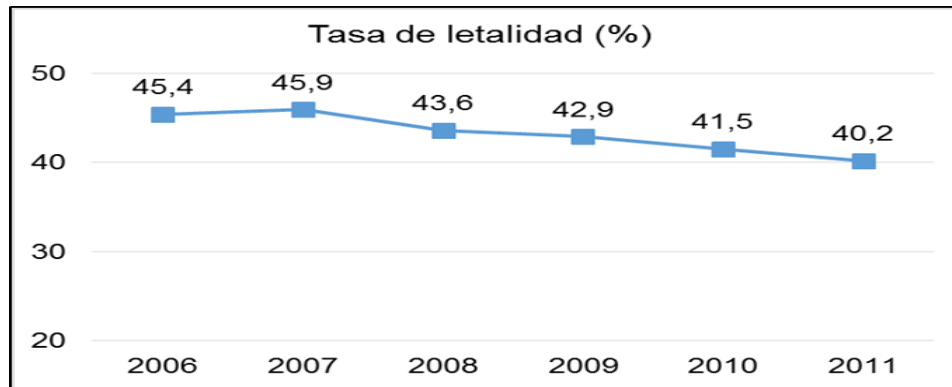


Figura 16. Tendencia de la tasa de letalidad por SG/SS en España (2006-2011)..

Datos de [42].SG: Sepsis grave; SS: Shock séptico

Diversos estudios han evaluado el impacto en España de la introducción de programas educacionales dirigidos a la implantación de las recomendaciones de la SSC [9] en el tratamiento de la sepsis grave/shock séptico, con el objetivo de conocer su influencia sobre la mortalidad y conocer el grado de cumplimiento de las recomendaciones de tratamiento. El estudio EDUSEPSIS [45,48] concluyó que un programa educativo a escala nacional es capaz de aumentar el cumplimiento de dichas recomendaciones y reducir la mortalidad hospitalaria de los pacientes con sepsis grave, que estos programas deben ser sostenidos en el tiempo, que sus beneficios son especialmente importantes en los centros con mayor margen de mejora y que la aplicación de un programa educativo basado en las guías de práctica clínica de tratamiento de la sepsis es coste-efectivo.

Más recientemente, Sánchez y cols. han concluido que el descenso de la mortalidad asociada a la sepsis grave/shock séptico entre dos cohortes de los años 2005 y 2011 era debido a la precocidad y mejora de los cuidados de estos pacientes, incluyendo un aumento significativo del cumplimiento del "bundle" inicial de reanimación, aunque el grado de cumplimiento de alguno de los ítems del mismo, concretamente la obtención de hemocultivos y la administración precoz de antibióticos de amplio espectro, no mejoró de forma significativa [46]. De forma similar, la implantación de un Código Sepsis intrahospitalario ha demostrado ser una herramienta útil para mejorar la utilización de la terapia antibiótica, incrementándose significativamente el desescalamiento terapéutico y disminuyendo el uso de antibióticos de uso restringido, así como para una

significativa disminución de la mortalidad y una tendencia hacia una menor estancia en UCI [49].

En conclusión, y a pesar de los progresos en la identificación y tratamiento del paciente con sepsis, el incremento de la incidencia de la misma implica que el número de pacientes que muere cada año continúe aumentando. Por ello, la mortalidad asociada a la sepsis sigue siendo una prioridad para los clínicos. En la línea de la prevención, y con el fin de evitar un desenlace fatal en el contexto de la sepsis, parece obvia la necesidad de seleccionar aquellos pacientes con más riesgo de mortalidad, por lo cual es necesaria la identificación de factores pronóstico que nos anticipen la gravedad y permitan una monitorización más estrecha.

En el ámbito de los cuidados intensivos, Azkárate y cols. han evaluado recientemente la asociación entre la mortalidad y distintas variables recogidas en las primeras 12 horas del inicio de la sepsis grave/shock séptico [44]. El análisis multivariante determinó que las variables significativamente asociadas con la mortalidad eran la concentración sanguínea de lactato, la presencia de afectación respiratoria, hipoglucemia, trombocitopenia y coagulopatía y afectación renal. También se comportaron como factores pronóstico el tipo de paciente (la mortalidad entre los pacientes procedentes de planta o los que desarrollaron el cuadro durante el ingreso en UCI fue superior que entre los ingresados directamente de urgencias. Además, los pacientes traumatológicos presentaron una mayor mortalidad, seguida de los quirúrgicos urgentes y los médicos, siendo los quirúrgicos programados los que presentaron mayor supervivencia) y la etiología (las de origen desconocido fueron las de mayor mortalidad, seguidas de las infecciones intraabdominales, mientras que las de origen biliar y urinario mostraron una mayor supervivencia). En este estudio la PCT medida al ingreso no tuvo impacto sobre la mortalidad, aunque el posible valor de su medida seriada no fue analizado. Curiosamente no se evaluó la utilidad de escalas tradicionalmente usadas en las UCI como herramientas pronósticas, como las escalas *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* (APACHE) o SOFA. Otras variables que se han comportado como predictores de mortalidad en estos pacientes son la edad o el tiempo transcurrido hasta la administración de la terapia antibiótica [50].

1.3 ESCALAS PREDICTIVAS DE GRAVEDAD Y DISFUNCIÓN ORGÁNICA COMO HERRAMIENTAS PARA EL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON SEPSIS

Durante muchos años en medicina y cirugía se han utilizado una gran variedad de herramientas para cuantificar la gravedad de la enfermedad y estimar la probabilidad de supervivencia. Algunos ejemplos son las escalas CURB-65 y *Pneumonia Severity Index* (PSI) para la estratificación del riesgo en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC), la escala de Ranson en la pancreatitis aguda, la escala Apgar en la evaluación inicial del neonato o la clasificación *Killip* para la estratificación del riesgo en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM).

En el paciente crítico, las principales escalas pueden ser clasificadas en aquellas específicas para un órgano o enfermedad, como la escala Glasgow, y aquellas de aplicación para todos los pacientes que requieren manejo en una UCI [51] (Figura 17).

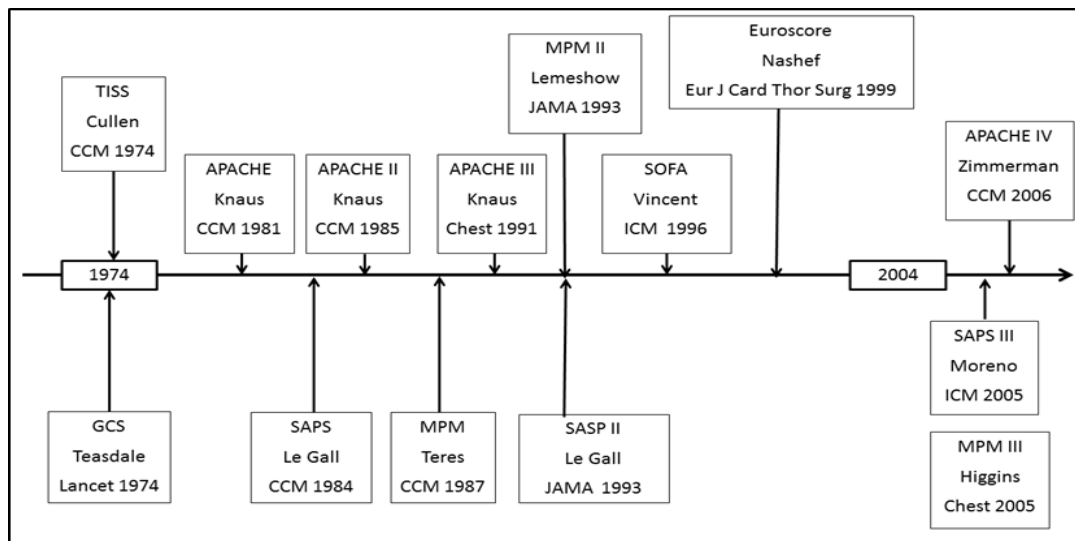


Figura 17. Evolución histórica de las escalas de gravedad y disfunción orgánica.

Estas a su vez se clasifican en dos grandes grupos:

1. Escalas que evalúan la severidad de la enfermedad al ingreso como predictor de eventos. Este tipo de escalas fueron desarrolladas hace más de 30 años (Figura 18) para proporcionar una evaluación del riesgo de muerte en grupos de pacientes ingresados en UCI. Las escalas de este tipo más utilizadas son APACHE,

Simplified Acute Physiology Score (SAPS) y el Modelo de Predicción de Mortalidad (MPM) [52–54] y sus derivados actualizados: APACHE II/III/IV, SAPS II, SAPS 3 y MPM III. Estas escalas transforman su valor numérico en probabilidad de mortalidad hospitalaria, agrupando los pacientes en términos de probabilidad de muerte.

Aunque teóricamente estas escalas deberían ser útiles para ayudar al clínico a concentrar los esfuerzos en aquellos pacientes en los que la probabilidad de beneficio es mayor, y a la toma de decisiones respecto a la limitación o suspensión terapéutica [55], no fueron diseñadas para establecer de forma individual el pronóstico de un paciente. Por lo tanto, sus principales limitaciones son su falta de predicción individual y su utilización sobre poblaciones de pacientes no incluidas en los estudios originales para su diseño o grupos de pacientes con enfermedades concretas [56], además del tiempo requerido para su cálculo, que limita su utilización a pie de cama, en situaciones que requieren la administración rápida de la terapia, y de la variabilidad interindividual derivada de dicho cálculo [57].

Este tipo de escalas son una herramienta útil para la administración y gestión de los recursos sanitarios, así como para valorar el rendimiento de una UCI y proponer acciones de mejora, facilitar la comparación del funcionamiento de las UCI, la evaluación de nuevas tecnologías y permitir el análisis comparativo con terapias protocolizadas.

2. Escalas que valoran la presencia y severidad de la disfunción orgánica. La más ampliamente utilizada en las UCI es la escala SOFA, que es un sistema de cálculo sencillo, diseñado de forma específica para la sepsis y con carácter dinámico [58]. A diferencia de las escalas de severidad, la escala SOFA no fue diseñada para predecir eventos, sino para describir una secuencia de complicaciones en el paciente crítico; sin embargo, y dado que la mortalidad está directamente relacionada con el grado de disfunción orgánica, es evidente que aquella también se asocia con la magnitud de la escala SOFA [59]. La escala SOFA además ha sido recientemente considerada como un criterio para el diagnóstico de sepsis [12]. Otros modelos de este tipo son *Logistic Organ Dysfunction System* (LODS) [60] y *Multiple Organ Dysfunction Score* (MODS) [61] (Tabla 3).

Tabla 3. Escalas de disfunción orgánica

Características	LODS	MODS	SOFA
Año de publicación	1996	1995	1996
Criterios para la selección de variables	Regresión logística	Revisión de la literatura y regresión logística	Panel de expertos
Variables para valoración de la disfunción orgánica			
Neurológica	Escala Glasgow	Escala Glasgow	Escala Glasgow
Cardiovascular	Frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica	Frecuencia cardíaca ajustada por presión	Presión arterial media, uso de drogas vasopresoras
Renal	Urea y creatinina sérica, producción de orina	Creatinina sérica	Creatinina sérica, producción de orina
Respiratoria	Cociente PaO ₂ /FiO ₂ , ventilación mecánica	Cociente PaO ₂ /FiO ₂	Cociente PaO ₂ /FiO ₂ , ventilación mecánica
Hematológica	Recuento de leucocitos y de plaquetas	Recuento de plaquetas	Recuento de plaquetas
Hepática	Bilirrubina sérica y tiempo de protrombina	Bilirrubina sérica	Bilirrubina sérica

LODS: Logistic Organ Dysfunction Score; MODS: Multiple Organ Dysfunction Score; SOFA: Sequential Organ Dysfunction Score; PaO₂: Presión parcial de oxígeno; FiO₂: Fracción de oxígeno inspirado

1.4 MARCADORES BIOLÓGICOS DE INFECCIÓN

1.4.1 Definición de biomarcador. Características de un biomarcador de infección

Hulka y cols. definieron en 1990 los marcadores biológicos como “alteraciones celulares, bioquímicas o moleculares que pueden ser medidas en un medio biológico tales como líquidos o tejidos humanos” [62]. Posteriormente, esta definición se extendió a “cualquier característica que puede ser medida de forma objetiva y evaluada como un indicador de un proceso biológico normal, de un

proceso patológico o de la respuesta a una intervención terapéutica” [63]. Clásicamente, los biomarcadores se han clasificado en dos grandes grupos: “de exposición”, útiles en la predicción del riesgo de aparición de una enfermedad y “de enfermedad”, útiles para el cribado, diagnóstico y monitorización de la progresión de una enfermedad [64].



Figura 18. Utilidad de los biomarcadores de infección.

Adaptada de [66].

Para Julián-Jiménez y cols. [65] al biomarcador de infección ideal se le deben exigir las siguientes capacidades (Figura 18):

1. Establecer un diagnóstico precoz (incluso antes de que se manifiesten los signos y síntomas de una infección bacteriana grave, como hipotensión, incremento de la concentración sanguínea de lactato o disfunción de órganos), que aumentará la seguridad y acortará el tiempo del diagnóstico clínico de la sepsis, permitiendo el inicio más precoz de las medidas terapéuticas adecuadas.

2. Cuantificar la gravedad y estratificar el riesgo, identificar a los pacientes con infección grave (sepsis, sepsis grave y shock séptico) y descartar los casos con riesgo de mala evolución.

3. Monitorizar la evolución de la infección bacteriana y su respuesta al tratamiento, de forma que sirva de guía para la terapia antibiótica (indicación, cese o cambio del antibiótico).

En conclusión, un biomarcador de infección debe ser capaz de dar respuesta a las cuestiones planteadas en la Tabla 4 [66].

Tabla 4. Interpretación de los resultados de un marcador de infección.

Pregunta clínica	Niveles del marcador de infección	
	Elevado o en ascenso	Disminuido o en descenso
¿Está el paciente infectado?	<ul style="list-style-type: none"> • Sugiere considerar el inicio de terapia antibiótica • Sugiere la necesidad de localizar un foco de infección 	<ul style="list-style-type: none"> • Sugiere no ser necesario el inicio de tratamiento antibiótico
¿Es la condición seria?	<ul style="list-style-type: none"> • Sugiere el ingreso en UCI 	<ul style="list-style-type: none"> • Sugiere el alta del paciente o ingreso en planta
¿Responde el paciente al tratamiento?	<ul style="list-style-type: none"> • Sugiere la reevaluación del tratamiento inicial 	<ul style="list-style-type: none"> • Sugiere que el tratamiento inicial es efectivo y debe ser continuado o puede ser finalizado

1.4.2 Biomarcadores de infección clásicos

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) ha sido clásicamente el biomarcador de referencia de respuesta inflamatoria sistémica. Es el prototipo, junto con el componente P sérico amiloide (SAP), de la familia de las pentraxinas cortas [67], incluida en la superfamilia de las pentraxinas, proteínas implicadas en la fase aguda de la inflamación. Se trata de una proteína reactante de fase aguda de síntesis hepática en respuesta a cualquier tipo de inflamación o daño tisular, incluyendo infecciones víricas, bacterianas localizadas, traumatismos, neoplasias, quemaduras, infartos tisulares, etc [65]. Aunque la IL-6 es el principal estímulo para la síntesis de PCR, otras citoquinas como la IL-8 e IL-10 también intervienen en su producción [68]. Además de por su baja especificidad, la utilidad de la PCR para el

diagnóstico precoz de infección está limitada por su cinética, ya que comienza a elevarse a las 12 h y alcanza su pico a las 48 horas, con posterioridad a como se comportan otros biomarcadores (Figura 19) [65].

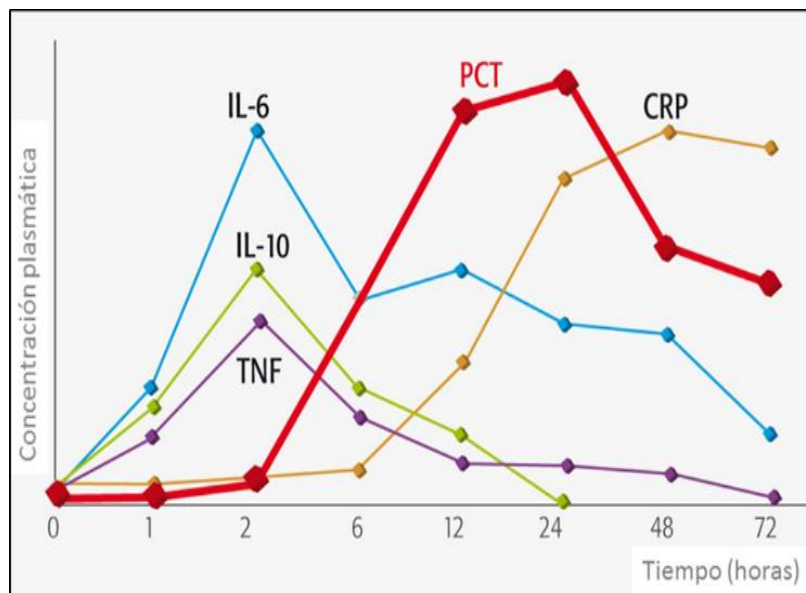


Figura 19. Cinética de los biomarcadores de infección.

Adaptado de [70]. IL-6: Interleuquina 6; IL-10: Interleuquina 10; TNF: Factor de necrosis tumoral; PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C reactiva.

Respecto a la utilidad pronóstica de la PCR en el paciente con sepsis, este biomarcador presenta como limitación principal el hecho de que el hígado continúa sintetizando PCR durante un período prolongado de tiempo, incluso cuando el estímulo inflamatorio ha desaparecido, por lo que puede estar elevada aun cuando la infección esté remitiendo [65].

Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) es el precursor polipeptídico de la calcitonina (CT), hormona implicada en la homeostasis del calcio [69]. La CT es sintetizada a partir del gen CALC-I situado en el cromosoma 11. En condiciones fisiológicas la transcripción del gen y formación del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) ocurre selectivamente en determinadas células: las células C de la glándula tiroides y algunas células neuroendocrinas del pulmón. A partir de este ARNm se sintetiza

la preprocalcitonina, formada por 141 aminoácidos, precursor de la PCT, un péptido de 116 aminoácidos y 12793 Da (Figura 20).

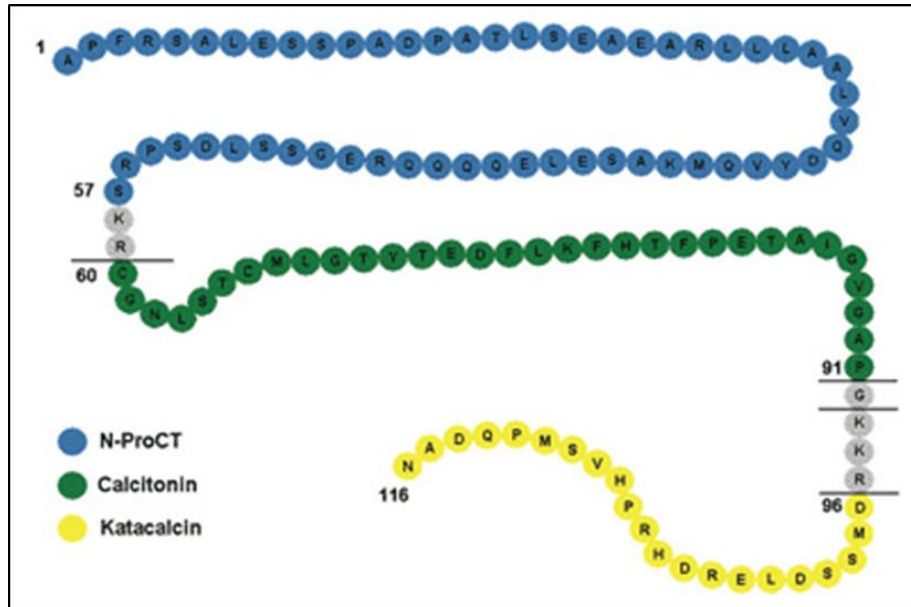


Figura 20. Secuencia de aminoácidos de la procalcitonina

La PCT está constituida por una región aminoterminal de 57 aminoácidos (N-PCT), una región media, la calcitonina de 32 aminoácidos (CT), y una región carboxiterminal con 21 aminoácidos, la katalcaina o péptido-I carboxiterminal de CT (CCP-I). Por acción de la prohormona convertasa, la PCT se fragmenta en NPCT y el conjugado CT-CCP-I, que nuevamente por proteólisis se transforma en CT inmadura, la cual, tras un proceso de amidación en los gránulos C de las células del tiroides se convierte en CT madura, y CCP-I libre (Figura 21) madura. Dado que la conversión de la PCT en CT se produce antes de su secreción al torrente sanguíneo, y que sólo una débil transcripción extra tiroidea del gen CALC-I ocurre en ausencia de infección, la concentración de PCT en individuos sanos es muy baja y valores inferiores a 0,05 ng/mL son considerados como normales [70].

En situaciones de inflamación sistémica se produce una activación generalizada de la expresión del gen CALC-I, de manera que todo el organismo se comporta como una glándula endocrina. Si en condiciones normales sólo se detecta el ARNm de la calcitonina en tiroides y pulmón, en las sepsis puede encontrarse en tejidos y órganos tan dispares como el bazo, hígado, testículos, grasa o cerebro. La elevación de los niveles de precursores de CT en sangre durante la infección se produce casi exclusivamente a expensas de las células extratiroideas, actuando como estímulos las endotoxinas bacterianas y las citoquinas proinflamatorias [71,72]. Sin embargo, apenas hay incremento de la CT madura en sangre, dado que fuera del sistema neuroendocrino las células carecen de los gránulos y enzimas necesarios para su procesamiento [73]. Además, las propias señales secretadas durante la infección bacteriana, que actúan como estímulo de la síntesis de PCT, inhiben su conversión en CT. Sin embargo, en la infección vírica la concentración de PCT es baja, debido a la acción del interferón-gamma (IFN- γ), citoquina liberada durante la misma [74].

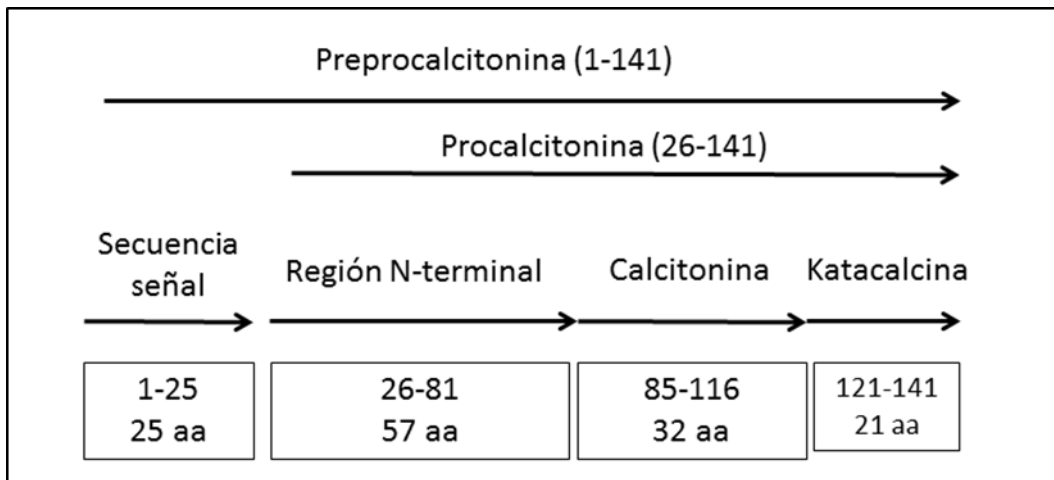


Figura 21. Esquema de la síntesis de calcitonina con todos sus precursores (PCT y sus péptidos constituyentes).

Adaptado de [73].

Respecto a su cinética, la inducción de la PCT es rápida, detectándose a las 3-6 horas tras el estímulo bacteriano, alcanzando el pico a las 12-24 horas y con una vida media de 24 horas (Figura 22).

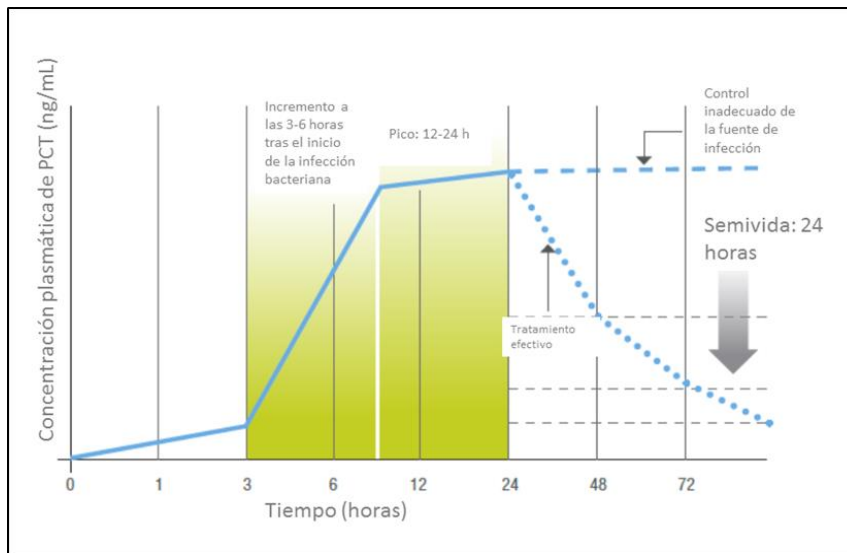


Figura 22. Perfil cinético de la PCT.

No puede afirmarse que la PCT es el biomarcador ideal de infección [75], fundamentalmente por el incremento de su concentración en determinadas condiciones no infecciosas, algunas fisiológicas, como ocurre en los neonatos en sus primeras 48 horas de vida [76], período que algunos autores amplían hasta los 60 días [77], con concentraciones incluso más elevadas en prematuros [78]. También aumenta en otras condiciones patológicas, como ocurre en sujetos tras cirugía, grandes quemados, pacientes con carcinoma medular de tiroides o de pulmón de células pequeñas o politraumatizados [79], así como personas con enfermedades autoinmunes [80] o anafilaxia [81].

Respecto a la utilidad de la PCT como biomarcador en el contexto de la infección y la sepsis, la bibliografía es extensa desde que en 1993 se describió por primera vez la asociación entre ambos [82]. Un gran número de estudios han evaluado el rendimiento diagnóstico de la PCT, en la mayoría de ellos en comparación con la PCR, tanto en el contexto de la urgencia hospitalaria [83,84] como en el paciente crítico [85,86]. En el meta-análisis clásico de Simmons y cols. la PCT presentó un rendimiento superior al de la PCR para el diagnóstico de la infección bacteriana frente a otras causas de inflamación no infecciosa y para la

diferenciación entre infección bacteriana y vírica [87], conclusión similar al de revisiones más recientes [88,89]. En el paciente crítico los resultados parecen controvertidos; así Wacker y cols. concluyen que la PCT, interpretada en el contexto de los datos clínicos y microbiológicos, puede ser una herramienta útil para el diagnóstico precoz de sepsis en estos pacientes [90]; de forma similar Uzzan y cols., concluyen que la PCT es un buen marcador diagnóstico, con un rendimiento superior al de la PCR [91], hallazgo también descrito por Wargis y cols. [92]. Sin embargo, para Tang y cols. la PCT no es capaz de diferenciar de forma fiable la sepsis de otras causas de SRIS [93].

El rendimiento de la PCT ha sido también evaluado como biomarcador diagnóstico en la meningitis bacteriana [94], en la neutropenia febril [95], la detección de la neumonía asociada a ventilación mecánica [96], la sepsis neonatal [97], la predicción de bacteriemia [98] y el diagnóstico diferencial de la pielonefritis aguda [99]. En la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) la PCT es útil para la toma de decisiones respecto a la necesidad de ingreso hospitalario [100] y la obtención de información pronóstica, evaluada conjuntamente con escalas como CURB-65, FINE o PSI [101].

Dado el daño potencial asociado con la prolongación innecesaria de la terapia antimicrobiana, en los pacientes con sepsis y shock séptico se recomienda la evaluación diaria para un posible desescalaje del tratamiento antibiótico [14], asociado a un descenso de las tasas de mortalidad [103]. En este sentido, y desde la publicación del estudio PRORATA [104], son numerosos los estudios que han evaluado la utilidad de la PCT para guiar la terapia antibiótica en pacientes con infección grave y sepsis. Aunque muchos de estos estudios confirman la utilidad de la PCT, en comparación a otras estrategias, como herramienta para acortar la duración del tratamiento antimicrobiano sin modificar la supervivencia o incluso mejorándola [105-109], otros estudios no apoyan su uso con esta finalidad [110,111]. La reciente actualización de SCC [15] sugiere que:

1. "Las concentraciones de PCT pueden servir de apoyo para acortar la duración de la terapia antimicrobiana".
2. "Las concentraciones de PCT pueden ser utilizadas para la toma de decisiones respecto a la retirada de la terapia empírica en pacientes con sospecha inicial de sepsis pero con una evidencia clínica limitada posterior de infección".

Por tanto, en la práctica clínica actual la PCT es el biomarcador más útil en el diagnóstico de la infección, la valoración de la severidad, la toma de decisiones respecto a la instauración del tratamiento antibiótico y la monitorización de la respuesta al mismo, siendo además una herramienta útil en el desescalaje antibiótico [102].

Citoquinas

Las citoquinas son moléculas que han sido ampliamente investigadas como biomarcadores de sepsis, dado que son importantes mediadores en la fisiopatología de esta; sin embargo, sus niveles sanguíneos también se incrementan en numerosas condiciones inflamatorias no infecciosas: cirugía, trauma, enfermedades autoinmunes, etc. Esta falta de especificidad, junto con su cinética, alcanzando sus valores máximos a las 2-3 horas (Figura 20), su corta semivida plasmática y su baja estabilidad biológica suponen una limitación para su uso en el diagnóstico de la sepsis [65].

La disponibilidad de la tecnología “*multiplex*” ha permitido la medida simultánea de distintas citoquinas en la misma muestra. Utilizando dicha tecnología Ojeda y cols. demostraron que la IL-6, IL-8 e IL-10, así como un *score* basado en las tres, fueron las únicas citoquinas que se comportaron como predictores independientes de mortalidad precoz y a los 28 días en el análisis multivariante después de ajustar por la escala APACHE II [103]. Estos resultados confirmaron los hallazgos de estudios previos [104–107]. En el estudio reciente de Ríos y cols. el cambio de la concentración de IL-6 entre el ingreso y el día 5 demostró un rendimiento significativo como predictor de mortalidad, similar al de la PCT [108].

También otros mediadores inflamatorios, importantes en la respuesta tardía de la infección severa, como la proteína HMGB-1 y el factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) son indicadores de gravedad y predictores del pronóstico en pacientes con sepsis [109–111].

1.4.3 Biomarcadores de infección emergentes

1.4.3.1 Reactantes de fase aguda

Proteína fijadora de lipopolisacáridos (LBP)

La proteína fijadora de lipopolisacáridos (LBP) es un reactante de fase aguda de síntesis hepática que forma un complejo con los LPS; dicho complejo actúa como señal para la producción final de citoquinas y otros mediadores proinflamatorios [140]. Sin embargo, en la actualidad su medida parece carecer de valor en el diagnóstico de sepsis [141,142].

Respecto a su valor como factor pronóstico en pacientes críticos con sepsis grave/shock séptico, nuestro grupo recientemente publicó un estudio en el que la determinación al ingreso de LBP y su aclaramiento en las primeras 48 horas no demostraron utilidad para predecir mortalidad hospitalaria [112]. Tampoco la medida al ingreso demostró ser útil como predictor de mortalidad en el estudio de Mierzchala y cols. [113]. En el reciente estudio de Djordjevic y cols. [114] no se observaron diferencias en las concentraciones seriadas durante los primeros 3 días de ingreso en la UCI de LBP entre pacientes críticos fallecidos y no fallecidos, mostrando en ambos casos una dinámica similar.

Pentraxina-3 (PTX-3)

La PTX-3 es una proteína secretora perteneciente a la familia de las pentraxinas largas, incluida en la superfamilia de las pentraxinas, reconocidas como componentes clave de la inmunidad innata humoral [115], y que es secretada por distintos tipos celulares, incluyendo neutrófilos polimorfonucleares, en respuesta a señales proinflamatorias como la IL-1 y el TNF α ; así, la PTX-3 juega un papel esencial en las fases precoces de la inflamación y sus niveles aumentan de forma rápida en condiciones inflamatorias, de forma similar a otros reactantes de fase aguda [116]. Precisamente esta característica limita, al igual que en el caso de la PCR, su utilidad como marcador diagnóstico de infección, dado que sus valores aumentan en una amplia variedad de situaciones inflamatorias no asociadas a infección [117].

Altos niveles de PTX-3 se asocian a un peor pronóstico en una amplia variedad de enfermedades asociadas a una condición inflamatoria [118]. En pacientes con infección y sepsis los resultados son controvertidos. En el contexto

del SU, la medida inicial de PTX-3 en pacientes con sospecha de infección es un factor predictor de las formas más graves de sepsis y de mortalidad [119]. En pacientes críticos, en el estudio de Mauri y cols. los valores de PTX no fueron diferentes entre los pacientes que fallecieron y los que no, pero los primeros sí presentaron unos niveles persistentemente elevados en los primeros 5 días, hallazgo que no describen para la PCR, IL-6 y TNF- α , siendo el cambio o delta entre las determinaciones de los días 5 y 1 útil para predecir la mortalidad [120]. En otros estudios, la PTX-3 al ingreso fue un factor predictor independiente de mortalidad a los 28 días [121,122]. En el estudio *Albumin Italian Outcome Sepsis* (ALBIOS), recientemente publicado, los cambios de su concentración en los primeros días, pero no los niveles valorados de forma aislada, fueron predictores independientes de mortalidad [123]. La revisión sistemática de Liu y cols. concluye que la medida de PTX-3 es un marcador pronóstico prometedor tanto en pacientes críticos como en el subgrupo de pacientes con infección [117].

1.4.3.2 Receptores de superficie celular y formas solubles

La sepsis se inicia como consecuencia del reconocimiento por el hospedador de los PAMPs y DAMPs y se caracteriza por la activación de patrones de señalización inflamatoria. Un gran número de receptores localizados en la superficie celular y a nivel intracelular están disponibles para el reconocimiento de estas moléculas. En los últimos años algunas de las formas solubles de estos receptores, presentes en la circulación sanguínea, han sido evaluadas como biomarcadores de infección/sepsis.

Presepsina

El antígeno de diferenciación, expresión procedente del inglés *cluster of differentiation* (CD), 14 es una glicoproteína expresada en la superficie de la membrana (mCD14) de diferentes subtipos celulares que sirve como receptor de alta especificidad para el complejo formado por los LPS, componente de la pared celular de las bacterias gram negativas, y la LBP, o para agentes de superficie de bacterias gram positivas, y a través del cual activa una cascada proinflamatoria e inicia la reacción de respuesta del huésped frente a la infección [124]. El CD14 también se encuentra circulante como fracción soluble, a partir de la cual y por

acción de proteasas, se genera una forma truncada (sCD14 subtipo), denominada presepsina (Figura 23) [125].

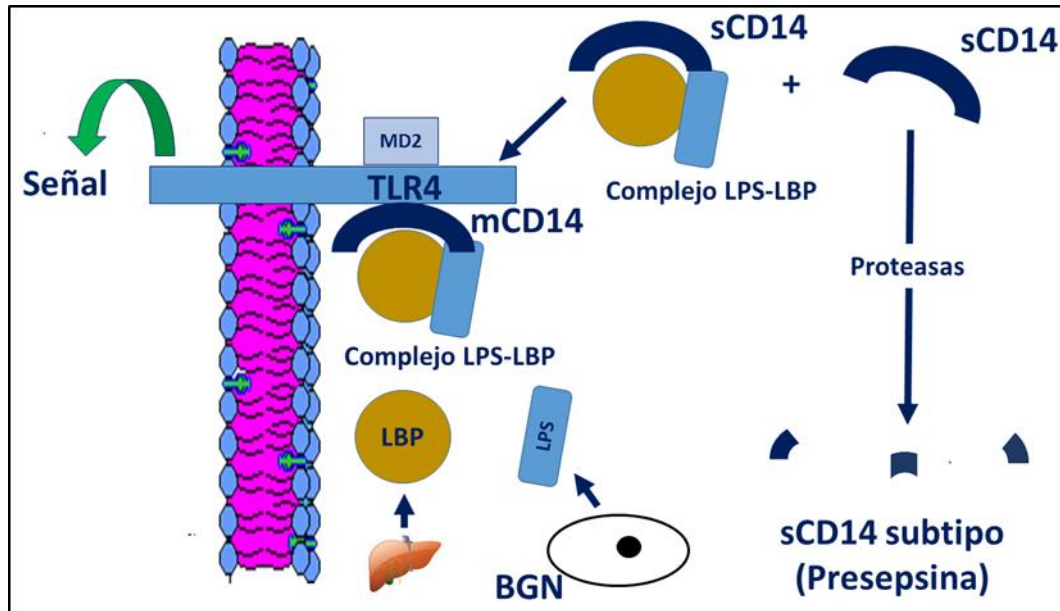


Figura 23. Mecanismo de secreción de la presepsina.

Adaptado de [126]. BGN: bacteria gram negativo; mCD14: CD14 de membrana; sCD14: fracción soluble CD14; sCD14-ST: fracción soluble CD14 subtipo (Presepsina); LPS: lipopolisacárido; LBP: proteína fijadora de LPS; TLR4: toll-like-receptor 4; MD2: Co-proteína of TLR4.

Diversos estudios han evaluado la utilidad diagnóstica y pronóstica de la presepsina en el paciente crítico con sepsis. En el reciente estudio de Ali y cols. [126] la presepsina mostró un rendimiento similar al de la PCT y superior al de la PCR para el diagnóstico de sepsis. Como predictor de mortalidad, las concentraciones de PCT y presepsina al ingreso presentaron un alto rendimiento, superior al de la PCR y la escala APACHE II; además, las concentraciones seriadas en los días 1, 3 y 7 fueron también significativamente más altas en los pacientes que finalmente fallecieron. Sin embargo, dicho estudio presentó limitaciones en su diseño, ya que sólo aquellos pacientes con bacteriemia fueron clasificados como sépticos. En nuestra experiencia, la medida al ingreso de presepsina en pacientes con sospecha de infección atendidos en un SU fue inferior al de la PCT y similar al de la PCR (AUC ROC: 0,755) para la detección de infección [127].

En el estudio de Behnes y cols. [128], incluyendo pacientes críticos con SRIS, entre los que aquellos con sepsis grave/shock séptico constituían el grupo más numeroso, los niveles de presepsina e IL-6, medidos en los días 1, 3 y 8, fueron significativamente más altos en los pacientes que finalmente fallecieron, hallazgo no descrito para la PCT y la PCR; sin embargo, el rendimiento para predecir mortalidad a corto y largo plazo, aunque significativo, fue moderado y similar al de las escalas SOFA y APACHE II. Más recientemente, Yu y cols. [129] han concluido que la cinética de la presepsina es superior a la de la PCT como marcador pronóstico de mortalidad precoz y tardía en pacientes con sepsis grave. En el estudio de Masson y cols. [130] la medida de presepsina al ingreso y seriada fue la única variable con valor pronóstico independiente de la mortalidad en UCI y a los 28 días, con un rendimiento superior al de la PCT. Estos hallazgos no han sido confirmados en el estudio reciente de Ríos-Toro y cols. [108], en el que no se observaron cambios significativos en las medidas seriadas de la concentración de sCD14 entre los pacientes fallecidos y aquellos que no fallecieron.

Soluble Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1)

Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) es una inmunoglobulina con función de receptor que se expresa de forma específica en la superficie de los monocitos y neutrófilos [131], cuya forma soluble (sTREM-1), denominada fracción soluble del receptor de activación mieloide-1, aumenta en la circulación en el curso de los procesos infecciosos [132]. Su utilidad como marcador pronóstico es controvertida. En el estudio de Phua y cols. [133] su rendimiento fue inferior al de la PCT [133]. En el estudio más reciente de Li y cols. [134] las concentraciones séricas al ingreso de sTREM-1 y otros biomarcadores como la IL-6 y la PCT fueron significativamente más altas en los pacientes que finalmente fallecieron, con AUC ROC para predecir mortalidad a los 28 días de 0,856, 0,792 y 0,731, respectivamente, pero inferiores a las de las escalas SOFA y APACHE II. En el análisis de regresión logística multivariante sólo sTREM-1, PCT y SOFA fueron predictores independientes de mortalidad. En el análisis de la cinética, los niveles de sTREM-1, IL-6 y PCT demostraron una tendencia descendente significativa en los pacientes no fallecidos y ascendente en los pacientes fallecidos, de forma similar a los hallazgos descritos por otros autores [107,135]. También recientemente Charles y cols. han identificado los niveles de s-TREM como predictor independiente de mortalidad intra-UCI, pero el rendimiento expresado como AUC

fue bajo (0,64), similar al de la PCT (0,62) e inferior al de las escalas SOFA (0,86) y SAPS 3 (0,78) [136]. En el estudio de Ríos-Toro y cols. [108], aunque s-TREM fue el único biomarcador asociado de forma significativa a las escalas APACHE II y SOFA, ni sus concentraciones al ingreso ni los cambios durante el ingreso fueron diferentes entre fallecidos y no fallecidos.

Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR)

El sistema activador del plasminógeno tipo uroquinasa (uPA) contiene en su estructura un receptor, denominado receptor del sistema activador del plasminógeno tipo uroquinasa (uPAR), que se expresa en distintos tipos celulares, incluyendo los neutrófilos polimorfonucleares, linfocitos, macrófagos, ciertas células tumorales y células del endotelio vascular [137]. uPAR y su ligando uPA están implicados en numerosas funciones inmunológicas, incluyendo la migración celular, adhesión, angiogénesis y proliferación celular. Después de la escisión de su ligando desde la superficie celular, la forma soluble de uPAR, denominada suPAR, puede ser detectada en la sangre y otros líquidos biológicos, de forma que la inflamación secundaria a la activación del sistema inmune de origen diverso, incluyendo la infección, provoca un incremento de sus concentraciones en los líquidos biológicos, por lo que podría ser considerado un marcador inespecífico de la presencia, severidad y pronóstico de enfermedad [138]. Probablemente por este motivo los resultados sobre su valor diagnóstico son controvertidos, con autores que concluyen que este biomarcador presenta un bajo rendimiento diagnóstico para identificar pacientes con sepsis [139,140] y otros en los que suPAR presentó un buen rendimiento, que aumentaba en combinación con la PCT, para distinguir SRIS de sepsis [141].

Dado que los niveles de suPAR reflejan la severidad de la enfermedad, podrían estar asociados a un peor pronóstico en procesos infecciosos y no infecciosos, incluyendo la enfermedad cardiovascular (ECV) [142–144]. En pacientes críticos, también los resultados son controvertidos. Así, en el estudio de Donadello y cols. suPAR fue un buen marcador pronóstico de mortalidad tanto en la población general como en el subgrupo de pacientes con sepsis [140], conclusión similar a la del meta-análisis de Backes y cols. [145].

Expresión de CD 64 en los neutrófilos

La expresión del antígeno CD64 en los neutrófilos ha sido evaluada como biomarcador de infección y sepsis en los últimos años. Dicho antígeno actúa como receptor de alta afinidad para la fracción Fc de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina G, actuando como mediador de la fagocitosis. A diferencia de los monocitos, en los neutrófilos no activados su expresión en la membrana es muy baja y aumenta notablemente como consecuencia de la activación por citoquinas pro-inflamatorias, alcanzando niveles diez veces superiores a los que se observan en ausencia de dicha activación, lo que supone que tenga una buena capacidad para la discriminación de los neutrófilos activados [146].

Son varias las características que hacen que CD64 pueda ser un buen biomarcador de infección: su expresión en los neutrófilos no activados es baja y se incrementa tras la activación en un corto período de tiempo, retornando rápidamente a sus valores basales al desaparecer el estímulo; además, es una magnitud relativamente estable en sangre y se requiere un volumen pequeño de muestra para su determinación [146]. Sin embargo, presenta como principal limitación la necesidad de técnicas difícilmente utilizables en un laboratorio de urgencias, como es la citometría de flujo.

La expresión de CD64 en los neutrófilos es un marcador válido para el diagnóstico de sepsis [146,147], también en el paciente crítico [148,149], siendo útil la monitorización de sus niveles para valorar la idoneidad del tratamiento antibiótico [148] y la severidad de la infección [150], aunque estudios recientes cuestionan su valor pronóstico en pacientes críticos [150] y con NAC [151].

1.4.3.3 Otros biomarcadores

Fracción media de la proadrenomedulina (MR-proADM)

La adrenomedulina (ADM) es una hormona peptídica identificada por primera vez en 1993 en extractos de un feocromocitoma [152] y que se sintetiza en forma de preprohormona o preadrenomedulina, formada por 185 aminoácidos, que por liberación del péptido señal da lugar a la proadrenomedulina. Esta está formada por 3 péptidos vasoactivos: la adrenomedulina (ADM), la fracción aminoterminal de la proadrenomedulina (PAMP) y la fracción carboxiterminal o

adrenotensina y una región sin función conocida, la fracción media de la proadrenomedulina (MR-proAMP) (Figura 24) [153].

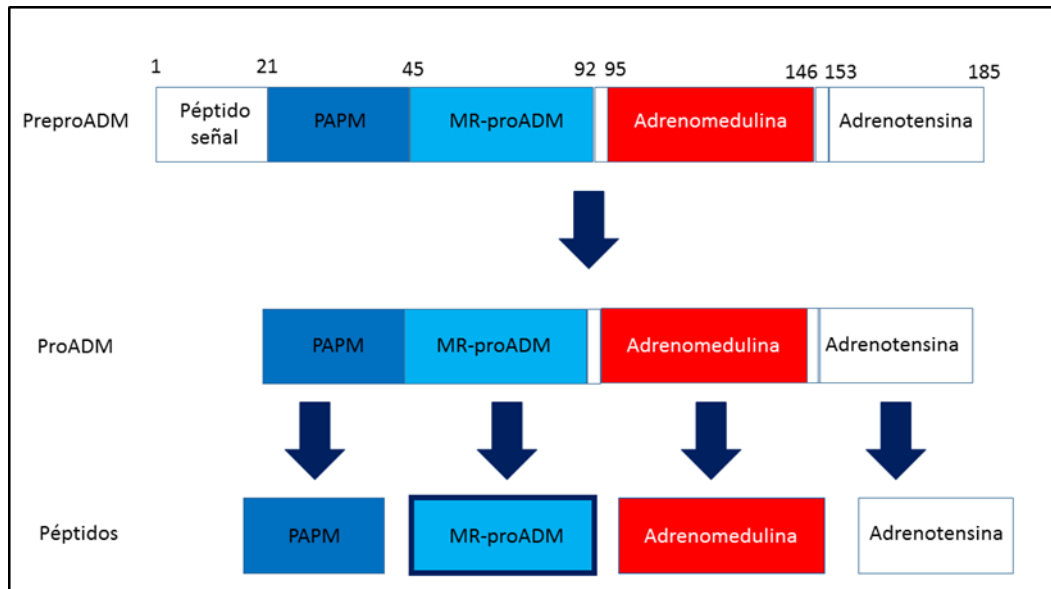


Figura 24. Secuencia de síntesis de MR-proAMP..

Adaptado de [154]. PAMM: Fracción aminoterminal de la proadrenomedulina; MR-proADM: Fracción media de la proadrenomedulina

La ADM presenta una amplia distribución tisular y se ha descrito un incremento de sus niveles asociados a la enfermedad infecciosa [154,155] y otras enfermedades, como la patología cardiovascular [156] o la cirrosis [157]. Sin embargo, su posible utilidad como biomarcador presenta limitaciones derivadas de su corta vida media, la unión a proteínas plasmáticas y su inestabilidad. Es por ello por lo que se recurre a la medida de la fracción MR-proAMP (45-92), que presenta una mayor estabilidad y se sintetiza en cantidades estequiométricas, por lo que sus niveles son una medida indirecta de los de la adrenomedulina [158], aunque recientemente una técnica de inmunoanálisis ha sido desarrollada para la medida de la forma biológicamente activa de AMP o forma amidada [159].

En el ámbito de la enfermedad infecciosa, la utilidad principal de la MR-proAMP es como biomarcador para establecer el pronóstico en pacientes con NAC y en pacientes críticos con sepsis grave y shock séptico.

En los SU de nuestro país, el foco respiratorio es la localización principal de infección, representando la NAC un 29,4% del total de la patología infecciosa

respiratoria [1]. MR-proADM es un marcador útil como predictor independiente de complicaciones asociadas y de mortalidad a corto y largo plazo [160–164], mejorando su capacidad predictiva en combinación con escalas como CURB-65 o PSI [165,166]; precisamente esta característica puede ser útil para la toma de decisiones sobre la necesidad de ingreso o tratamiento ambulatorio de pacientes con NAC [167]. Este valor ha sido también confirmado en pacientes con sepsis grave/shock séptico por esta causa [168].

En el paciente crítico, la medida de MR-proADM es útil para el diagnóstico de sepsis [169] y su valor pronóstico es controvertido, con estudios que confirman su utilidad como predictor de mortalidad en UCI [170], con un rendimiento superior al de marcadores como la PCR y la PCT y similar al de las escalas APACHE II y SAPS II, hallazgo no confirmado por Suberviola y cols. [171] y Valenzuela y cols. [169]. Sin embargo, el estudio reciente de Ojeda y cols. ha encontrado que la medida de MR-pro-AMP en las primeras horas tras el ingreso en UCI es el mejor marcador de mortalidad y además este rendimiento no se modifica por el grado de disfunción orgánica [172] ni por la etiología ni la fuente de infección [173]. Otros estudios han sugerido que la medida seriada de MR-proADM y su aclaramiento plasmático puede ser más útil como marcador pronóstico. En el estudio de Ojeda y cols., la medida seriada de MR-proADM durante la primera semana de ingreso presentó mayor valor pronóstico que otros biomarcadores y se mantuvo en las determinaciones seriadas [174]. En el estudio de Valenzuela y cols. [169], fue la medida al quinto día y su aclaramiento el marcador con mayor rendimiento para predecir mortalidad a medio plazo. También la cinética de la forma biológicamente activa de la adrenomedulina o bio-ADM, en los primeros 7 días, ha demostrado en un estudio publicado recientemente ser un fuerte predictor de mortalidad [175].

Copeptina

La hormona antidiurética o arginina-vasopresina es una de las principales hormonas liberadas por el eje hipotálamo-hipofisario durante situaciones de estrés. Sin embargo la medida de dicha hormona presenta limitaciones derivadas de su inestabilidad, su secreción pulsátil y su rápido aclaramiento plasmático [176]. La vasopresina es secretada en forma de pre-prohormona (pre-provasopresina), formada por un péptido señal, la vasopresina, la neurofisisina y la fracción carboxi-

terminal o copeptina (Figura 25), producida de forma equimolar a la vasopresina, más estable en la circulación y fácilmente medible. Por ello, la medida de copeptina refleja de forma indirecta la secreción de esta hormona y se comporta como un marcador indicador de la respuesta orgánica ante situaciones de estrés endógeno, por lo que sus niveles se asocian al pronóstico en enfermedades como la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), la sepsis y el accidente cerebrovascular, dada la correlación positiva entre el nivel individual de *stress* y la magnitud del factor estresante, es decir, la gravedad de la enfermedad [177].

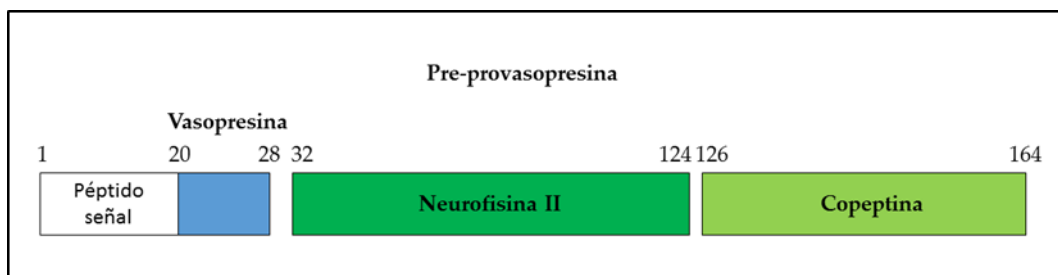


Figura 25. Estructura de la pre-provasopresina.

Adaptado de [179].

En el contexto del paciente crítico, Morgenthaler y cols. [178] demostraron que los valores de copeptina al ingreso en UCI eran mayores en pacientes con sepsis que en aquellos con SRIS de causa no infecciosa, y además aumentaban de forma significativa con la severidad de la sepsis, alcanzando los valores más elevados en aquellos con shock séptico. Además la concentración del marcador fue significativamente más alta en los pacientes que finalmente fallecieron, con un rendimiento, similar al de la PCT y las escalas SOFA y APACHE para predecir mortalidad. Resultados similares han sido recientemente descritos tanto en el contexto de un SU [179] como en el de una UCI [180].

Endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1)

La función como barrera del endotelio vascular es un componente integral de la respuesta a la sepsis. En condiciones fisiológicas el endotelio vascular sirve como superficie anticoagulante que regula el paso entre la sangre y los tejidos de numerosos componentes de la microcirculación. La sepsis induce profundos cambios en el endotelio, que pasa a un estado procoagulante, de forma que ya en las fases precoces de la sepsis, y especialmente del shock séptico, la rotura de esta

barrera es la causa de la extravasación de líquidos y del reclutamiento y extravasación de células inflamatorias y numerosas moléculas [17] (Figura 26), entre las cuales algunas han sido evaluadas como marcadores de sepsis, como ESM-1 o endocan, una glicoproteína soluble que puede ser detectada en la sangre y que es expresada en la superficie de la célula endotelial a nivel renal y pulmonar [181].

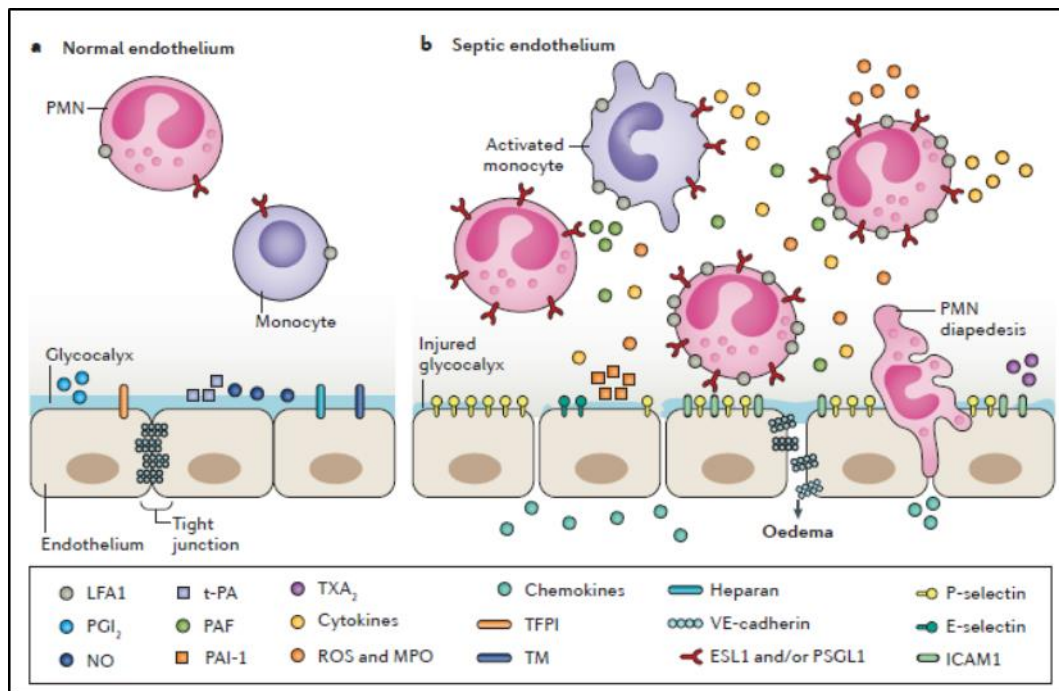


Figura 26. Cambios del endotelio vascular en respuesta a la inflamación durante la sepsis.

Tomado de [17]. ESL1: E selectin ligand 1; ICAM1: intercellular adhesion molecule 1; LFA1: lymphocyte function-associated antigen 1; MPO: myeloperoxidase; NO: óxido nítrico; PAF: platelet-activating factor; PAI-1: plasminogen activator inhibitor 1; PGI₂: prostaglandin I₂; PMN: polymorphonuclear leukocyte; PSGL1: P-selectin ligand 1; ROS: reactive oxygen species; TFPI: tissue factor pathway inhibitor; TM: thrombomodulin; t-PA: tissue plasminogen activator; TXA₂: thromboxane A₂; VE: vascular endothelial.

En el estudio de Mihajlovic y cols. la concentración de endocan en el día 1 fue significativamente más elevada en pacientes con disfunción orgánica al ingreso, de forma similar a la de otras magnitudes de la coagulación, como los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activado, así como en aquellos pacientes que desarrollaron síndrome de disfunción multiorgánica (SMDO) durante la

estancia en UCI y en aquellos que fallecieron. Aunque el rendimiento de endocan fue superior al de biomarcadores como la PCR y la PCT, no mejoró el de las escalas APACHE II y SOFA [182].

Más recientemente, Pauly y cols. demostraron que en pacientes con sepsis grave y shock séptico la medida de endocan en las primeras 24 horas de estancia en la UCI era una variable predictora independiente de mortalidad a medio y largo plazo, con un riesgo aumentado en los pacientes con concentraciones más elevadas del marcador, aunque el rendimiento fue moderado, no mejorando con la medida seriada, y no mejoró el de las escalas APACHE II y SOFA [183].

ADN circulante

Diversos estudios sugieren que el ADN circulante, procedente de la necrosis y apoptosis celular, puede tener valor pronóstico en una amplia variedad de patologías: infarto de miocardio [184], cáncer [185], accidente cerebrovascular [186]. También en la sepsis el posible valor pronóstico del ADN circulante ha sido investigado [187–190].

En el estudio de Dwivedi y cols. [190] el ADN circulante demostró un elevado rendimiento para predecir la mortalidad en UCI y hospitalaria de pacientes con sepsis grave. Además los perfiles durante la estancia en UCI de las medidas seriadas de ADN circulante entre fallecidos y no fallecidos no mostraron ningún tipo de solapamiento. Sin embargo las limitaciones técnicas para este tipo de determinación, que requiere la extracción previa de ADN, dificultan su incorporación a la práctica clínica. Utilizando una metodología que no requiere dicha extracción y la amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa para la cuantificación de ADN circulante al ingreso en UCI, este demostró un rendimiento superior al de la escala APACHE II y la PCT para la predicción de mortalidad hospitalaria y a los 28 días [191].

1.5 OTROS MARCADORES BIOLÓGICOS CON UTILIDAD PRONÓSTICA EN PACIENTES CON SEPSIS

Lactato

A diferencia de la PCT o la PCR, el lactato no es un biomarcador de infección y/o inflamación y por lo tanto tradicionalmente no ha sido utilizado como herramienta para el diagnóstico de sepsis, aunque un nivel ≥ 2 mmol/L es considerado como criterio diagnóstico de shock séptico en la reciente definición Sepsis-3 [12].

Tradicionalmente la producción de lactato se ha considerado como la consecuencia de la respiración anaeróbica en condiciones de hipoperfusión [192], por lo que la concentración de lactato en sangre sería el mejor marcador de hipoxia tisular [193] y su magnitud reflejaría la gravedad de la hipoperfusión, que contribuye a la disfunción orgánica [194], aunque su incremento puede ser debido también a otros mecanismos [195]; así, el estado hipermetabólico con aumento de la glicolisis asociado a la sepsis contribuiría al incremento de la concentración de lactato [196]. En cualquier caso, y con independencia de su origen, los valores elevados de lactato están asociados a un peor pronóstico en el paciente crítico [197], incluyendo el subgrupo de pacientes con sepsis [197–199] y la normalización de sus niveles es uno de los objetivos de la reanimación inicial [15].

En condiciones normales, la concentración de lactato en sangre es de $1,0 \pm 0,5$ mmol/L, considerándose una concentración inferior a 2 mmol/L como normal en pacientes críticos [200], aunque incluso concentraciones de lactato al ingreso en el intervalo de referencia se han asociado con una mayor tasa de mortalidad hospitalaria [200], hallazgo no confirmado por otros estudios [201]. Algunos recomiendan utilizar como factor predictor el aclaramiento o *clearance* de lactato, definido como el descenso de la concentración de lactato tras el tratamiento respecto a la concentración inicial [202], pero es difícil proporcionar recomendaciones sobre la velocidad de descenso de la concentración de lactato, los tiempos adecuados para la extracción de la muestra y el punto de corte más útil para identificar los pacientes con mayor riesgo de mortalidad [197]; así, Puskarich y cols. concluyeron que la normalización del lactato en las primeras 6 horas es el predictor más fuerte de supervivencia, superior al aclaramiento del 50% y del 10% [203], pero en el estudio de Lee y cols. fue la medida a las 6 horas la variable con

mayor capacidad para predecir mortalidad a los 28 días, superior a la del lactato al ingreso o al aclaramiento en las 6 primeras horas [204]. Otros autores han descrito que un aclaramiento de lactato $\geq 10\%$ en las primeras 6 [205] o 24 horas [206] se asocia a una mayor supervivencia. La revisión reciente de Vincent y cols. sugiere que la medida repetida cada 12 horas puede ser útil como predictor de supervivencia [197].

Bilirrubina

En el paciente crítico elevaciones moderadas de la concentración sérica de bilirrubina se asocian a una mayor tasa de mortalidad, hallazgo recientemente descrito por Pierrakos y cols., que, excluyendo pacientes con una causa obvia responsable del aumento de bilirrubina, han demostrado que incluso un aumento moderado (> 1 mg/dL) de bilirrubina se asociaba a una mayor tasa de mortalidad.

Estudios recientes en pacientes con sepsis grave han demostrado que la hiperbilirrubinemia es un marcador independiente asociado a un incremento del riesgo de mortalidad y otros eventos (tiempo de estancia, mayor uso de terapia con drogas vasopresoras e incremento de la duración de la ventilación mecánica). Así, en el estudio de Patel y cols. concentraciones séricas de bilirrubina entre 1,1 y 2 mg/dL y superiores a 2 mg/dL mostraron una asociación significativa con la mortalidad [207], resultados confirmados por Nunes y cols. [208] para una concentración sérica de bilirrubina $\geq 1,2$ mg/dL. De hecho, la evaluación de la función hepática mediante la medida de la concentración sérica de bilirrubina está incluida en el cálculo de escalas de disfunción orgánica como el SOFA (Tabla 4).

Biomarcadores de función cardíaca

Isoformas cardíacas de la troponina

Las troponinas cardíacas son el marcador diagnóstico y pronóstico de elección en el síndrome coronario agudo [209]. Sin embargo, sus concentraciones pueden incrementarse en otras condiciones tanto cardíacas como no cardíacas, incluyendo la sepsis. En pacientes con diagnóstico de sepsis en un SU, Wilhelm y cols. describieron que un 62,9% de los pacientes presentaron un incremento de la concentración de troponina T ultrasensible (TnT us), siendo aún superior este porcentaje en pacientes con sepsis grave o shock séptico [210]. Al igual que en otras patologías como la enfermedad renal crónica (ERC) o la ICC, un incremento de

troponina en pacientes con sepsis es un marcador pronóstico de mortalidad, como concluyen diferentes estudios [211] y meta-análisis [212,213].

Péptidos natriuréticos de tipo B

Los péptidos natriuréticos de tipo B se han convertido en una herramienta de laboratorio con importantes repercusiones en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de pacientes con sospecha o presencia de ICC. En presencia de elevadas concentraciones de péptidos natriuréticos y ausencia de signos de IC, siempre debe considerarse la posibilidad de un estado de estrés cardiovascular grave no atribuible a IC, por ejemplo sepsis o tromboembolismo pulmonar [214]. La literatura muestra que un incremento de los péptidos natriuréticos de tipo B es un factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis [211,215].

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) es una proteína de la familia de las lipocalinas cuya principal utilidad es como marcador precoz de daño renal agudo [216–218]. El SRIS y la sepsis son condiciones asociadas a un aumento de las concentraciones séricas de NGAL [219]. Estudios recientes han demostrado que NGAL en pacientes críticos con sepsis grave/shock séptico es un marcador pronóstico del desarrollo de disfunción multiorgánica y mortalidad, incluso después de ajustar por la función renal, aunque el rendimiento sólo fue moderado (AUC: 0,6385) [220].

Magnitudes del hemograma

El hemograma es una prueba disponible en todos los laboratorios que aporta gran cantidad de información al clínico en la evaluación de un paciente. Diversos estudios sugieren el valor pronóstico de algunos de los parámetros incluidos en el hemograma:

Recuento de neutrófilos

Los leucocitos polimorfonucleares juegan un doble papel en la sepsis. Por un lado, median en la actividad antimicrobiana, y por otro contribuyen al desarrollo del fallo multiorgánico [221]. En el estudio de Bermejo-Martín y cols. el recuento de neutrófilos fue un marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con shock séptico, de forma que aquellos con un recuento inferior a 7.226 células/mm³

presentaron un riesgo de muerte casi dos veces superior al de pacientes con un recuento superior a dicha cifra [222]. El recuento de otras subpoblaciones leucocitarias no tuvo una asociación significativa con la mortalidad, no confirmándose los resultados previos de otros autores para células como los eosinófilos [223].

Formas inmaduras de los neutrófilos

La tecnología de algunos analizadores hematológicos basados en la citometría de flujo ha permitido la aparición de nuevos parámetros relacionados con el leucograma. Es el caso del *Delta neutrophil index* (DIN), que corresponde a la fracción de granulocitos inmaduros (GI) que proporciona el analizador ADVIA 2120 (Siemens Healthcare Diagnostics) [224] y cuya correlación con el recuento manual de granulocitos inmaduros ha sido previamente demostrada [225], o el recuento absoluto y porcentual de GI de los analizadores Sysmex [226].

El recuento porcentual de GI presenta una mejor correlación con la presencia de infección y la bacteriemia que el recuento de leucocitos, y similar al recuento absoluto de neutrófilos; por ello, algunos autores han propuesto su inclusión junto a otros biomarcadores en algoritmos para la predicción de infección [227] o como marcador precoz de sepsis [228]. En el estudio de Park y cols., incluyendo pacientes críticos con sepsis, DIN fue significativamente más alto en pacientes con sepsis grave/shock séptico, con un elevado rendimiento para identificar este grupo de pacientes, y mostró una asociación significativa con las escalas SOFA y SAPS 3.

Respecto a su valor pronóstico, el estudio de Seok y cols. mostró que el DIN era un predictor independiente de mortalidad en pacientes con sepsis y sepsis grave [229], hallazgo similar al encontrado recientemente por Hwang y cols. para el cociente DIN/albúmina al ingreso [230].

Recuento de plaquetas e índices relacionados

El recuento de plaquetas es una de las variables incluidas en algunas de las escalas de disfunción orgánica (Tabla 4). La trombocitopenia es un hallazgo común en pacientes con sepsis grave [231], aunque su valor como predictor de riesgo de mortalidad es controvertido; así en pacientes en UCI un estudio reciente ha concluido que una trombocitopenia $< 100.000/\text{mm}^3$ en el primer día se asocia a un incremento del riesgo de mortalidad [232]. Este dato no ha sido confirmado en el estudio de Guclu y cols. [231] y de Oh y cols. [233], en los que el recuento seriado

de plaquetas en las primeras 72 horas no fue diferente entre supervivientes y no supervivientes. Algunos investigadores han centrado su interés en otros parámetros relacionados con las plaquetas, como la amplitud de distribución plaquetaria (ADP), como índice de variabilidad del tamaño de las plaquetas [234], y el volumen plaquetario medio (VPM), que describe el tamaño medio de las plaquetas y es un marcador tanto de la función como de activación de las mismas [235,236]. Un reciente meta-análisis ha concluido que aunque el VPM inicial no es útil en el pronóstico de pacientes críticos, sí que lo sería su medida a partir de las 72 horas [237], dato confirmado en pacientes con sepsis grave/shock séptico por Kim y cols.[238], que en un estudio prospectivo concluyen que el cambio del VPM en las primeras 72 horas fue un predictor independiente de mortalidad. En el estudio de Oh y cols. [233], la medida inicial aislada del recuento de plaquetas y del VPM no predijo mortalidad a los 28 días en pacientes con diagnóstico de sepsis grave/shock séptico atendidos en un SU. Sin embargo, el ratio VPM/recuento de plaquetas inicial y al primer día si predijeron dicho evento. En el mismo estudio el cociente entre el ADP y el recuento de plaquetas al ingreso y al primer día también presentaron un alto rendimiento para predecir mortalidad.

Amplitud de distribución eritrocitaria (ADE)

La amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) es un índice de la heterogeneidad de los hematíes (anisocitosis) usado junto a otros índices eritrocitarios para el diagnóstico diferencial de la anemia. Diversos estudios han demostrado el valor pronóstico del ADE en pacientes con IC [239], IAM [240], tromboembolismo pulmonar [241], neumonía [242] o parada cardíaca [243], aunque el mecanismo de la asociación entre un incremento del ADE y la mortalidad es desconocido.

Esta asociación ha sido también descrita en el paciente con sepsis grave o shock séptico. En el estudio de Jo y cols. [244], en pacientes con sepsis grave o shock séptico atendidos en un SU hospitalario, el valor del ADE fue significativamente más alto en los pacientes que fallecieron y la mortalidad fue significativamente mayor en aquellos con ADE al ingreso igual o superior al 14%. De forma similar, un incremento del ADE en las primeras 72 horas respecto al valor al ingreso se ha asociado significativamente con una mayor incidencia de eventos adversos, de forma que la combinación del valor al ingreso y cambios en el ADE es un marcador

pronóstico independiente de mortalidad en estos pacientes [245]. También en el contexto del paciente crítico el ADE ha demostrado su valor predictivo de mortalidad [246].

1.6 PANCREATIC STONE/REGENERATING PROTEIN (PSP/REG)

La caracterización de proteínas que formaban parte de la estructura de los cálculos presentes en los ductus pancreáticos asociados a la pancreatitis litiásica crónica fue el origen de la identificación en 1979 de una proteína denominada *pancreatic stone protein* (PSP) [247]. Análisis posteriores demostraron que esta proteína era un fragmento procedente de una proteína secretada por el páncreas de un tamaño ligeramente superior (16 kDa) [248]. El término "*pancreatic stone protein*" fue reservado para esta proteína, mientras que el fragmento inicialmente identificado fue denominado "*pancreatic thread protein*" [249]. En 1988, Terazono y cols. identificaron el gen que codifica una proteína de 16 kDa aislada en los islotes de ratas parcialmente depancreatizadas; esta proteína fue denominada *regenerating protein* (*reg*) por su presencia en los islotes regenerados y su ausencia en los animales control no depancreatizados [250]. Los estudios que posteriormente compararon la secuencia de aminoácidos de ambas proteínas revelaron que *reg* y PSP eran idénticas [251], por lo que algunos autores han sugerido la denominación de PSP/*reg* para esta proteína [252]. Un segundo grupo de moléculas, que incluye la *pancreatitis-associated protein* (PAP) y sus isoformas, pertenecen a la misma familia de proteínas [252].

Respecto al papel de esta proteína, las circunstancias en que *reg* fue identificada llevó a la conclusión de que se trata de una proteína promotora de la regeneración de los islotes del páncreas por inducción de la proliferación celular [250]. La búsqueda de una función para PSP llevó a la idea de que se trata de una proteína litoprotectora, que inhibe por tanto la formación de cálculos en el páncreas; así, en base a los hallazgos en estudios de inhibición de la formación de cristales de calcita, PSP fue red denominada como litostatina [253], aunque este posible papel ha sido cuestionado posteriormente [254,255]. Aunque el papel de PSP/*reg* y PAP/*reg III* permanece pendiente de aclarar, se ha propuesto su implicación como inductor de la agregación bacteriana, además de su posible

actividad citoprotectora y antimitótica y reguladora de la actividad inflamatoria [252].

PSP/*reg* es sintetizado principalmente en las células acinares, que responden incrementando la síntesis en la inflamación aguda [256] y crónica del páncreas [257] mientras que las células del ductus y de los islotes no parecen contribuir de forma significativa a la producción de esta proteína [252], como han confirmado diversos estudios de inmunohistoquímica, que confirman la ausencia de expresión de PSP/*reg* en las células de los islotes de páncreas sanos [258] y probablemente dicha expresión sólo se produzca en determinadas condiciones patológicas tales como las resecciones pancreáticas [252].

Pero además de la secreción por el páncreas, PSP/*reg* es también sintetizado en otras localizaciones, concretamente a nivel del cerebro y tracto gastrointestinal, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas [252], lo que ha llevado a su investigación en áreas tan diversas como la enfermedad de Alzheimer [259] o la patología digestiva [260].

Respecto a su posible utilidad como marcador de infección/sepsis, ésta se basa en su comportamiento como reactante de fase aguda [261], y por tanto como posible biomarcador de la respuesta sistémica e inespecífica del organismo ante una infección y/o inflamación., caracterizada por la síntesis por distintos subtipos celulares de mediadores como las citoquinas IL-1 e IL-6 o el TNF- α , que a su vez inducen la síntesis y secreción por el hígado de proteínas clásicamente utilizadas como biomarcadores de infección/inflamación, como la PCR, el amiloide A sérico (SSA), el fibrinógeno o la fracción C3 del complemento. Sin embargo, la síntesis de las proteínas de fase aguda no se limita al hígado, y así, en el páncreas se secretan las denominadas "*secretory stress proteins*" (SSPs) [257,262], entre las que se incluyen la PSP/*reg*. En un estudio realizado en pacientes post-traumáticos se confirmó el incremento de los niveles sanguíneos de PSP/*reg* en aquellos que finalmente desarrollaron infección o sepsis y que se une y activa los neutrófilos polimorfonucleares, confirmando su comportamiento como una proteína de fase aguda [263]. Desde entonces, el valor de PSP/*reg* como biomarcador de infección/sepsis ha sido estudiado en diferentes contextos.

En neonatos con sospecha de sepsis precoz, las concentraciones de PSP/*reg* fueron significativamente más elevadas en los recién nacidos con infección con un rendimiento diagnóstico elevado y superior al de la PCR [264]. En estudios previos,

la combinación de PCT y PSP/*reg* había demostrado ser la mejor combinación de biomarcadores para el diagnóstico de sepsis neonatal precoz [265].

En la patología infecciosa respiratoria, PSP/*reg* ha demostrado ser una herramienta útil para la identificación de la etiología bacteriana en pacientes con reagudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asociándose sus concentraciones al ingreso a un incremento de la mortalidad [266]. Por otro lado, en pacientes críticos con neumonía asociada a ventilación mecánica los valores de PSP/*reg* se asociaron al grado de disfunción orgánica y fueron predictores de mortalidad [267], pero su concentración en las primeras 48 horas no predijo el desarrollo de neumonía en pacientes con ventilación mecánica invasiva [268].

La medida de PSP/*reg* ha demostrado ser un biomarcador útil, con un rendimiento similar al de la PCT, para el diagnóstico de sepsis en pacientes atendidos en un SU con sospecha de infección, cuando la definición Sepsis-3 fue utilizada para la clasificación de los pacientes [269], y en el paciente crítico, en el que además su concentración estuvo asociada al grado de disfunción orgánica [270].

Respecto a su posible valor como biomarcador pronóstico, en el estudio de Gukasjan y cols. en pacientes críticos quirúrgicos con peritonitis, la medida de PSP/*reg* fue el marcador con mayor riesgo asociado de muerte, superior al de la PCT, la PCR y la IL-6 [271]. En pacientes críticos con sepsis grave y shock séptico, Que y cols. concluyeron que la medida al ingreso en UCI de PSP/*reg* fue el único biomarcador asociado con la mortalidad hospitalaria y aunque su rendimiento fue moderado, sin embargo, fue superior al de la PCT, PCR, IL-8 e IL-6 [272]. Este hallazgo ha sido recientemente confirmado por el mismo grupo [273], que además ha demostrado que el rendimiento aumenta cuando se asocian los biomarcadores (PSP/*reg* y PCT) con las escalas de gravedad y disfunción orgánica (APACHE II y SAPS II), mejorando el de la medida aislada del marcador o el cálculo aislado de las escalas. En población pediátrica con sepsis, la combinación de PCT, PCR y PSP/*reg* aumentó de forma significativa el rendimiento de la medida aislada de cada uno de los biomarcadores para predecir mortalidad [274].

2. HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

La sepsis es una de las principales causas de ingreso y de morbimortalidad en las UCI y su incidencia ha ido en progresivo aumento en los últimos años. Por ello, el diagnóstico adecuado y la identificación de los pacientes de alto riesgo es esencial, ya que va a posibilitar el inicio del tratamiento de forma precoz y la posibilidad de adaptación de forma específica y personalizada de dicho tratamiento en función de las circunstancias del paciente, así como la toma de decisiones relativas a la intensificación de la terapia o el alta del paciente hacia planta. Con este objetivo, el uso de las escalas de severidad y disfunción orgánica juega un papel esencial [58], pero su uso aislado para la toma de decisiones ha sido duramente criticado [57]. La disponibilidad de otras herramientas puede ser de gran valor para guiar las decisiones clínicas y optimizar los recursos sanitarios. En este sentido, numerosos biomarcadores con interés pronóstico han sido propuestos [75].

Los resultados obtenidos para la PCT, biomarcador de elección para guiar la terapia antibiótica [15], son controvertidos, especialmente en lo que hace referencia a su capacidad para aportar información independiente a la proporcionada por dichas escalas y a su rendimiento en función de la severidad de la enfermedad [172]. Por ello, es necesaria la búsqueda de nuevos biomarcadores que permitan establecer de forma fiable el pronóstico del paciente ingresado en UCI por sepsis y faciliten el proceso de toma de decisiones del clínico.

Estudios recientes demuestran que la medida en las primeras 24 horas (día 1) de la concentración sérica de PSP puede mejorar el rendimiento como factor predictivo de la PCT y que este valor predictivo aumenta cuando dicha medida se combina con la de PCT y las escalas de severidad [272,273]. Sin embargo, hasta la fecha ningún estudio ha valorado la posible utilidad de la medida seriada de PSP/reg y de su aclaramiento o *clearance*, concepto ya introducido y valorado para otros biomarcadores como la PCT [275], de forma que la demostración de la falta de aclaramiento del biomarcador en un determinado período de tiempo o un aclaramiento inferior a un determinado porcentaje, evaluado junto a otros datos, permitiría identificar al grupo de pacientes con un mayor riesgo de mortalidad.

En base a estos resultados previos se decidió evaluar el valor pronóstico de la PSP, medida al ingreso (día 1) del paciente y en los días 3, 4 y 7 de estancia, en pacientes ingresados en UCI por sepsis/shock séptico, comparado con la escala SOFA, calculada para la práctica asistencial en la UCI de nuestro hospital, y la PCT y la PCR.

La hipótesis principal de trabajo sería que los niveles en sangre del biomarcador PSP al ingreso o cambios en los mismos durante los primeros 7 días de estancia en la UCI, aislados o combinados con otros biomarcadores y escalas de gravedad y disfunción orgánica, permiten predecir de forma fiable el pronóstico del paciente crítico con sepsis/shock séptico, expresado como mortalidad a los 28 días. La confirmación de esta hipótesis atribuiría a dicho marcador una utilidad en el manejo de este tipo de paciente y su posible inclusión en los protocolos de atención al mismo.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Los objetivos del presente estudio fueron los siguientes:

1. Evaluar el rendimiento del biomarcador PSP/*reg*, medido al ingreso en la UCI, como factor predictor de mortalidad a los 28 días en pacientes críticos con sepsis y shock séptico y compararlo con el de otras herramientas habitualmente utilizadas en la práctica asistencial de las UCI, como la escala de disfunción orgánica SOFA y los biomarcadores lactato, PCR y PCT.

2. Valorar la influencia de la etiología y del foco de infección en las concentraciones iniciales de los biomarcadores.

3. Evaluar el rendimiento pronóstico de las medidas seriadas en los días 3 y 7 de estancia en la UCI como factor predictor de mortalidad a los 28 días en pacientes críticos con sepsis y shock séptico y compararlo con el de otros biomarcadores (PCR y PCT).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio observacional prospectivo incluyendo pacientes que requirieron ingreso en la UCI del Hospital Universitario Santa Lucía (HUSL) de Cartagena, por sepsis grave/shock séptico, entre Mayo de 2013 y Mayo de 2014.

4.2 ÁMBITO DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en la UCI del HUSL, con una disponibilidad de 18 camas. Dicho hospital forma parte del Complejo Hospitalario de Cartagena (Área II de Salud del Servicio Murciano de Salud), que atiende una población de 260.000 habitantes de los municipios de Cartagena, Fuente Álamo, La Unión y Mazarrón.

En la Tabla 5 se recogen las principales características demográficas y epidemiológicas de los pacientes ingresados en la UCI del HUSL por sepsis grave/shock séptico durante el período 2012-2015.

Tabla 5. Características demográficas y epidemiológicas de los pacientes ingresados en la UCI del HUSL (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)
APACHE II al ingreso	21 (8)	21 (7)	20 (7)	21 (8)
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)
Origen del paciente				
Servicio de Urgencias	82 (54,3)	68 (52,3)	78 (53,1)	77 (48,1)
Planta de hospitalización	69 (45,7)	62 (47,7)	69 (46,9)	83 (51,9)
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)

Las variables cuantitativas se expresan como media (DE) o mediana (RI) y las variables categóricas como frecuencia absoluta (porcentaje)

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, SG/SS: Sepsis grave/Shock séptico; APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

El número de ingresos por sepsis grave/shock séptico y la tasa de letalidad durante el período analizado se recoge en las Figura 27.

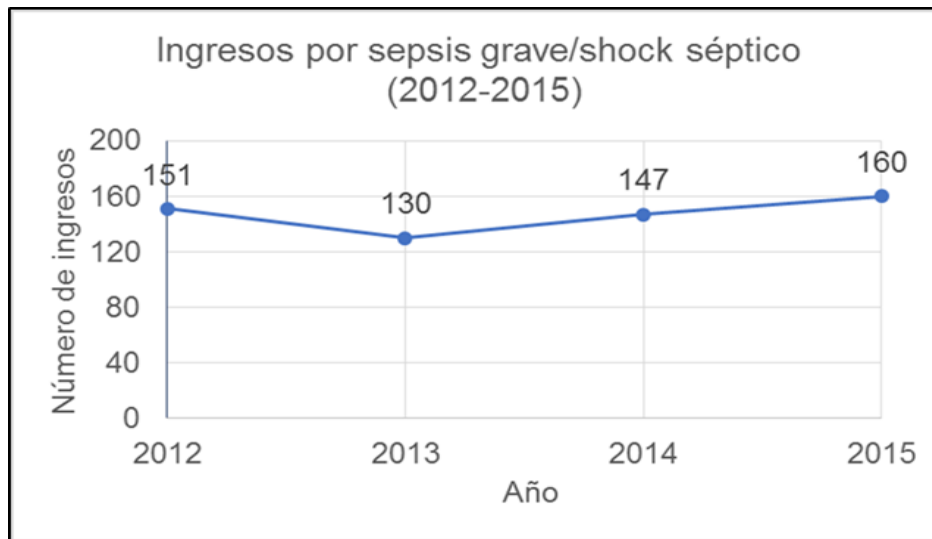


Figura 27. Número total de pacientes ingresados por SG/SS en la UCI del HUSL (2012-2015).

SG: Sepsis grave; SS: Shock séptico

La tasa de letalidad durante el período analizado se recoge en la Figura 28.

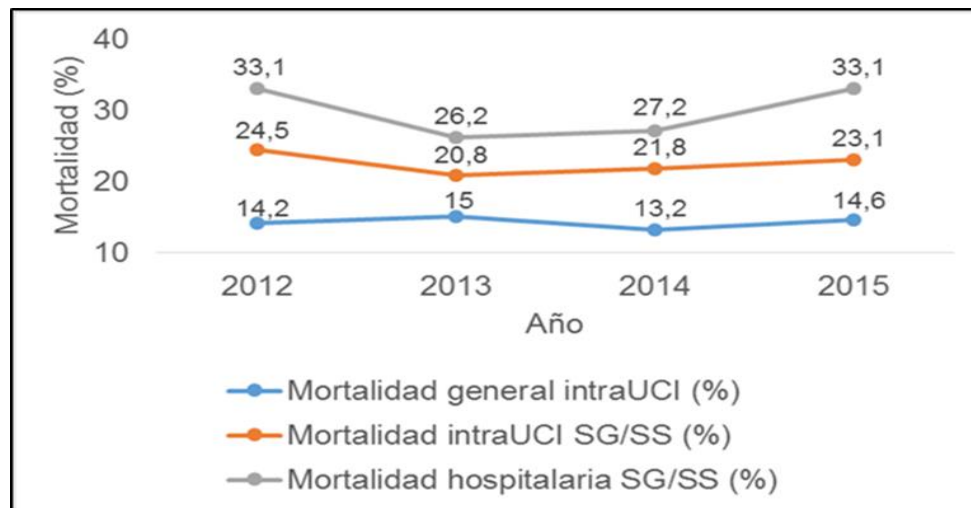


Figura 28. Mortalidad intra-UCI y hospitalaria por SG/SS en la UCI del HUSL (2012-2015).

SG: sepsis grave; SS: Shock séptico

4.3 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Los pacientes incluidos en el estudio cumplían los criterios de elegibilidad exigidos en el diseño del estudio:

Criterios de inclusión: Pacientes adultos (≥ 16 años) ingresados en la UCI de nuestro hospital por sepsis grave o shock séptico, de acuerdo a los criterios de la definición Sepsis-2 [9], en vigor durante el período de estudio. Debido a que las definiciones de sepsis han sido revisadas en el año 2016, los pacientes fueron reclasificados de acuerdo a los nuevos criterios para el diagnóstico de sepsis y shock séptico [12].

Criterios de exclusión:

- Gestantes.
- Pacientes en cuya historia clínica figurase orden de limitación del esfuerzo terapéutico.
- Pacientes en los que el cuadro de sepsis grave/shock séptico se desarrollase durante la estancia en UCI.
- Pacientes trasladados a la UCI de nuestro hospital desde la UCI de otros centros hospitalarios.

4.4 DEFINICIONES

La presencia de infección se definió de acuerdo a los resultados de los cultivos microbiológicos y de las pruebas serológicas basadas en la detección de antígenos y anticuerpo, clasificándose en las siguientes categorías:

- Infección documentada: una infección se consideró como documentada si en una muestra recogida durante el período comprendido entre las 24 horas previas al ingreso en hospital/UCI y las 48 horas posteriores a dicho ingreso se obtuvo un cultivo positivo de una bacteria patógena o potencialmente patógena o se demostró su presencia mediante otras pruebas microbiológicas basadas en la detección de antígenos o anticuerpos.
- Infección probable: en ausencia de aislamiento en cultivo de patógeno o resultados negativos en las pruebas serológicas, se estableció el diagnóstico de infección en base a los datos clínicos, radiológicos o de pruebas de laboratorio que no suponen la demostración del agente etiológico, como la presencia de

alteraciones en la tira reactiva de orina o en el análisis microscópico del sedimento urinario compatibles con infección.

En función de su origen la infección se clasificó en las siguientes categorías:

- Infección nosocomial: que en su definición tradicional se define como aquella que aparece durante el ingreso hospitalario, que se manifiesta transcurridas 72 horas o más del ingreso del paciente en el hospital, y que en el momento de ingreso del paciente en el hospital no estaba presente ni en período de incubación, aunque en la actualidad se extiende también a la que se relaciona con los cuidados sanitarios (infección asociada a los cuidados sanitarios) en un sentido amplio [276,277].

- Infección adquirida en la comunidad: aquella cuyas manifestaciones se inician antes o durante las primeras 72 horas de estancia en el hospital.

El foco de infección fue establecido en base a los criterios publicados por Calandra y cols. [278].

Sepsis: síndrome clínico definido por la presencia de SRIS e infección. Debido a las limitaciones de la definición de SRIS, para la identificación de los pacientes con sepsis se utilizaron los signos de inflamación sistémica recogidos en la Tabla 3 [9,41].

Sepsis grave: (Tabla 6)

Tabla 6. Definición de sepsis grave.

Episodio de sepsis asociado a hipoperfusión tisular o disfunción orgánica, atribuible a la sepsis
Hipotensión inducida por la sepsis
Lactato superior al límite superior de referencia del laboratorio
Oliguria: diuresis < 0,5 mL/kg/h durante más de 2 horas a pesar de un aporte adecuado de líquidos
Daño pulmonar agudo con $PaO_2/FiO_2 < 250$ en ausencia de neumonía como foco de infección
Daño pulmonar agudo con $PaO_2/FiO_2 < 200$ en presencia de neumonía como foco de infección
Creatinina sérica > 2,00 mg/dL
Bilirrubina sérica > 2,0 mg/dL
Recuento de plaquetas < 100000/mm ³
Coagulopatía (INR > 1,5)

PaO₂: Presión parcial arterial de oxígeno; *FiO₂*: Fracción de oxígeno inspirado; *INR*: International Normalized Ratio

Shock séptico: estado de fallo circulatorio agudo caracterizado por hipotensión arterial persistente que no se explica por otras causas diferentes a la sepsis y que no se recupera a pesar de la resucitación con volumen adecuado.

Para la reclasificación de los pacientes se utilizaron las definiciones Sepsis-3 [12]:

Sepsis: disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia.

Shock séptico: situación en la que las anormalidades de la circulación, celulares y del metabolismo son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Se identifica clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una tensión arterial media ≥ 65 mmHg y por presentar un lactato sérico ≥ 2 mmol/l (18 mg/dl) en ausencia de hipovolemia.

4.5 VARIABLES DEL ESTUDIO

Mediante la revisión de la historia clínica informatizada y de los registros de las analíticas en el sistema informático de laboratorio del servicio de Análisis Clínicos se incluyeron en la base de datos las variables incluidas en la Tabla 7.

Tabla 7. Variables del estudio

Variable	Descripción de la variable
Variables demográficas	
Edad	Edad (en años)
Sexo	Mujer Varón
Escalas de gravedad y disfunción orgánica	
SOFA _{día 1}	SOFA al ingreso en UCI
APACHE II _{día 1}	APACHE II al ingreso en UCI
SAPS II _{día 1}	SAPS II al ingreso en UCI
SOFA _{día 3}	SOFA a las 48 horas del ingreso en UCI
Variables relacionadas con la infección	
Severidad	Sepsis Shock séptico
Foco de infección	Respiratorio Abdominal Urinario Bacteriemia 1 ^a (de foco desconocido y/o asociada con catéteres vasculares) Otros Desconocido
Bacteriemia	Aislamiento o no de microorganismos en el hemocultivo (de acuerdo a la definición de la Sociedad Española de Microbiología y Enfermedades Infecciosas [279])
Tipo	Adquirida en la comunidad Nosocomial o asociada a cuidados sanitarios
Aislamiento	Hongo Bacteria Gram positivo Bacteria Gram negativo Polimicrobiana Otro aislamiento
Comorbilidades del paciente	
DM	Diagnóstico previo de DM
EPOC	Diagnóstico previo de EPOC
ICC	Diagnóstico previo de IC estadio NYHA ≥ 2

Variable	Descripción de la variable
CI	Antecedente previo conocido de CI
Neoplasia	Presencia de enfermedad neoplásica activa, incluyendo tumores sólidos y enfermedades oncohematológicas
Inmunosupresión	Estado previo de inmunosupresión debido a la administración de fármacos inmunosupresores o inmunosupresión asociada a patología (VIH, VHC, etc)
ERC	ERC conocida, definida de acuerdo a los criterios de la Sociedad Española de Nefrología [280]

Variables relacionadas con la situación clínica del paciente al ingreso y durante la estancia en UCI

IRA al ingreso	Presencia de IRA al ingreso en UCI, definida de acuerdo a los criterios KDIGO para la definición y estadiaje
TRS	Requerimiento durante la estancia en UCI de TRS, incluyendo hemofiltración
VMI	Requerimiento de VMI
VMNI	Requerimiento de VMNI

Biomarcadores de infección

Biomarcador _{día1} ¹	Concentración sérica de biomarcador al ingreso en UCI
Biomarcador _{día3} ¹	Concentración sérica de biomarcador en el día 3 de estancia en UCI
Biomarcador _{día7} ¹	Concentración sérica de biomarcador en el día 7 de estancia en UCI
Aclareamiento del biomarcador (en %)	$100 * (\text{Biomarcador}_{\text{día1}} - \text{Biomarcador}_{\text{día3/7}}) / \text{Biomarcador}_{\text{día1}}$

¹PCT, PCR y PSP/reg

Otros biomarcadores

Lactato _{día1}	Concentración sanguínea de lactato al ingreso en UCI
-------------------------	--

SAPS II: Simplified Acute Physiologic Score-II; APACHE-II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; DM: Diabetes Mellitus; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva; NYHA: New York Heart Association; CI: Cardiopatía Isquémica; VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; VHC: Virus de la Hepatitis C; ERC: Enfermedad Renal Crónica; IRA: Insuficiencia Renal Aguda; TRS: Terapia Renal Sustitutiva; VMNI: Ventilación Mecánica Invasiva; VMNI: Ventilación Mecánica No Invasiva

4.6 MAGNITUDES BIOQUÍMICAS: EXTRACCIÓN DE MUESTRAS DE SANGRE Y MÉTODOS ANALÍTICOS

Se extrajeron especímenes de sangre mediante venopunción al ingreso del paciente en la UCI (día 1) y muestras adicionales los día 3 (+48 horas), 4 (+72 horas) y 7 (Figura 29). En todos los tiempos de muestreo se extrajo sangre en tubos con anticoagulante EDTA K₃ para hemograma y recuento diferencial leucocitario y tubos sin anticoagulante con gel separador, que se centrifugaron a 3000 rpm durante 5 minutos para la obtención de suero y medida de las magnitudes bioquímicas a criterio clínico, incluyendo siempre la medición de PCT y PCR para el manejo asistencial de los pacientes y cuyos resultados fueron informados al clínico peticionario en un período de tiempo inferior a 1 hora. Tras el procesamiento, una alícuota de suero fue inmediatamente congelada y conservada a -80°C hasta la medida de PSP/*reg*.

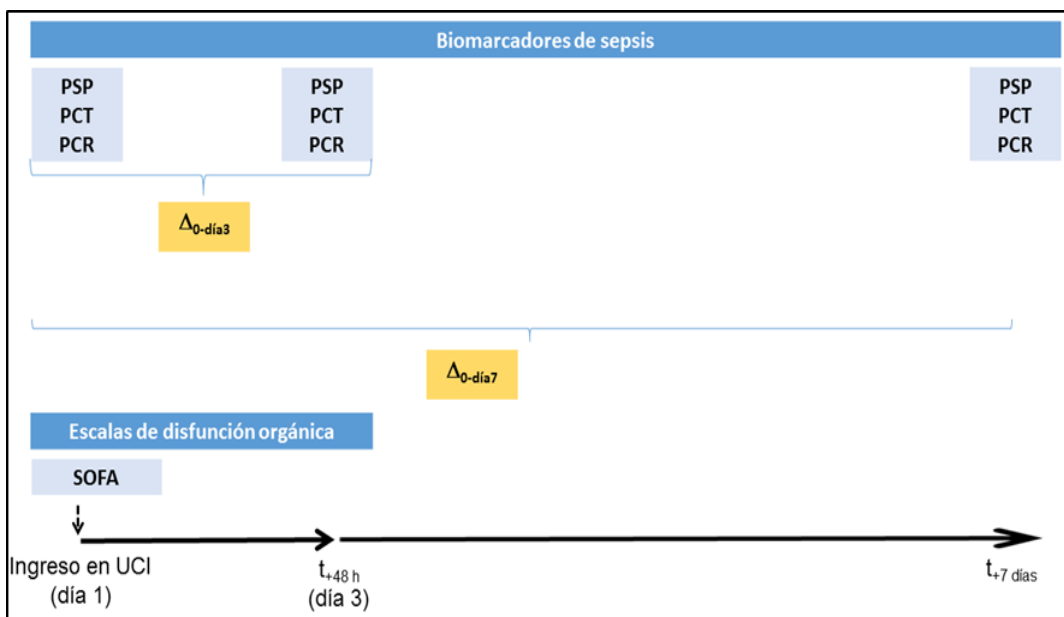


Figura 29. Tiempo de muestreo de los biomarcadores y de cálculo de la escala SOFA. Δ: aclaramiento

En todos los pacientes, a criterio clínico y en función del posible foco de infección, se extrajeron especímenes diversos (sangre, esputo, orina, líquido cefalorraquídeo, heces, exudados, etc) para cultivos y otras pruebas microbiológicas y serológicas, que fueron procesadas e informadas de acuerdo a los protocolos del Servicio de Microbiología y Parasitología.

Para la medición de los biomarcadores de infección incluidos en el estudio (PSP/*reg*, PCT y PCR) se utilizaron los métodos cuyas principales características técnicas se describen en la Tabla 8.

La concentración sérica de PSP/*reg* se midió mediante un enzimoimmunoensayo tipo ELISA manual tipo sándwich no competitivo, según protocolo proporcionado por Abbott *Research*, basado en la metodología previamente descrita por Keel y cols. [263]; la lectura de las placas (Nunc Maxisorp Microtiter plates) se realizó mediante un lector PR31000TSC (BioRad) y el análisis de los datos de absorbancia y su conversión a concentraciones de PSP/*reg* se realizó con el programa Magellan vs. 7.2 de Tecan.

La técnica ELISA (acrónimo del inglés *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*, Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) se basa en la detección de un antígeno inmovilizado sobre una fase sólida (microplacas) mediante anticuerpos que directa o indirectamente producen una reacción y cuyo producto puede ser medido espectrofotométricamente. En el ELISA tipo sándwich no competitivo utilizado en el estudio para la medida de PSP, las muestras de suero fueron incubados con anticuerpos de captura anti-PSP/*reg* adsorbidos sobre la superficie sólida. Tras un lavado para eliminar el exceso de anticuerpo, se añadió al medio de reacción un segundo anticuerpo de detección anti-PSP/*reg*, detectado por la adición de IgG marcada enzimáticamente con peroxidasa, empleando tetrametilbencidina como sustrato del enzima marcador (Figura 30). Para generar la curva de calibración se emplearon una solución blanco y 7 materiales de calibración, con concentraciones de PSP/*reg* comprendidas entre 0,05 y 12,21 ng/mL. Como control de calidad se utilizaron 3 materiales de control (Quality control (QC)1: 25 ng/mL [11,62-38,09], QC2: 37 ng/mL [19,67-53,43] y QC3: 290 ng/mL [156,21-424,78]).

Tabla 8. Características de los ensayos para la medición de PCT, PCR y PSP/reg.

Característica	PCT	PCR	PSP/reg
Muestra de elección	Suero	Suero	Suero
Muestra alternativa	Plasma (EDTAK ₃ , heparina Li)	Plasma (EDTAK ₃ , heparina Li)	Plasma (no especificado anticoagulante)
Principio de medida	ECLIA	Inmunonefelometría	ELISA
Analizador	Cobas e 411 (Roche Diagnostic)	Dimension Vista (Siemens Healthcare)	
IR	<0,5	<0,5	7,6-14,5 [281]
Unidades	ng/mL	mg/dL	ng/mL
Límite de detección	0,02	0,29	0,1 [263] 10 ^a
Intervalo de medida	0,02-100	0,29-19	10-400 ^b
Sensibilidad funcional	0,06 ng/mL	No descrito por el fabricante del ensayo	No descrito por el fabricante del ensayo
Repetibilidad ^c	1,3%	4,8%	-
CV inter-placa			<10% [263]
CV intra-placa			<5% [263]

^aLímite de detección efectivo (todas las muestras fueron diluidas 1:100 de acuerdo al protocolo del ensayo Human PSP/reg ELISA Kit)

^bTodas las muestras con PSP/reg > 400 ng/mL fueron diluidas de acuerdo al protocolo del ensayo Human PSP ELISA Kit)

^cRepetibilidad o precisión intraserial

PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C reactiva; PSP/reg: Pancreatic stone regenerating/protein; EDTA K₃: ácido etilen diaminotetracético tripotásico; Li: Litio; ECLIA: Electroquimioluminiscencia; ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay; IR: Intervalo de referencia; CV: Coeficiente de variación.

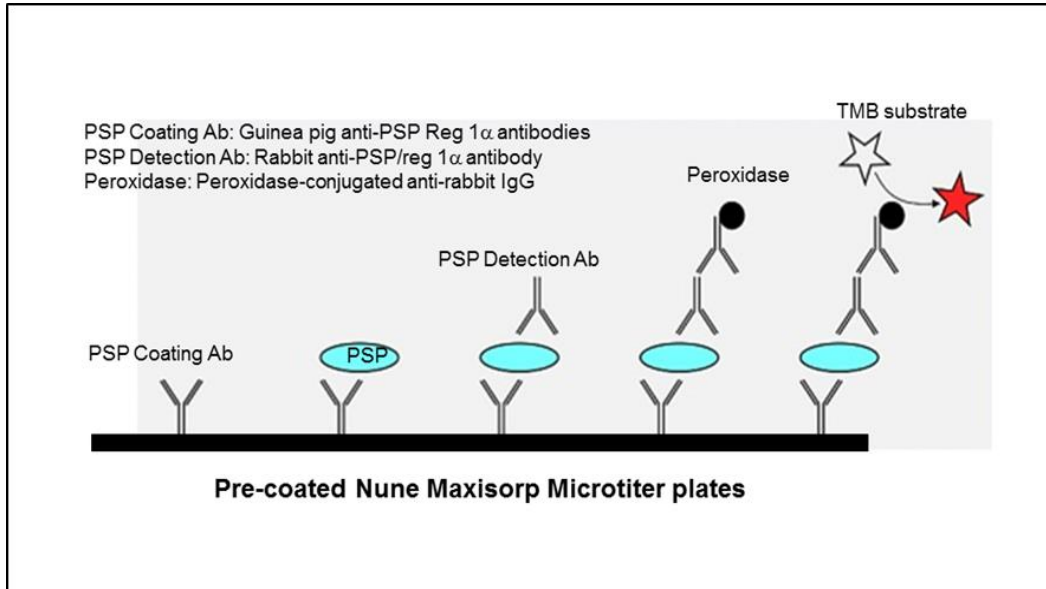


Figura 30. ELISA tipo sándwich no competitivo para la medida de PSP/reg.

Para la medida de aquellas magnitudes requeridas para el cálculo de las escalas de severidad y de disfunción orgánica al ingreso y durante la estancia en UCI se utilizaron los métodos cuyas características se describen en las Tabla 9, Tabla 10 y Tabla 11.

Tabla 9. Características de los ensayos para la medición de las magnitudes hematimétricas.

Magnitud	Plaquetas	Leucocitos	Hematocrito
Muestra	Sangre EDTA K ₃	Sangre EDTA K ₃	Sangre EDTA K ₃
Principio de medida	Impedancia con tecnología de enfoque hidrodinámico	Citometría de flujo fluorescente	Impedancia con tecnología de enfoque hidrodinámico
Analizador	Sysmex XT-4000i	Sysmex XT-4000i	Sysmex XT-4000i
IR	150-450	4,5-11	Varón: 41-53 Mujer: 36-46
Unidades	Células*10 ³ /μL	Células*10 ³ /μL	%

EDTA K₃: ácido etilen diaminotetracético tripotásico; IR: Intervalo de referencia

Tabla 10. Características de los ensayos para la medición de las magnitudes de la gasometría.

Magnitud	pO ₂ arterial	pH	Lactato
Muestra	Sangre arterial Heparina Li	Sangre arterial Heparina Li	Sangre arterial Heparina Li
Principio de medida	Amperometría	Potenciometría	Amperometría
Analizador	ABL 90-Flex (Radiometer)	ABL 90-Flex (Radiometer)	ABL 90-Flex (Radiometer)
IR	83-108	7,35-7,45	0,5-1,6
Unidades	mm Hg	Adimensional	mmol/L
Intervalo de medida	0-800	6,30-8,00	0-30

pO₂: presión parcial de oxígeno; IR: Intervalo de referencia

Tabla 11. Características de los ensayos para la medición de las magnitudes bioquímicas.

Magnitud	Creatinina	Bilirrubina	Sodio	Potasio
Muestra	Suero	Suero	Suero	Suero
Principio de medida	Jaffé cinético (Reacción del picrato alcalino)	Colorimetría. (Modificación del método de Jendrassik-Groff)	Potenciometría	Potenciometría
Analizador	Dimension Vista (Siemens Healthcare)	Dimension Vista (Siemens Healthcare)	Dimension Vista (Siemens Healthcare)	Dimension Vista (Siemens Healthcare)
IR	Varón: 0,70-1,30 Mujer: 0,50-1,10	0,2-1,2	132-146	3,5-5,5
Unidades	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL
Intervalo de medida	0,10-20	0,1-25	50-00	1-10

IR: Intervalo de referencia

4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La distribución normal de las variables continuas cuantitativas se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk. Dichas variables se expresaron como mediana y rango intercuartil (RI) o media y desviación estándar (DE), en función de su distribución. Para la comparación de este tipo de variables se utilizaron las pruebas paramétricas (t-student para muestras independientes o ANOVA) o no paramétricas (U-Mann Whitney o Kruskal-Wallis), según la distribución de las variables.

Las variables categóricas nominales se expresaron como frecuencia absoluta y frecuencia relativa o porcentaje y para su comparación se utilizó el test de Chi-cuadrado (χ^2).

La asociación entre los biomarcadores y las escalas de severidad y disfunción orgánica se evaluó mediante el coeficiente de correlación Rho de Spearman.

Para la evaluación del rendimiento pronóstico del biomarcador y de los modelos basados en la combinación del biomarcador y la escala se analizaron:

- La capacidad de discriminación, mediante el análisis del área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristics, AUC ROC), expresada en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de verosimilitud [282]. En aquellas variables con un rendimiento significativo se seleccionaron los puntos de corte en base a tres criterios: el índice de Youden (IY), la concentración a la cual la magnitud presentó una sensibilidad de al menos el 80% y la concentración a la cual la magnitud presentó una especificidad de al menos el 80%. Para detectar posibles diferencias en los AUC ROC se utilizó el test de DeLong..

- La calibración de los modelos, mediante el test de Hosmer-Lemeshow
- La mejora en el valor pronóstico del modelo basado en la combinación de la escala SOFA y los biomarcadores, mediante el índice de reclasificación neta (NRI), tanto global como para el evento (mortalidad a los 28 días) y el no evento, y el índice de mejora de la discriminación (IDI) [283]. Ambos tests se utilizan para la evaluación del valor incremental de un nuevo marcador. El NRI cuantifica lo que mejora la clasificación para los eventos, descontando lo que empeora para los no eventos, mientras que el IDI representa lo que mejora en promedio el nuevo modelo en cuanto a la predicción de más verdaderos eventos, descontando lo que empeora por la predicción de falsos eventos.

El impacto de los biomarcadores en la supervivencia fue valorado mediante el análisis de Kaplan-Meier representando gráficamente las curvas de supervivencia, y realizando la comparación con el test de Log Rank. El tiempo fue censurado a los 28 días del ingreso en UCI.

La asociación entre los biomarcadores y la escala SOFA y el riesgo de mortalidad a los 28 días fue evaluada mediante el análisis de regresión de Cox, ajustado por las variables de confusión, que fueron definidas como aquellas que modificaron en al menos un 10% el hazard ratio (HR) del biomarcador a evaluar, PSP/reg, en el análisis univariante. El tiempo fue censurado a los 28 días del ingreso en UCI.

El análisis estadístico fue realizado con los programas MedCalc, version 15.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium), EPIDAT 3.1 (descargado de www.sergas.es) y SPSS, versión 20.0 (Chicago, Illinois, Estados Unidos). Se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$.

4.8 COMITÉ ÉTICO

Este estudio se llevó a cabo conforme al protocolo redactado de antemano y con la aprobación del Comité de Investigación y del Comité de Ética y de Investigación Clínica del HUSL, Área II de Salud del Servicio Murciano de Salud (E.O. 2013-28-2).

Toda la información del estudio fue centralizada en una base datos, controlada y custodiada por el investigador principal y a la que sólo tuvieron acceso los investigadores colaboradores. El acceso a los datos clínicos y analíticos de los pacientes se ha realizado respetando la más estricta confidencialidad, limitándose a aquellos objeto de este estudio.

Los procedimientos incluidos en el protocolo del estudio no supusieron ninguna modificación sobre la práctica clínica habitual de la UCI del HUSL y se ajustaron a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, recogidas en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. La inclusión en este estudio no ha supuesto riesgo alguno para los sujetos participantes. El manejo del paciente séptico se realizó de acuerdo a las recomendaciones internacionales y nacionales vigentes en el momento en el que el estudio fue realizado [9,41].

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 realización del estudio observacional:

TÍTULO: "Valor pronóstico de la Pancreatic Stone Protein, la fracción soluble de CD25 y la interleukina 27 en el paciente crítico con sepsis severa y shock séptico.

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

Tras verificar la documentación presentada y en base a las Directrices de estudios retrospectivos observacionales, este comité **da su visto bueno a la realización de este estudio así como al almacenamiento y uso de las muestras recogidas con fines de investigación.**

Lo que firmo en Cartagena, a 29 de octubre de 2014

 
Fdo. D^a Laly Gómez Sannicolás

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Durante el período de estudio 122 pacientes ingresaron en la UCI de nuestro hospital, 50 (41%) con sepsis grave y 72 (59%) con shock séptico, de acuerdo a los criterios de la definición Sepsis-2. Tras la reclasificación de los pacientes de acuerdo a los criterios de la definición Sepsis-3, la población final incluyó 122 pacientes, 64 (52,5%) con sepsis y 58 (47,5%) con shock séptico, con una edad mediana de 65 años (RI: 52-72; rango: 17-93), de los que 68 (55,7%) eran varones. Las características generales de la misma, estratificadas en función de la severidad de la infección (sepsis grave y shock séptico) y de la mortalidad a los 28 días, se muestran en la Tabla 12. La mortalidad intra-UCI, hospitalaria y a los 28 días fue del 22,1, 26,2 y 27%, respectivamente.

Tabla 12. Características generales de la población total de estudio, en función de la severidad y la mortalidad a los 28 días.

Variables	Todos n = 122	Sepsis ^a n = 64 (52,5%)	Shock séptico ^a n = 58 (47,5%)	<i>p</i>	No fallecidos n = 89 (73%)	Fallecidos ^b n = 33 (27%)	<i>p</i>
Edad (en años)	65 (52-72)	66 (50-75)	64 (50-74)	0,459	64 (49-73)	70 (56-81)	0,030
Sexo masculino; n (%)	68 (55,7)	33 (51,6)	35 (60,3)	0,329	47 (52,8)	21 (63,6)	0,285
Tipo de paciente; n (%)				0,349			0,446
Médico	94 (77)	52 (81,3)	42 (72,4)		66 (74,2)	28 (84,8)	
Quirúrgico (cirugía urgente)	21 (17,2)	8 (12,5)	13 (22,4)		17 (19,1)	4 (12,1)	
Quirúrgico (cirugía programada)	7 (5,7)	4 (6,3)	3 (5,2)		6 (6,7)	1 (3)	
Cirugía abdominal	24 (85,7)						
Otra cirugía	4 (14,3)						
Mortalidad intra-UCI; n (%)	27 (22,1)	2 (3,1)	25 (43,1)	<0,001			
Mortalidad hospitalaria; n (%)	32 (26,2)	4 (6,3)	28 (48,3)	<0,001			
Mortalidad a los 28 días; n (%)	33 (27,0)	4 (6,3)	29 (50)	<0,001			
Shock séptico (definición Sepsis-2); n (%)	72 (59,0)				41 (46,1)	31 (93,9)	<0,001
Shock séptico (definición Sepsis-3); n (%)	58 (47,5)				29 (32,6)	29 (87,9)	<0,001
Escalas de gravedad y severidad							
SOFA (al ingreso)	8 (6-10)	6 (4-8)	10 (8-13)	<0,001	7 (5-9)	11 (8,5-14)	<0,001
SAPS II (al ingreso)	48 (17)	39 (13)	57 (17)	<0,001	42 (14)	63 (15)	<0,001
APACHE II (al ingreso)	19 (15-25)	17 (5)	24 (8)	<0,001	18 (6)	27 (7)	<0,001

Variables	Todos n = 122	Sepsis ^a n = 64 (52,5%)	Shock séptico ^a n = 58 (47,5%)	<i>p</i>	No fallecidos n = 89 (73%)	Fallecidos ^b n = 33 (27%)	<i>p</i>
SOFA (a las 48 h) ^c	6 (4-9)	4 (3-7)	9 (6-13)	<0,001	5 (3-7)	12 (9-15)	<0,001
Lugar de procedencia; n (%)				0,454			0,573
Servicio de Urgencias	86 (70,5)	47 (73,4)	39 (67,2)		64 (71,9)	22 (66,7)	
Planta de hospitalización	36 (29,5)	17 (26,6)	19 (3,8)		25 (28,1)	11 (23,3)	
Comorbilidades; n (%)							
Diabetes	28 (23,0)	14 (21,9)	14 (24,1)	,767	23 (25,8)	5 (15,2)	0,212
Inmunosupresión	19 (15,6)	8 (12,5)	11 (19)	,325	11 (12,4)	8 (24,2)	0,108
ERC	16 (13,1)	9 (14,1)	7 (12,1)	,745	10 (11,2)	6 (18,2)	0,313
EPOC	13 (10,7)	8 (12,5)	5 (8,6)	0,488	10 (11,2)	3 (9,1)	0,733
Neoplasia	25 (20,5)	11 (17,2)	14 (24,1)	0,342	16 (18)	9 (27,3)	0,259
ICC	8 (6,6)	6 (9,4)	2 (3,4)	0,187	5 (5,6)	3 (9,1)	0,491
CI	12 (9,8)	9 (14,1)	3 (5,2)	0,100	10 (11,2)	2 (6,1)	0,394
IRA; n (%)	94 (77,0)	44 (68,8)	40 (86,2)	0,022	65 (73,0)	29 (87,9)	0,083
Estadio 1	29 (30,9)						
Estadio 2	28 (29,8)						
Estadio 3	37 (39,4)						
IRA estadios KDIGO 2/3; n (%)	64 (52,5)	29 (45,3)	35 (60,3)	0,097	37 (41,6)	27 (81,8)	<0,001
TRS; n (%)	29 (23,8)	5 (7,8)	24 (41,4)	<0,001	9 (10,1)	20 (60,6)	<0,001
VMI; n (%)	52 (42,6)	17 (26,6)	35 (60,3)	<0,001	27 (30,3)	25 (75,8)	<0,001

Variables	Todos n = 122	Sepsis ^a n = 64 (52,5%)	Shock séptico ^a n = 58 (47,5%)	<i>p</i>	No fallecidos n = 89 (73%)	Fallecidos ^b n = 33 (27%)	<i>p</i>
VMNI; n (%)	32 (26,2)	12 (18,8)	20 (34,5)	0,049	19 (21,3)	13 (39,4)	0,044
Tiempo de estancia en UCI (días)	4 (2-9)	4 (2-7)	4,5 (2-12)	0,648	4 (3-7,5)	4 (1,5-10,5)	0,580
Tiempo de estancia hospitalaria (días)	13 (7-25)	14,5 (9-24,5)	10 (4-25)	0,043	14 (9-28)	5 (2-13,5)	<0,001
Creatinina (mg/dL)	1,90 (1,10-3,00)	1,90 (0,93-2,95)	1,90 (1,50-3,12)	0,163	1,70 (1,04-2,82)	2,60 (1,56-3,48)	0,011
Glucosa (mg/dL)	133 (93-202)	137 (95-196)	137 (90-204)	0,623	141 (96-205)	128 (81-182)	0,137
Bilirrubina (mg/dL)	1,0 (0,6-1,9)	1,0 (0,5-1,2)	1,0 (0,8-3,2)	0,005	1,0 (0,5-1,4)	1,1 (1,0-3,1)	0,002
Plaquetas (*10 ³ /mm ³)	140 (104-206)	154 (107-249)	131 (89-205)	0,207	139 (108-232)	143 (70-209)	0,387
Lactato (mmol/L)	2,2 (1,3-4,0)	1,5 (1,0-2,5)	3,5 (1,5-3,1)	<0,001	2,0 (1,0-3,0)	4,0 (2,2-6,9)	<0,001

^a Definido de acuerdo a la definición Sepsis-3

^b Mortalidad a los 28 días

^c Dato disponible en 108 pacientes

Los valores se expresan como mediana (RI) o Media (DE) para las variables continuas, según su distribución, y como frecuencia absoluta (porcentaje) para las variables categóricas

SAPS II: Simplified Acute Physiologic Score-II; APACHE-II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; DM: Diabetes Mellitus; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva; CI: Cardiopatía Isquémica; ERC: Enfermedad Renal Crónica; IRA: Insuficiencia Renal Aguda; TRS: Terapia Renal Sustitutiva; VMI: Ventilación Mecánica Invasiva; VMNI: Ventilación Mecánica No Invasiva; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Los pacientes con criterios de shock séptico, respecto de aquellos con sepsis, no difirieron en edad, sexo, procedencia y tipo de paciente, comorbilidades evaluadas, tiempo de estancia en UCI y presentaron una mayor mortalidad intraUCI, hospitalaria y a los 28 días, una mayor proporción de pacientes con IRA al ingreso y una mayor necesidad de TRS, VMNI y VMI. Las escalas SOFA, APACHE II y SAPS, calculadas al ingreso, y la escala SOFA, a las 48 horas, fueron significativamente más altas en pacientes con shock séptico, que además presentaron concentraciones de lactato y bilirrubina sérica al ingreso más altas que los pacientes con sepsis.

Los grupos de estudio (Fallecidos *versus* No fallecidos) no difirieron en sexo, tipo de paciente, procedencia, comorbilidades evaluadas y tiempo de estancia en UCI, presentando los pacientes fallecidos mayor edad, mayor incidencia de shock séptico y de IRA estadios KDIGO 2/3 al ingreso, mayor necesidad de TRS, VMI y VMNI durante el ingreso en la UCI y menor tiempo de estancia hospitalaria. Las escalas SOFA, SAPS II y APACHE II, calculadas al ingreso en UCI, y la escala SOFA, a las 48 horas, fueron significativamente más altas en los pacientes fallecidos (Figura 31). Respecto a las magnitudes bioquímicas incluidas en el cálculo de la escala SOFA, las concentraciones séricas de bilirrubina y creatinina fueron significativamente más altas en los pacientes fallecidos, no observándose diferencias en el recuento de plaquetas ni en la concentración sérica de glucosa.

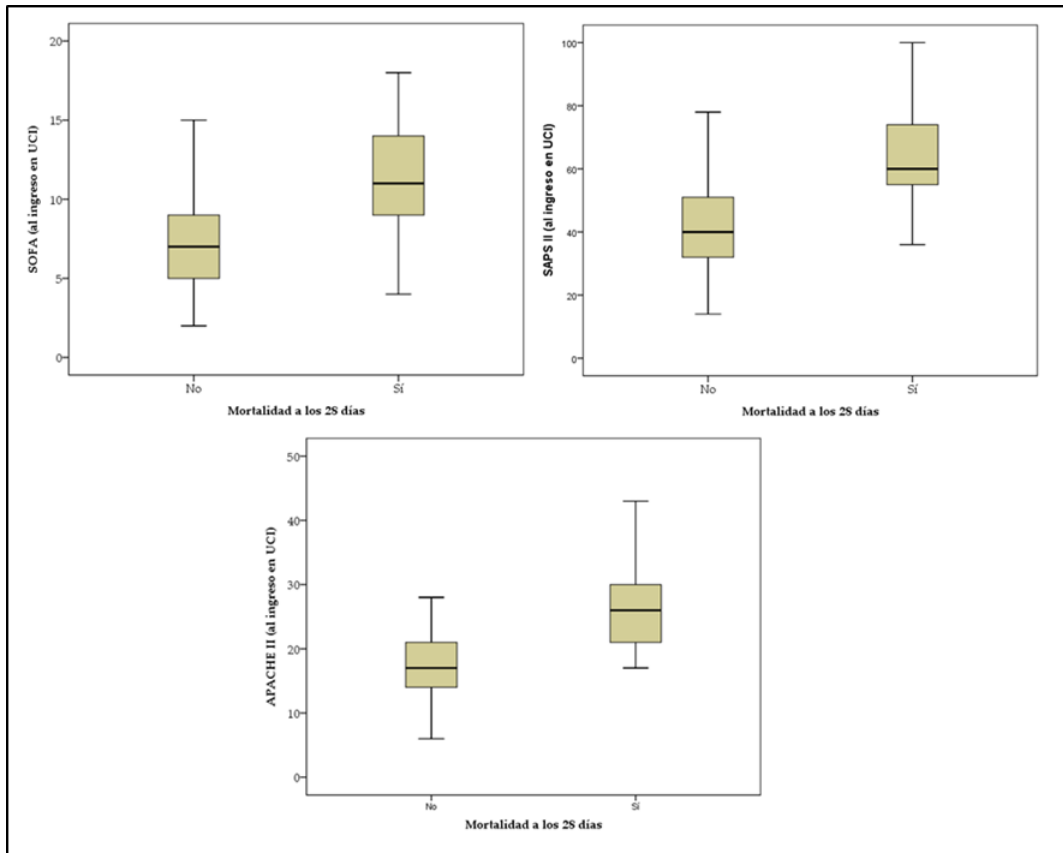


Figura 31. Distribución de los valores de las escalas SOFA, SAPS II y APACHE II, calculadas al ingreso en UCI, en función de la mortalidad a los 28 días.

SAPS II: Simplified Acute Physiologic Score-II; APACHE-II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment;

5.2 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Las características de las infecciones diagnosticadas en los pacientes del estudio se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Características de las infecciones diagnosticadas en la población total de estudio y en función de la mortalidad a los 28 días.

VARIABLES	Todos n = 122	Sepsis ^a n = 64 (52,5%)	Shock séptico ^a n = 58 (47,5%)	P	No fallecidos n = 89 (73%)	Fallecidos ^b n = 33 (27%)	p
Tipo de infección; n (%)				0,617			0,904
Adquirida en la comunidad	97 (79,5)	52 (81,3)	45 (77,6)		71 (79,8)	26 (78,8)	
Nosocomial	25 (20,5)	12 (18,8)	13 (22,4)		18 (20,2)	7 (21,2)	
Infección; n (%)				0,273			0,179
Documentada microbiológicamente	89 (73,0)	44 (68,8)	45 (77,6)		62 (69,7)	27 (81,8)	
Documentada clínica y/o radiológicamente	33 (27,0)	20 (31,3)	13 (22,4)		27 (30,3)	6 (18,2)	
Bacteriemia; n (%)	47 (38,5)	25 (39,1)	22 (37,9)	0,991	34 (38,2)	13 (39,4)	0,967
<i>Escherichia coli</i>	13						
<i>Staphylococcus aureus</i>	8						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5						
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2						
<i>Enterococcus faecalis</i>	2						
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2						
<i>Escherichia coli</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2						

Variabes	Todos n = 122	Sepsis^a n = 64 (52,5%)	Shock séptico^a n = 58 (47,5%)	P	No fallecidos n = 89 (73%)	Fallecidos^b n = 33 (27%)	p
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1						
Bacilo anaerobio	1						
<i>Bacteroides grupo fragilis</i>	1						
<i>Clostridium difficile</i>	1						
<i>Candida tropicalis</i>	1						
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1						
<i>Proteus mirabilis</i>	1						
<i>Salmonella sp</i>	1						
<i>Staphylococcus hominis-hominis</i>	1						
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1						

VARIABLES	Todos n = 122	Sepsis ^a n = 64 (52,5%)	Shock séptico ^a n = 58 (47,5%)	P	No fallecidos n = 89 (73%)	Fallecidos ^b n = 33 (27%)	p
Foco de infección; n (%)				0,359			0,364
Respiratorio	32 (26,2)	16(25,0)	16 (27,6)		21 (23,6)	11 (33,3)	
Urinario	25 (20,5)	17 (26,6)	8 (13,8)		21 (23,6)	4 (12,1)	
Abdominal	39 (32,0)	17 (26,6)	22 (37,9)		30 (33,7)	9 (27,3)	
Piel y partes blandas	9 (7,4)	6 (9,4)	3 (5,2)		7 (7,9)	2 (6,1)	
Bacteriemia primaria	9 (7,4)	3 (4,7)	6 (10,3)		4 (4,5)	5 (15,2)	
Otros ^c	4 (3,3)	3 (4,7)	1 (1,7)		3 (3,4)	1 (3,0)	
Desconocido	4 (3,3)	2 (3,1)	2 (3,4)		3 (3,4)	1 (3,0)	
Etiología de la infección^d; n (%)				0,506			0,182
Gram positivo	29 (32,6)	16 (36,4)	13 (28,9)		20 (32,3)	9 (33,3)	
Gram negativo	49 (52,1)	24 (54,5)	25 (55,6)		37 (59,7)	12 (44,4)	
Polimicrobiana	9 (10,1)	3 (6,8)	6 (13,3)		4 (6,5)	5 (18,5)	
Hongo	1 (1,1)	0	1 (2,2)		0	1 (3,7)	
Otro tipo de microorganismo	1 (1,1)	1 (2,3)	0		1 (1,6)	0	

^aDe acuerdo a la definición Sepsis-3

^bMortalidad a los 28 días

^cIncluye: Infección del SNC (n=3), endocarditis (n=1)

^dDato disponible en 88 pacientes con infección microbiológicamente documentada

Los valores de las variables categóricas se expresan como frecuencia absoluta (porcentaje)

En nuestra cohorte la infección adquirida en la comunidad fue el principal tipo de infección detectada en los pacientes ingresados en la UCI por sepsis grave y shock séptico. La tasa de mortalidad a los 28 días en pacientes con infección comunitaria fue del 26,8% y en pacientes con infección nosocomial del 28%. El microorganismo causante de la infección pudo ser identificado hasta en el 73% de los pacientes, siendo los gérmenes gram negativos la etiología principal (52,1%). Se documentó un episodio de bacteriemia en 47 (38,5%) pacientes, siendo *Escherichia coli* el microorganismo más frecuentemente aislado.

Respecto al foco de infección, el abdominal fue el más frecuente (32%), seguido de los focos respiratorio y urinario, que representaron un 26,2% y 20,5%, respectivamente. La mortalidad a los 28 días en cada uno de los focos de infección fue del 34,4% en pacientes con infección de origen respiratorio, el 16 % en aquellos con infección urinaria, el 23,1% en pacientes con infección abdominal, el 22,2% en aquellos con infección de piel y partes blandas, el 55,6% en pacientes que presentaron bacteriemia de foco desconocido y el 33,3% en pacientes con otras infecciones.

En el estudio comparativo de las características microbiológicas de la infección, no se observaron diferencias significativas en el tipo de infección, la forma de demostración de la infección, la incidencia de bacteriemia, el foco de infección y la etiología del cuadro infeccioso, tanto al comparar pacientes con shock séptico respecto a pacientes con sepsis como cuando se compararon en función de la mortalidad a los 28 días.

5.3 ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE BIOMARCADORES Y ESCALAS DE SEVERIDAD Y DISFUNCIÓN ORGÁNICA

Cuando se estudió la asociación de los biomarcadores con las escalas de severidad y disfunción orgánica, sólo la correlación entre PSP/*reg* y las escalas SOFA, APACHE II y SAPS fue estadísticamente significativa; aunque la PCT no presentó una correlación significativa con ninguna de las 3 escalas, si se obtuvo una *p* cercana a la significación en la correlación con las escalas SAPS II y SOFA. No se detectó ninguna correlación significativa entre la PCR y las escalas (Tabla 14).

Tabla 14. Correlación de las escalas de severidad y disfunción orgánica y los biomarcadores.

	SAPS II		APACHE II		SOFA	
	Rho	P	Rho	p	Rho	P
PSP/reg	0,393	<0,001	0,405	<0,001	0,342	<0,001
PCT	0,173	0,057	0,099	0,277	0,160	0,078
PCR	-0,069	0,451	-0,082	0,369	-0,074	0,420

SAPS II: Simplified Acute Physiologic Score-II; APACHE-II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; Sequential Organ Failure Assessment; PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C reactiva; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein.

Rho: Coeficiente de correlación de Spearman

5.4 RENDIMIENTO DE LA CONCENTRACIÓN AL INGRESO EN LA UCI DE LOS BIOMARCADORES DE INFECCIÓN COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS

Las concentraciones séricas de los biomarcadores de infección incluidos en el estudio (PSP/reg, PCT y PCR), así como la de lactato, al ingreso del paciente en la UCI, en función de la severidad de la sepsis (sepsis grave y shock séptico) y de la mortalidad a los 28 días, se recogen en las Tabla 15 y Tabla 16.

Tabla 15. Concentraciones séricas de los biomarcadores de infección y lactato al ingreso en UCI en función de la severidad de la sepsis.

Biomarcador	Todos n = 122	Sepsis n = 64 (52,5%)	Shock séptico n = 58 (47,5%)	P
PCR (mg/dL)	21 (13,8-32,0)	23 (13,5-33,8)	20 (13,8-29,5)	0,405
PCT (ng/mL)	12,6 (5,4-36,6)	9,9 (4,7-23,3)	19,7 (6,3-58,2)	0,052
PSP/reg (ng/mL)	430 (241)	375 (253)	490 (213)	0,008
Lactato (mmol/L)	2,2 (1,3-4,0)	1,5 (1,0-2,5)	3,5 (2,2-5,1)	<0,001

Los valores se expresan como mediana (RI) o media (DE)

PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C reactiva; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein.

Cuando los pacientes fueron clasificados en base a la severidad de la sepsis, sólo la concentración de PSP/reg y lactato fueron superiores en pacientes con shock séptico (Figura 32).

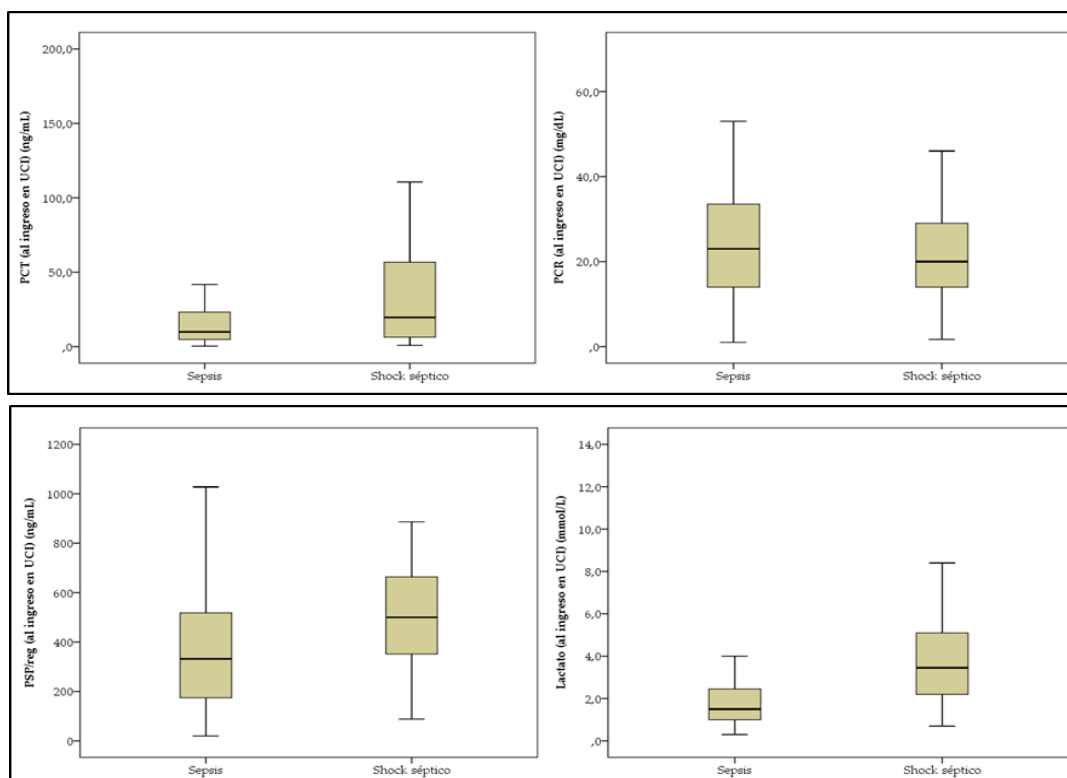


Figura 32. Distribución de las concentraciones de PCT, PCR, PSP/reg y lactato en función de la severidad de la sepsis.

Tabla 16. Concentración de biomarcadores de infección y lactato al ingreso en UCI en función de la mortalidad a los 28 días.

Biomarcador	Todos n = 122	No fallecidos n = 89 (73%)	Fallecidos n = 33 (27%)	P
PCR (mg/dL)	21,0 (13,8-32,0)	23,1 (12,2)	23,3 (14,0)	0,940
PCT (ng/mL)	12,6 (5,4-36,6)	11,3 (5,4-32,7)	15,0 (5,6-71,0)	0,370
PSP/reg (ng/mL)	430 (241)	381 (235)	562 (206)	<0,001
Lactato (mmol/L)	2,2 (1,3-4,0)	2,0 (1,1-3,0)	4,0 (2,2-6,9)	<0,001

Los valores se expresan como mediana (RI) o media (DE)

PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C reactiva; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein

En función de la mortalidad a los 28 días, sólo se observaron diferencias en las concentraciones de PSP/reg y de lactato, con concentraciones significativamente más elevadas en los pacientes que fallecieron, hallazgo no encontrado para la PCR y la PCT (Figura 33).

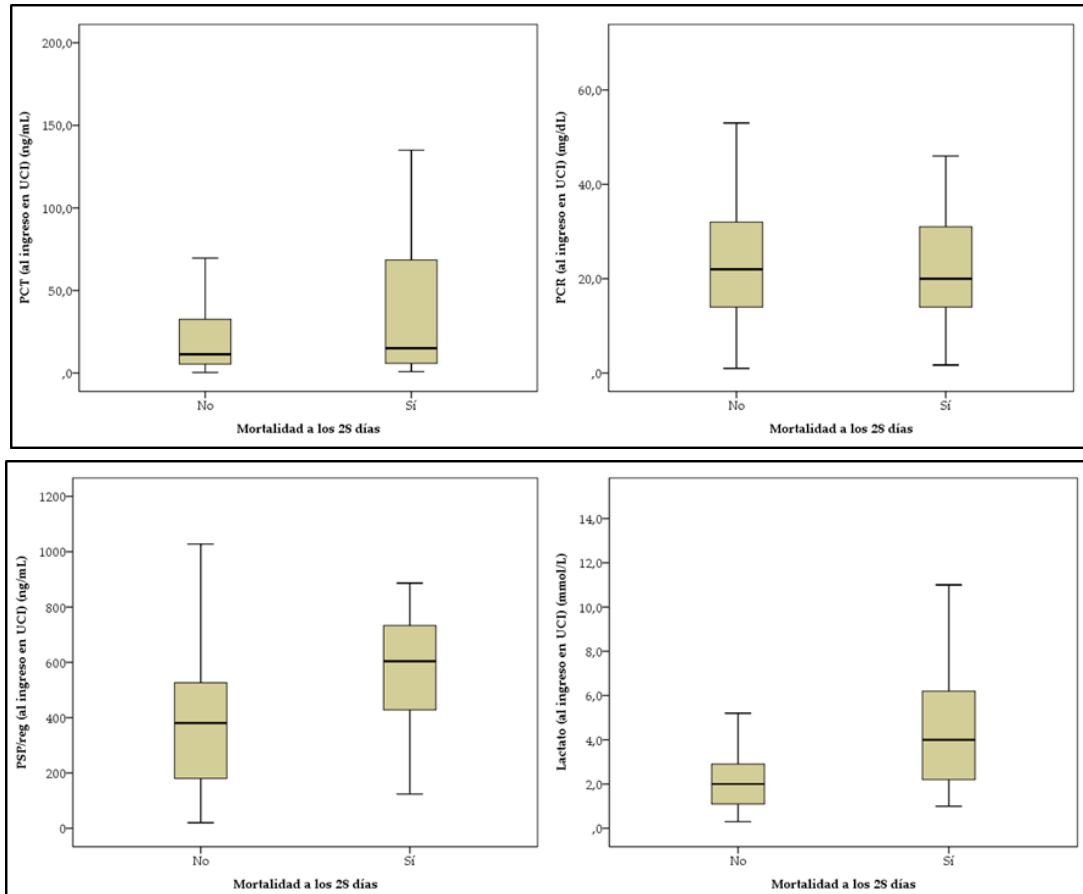


Figura 33. Distribución de las concentraciones de PCT, PCR, PSP/reg y lactato en función de la mortalidad a los 28 días.

De entre los biomarcadores analizados sólo la concentración de lactato y PSP/reg presentaron un rendimiento significativo, con AUC ROC de 0,743 y 0,724 (Figura 34 y Tabla 17), respectivamente, sin diferencia significativa entre ambas magnitudes bioquímicas ($p = 0,789$), y significativamente mayores que las AUC ROC de la PCT (0,553) y la PCR (0,507). También la escala SOFA presentó un rendimiento significativo (AUC ROC: 0,826), sin diferencia significativa respecto al de las concentraciones de PSP/reg y lactato y significativamente más elevado que el de los dos biomarcadores tradicionales PCR y PCT (Tabla 17). Cuando el análisis

fue restringido a los pacientes con shock séptico, la PSP/reg mantuvo un rendimiento similar, con un AUC ROC de 0,734 (IC95%: 0.601-0,841; $p < 0,001$), observándose una disminución de la capacidad predictiva de la escala SOFA (AUC ROC: 0,697 [IC95%: 0,562-0,811]; $p = 0,005$) y del lactato (AUC ROC: 0,669 [IC95%: 0,534-0,787]; $p = 0,020$). En este subgrupo de pacientes, tampoco la PCT (AUC ROC: 0,535 [IC95%: 0,399-0,667]; $p = 0,654$) y la PCR (AUC ROC: 0,525 [IC95%: 0,390-0,658]; $p = 0,747$) presentaron un rendimiento significativo.

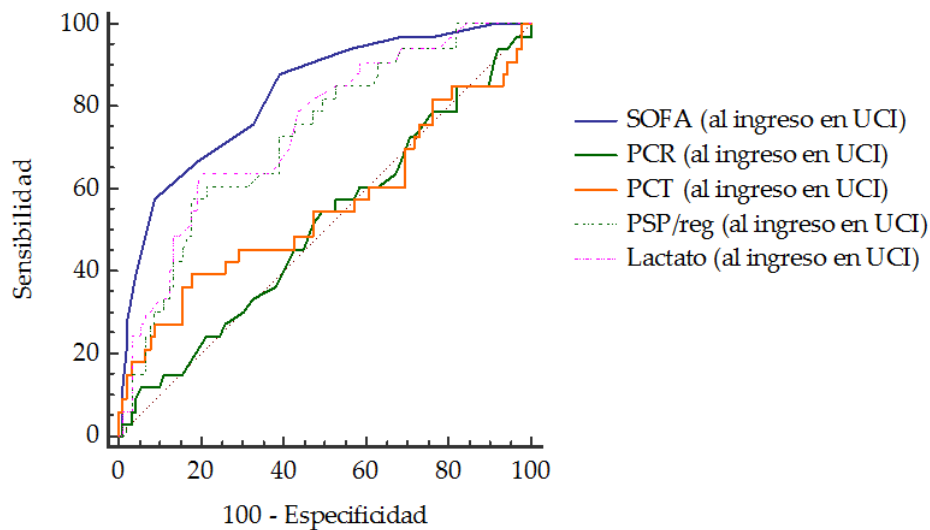


Figura 34. Curvas ROC para la predicción de mortalidad a los 28 días de las variables aisladas al ingreso en UCI.

Tabla 17. Curvas ROC para la predicción de mortalidad a los 28 días de las variables aisladas al ingreso.

Variable	AUC ROC	p	IC95%	Valor p	Valor p	Valor p
				comparación	comparación	comparación
				AUC ROC ¹	AUC ROC ²	AUC ROC ³
SOFA	0,826	<0,001	0,747-0,889	-	-	-
PCT	0,553	0,420	0,460-0,643	<0,001	0,006	0,011
PCR	0,507	0,904	0,415-0,599	<0,001	<0,001	0,008
PSP/reg	0,724	<0,001	0,636-0,801	0,103	0,789	-
Lactato	0,743	<0,001	0,656-0,818	0,102	-	0,789

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

²Resultados de la comparación de los AUC ROC de los biomarcadores respecto al biomarcador de mayor AUC, el lactato

³Resultados de la comparación de los AUC ROC de los biomarcadores respecto a PSP/reg

AUC ROC: Area under curve Receiver Operating Characteristic; IC: Intervalo de confianza; PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C reactiva; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

En la Tabla 18 se recoge el resultado de la adición de los biomarcadores de infección y lactato a la escala SOFA. La combinación con mayor AUC se basó en la adición a la escala SOFA de los biomarcadores PSP/reg y lactato (Figura 35). Esta combinación alcanzó un AUC ROC de 0,866, numéricamente superior al de la escala SOFA de manera aislada, aunque sin alcanzar la significación estadística, pero mostrando una tendencia (p = 0,081) (Tabla 18).

Tabla 18. Curvas ROC para predicción de mortalidad a los 28 días de la combinación de la escala SOFA y los biomarcadores.

Variable	AUC ROC	<i>p</i>	IC95%	Valor <i>p</i> comparación AUC ROC ¹	Test de Hosmer-Lemeshow (Chi ² y <i>p</i>)
SOFA	0,826	<0,001	0,747-0,889	-	5; <i>p</i> = 0,758
SOFA + PCR	0,825	<0,001	0,746-0,888	0,849	
SOFA + PCT	0,829	<0,001	0,750-0,891	0,827	
SOFA + PSP/reg	0,859	<0,001	0,784-0,915	0,140	
SOFA + Lactato	0,841	<0,001	0,764-0,901	0,177	
SOFA + PCR + PCT	0,829	<0,001	0,751-0,891	0,819	
SOFA + PCR + PCT + Lactato	0,839	<0,001	0,762-0,900	0,478	
SOFA + PCR + PCT + PSP	0,855	<0,001	0,779-0,912	0,195	
SOFA + PCR + PCT + Lactato + PSP/reg	0,865	<0,001	0,792-0,920	0,090	
SOFA + PSP/reg + Lactato	0,866	<0,001	0,792-0,921	0,081	3,227; <i>p</i> = 0,919

¹Resultados de la comparación de los AUC de las combinaciones de la escala SOFA y los biomarcadores respecto a la escala SOFA

AUC ROC: Area under curve Receiver Operating Characteristic; IC: Intervalo de confianza; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

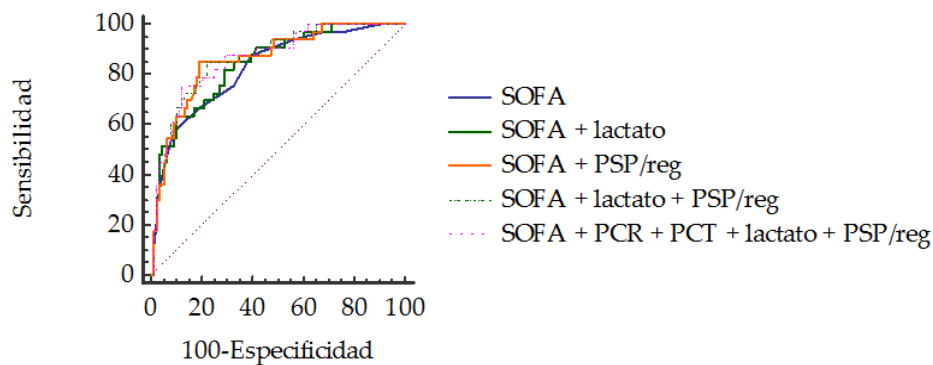


Figura 35. Curvas ROC para la predicción de mortalidad a los 28 días de las combinaciones de SOFA y los biomarcadores al ingreso en UCI

Seleccionando los puntos de corte que ofrecían una sensibilidad de al menos el 80% se obtuvo el rendimiento mostrado en la Tabla 19.

Tabla 19. Rendimiento de las variables al ingreso en UCI para la predicción de mortalidad a los 28 días. Puntos de corte seleccionados para una sensibilidad de al menos el 80%.

	Cutoff	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	CV+	CV-
		IC95%	IC95%	IC95%	IC95%	IC95%	IC95%
SOFA	7	87,8	60,7	45,3	93,1	2,23	0,20
		(71,8-96,6)	(49,7-70,9)	(32,8 - 58,3)	(83,3-98,1)	(1,7-3,0)	(0,08-0,5)
Lactato (mmol/L)	2	81,8	52,8	39,1	88,7	1,73	0,34
		(64,5-93,0)	(41,9-63,5)	(27,6-51,6)	(77,0-5,7)	(1,3-2,3)	(0,2-0,7)
PSP/reg (ng/mL)	381	81,8	50,6	38,0	88,2	1,65	0,36
		(64,5-93,0)	(39,8-61,3)	(26,8-50,3)	(76,1-95,6)	(1,3-2,2)	(0,2-0,8)

S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; CV+: Coeficiente de verosimilitud positivo; CV-: Coeficiente de verosimilitud negativo; IC: Intervalo de confianza; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein

Seleccionando los puntos de corte con el IY máximo se obtuvo el rendimiento mostrado en la Tabla 20.

Tabla 20. Rendimiento de las variables al ingreso en UCI para la predicción de mortalidad a los 28 días. Puntos de corte seleccionados de acuerdo al IY

	Cutoff	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	CV+	CV-
		IC95%	IC95%	IC95%	IC95%	IC95%	IC95%
SOFA	10	57,6	91,0	70,4	85,3	6,41	0,47
		(39,2-74,5)	(83,1-96,0)	(49,8-86,2)	(76,5-91,7)	(3,1-13,2)	(0,3-0,7)
Lactato (mmol/L)	3,2	63,6	79,8	53,8	85,5	3,15	0,46
		(45,1-79,6)	(69,9-87,6)	(37,2-69,9)	(76,1- 92,3)	(1,9-5,1)	(0,3-0,7)
PSP/reg (ng/mL)	581	57,6	82,0	54,3	83,9	3,20	0,52
		(39,2- 74,5)	(72,5-89,4)	(36,6-71,2)	(74,5 - 90,9)	(1,9 - 5,5)	(0,3 - 0,8)

S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; CV+: Coeficiente de verosimilitud positivo; CV-: Coeficiente de verosimilitud negativo; IC: Intervalo de confianza; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein

Seleccionando los puntos de corte que ofrecían una especificidad de al menos el 80% se obtuvo el rendimiento mostrado en la Tabla 21.

Tabla 21. Rendimiento de SOFA, lactato y PSP/reg al ingreso en UCI para la predicción de mortalidad a los 28 días. Punto de corte seleccionado para una especificidad de al menos el 80%.

	Cutoff	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	CV+	CV-
		IC95%	IC95%	IC95%	IC95%	IC95%	IC95%
SOFA	9	66,7 (48,2-82)	80,9 (71,2-85,5)	56,4 (39,6-72,2)	86,7 (77,5-93,2)	3,49 (2,1-5,7)	0,41 (0,3-0,7)
Lactato (mmol/L)	3,3	60,6 (42,1-77,1)	80,9 (71,2-88,5)	54,1 (36,9-70,5)	84,7 (75,3-91,6)	3,17 (1,9-5,3)	0,49 (0,3-0,8)
PSP/reg (ng/mL)	576	57,6 (39,2-74,5)	80,9 (71,2-88,5)	52,8 (35,5-69,6)	83,7 (74,2-90,8)	3,01 (1,8-5,1)	0,52 (0,3-0,8)

S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; CV+: Coeficiente de verosimilitud positivo; CV-: Coeficiente de verosimilitud negativo; IC: Intervalo de confianza; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein

A fin de identificar la población con mayor riesgo de mortalidad a los 28 días se analizó la mejora en el valor pronóstico del modelo basado en la combinación de la escala SOFA y los biomarcadores lactato y PSP/reg respecto al calculo aislado de la escala SOFA. En aquellos pacientes que al ingreso en UCI presentaron al menos un criterio clínico ($SOFA \geq 9$) o bioquímico ($PSP/reg \geq 576$ ng/mL y/o lactato $\geq 3,3$ mmol/L). la mortalidad a los 28 días fue significativamente más alta que en aquellos en los que ninguna de las 3 variables era igual o superior a los puntos de corte anteriormente citados (Tabla 21) ($n=47$ [38,5%]) (31 [93,9%] vs. 2 [6,1%]; $p < 0,001$). En el análisis de reclasificación de pacientes, el modelo incluyendo alguna de las 3 variables positivas (SOFA, PSP/reg y lactato) respecto al calculo aislado de la escala SOFA, con los puntos de corte con al menos una especificidad del 80% (Tabla 21), mejoró la identificación de pacientes que fallecieron a los 28 días (NRI para eventos [mortalidad a los 28 días]: 18,2%; $p = 0,014$), aunque con un empeoramiento significativo de los que finalmente no fallecen (NRI no eventos: -16,9%; $p < 0,001$), por lo que el NRI global (1,33) no fue significativo ($p = 0,877$). El IDI para el nuevo modelo basado en la combinación de la escala SOFA y los biomarcadores PSP/reg y lactato no fue significativo (0,57). Sin embargo, es importante destacar que la

estrategia de añadir los biomarcadores al modelo de predicción permitió identificar a 6 de los 8 pacientes no identificados mediante el cálculo aislado de la escala SOFA.

5.5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN DE LOS BIOMARCADORES DE INFECCIÓN Y LACTATO AL INGRESO EN UCI CON LA MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS

Para el análisis de supervivencia, inicialmente se incluyeron en el estudio aquellos biomarcadores con un rendimiento significativo para predecir la mortalidad a los 28 días (lactato y PSP/reg), seleccionando como puntos de corte los previamente seleccionados a partir del análisis de las curvas ROC que presentaron el IY máximo (Tabla 20). Para ambos marcadores bioquímicos se observó una diferencia significativa en las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier (Figura 36).

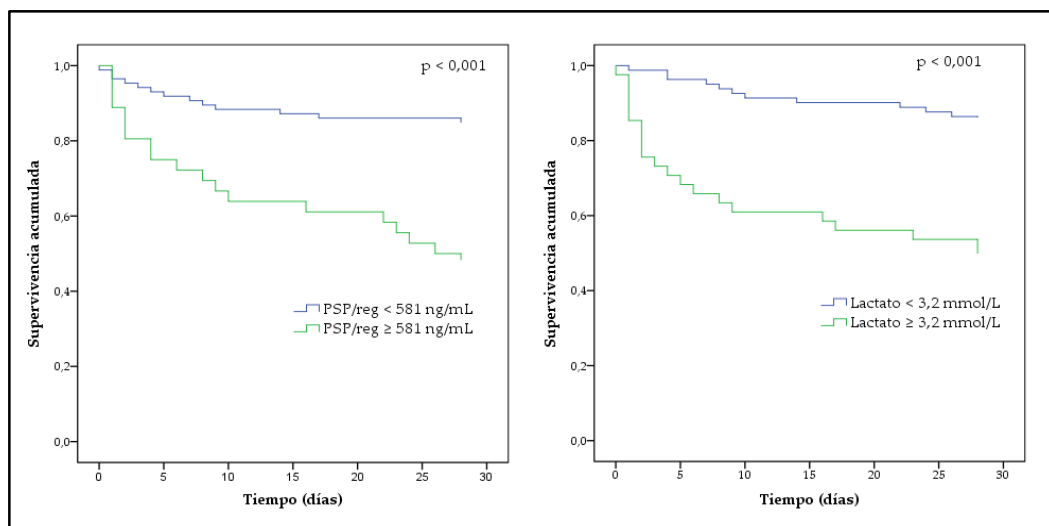


Figura 36. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad a los 28 días según punto de corte seleccionado a partir de la curva ROC de PSP/reg y lactato al ingreso en UCI.

Los tiempos medios de supervivencia de los pacientes con una concentración de PSP/reg y de lactato al ingreso en UCI superior al punto de corte seleccionado a partir de las curvas ROC (Figura 36), en comparación con aquellos con una concentración inferior a dicho punto de corte, se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22. Comparación de los tiempos medios de supervivencia en función de la concentración al ingreso de PSP/reg y lactato

Biomarcador	Tiempo medio de supervivencia en días		P
	IC 95%		
	≥ Punto de corte ROC ¹	< Punto de corte ROC ¹	
PSP/reg	18,500 (14,689-22,311)	24,919 (23,189-26,649)	0,001
Lactato	17,561 (13,798-21,333)	25,790 (24,346-27,234)	0,001

IC: Intervalo de confianza; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein; ROC: Receiver Operating Characteristic

¹Punto de corte seleccionado en base al IY (PSP/reg: 581 ng/mL; Lactato: 3,2 mmol/L).

A fin de valorar la asociación de los otros biomarcadores incluidos en el estudio (PCR y PCT) que no presentaron una capacidad de discriminación significativa en el análisis de curvas ROC para predecir la mortalidad a los 28 días, se realizó un segundo análisis comparando la supervivencia de los pacientes incluidos en el cuarto cuartil frente al resto. En este análisis se observó una diferencia significativa para la PCT, lactato y PSP/reg (Figura 37).

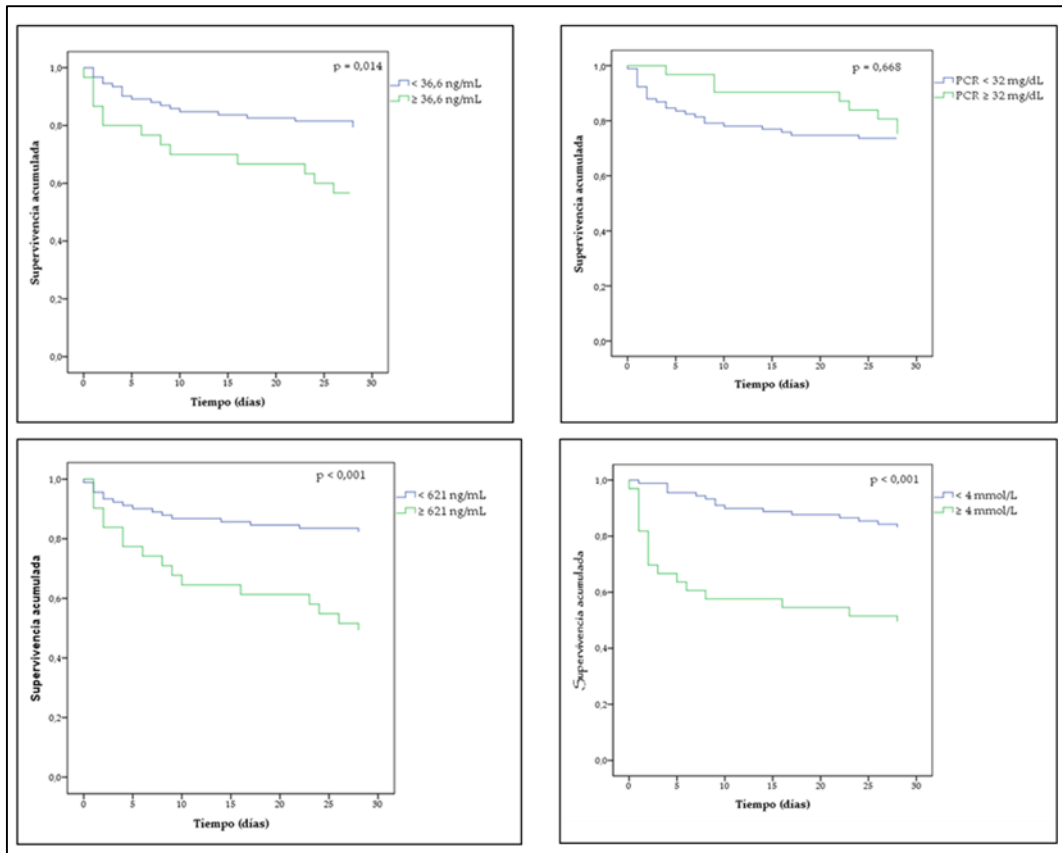


Figura 37. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad a los 28 días (Cuarto cuartil vs. resto de cuartiles) de PCT, PCR, PSP/reg y lactato.

Los tiempos medios de supervivencia de los pacientes incluidos en el cuarto cuartil, en comparación con el resto de pacientes, se muestran en la Tabla 23.

Tabla 23. Comparación de los tiempos medios de supervivencia en función de la concentración de PCT, PSP/reg y lactato (Cuarto cuartil vs. resto de cuartiles).

Biomarcador	Tiempo medio de supervivencia en días		P
	IC 95%		
	Cuarto cuartil	Resto de cuartiles	
PCT	19,8 (15,8-23,8)	24,1 (22,3-25,9)	0,014
PSP/reg	18,9 (14,8-22,9)	24,4 (22,7-26,2)	< 0,001
Lactato	16,7 (12,3-21,0)	25,4 (24,0-26,8)	< 0,001

IC: Intervalo de confianza;; PCT: Procalcitonina; PSP/reg: Pancreatic stone/regeneratingprotein

Finalmente y de forma similar a la estrategia de Andaluz-Ojeda y cols. [172], se realizó un análisis de supervivencia seleccionando como punto de corte de la escala SOFA o del biomarcador aquel que presentó una sensibilidad del 100%, lo que supone que por debajo de dicha concentración no se produjo ninguna muerte. En el análisis se incluyó la escala SOFA (< 4) y los biomarcadores PSP/reg (< 124 ng/mL) y lactato ($< 1,0$ mmol/L), dado que para la PCT y la PCR sólo dos pacientes presentaron una concentración inferior a 0,88 ng/mL y 1,4 mg/dL, respectivamente, concentraciones con una sensibilidad del 100%.

Cuando se utilizó de forma combinada como criterio de *rule-out* del evento un valor de la escala SOFA < 4 y/o una concentración de lactato < 1 mmol/L y/o de PSP/reg < 124 ng/mL, en 30 (24,6%) pacientes podrían haberse sido excluidos aquel de forma segura (Figura 38).

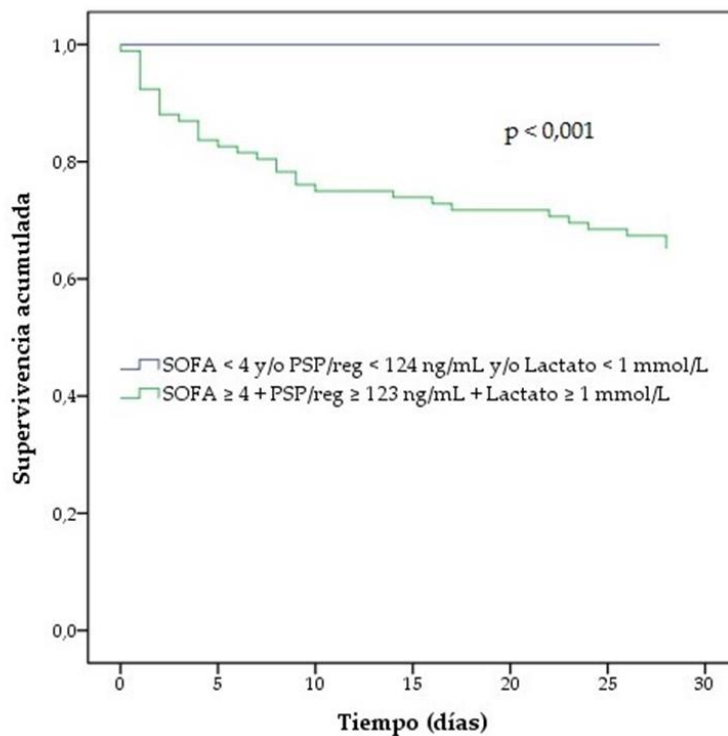


Figura 38. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier para la mortalidad a los 28 días de la combinación de la escala SOFA (< 4) y los biomarcadores PSP/reg (< 124 ng/mL) y lactato ($< 1,0$ mmol/L).

En el análisis de regresión de Cox multivariante, tras el ajuste por las variables de confusión (edad, inmunosupresión e IRA al ingreso), la escala SOFA y los biomarcadores PSP/*reg* y lactato se comportaron como predictores independientes de mortalidad a los 28 días (Tabla 24). Cuando estas tres variables fueron dicotomizadas en función del punto de corte seleccionado a partir del análisis de las curvas ROC, según el IY, una puntuación de la escala SOFA ≥ 10 (HR = 3,366 [IC95%: 1,431-7,918]; $p = 0,005$), una concentración de PSP/*reg* ≥ 581 ng/mL (HR = 2,96 [IC95%: 1,46-5,99]; $p = 0,024$) y una concentración de lactato $\geq 3,2$ mmol/L (HR = 2,511 [IC95%: 1,117-5,641]; $p = 0,026$) estuvieron asociadas de forma independiente con la mortalidad a los 28 días. Para los otros dos biomarcadores de infección incluidos en el estudio, no se observó una asociación significativa con la mortalidad a los 28 días, ni cuando fueron evaluadas como variables continuas (Tabla 24) ni cuando fueron dicotomizadas según el cuartil 3, con un HR en el análisis univariante de 0,841 (IC95%: 0,379-1,865; $p = 0,670$) para una concentración de PCR ≥ 32 mg/dL y, tras el ajuste por las variables de confusión, de 1,208 (IC95%: 0,540-2,701; $p = 0,646$) para una concentración de PCT $\geq 36,6$ ng/mL.

Tabla 24. Análisis de regresión de Cox para predicción de mortalidad a los 28 días.

	Análisis univariante		Análisis multivariante*	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	P
Edad	1,022 (0,999-1,046)	0,062	1,012 (0,986-1,039)	0,367
Sexo masculino	1,497 (0,736-3,044)	0,265	-	-
Paciente quirúrgico	0,544 (0,210-1,409)	0,210	-	-
Comorbilidades				
Diabetes	0,574 (0,222-1,486)	0,253	-	-
Inmunosupresión	2,050 (0,923-4,553)	0,078	1,964 (0,782-4,928)	0,151
ERC	1,671 (0,689-4,048)	0,256	-	-
EPOC	0,791 (0,241-2,593)	0,699	-	-
Neoplasia	1,613 (0,749-3,472)	0,221	-	-
IC	1,399 (0,427-4,586)	0,579	-	-
CI	0,558 (0,133-2,331)	0,424	-	-
IRA	2,426(0,853-6,903)	0,097	0,612 (0,179-2,098)	
Infección nosocomial	1,074 (0,466-2,474)	0,867	-	-
Foco de infección				
Foco abdominal	0,522 (0,184-1,486)	0,223	-	-
Foco respiratorio	1,484 (0,720-3,063)	0,285	-	-
Escalas de disfunción orgánica				
SOFA	1,245 (1,156-1,341)	<0,001	1,148 (1,053-1,251)	0,002
Biomarcadores				
PCR	0,997 (0,907-1,024)	0,809	-	-
PCT	1,008 (1,004-1,013)	<0,001	1,005 (0,999-1,011)	0,115
PSP/reg	1,003 (1,001-1,004)	<0,001	1,002 (1,000-1,004)	0,048
Lactato	1,165 (1,085-1,252)	<0,001	1,122 (1,017-1,238)	0,021

*Ajustado por edad, IRA e inmunosupresión

HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confianza

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; DM: Diabetes Mellitus; EPOC: Enfermedad

Pulmonar Obstructiva Crónica; ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva; CI: Cardiopatía

Isquémica; ERC: Enfermedad Renal Crónica; IRA: Insuficiencia Renal Aguda; PCR: Proteína C

reactiva; PCT: Procalcitonina; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein

5.6 ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA ETIOLOGÍA Y DEL FOCO DE INFECCIÓN SOBRE LAS CONCENTRACIONES AL INGRESO EN UCI DE LOS BIOMARCADORES DE INFECCIÓN

En los pacientes en los que la infección fue demostrada microbiológicamente (n=89 [73%]) se compararon las concentraciones medidas al ingreso en la UCI de los 3 biomarcadores de infección, PCR, PCT y PSP/reg en función de la etiología de la infección. Los resultados se recogen en la Tabla 25.

Tabla 25. Concentraciones de PCT, PCR y PSP/reg en función de la etiología infecciosa.

	Biomarcador	Gram positivos	Gram negativos	Polimicrobiana	P
Todos (n=89) ¹	PCT (ng/mL)	9,4 (4,5-18,0)	19,2 (7,7-57,5)	5,2 (2,3-71,0)	0,051 ^a
	PCR (mg/dL)	25,8 (13,8)	21,3 (12,1)	25,9 (10,5)	0,252 ^b
	PSP/reg (ng/mL)	391 (239)	439 (231)	533 (235)	0,272 ^b
No fallecidos (n=61)	PCT (ng/mL)	10,1 (4,1-17,4)	20,2 (8,0-57,5)	20,0 (1,4-115,6)	0,052 ^c
	PCR (mg/dL)	23,7 (9,9)	21,9 (12,0)	27,6 (13,7)	0,596 ^b
	PSP/reg (ng/mL)	321 (241)	421 (218)	363 (249)	0,287 ^b
Fallecidos (n=26)	PCT (ng/mL)	8,6 (4,1-57,2)	16,2 (6,2-84,6)	5,2 (2,3-71,0)	0,507 ^d
	PCR (mg/dL)	30,3 (19,9)	19,2 (12,6)	24,6 (8,5)	0,268 ^b
	PSP/reg (ng/mL)	544 (155)	494 (269)	669 (110)	0,318 ^b

Los valores se expresan como mediana (RI) o media (DE)

¹Para el estudio se excluyeron dos pacientes con infecciones por *Mycoplasma* y de origen fúngico, respectivamente ^aGram positivos vs. Gram negativos $p = 0,014$; Gram positivos vs. Polimicrobiana $p = 1,000$; Gram negativos vs. Polimicrobiana $p = 0,350$

^bNo se detectaron diferencias significativas entre grupos

^cGram positivos vs. Gram negativos $p = 0,012$; Gram positivos vs. Polimicrobiana $p = 1,000$; Gram negativos vs. Polimicrobiana $p = 0,783$

^dGram positivos vs. Gram negativos $p = 0,464$; Gram positivos vs. Polimicrobiana $p = 0,699$; Gram negativos vs. Polimicrobiana $p = 0,328$

PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C reactiva; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein

En la Figura 39 se muestran los diagramas de cajas de las concentraciones de PCT, PCR y PSP/reg en función de la etiología en todos los pacientes de la cohorte.

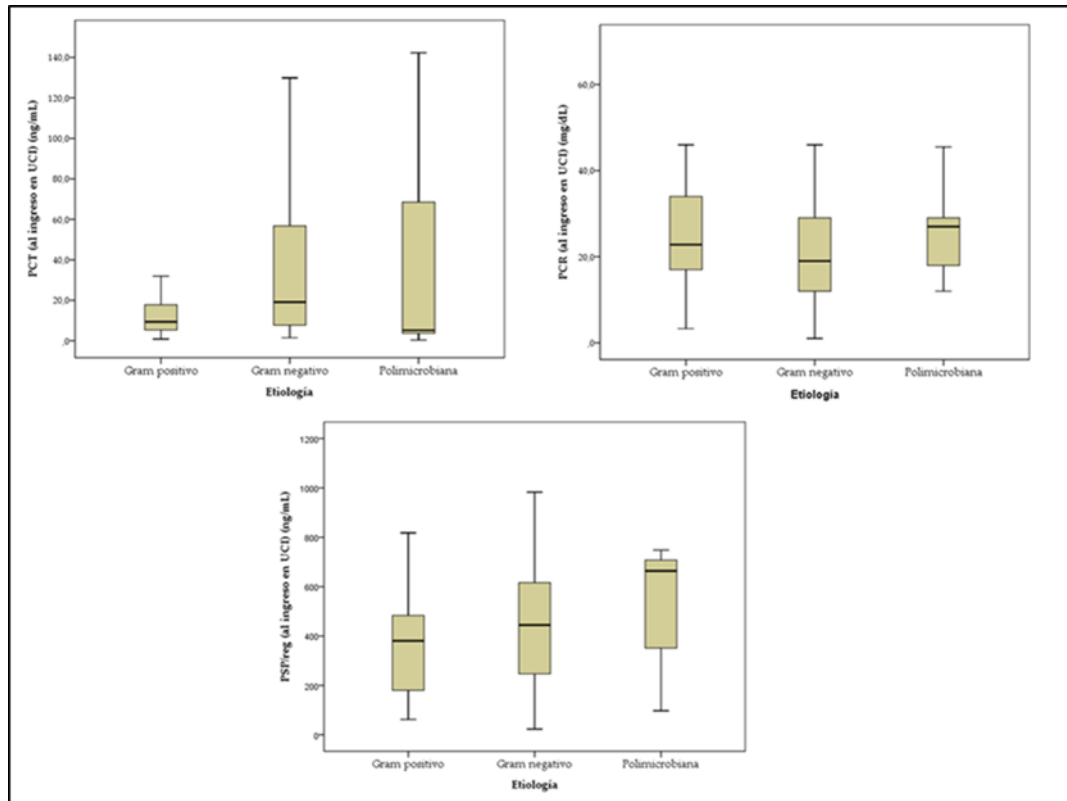


Figura 39. Diagramas de cajas de los biomarcadores de infección en función de la etiología en todos los pacientes de la cohorte.

En la Figura 40 se muestran los diagramas de cajas de las concentraciones de PCT, PCR y PSP/reg en función de la etiología en los pacientes no fallecidos.

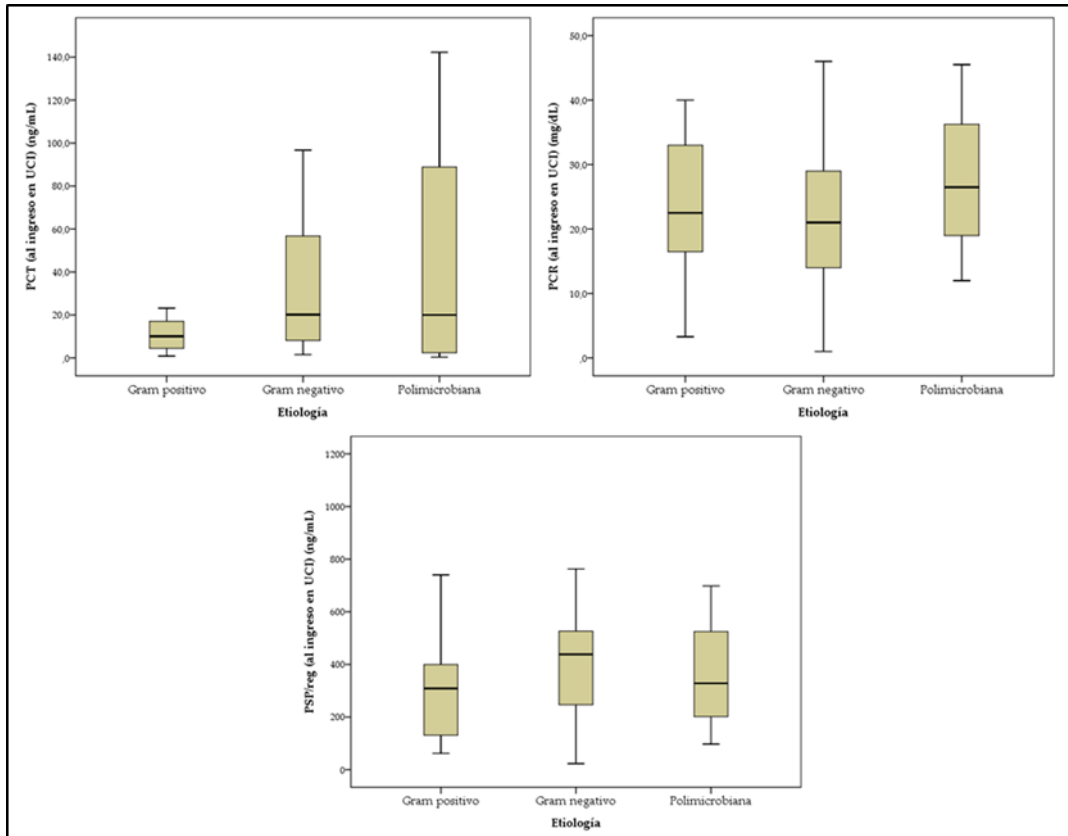


Figura 40. Diagramas de cajas de los biomarcadores de infección en función de la etiología en los pacientes no fallecidos.

En la Figura 41 se muestran los diagramas de cajas de las concentraciones de PCT, PCR y PSP/reg en función de la etiología en los pacientes fallecidos

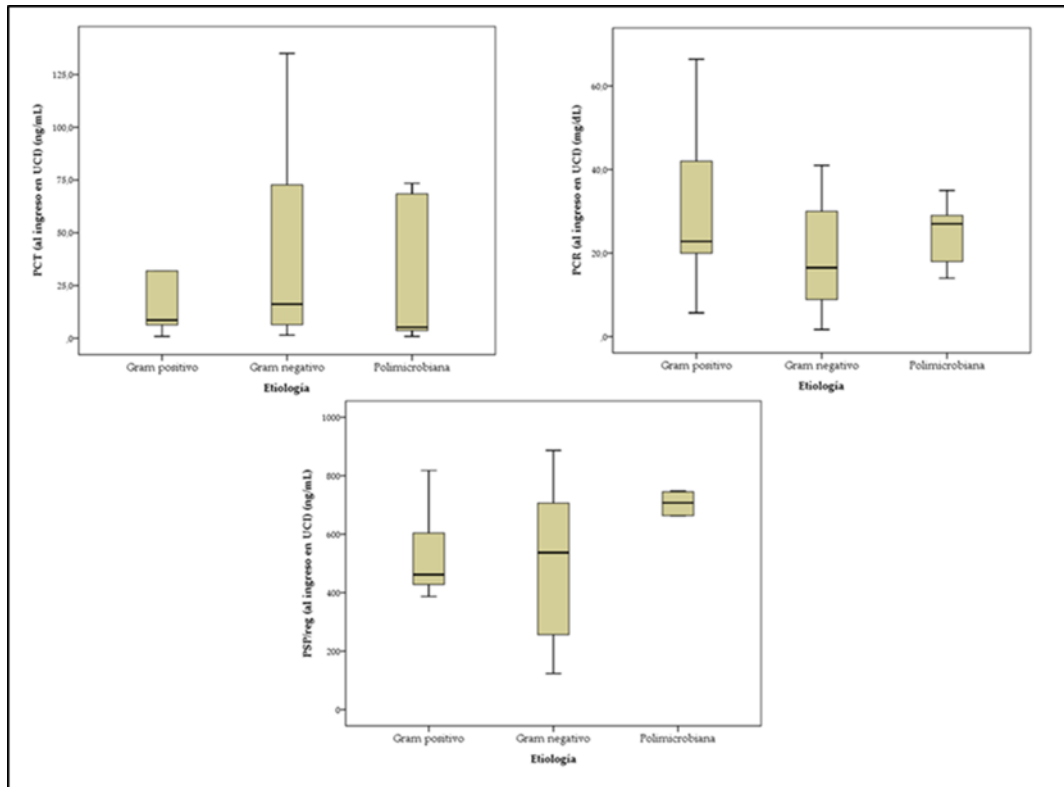


Figura 41. Diagramas de cajas de los biomarcadores de infección en función de la etiología en los pacientes fallecidos.

También se analizaron las concentraciones de los biomarcadores en los pacientes con bacteriemia primaria o secundaria. Debido al pequeño tamaño muestral no se realizó la comparación en los grupos de fallecidos y no fallecidos. Los resultados se muestran en la Tabla 26 y Figura 42.

Tabla 26. Concentraciones de PCT, PCR y PSP/reg en pacientes con bacteriemia, en función de la etiología infecciosa.

	Biomarcador	Gram positivos (n=20)	Gram negativos (n=26)	P
Cohorte (n=46)	PCT (ng/mL)	9,1 (2,7-16,2)	32,7 (18,6-73,7)	<0,001
	PCR (mg/dL)	24,3 (15,0)	21,2 (10,5)	0,411
	PSP/reg (ng/mL)	369 (262)	502 (237)	0,078

Los valores se expresan como mediana (RI) o media (DE)

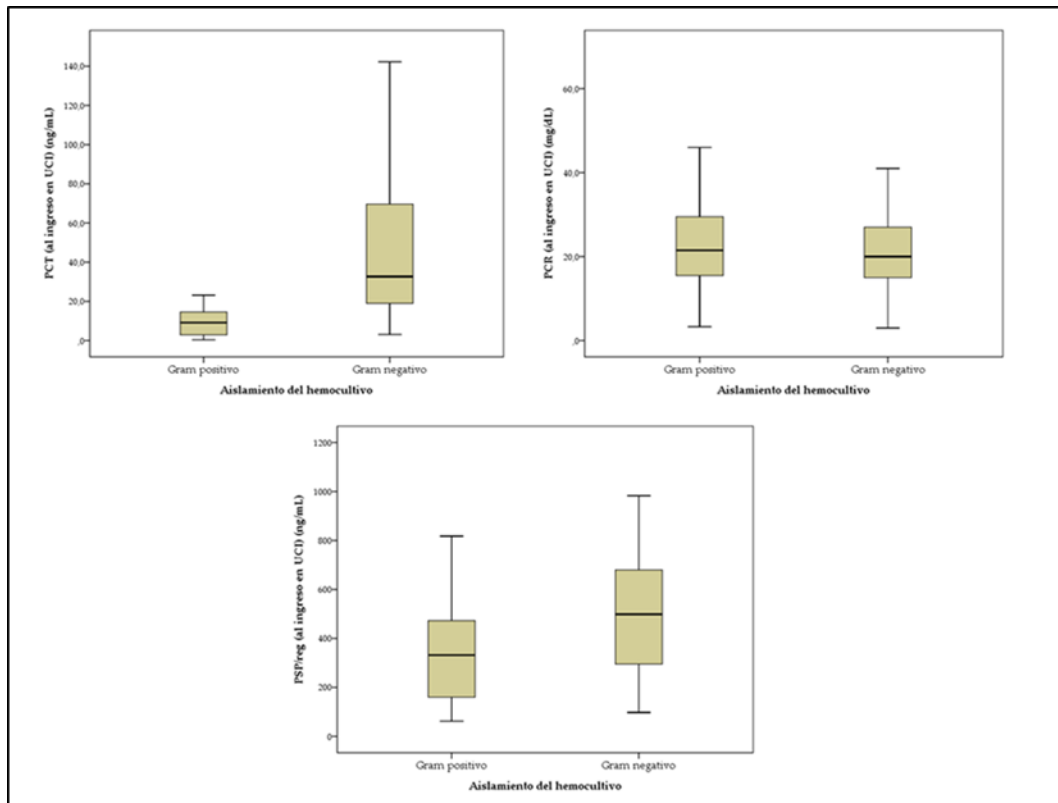


Figura 42. Diagramas de cajas de las concentraciones de los biomarcadores de infección en función de la etiología, en pacientes con bacteriemia.

Finalmente, se compararon las concentraciones de los biomarcadores de infección en función del foco de infección. Los resultados se recogen en la Tabla 27 y las Figura 43, Figura 44 y Figura 45.

Tabla 27. Concentraciones de PCT, PCR y PSP/reg en función del foco de infección.

	Biomarcador	Respiratorio	Urinario	Abdominal	Otro	P
Todos (n=122)	PCT (ng/mL)	8,3 (3,7-17,5)	32,5 (13,2-77,8)	11,1 (5,1-49,0)	10,8 (6,1-21,5)	0,009^a
	PCR (mg/dL)	24,1 (12,9)	19,4 (10)	23,7 (12,3)	24,7 (14,9)	0,411
	PSP/reg (ng/mL)	346 (227)	433 (228)	480 (250)	456 (473)	0,118 ^b
No fallecidos (n=89)	PCT (ng/mL)	8,9 (3,5-17,4)	28,7 (8,5-64,7)	9,2 (5,0-30,0)	11,0 (6,9-19,6)	0,039^c
	PCR (mg/dL)	23,4 (12,5)	20,3 (10,6)	24,2 (12,9)	24,1 (12,9)	0,686
	PSP/reg (ng/mL)	305 (225)	392 (206)	418 (250)	395 (252)	0,384
Fallecidos (n=33)	PCT (ng/mL)	7,0 (5,2-31,9)	79,0 (25,0-183,7)	49,0 (4,5-104,2)	8,6 (4,1-53,1)	0,106 ^d
	PCR (mg/dL)	25,4 (14,2)	14,5 (3)	22,0 (10,5)	25,9 (19,0)	0,550
	PSP/reg (ng/mL)	425 (217)	648 (246)	683 (97)	570 (181)	0,025^e

Los valores se expresan como mediana (RI) o media (DE)

^aUrinario vs. Respiratorio $p = 0,001$; Urinario vs. Abdominal $p = 0,047$; Urinario vs. Otro $p = 0,007$. No se observaron diferencias significativas en las comparaciones entre el resto de grupos

^bAbdominal vs. Respiratorio $p = 0,022$. No se observaron diferencias significativas en las comparaciones entre el resto de grupos

^cUrinario vs. Respiratorio $p = 0,010$; Urinario vs. Abdominal $p = 0,031$; Urinario vs. Otro $p = 0,031$

^dUrinario vs. Respiratorio $p = 0,018$. No se observaron diferencias significativas en las comparaciones entre el resto de grupos

^eAbdominal vs. Respiratorio $p = 0,001$. No se observaron diferencias significativas en las comparaciones entre el resto de grupos

PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C reactiva; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein

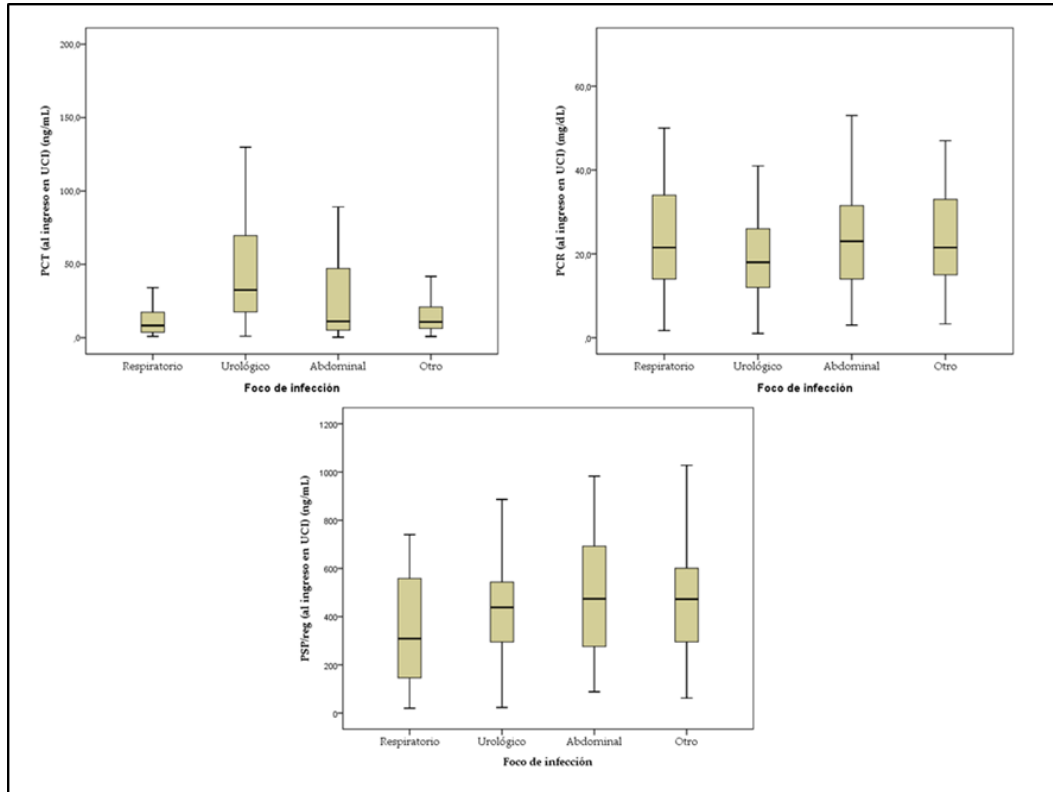


Figura 43. Concentraciones de PCT, PCR y PSP/reg, en función del foco de infección, en todos los pacientes.

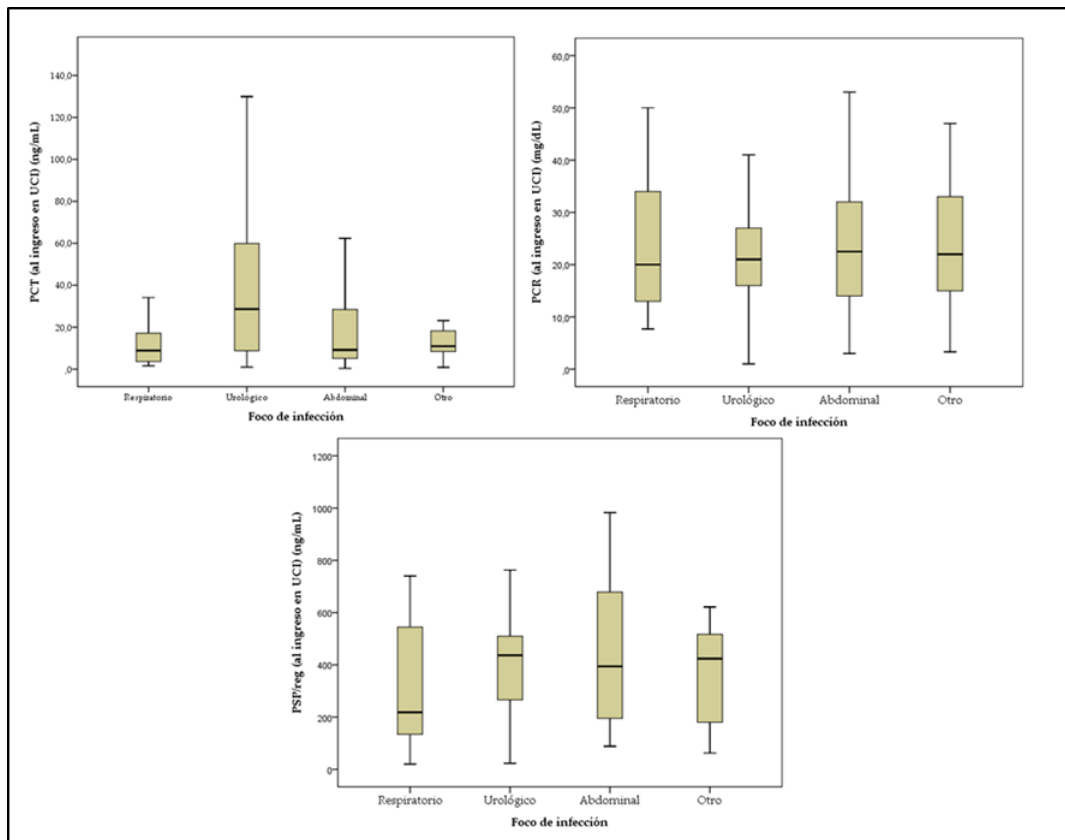


Figura 44. Concentraciones de PCT, PCR y PSP/reg, en función del foco de infección, en pacientes no fallecidos.

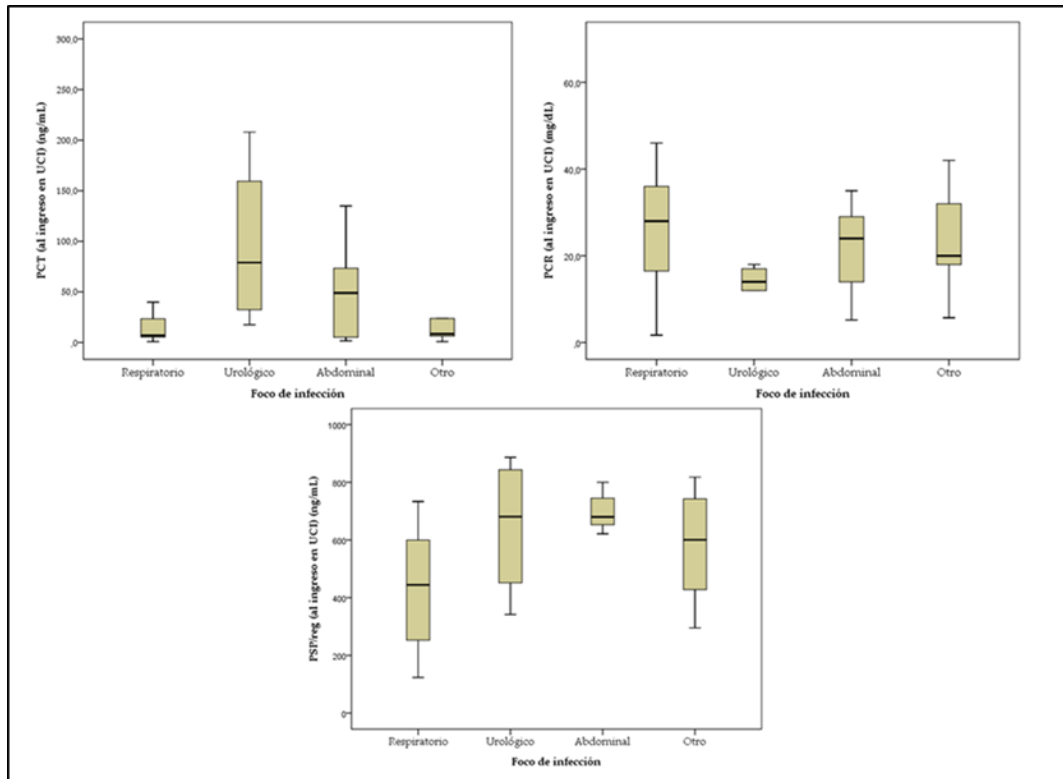


Figura 45. Concentraciones de PCT, PCR y PSP/reg, en función del foco de infección, en pacientes fallecidos.

5.7 EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN UCI DE LOS BIOMARCADORES DE INFECCIÓN COMO FACTOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS

En la Figura 46 se muestra el diagrama de flujo de salidas de pacientes, por fallecimiento o alta de la UCI.

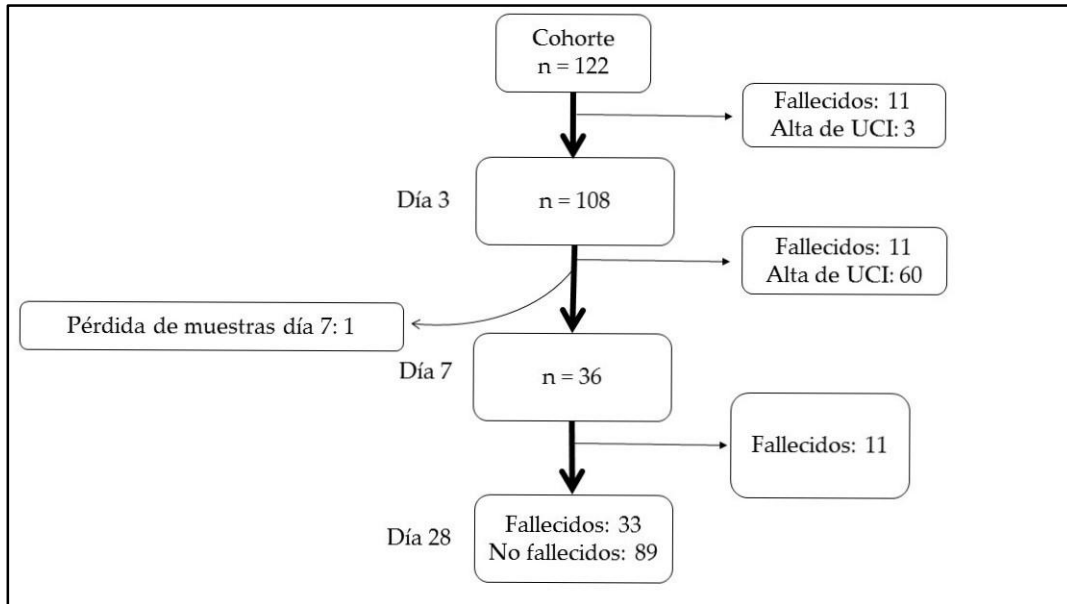


Figura 46. Diagrama de flujo de inclusión y salida de pacientes.

Las concentraciones de los tres biomarcadores de infección (PSP/*reg*, PCR y PCT) (al ingreso, a los 3 y a los 7 días), así como el aclaramiento de los mismos en los días 3 y 7, y la puntuación de la escala SOFA (al ingreso y a las 48 horas) se recogen en la Tabla 28.

Sólo las concentraciones de PSP/*reg* fueron significativamente más altas en los tres tiempos de extracción en los pacientes que finalmente fallecieron, no mostrando diferencias las concentraciones de PCR y PCT entre pacientes fallecidos y no fallecidos en ninguno de los tiempos de extracción (Tabla 28 y Figura 47, Figura 48 y Figura 49). Tanto la puntuación de la escala SOFA al ingreso en la UCI como a las 48 horas y la diferencia entre ambas fueron significativamente más altas en los pacientes fallecidos que en los no fallecidos.

Respecto al aclaramiento de los biomarcadores el cambio porcentual de las concentraciones de PCT y PSP/reg en el día 3, respecto a las del ingreso, fue significativamente más alto en los pacientes que no fallecieron (Tabla 28).

Tabla 28. Relación de las concentraciones al ingreso y seriadas de los biomarcadores de infección y escala SOFA.

Variables	Todos	No fallecidos	Fallecidos ^a	P
Día 1¹				
PCR (mg/dL)	21 (13,8-32,0)	23,1 (12,2)	23,3 (14,0)	0,940
PCT (ng/mL)	12,6 (5,4-36,6)	11,3 (5,4-32,7)	15,0 (5,6-71)	0,370
PSP/reg (ng/mL)	430 (241)	381 (235)	562 (206)	<0,001
SOFA _{día3}	8 (6-10)	7 (5-9)	11 (9-14)	<0,001
Día 3¹				
PCR (mg/dL)	19,9 (10,9)	18,9 (17,0)	23,9 (12,8)	0,050
PCT (ng/mL)	5,8 (2,2-15,4)	5,0 (2,2-12,8)	13,2 (2,1-32,5)	0,053
PSP/reg (ng/mL)	204 (68-442)	134 (60-368)	547 (310-727)	<0,001
SOFA _{día3}	6 (4-9)	5 (3-7)	12 (9-15)	<0,001
SOFA _{día3} -SOFA _{día1}	-1 (-3-0)	-2(-3- -1)	0 (-1-1)	<0,001
Día 7²				
PCR (mg/dL)	17,0 (9,5)	17,0 (10,1)	16,8 (8,6)	0,716
PCT (ng/mL)	1,1 (0,33-2,8)	0,79 (0,20-2,6)	2,0 (0,68-3,0)	0,087
PSP/reg (ng/mL)	292 (112-613)	222 (100-478)	644 (262-702)	0,006
Δ día 3¹				
Δ PCR (día 3) (%)	17 (-14-44)	19 (-16-47)	5 (-15-33)	0,259
Δ PCT (día 3) (%)	61 (23-73)	62 (44-75)	24 (-93-61)	<0,001
Δ PSP/reg (día 3) (%)	40 (-5-71)	52 (12-73)	-3 (-17-34)	<0,001
Δ día 7²				
Δ PCR (día 7) (%)	48 (23-63)	38 (-2-61)	54 (33-66)	0,283
Δ PCT (día 7) (%)	90 (67-95)	91 (74-95)	78 (62-93)	0,174
Δ PSP/reg (día 7) (%)	23 (-23-55)	45 (-20-61)	-9 (-41-43)	0,093

^aMortalidad a los 28 días

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

PCR: Proteína C reactiva; PCT: Procalcitonina; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein; Δ: Aclaramiento; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

¹Datos disponibles en 108 pacientes (No fallecidos: 86/Fallecidos: 22)

²Datos disponibles en 36 pacientes (No fallecidos: 25/Fallecidos: 11)

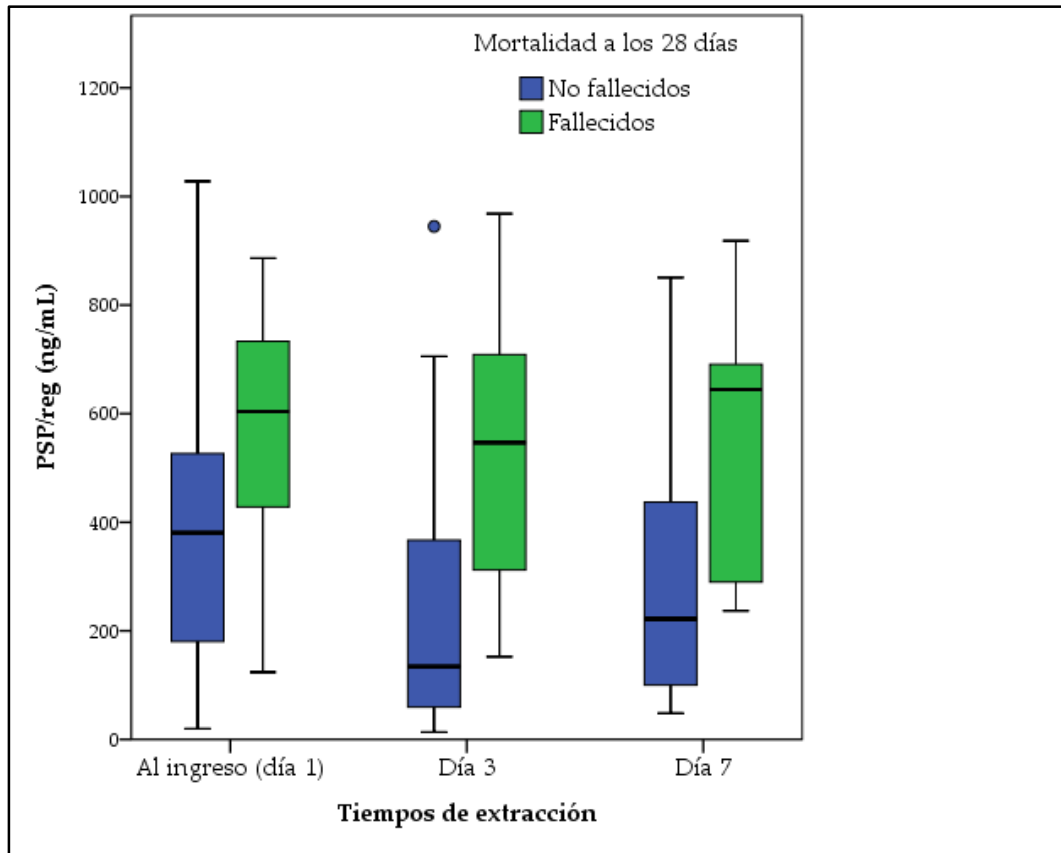


Figura 47. Distribución de las concentraciones seriadas de PSP/reg en pacientes no fallecidos vs. fallecidos.

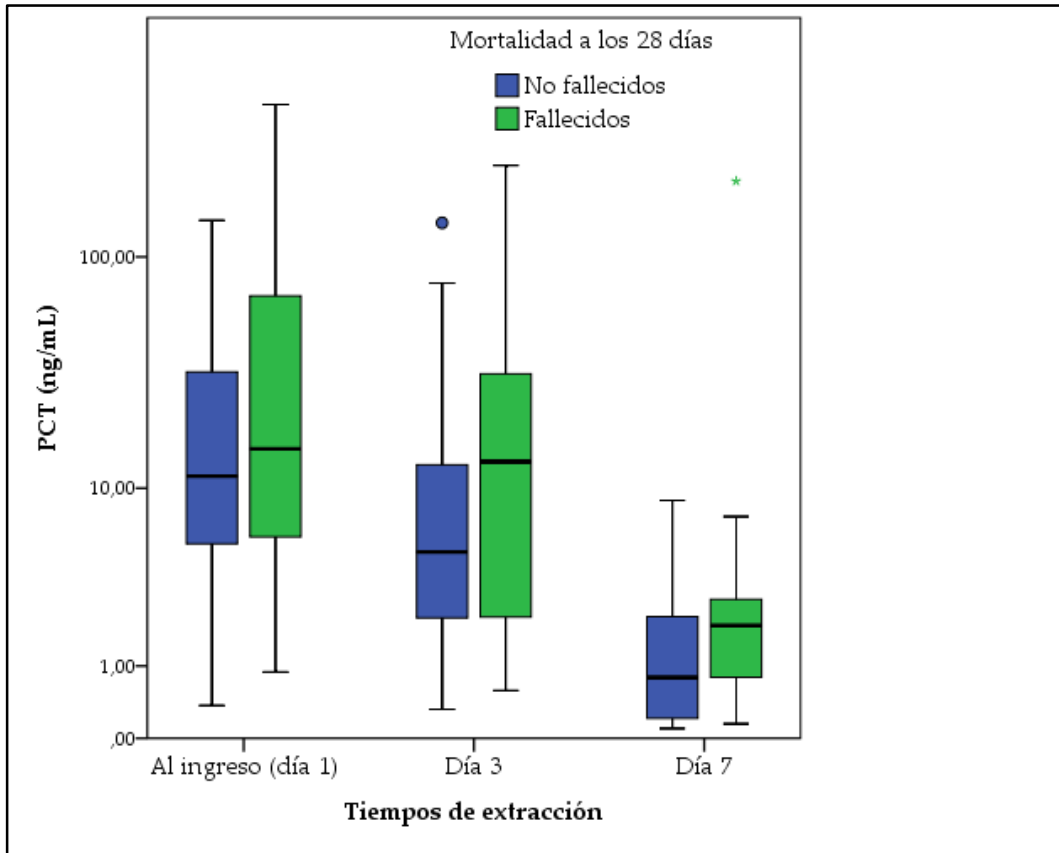


Figura 48. Distribución de las concentraciones seriadas de PCT (transformada logarítmicamente) en pacientes no fallecidos vs. fallecidos.

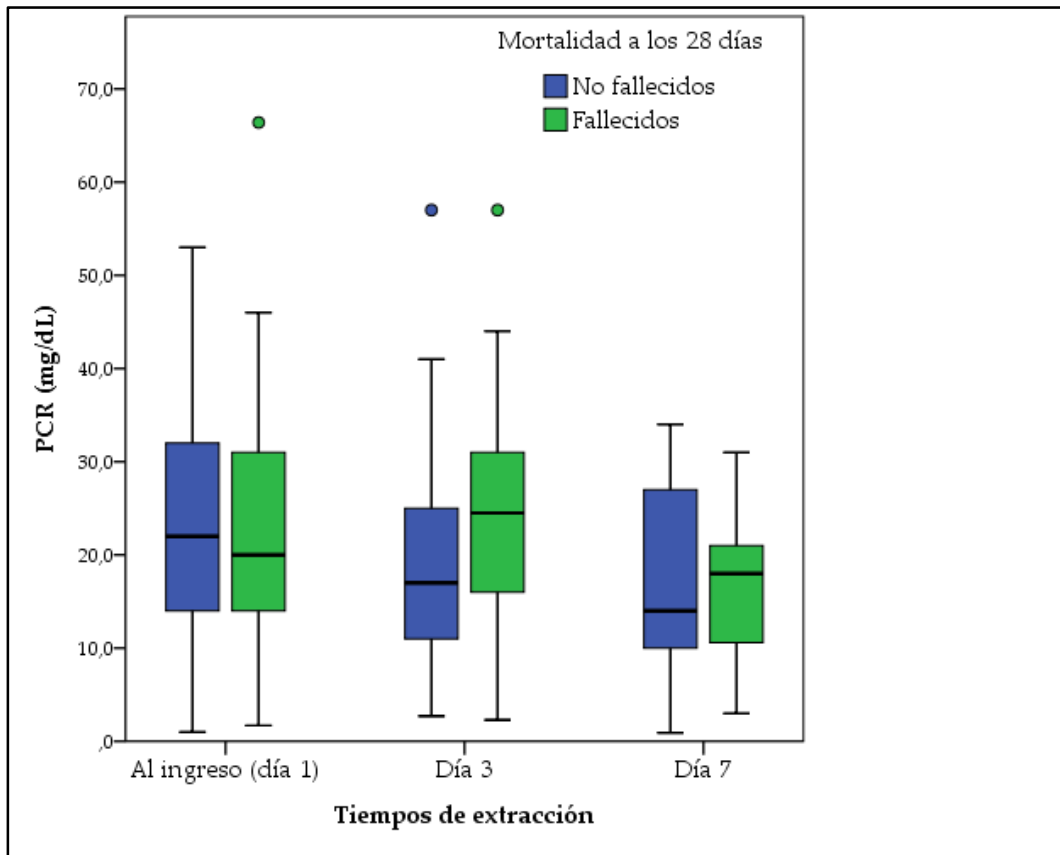


Figura 49. Distribución de la concentración de PCR, en los tres tiempos de extracción, en pacientes no fallecidos vs. fallecidos.

5.7.1 Análisis del rendimiento de los biomarcadores de infección y la escala SOFA en el día 3 para la predicción de la mortalidad a los 28 días

En el día 3, la escala SOFA, la diferencia en dicha escala entre los días 3 y la calculada el día del ingreso, la concentración de PSP/reg y su aclaramiento, así como el aclaramiento de PCT, mostraron un rendimiento significativo para predecir la mortalidad a los 28 días. Sin embargo, el rendimiento de la escala SOFA fue significativamente más alto que el del resto de variables (Tabla 29 y Figura 50) y no mejoró cuando fue combinado con otras variables que presentaron un rendimiento significativo de forma aislada, como la PSP/reg o el aclaramiento de PCT.

Respecto a los biomarcadores, PSP/reg fue el marcador biológico con mayor rendimiento para predecir mortalidad a los 28 días, aunque la diferencia con

respecto al aclaramiento de PCT no alcanzó la significación estadística ($p = 0,100$) (Tabla 29).

Tabla 29. AUC ROC de los biomarcadores medidos en el día 3 y la escala SOFA para la predicción de mortalidad a los 28 días.

Variable	AUC ROC	IC (95%)	P	Valor p comparación		Test de Hosmer-Lemeshow (Chi ² ; p)
				AUC ROC ¹	AUC ROC ²	
SOFA _{48 horas}	0,923	0,856-0,966	<0,001	-	-	2,954; p=0,889
SOFA (día 3-día1)	0,759	0,667-0,836	<0,001	0,006	-	
PCR	0,629	0,531-0,720	0,068	<0,001	0,012	
PCT	0,634	0,536-0,725	0,072	<0,001	0,009	
PSP/reg	0,844	0,761-0,907	<0,001	0,041	-	
Δ PCR	0,579	0,480-0,673	0,213	<0,001	<0,001	
Δ PCT	0,747	0,655-0,826	<0,001	0,005	0,100	
Δ PSP/reg	0,744	0,651-0,823	<0,001	0,002	0,011	
SOFA _{48 horas} + PSP/reg	0,932	0,867-0,971	<0,001	0,371	-	
SOFA _{48 horas} + Δ PCT	0,929	0,863-0,970	<0,001	0,240	-	
SOFA _{48 horas} + PSP/reg + Δ PCT	0,934	0,870-0,973	<0,001	0,223	-	

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

²Resultados de la comparación de los AUC ROC de los biomarcadores respecto al de mayor rendimiento, PSP/reg

IC: Intervalo de confianza; Δ: Aclaramiento; AUC ROC: Area under curve Receiver Operating Characteristic; PCR: Proteína C reactiva; PCT: Procalcitonina; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

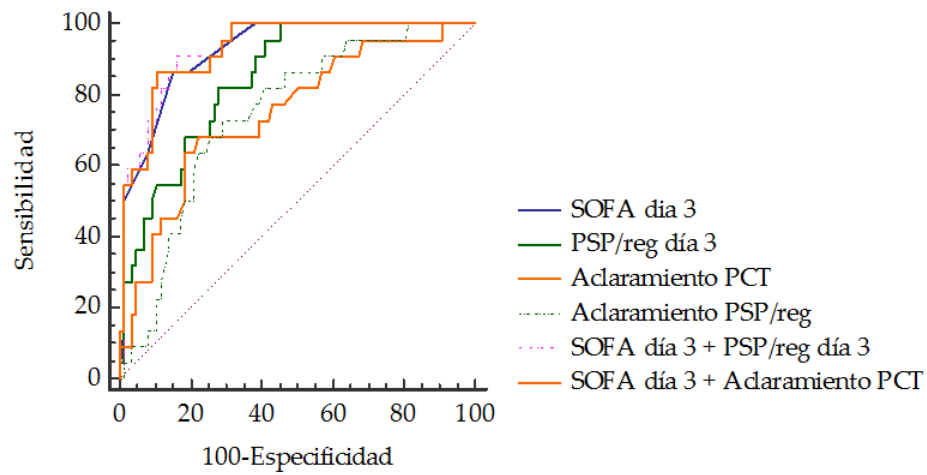


Figura 50. Curvas ROC de la escala SOFA calculada en el día 3, del cambio de la escala SOFA entre los días 1 y 3, de los biomarcadores medidos en el día 3 y de su aclaramiento respecto al día 1 y de las combinaciones entre biomarcadores y escala SOFA para la predicción de mortalidad a los 28 días.

Seleccionando los puntos de corte de aquellas variables con un rendimiento predictivo significativo que ofrecían una sensibilidad de al menos el 80% se obtuvo el rendimiento mostrado en la Tabla 30.

Tabla 30. Rendimiento de las variables en el día 3 para la predicción de mortalidad a los 28 días. Puntos de corte seleccionados para una sensibilidad de al menos el 80%.

	Cutoff	S (%) IC95%	E (%) IC95%	VPP (%) IC95%	VPN (%) IC95%	CV+ IC95%	CV- IC95%
SOFA_{48 horas}	8	86,4 (65,1-97,1)	84,9 (75,5-91,7)	59,4 (40,6-76,3)	96,1 (88,9-99,2)	5,71 (3,4-9,7)	0,16 (0,06-0,5)
PSP/reg (ng/mL)	287	81,8 (59,7-94,8)	72,1 (61,4-81,2)	42,9 (27,7-59,0)	93,9 (85,2-98,3)	2,93 (2,0-4,3)	0,25 (0,1-0,6)
Δ PCT (%)	63	81,8 (59,7-94,8)	50,0 (39,0-61,0)	29,5 (18,5-42,6)	91,5 (79,6-97,6)	1,64 (1,2-2,2)	0,36 (0,1-0,9)
Δ PSP/reg (%)	40	81,8 (59,7-94,8)	59,3 (48,2-69,8)	34 (21,5-48,3)	92,7 (82,4-98,0)	2,01 (1,5-2,8)	0,31 (0,1-0,8)

S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; CV+: Coeficiente de verosimilitud positivo; CV-: Coeficiente de verosimilitud negativo; IC: Intervalo de confianza; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; PCT: Procalcitonina; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein; Δ: Aclaramiento

Seleccionando los puntos de corte con el IY máximo se obtuvo el rendimiento mostrado en la Tabla 31. No se incluyó en la Tabla 31 el rendimiento de la escala SOFA a las 48 horas, dado que coincidía con el correspondiente a aquel en el que la sensibilidad era de al menos el 80%.

Tabla 31. Rendimiento de las variables en el día 3 para la predicción de mortalidad a los 28 días. Puntos de corte seleccionados de acuerdo al índice de Youden.

	Cutoff	S (%) IC95%	E (%) IC95%	VPP (%) IC95%	VPN (%) IC95%	CV+ IC95%	CV- IC95%
PSP/reg (ng/mL)	201	95,5 (77,2-99,9)	59,3 (48,2-69,8)	37,5 (24,9-51,5)	98,1 (89,7-100,0)	2,35 (1,8-3,1)	0,08 (0,01- 0,5)
Δ PCT (%)	43	68,2 (45,1-86,1)	77,9 (67,7-86,1)	44,1 (27,2-62,1)	90,5 (81,5-96,1)	3,09 (1,9-5,0)	0,41 (0,2-0,8)
Δ PSP/reg (%)	26	72,7 (49,8-89,3)	70,9 (60,1-80,2)	39,0 (24,2-55,5)	91,0 (81,5- 6,6)	2,5 (1,6-3,8)	0,38 (0,2-0,8)

S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; CV+: Coeficiente de verosimilitud positivo; CV-: Coeficiente de verosimilitud negativo; IC: Intervalo de confianza; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; PCT: Procalcitonina; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein; Δ: Aclaramiento

Seleccionando los puntos de corte que ofrecían una especificidad de al menos el 80% se obtuvo el rendimiento mostrado en la Tabla 32. No se incluyó en la Tabla 32 el rendimiento de la escala SOFA a las 48 horas, dado que coincidía con el correspondiente a aquel en el que la sensibilidad era de al menos el 80% y el IY máximo.

Tabla 32. Rendimiento de las variables en el día 3 para la predicción de mortalidad a los 28 días. Puntos de corte seleccionados para una especificidad de al menos el 80%.

	Cutoff	S (%) IC95%	E (%) IC95%	VPP (%) IC95%	VPN (%) IC95%	CV+ IC95%	CV- IC95%
PSP/reg (ng/mL)	403	68,2 (45,1-86,1)	80,2 (70,2-88,0)	46,9 (29,1-65,3)	90,8 (81,9-96,2)	3,45 (2,1-5,8)	0,40 (0,2-0,7)
Δ PCT (%)	38	63,6 (40,7-82,8)	80,2 (70,2-88,0)	45,2 (27,3-64,0)	89,6 (80,6-95,4)	3,22 (1,9-5,5)	0,45 (0,3-0,8)
Δ PSP/reg (%)	1	50 (28,2-71,8)	80,2 (70,2-88,0)	39,3 (21,5-59,4)	86,2 (76,7-92,9)	2,53 (1,4-4,6)	0,62 (0,4-1,0)

S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; CV+: Coeficiente de verosimilitud positivo; CV-: Coeficiente de verosimilitud negativo; IC: Intervalo de confianza; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; PCT: Procalcitonina; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein; Δ: Aclaramiento

Dado que dos pacientes no fueron identificados como de alto riesgo de mortalidad al ingreso en la UCI en base a los criterios combinando SOFA, lactato y PSP/reg, se analizaron en estos 2 pacientes las variables en el día 3 (Tabla 33).

Tabla 33. Variables bioquímicas y SOFA en los días 1 y 3

Paciente	SOFA al ingreso	SOFA día 3	Lactato día 1	PSP/reg día 1	PSP/reg día 3	ΔPSP
1	8	9	1 mmol/L	218 ng/mL	210 ng/mL	3 %
2	6	6	2,2 mmol/L	295 ng/mL	358 ng/mL	-21%

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein; Δ: Aclaramiento

En ambos pacientes la concentración de PSP/reg fue superior al punto de corte óptimo (210 ng/mL) definido a partir del análisis de la curva ROC y el aclaramiento del biomarcador fue inferior al punto de corte óptimo (26%) (Tabla 31). La escala

SOFA, utilizando el punto de corte óptimo derivado del análisis de las curvas ROC (Tabla 31) en el día 3, sólo hubiera permitido identificar al paciente 1. El aclaramiento de PCT también habría permitido identificar como de alto riesgo a ambos pacientes, que presentaron un aclaramiento de -81% y -255%, respectivamente.

5.7.2 Análisis del rendimiento de los biomarcadores de infección en el día 7 para la predicción de la mortalidad a los 28 días

En el día 7 de estancia en la UCI, sólo la concentración de PSP/reg presentó un rendimiento significativo y más alto que el de los otros biomarcadores considerados de forma aislada, PCR y PCT, y que cualquiera de los aclaramientos de los biomarcadores, aunque sin alcanzar la significación estadística en algunas de las comparaciones entre las AUC ROC (Tabla 34 y Figura 51).

Tabla 34. AUC ROC de los biomarcadores medidos en el día 7 para la predicción de mortalidad a los 28 días.

Variable	AUC ROC	IC (95%)	<i>p</i>	Valor <i>p</i> comparación AUC ROC ¹
PCR	0,516	0,344-0,686	0,876	0,020
PCT	0,636	0,460-0,790	0,169	0,080
PSP/reg	0,785	0,617-0,904	<0.001	-
Δ PCR	0,625	0,449-0,781	0,180	0,207
Δ PCT	0,618	0,442-0,775	0,298	0,128
Δ PSP/reg	0,676	0,500-0,822	0,071	0,135

¹Resultados de la comparación de los AUC ROC de los biomarcadores respecto al de PSP/reg
 IC: Intervalo de confianza; Δ: Aclaramiento; AUC ROC: Area under curve Receiver Operating Characteristic; PCR: Proteína C reactiva; PCT: Procalcitonina; PSP/reg: Pancreatic stone protein/regenerating; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

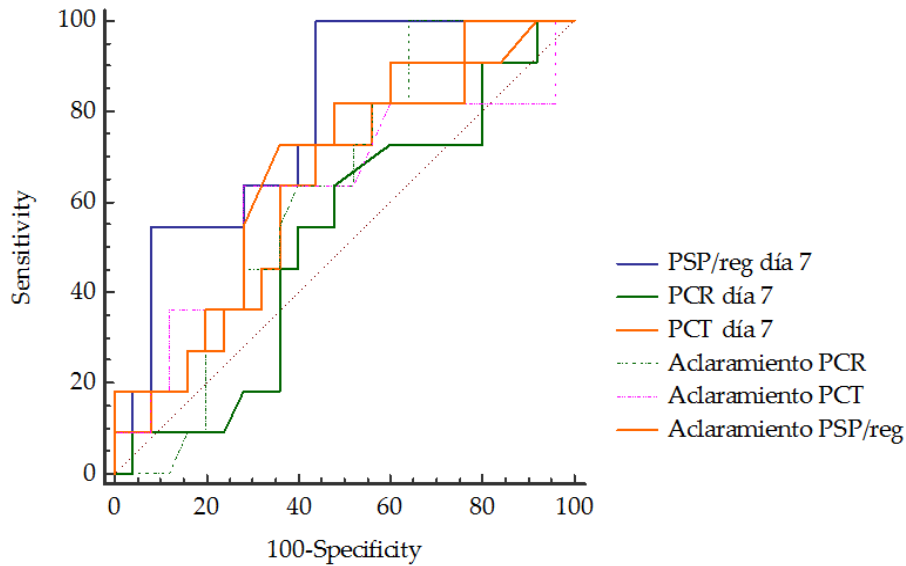


Figura 51. Curvas ROC de los biomarcadores medidos en el día 7 para la predicción de mortalidad a los 28 días.

Se calculó el rendimiento de PSP/reg, único biomarcador que demostró un rendimiento significativo en el análisis de curvas ROC, seleccionando los puntos de corte que ofrecían una sensibilidad (Tabla 35) y especificidad (Tabla 36) de al menos el 80% y aquel con el IY más alto (Tabla 37).

Tabla 35. Rendimiento de PSP/reg en el día 7 para la predicción de mortalidad a los 28 días. Punto de corte seleccionado para una sensibilidad de al menos el 80%.

	Cutoff	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	CV+	CV-
		IC95%	IC95%	IC95%	IC95%	IC95%	IC95%
PSP/reg (ng/mL)	251	81,8 (48,2-97,7)	56 (34,9-75,6)	45 (23,1-68,5)	87,5 (61,7-98,4)	1,86 (1,1-3,1)	0,32 (0,09-1,2)

S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; CV+: Coeficiente de verosimilitud positivo; CV-: Coeficiente de verosimilitud negativo; IC: Intervalo de confianza; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein

Tabla 36. Rendimiento de PSP/regs en el día 7 para la predicción de mortalidad a los 28 días. Punto de corte seleccionados para una especificidad de al menos el 80%.

	Cutoff	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	CV+	CV-
		IC95%	IC95%	IC95%	IC95%	IC95%	IC95%
PSP/reg (ng/mL)	518	54,6 (23,4-83,3)	80,0 (59,3-93,2)	54,5 (23,4-83,3)	80 (59,3-93,2)	2,73 (1,1-7,1)	0,57 (0,3-1,1)

S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; CV+: Coeficiente de verosimilitud positivo; CV-: Coeficiente de verosimilitud negativo; IC: Intervalo de confianza; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein

Tabla 37. Rendimiento de PSP/reg en el día 7 para la predicción de mortalidad a los 28 días. Punto de corte seleccionado de acuerdo al índice de Youden.

	Cutoff	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	CV+	CV-
		IC95%	IC95%	IC95%	IC95%	IC95%	IC95%
PSP/reg (ng/mL)	228	100,0 (71,5-100,)	56 (34,9-75,6)	50,0 (28,2-71,8)	100 (76,8-100,0)	2,27 (1,5-3,5)	0

S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; CV+: Coeficiente de verosimilitud positivo; CV-: Coeficiente de verosimilitud negativo; IC: Intervalo de confianza; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein

En la Tabla 38 se recoge el rendimiento de los marcadores biológicos, así como de su aclaramiento en los días 3 y 7 de estancia en la UCI, para predecir la mortalidad a los 28 días en pacientes críticos con sepsis y shock séptico.

Tabla 38. Rendimiento pronóstico de los biomarcadores de infección y de la escala SOFA para mortalidad a los 28 días

		PCR	PCT	PSP/reg	Lactato	SOFA	ΔPCR	ΔPCT	ΔPSP/reg
Día 1	AUC ROC	0,507	0,553	0,724	0,743	0,826			
	IC95%	0,415-0,599	0,460-0,643	0,636-0,801	0,656-0,818	0,747-0,889	-	-	-
	P	0,904	0,420	<0,001	<0,001	<0,001			
Día 3	AUC ROC	0,629	0,634	0,844		0,923	0,579	0,747	0,744
	IC95%	0,531-0,720	0,536-0,725	0,761-0,907	-	0,856-0,966	0,480-0,673	0,655-0,826	0,651-0,823
	P	0,068	0,072	<0,001		<0,001	0,213	<0,001	<0,001
Día 7	AUC ROC	0,516	0,636	0,785			0,625	0,618	0,676
	IC95%	0,344-0,686	0,460-0,790	0,617-0,904	-	-	0,449-0,781	0,442-0,775	0,500-0,822
	P	0,876	0,169	<0,001			0,180	0,298	0,071

IC: Intervalo de confianza; Δ: Aclaramiento; AUC ROC: Area under curve Receiver Operating Characteristic; PCR: Proteína C reactiva; PCT: Procalcitonina; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

5.7.3 Análisis de la asociación entre los biomarcadores de infección en los días 3 y 7 con la mortalidad a los 28 días

La asociación entre las variables de estudio en los días 3 y 7 de estancia en UCI y la mortalidad a los 28 días fue evaluada mediante el análisis de regresión de Cox. Para el análisis multivariante se seleccionaron como variables de confusión la edad y la presencia de inmunosupresión e IRA al ingreso, dado que fueron las variables incluidas en el análisis multivariante para evaluar la asociación entre las variables al ingreso en UCI y la mortalidad a los 28 días.

En el día 3, sólo la escala SOFA y PSP/*reg*, tras el ajuste por las variables de confusión, se comportaron como predictores independientes de mortalidad a los 28 días, hallazgo no descrito para el resto de biomarcadores de infección, medidos de forma aislada o considerando su aclaramiento entre los días 1 y 3 (Tabla 39). Cuando las variables fueron analizadas de forma dicotomizada en base al punto de corte óptimo, según el IY; calculado a partir del análisis de curvas ROC, nuevamente una puntuación en la escala SOFA ≥ 8 (HR: 19,290 [IC95%: 4,151-89,648]; $p < 0,001$) y una concentración de PSP/*reg* ≥ 201 ng/mL (HR: 12,340 [IC95%: 1,286-118,419]; $p = 0,029$), tras el análisis multivariante ajustado por los factores de confusión, fueron las únicas variables asociadas de forma independiente con la mortalidad a los 28 días. Este hallazgo no fue observado para el resto de biomarcadores o su aclaramiento entre los días 1 y 3 de estancia: PCR ≥ 25 mg/dL: (HR: 0,897 [IC95%: 0,310-2,594]; $p < 0,001$), PCT $\geq 11,2$ mg/dL: (HR: 2,295 [IC95%: 0,794-6,638]; $p = 0,125$), aclaramiento de PCT $< 43\%$: (HR: 1,435 [IC95%: 0,462-4,461]; $p = 0,532$) y aclaramiento de PSP/*reg* $< 26\%$: (HR: 0,764 [IC95%: 0,221-2,642]; $p = 0,671$)

En el día 7, ningún biomarcador, cuando fueron analizados como variables continuas, se asociaron de forma significativa con la mortalidad a los 28 días. Cuando se analizó la concentración de PSP/*reg*, dicotomizada en base al punto de corte óptimo calculado a partir del análisis de las curva ROC, tampoco se asoció con la mortalidad a los 28 días de forma significativa (HR: 49,626 [IC95%: 0,351-7020,172]; $p = 0,122$).

Tabla 39. Análisis de regresión de Cox para predecir mortalidad a los 28 días.

Variable predictora	Análisis univariante		Análisis multivariante*	
	HR (IC95%)	P	HR (IC95%)	P
Día 1				
SOFA	1,245 (1,156-1,341)	<0,001	1,148 (1,053-1,251)	0,002
PSP/reg	1,003 (1,001-1,004)	<0,001	1,002 (1,000-1,004)	0,048
Lactato	1,165 (1,085-1,252)	<0,001	1,122 (1,017-1,238)	0,021
Día 3				
SOFA	1,387 (1,267-1,520)	<0,001	1,362 (1,213-1,528)	<0,001
PCR	1,030 (0,997-1,065)	0,079	1,027 (0,978-1,077)	0,286
PCT	1,008 (1,002-1,015)	0,016	0,989 (0,973-1,004)	0,157
PSP/reg	1,004 (1,002-1,005)	<0,001	1,003 (1,000-1,005)	0,030
Δ PCR	1,000 (0,996-1,003)	0,839	-	-
Δ PCT	1,001 (1,000-1,001)	0,005	1,001 (1,000-1,002)	0,158
Δ PSP/reg	1,004 (1,001-1,007)	0,020	1,003 (0,997-1,009)	0,373
Día 7				
PCT	1,006 (0,997-1,015)	0,219	-	-
PCR	0,983 (0,925-1,044)	0,573	-	-
PSP/reg	1,002 (1,000-1,005)	0,027	1,002 (0,999-1,005)	0,230-
Δ PCR	0,990 (0,975-1,006)	0,210	-	-
Δ PCT	1,000 (1,000-1,001)	0,303	-	-
Δ PSP/reg	1,010 (0,999-1,021)	0,063	1,005 (0,991-1,020)	0,466

*Ajustado por edad, IRA e inmunosupresión al ingreso en UCI

HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confianza

PCR: Proteína C reactiva; PCT: Procalcitonina; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein;

 Δ : Aclaramiento

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Las características de la cohorte de pacientes incluidos en nuestro estudio y de los pacientes ingresados en la UCI de nuestro hospital por sepsis grave y shock séptico durante el período 2012-2015 se recogen en la Tabla 40

Tabla 40. Características de los pacientes ingresados en la UCI del HUSL (períodos 2012-2015 y Mayo 2013-Mayo 2014).

Año	2012-2015 ¹	Mayo 2013-Mayo 2014
Pacientes ingresados en UCI por sepsis, n	588; Media anual: 147	122
Sepsis grave/Shock séptico, n (%)	263/325 Media anual: 65 (45)/81 (55)	50 (41)/72 (59) ¹
Edad (años)	65 (15)	62 (17)
Sexo masculino, n (%)	256; Media anual: 85 (58,5)	68 (55,7)
APACHE II al ingreso	20 (8)	20 (7)
Tipo de paciente: Médico/Quirúrgico, n (%)	434/154 Media anual: 109 (73,7)/40 (26,3)	94 (77)/21 (23)
Servicio de Urgencias/Planta de hospitalización ² , n (%)	305 (51)/283 (49)	86 (70,5)/36 (29,5)
Mortalidad intra-UCI n (%)	133 (22,6)	27 (22,1)
Mortalidad hospitalaria; n (%)	177 (30,1)	32 (26,2)
Tiempo de estancia en UCI (días)	5,5	4
Tiempo de estancia hospitalaria (días)	15	13

Los valores se expresan como media (DE) para las variables continuas y como frecuencia absoluta (porcentaje) para las variables categóricas.

¹Según los criterios Sepsis-2

²Procedencia del paciente

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

La población de estudio presentó unas características similares a los pacientes ingresados entre los años 2012 y 2015 por sepsis grave y shock séptico en la UCI de nuestro hospital, aunque en aquella la proporción de pacientes procedentes del Servicio de Urgencias fue superior, tendencia creciente descrita por Azkarate y cols [44].

La comparación de las características de la cohorte de nuestro estudio con otras de estudios recientes en España se recoge en la Tabla 41.

Tabla 41. Descripción comparativa de la población con otras cohortes recientes en España.

	Cohorte estudio García-López y cols. [49] ¹	Cohorte estudio Sánchez y cols. [46] ²	Cohorte estudio Azkarate y cols. [44]	HUSL
Período del estudio	Sept 12-Ag 13	Abril- Junio 11	Enero 08-Dic 13	May 13-May 14
n	42	718	1136	122
Edad (años)	65 (15)	64,9 (15)	64 (14)	62 (17)
Sexo masculino; n (%)	24 (57)	457 (63,6)	681 (59,9)	68 (55,7)
APACHE II	20 (12)	22 (8) ^b	21 (7) ^b	20 (7)
Shock séptico, n (%)	25 (59,5)	-	-	72 (59) ^a
Origen; n (%)				
• Urgencias	-	523 (72,8)	452 (39,8)	86 (70,5)
• Hospitalización	-	158 (22)	531 (46,7)	36 (29,5)
• UCI	-	37 (5,2)	83 (7,3)	-
Tipo de paciente				
• Urgencias			759 (66,8)	94 (77)
• Hospitalización			285 (25,1)	28 (23)
• UCI			22 (1,9)	
Mortalidad intra-UCI (%)	-	-	17,8	22,1
Mortalidad hospitalaria (%)	31	32,6	23,8	26,2
Mortalidad a los 28 días, (%)	23	23	-	27
Tiempo de estancia hospitalaria, días	-	21 (29)	-	13 (7-25)

	Cohorte estudio García-López y cols. [49] ¹	Cohorte estudio Sánchez y cols. [46] ²	Cohorte estudio Azkarate y cols. [44]	HUSL
Tiempo de estancia en UCI, días	-	6 (10)	-	4 (2-9)

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

¹Tras implantación del Código Sepsis

²Grupo preintervención estudio ABISS-Edusepsis

^aSegún criterios Sepsis-2

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II ; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Del análisis de los datos se puede concluir que nuestra cohorte es representativa del escenario habitual de este tipo de paciente en las UCIs de nuestro país, aunque sí se observó una diferencia llamativa en dos de las variables analizadas: la procedencia del paciente, que en el estudio de Azkarate y cols. [44] procedían mayoritariamente de las plantas de hospitalización, y los tiempos de estancia en UCI y hospitalaria, superiores en el estudio de García-López y cols. [49]. Estas diferencias podrían ser debidas a diferencias en los procedimientos y criterios para el ingreso y alta de los pacientes, influenciados por factores como la carga asistencial. A diferencia del estudio de Azkarate y cols. [44], en nuestra población no se observaron diferencias significativas en el tipo de paciente ni en la procedencia de los mismos.

Respecto a las características de los grupos de pacientes fallecidos y no fallecidos, en la Tabla 42 se muestra la comparación con el estudio recientemente publicado por Andaluz-Ojeda y cols. [172] sobre la utilidad pronóstica de MR-pro-ADM, con un diseño similar.

Tabla 42. Descripción comparativa de la población de estudio y los grupos en función de la mortalidad a los 28 días.

Andaluz-Ojeda y cols. [172]				Población de estudio HUSL		
Mortalidad 28 días, (%)				27		
Variable	Total n = 326	No fallecidos n = 225	Fallecidos n = 101	Total n = 122	No fallecidos n = 89	Fallecidos n = 33
Sexo masculino	61,4	59,1	67,3	55,7	52,8	63,6
Edad	65,4	63	69	61,9	60,1	66,6
SOFA	9	8	11	8	7	11
Shock séptico ¹	73,3	67,5	86,1	59	46,1	93,9
TRS	26,2	17,7	44,6	23,8	10,1	60,6
VM	73,3	66,7	88,1	54,9	42,7	87,9
Diabetes	26,7	25,8	28,7	23	25,8	15,2
EPOC	15	14,7	15,8	10,7	11,2	9,1
ERC	9,8	7,1	15,8	13,1	11,2	18,2
Inmunosupresión	14,1	9,3	24,8	15,6	12,4	24,2
Neoplasia	25,2	21	34,7	20,5	18	27,3

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

¹A efectos de comparación se utilizaron los criterios de la definición Sepsis-2

HUSL: Hospital Universitario Santa Lucía; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; TRS: Terapia renal sustitutiva; VM: Ventilación mecánica; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: Enfermedad renal crónica

La tasa de mortalidad a los 28 días en nuestro estudio (27%) fue inferior a la de los estudios realizados recientemente en nuestro país por Andaluz-Ojeda y cols. [172] (31%) y por Ríos-Toro y cols. [108] (42%). En comparación con otras cohortes nacionales, la mortalidad hospitalaria (26,2%) fue inferior a la del estudio de Garnacho y cols. [284] (35,6%).

Comparando con la cohorte de Andaluz-Ojeda y cols. [172], en esta fue mayor la incidencia de shock séptico, el requerimiento de ventilación mecánica y de TRS y un tiempo de estancia en UCI superior; la incidencia de comorbilidades en ambas cohortes fue similar. Al igual que en nuestra cohorte, los pacientes que finalmente fallecieron presentaron mayor edad y mayor puntuación en la escala SOFA, no

observándose diferencias en la proporción de sexos, sí detectada por Caironi y cols. [175]. Respecto a las comorbilidades, en el estudio de Andaluz-Ojeda y cols. [172] se observaron diferencias significativas según la presencia de ERC, neoplasia e inmunosupresión, hallazgos no encontrados en nuestro estudio, probablemente debido a la diferencia en el tamaño muestral, porque el porcentaje de pacientes que presentaban estas comorbilidades era porcentualmente mayor en los pacientes fallecidos. Resultados similares se han observado en estudios recientes con tamaños muestrales muy altos; así, en el estudio de Caironi y cols. [175] también se observaron diferencias significativas en comorbilidades como la ERC y la inmunodeficiencia, así como en la presencia de EPOC, no detectada en nuestro estudio ni en otros nacionales [284]. Respecto a otras magnitudes bioquímicas, en nuestra cohorte se observó una diferencia significativa en la concentración sérica de creatinina y bilirrubina, también descrita en el estudio de Caironi y cols. [175], que además encuentran diferencias significativas en el recuento de plaquetas, no detectadas en nuestro estudio.

En resumen, nuestra cohorte, tanto en lo referente a la población total como a los grupos en función de la mortalidad a las 28 horas, presenta unas características similares a las de otros estudios realizados en España [44,46,49,172].

6.2 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

De forma similar a la descrita en otros estudios realizados en UCI españolas, la infección adquirida en la comunidad fue el origen principal de la sepsis en nuestro estudio. Así, en el estudio de García-López y cols. [49] la infección comunitaria fue el origen del 95,1% de los ingresos por sepsis grave o shock séptico en la cohorte analizada tras la implantación de un Código Sepsis, cifra aún superior a la alcanzada antes de dicha intervención, en la que la infección comunitaria supuso el 88,7%; en ambas cohortes este porcentaje fue superior al de nuestro estudio (79,5%), que fue similar al del trabajo de Ruiz-Rodríguez y cols. [285] (70%). En nuestra cohorte no se observaron diferencias en la mortalidad intra-UCI, hospitalaria y a los 28 días en función del tipo de infección, hallazgo sí descrito en estudios previos; así, en el estudio de Karlsson y cols. [286] la mortalidad intra-UCI y hospitalaria fue del 12,7% y 24,2% en los pacientes con infección comunitaria y del 15,3% y 28,2% en pacientes con infección nosocomial. En nuestro trabajo, la

mortalidad intra-UCI y hospitalaria fue del 21,6% y 25,8% en pacientes con infección comunitaria y del 24,0 y 28,0% en pacientes con infección nosocomial, respectivamente.

En nuestro estudio, el microorganismo causante de la infección pudo ser identificado en el 73% de los episodios de sepsis, cifra similar a la de las dos cohortes pre- y post-implantación de un Código Sepsis del trabajo de García-López y cols. [49], en los que la documentación mediante pruebas microbiológicas fue posible en el 68,2 y 72% de los episodios, respectivamente. De forma similar a la descrita en otros estudios [49,108,172], entre aquellos episodios en los que pudo identificarse al microorganismo causante de la infección, los gérmenes gram negativos fueron la etiología principal (52,1%) de la infección, no observándose tampoco diferencias en la distribución de los gérmenes entre los pacientes fallecidos y no fallecidos, de manera similar a la descrita por Andaluz-Ojeda y cols. [172].

Se documentó un episodio de bacteriemia en el 38,5% de los pacientes, cifra inferior a la de los trabajos de Ríos-Toro y cols. [108] (56%) y Garnacho y cols. [284] (33,6%), pero similar a la del estudio de Andaluz-Ojeda y cols. [172] (32,8%), sin diferencias significativas en la incidencia de bacteriemia entre los pacientes fallecidos y no fallecidos, hallazgo sí descrito por Caironi y cols. [175], pero no por Andaluz-Ojeda y cols. [103] y Garnacho y cols. [284] en estudios nacionales. El microorganismo más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli*, como en el trabajo de Ríos-Toro y cols. [108] (28%).

Respecto al foco de infección, los datos difieren entre los diferentes estudios. En nuestra cohorte, el foco abdominal fue el más frecuente, seguido de los focos respiratorio y urinario, como en los trabajos previos de Suberviola y cols. [287] y de Ríos-Toro y cols. [108]. Previamente, en una cohorte de pacientes críticos con sepsis grave o shock séptico de nuestro hospital, en la que se evaluó LBP como marcador pronóstico de mortalidad hospitalaria, el foco abdominal fue también el más frecuente [112]. Sin embargo, el origen respiratorio es el que habitualmente es descrito como el más frecuente [44,46,49,103,286,288]. A diferencia de otros estudios [44], en nuestra cohorte no se observaron diferencias significativas en el foco de infección entre los pacientes fallecidos y no fallecidos. La mortalidad a los 28 días asociada al foco respiratorio (34,4%) fue similar a la descrita en la cohorte del estudio de Andaluz-Ojeda y cols. [172] (37,2% y 35,5%, respectivamente), en la

que los focos abdominal (28,6%), urológico (32,4%) y la bacteriemia primaria o secundaria (37,2%) presentaron una mortalidad a los 28 días superior a las de nuestro estudio, que fueron del 20,5%, 16% y 25,5%, respectivamente.

6.3 ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE BIOMARCADORES Y ESCALAS DE SEVERIDAD Y DISFUNCIÓN ORGÁNICA

En nuestro estudio, sólo las concentraciones de PSP/*reg* y lactato presentaron una correlación significativa con las escalas APACHE II, SAPS II y SOFA. Aunque la PCT no presentó una correlación significativa con ninguna de las 3 escalas, si se obtuvo una *p* cercana a la significación en la correlación con las escalas SAPS II y SOFA. No se detectó ninguna correlación significativa entre la PCR y las escalas.

No se dispone de estudios en pacientes críticos en los que se haya valorado la asociación de PSP/*reg* y dichas escalas, por lo que no es posible establecer una comparación.

Respecto al resto de biomarcadores, en el estudio de Ríos-Toro y cols. [108] la PCT mostró una correlación significativa con la escala SOFA y cercana a la significación con la escala APACHE II. En dicho estudio la PCR no presentó una correlación significativa con estas escalas [108], al igual que en el nuestro.

6.4 RENDIMIENTO DE LA CONCENTRACIÓN AL INGRESO EN LA UCI DE LOS BIOMARCADORES DE INFECCIÓN COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS

Aunque algunas escalas de severidad como APACHE II y SAPS II son habitualmente utilizadas en las UCI, en nuestro estudio utilizamos como referencia la escala SOFA, dado que es la recomendada como criterio de disfunción orgánica para la identificación del paciente con sepsis, en base a su capacidad predictiva de mortalidad hospitalaria de cualquier causa (AUC ROC: 0,74 para pacientes críticos ingresados en UCI) [289]; sin embargo, su rendimiento como factor pronóstico es controvertido, dada la diferencia observada entre distintos estudios.

En nuestro estudio la escala SOFA presentó un rendimiento significativo para predecir la mortalidad a los 28 días (AUC ROC: 0,826), inferior al del estudio de Li y cols. [134] (AUC ROC: 0,953), pero superior al reportado por Andaluz-Ojeda y cols. [172] (AUC ROC: 0,75), Suberviola y cols. [171] (AUC ROC: 0,74), Kim y cols.

[290] (AUC ROC: 0,686), Masson y cols. [130] (AUC ROC: 0,69), Que y cols. [272] (AUC ROC: 0,5083) y Behnes y cols. [128] (AUC ROC: 0,64). En nuestro estudio el punto de corte óptimo, seleccionado de acuerdo al IY, fue 10, superior al reportado por Li y cols. [134] (SOFA 6,5), Kims y cols. [290] (SOFA 7), Masson y cols. [130] (SOFA 9) o Suberviola y cols. [171] (SOFA 8,5), probablemente debido a diferencias en los criterios para obtener dicho punto de corte.

Respecto a los biomarcadores, en nuestro estudio sólo las concentraciones de PSP/*reg* y de lactato medidas al ingreso en la UCI fueron significativamente más altas en pacientes fallecidos cuando se compararon con las medidas en los pacientes que no fallecieron, hallazgo que no encontramos para los otros dos biomarcadores, PCR y PCT.

El valor pronóstico de la PCR probablemente esté condicionado por varios factores; en primer lugar, su cinética, dado el tiempo que tarda en alcanzar su concentración máxima, retrasada respecto a otros biomarcadores (Figura 20). Además, se ha observado una falta de asociación entre su concentración y la severidad del proceso, valorada mediante escalas de severidad o disfunción orgánica como APACHE II y SOFA [108]; este hallazgo también lo hemos descrito en nuestro estudio, en el que la PCR no mostró una asociación significativa con las escalas SOFA, SAPS y APACHE.(Tabla 14). Estas serían causas que explicarían el hecho de que en un gran número de estudios no se observen diferencias significativas en la concentración al ingreso de este biomarcador entre los pacientes fallecidos y no fallecidos [103,108,174,272,273,284,287,291,292], aunque otros autores si han descrito esta diferencia [121].

En el estudio de Devran y cols. [291] sobre la utilidad de la PCR como predictor de mortalidad intra-UCI en pacientes con sepsis grave de origen respiratorio, la medida al ingreso presentó un bajo rendimiento como predictor de mortalidad intra-UCI (AUC ROC: 0,57), similar al obtenido cuando analizamos el rendimiento como predictor de mortalidad intra-UCI en nuestra población con infección respiratoria (AUC ROC: 0,49). En estudios recientes realizados en pacientes ingresados en UCI por sepsis grave y shock séptico, la PCR al ingreso ha demostrado un escaso rendimiento como predictor de mortalidad a los 28 días; en los trabajos de Andaluz-Ojeda y cols. [172], Andaluz-Ojeda y cols. [174], Li y cols. [134], Meng y cols. [293] y Behnes y cols. [128], la PCR presentó un AUC ROC de 0,54, 0,45, 0,53, 0,494 y 0,54, respectivamente, valores muy similares al obtenido en

nuestro estudio (AUC ROC: 0,507) e inferiores al reportado por Feng y cols. [294] (AUC ROC: 0,696).

El valor como biomarcador pronóstico de la medida al ingreso en UCI de PCT es muy controvertido. En nuestra población no se observaron diferencias significativas en la concentración inicial de PCT entre los pacientes fallecidos y no fallecidos, confirmando los hallazgos previos publicados en 2014 en otra cohorte de nuestro hospital [112]. Este hallazgo ha sido también descrito en numerosos estudios cuyo objetivo primario era evaluar o comparar frente a otros biomarcadores emergentes la utilidad pronóstica de la PCT en pacientes críticos con sepsis grave y shock séptico [108,130,171,284,294–301]. Sin embargo, otros autores sí han hallado concentraciones significativamente más altas en los pacientes que finalmente fallecieron [134,172,302–304].

En nuestra cohorte, la PCT no presentó un rendimiento significativo como predictor de mortalidad a los 28 días, con un AUC ROC de 0,553. Comparando con otros trabajos similares en los que se definió como evento la mortalidad a los 28 días, en nuestro estudio ese rendimiento fue similar al descrito por Masson y cols. [130] (AUC ROC: 0,56) e inferior al encontrado por Andaluz-Ojeda y cols. [172,174] (AUC ROC: 0,66 y 0,61, respectivamente), Yaroustovsky y cols. [301] (AUC ROC: 0,66), Feng y cols. [294] (AUC ROC: 0,629), y Li y cols. [134] (AUC ROC: 0,792). El rendimiento fue similar también al reportado por Behnes y cols. [128] (AUC ROC: 0,59) y Kim y cols. [290] (AUC ROC: 0,513) definiendo la mortalidad a los 30 días como evento.

A fin de aclarar el valor pronóstico de la PCT, dos meta-análisis han sido recientemente publicados [305,306]. En el meta-análisis de Arora y cols. [305] la PCT medida en el primer día fue significativamente más baja en pacientes supervivientes, pero este hallazgo no se confirmaba en el subgrupo de pacientes con sepsis grave y shock séptico; a una conclusión similar llegan Liu y cols. [306], que demuestran que el valor pronóstico de la PCT es moderado, con AUC ROC inferiores a 0,8, incluso cuando se analizó en distintos subgrupos, como los pacientes ingresados en UCI, con un AUC ROC de 0,79 y una sensibilidad y especificidad del 76% y 69%, respectivamente, y los pacientes con criterios de sepsis grave y shock séptico, en los que la concentración de PCT al ingreso alcanzó un AUC ROC de 0,76 y una sensibilidad y especificidad del 77% y 61%, respectivamente [306]. Precisamente para mejorar el rendimiento algunos autores

han introducido el concepto de “*clearance* o aclaramiento de procalcitonina”, basado en la determinación seriada del biomarcador, como predictor de supervivencia [275].

La concentración de lactato (≥ 2 mmol/L) ha sido recientemente incluida como criterio para la definición de shock séptico [12]. De forma similar a otros estudios [171,172,189], en nuestra población la concentración de lactato al ingreso en la UCI fue significativamente más alta en pacientes que finalmente fallecieron, aunque este hallazgo no ha sido reportado en otras investigaciones [130]. En un reciente estudio retrospectivo, la concentración inicial de lactato alcanzó un AUC ROC de 0,70 para predecir mortalidad a los 28 días, con una sensibilidad y especificidad del 67,4% y 61,7%, respectivamente, siendo el punto de corte óptimo seleccionado 2,5 mmol/L [307]; este rendimiento es superior al demostrado en el estudio de Andaluz-Ojeda y cols. [174] (AUC ROC: 0,60) y prácticamente idéntico (AUC ROC: 0,743) al de nuestro estudio. Respecto al punto de corte, en el estudio de Mikkelsen y cols. [198] una concentración de lactato igual o superior a 2 mmol/L permitió identificar a pacientes con una mortalidad a los 28 días significativamente más alta que la de aquellos con un lactato inferior a dicha cifra. En este mismo estudio, todos los pacientes con una concentración inferior a 1 mmol/L sobrevivieron; ambos hallazgos son similares a los descritos en nuestro estudio (Figura 38 y Figura 52).

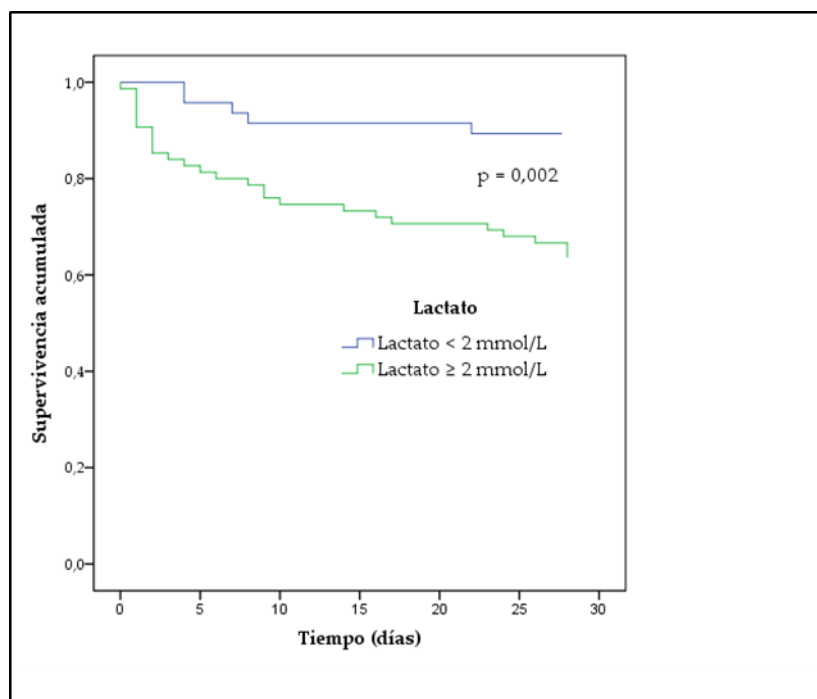


Figura 52. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad a los 28 días (Lactato \geq 2 mmol/L vs. Lactato $<$ 2 mmol/L).

Hasta la fecha, sólo dos estudios han valorado la concentración al ingreso en UCI de PSP/reg en pacientes críticos por sepsis grave y shock séptico como marcador pronóstico de mortalidad hospitalaria [272,273] y un tercer estudio ha evaluado la utilidad de la concentración de PSP/reg como predictor de fallo orgánico y de mortalidad a los 90 días en pacientes ingresados en la UCI por peritonitis secundaria [271].

El primer estudio fue publicado en el año 2012 por Que y cols. [272], en una cohorte con un tamaño muestral ligeramente inferior al de nuestro estudio (107 vs. 122). La mortalidad hospitalaria fue del 20,5%, inferior a la de nuestra población (26,2%). Dicha cohorte, en comparación con la nuestra, presentaba algunas otras características diferenciales: la variable definida como evento final fue la mortalidad hospitalaria, el porcentaje de pacientes procedentes de una planta de hospitalización fue superior (46% vs. 29,5%), así como de pacientes quirúrgicos (33% vs. 22,9%) y de pacientes con shock séptico, definido de acuerdo a la definición Sepsis-2 (70% vs. 59%); además, los pacientes incluidos en la cohorte final presentaron una mayor severidad de la infección, valorada por la escala SOFA (11

vs. 8). Respecto a las características microbiológicas, la infección respiratoria y abdominal presentaron una incidencia similar, presentando la infección urinaria una incidencia inferior a la de nuestro estudio (4,6% *vs.* 20,5%); además, y a diferencia de este, en el que los gérmenes gram negativos fueron la etiología más frecuente (55,7%), las infecciones causadas por gram negativos y gram positivos presentaron un porcentaje similar, del 42% y 38,3%, respectivamente. Estas características son similares a las de la cohorte de derivación del estudio de 2015 del mismo grupo, pero distintas a las de la cohorte de validación, en la que la mortalidad (43%), la presencia de pacientes no quirúrgicos (88%), la incidencia de infección nosocomial (55%) y la de infección de origen respiratorio (60%) fueron superiores y la severidad (SOFA: 7) inferior [273].

En el estudio de Que y cols. publicado en 2012 [272], las concentraciones de PSP/*reg* fueron significativamente más altas en los pacientes con shock séptico, como también hemos descrito en nuestro estudio; sin embargo, es importante destacar que a pesar de utilizar la misma metodología para la medida de PSP/*reg* [263] y ser mayor la severidad de la sepsis tanto en pacientes fallecidos (SOFA: 11 [6] como no fallecidos (SOFA: 11 [4]), en comparación con la severidad en los pacientes de nuestra cohorte, con puntuaciones de la escala SOFA de 7 y 11, respectivamente, las concentraciones de PSP/*reg* fueron más altas en ambos grupos de nuestra población (Tabla 28). En nuestro estudio no se detectaron diferencias significativas en los valores de PCR y PCT, biomarcador cuyas concentraciones sí fueron más elevadas en los pacientes con criterios de shock séptico incluidos en el estudio de Que y cols [272]. Estos resultados son muy similares a los obtenidos en la cohorte de derivación de un segundo estudio de los mismos autores [273] publicado en el año 2015 (Tabla 43).

Tabla 43. Niveles séricos de los biomarcadores al ingreso en UCI en función de la severidad de la sepsis¹.

Referencia	Sepsis grave	Shock séptico	P
Que y cols. [272]			
PCR (mg/dL)	21,8 (15,2)	26,6 (15,8)	0,35
PCT (ng/mL)	11,96 (20,94)	39,25 (49,99)	<0,001
PSP/reg (ng/mL)	74 (180)	344 (369)	<0,001
Que y cols. [273]			
Cohorte de derivación			
PCR (mg/dL)	22,9 (15,35)	27,5 (14,8)	0,204
PCT (ng/mL)	9,7 (23,2)	37,4 (51,1)	<0,001
PSP/reg (ng/mL)	79 (281)	323 (352)	<0,001
Que y cols. [273]			
Cohorte de validación			
PCR (mg/dL)	17,7 (16,9)	18,6 (22,7)	0,702
PCT (ng/mL)	1,5 (8,4)	8,6 (20,3)	0,002
PSP/reg (ng/mL)	59 (208)	184 (451)	0,005
Cohorte HUSL			
PCR (mg/dL)	22,5 (13,0-32,3)	20,5 (14,0-31,8)	0,983
PCT (ng/mL)	11,2 (5,2-28,6)	14,1 (11,7-498,1)	0,368
PSP/reg (ng/mL)	308 (161-496)	484 (344-661)	0,001

¹Para la comparación se emplearon los criterios Sepsis-2 y se expresaron las concentraciones del biomarcador como mediana (RI)

Concentraciones expresadas como mediana (RI)

PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein; PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C reactiva

De forma similar a los resultados hallados en nuestro estudio, en los estudios de Que y cols. [272,273] sólo las concentraciones de PSP/reg fueron significativamente más altas en pacientes fallecidos, aunque las concentraciones reportadas en la población total y en ambos grupos, en función de la mortalidad, fueron más elevadas en nuestra cohorte (Tabla 44). Resultan sorprendentes los datos de la cohorte de validación de este estudio [273], con concentraciones de los tres biomarcadores más bajas en todas las poblaciones a las observadas en la cohorte de derivación y las cohortes del estudio de 2012 [272] y de nuestro estudio. La cohorte de validación de la referencia [273], como reconocen los propios autores,

presentaba diferencias tanto en la severidad de la infección (con menores puntuaciones en las escalas APACHE II, SAPS II y SOFA) como en la incidencia del evento final (mortalidad hospitalaria), que fue superior (42,9%) a las otras cohortes. Además, esta cohorte de validación se caracterizó por un predominio de pacientes médicos frente a quirúrgicos (88% *vs.* 12%), del paciente de origen hospitalario (55% *vs.* 45%) y del foco respiratorio (60%), sin apenas inclusión del foco abdominal (2%), circunstancias todas ellas que podrían explicar las diferencias entre las concentraciones de los tres biomarcadores entre ambas cohortes.

Tabla 44. Comparación con los resultados de los estudios de Que y cols. [272,273] de las concentraciones de biomarcadores de infección al ingreso en UCI.

HUSL	Todos n = 122	No fallecidos n = 89 (73%)	Fallecidos ¹ n = 33 (27%)	P
PCR (mg/dL)	21,0 (31,2)	22,0 (18,5)	20,0 (18,5)	0,901
PCT (ng/mL)	12,6 (18,3)	11,3 (27,3)	15,0 (65,4)	0,370
PSP/reg (ng/mL)	436 (405)	381 (355)	604 (323)	<0,001
Que y cols. [272]	Todos n = 107	No fallecidos n = 85 (79,4%)	Fallecidos ² n = 22 (20,6%)	P
PCR (mg/dL)	25,4 (15,6)	26,6 (15,4)	20,3 (18,8)	0,21
PCT (ng/mL)	25,1 (49,0)	26,2 (44,8)	17,5 (51,8)	0,57
PSP/reg (ng/mL)	241 (399)	216 (379)	397 (436)	0,02
Que y cols. [273]	Todos n = 158	No fallecidos n = 116 (73,4%)	Fallecidos ² n = 42 (26,6%)	P
Cohorte de derivación				
PCR (mg/dL)	25,9 (15,1)	27,3 (14,9)	22,5 (17,0)	0,204
PCT (ng/mL)	24,5 (49,7)	25,7 (52)	21 (43,1)	0,515
PSP/reg (ng/mL)	248 (382)	210 (358)	347 (457)	0,002
Que y cols. [273]	Todos n = 91	No fallecidos n = 52 (57,1%)	Fallecidos ² n = 39 (42,9%)	P
Cohorte de validación				
PCR (mg/dL)	18,1 (20,9)	21,4 (18,2)	17,7 (19,8)	0,742
PCT (ng/mL)	4,5 (16,9)	3,9 (16,0)	5,6 (15,9)	0,494
PSP/reg (ng/mL)	111 (365)	64 (282)	185 (437)	0,065

Los valores se expresan como mediana (RI) para facilitar la comparación de resultados entre las diferentes cohortes

¹Mortalidad a los 28 días

²En los estudios de Que y cols. el evento final fue la mortalidad hospitalaria

PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C reactiva; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein

Respecto al rendimiento pronóstico de los biomarcadores, los resultados obtenidos en nuestro estudio son muy similares a los descritos por Que y cols. [272,273]; PSP/reg fue también el biomarcador con mayor capacidad para predecir mortalidad a los 28 días (AUC ROC: 0,724 [IC 95%: 0,636-0,801]) y mortalidad hospitalaria, con un AUC ROC de 0,716 (IC95%: 0,627-0,794; $p < 0,001$), valor ligeramente superior al demostrado en los dos estudios previos de Que y cols. [272,273] para predecir mortalidad hospitalaria (Tabla 45). En el subgrupo de pacientes con shock séptico, PSP/reg mantuvo un rendimiento diagnóstico similar, con un AUC ROC de 0,734 (IC95%: 0,601-0,841; $p < 0,001$), hallazgo previamente descrito por Que y cols. [272], que reportaron un rendimiento ligeramente inferior en estos pacientes, con un AUC ROC de 0,652. Además, la PCR y la PCT, tanto en nuestro estudio como en los de Que y cols. [272,273], presentaron rendimientos similares entre ellos, pero inferiores a los de PSP/reg (Tabla 45). No es posible la comparación de los puntos de corte seleccionados como óptimos, ya que estos no fueron calculados en los estudios de Que y cols. [272,273].

Tabla 45. Comparación del rendimiento de los biomarcadores como predictor de mortalidad.

Variable	AUC ROC (IC 95%)			HUSL
	Que y cols [272] ¹	Que y cols [273] ¹	HUSL	
PCR	0,44 (0,29-0,60)	0,567 (0,461-0,673) ³	0,521 (0,398-0,643) ⁴	0,507 (0,415-0,599) ²
			0,501 (0,409-0,593) ¹	
PCT	0,46 (0,29-0,61)	0,534 (0,433-0,636) ³	0,543 (0,422-0,663) ⁴	0,553 (0,460-0,643) ²
			0,541 (0,448-0,632) ¹	
PSP/reg	0,65 (0,51-0,80)	0,665 (0,572-0,758) ³	0,624 (0,496-0,753) ⁴	0,724 (0,636-0,801) ²
			0,716 (0,627-0,794) ¹	

¹Evento: mortalidad hospitalaria. Para el PSP/reg se muestra también el AUC ROC para mortalidad hospitalaria, a efectos de comparación con los resultados de los estudios de Que y cols., que definen la mortalidad hospitalaria como evento

²Evento: mortalidad a los 28 días

³Cohorte de derivación

⁴Cohorte de validación

AUC ROC: Area under curve Receiver Operating Characteristic; IC: Intervalo de confianza; PCR: Proteína C reactiva; PCT: Procalcitonina; PSP/reg: Pancreatic stone/regenerating protein

Como diferentes autores han sugerido [75], el uso combinado de varios biomarcadores y escalas clínicas puede ser más efectivo que la medición aislada de ellos. En nuestro estudio hemos demostrado que la combinación de la escala SOFA con los biomarcadores, en este caso PSP/*reg* y lactato (AUC ROC: 0,866), mejora el rendimiento aislado de aquella (AUC ROC: 0,826), sin que se detecte una diferencia significativa entre ambas curvas, pero sí una tendencia ($p = 0,081$). El rendimiento de la combinación de los biomarcadores y las escalas de severidad APACHE II y SAPS II fue también evaluado por Que y cols. [273], siendo la combinación con mayor capacidad predictiva aquella que asoció dos biomarcadores (PSP/*reg* y PCT) y la escala APACHE II (AUC ROC: 0,721); sin embargo, presentó un rendimiento inferior al demostrado por la combinación de PSP/*reg*, lactato y SOFA en nuestro estudio (AUC ROC: 0,866).

Según Steyerberg y cols. [308], en un artículo publicado en 2010 sobre medidas de rendimiento de modelos de predicción y marcadores pronósticos, el NRI es un índice que se ha popularizado rápidamente como medida de resumen del valor predictivo de un marcador, destacando la importancia de los componentes individuales del NRI, es decir, el NRI para los eventos y el NRI para los no eventos. En nuestro estudio, no se observó una mejora estadísticamente significativa del modelo basado en la combinación de la escala SOFA, lactato y PSP/*reg* (NRI global: 1,33; $p = 0,877$), pero usando los puntos de corte con una especificidad de al menos el 80% para la identificación de pacientes de alto riesgo si que se mejoró la identificación de pacientes que fallecieron a los 28 días, con un NRI del 18,2% ($p = 0,014$). La combinación de las 3 variables con un rendimiento significativo al ingreso (SOFA, PSP/*reg* y lactato), utilizando los puntos de corte recogidos en la Tabla 21 permitió identificar a un subgrupo de pacientes que podrían ser considerados de alto riesgo ($n = 75$), de los cuales 31 finalmente fallecieron, representando un 93,9% del total de fallecimientos. Durante la revisión del tema no hemos encontrado ningún trabajo en el que se hayan utilizado estos índices para evaluar si la combinación de PSP/*reg* con otros biomarcadores o con escalas clínicas de severidad puede ser mejor que el modelo basado en el cálculo aislado de una de dichas escalas.

La posible combinación de biomarcadores y escalas de severidad y de disfunción orgánica ha sido también evaluada por otros autores. Recientemente,

Kim y cols. [290] han concluido que la combinación de 4 biomarcadores (presepsina, PCT, galectina-3 y el factor *soluble suppression of tumorigenicity 2* (sST2) y la escala SOFA mejora la predicción de mortalidad a los 30 días por dicha escala (AUC ROC: 0,769 [IC 95%: 0,695-0,833] vs. 0,615 [IC95%: 0,535-0,692]). Sin embargo, de la lectura crítica del artículo también se desprende que en el análisis de reclasificación sólo la galectina-3 mostró un valor añadido al de la escala SOFA.

Resulta curioso que en los estudios de Que y cols. [272,273], como en los de otros autores [134,171,290], no se realiza una comparación, en base a criterios estadísticos, de las AUC ROC de los marcadores aislados, de las escalas de severidad y disfunción orgánica o de su combinación, o simplemente no se analiza el rendimiento de estas escalas o de marcadores como el lactato [128,290], ambas herramientas ampliamente implantadas en la práctica asistencial, lo que impide concluir que el rendimiento de los biomarcadores mejore el de dichas escalas o que las combinaciones de los biomarcadores con esas mejoren su rendimiento. De hecho, la simple observación de los IC de esas curvas nos hace pensar que realmente no existen diferencias que pudieran justificar la introducción del biomarcador en la práctica clínica. En nuestro estudio sí hemos comparado el AUC ROC de la combinación de los biomarcadores (lactato + PSP/reg) y SOFA frente al AUC ROC de la escala SOFA aislada, encontrando una tendencia hacia la significación estadística.

En el estudio de Gukasjan y cols. [271], cuyo objetivo fue evaluar la utilidad de PSP/reg para predecir distintos eventos, incluyendo la mortalidad a los 90 días en pacientes críticos con peritonitis, sólo la medida de PSP/reg fue diferente entre pacientes fallecidos y no fallecidos, hallazgo no descrito para otros biomarcadores como la PCT, la IL-6 y la PCR. PSP/reg presentó un AUC ROC con dicha finalidad de 0,775; este resultado es similar al descrito en nuestro estudio para predecir mortalidad a los 28 días y en ambos trabajos el rendimiento fue similar al de la escala SOFA. Además PSP/reg fue el único biomarcador que en el análisis multivariante se comportó como un predictor independiente. Sin embargo, el punto de corte seleccionado, 130 ng/mL, fue considerablemente más bajo que los puntos de corte seleccionados en nuestro estudio (581 ng/mL) y las concentraciones de este biomarcador fueron también más bajas en ambos grupos de pacientes, a pesar de usar la misma metodología [263] y presentar un grado de disfunción orgánica menor, definido por un SOFA de 6.

Respecto a la comparación con otros biomarcadores emergentes, PSP/*reg* ha demostrado en nuestro estudio un rendimiento como predictor de mortalidad (AUC ROC: 0,724) similar al descrito en otros estudios para biomarcadores como la galectina-3 (AUC ROC 0,776) y sST2 (AUC ROC: 0,673) [290], la presepsina, con AUCs ROC de 0,72 [130], 0,684 [290], respectivamente, o la MR-proADM, con AUCs ROC de 0,72 [168], 0,79 [103] y 0,75 [174], respectivamente; superior al alcanzado por otros biomarcadores, como suPAR, con AUCs ROC de 0,67 [171] y 0,68 [309], respectivamente, y endocan (AUC ROC: 0,63) [183], e inferior al de biomarcadores como la PTX-3 (AUC ROC: 0,809) [122], aunque este prometedor resultado no ha sido confirmado por otros autores [120,123], o s-TREM (AUC ROC: 0,856) [134], cuyo valor pronóstico tampoco ha sido confirmado recientemente por Ríos-Toro y cols. [108]. En el estudio reciente de Kim y cols., biomarcadores emergentes en el campo de la ICC, como la galectina-3 y s-ST2 [310], presentaron AUC ROC de 0,776 y 0,673, respectivamente, para predecir mortalidad a los 30 días.

6.5 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN DE LOS BIOMARCADORES DE INFECCIÓN Y LACTATO AL INGRESO EN UCI CON LA MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS

En el análisis de supervivencia, los pacientes con una concentración de PSP/*reg* o de lactato al ingreso en UCI igual o superior a los puntos de corte calculados a partir del análisis de las curvas ROC con el IY más alto presentaron una diferencia significativa en el tiempo de supervivencia. No se dispone de estudios previos donde se haya realizado este tipo de análisis para la concentración de PSP/*reg*. Este resultado también fue observado en aquellos pacientes con una PCT igual o superior a la concentración correspondiente al tercer cuartil.

La escala SOFA, PSP/*reg* y lactato, evaluadas como variables continuas o dicotómicas en base al punto de corte óptimo calculado por el análisis de las curvas ROC se comportaron como variables independientes predictoras de mortalidad a los 28 días en el análisis multivariante de regresión de Cox, tras el ajuste por las variables de confusión edad, IRA e inmunosupresión al ingreso. No se dispone de estudios previos en los que esta asociación de PSP/*reg* y mortalidad haya sido valorada mediante el cálculo de los correspondientes HR.

Al igual que en los estudios de Jie y cols. [121], Kim y cols. [122] y de Andaluz-Ojeda y cols. [172], tampoco en nuestro estudio la PCR y la PCT se comportaron como predictores independientes de la mortalidad a los 28 días. Un resultado similar al de nuestro estudio ha sido descrito por Jain y cols. [303], incluyendo pacientes con sepsis, sepsis grave y shock séptico de acuerdo a los criterios de la definición Sepsis-2; en dicho estudio una concentración al ingreso de PCT ≥ 7 ng/mL se comportó como una variable predictora de mortalidad a los 28 días en el análisis univariante (HR: 2,5 [IC95%: 1,1-6,2]; $p = 0,02$), al igual que en nuestro estudio la concentración correspondiente al cuarto cuartil, pero no mantuvo su capacidad predictora independiente en el análisis multivariante. Estudios recientes obtienen también resultados similares a los nuestros respecto a la PCT [130]. Sin embargo, en el estudio de Li y cols. [134] una concentración de PCT mayor de 10,65 ng/mL fue un predictor independiente de mortalidad a los 28 días, aunque sorprende que el intervalo del odd ratio informado, y no HR, es de 0,894-0,992.

Respecto al lactato, los resultados de nuestro trabajo confirman los datos ya disponibles referidos a su capacidad predictiva [172,307]; así, en el estudio de Rabello y cols. [307] una concentración de lactato superior a 2,5 mmol/L presentó un HR de 2,88 (IC95%: 1,53-5,33; $p < 0,001$) en el análisis de Cox ajustado.

Algunos marcadores emergentes, como MR-proADM [172], s-TREM [134], PTX-3 [121,122] y galectina [290], sí han demostrado ser variables predictoras independientes de mortalidad a los 28 días, habiéndose descrito en la bibliografía resultados contradictorios para la presepsina. Así, en los estudios de Masson y cols. [130] y de Behnes y cols. [128] la presepsina, medida al ingreso en UCI, sí fue una variable predictora independiente de mortalidad a los 28 días, hallazgo no demostrado por Kim y cols. [290]. En el reciente estudio de Caironi y cols. [175], la bio-ADM fue también una variable predictora independiente de mortalidad a los 90 días.

6.6 ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA ETIOLOGÍA Y DEL FOCO DE INFECCIÓN SOBRE LAS CONCENTRACIONES AL INGRESO EN UCI DE LOS BIOMARCADORES DE INFECCIÓN

Al comparar las concentraciones de los biomarcadores de infección incluidos en el estudio en función del microorganismo causante, la concentración de PCT fue

significativamente más alta en las infecciones por bacterias gram negativas que en las producidas por bacterias gram positivas en la cohorte total y en los pacientes que no fallecieron, no siendo observada esta significación en los pacientes fallecidos, aunque también presentaron una concentración mediana más alta. No se observaron diferencias para PCR y PSP/*reg*. Hasta la fecha, no se ha publicado ningún estudio analizando posibles diferencias en los biomarcadores en función de la etiología de la infección.

Cuando se analizaron exclusivamente los pacientes en los que se aisló un microorganismo en el hemocultivo, también sólo la PCT fue significativamente más alta en los pacientes con bacteriemia por microorganismos gram negativos.

Numerosos estudios han valorado el posible valor de la PCT en distintos entornos para diferenciar la bacteriemia por gram negativo de la causada por gérmenes gram positivos. Para la PCT y la PCR, nuestros hallazgos son concordantes con los previamente descritos por otros autores [311–315]. Así, en los estudios de Guo y cols. [313], en pacientes con sepsis de diferentes orígenes hospitalarios, y de Charles y cols. [314], en pacientes críticos con sepsis, una concentración elevada de PCT se asoció de forma independiente con la bacteriemia causada por bacterias gram negativas. Brodská H y cols. [316] concluyeron que en pacientes con sepsis la PCT puede ser una herramienta útil para diferenciar la bacteriemia por gram negativos de la causada por gram positivos y hongos, utilidad que no describen para la PCR. En un estudio previo de nuestro grupo en pacientes con SRIS no se observaron diferencias significativas en las concentraciones de PCT, PCR y presepsina entre bacteriemias por gram negativos o gram positivos [317].

No existen datos previos relativos a la influencia del agente etiológico sobre la concentración de PSP/*reg*. Respecto a otros biomarcadores, los datos son escasos. En el estudio de Cicuéndez y cols. [173] cuando se compararon las concentraciones de MR-proADM en los pacientes fallecidos y no fallecidos, no se observaron diferencias entre infecciones por gram negativos y positivos, aunque sí describen concentraciones menores en las infecciones por hongos, resultados que contradicen los de Andaluz-Ojeda y cols.[172], que encuentran las mayores concentraciones de este biomarcador en la infección fúngica. En el estudio de Su y cols. [311], la concentración de s-TREM no fue diferente en las bacteriemias por gram positivos y gram negativos en pacientes ingresados en UCI en los que se describió un

episodio febril durante el ingreso. En pacientes oncológicos con neutropenia febril postquimioterapia, Oude Nijhuis y cols. [318] concluyeron que una elevada concentración de LBP puede predecir bacteriemia por gram negativos, aunque este hallazgo no fue confirmado por nuestro grupo en el mismo tipo de pacientes [95]. En pacientes atendidos en un SU por SRIS de posible origen infeccioso, nuestro grupo no detectó diferencias en las concentraciones de presepsina en las bacteriemias por gram positivos y gram negativos [317].

Apenas existe información sobre la influencia del foco de infección en la concentración de los biomarcadores. En nuestro estudio, tanto en la cohorte completa como en los grupos de pacientes fallecidos y no fallecidos, la PCT mostró concentraciones más elevadas en pacientes con foco urinario respecto al resto de focos de infección, alcanzando la diferencia significación estadística en algunas comparaciones, limitadas por el tamaño muestral, especialmente en el subgrupo de pacientes fallecidos. Analizando los pacientes con sepsis de origen urinario (n=25), en 20 de ellos pudo identificarse el microorganismo implicado, y en todos los casos fue un germen gram negativo el causante de la infección. Esta circunstancia probablemente explique las concentraciones más elevadas de PCT respecto a las infecciones por otros focos, de acuerdo a los hallazgos respecto a la influencia de la etiología en las concentraciones del biomarcador. Por el contrario, de todos los pacientes con infección respiratoria (n=32), sólo en 20 pudo aislarse el germen implicado, que fue una bacteria gram positiva en el 55% de los casos. Por tanto, y teniendo en cuenta que en nuestro estudio la severidad de la sepsis no se relacionó de forma significativa con diferencias en la concentración de PCT al ingreso en UCI, probablemente el tipo de microorganismo implicado en la infección condicione más los niveles de PCT que el foco de infección en sí mismo, como han sugerido algunos autores [315].

En el estudio de Ulla y cols. [319], aunque el foco urinario fue el que presentó mayores concentraciones de PCT, la diferencia no fue significativa respecto al resto de focos considerados, de forma similar al comportamiento de otro marcador bioquímico emergente, como es la presepsina.

Respecto a la PSP/*reg*, tanto en la población total como en los subgrupos de pacientes por mortalidad a los 28 días, se observó una tendencia, significativa en alguna de las comparaciones entre grupos, a concentraciones menores de PSP/*reg* en los pacientes con sepsis respiratoria, de forma similar a la descrita para la PCT.

Aunque se han descrito incrementos de PSP/*reg* asociados a la patología gastrointestinal [320], no se han observado incrementos significativos en las infecciones de foco abdominal respecto a las de foco urinario y de otro origen.

Otros biomarcadores emergentes como MR-proADM presentan concentraciones inferiores en pacientes con foco respiratorio [173], hallazgo similar al encontrado en nuestro estudio para PCT y PSP/*reg*.

6.7 EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN UCI DE LOS BIOMARCADORES DE INFECCIÓN COMO FACTOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS

En nuestro estudio PSP/*reg* fue el único biomarcador con un rendimiento significativo en los 3 tiempos de extracción, evaluado mediante el análisis de curvas ROC, para predecir la mortalidad a los 28 días (Tabla 38). Este hallazgo es similar al reportado por Behnes y cols. [128] para la IL-6 y por Masson y cols. [130] para la presepsina.

Para mejorar el rendimiento pronóstico de los biomarcadores, algunos autores han propuesto el uso de las medidas seriadas y han introducido el concepto de “*clearance* o aclaramiento del biomarcador”, aunque este dato no debe ser interpretado nunca de forma aislada, sino en combinación con los datos clínicos del paciente y otras variables, como las escalas de severidad y disfunción orgánica [306].

En nuestro estudio las concentraciones de PCR medidas en los días 3 y 7, así como su aclaramiento respecto a la concentración medida al ingreso, carecieron de valor para predecir la mortalidad a los 28 días, resultados similares a los ya descritos por otros autores que han evaluado el posible valor pronóstico de las medidas seriadas de PCR y su aclaramiento [108,134,135]. En el estudio de Devran y cols. [291], en pacientes con sepsis respiratoria, una concentración de PCR superior a 100 mg/dL, medida al tercer día, se comportó como predictor independiente de mortalidad intra-UCI, con un AUC ROC de 0,72., mayor al demostrado en nuestro estudio, con un AUC ROC de 0,629. Este rendimiento fue similar al reportado por Andaluz-Ojeda y cols. [174] (AUC ROC: 0,60) y por Behnes y cols. [128] (AUC ROC: 0,64). En estos mismos estudios, las mediciones en el día 7 [174] y en el día 8 [128] presentaron AUC ROC de 0,70 y de 0,61, superiores al valor obtenido en nuestro estudio en el día 7 (AUC ROC: 0,516).

También, de forma similar a nuestro estudio, en el de Ríos-Toro y cols.[108] no se hallaron diferencias significativas en la concentración de PCR entre fallecidos y no fallecidos en ninguno de los puntos de extracción. Los cambios de las concentraciones seriadas en ambos grupos son comparados con los de nuestro estudio en la Figura 53. En ambos estudios se observa en los pacientes no fallecidos una tendencia de descenso continuado de la concentración de PCR, de forma que resulta llamativo en los pacientes fallecidos que el cambio en las primeras 48 horas fue idéntico en ambos estudios, con una concentración a las 48 horas prácticamente igual a la del ingreso, hallazgo también descrito por Gibot y cols. [135].

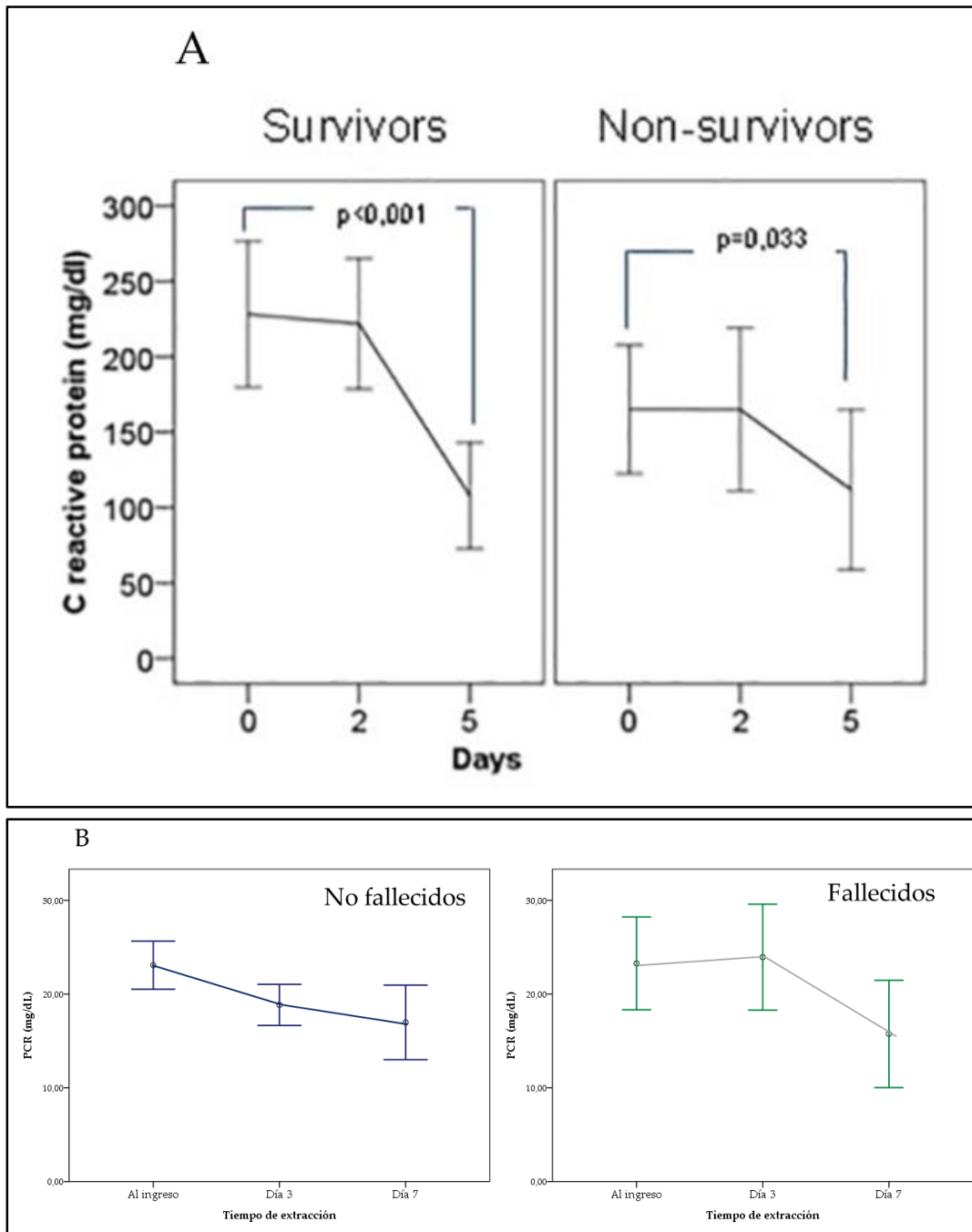


Figura 53. Cambios de la concentración de PCR durante la estancia en UCI.

A. Estudio de Ríos-Toro y cols.(tomado de [108]).B. Cambios de la concentración de PCR en nuestra cohorte

Los datos son mostrados como media (IC95%).

Mucho más extensa es la bibliografía sobre la utilidad pronóstica del aclaramiento de PCT en pacientes críticos con sepsis, a pesar de lo cual no existe un consenso sobre dicha utilidad ni sobre los puntos de corte que permitan definir el “no-aclaramiento” de PCT y los intervalos de tiempo más adecuados para realizar las medidas del biomarcador. En la Tabla 46 se recogen los principales estudios sobre dicho valor pronóstico.

Tabla 46. Características de los principales estudios prospectivos evaluando el valor pronóstico del aclaramiento de PCT en pacientes ingresados en una UCI por sepsis.

Referencia	Evento	Cutoff	Mortalidad	Severidad	Resultados
de Azevedo y cols. [321]	Mortalidad en UCI	$\Delta 24h$	17,9 %	SG/SS	No informa datos de rendimiento diagnóstico
de Azevedo y cols. [322]	Mortalidad en UCI	$\Delta 24h \geq 73\%$ $\Delta 48h \geq 25\%$	25,4 %	SG/SS	AUC ROC: 0,76 (S: 76,3%/E: 67,9%) AUC ROC: 0,76 (S:73,8%/E:64,3%)
Lipinska-Gediga y cols. [292]	Mortalidad	$\Delta \text{día} 3$ $\Delta \text{día} 5$	48 %	SG/SS	No informa datos de rendimiento diagnóstico
Suberviola y cols. [287]	Mortalidad hospitalaria	$\Delta 72h \geq 70\%$	21,6 %	SS	AUC ROC: 0,79 (S: 94,7%, E: 53%)
G ^a de Guadiana y cols. [112]	Mortalidad hospitalaria	$\Delta 48h \geq 40\%$	28 %	SG/SS	AUC ROC: 0,66 (S: 64,3%, E: 62,5%)
Karlsson y cols. [286]	Mortalidad hospitalaria	$\Delta 72h > 50\%$	25,6 %	SG/SS	Mortalidad $\Delta 72h > 50\%$: 12,2% Mortalidad $\Delta 72h < 50\%$: 29,8% P=0,007
Ruiz-Rodríguez y cols. [285]	Mortalidad en UCI	$\Delta 48h > 50\%$	66,7 %	SS	AUC ROC: 0,86 (S: 89%, E: 71%)
Schuetz y cols. [323]	Mortalidad en UCI Mortalidad hospitalaria	$\Delta 72h > 60\%$	17,6 % 29,4 %	SG/SS	AUC ROC: 0,71; VPN: 93% AUC ROC: 0,67; VPN: 84% (datos del grupo de validación)
Huang y cols. [297]	Mortalidad a los 28 días	$\Delta 48h$ $\Delta 96h$	16,7%	SG/SS	No informa datos de rendimiento diagnóstico
Ríos-Toro y cols. [108]	Mortalidad a los 28 días	$\Delta \text{ día } 5 \geq 50\%$	42%	SG/SS	AUC ROC: 0,752 (S: 83%, E: 72%)

Δ : Aclaramiento; PCT: Procalcitonina; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; AUC ROC: Area under Curve Receiver Operating Characteristic; SG/SS: Sepsis grave/Shock séptico

En nuestra experiencia previa con pacientes críticos con sepsis grave y shock séptico, el aclaramiento de PCT en las primeras 48 horas presentó un rendimiento significativo, pero moderado, para la predicción de mortalidad hospitalaria (AUC ROC: 0,66) [112]. Este resultado se confirma en este nuevo estudio, en el que el rendimiento pronóstico para mortalidad a los 28 días del aclaramiento de PCT en el día 3 fue significativo (AUC ROC: 0,747), con un rendimiento similar al del aclaramiento de PSP/reg (AUC ROC: 0,744), pero inferior al de la escala SOFA (AUC ROC: 0,923), como previamente habíamos descrito [112]. En ambos estudios, el punto de corte óptimo, seleccionado en base al IY, fue similar. Así, en el estudio previo del período 2012-2013 [112], un punto de corte del 40% presentó una sensibilidad y especificidad del 64,3% y 62,5%, respectivamente; en la cohorte del período 2013-2014 un punto de corte del 43% presentó una sensibilidad y especificidad del 68,2% y 77,9%, respectivamente. Estos resultados son muy similares a los datos del meta-análisis de Liu y cols. [306], que obtienen para el “no-aclaramiento” una sensibilidad y especificidad del 72 y 77%, respectivamente, y un AUC ROC de 0,79.

Comparando con estudios similares en los que la mortalidad a los 28 días fue la variable dependiente, en la Figura 54 se muestran los cambios en las concentraciones seriadas de PCT a lo largo de la primera semana de ingreso en la UCI en el estudio de Ríos-Toro y cols. [108] y en nuestra cohorte. En ambos estudios, se observa una tendencia en los dos grupos de pacientes al descenso de la concentración de PCT, como también describen otros autores [128,130,135]. Sin embargo, en nuestro estudio sólo el aclaramiento de PCT en el día 3 presentó un rendimiento significativo, no descrito por Ríos-Toro y cols. [108], que sí lo hallaron para el aclaramiento en el día 5, con un AUC ROC de 0,752, superior al demostrado en nuestra cohorte para el aclaramiento a los 7 días (AUC ROC: 0,618).

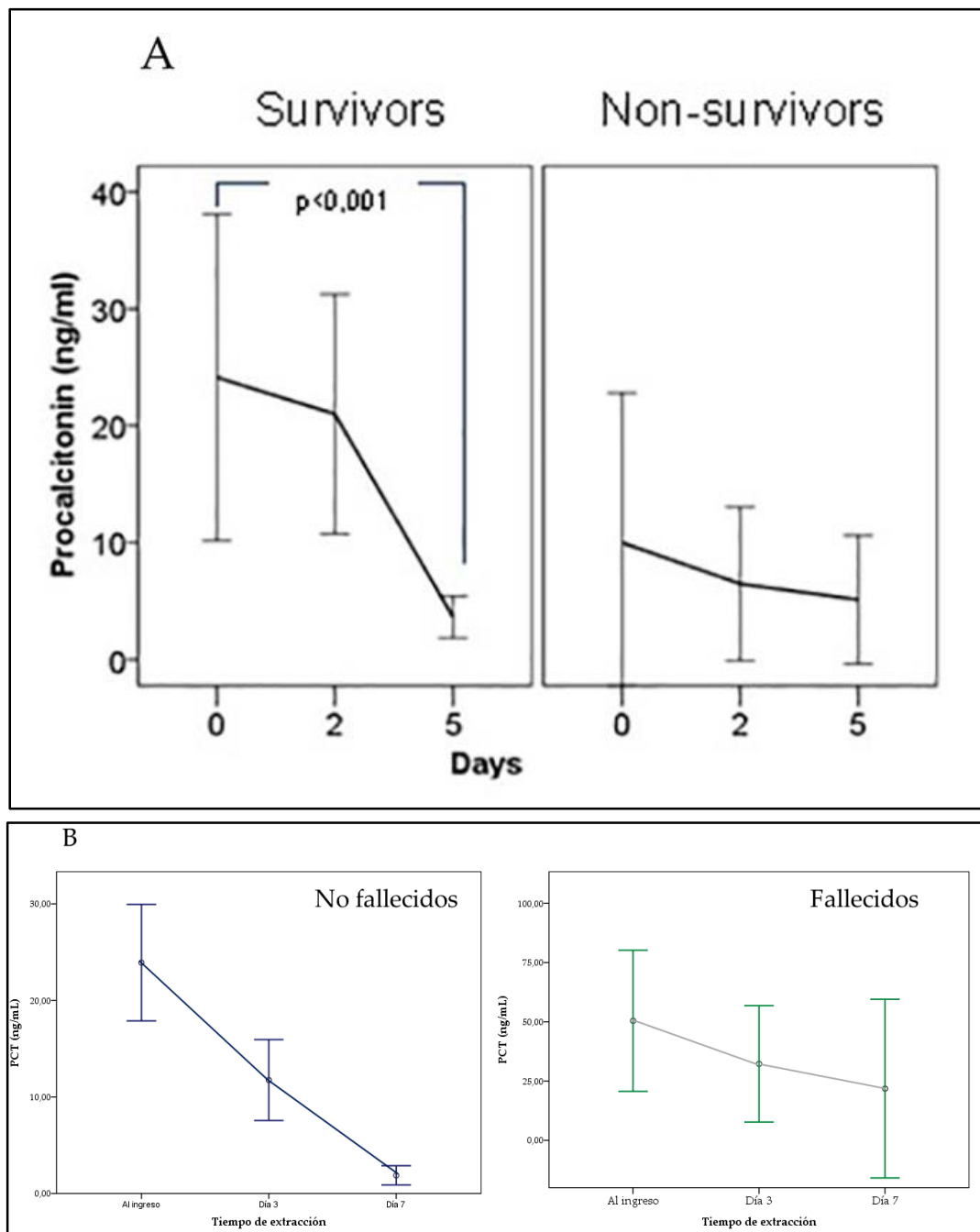


Figura 54. Cambios de la concentración de PCT durante la estancia en UCI.

A. Estudio de Ríos-Toro y cols.(tomado de [108]). B. Cambios de la concentración de PCT en nuestra cohorte

Los datos son mostrados como media (IC95%).

El valor de las medidas seriadas aisladas también ha sido evaluado por diferentes autores. En la Tabla 47 se muestra el rendimiento pronóstico de la PCT para la mortalidad a los 28 días reportado por Behnes y cols. [128], Masson y cols. [130] y Andaluz-Ojeda y cols. [174]. En todos los estudios la PCT presentó un rendimiento moderado en todos los tiempos de extracción.

Tabla 47. Rendimiento pronóstico de las medidas aisladas (al ingreso y en los días 3 y 7) de PCT.

Referencia		Día 1	Día 3	Día 7
[128]	AUC ROC	0,59	0,58	0,57
	IC95%	(0,48-0,69)	(0,42-0,67)	(0,41-0,73)
	p	p = 0,1	p = 0,2	p = 0,4
[130]	AUC ROC	0,55	0,53	0,65
	IC95%	(0,44-0,67)	(0,41-0,65)	(0,54-0,76)
	p	p = n.s	p = n.s	No informado
[174]	AUC ROC	0,66	0,73	0,69
	IC95%	(0,52-0,79)	(0,54-0,91)	(0,49-0,88)
	p	p = 0,03	p = 0,01	p = n.s
Cohorte HUSL 2013-2014	AUC ROC	0,553	0,634	0,636
	IC95%	0,460-0,643	0,536-0,725	0,460-0,790
	p	p = 0,420	p = 0,072	p = 0,169

PCT: Procalcitonina; AUC ROC: Area under Curve Receiver Operating Characteristic; HUSL: Hospital Universitario Santa Lucía; n.s: No significativo

La tendencia al descenso de las concentraciones seriadas observada en nuestro estudio, tanto en pacientes fallecidos como no fallecidos, fue similar a la descrita por Masson y cols. [130] (Figura 55).

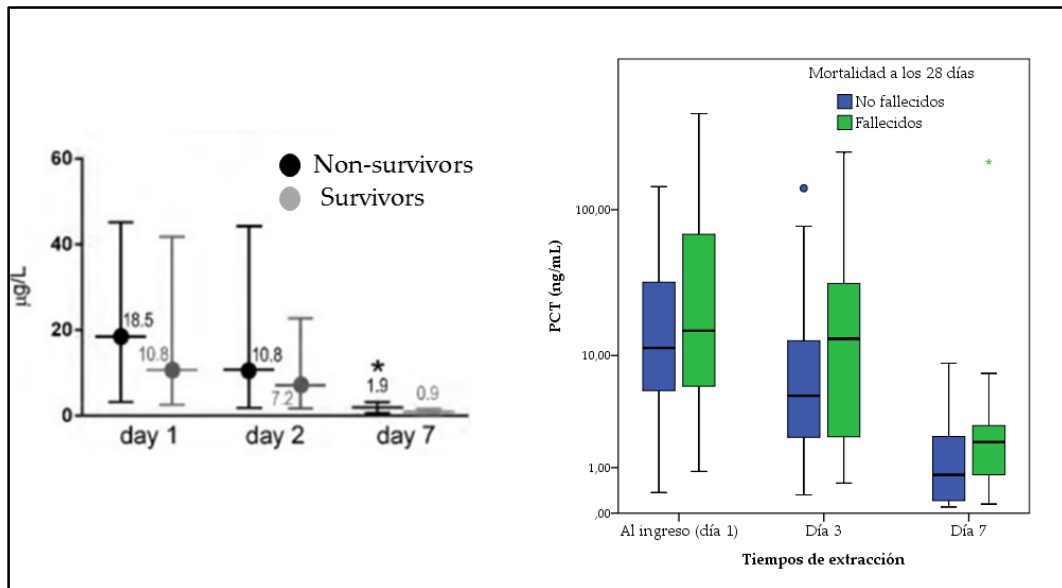


Figura 55. Cambios de la concentración de PCT durante la estancia en UCI

Tomado de Masson y cols. [130]

Respecto a PSP/reg, no se dispone de datos que permitan comparar los resultados de nuestro estudio para el rendimiento demostrado por las medidas seriadas y el aclaramiento de dicho biomarcador durante la primera semana de ingreso en la UCI. Sin embargo, sí debe ser destacado que PSP/reg fue el único biomarcador con un rendimiento significativo en los tres puntos de extracción (Tabla 38), hallazgo similar al reportado para otros biomarcadores como la proADM [174], la PTX-3 [121] y la presepsina [128,130]. Además, su aclaramiento a los 3 días también presentó un rendimiento significativo, similar al de la PCT, y su aclaramiento a los 7 días presentó un rendimiento marginalmente significativo, con una *p* próxima a la significación estadística, probablemente debido al pequeño tamaño muestral.

Sí es destacable el patrón cinético de PSP/reg (Figura 47). A diferencia de la PCT, en el que tanto en los pacientes fallecidos como en los no fallecidos se observó una tendencia descendente de sus concentraciones (Figura 48), en el caso de PSP/reg esta tendencia sólo fue observada en los pacientes que no fallecieron, mientras que en los pacientes fallecidos sus concentraciones se mantuvieron permanentemente elevadas durante la primera semana (Figura 47). Este patrón es similar al

demostrado por otros biomarcadores en estudios previos, como la presepsina [130] o la bio-ADM [175] (Figura 56).

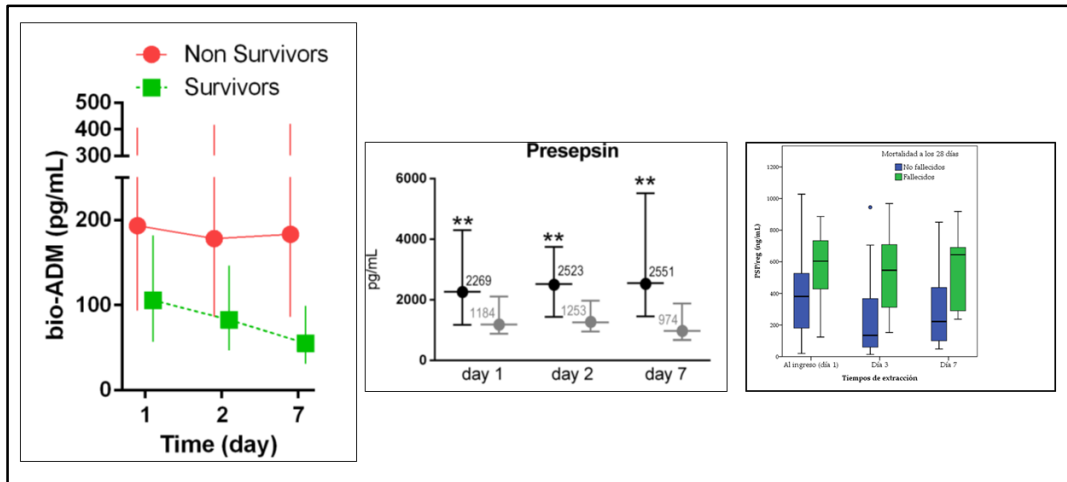


Figura 56. Cambios de la concentración de bio-ADM, presepsina y PSP/reg durante la estancia en UCI.

Tomado de Caironi y cols [175] y de Masson y cols. [130].

También se evaluó mediante análisis de regresión de Cox la asociación entre los biomarcadores y su aclaramiento en los días 3 y 7 con la mortalidad a las 28 horas, objetivo que apenas ha sido evaluado en estudios previos que han analizado el valor de las medidas seriadas como predictor de mortalidad, en los que se limitan a evaluar mediante el análisis de curvas ROC el rendimiento de estas magnitudes [112,286,323]. En el día 3, PSP/reg, además de la escala SOFA, fue una variable predictora independiente de mortalidad a los 28 días, hallazgo sin embargo no encontrado para la concentración del biomarcador a los 7 días, probablemente debido al pequeño tamaño muestral para el análisis ($n = 36$). Los datos de otros estudios previos son también muy escasos incluso respecto a marcadores ya introducidos en la práctica clínica habitual como la PCT; así, en el estudio de Masson y cols. [130] la medida seriada de PCT no fue una variable predictora independiente de mortalidad intra-UCI, a los 28 y a los 90 días.

Respecto a otros marcadores bioquímicos emergentes, en el estudio de Valenzuela y cols. [169] el aclaramiento de MR-proADM (> 30%) y su medida aislada en el día 5 fueron predictores de mortalidad a los 90 días. También los cambios en la concentración de PTX-3 en los días 2 y 7 respecto a la concentración inicial se asociaron de forma independiente con la mortalidad a los 90 días en el

ensayo ALBIOS [123]. En el reciente estudio de Caironi y cols. [175], los cambios durante los primeros 7 días de la concentración de adrenomedulina predijeron, después del ajuste por otras variables clínicas relevantes, la mortalidad a los 90 días; además, el descenso de la concentración por debajo de 190 pg/mL se asoció con una reducción marcada de la mortalidad. También las medidas seriadas de presepsina han sido estudiadas como predictores de mortalidad, con resultados diferentes en los estudios publicados; así, en el estudio de Masson y cols. [130] las concentraciones de presepsina en los días 2 y 7 predijeron la mortalidad intra-UCI, a los 28 y a los 90 días. Sin embargo, en el estudio de Behnes y cols. la medida en el día 3 careció de valor como predictor independiente de mortalidad a los 30 y 180 días, que sí fue descrito para la concentración en el día 8.

6.8 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones que deben de ser enumeradas:

1. El estudio es unicéntrico
2. Debido a la disponibilidad de reactivos para la medición de PSP/*reg*, no se pudo incluir un número mayor de pacientes, lo que implica un número bajo de eventos (n=33). En cualquier caso, el tamaño muestral de los estudios previos de Que y cols. [272,273] no difirió en gran medida del de nuestro trabajo.
3. A pesar de que se disponía de las escalas de severidad APACHE II y SAPS II calculadas al ingreso en la UCI, éstas no se tomaron en cuenta para la evaluación como posibles variables predictivas. Dado que la escala SOFA ha sido recientemente incluida en la definición de sepsis y su uso debería ser universalizado en todas las UCI y entornos donde aquella sea una posible causa de atención, decidimos incluir esta única escala en el análisis de los datos.
4. Sólo dispusimos de la medida de lactato al ingreso, no siendo posible incluir en el análisis de los datos el aclaramiento de lactato en un período de tiempo fijo como factor de predicción del evento.
5. No se dispuso del cálculo de la escala SOFA ni de ninguna de las escalas de severidad en el día 7. Por ello, no fue posible la evaluación de su rendimiento como factor predictor de mortalidad y su comparación respecto a los marcadores biológicos.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente estudio son las siguientes:

1. Al ingreso, la combinación de la escala SOFA con las concentraciones de lactato y PSP/*reg* presenta el mejor rendimiento para la predicción de la mortalidad a los 28 días.
2. Las concentraciones de PSP/*reg* al ingreso no difieren en función de la etiología de la infección, aunque las concentraciones en pacientes con sepsis de origen respiratorio son ligeramente más bajas, de forma similar a las de la PCT.
3. En el día 3, el rendimiento de la concentración de PSP/*reg*, el aclaramiento de los biomarcadores PSP/*reg* y PCT y la combinación de PSP/*reg* y SOFA no mejoran el de la escala SOFA calculada de forma aislada. En el día 7, PSP/*reg* es el único biomarcador de infección con un rendimiento significativo para predecir la mortalidad a los 28 días.
4. Sólo PSP/*reg* presenta un rendimiento significativo para predecir la mortalidad a los 28 días en los 3 tiempos de extracción de sangre; no así la PCR y la PCT. Además, una concentración elevada de PSP/*reg* al ingreso y a los 3 días de estancia en UCI es una variable predictora independiente de mortalidad a los 28 días.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word 'sepsis'. *Intensive Care Med.* 2006;32:2077.
2. De Costa CM. The contagiousness of childbed fever: a short history of puerperal sepsis and its treatment. *Med J Aust.* 2002;177:668-71.
3. Schottmueller H. Wesen und Behandlung der Sepsis. *Inn Med.* 1914;31:257-80.
4. 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;101:1644-55.
5. Dulhunty JM, Lipman J, Finfer S, Sepsis Study Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group. 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;34:1654-61.
6. Churpek MM, Zadavec 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;192:958-64.
7. 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;31:1250-6.
8. Salinas M, López-Garrigós M, Uris J LSC. Variabilidad en la oferta y en la solicitud de determinaciones de laboratorio en pacientes de servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias.* 2014;26:450-8.
9. 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. *Intensive Care Med.* 2013;39:165-228.
10. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013;381:774-5.
11. Lin H-Y. Why we need to revise the definition and diagnostic criteria for sepsis. *Chinese J Traumatol.* 2015;18:249-50.
12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801.
13. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-

- hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA*. 2017;317:290.
14. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens Y-E, Avondo A, et al. Prognostic accuracy of Sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. *JAMA*. 2017;317:301–8.
 15. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43:340–77.
 16. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: From cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:862–74.
 17. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2:16045.
 18. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997;112:235–43.
 19. Munford RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:316–21.
 20. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, Tracey KJ, Vogl T, Feldmann M, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest*. 2012;122:2711–9.
 21. Anas AA, Wiersinga WJ, de Vos AF, van der Poll T. Recent insights into the pathogenesis of bacterial sepsis. *Neth J Med*. 2010;68:147–52.
 22. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014;5:36–44.
 23. Seeley EJ, Matthay MA, Wolters PJ. Inflection points in sepsis biology: From local defense to systemic organ injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;303:L355–63.
 24. Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *Lancet*. 2005;365:63–78.
 25. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med*. 2010;38:S26–34.
 26. Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM et al. [Epidemiology of infections treated in hospital emergency departments and changes since 12 years earlier: The INFURG study of the Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES)]. *Emergencias*. 2013;25:368–78.
 27. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302:2323–9.

28. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10:701–6.
29. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014;5:4–11.
30. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29:1303–10.
31. Iñigo J, Sendra JM, Díaz R, Bouza C, Sarría-Santamera A. Epidemiology and costs of severe sepsis in Madrid. A hospital discharge study. *Med Intensiva.* 2006;30:197–203.
32. 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;32:858–73.
33. 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;36:296–327.
34. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–77.
35. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1683–93.
36. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371:1496–506.
37. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015;372:1301–11.
38. Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong C-R, Coats TJ, et al. A systematic review and meta-analysis of Early Goal-Directed Therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med.* 2015;41:1549–60.
39. Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N, Semler MW, Hegab S, Yataco AC, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. *Crit Care.* 2016;20:160.
40. Lu Y, Zhang H, Teng F, Xia W-J, Sun G-X, Wen A-Q. Early Goal-Directed Therapy in severe sepsis and septic shock: A meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Intensive Care Med.* 2016;Pendiente de publicación.
41. León Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, Artigas Raventós A, Borges Sa

- M, Candel González FJ, et al. [Consensus document (SEMES-SEMICYUC). Recommendations for the initial and multidisciplinary diagnostic management of severe sepsis in the hospital Emergency Departments]. *Med Intensiva*. 2007;31:375–87.
42. 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;14:3863.
 43. Yébenes JC, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R, Clèries M, Bosch A, Lorencio C, et al. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann Intensive Care*. 2017;7:19.
 44. 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;40:18–25.
 45. 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;299:2294–303.
 46. Sánchez B, Ferrer R, Suárez D, Romay E, Piacentini E, Gomá G et al. Declining mortality due to severe sepsis and septic shock in Spanish intensive care units: A two-cohort study in 2005 and 2011. *Med Intensiva*. 2016;41:28–37.
 47. García-Lamberechts EJ, Núñez Orantos MJ, Martín-Sánchez FJ, González del Castillo J. Epidemiología de la sepsis en los servicios de urgencias. *Med Intensiva*. 2016;40:322.
 48. Suarez D, Ferrer R, Artigas A, Azkarate I, Garnacho-Montero J, Gomà G, et al. Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: a prospective nation-wide study in Spain. *Intensive Care Med*. 2011;37:444–52.
 49. García-López L, Grau-Cerrato S, de Frutos-Soto A, Bobillo-De Lamo F, Cítores-González R, Diez-Gutierrez F, et al. Impact of the implementation of a Sepsis Code hospital protocol in antibiotic prescription and clinical outcomes in an intensive care unit. *Med Intensiva*. 2017;41:12–20.
 50. Snell G MR. Assessment of clinic-microbiological profile as mortality predictors in sepsis patients. *Intensive Care Med Exp*. 2016;4(Suppl 1):A112.
 51. Vincent J-L, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care*. 2010;14:207.
 52. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981;9:591–7.
 53. 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;13:519–25.
54. 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;12:975–7.
 55. Zimmerman JE, Wagner DP, Knaus WA, Williams JF, Kolakowski D, Draper EA. The use of risk predictions to identify candidates for intermediate care units. Implications for intensive care utilization and cost. *Chest.* 1995;108:490–9.
 56. Salluh JIF, Soares M. ICU severity of illness scores. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20:557–65.
 57. Vincent J-L, 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.* 38:283–7.
 58. 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;22:707–10.
 59. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care.* 2008;12:R161.
 60. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA.* 1996;276:802–10.
 61. Marshall JC, Cook DJ, Christou N V, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995;23:1638–52.
 62. Hulka BS. Overview of biological markers. In: Hulka BS, Griffith JD WT, editor. *Biological markers in epidemiology.* New York; 1990. p. 3–15.
 63. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89–95.
 64. Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx.* 2004;1:182–8.
 65. 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;32:177–90.
 66. Vincent J-L. The clinical challenge of sepsis identification and monitoring. *PLOS Med.* 2016;13:e1002022.
 67. Manfredi AA, Rovere-Querini P, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A. Pentraxins, humoral innate immunity and tissue injury. *Curr Opin Immunol.* 2008;20:538–44.

68. Epstein FH, Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340:448–54.
69. Kleeman CR, Massry SG, Coburn JW. The clinical physiology of calcium homeostasis, parathyroid hormone, and calcitonin. I. *Calif Med*. 1971;114:16–43.
70. Barassi A, Pallotti F, Melzi d'Eril G. Biological variation of procalcitonin in healthy individuals. *Clin Chem*. 2004;50:1878.
71. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: A journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1512–25.
72. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:396–404.
73. Müller B, Becker KL, Kränzlin M, Schächinger H, Huber PR, Nylén ES, et al. Disordered calcium homeostasis of sepsis: association with calcitonin precursors. *Eur J Clin Invest*. 2000;30:823–31.
74. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med*. 2004;32:1715–21.
75. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14:R15.
76. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*. 1998;26:664–72.
77. Hahn W-H, Song J-H, Park I-S, Kim H, Park S, Oh M-H. 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;108:60–4.
78. Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn JF, Pacifico L, Bonci E, et al. C reactive protein and procalcitonin: Reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta*. 2011;412:1053–9.
79. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*. 2005;135:451–60.
80. Foushee JA, Hope NH, Grace EE. Applying biomarkers to clinical practice: A guide for utilizing procalcitonin assays. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:2560–9.
81. Hounoki H, Yamaguchi S, Taki H, Okumura M, Shinoda K, Tobe K. Elevated serum procalcitonin in anaphylaxis. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1689–90.
82. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*.

- 1993;341:515–8.
83. Tudela P, Prat C, Lacoma A, Módol JM, Giménez M, Domínguez J et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias*. 2012;24:348–56.
 84. Julian-Jiménez A, Palomo de los Reyes MJ, Ortiz-Díaz Miguel R, Pedrosa-Guerrero A, Parejo-Míguez R S-MR. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias*. 2009;21:23–7.
 85. Meynaar IA, Droog W, Batstra M, Vreede R, Herbrink P. In critically ill patients, serum procalcitonin is more useful in differentiating between sepsis and SIRS than CRP, IL-6, or LBP. *Crit Care Res Pract*. 2011;2011:594645.
 86. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med*. 2003;31:1737–41.
 87. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. Erratum in *Clin Infect Dis* 2005;40:1386-8. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206–17.
 88. Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73:221–7.
 89. Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, Brandjes DPM, van Gorp ECM. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect*. 2010;60:409–16.
 90. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;(5):426–35.
 91. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G-Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006;34:1996–2003.
 92. Nargis W, Ibrahim M, Ahamed BU. Procalcitonin versus C-reactive protein: Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patients. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2014;4:195–9.
 93. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:210–7.
 94. Morales-Casado MI, Julián-Jiménez A, Lobato-Casado P, Cámara-Marín B, Pérez-Matos JA M-MT. [Predictive factors of bacterial meningitis in the patients seen in emergency departments]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;35:220–8.
 95. García de Guadiana-Romualdo L, Español-Morales I, Cerezuela-Fuentes P,

- Consuegra-Sánchez L, Hernando-Holgado A, Esteban-Torrella P, et al. Value of lipopolysaccharide binding protein as diagnostic marker of infection in adult cancer patients with febrile neutropenia: Comparison with C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin 6. *Support Care Cancer*. 2015;23:2175–82.
96. Sotillo-Díaz JC, Bermejo-López E, García-Olivares P, Peral-Gutiérrez JA, Sancho-González M, Guerrero-Sanz JE. [Role of plasma procalcitonin in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: systematic review and metaanalysis]. *Med Intensiva*. 2014;38:337–46.
97. Mohsen AHA, Kamel BA. Predictive values for procalcitonin in the diagnosis of neonatal sepsis. *Electron physician*. 2015;7:1190–5.
98. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld ABJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:474–81.
99. Smolkin V, Koren A, Raz R, Colodner R, Sakran W, Halevy R. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:409–12.
100. Julián-Jiménez A, Palomo De Los Reyes MJ, Laín-Terés N, Esteban-Martín J. [Can the decision for admission to the hospital in community-acquired pneumonia be improved?]. *Rev Clin Esp*. 2012;212:52–3.
101. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2008;52:48–58.e2.
102. García de Guadiana L, Oliver P, Merino A, Valcárcel G, Guillén E, Arellano E et al. Magnitudes biológicas que tiene interés medir de modo urgente. *Rev del Lab Clin*. 2017;23:31–43.
103. Andaluz-Ojeda D, Bobillo F, Iglesias V, Almansa R, Rico L, Gandía F, et al. A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine*. 2012;57:332–6.
104. Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE, Johnson DH, Johnson S, MacArthur RD, et al. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit Care Med*. 2004;32:2173–82.
105. 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;81:1306–8.
106. Heper Y, Akalin EH, Mistik R, Akgöz S, Töre O, Göral G, et al. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:481–91.

107. Zhang J, She D, Feng D, Jia Y, Xie L. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC Infect Dis.* 2011;11:53.
108. Ríos-Toro J-J, Márquez-Coello M, García-Álvarez J-M, 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;12:e0175254.
109. Cho S-Y, Choi J-H. Biomarkers of Sepsis. *Infect Chemother.* 2014;46:1–12.
110. Sundén-Cullberg J, Norrby-Teglund A, Rouhiainen A, Rauvala H, Herman G, Tracey KJ, et al. Persistent elevation of high mobility group box-1 protein (HMGB1) in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2005;33:564–73.
111. Gibot S, Massin F, Cravoisy A, Barraud D, Nace L, Levy B, et al. High-mobility group box 1 protein plasma concentrations during septic shock. *Intensive Care Med.* 2007;33:1347–53.
112. García de Guadiana-Romualdo LM, Rebollo-Acebes S, Esteban-Torrella P, Jiménez-Sánchez R, Hernando-Holgado A, Ortín-Freire A, et al. Prognostic value of lipopolysaccharide binding protein and procalcitonin in patients with severe sepsis and septic shock admitted to intensive care. *Med Intensiva.* 2015;39:207–12.
113. Mierzchala M, Krzystek-Korpacka M, Gamian A, Durek G. Quantitative indices of dynamics in concentrations of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) as prognostic factors in severe sepsis/septic shock patients: Comparison with CRP and procalcitonin protein. *Clin Biochem.* 2011;44:357–63.
114. Djordjevic D, Pejovic J, Surbatovic M, Jevdjic J, Radakovic S, Veljovic M, et al. Prognostic value and daily trend of interleukin-6, neutrophil CD64 expression, C-Reactive Protein and Lipopolysaccharide-Binding Protein in critically ill patients: Reliable predictors of outcome or not? *J Med Biochem.* 2015;34:431–9.
115. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: Pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol.* 2010;28:157–83.
116. Bottazzi B, Vouret-Craviari V, Bastone A, De Gioia L, Matteucci C, Peri G, et al. Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem.* 1997;272:32817–23.
117. Liu S, Qu X, Liu F, Wang C. Pentraxin 3 as a prognostic biomarker in patients with systemic inflammation or infection. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:421429.
118. Vilahur G, Badimon L. Biological actions of pentraxins. *Vascul Pharmacol.* 2015;38–44.
119. Uusitalo-Seppälä R, Huttunen R, Aittoniemi J, Koskinen P, Leino A, Vahlberg T, et al. Pentraxin 3 (PTX3) is associated with severe sepsis and fatal disease in emergency

- room patients with suspected infection: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2013;8:e53661.
120. Mauri T, Bellani G, Patroniti N, Coppadoro A, Peri G, Cuccovillo I, et al. Persisting high levels of plasma pentraxin 3 over the first days after severe sepsis and septic shock onset are associated with mortality. *Intensive Care Med*. 2010;36:621–9.
 121. Jie H, Li Y, Pu X, Ye J. Pentraxin 3, a predictor for 28-day mortality in patients with septic shock. *Am J Med Sci*. 2017;353:242–6.
 122. Kim SB, Lee KH, Lee JU, Ann HW, Ahn JY, Jeon YD, et al. Long pentraxin 3 as a predictive marker of mortality in severe septic patients who received successful Early Goal-Directed Therapy. *Yonsei Med J*. 2017;58:370.
 123. Caironi P, Masson S, Mauri T, Bottazzi B, Leone R, Magnoli M, et al. Pentraxin 3 in patients with severe sepsis or shock: The ALBIOS trial. *Eur J Clin Invest*. 2017;47:73–83.
 124. Bas S, Gauthier BR, Spenato U, Stingelin S, Gabay C. CD14 is an acute-phase protein. *J Immunol*. 2004;172:4470–9.
 125. Mussap M, Noto A, Fravega M, Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: New clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24 Suppl 2:12–4.
 126. Ali FT, Ali MAM, Elnakeeb MM, Bendary HNM. Presepsin is an early monitoring biomarker for predicting clinical outcome in patients with sepsis. *Clin Chim Acta*. 2016;460:93–101.
 127. de Gadiana Romualdo LG, Torrella PE, Acebes SR, Otón MDA, Sánchez RJ, Holgado AH, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department. *Clin Chim Acta*. 2017;464:6–11.
 128. 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;18:507.
 129. 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;Pendiente de publicación.
 130. 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;18:R6.
 131. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: Inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol*. 2000;164:4991–5.

132. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene M-C, Faure G, Bollaert P-E. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med*. 2004;350:451–8.
133. Phua J, Koay ESC, Zhang D, Lee KH. How well do serum sTREM-1 measurements prognosticate in septic shock? *Anaesth Intensive Care*. 2008;36:654–8.
134. 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;2014:1–7.
135. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda M-N, Béné M-C, Faure G, Bollaert P-E, 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;33:792–6.
136. Charles PE, Noel R, Massin F, Guy J, Bollaert PE, Quenot JP, et al. Significance of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 elevation in patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *BMC Infect Dis*. 2016;16:559.
137. Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent J-L. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Med*. 2012;10:2.
138. Eugen-Olsen J, Giamarellos-Bourboulis EJ. suPAR: The unspecific marker for disease presence, severity and prognosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46:S33–4.
139. Ni W, Han Y, Zhao J, Cui J, Wang K, Wang R, et al. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a biological marker of bacterial infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:39481.
140. Donadello K, Scolletta S, Taccone FS, Covajes C, Santonocito C, Cortes DO, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a prognostic biomarker in critically ill patients. *J Crit Care*. 2014;29:144–9.
141. Zeng M, Chang M, Zheng H, Li B, Chen Y, He W, et al. Clinical value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in the diagnosis, prognosis, and therapeutic guidance of sepsis. *Am J Emerg Med*. 2016;34:375–80.
142. Haupt T, Petersen J, Ellekilde G, Klausen H, Thorball C, Eugen-Olsen J, et al. Plasma suPAR levels are associated with mortality, admission time, and Charlson Comorbidity Index in the acutely admitted medical patient: A prospective observational study. *Crit Care*. 2012;16:R130.
143. Rasmussen LJH, Ladelund S, Haupt TH, Ellekilde G, Poulsen JH, Iversen K, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute care: a strong marker of disease presence and severity, readmission and mortality. A retrospective cohort study. *Emerg Med J*. 2016;33:769.
144. Botha S, Fourie CMT, Schutte R, Eugen-Olsen J, Pretorius R, Schutte AE. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a prognostic marker of all-cause and

- cardiovascular mortality in a black population. *Int J Cardiol.* 2015;184:631–6.
145. Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, Tacke F, Koch A, Tenhunen JJ, et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2012;38:1418–28.
 146. Hoffmann JJML. Neutrophil CD64 as a sepsis biomarker. *Biochem Medica.* 2011;21:282–90.
 147. Liu Y, Hou J, Li Q, Chen K, Wang S-N, Wang J. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Springerplus.* 2016;5:2091.
 148. Dimoula A, Pradier O, Kassenger Z, Dalcomune D, Turkan H, Vincent J-L. Serial determinations of neutrophil CD64 expression for the diagnosis and monitoring of sepsis in critically ill patients. *Clin Infect Dis.* 2014;58:820–9.
 149. Gerrits JH, McLaughlin PMJ, Nienhuis BN, Smit JW, Loef B. Polymorphic mononuclear neutrophils CD64 index for diagnosis of sepsis in postoperative surgical patients and critically ill patients. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51:897–905.
 150. de Jong E, de Lange DW, Beishuizen A, van de Ven PM, Girbes ARJ, Huisman A. Neutrophil CD64 expression as a longitudinal biomarker for severe disease and acute infection in critically ill patients. *Int J Lab Hematol.* 2016;38:576–84.
 151. Burgos J, Los-Arcos I, Álvarez de la Sierra D, Falcó V, Aguiló A, Sánchez I, et al. Determination of neutrophil CD64 expression as a prognostic biomarker in patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35:1411–6.
 152. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: A novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;192:553–60.
 153. Valenzuela-Sánchez F, Valenzuela-Méndez B, Rodríguez-Gutiérrez JF, Estella-García Á, González-García MÁ. New role of biomarkers: mid-regional pro-adrenomedullin, the biomarker of organ failure. *Ann Transl Med.* 2016;4:329.
 154. Nishio K, Akai Y, Murao Y, Doi N, Ueda S, Tabuse H, et al. Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 1997;25:953–7.
 155. Eto T. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides. *Peptides.* 2001;22:1693–711.
 156. Nicholls MG, Charles CJ, Lainchbury JG, Lewis LK, Rademaker MT, Richards AM, et al. Adrenomedullin in heart failure. *Hypertens Res.* 2003;26 Suppl:S135-40.
 157. Kojima H, Tsujimoto T, Uemura M, Takaya A, Okamoto S, Ueda S, et al. Significance of increased plasma adrenomedullin concentration in patients with cirrhosis. *J*

- Hepatology. 1998;28:840–6.
158. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides*. 2004;25:1369–72.
 159. Marino R, Struck J, Maisel AS, Magrini L, Bergmann A, Somma S. Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis. *Crit Care*. 2014;18:R34.
 160. Julián-Jiménez A, Timón Zapata J, Laserna Mendieta EJ, Sicilia-Bravo I, Palomo-de los Reyes MJ, Cabezas-Martínez Á, et al. Poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:225–35.
 161. Huang DT, Angus DC, Kellum JA, Pugh NA, Weissfeld LA, Struck J, et al. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2009;136:823–31.
 162. Herrero P, Fernández D, Gil JJ, Prieto B, Vázquez J, Miguel D et al. Estudio piloto de la utilidad de la región medial de la proadrenomedulina (MR-proADM) en la valoración de la disnea de origen respiratorio en urgencias. *Emergencias*. 2012;24:357–65.
 163. Gordo-Remartínez S, Calderón-Moreno M, Fernández-Herranz J, Castuera-Gil A, Gallego-Alonso-Colmenares M, Puertas-López C, et al. Usefulness of midregional proadrenomedullin to predict poor outcome in patients with community acquired pneumonia. *PLoS One*. 2015;10:e0125212.
 164. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttrop N, Welte T, et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1426–34.
 165. Albrich WC, Dusemund F, Rüggeger K, Christ-Crain M, Zimmerli W, Bregenzer T, et al. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: Derivation of a clinical algorithm. *BMC Infect Dis*. 2011;11:112.
 166. Cavallazzi R, El-Kersh K, Abu-Atherah E, Singh S, Loke YK, Wiemken T, et al. Midregional proadrenomedullin for prognosis in community-acquired pneumonia: A systematic review. *Respir Med*. 2014;108:1569–80.
 167. España PP, Capelastegui A, Mar C, Bilbao A, Quintana JM, Diez R, et al. Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. *J Infect*. 2015;70:457–66.
 168. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Llorca J, Ortiz F, Iglesias D, Prieto B. Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock patients with community-acquired pneumonia. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13542.

169. Valenzuela Sanchez F, Valenzuela Mendez B, Bohollo de Austria R, Rodríguez Gutierrez JF, Jaen Franco M, González García MA et al. Diagnostic and prognostic usefulness of mid-regional pro-adrenomedullin levels in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med Exp.* 2015;3:A306.
170. 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;9:R816.
171. 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;39:1945–52.
172. Andaluz-Ojeda D, Nguyen HB, Meunier-Beillard N, Cicuéndez R, Quenot J-P, 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;7:15.
173. Cicuendez R, Nogales L, Bueno A, Gonzalez De Zarate S, Calvo D, Andres C, et al. Prognostic value of proadrenomedulin in severe sepsis and septic shock is independent of etiology and focus of infection. *Intensive Care Med Exp.* 2015;3:A518.
174. Andaluz-Ojeda D, Cicuéndez R, Calvo D, Largo E, Nogales L, Muñoz MF, et al. Sustained value of proadrenomedullin as mortality predictor in severe sepsis. *J Infect.* 2015;71:136–9.
175. 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;Pendiente de publicación.
176. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides.* 2005;26:2500–4.
177. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: A new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly.* 2010;140:w13101.
178. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock.* 2007;28:219–26.
179. Battista S, Audisio U, Galluzzo C, Maggiorotto M, Masoero M, Forno D, et al. Assessment of diagnostic and prognostic role of copeptin in the clinical setting of sepsis. *Biomed Res Int.* 2016;2016:3624730.
180. Jiang L, Feng B, Gao D, Zhang Y. Plasma concentrations of copeptin, C-reactive protein and procalcitonin are positively correlated with APACHE II score in patients with sepsis. *J Int Med Res.* 2015;43:188–95.

181. Bécharad D, Gentina T, Delehedde M, Scherpereel A, Lyon M, Aumercier M, et al. Endocan is a novel chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan that promotes hepatocyte growth factor/scatter factor mitogenic activity. *J Biol Chem.* 2001;276:48341–9.
182. Mihajlovic DM, Lendak DF, Brkic S V, Draskovic BG, Mitic GP, Novakov Mikic AS, et al. Endocan is useful biomarker of survival and severity in sepsis. *Microvasc Res.* 2014;93:92–7.
183. Pauly D, Hamed S, Behnes M, Lepiorz D, Lang S, Akin I, et al. Endothelial cell-specific molecule-1/endocan: Diagnostic and prognostic value in patients suffering from severe sepsis and septic shock. *J Crit Care.* 2016;31:68–75.
184. Chang CP-Y, Chia R-H, Wu T-L, Tsao K-C, Sun C-F, Wu JT. Elevated cell-free serum DNA detected in patients with myocardial infarction. *Clin Chim Acta.* 2003;327:95–101.
185. Wu T-L, Zhang D, Chia J-H, Tsao K, Sun C-F, Wu JT. Cell-free DNA: Measurement in various carcinomas and establishment of normal reference range. *Clin Chim Acta.* 2002;321:77–87.
186. Rainer TH, Wong LKS, Lam W, Yuen E, Lam NYL, Metreweli C, et al. Prognostic use of circulating plasma nucleic acid concentrations in patients with acute stroke. *Clin Chem.* 2003;49:562–9.
187. 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;54:1000–7.
188. Rhodes A, Wort SJ, Thomas H, Collinson P, Bennett ED. Plasma DNA concentration as a predictor of mortality and sepsis in critically ill patients. *Crit Care.* 2006;10:R60.
189. Avriel A, Paryente Wiessman M, Almog Y, Perl Y, Novack V, Galante O, et al. Admission cell free DNA levels predict 28-day mortality in patients with severe sepsis in intensive care. *PLoS One.* 2014;9:e100514.
190. Dwivedi DJ, Toltl LJ, Swystun LL, Pogue J, Liaw K-L, Weitz JI, et al. Prognostic utility and characterization of cell-free DNA in patients with severe sepsis. *Crit Care.* 2012;16:R151.
191. Goldshtein H, Hausmann MJ, Douvdevani A. A rapid direct fluorescent assay for cell-free DNA quantification in biological fluids. *Ann Clin Biochem.* 2009;46:488–94.
192. Peretz, DI, Mc Gregor M DJ. Lacticacidosis: A clinically significant aspect of shock. *Can Med Assoc J.* 1964;90:673–5.
193. Revelly J-P, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux M-C, Berger MM, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2005;33:2235–40.
194. Carré JE, Singer M. Cellular energetic metabolism in sepsis: The need for a systems

- approach. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1777:763–71.
195. Ingelfinger JR, Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014;371:2309–19.
 196. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12:315–21.
 197. Vincent J-L, Quintairos e Silva A, Couto L, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: A systematic review. *Crit Care*. 2016;20:257.
 198. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah C, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*. 2009;37:1670–7.
 199. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med*. 2015;43:567–73.
 200. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: A retrospective multi-centre study. *Crit Care*. 2010;14:R25.
 201. Varis E, Pettilä V, Poukkanen M, Jakob SM, Karlsson S, Perner A, et al. Evolution of blood lactate and 90-day mortality in septic shock. A post hoc analysis of the Finnaki Study. *Shock*. 2016;6:118.
 202. Kang HE, Park DW. Lactate as a biomarker for sepsis prognosis? *Infect Chemother*. 48:252–3.
 203. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Albers AB, Heffner AC, Kline JA, et al. Whole blood lactate kinetics in patients undergoing quantitative resuscitation for severe sepsis and septic shock. *Chest*. 2013;143:1548–53.
 204. Lee YK, Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Suh GY, Jeon K. Prognostic value of lactate and central venous oxygen saturation after early resuscitation in sepsis patients. *PLoS One*. 2016;11:e0153305.
 205. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:1637–42.
 206. de Haro C, Torrents E, Ferrer R, Artigas A, Rodriguez A, Martin-Loeches I. Toward a personalized response approach in sepsis 4.0. *Med Intensiva*. 2016;41:55–6.
 207. Patel JJ, Taneja A, Niccum D, Kumar G, Jacobs E, Nanchal R. The association of serum bilirubin levels on the outcomes of severe sepsis. *J Intensive Care Med*. 2015;30:23–9.
 208. Nunes J, Diaz G, Silva G, Escorcio S, Chaves S, Jardim M, Fernandes M et al. Bilirubin's (un)friendly role in septic shock. *Intensive Care Med Exp*. 2016;4 (Suppl

- 1:A558.
209. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551–67.
 210. Wilhelm J, Hettwer S, Schuermann M, Bagger S, Gerhardt F, Mundt S, et al. Elevated troponin in septic patients in the emergency department: Frequency, causes, and prognostic implications. *Clin Res Cardiol*. 2014;103:561–7.
 211. Cheng H, Fan W-Z, Wang S-C, Liu Z-H, Zang H-L, Wang L-Z, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin I for the prognostic utility in elderly patients with severe sepsis or septic shock in intensive care unit: A retrospective study. *J Crit Care*. 2015;30:654.e9-654.e14.
 212. Bessière F, Khenifer S, Dubourg J, Durieu I, Lega J-C. Prognostic value of troponins in sepsis: A meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013;39:1181–9.
 213. Sheyin O, Davies O, Duan W, Perez X. The prognostic significance of troponin elevation in patients with sepsis: A meta-analysis. *Hear Lung J Acute Crit Care*. 2015;44:75–81.
 214. Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, Piñera P, Bayés-Genis A, Ordóñez-Llanos J, et al. Consensus document and recommendations on the use of natriuretic peptides in clinical practice. *Rev Clin Esp*. 2016;216:313–22.
 215. Wang F, Wu Y, Tang L, Zhu W, Chen F, Xu T, et al. Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16:R74.
 216. Devarajan P. NGAL in acute kidney injury: from serendipity to utility. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:395–9.
 217. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005;365:1231–8.
 218. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med*. 2008;148:810–9.
 219. Mårtensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, Martling C-R. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2010;36:1333–40.
 220. Wang B, Chen G, Zhang J, Xue J, Cao Y, Wu Y. Increased neutrophil gelatinase-associated lipocalin is associated with mortality and multiple organ dysfunction syndrome in severe sepsis and septic shock. *Shock*. 2015;44:234–8.
 221. Brown K, Brain S, Pearson J, Edgeworth J, Lewis S, Treacher D. Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis. *Lancet*. 2006;368:157–69.

222. Bermejo-Martín JF, Tamayo E, Ruiz G, Andaluz-Ojeda D, Herrán-Monge R, Muriel-Bombín A, et al. Circulating neutrophil counts and mortality in septic shock. *Crit Care*. 2014;18:407.
223. Merino CA, Martínez FT, Cardemil F, Rodríguez JR. Absolute eosinophils count as a marker of mortality in patients with severe sepsis and septic shock in an intensive care unit. *J Crit Care*. 2012;27:394–9.
224. Harris N, Kunicka J, Kratz A. The ADVIA 2120 hematology system: Flow cytometry-based analysis of blood and body fluids in the routine hematology laboratory. *Lab Hematol*. 2005;11:47–61.
225. Nahm CH, Choi JW, Lee J. Delta neutrophil index in automated immature granulocyte counts for assessing disease severity of patients with sepsis. *Ann Clin Lab Sci*. 2008;38:241–6.
226. Pérez I, Redín ME, Vives A, Garrido A, Urrechaga E, Lacasta M. Local verification between the hematological analyzers Sysmex XN-series and XE-5000. *Int J Lab Hematol*. 2016;38:256–64.
227. Ansari-Lari, MD, PhD MA, Kickler, MD TS, Borowitz, MD, PhD MJ. Immature granulocyte measurement using the Sysmex XE-2100: Relationship to infection and sepsis. *Am J Clin Pathol*. 2003;120:795–9.
228. Bernstein LH, Rucinski J. Measurement of granulocyte maturation may improve the early diagnosis of the septic state. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49:2089–95.
229. Seok Y, Choi JR, Kim J, Kim YK, Lee J, Song J, et al. Delta Neutrophil Index. *Shock*. 2012;37:242–6.
230. Hwang YJ, Chung SP, Park YS, Chung HS, Lee HS, Park JW, et al. Newly designed delta neutrophil index-to-serum albumin ratio prognosis of early mortality in severe sepsis. *Am J Emerg Med*. 2015;33:1577–82.
231. Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *Afr Health Sci*. 2013;13:333–8.
232. Thiery-Antier N, Binquet C, Vinault S, Meziani F, Boisramé-Helms J, Quenot J-P, et al. Is thrombocytopenia an early prognostic marker in septic shock? *Crit Care Med*. 2016;44:764–72.
233. Oh GH, Chung SP, Park YS, Hong JH, Lee HS, Chung HS, et al. Mean platelet volume to platelet count ratio as a promising predictor of early mortality in severe sepsis. *Shock*. 2016;47:323–30.
234. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Jarzab J, Misiotek M, Wszyńska-Chłap M, Kasperski J, et al. The association between platelet count and acute phase response in chronic spontaneous urticaria. *Biomed Res Int*. 2014;2014:650913.
235. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: A link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17:47–58.

236. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Ann Med.* 2012;44:805–16.
237. Tajarenuang P, Phrommintikul A, Limsukon A, Pothirat C, Chittawatanarat K. The role of mean platelet volume as a predictor of mortality in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Res Pract.* 2016;2016:4370834.
238. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, Kwon YE, Kim YL, Park KS, et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLoS One.* 2015;10:e0119437.
239. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ V, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: Data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:40–7.
240. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010;105:312–7.
241. Zorlu A, Bektasoglu G, Guven FMK, Dogan OT, Gucuk E, Ege MR, et al. Usefulness of admission red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2012;109:128–34.
242. Braun E, Domany E, Kenig Y, Mazor Y, Makhoul BF, Azzam ZS. Elevated red cell distribution width predicts poor outcome in young patients with community acquired pneumonia. *Crit Care.* 2011;15:R194.
243. Kim J, Kim K, Lee JH, Jo YH, Rhee JE, Kim TY, et al. Red blood cell distribution width as an independent predictor of all-cause mortality in out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2012;83:1248–52.
244. Jo YH, Kim K, Lee JH, Kang C, Kim T, Park H-M, et al. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock. *Am J Emerg Med.* 2013;31:545–8.
245. Kim CH, Park JT, Kim EJ, Han JH, Han JS, Choi JY, et al. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care.* 2013;17:R282.
246. Sadaka F, O'Brien J, Prakash S. Red Cell Distribution Width and Outcome in Patients With Septic Shock. *J Intensive Care Med.* 2013;28:307–13.
247. 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;87:1176–82.
248. Montalto G, Bonicel J, Multigner L, Rovey M, Sarles H, De Caro A. Partial amino acid sequence of human pancreatic stone protein, a novel pancreatic secretory protein. *Biochem J.* 1986;238(1):227–32.
249. Gross J, Carlson RI, Brauer AW, Margolies MN, Warshaw AL, Wands JR. Isolation,

- characterization, and distribution of an unusual pancreatic human secretory protein. *J Clin Invest.* 1985;76:2115–26.
250. Terazono K, Yamamoto H, Takasawa S, Shiga K, Yonemura Y, Tochino Y, et al. A novel gene activated in regenerating islets. *J Biol Chem.* 1988;263:2111–4.
251. Watanabe T, Yonekura H, Terazono K, Yamamoto H, Okamoto H. Complete nucleotide sequence of human reg gene and its expression in normal and tumoral tissues. The reg protein, pancreatic stone protein, and pancreatic thread protein are one and the same product of the gene. *J Biol Chem.* 1990;265:7432–9.
252. Graf R, Schiesser M, Reding T, Appenzeller P, Sun L-K, Fortunato F, et al. Exocrine meets endocrine: pancreatic stone protein and regenerating protein—two sides of the same coin. *J Surg Res.* 2006;133:113–20.
253. Sarles H, Dagorn JC, Giorgi D BJ. Renaming pancreatic stone protein as ‘lithostathine’. *Gastroenterology.* 1990;99:900.
254. Bimmler D, Graf R, Scheele GA, Frick TW. Pancreatic stone protein (lithostathine), a physiologically relevant pancreatic calcium carbonate crystal inhibitor? *J Biol Chem.* 1997;272:3073–82.
255. De Reggi M, Gharib B, Patard L, Stoven V. Lithostathine, the presumed pancreatic stone inhibitor, does not interact specifically with calcium carbonate crystals. *J Biol Chem.* 1998;273:4967–71.
256. Graf R, Schiesser M, Lüssi A, Went P, Scheele GA, Bimmler D. Coordinate regulation of secretory stress proteins (PSP/reg, PAP I, PAP II, and PAP III) in the rat exocrine pancreas during experimental acute pancreatitis. *J Surg Res.* 2002;105:136–44.
257. Bimmler D, Schiesser M, Perren A, Scheele G, Angst E, Meili S, et al. Coordinate regulation of PSP/reg and PAP isoforms as a family of secretory stress proteins in an animal model of chronic pancreatitis. *J Surg Res.* 2004;118:122–35.
258. Terazono K, Uchiyama Y, Ide M, Watanabe T, Yonekura H, Yamamoto H, et al. Expression of reg protein in rat regenerating islets and its co-localization with insulin in the beta cell secretory granules. *Diabetologia.* 1990;33:250–2.
259. de la Monte SM, Ozturk M, Wands JR. Enhanced expression of an exocrine pancreatic protein in Alzheimer’s disease and the developing human brain. *J Clin Invest.* 1990;86:1004–13.
260. Bernard-Perrone FR, Renaud WP, Guy-Crotte OM, Bernard P, Figarella CG, Okamoto H, et al. Expression of REG protein during cell growth and differentiation of two human colon carcinoma cell lines. *J Histochem Cytochem.* 1999;47:863–70.
261. Dagorn JC. Acute phase reaction of the exocrine pancreas. *Digestion.* 1997;58 Suppl 1:50–2.
262. Iovanna JL, Keim V, Nordback I, Montalto G, Camarena J, Letoublon C, et al. Serum levels of pancreatitis-associated protein as indicators of the course of acute

- pancreatitis. Multicentric Study Group on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 1994;106:728–34.
263. Keel M, Härter L, Reding T, Sun L-K, Hersberger M, Seifert B, et al. Pancreatic stone protein is highly increased during posttraumatic sepsis and activates neutrophil granulocytes. *Crit Care Med*. 2009;37:1642–8.
264. Rass AA, Talat MA, Arafa MA, El-Saadany HF, Amin EK, Abdelsalam MM, et al. The role of pancreatic stone protein in diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1035856.
265. Schlapbach LJ, Graf R, Woerner A, Fontana M, Zimmermann-Baer U, Glauser D, et al. Pancreatic stone protein as a novel marker for neonatal sepsis. *Intensive Care Med*. 2013;39:754–63.
266. Scherr A, Graf R, Bain M, Christ-Crain M, Müller B, Tamm M, et al. Pancreatic stone protein predicts positive sputum bacteriology in exacerbations of COPD. *Chest*. 2013;143:379–87.
267. Boeck L, Graf R, Eggimann P, Pargger H, Raptis DA, Smyrniotis N, et al. Pancreatic stone protein: a marker of organ failure and outcome in ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2011;140:925–32.
268. Gouel-Chéron A, Dupin M, Chantepredix M, Chaillol I, Venet F, Pachot A, et al. Concomitant assessment of PSP and NT-proCNP as predictive markers of sepsis in severe trauma patients under mechanical ventilation. *Crit Care*. 2013;17:434.
269. García de Guadiana-Romualdo L, Berger M, Jiménez-Santos E, Rebollo-Acebes S, Jiménez-Sánchez R, Esteban-Torrella P, et al. Pancreatic stone protein and soluble CD25 for infection and sepsis in an emergency department. *Eur J Clin Invest*. 2017;47:297–304.
270. 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;17:R60.
271. Gukasjan R, Raptis DA, Schulz H-U, Halangk W, Graf R. Pancreatic stone protein predicts outcome in patients with peritonitis in the ICU. *Crit Care Med*. 2013;41:1027–36.
272. Que Y-A, 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;16:R114.
273. Que Y-A, Guessous I, Dupuis-Lozeron E, de Oliveira CRA, Oliveira CF, Graf R, et al. Prognostication of mortality in critically 111 patients with severe infections. *Chest*. 2015;148:674–82.
274. Wu Q, Nie J, Wu F-X, Zou X-L, Chen F-Y. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein, procalcitonin and pancreatic stone protein in pediatric sepsis. *Med*

- Sci Monit. 2017;23:1533–9.
275. 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;36:570–4.
 276. Zaragoza R, Ramírez P, López-Pueyo MJ. Infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:320–7.
 277. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. *Med Intensiva*. 2010;34:256–67.
 278. Calandra T, Cohen J, International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2005;33:1538–48.
 279. Cobo J, Miquel R, Rojo P, Rodríguez J, Miguel B, Lletí S. GUÍAS CLÍNICAS SEIMC 2006 Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Available from: www.seimc.es
 280. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2014;34:302–16.
 281. Schlapbach LJ, Giannoni E, Wellmann S, Stocker M, Ammann RA, Graf R. Normal values for pancreatic stone protein in different age groups. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:168.
 282. Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-Operating Characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation*. 2007;115:654–7.
 283. Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27:157–72.
 284. Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutiérrez-Pizarraya A, López I, Márquez-Vácaro JA, 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;18:R116.
 285. 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;36:475–80.
 286. Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, Alila S, Väisänen S, Pulkki K, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care*. 2010;14:R205.
 287. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y

- leucocitos en el shock séptico. *Med Intensiva*. 2012;36:177–84.
288. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: An individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;55:651–62.
289. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis. *JAMA*. 2016;315:762.
290. Kim H, Hur M, Moon H-W, Yun Y-M, Di Somma S, GREAT Network. 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;7:27.
291. Devran Ö, Karakurt Z, Adıgüzel N, Güngör G, Moçin Ö, Balcı M, et al. C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. *Multidiscip Respir Med*. 2012;7:47.
292. Lipińska-Gediga M, Mierzchała-Pasierb M, Durek G. Procalcitonin kinetics – prognostic and diagnostic significance in septic patients. *Arch Med Sci*. 2016;12:112–9.
293. Meng F-S, Su L, Tang Y-Q, Wen Q, Liu Y-S, Liu Z-F. Serum procalcitonin at the time of admission to the ICU as a predictor of short-term mortality. *Clin Biochem*. 2009;42:1025–31.
294. Feng L, Zhou X, Su L-X, Feng D, Jia Y-H, Xie L-X. Clinical significance of soluble Hemoglobin Scavenger Receptor CD163 (sCD163) in sepsis, a prospective study. *PLoS One*. 2012;7:e38400.
295. Azevedo JRA de, Torres OJM, Czczeko NG, Tuon FF, Nassif PAN, Souza GD de. Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock. *Rev Col Bras Cir*. 2012;39:456–61.
296. Moretti D, Ramírez MM, Settecase CJ, Bagilet DH, Quaglino MB. Valor de la procalcitonina al ingreso en terapia intensiva para el diagnóstico y el pronóstico de la sepsis. *Med Intensiva*. 2013;37:156–62.
297. Huang M-Y, Chen C-Y, Chien J-H, Wu K-H, Chang Y-J, Wu K-H, et al. Serum procalcitonin and procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in patients with severe sepsis and septic shock. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1758501.
298. 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;2014:1–7.
299. Ryu J-A, Yang JH, Lee D, Park C-M, Suh GY, Jeon K, et al. Clinical usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as outcome predictors in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *PLoS One*. 2015;10:e0138150.
300. Adamik B, Kübler-Kielb J, Golebiowska B, Gamian A, Kübler A. Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide

- metabolites, neopterin, and procalcitonin: Correlation with mortality and postoperative complications. *Intensive Care Med.* 2000;26:1259–67.
301. Yaroustovsky M, Plyushch M, Popov D, Samsonova N, Abramyan M, Popok Z, et al. Prognostic value of endotoxin activity assay in patients with severe sepsis after cardiac surgery. *J Inflamm.* 2013;10:8.
 302. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(5):1166–9.
 303. Jain S, Sinha S, Sharma SK, Samantaray JC, Aggrawal P, Vikram N, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: A prospective observational study. *BMC Res Notes.* 2014;7:458.
 304. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsangaris I, Kanni T, Mouktaroudi M, Pantelidou I, Adamis G, et al. Procalcitonin as an early indicator of outcome in sepsis: a prospective observational study. *J Hosp Infect.* 2011;77:58–63.
 305. Arora S, Singh P, Singh PM, Trikha A. Procalcitonin levels in survivors and nonsurvivors of sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Shock.* 2015;43:212–21.
 306. Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0129450.
 307. Rabello Filho R, Lima Rocha L, Domingos Correa T, Souza Pessoa CM, Colombo G CAM. Blood lactate levels cutoff and mortality prediction in sepsis—Time for a reappraisal? A retrospective cohort study. *Shock.* 2016;46:480–5.
 308. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, et al. Assessing the Performance of Prediction Models. *Epidemiology.* 2010;21(1):128–38.
 309. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, Sanson E, Dückers H, Horn A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Crit Care.* 2011;15:R63.
 310. Moayedi Y, Ross HJ. Advances in heart failure: a review of biomarkers, emerging pharmacological therapies, durable mechanical support and telemonitoring. *Clin Sci.* 2017;131:553–66.
 311. Su L, Han B, Liu C, Liang L, Jiang Z, Deng J, et al. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: A prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2012;12:157.
 312. Liu HH, Zhang MW, Guo JB, Li J, Su L. Procalcitonin and C-reactive protein in early diagnosis of sepsis caused by either Gram-negative or Gram-positive bacteria. *Ir J Med Sci.* 2017;186:207–12.

313. 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;349:499–504.
314. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot J-P, Doise J-M, 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;8:38.
315. Yan ST, Sun LC, Jia HB, Gao W, Yang JP, Zhang GQ. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *Am J Emerg Med*. 2017;35:579–83.
316. 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;13:165–70.
317. Romualdo LG de G, Torrella PE, González MV, Sánchez RJ, Holgado AH, Freire AO, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department. *Clin Biochem*. 2014;47:505–8.
318. Oude Nijhuis CSM, Vellenga E, Daenen SMGJ, van der Graaf WTA, Gietema JA, Groen HJM, et al. Lipopolysaccharide-binding protein: a possible diagnostic marker for Gram-negative bacteremia in neutropenic cancer patients. *Intensive Care Med*. 2003;29:2157–61.
319. 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;17:R168.
320. Motoo Y, Satomura Y, Mouri I, Mouri H, Ohtsubo K, Sakai J, et al. Serum levels of pancreatitis-associated protein in digestive diseases with special reference to gastrointestinal cancers. *Dig Dis Sci*. 1999;44:1142–7.
321. de Azevedo JRA, Torres OJM, Czczeko NG, Tuon FF, Nassif PAN, de Souza GD. Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock. *Rev do Colégio Bras Cir*. 2012;39:456–61.
322. de Azevedo JR, Torres OJ, Beraldi RA, Ribas CA, Malafaia O. Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: procalcitonin clearance vs Delta Sequential Organ Failure Assessment. *J Crit Care*. 2015;30:219.e9-12.
323. Schuetz P, Maurer P, Punjabi V, Desai A, Amin DN, Gluck E. Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients. *Crit Care*. 2013;17:R115.