



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Biomarcadores Pronósticos en Pacientes
Hospitalizados con Sepsis**

D^a. Eva Pilar García Villalba

2018

UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO



TESIS DOCTORAL

Biomarcadores pronósticos en pacientes hospitalizados con
sepsis

D^a. Eva Pilar García Villalba

Departamento Medicina

Director de Tesis

Programa de Ciencias de la Salud

Dr. Enrique Bernal Morell

Murcia, 2018





UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Enrique Bernal Morell, Doctor de la Universidad del Área de Medicina en el Departamento de Medicina Interna, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Biomarcadores pronósticos en pacientes hospitalizados con sepsis", realizada por D^a Eva Pilar Garcia Villalba, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 3 de Mayo de 2018.

A handwritten signature in black ink, consisting of several connected strokes that form the name Enrique Bernal Morell.

Fdo. Enrique Bernal Morell

Mod:T-20





UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D^a. Alicia Hernández Torres, Doctor de la Universidad del Área de Medicina en el Departamento de Medicina Interna, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Biomarcadores pronósticos en pacientes hospitalizados con sepsis", realizada por D^a. Eva Pilar García Villalba, bajo mi inmediata tutorización y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 3 de Mayo de 2018

Fdo. Alicia Hernández Torres

Mod:T-20



RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La sepsis es actualmente una de las principales causas de mortalidad en los pacientes hospitalizados, siendo el retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento antibiótico, uno de los principales factores precipitantes primordiales. Por esta razón, es necesario encontrar herramientas que permitan reconocer precozmente a los pacientes de mayor riesgo, y así adoptar las medidas necesarias para evitar el fatal desenlace.

El objetivo principal de nuestro trabajo se centró en la búsqueda de biomarcadores que ayudaran a detectar a los pacientes con mal pronóstico. Así, se evaluó la capacidad predictora para estancia media prolongada (>15 días), mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo (90 días) de diferentes biomarcadores (Proteína C Reactiva, Procalcitonina, lactato, NT-proBNP y MR-proadrenomedulina) en pacientes ingresados por sepsis, con baja puntuación en la escala pronóstica *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA), la comparación entre ellos, y la mejora de su capacidad predictiva, bien en asociación a otros parámetros, como la escala SOFA o mediante la realización de un nomograma sencillo. Junto a esto, se hallaron puntos de corte de los biomarcadores con mayor capacidad discriminativa.

METODOLOGÍA

Estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes hospitalizados (≥ 14 años) con datos compatibles con sepsis grave, de acuerdo con la definición de la "Campaña para sobrevivir a la sepsis". Los biomarcadores se obtuvieron en las primeras 72h después del ingreso, y todos los pacientes fueron monitorizados durante 90 días tras el ingreso o hasta la muerte.

Para evaluar la relación de los biomarcadores con la mortalidad y para establecer el nomograma predictivo de mal pronóstico se eligieron aquellos pacientes hospitalizados con sepsis y con SOFA ≤ 6 puntos (riesgo de mortalidad <10%).

Se realizó un análisis de regresión logística binaria y se elaboró un nomograma en el que se asignó una puntuación a aquellas variables que habían sido significativas en el análisis de regresión logística. Para su realización se empleó la librería "rms" del software libre R (The R Project for Statistical Computing).

Por otro lado, se realizó un análisis retrospectivo y se establecieron dos grupos según presentaran o no sepsis de acuerdo con la nueva definición de Sepsis-3. La asociación entre los biomarcadores y el riesgo de sepsis se evaluó mediante un análisis de regresión logística binaria, ajustado por variables de confusión.

La asociación entre los biomarcadores y la mortalidad se evaluó mediante el análisis de regresión de Cox y las curvas de Kaplan-Meier. La precisión de los biomarcadores para la mortalidad se determinó por área bajo la curva de la curva ROC (AUROC).

Se consideró como significativo un valor de p inferior a 0,05.

Los datos se analizaron utilizando el software IBM SPSS 24.0 (SPSS, Chicago, IL).

RESULTADOS

Inicialmente se analizaron 174 pacientes. Diecisiete (9,8%) fallecieron durante la hospitalización y 29 (16,7%) tuvieron una estancia media prolongada. El AUROC de NT-proBNP fue 0,793 (IC 95% 0,686-0,9; $p < 0,0005$) en comparación con el AUROC de la PCR (0,728; IC 95% 0,617-0,839; $p = 0,004$) y el AUROC del PCT (0,684; IC 95% 0,557-0,811; $p = 0,019$). Los factores asociados a la mortalidad hospitalaria fueron: tener un NT-proBNP > 1.330 ng/ml (OR=23,23; IC 95% 2,92-182,25; $p = 0,003$) y tener factores predisponentes para presentar sepsis (OR=3,05; IC 95% 1,3-9,3; $p = 0,044$). En total, 42 (24,1%) pacientes tuvieron mal pronóstico (estancia media ≥ 15 días y/o mortalidad durante el ingreso). Las variables independientes de mal pronóstico fueron: la puntuación SOFA (OR 1,3; IC 95% 1,06-1,71; $p < 0,05$), las concentraciones de proteína C reactiva (PCR) (OR 1,04; IC 95% 1-1,09; $p < 0,05$), NT-proBNP > 1.330 ng/ml (OR 2,64; IC 95% 1,17-6,22; $p < 0,05$) y la presencia de shock séptico (OR 8,3; IC 95% 1,16-166,5; $p < 0,05$). Si tenemos en cuenta el índice SOFA ≥ 2 , la OR cruda fue 4,44 (IC 95% 1,91-10,34) y ajustada por el resto de variables fue de 3,08 (IC 95%, 1,24-7,69).

Posteriormente se realizó un subanálisis en 148 pacientes con sepsis grave, de los cuales 85 (57,4%) cumplían criterios de sepsis según la definición de Sepsis-3. En este subgrupo, MR-proADM mostró el mejor AUROC para predecir la sepsis según la nueva definición (0,771, IC 95% 0,692-0,850, $p < 0,001$) y fue el único marcador asociado de forma independiente con los criterios de Sepsis-3 (OR = 4,78, IC 95% 2,25-10,14; $p < 0,001$) en el análisis multivariante. MR-proADM fue el biomarcador con el mejor AUROC para predecir la mortalidad en 90 días (0,731, IC 95% 0,612-0,850, $p < 0,001$) y fue el único marcador que mantuvo su independencia [razón de riesgo (HR) de 1,4, IC 95% 1,2-1,64, $p < 0,001$] en el análisis multivariante. El punto de corte de MR-proADM de 1,8 nmol/l (HR de 4,65; IC del 95%: 6,79-10,1; $p < 0,001$) fue el que tuvo mayor capacidad discriminativa para predecir mortalidad a los 90 días. En pacientes con sepsis y bajo riesgo, la adición de la puntuación de MR-proADM a la escala SOFA aumentó su capacidad para identificar a los que no sobrevivían, AUROC de 0,65 (IC 95% 0,537-0,764) y AUROC de 0,700 (IC 95% 0,594-0,800), respectivamente.

CONCLUSIONES

En pacientes con bajo riesgo de mortalidad según la puntuación SOFA, los niveles de NT-proBNP y MR-proADM obtenidos en las primeras 72 h después del ingreso son un poderoso predictor de mortalidad. Una elevada proporción de pacientes con baja probabilidad de tener daño orgánico, tuvieron mal pronóstico en relación con la puntuación en la escala SOFA, la presencia de shock séptico, concentraciones de PCR y NT-proBNP.

La utilización de la escala pronóstica SOFA en pacientes con bajo riesgo es insuficiente para predecir el pronóstico y se hace necesario complementarla con otras variables clínicas y analíticas.

Palabras clave: Sepsis; Pronóstico; Mortalidad; Biomarcadores; NT-proBNP, MR-proADM.



ABSTRACT

INTRODUCTION

Sepsis is currently one of the main causes of mortality in hospitalized patients, being the delay in diagnosis and initiation of antibiotic treatment, one of the main precipitating factors. For this reason, it is necessary to find tools that allow early recognition of patients at higher risk, and thus adopt the necessary measures to avoid the fatal outcome.

The aims of this study was focused on the search of biomarkers that help us to detect patients with a poor prognosis. Thus, we determined the predictive capacity for a prolonged average stay (> 15 days), in-hospital and long-term mortality (90 days) of different biomarkers (C-reactive protein, Procalcitonin, lactate, Nt-proBNP and MR-proadrenomedulin) in patients admitted for sepsis, with low score on the Sepsis-related Prognostic Failure Assessment (SOFA) scale, the comparison between them, and the improvement of their predictive capacity, either in association with other parameters, such as the SOFA scale, or by performing a simple nomogram. Furthermore, cut-off points of the biomarkers with greater discriminative capacity were found.

METHOD

A prospective observational study of all hospitalized patients (≥ 14 years) with data compatible with severe sepsis, according to the "Campaign to survive sepsis" has been carried out. The biomarkers were obtained in the first 72h after admission, and all patients were monitored up to 90 days after admission or until death. To evaluate the relationship of biomarkers with mortality and to establish the predictive nomogram of poor prognosis, those patients hospitalized with sepsis and with SOFA ≤ 6 points (risk of mortality <10%) were chosen. A binary logistic regression analysis was performed and a nomogram was elaborated in which a score was assigned to those variables that had been significant in the logistic regression analysis. For its realization, the "rms" library of free software R (The R Project for Statistical Computing) was used.

On the other hand, a retrospective analysis was performed and two groups were established according to whether or not they presented sepsis according to the new definition of Sepsis-3. The association between biomarkers and the risk of sepsis was assessed by a binary logistic regression analysis, adjusted for confounding variables. The association between biomarkers and mortality was evaluated by Cox regression analysis and Kaplan-Meier curves. The accuracy of the biomarkers for mortality was determined by area under the curve of the ROC curve (AUROC). A p-value of less than 0.05 was considered significant. The data was analyzed using IBM SPSS 24.0 software (SPSS, Chicago, IL).

RESULTS

Initially, 174 patients were analyzed. Seventeen (9.8%) died during hospitalization and 29 (16.7%) had a prolonged average stay. The AUROC of NT-proBNP was 0.793 (95% CI 0.686-0.9, $p < 0.0005$) compared to the AUROC of the PCR (0.728, 95% CI 0.617-0.839, $p = 0.004$) and the AUROC of the PCT (0.684, 95% CI 0.557-0.811, $p = 0.019$). The factors

associated with in-hospital mortality were: having a NT-proBNP > 1330 ng / ml (OR = 23.23, 95% CI 2.92-182.25, $p = 0.003$) and having predisposing factors for presenting sepsis (OR = 3.05, 95% CI 1.3-9.3, $p = 0.044$). In total, 42 (24.1%) patients had a poor prognosis (mean stay ≥ 15 days and / or mortality during admission). The independent variables of poor prognosis were: SOFA score (OR 1.3, 95% CI 1.06-1.71, $p < 0.05$), C-reactive protein (CRP) concentrations (OR 1.04; 95% CI 1-1.09, $p < 0.05$), NT-proBNP > 1330 ng / ml (OR 2.64, 95% CI 1.17-6.22, $p < 0.05$) and the presence of septic shock (OR 8.3, 95% CI 1.16-166.5, $p < 0.05$). If we take into account the SOFA index ≥ 2 , the crude OR was 4.44 (95% CI 1.91-10.34) and adjusted for the remaining variables was 3.08 (95% CI, 1.24- 7.69).

Subsequently, a subanalysis was performed in 148 patients with severe sepsis, of whom 85 (57.4%) met sepsis criteria according to the definition of Sepsis-3. In this subgroup, MR-proADM showed the best AUROC to predict sepsis according to the new definition (0.771, 95% CI 0.692-0.850, $p < 0.001$) and was the only marker independently associated with the criteria of Sepsis-3 (OR = 4.78, 95% CI 2.25-10.14, $p < 0.001$) in the multivariate analysis. MR-proADM was the biomarker with the best AUROC to predict mortality in 90 days (0.731, 95% CI 0.612-0.850, $p < 0.001$) and was the only marker that maintained its independence [risk ratio (HR) of 1, 4, 95% CI 1.2-1.64, $p < 0.001$] in the multivariate analysis. The cut-off point of MR-proADM of 1.8 nmol / l (HR of 4.65, 95% CI: 6.79-10.1, $p < 0.001$) was the one that had the greatest discriminative capacity to predict mortality at 90 days. In patients with sepsis and low risk, the addition of the MR-proADM score to the SOFA scale increased their ability to identify those that did not survive, AUROC of 0.65 (95% CI 0.537-0.764) and AUROC of 0.700 (95% CI 0.594-0.800), respectively.

CONCLUSIONS

In patients with low mortality risk according to the SOFA score, the levels of NT-proBNP and MR-proADM obtained in the first 72 h after hospital admission are a powerful predictor of mortality. A high proportion of patients with a low probability of having organic damage, had a poor prognosis in relation to the score on the SOFA, the presence of septic shock, CRP and NT-proBNP concentrations.

The use of the SOFA prognostic scale in patients with low risk is not enough to predict prognosis and it is necessary to complement it with other clinical and analytical variables.

Keywords: Sepsis; Prognosis; Mortality; Biomarkers; NT-proBNP, MR-proADM.



“En la vida, no hay nada que temer, sólo hay que comprender”

M. Curie



AGRADECIMIENTOS



AGRADECIMIENTOS

A todos los que me han ayudado en mayor o menor medida con este proyecto.

A la sección de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Reina Sofía porque gracias a ellos me inicié en el mundo de las infecciosas y sin su inestimable apoyo y ayuda, no habría llegado este momento. Gracias a los Dres. Alfredo Cano y M^a Ángeles Muñoz.

Mención especial a mi director de tesis el Dr. Enrique Bernal, por su entrega a la docencia y la investigación médica. Una inmejorable referencia profesional y humana. Gracias por el tiempo y dedicación invertidos en mi formación y en la realización de este proyecto tan importante para mí.

Gracias a mi tutora Alicia Hernández, por su ayuda en el ámbito personal y profesional y por ser un gran ejemplo a seguir.

Al Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario Reina Sofía al completo, por su colaboración y apoyo durante la realización del estudio y por supuesto a todas las secciones que se han visto involucradas por la captación de pacientes. Destacar a los compañeros, adjuntos y residentes, que colaboraron de forma activa en la recogida de datos y muestras.

Al Servicio de Urgencias y en particular al Dr. Pascual Piñera por haber aceptado desinteresadamente verse implicado en este estudio de forma tan directa.

A todo el personal que ha colaborado en el estudio: auxiliares, técnicos de laboratorio, becarios, enfermeros y compañeros médicos. Sin su participación, el trabajo habría resultado imposible.

Y por supuesto, a todos esos pacientes y familiares que aceptaron colaborar en la realización de este trabajo, porque gracias a ellos la investigación en el ámbito de la salud es posible.

A mi familia por todo el aliento y amor recibidos, gracias por haberme dado la base a la que anclarme.

A mis amigos, los de siempre y los que han ido uniéndose en el camino, porque son esa parte de la familia que elegimos.

Y por último, gracias a Carlos, mi marido y compañero de viaje, por animarme y apoyarme en todos los proyectos en que me embarco, aunque supongan parte de nuestro tiempo. Gracias por estar siempre a mi lado.

ABREVIATURAS



GLOSARIO DE ABREVIATURAS

aC	Antes de Cristo
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
ACP	<i>Activated C protein</i> (proteína C activada)
ACTH	<i>Adrenocorticotropic hormone</i> (hormona adrenocorticotropa)
ADM	Adrenomedulina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADNcf	<i>ADN cell free</i> (ADN plasmático libre celular)
ANP	<i>Atrial Natriuretic Peptide</i> (péptido Natriurético Atrial).
APACHE	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation</i>
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	ARN mensajero
ATP	Adenosin trifosfato
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AUC	<i>Area under curve</i> (área bajo la curva)
AVP	Arginina vasopresina (hormona antidiurética)
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i> (péptido natriurético cerebral)
CCS	<i>Charlson Comorbidity Score</i>
CD	<i>Cluster of differentiation</i> (cluster de diferenciación)
CID	Coagulación intravascular diseminada
CRP	<i>C reactive protein</i> (proteína C reactiva)
DAMPs	<i>Danger-associated molecular patterns</i> (patrones moleculares asociados a daño)
DE	Desviación estándar
DM	Diabetes Mellitus
ECLIA	<i>Electro-ChemiLuminescent Immuno Assay</i> (análisis por inmunoensayo electroquimioluminiscente)
EGF	<i>Epidermal growth factor</i> (factor de crecimiento epidérmico)
ELISA	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i> (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas)
EPCR	<i>Endothelial protein C receptor</i> (receptor de proteína C endotelial)
ESICM	<i>European Society of Intensive Care Medicine</i>
EV	Endotelio vascular



EWS	<i>Early Warning Score</i>
FC	Frecuencia cardiaca
FiO2	Fracción de oxígeno inspirado
FGF	<i>Fibroblastic growth factor</i> (factor de crecimiento fibroblástico)
FMO	Fracaso multiorgánico
FR	Frecuencia respiratoria
GH	<i>Growth hormone</i> (hormona de crecimiento)
HMGB-1	<i>High mobility group protein B1</i> (proteína del grupo B1 de alta movilidad)
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IL	Interleuquina
INF - γ	Interferón gamma
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
LBP	<i>Lypopolissaccharide binding protein</i> (proteína de unión de lipopolisacáridos)
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LODS	<i>Logistic Organ Dysfunction System</i>
Lpm	Latidos por minuto
LPS	Lipopolisacáridos
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i> (proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1)
MEDS	<i>Mortality in Emergency Department Sepsis</i>
MIF	<i>Machrofage Migration Inhibitory factor</i> (factor inhibidor de la migración de macrófagos)
miR/ miRNA	micro Ácido ribonucleico
MODS	<i>Multiple Organ Dysfunction Score</i>
MPM	Modelo de Predicción de Mortalidad
MR-proADM	<i>Midregional proadrenomedullin</i>
NET	<i>Neutrophil extracellular traps</i> (trampas extracelulares de neutrófilos)
NNT	Número necesario (de pacientes) a tratar
NO	Óxido nítrico

NT-proBNP	<i>N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide</i> (fragmento terminal de precursor del péptido natriurético cerebral)
OR	Odds ratio
PaCO ₂	Presión parcial arterial de dióxido de carbono
PAI-1	<i>Plasminogen activator inhibitor-1</i> (inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1)
PAMPs	<i>Pathogen-associated molecular patterns</i> (patrones moleculares asociados al patógeno)
PaO ₂	Presión parcial arterial de oxígeno
PARs	<i>Protease-Activated Receptors</i> (Receptores activados por proteasa)
PCA	Proteína C activada
PCR	Proteína C reactiva
PCT	Procalcitonina
PGs	Prostaglandinas
PMN	Polimorfonucleares (leucocitos)
proADM	Proadrenomedulina
proANP	<i>Prohormone of atrial natriuretic peptide</i> (precursor del péptido natriurético atrial)
PRRs	<i>Pattern-recognition receptors</i> (receptores de reconocimiento de patrones)
PSP/reg	<i>Pancreatic stone/regenerating protein</i> (protein de regeneración o litostatina)
PTX-3	Pentraxina-3
qSOFA	<i>Quick Sequential Organ Failure Assessment</i>
RIC	Rango intercuartilico
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i> (Característica operativa del receptor)
ROI	<i>Reactive oxygen intermediates</i> (reactivos intermediarios de oxígeno)
Rpm	Respiraciones por minuto
SAA	<i>Serum amyloid A</i> (proteína amiloide sérica A)
SAPS	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SatO ₂	Saturación de oxígeno
SCCM	<i>Society of Critical Care Medicine</i>
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo

SEMES	Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias
SEMICYUC	Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias
SIS	<i>Surgical Infection Society</i>
SNC	Sistema Nervioso Central
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SRIS	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
SSC	<i>Surviving Sepsis Campaign</i>
SSS	<i>Sepsis Severity Score</i>
sTREM	<i>Soluble Triggering receptor expressed on myeloid cells-1</i>
suPAR	<i>Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor</i> (forma soluble del sistema activador del plasminógeno tipo uroquinasa)
SvcO ₂	Saturación venosa central de oxígeno
S1P1	<i>Sphingosine-1-phosphate-1 receptor</i> (receptor fosfato de esfingosina 1)
S1P3	<i>Sphingosine-1-phosphate-3 receptor</i> (receptor fosfato de esfingosina 3)
TAD	Tensión arterial diastólica
TAM	Tensión arterial media
TAS	Tensión arterial sistólica
TBs	<i>Tris-buffered saline</i> (tampón salino a base de Tris)
TF	<i>Tissue factor</i> (factor tisular)
TFPI	<i>Tissue factor pathway inhibitor</i> (inhibidor de la vía del factor tisular)
TGF	Transforming growth factor (factor de crecimiento transformante)
TH1	Linfocitos T <i>helper</i> tipo 1
TH2	Linfocitos T <i>helper</i> tipo 2
TLR	<i>Toll-like Receptor</i>
TM	Trombomodulina
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor</i> (factor de necrosis tumoral alfa)
TTPA	Tiempo de tromboplastina parcial activado
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UV	Ultravioleta
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

ÍNDICE



ÍNDICE

A. INTRODUCCIÓN.....	29
1. Definición y evolución de la definición de sepsis	29
a) Sepsis – 1	30
b) Sepsis – 2	33
c) Sepsis – 3	35
2. Fisiopatología de la sepsis	39
a) Sistema inmune innato	40
b) Sistema inmune adaptativo	42
c) Alteración de la coagulación	44
d) Respuesta inmune alterada y reprogramación de leucocitos	46
e) Fracaso orgánico en la sepsis	47
3. Epidemiología de la sepsis	49
4. Escalas predictivas de gravedad y disfunción orgánica con valor pronóstico en la sepsis	57
5. Biomarcadores en la sepsis y su valor pronóstico	61
a) Definición de biomarcador	61
b) Utilidad clínica de los biomarcadores	62
c) Biomarcadores clásicos	63
• Citoquinas y quimioquinas	63
• Proteína C reactiva (PCR)	66
• Procalcitonina (PCT)	68
• Lactato	71
d) Biomarcadores emergentes	73
• N-terminal prohormone Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP)	73



• Mid-Regional Proadrenomedullin (MR-proADM)	75
• Receptor Expressed on Myeloid cells-1 (sTREM-1)	77
• Lyopolissaccharide binding protein (LBP)	79
• Pentraxina 3 (PTX-3)	80
• Presepsina	82
• Soluble urokinasa-type Plasminogen Receptor (suPAR)	84
• CD64	85
• IL-27	87
• Copeptina	88
• MicroRNA (miRNA; miR)	89
• Cell free plasma DNA (ADNcf)	91
• Angiopoyetina	93
• Pancreatic Stone Protein/ Regenerating Protein (PSP/reg)	94
e) Utilidad clínica de la combinación de biomarcadores	96
B. JUSTIFICACIÓN	101
C. HIPÓTESIS DE TRABAJO	106
D. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	109
E. METODOLOGÍA UTILIZADA	113
a) Diseños del estudio y pacientes	113
b) Análisis estadístico	115
F. RESULTADOS	121
G. DISCUSIÓN	140
H. CONCLUSIONES	155
I. BIBLIOGRAFÍA	159
J. APÉNDICES	176

INTRODUCCIÓN



A. INTRODUCCIÓN:

1.- Definición y evolución de la definición de sepsis

La sepsis es definida como un síndrome que engloba anormalidades fisiológicas, patológicas y bioquímicas secundarias a una infección. En la actualidad se considera sepsis a la existencia de disfunción orgánica, con riesgo vital, ocasionada por una disregulación en la respuesta del huésped a una infección(1,2).

Aunque la primera descripción escrita del síndrome de sepsis aparece en un papiro egipcio alrededor de 1600 aC, el origen del término sepsis proviene de la palabra griega *sêpsis* que significa "putrefacción" o "decaimiento de la materia orgánica", a la que se hace referencia por primera vez en la *Iliada* de Homero y que también se usó en el *corpus hipocrático* en el siglo IV aC(3,4).

El siglo XIX marcó el comienzo de una era de crecimiento exponencial en el conocimiento del origen y la transmisión de las enfermedades infecciosas. Con la confirmación de la teoría del germen de Semmelweis, Pasteur y otros(5), la sepsis se reformuló como una infección sistémica, a menudo descrita como un "envenenamiento de la sangre", y que se suponía que era el resultado de la invasión del huésped por organismos patógenos que posteriormente se diseminaban por el torrente sanguíneo. Tras la llegada de los antibióticos modernos, la teoría de los gérmenes no explicaba completamente la patogénesis de la sepsis, puesto que muchos pacientes morían a pesar de la erradicación exitosa del patógeno incitador. Fue entonces cuando los investigadores sugirieron que era el anfitrión, y no el germen, el impulsor de la patogénesis de la sepsis(6).

Las manifestaciones clínicas de la sepsis son muy variables, dependiendo del sitio inicial de la infección, el organismo causal, el patrón de disfunción orgánica, el



estado de salud subyacente del paciente, y el intervalo antes del inicio de tratamiento(6).

Los signos de infección y de disfunción orgánica pueden ser sutiles, por lo que los criterios clínicos de sepsis han ido variando a lo largo de las diferentes definiciones de la misma, con el objetivo de reconocer de forma precoz las alteraciones secundarias a la sepsis y evitar la evolución hacia un fatal desenlace(3,7).

La disfunción orgánica aguda más frecuente afecta a los sistemas respiratorio y cardiovascular. El compromiso respiratorio se manifiesta clásicamente como el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que se define como hipoxemia e infiltrados pulmonares bilaterales de origen no cardíaco. A nivel cardiovascular se manifiesta principalmente como hipotensión o niveles elevados de lactato en el suero, como signo de hipoperfusión periférica. El cerebro y los riñones a menudo también se ven afectados; la disfunción del sistema nervioso central es típicamente la obnubilación o el delirio, y al nivel renal se produce un fracaso renal agudo, con disminución de la diuresis y aumento de las cifras de creatinina sérica. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son el íleo paralítico, la elevación de las transaminasas, la alteración del control glucémico, la trombocitopenia y la alteración de la coagulación(6).

a) Sepsis -1

En el año 1992 se publicó el primer consenso del *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*(8) en el que se aclaran conceptos como infección, bacteriemia, septicemia, sepsis, sepsis grave, hipotensión inducida por sepsis, shock séptico y fracaso multiorgánico (ver tabla 1). La sepsis queda definida como una respuesta inflamatoria sistémica provocada por una infección. En este

consenso se acuña el concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés) como la respuesta del organismo ante una agresión, que puede ser de etiología infecciosa o de otra índole (Figura 1).

En el caso de la sepsis, este SIRS está ocasionado por la entrada en el torrente sanguíneo de microorganismos o sus toxinas, con la activación de los mecanismos de defensa y la pérdida de su autorregulación. Consecuencia de ello, existe una hiperproducción de sustancias proinflamatorias o mediadores, activadores de la coagulación y de fibrinólisis, que como resultado desembocan en el control de la infección o su evolución a sepsis grave o shock séptico.

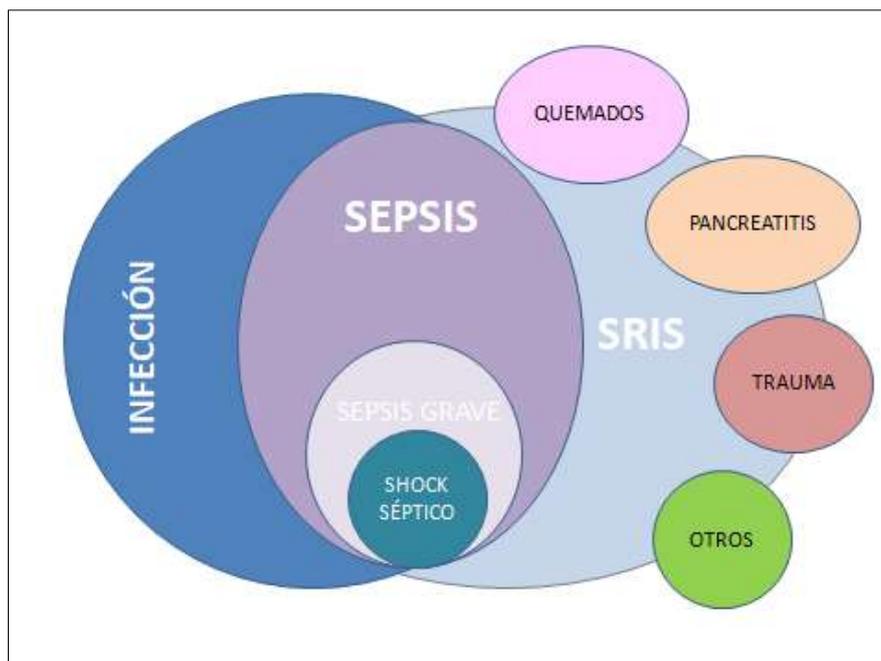


Fig. 1. Relación entre SIRS y sepsis

Tabla 1. Definiciones de SIRS, sepsis, sepsis grave, shock séptico, hipotensión inducida por sepsis y fracaso multiorgánico (FMO).

SRIS (Presencia de dos o más de los siguientes):	Temperatura > 38 °C o < 36 °C
	Frecuencia cardíaca > 90 latidos/min
	Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min y/o PaCO ₂ < 32 mm Hg
	Recuento leucocitario > 12,000/mm ³ o < 4,000/mm ³ o recuento de formas inmaduras > 10%
Sepsis	Respuesta sistémica a la infección, manifestada por 2 o más criterios de SRIS
Sepsis grave	Sepsis asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión, que puede incluir acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental
Shock Séptico	Hipotensión inducida por la sepsis, a pesar de la adecuada reposición con líquidos, junto a la presencia de hipoperfusión que pueden incluir, entre otras, acidosis láctica, oliguria o una alteración aguda del estado mental. Los pacientes que reciben agentes inotrópicos o vasopresores pueden no estar hipotensos en el momento en que se midan los parámetros de hipoperfusión
Hipotensión inducida por sepsis	TAS < 90 mm Hg o una disminución ≥ 40 mm Hg desde la basal, en ausencia de otras causas de hipotensión
FMO	Presencia de fracaso orgánico en pacientes gravemente enfermos, de manera que la homeostasis no puede mantenerse sin intervención
Adaptado de (8)	
SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; PaCO ₂ : Presión parcial arterial de dióxido de carbono; TAS: Tensión arterial sistólica; FMO: Fracaso multiorgánico	

En este consenso, el proceso de sepsis se considera un espectro continuo de gravedad que evoluciona desde la sepsis hasta el fracaso multiorgánico, pasando por la sepsis grave y shock séptico, a medida que aparece disfunción orgánica asociada al proceso de infección e inflamación. De ahí, la importancia del reconocimiento precoz de esta entidad clínica para evitar su “progresión” y morbimortalidad asociada.

Sepsis - 2

En el año 2001, en la *SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference*, si bien no se modificaron las definiciones previas de sepsis, sepsis grave y shock séptico, sí se reconocieron las limitaciones de las mismas, y se ampliaron la lista de criterios diagnósticos tanto clínicos como analíticos(9). Es en este momento cuando se comienza a dar importancia a los biomarcadores en el proceso de la sepsis, siendo incluidos en los criterios diagnósticos la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT).

En el año 2003, Levy et al.(9) analizaron las definiciones de sepsis aprobadas en la Conferencia Internacional de 2001, introduciendo conceptos actualizados en la fisiopatología de la sepsis y añadiendo datos clínicos para expandir las definiciones publicadas por primera vez en 1992 (ver tabla 2). Es en estas definiciones cuando la hiperlactatemia, definida como lactato sérico > 3 mmol/l, se menciona por primera vez como criterio diagnóstico para la sepsis.

En 2004, la campaña “*Surviving Sepsis*” lanzó sus guías iniciales para el manejo de la sepsis(10). Desde ese momento, tres ediciones adicionales se han publicado, siendo la más reciente de 2016(2,10–12). Las definiciones de 2012, que toman como criterios diagnósticos los expuestos por Levy et al.(9), son las últimas en incluir criterios clínicos específicos para identificar la sepsis.



Tabla 2. Criterios diagnósticos de sepsis.**Infección documentada o sospechada y alguno de los siguientes:****Parámetros generales**

- Fiebre (temperatura central $> 38,3$ °C) o hipotermia (temperatura central < 36 °C)
- Frecuencia cardíaca > 90 lpm o $> 2^*$ DE del valor normal para la edad
- Taquipnea: frecuencia respiratoria > 30 rpm
- Alteración del estado mental
- Edema significativo o balance positivo de fluidos (> 20 mL/kg durante más de 24 horas)
- Hiperglucemia (> 120 mg/dL o $6,7$ mmol/L en ausencia de diabetes)

Parámetros de inflamación

- Leucocitosis ($> 12,000$ /mm³)
- Leucopenia ($< 4,000$ /mm³)
- Recuento normal de leucocitos con un porcentaje de bandas o cayados > 10 %
- PCT y/o PCR $> 2^*$ DE del valor normal

Parámetros hemodinámicos

- Hipotensión arterial (TAS < 90 mm Hg, TAD < 70 mm Hg o descenso de la TAS ≥ 40 mm Hg en adultos o $< 2^*$ DE por debajo de lo normal para la edad)
- SvcO₂ > 70 %
- Índice cardíaco $> 3,5$ l/min/m² de superficie de área corporal

Variables de disfunción orgánica

- 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 paralítico (ausencia de ruidos intestinales)
- Trombopenia ($< 100,000$ plaquetas/mm³)
- Hiperbilirrubinemia (> 4 mg/dL o 68 μmol/L)

Parámetros de perfusión tisular

- Lactato > 1 mmol/L
- Retraso en el relleno capilar o moteado

Las definiciones de este consenso internacional se actualizaron, y el qSOFA (secuencia rápida de evaluación secuencial de fallo orgánico en la sepsis) fue desarrollado como sistema de puntuación para la identificación temprana de la disfunción orgánica simultánea en la septicemia (ver tablas 3 y 4). Esta guía enfatiza el requisito de diagnóstico precoz y aplicación rápida de los procedimientos de tratamiento durante el proceso de sepsis en curso.

Tabla 3. Score para Evaluación de Fallo Orgánico Secuencial en la sepsis(SOFA)					
Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiración					
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	> 400	< 400	< 300	< 200	< 100
SatO ₂ /FIO ₂		221-301	142-220	67-141	< 67
Coagulación					
Plaquetas 10 ³ /mm ³	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hígado					
Bilirrubina (mg/dL)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Cardiovascular					
Hipotensión	TAM ≥ 70 mmHg	TAM < 70 mmHg	Dopamina ≤ 5 o Dobutamina (cualquier dosis)*	Dopamina > 5,1-15 o Adrenalina o Noradrenalina ≤ 0,1*	Dopamina > 15 o Adrenalina o Noradrenalina > 0,1*
SNC					
Score Glasgow de coma	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (ml/D)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 o <500	> 5 o < 200
<p>Adaptado de (1) FiO₂: fracción de oxígeno inspirado; TAM: tensión arterial media; PaO₂: presión parcial de oxígeno. SatO₂: saturación de oxígeno * Dosis de catecolaminas µg/kg/min durante al menos 1 hora.</p>					

<i>Tabla 4. Criterios qSOFA (quick SOFA)</i>
<ul style="list-style-type: none">• Frecuencia respiratoria > 22 rpm• Alteración del estado mental• TAS < 100 mmHg
Adaptado de (1) Rpm: respiraciones por minuto; TAS: Tensión arterial sistólica

Las guías más recientes de la Campaña “Surviving Sepsis” (SSC) se lanzaron a principios de 2017.(2) A diferencia de las versiones anteriores, esta versión aceptó algunas de las propuestas de Sepsis-3 y eliminó la sepsis grave como una categoría. También aceptaron las definiciones verbales propuestas para sepsis y shock séptico. Sin embargo, el qSOFA no fue aceptado o recomendado como mejor práctica en el diagnóstico de sepsis, y el SIRS junto con todos los demás parámetros de la disfunción orgánica, descritos previamente, fueron eliminados de las recomendaciones (tabla 5).

Tabla 5. Evolución de los criterios diagnósticos de sepsis, sepsis grave y shock séptico con criterios clínicos

	1992 ACCP/SCCM Consensus statement	Levy 2003	2012 SCC	Sepsis-3	2016 SCC
SRIS	* Temperatura > 38 °C o < 36 °C * FC > 90 lpm * FR > 20 rpm y/o PaCO ₂ < 32 mm Hg *Leucocitos>12000/mm ³ o <4000/mm ³ o recuento de formas inmaduras > 10%	No cambios	No cambios	Eliminado e introducción del qSOFA para estratificar el riesgo	No SIRS. No qSOFA.
Sepsis	Infección + ≥2 SRIS	No cambios	No cambios	Infección + 2 criterios del qSOFA	Infección + disfunción orgánica con riesgo vital (no criterios clínicos definidos)
Sepsis grave	Sepsis + disfunción orgánica. No nivel de lactato especificado	Sepsis + disfunción orgánica. Lactato > 3 mmol/L	Sepsis + disfunción orgánica. Lactato > 4 mmol/L	Eliminado	Eliminado
Shock séptico	Sepsis + Hipotensión inducida por la sepsis (TAS < 90 mm Hg o una disminución ≥ 40 mm Hg desde la basal), a pesar de la adecuada reposición con líquidos. No nivel de lactato especificado	Sepsis + Hipotensión inducida por la sepsis (TAS < 90 mmHg o una disminución ≥ 40 mm Hg desde la basal), a pesar de la adecuada reposición con líquidos Lactato > 3 mmol/L.	La TAM aumentó a <70 mm Hg y se definió el bolo de fluidos en 30 mL/kg	TAS < 90 mm Hg y lactato > 2 mmol/L tras la adecuada resucitación con fluidos	Subconjunto de sepsis con disfunción circulatoria y celular / metabólica asociada con un mayor riesgo de mortalidad. Sin criterios clínicos definidos.

(Adaptado de (14))

FC: frecuencia cardiaca; FR: frecuencia respiratoria; lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto; SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; PaCO₂: Presión parcial arterial de dióxido de carbono; TAS: Tensión arterial sistólica; TAM: Tensión arterial media.

2. Fisiopatología de la sepsis

Alrededor de los años 70, se hizo popular la teoría del huésped en la sepsis(15), en la que las manifestaciones clínicas durante la misma, eran más una respuesta inflamatoria incontrolada del huésped, que un efecto directo de los microorganismos.

Más tarde Bone et. al.(16) demostraron que en la fisiopatología de la sepsis intervenían no sólo los procesos inflamatorios, si no la respuesta antiinflamatoria del huésped, siendo el desequilibrio en estos procesos, el responsable de las manifestaciones clínicas de la sepsis en sus diferentes grados de severidad. Más tarde se ha visto que es un proceso más complejo.

La infección invasiva desencadena respuestas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias del huésped, cuya magnitud depende de múltiples factores entre los que se encuentran: la virulencia de los patógenos, el sitio de infección, la genética del huésped, el estado nutricional y la presencia de comorbilidades(17,18).

En general, se cree que las reacciones proinflamatorias (dirigidas a eliminar los patógenos invasores) son responsables del daño tisular colateral en la sepsis grave, mientras que las respuestas antiinflamatorias (importantes para limitar los problemas locales y la lesión tisular sistémica) están implicadas en aumentar la susceptibilidad a infecciones secundarias(6).

El sistema inmune ejerce su acción mediante un "trabajo en equipo" que involucra a muchos jugadores diferentes interactuando entre ellos. La respuesta inmune a los patógenos se basa en sus componentes innato y adaptativo(19). La primera línea de defensa contra los invasores consiste en barreras físicas como son la piel y las membranas mucosas de nuestro aparato gastrointestinal, respiratorio y genitourinario. La segunda línea la compone la rápida defensa proporcionada por el sistema inmune

innato, que juega un papel de controlador y activador de la adaptación del sistema inmune. Y por último, el tercer nivel de defensa del organismo lo constituye el sistema inmune adaptativo.

a) Sistema inmune innato

El sistema innato actúa por amplio reconocimiento de antígenos, principalmente al detectar patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). Los PAMPs son regiones comunes, presentadas en la superficie de los patógenos, constituidas por carbohidratos y ácidos grasos. El reconocimiento se lleva a cabo a través de una interacción con los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), de los cuales han sido identificados cuatro clases principales: receptores tipo peaje (*toll-like*), receptores C-tipo lectina, receptores tipo gen 1 inducible por ácido retinoico y receptores de tipo dominio de oligomerización y unión a nucleótidos(6). Estos receptores reconocen los PAMPs, desencadenando la respuesta inflamatoria innata.

Los mismos receptores también detectan moléculas endógenas liberadas por las células agredidas, llamados patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) o *alarmins*, tales como el grupo proteína B1 de alta movilidad, proteínas S100, ARN (ácido ribonucleico), ADN (ácido desoxirribonucleico), e histonas extracelulares.

Los *alarmins* o DAMPs también se producen por las células lesionadas por otras etiologías diferentes a la sepsis como traumas, quemaduras, pancreatitis, cirugía mayor, etc..., por lo que la patogenia del fallo multiorgánico secundario a la sepsis no es, fundamentalmente, diferente al de la enfermedad crítica no infecciosa(6).

La activación de neutrófilos, macrófagos y monocitos por moléculas coestimuladoras en el sitio de la infección, constituye el sistema inmune adaptativo local y da "permiso"

al sistema adaptativo para responder a un insulto infeccioso. El objetivo de la respuesta innata es la erradicación de los DAMPs y PAMPs, que es seguido por la respuesta adaptativa con la resolución del proceso inmunológico(19).

Bajo circunstancias normales estos procesos están bien regulados, manteniendo un equilibrio entre las fuerzas que contrarrestan, por lo tanto, manteniendo la respuesta inflamatoria localizada. Sin embargo, en el caso de un desequilibrio, el proceso localizado se escapa de control y se vuelve sistémico, pudiendo desencadenar deterioro de la función de órganos vitales a distancia (figura 3).

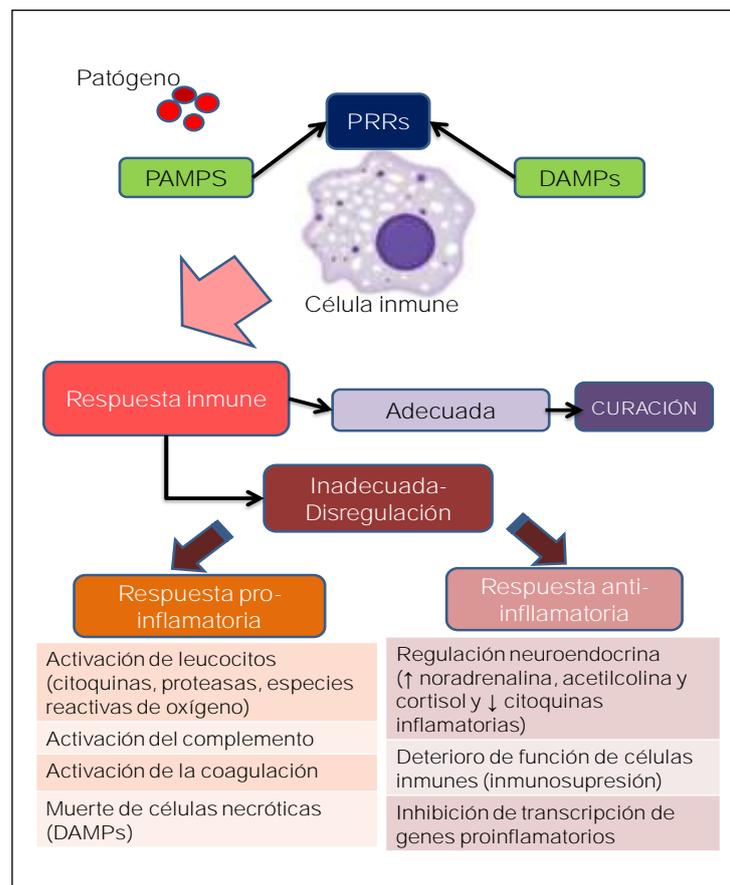


Fig.3. La respuesta del huésped a la sepsis. Adaptado de (17)

PRR: Pattern recognition receptor; PAMPs: Pathogen-associated molecular patterns; DAMPs: Danger-associated molecular patterns.

b) Sistema inmune adaptativo

El sistema inmune adaptativo como tercer nivel de defensa del organismo, se caracteriza por la capacidad de adaptarse y reconocer específicamente un patógeno tras una experiencia inflamatoria previa. Esta respuesta permite activar diversos mecanismos de respuesta contra el agente agresor, además de poner en marcha mecanismos de memoria mediante los cuales, ante un segundo encuentro con el mismo agente agresor, la respuesta inmune es más rápida y eficiente.

La activación de citoquinas de neutrófilos y los macrófagos, darán señales a los linfocitos T y B a través de las células dendríticas, que después de la proliferación y maduración, expresarán diferentes receptores de superficie celular en forma soluble o formas unidas a la membrana.

La respuesta inmune adaptativa es una matriz soluble que consiste en la activación, de tipo cascada, de citoquinas, factores de coagulación, liberación de proteínas de fase aguda, hormonas del estrés y diferentes quimioquinas y hormoquinas, formando una red compleja. El factor clave de la resolución inmune es el equilibrio entre el estado proinflamatorio y las fuerzas antiinflamatorias (figura 4)(19).

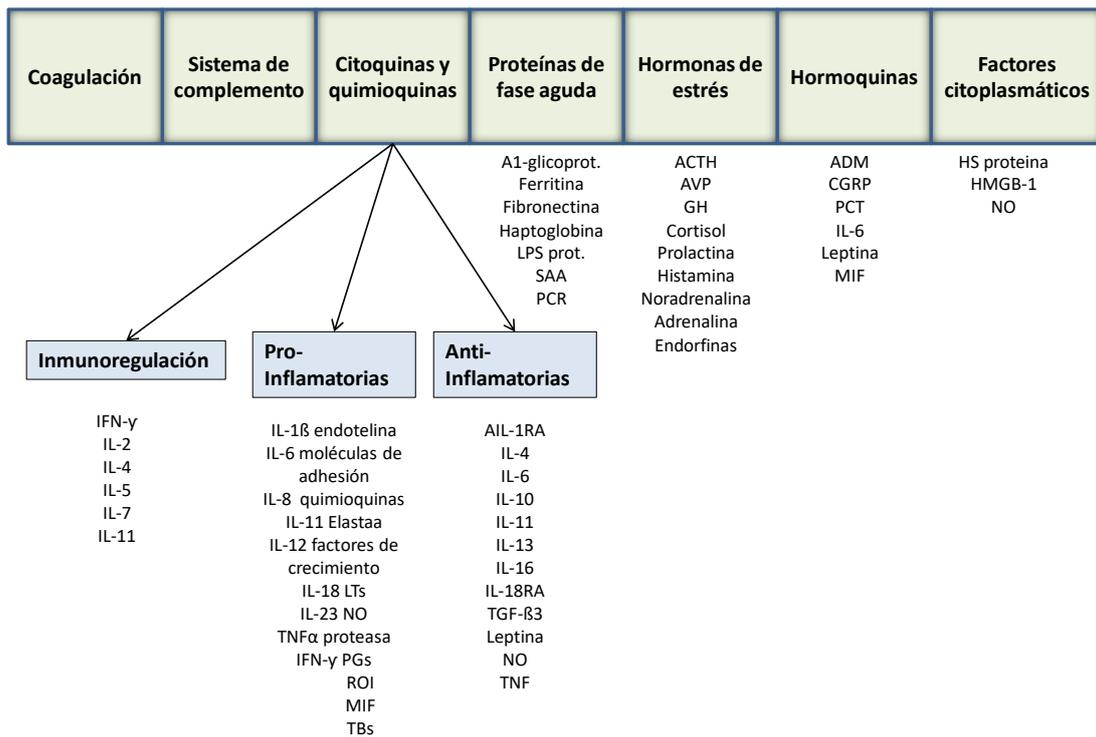


Fig.4. Los pilares principales de la respuesta inflamatoria sistémica (adaptado de (19))

INF γ : Interferón gamma; IL: interleuquinas; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa; PGs: prostaglandinas, ROI: intermediarios reactivos de oxígeno; MIF: Factor inhibidor de la migración de macrófagos; TBs: tampón salino a base de Tris; TGF: factor de crecimiento tisular; NO: óxido nítrico; LPS: lipopolisacáridos; SAA: Proteína amiloide sérica; PCR: proteína C reactiva; ACTH: hormona adrenocorticotropa; AVP: hormona antidiurética/arginina vasopresina; GH: hormona de crecimiento; ADM: adrenomedulina; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; PCT: procalcitonina; HMGB-1: proteína del grupo B1 de alta movilidad;

Durante el curso de la enfermedad, se inicia la respuesta adaptativa por la reacción Th1. En la siguiente fase, el proceso proinflamatorio lentamente "se apaga solo", mientras que la respuesta adaptativa cambiará a una respuesta Th2. En otras palabras, esta última fase ayuda a sobrevivir al proceso proinflamatorio después de la erradicación del insulto con "restitutio ad integrum". Sin embargo, una respuesta adaptativa sistémica disregulada, podría inducir posteriormente a un estado de inmunosupresión, poniendo en peligro la defensa del cuerpo, dejándolo así más propenso, incluso a infecciones oportunistas(8).

c) Alteración de la coagulación

La sepsis se asocia con múltiples alteraciones en los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes. Los trastornos hemostáticos en pacientes con infección pueden variar desde la activación sutil de la coagulación, detectada por pruebas de laboratorio sensibles, a situaciones de coagulación intravascular diseminada (CID) fulminante. Los estados de CID se ven comúnmente en sepsis grave y en particular en shock séptico donde la incidencia está entre el 30 - 50%(17).

La inflamación y la coagulación son mecanismos de defensa estrechamente ligados después de una lesión y se auto amplifican por coestimulación. En un estado anticoagulante durante la salud, las células endoteliales generalmente no expresan moléculas de adhesión para la unión de leucocitos y plaquetas, pero lo harán en la sepsis en respuesta a la actividad inflamatoria temprana. El medio local de citoquinas en esta etapa de la inflamación induce receptores de superficie celular para células mieloides, linfocitos y plaquetas. Las plaquetas se unen a las cadenas de fibrina y proporcionan la base para la unión de los neutrófilos. Estos neutrófilos activados producen NET (trampas extracelulares de neutrófilos) que proporcionan un andamio para una mayor formación de coágulos. Esta interacción cooperativa sirve para aislar los lugares dañados del resto del huésped, lo que limita el riesgo de infección, además de disminuir la pérdida de sangre al cerrar el defecto ocasionado en el sistema vascular. Esta formación de coágulos co-regulada y la activación del sistema inmune innato, tienen una evidente ventaja de supervivencia cuando un sitio limitado de lesión puede estar contenido localmente. Sin embargo, si la activación generalizada de la coagulación e inflamación ocurre en todo el huésped, como durante la CID, las consecuencias pueden ser devastadoras y llevar a un shock séptico potencialmente mortal(20).

La sepsis resulta en un estado de hipercoagulabilidad que se caracteriza por trombos microvasculares, deposición de fibrina, formación de NET y lesión endotelial. Las citoquinas inflamatorias, así como otros mediadores, se dirigen al endotelio y las plaquetas. La activación plaquetaria puede propagar tanto la coagulación como la respuesta inflamatoria, formando agregados que pueden activar la liberación de trombina. La trombina es una proteasa sérica que convierte el fibrinógeno en cadenas insolubles de fibrina, además de catalizar muchas otras reacciones relacionadas con la coagulación. Estos filamentos de fibrina, junto con las plaquetas, proporcionan la integridad estructural para la formación de coágulos(20).

Existen tres vías principales a través de las cuales se da la deposición de fibrina: la acción del factor tisular (TF), una glicoproteína transmembrana expresada en varios tipos celulares; la alteración de los mecanismos anticoagulantes fisiológicos; y la menor eliminación de fibrina debido al compromiso del sistema fibrinolítico. El factor tisular no está expuesto en las células sanguíneas circulantes en reposo, pero se expone en la superficie de células mononucleares y células endoteliales cuando son estimuladas por bacterias o por productos bacterianos tales como lipopolisacáridos o por citoquinas proinflamatorias como TNF- α . El factor tisular se une y activa el factor VII y, tras activación de la coagulación a través del factor Xa, conduce a la formación de trombina(17).

Los eventos procoagulantes están controlados por tres proteínas anticoagulantes principales: la antitrombina, el inhibidor de la vía TF (TFPI), y proteína C activada (ACP). La antitrombina es el principal inhibidor de la trombina y del factor Xa. La función inhibitoria de antitrombina se potencia con glicosaminoglicanos endógenos. TFPI es el principal inhibidor del complejo TF-factor VIIa. En la sepsis, las citoquinas proinflamatorias reducen la síntesis de glicosaminoglicanos en la superficie

endotelial, lo que disminuye la función de antitrombina y TFPI. El sistema de la proteína C representa un mecanismo anticoagulante importante en virtud de la capacidad de ACP para inactivar proteolíticamente cofactores de la coagulación (Va y VIIIa). ACP se forma a partir de proteína C cuando la trombina se une a la trombomodulina, y la activación de proteína C es amplificada por el receptor de proteína C endotelial (EPCR). Durante la sepsis, el sistema de proteína C está alterado como resultado de múltiples factores entre los que destacan: la disminución de síntesis de proteína C por el hígado, el aumento de consumo de proteína C y la alteración de la activación de proteína C por disminución de trombomodulina y de la expresión de EPCR en células endoteliales(17).

Los receptores activados por proteasa (PARs) forman la molécula vínculo entre la coagulación y la inflamación. Entre los cuatro subtipos que han sido identificados, PAR-1 en particular está implicado en la sepsis.(6) PAR-1 puede ser activado por la trombina, TF, factor Xa y APC, y existe evidencia de que la activación de PAR-1 es perjudicial durante las primeras fases de la sepsis, puesto que facilita la fuga pulmonar y la CID, pero se vuelve beneficiosa en etapas posteriores(17,21).

d) Respuesta inmune alterada y reprogramación de leucocitos

En una fase posterior, en pacientes sépticos y en pacientes con SIRS severo no infeccioso, el proceso antiinflamatorio puede abrumar a la fuerzas proinflamatorias. Esto a menudo se conoce como "anergia", "intolerancia a endotoxinas", "inmunoparálisis" o "inmunodepresión", pero estos son descripciones muy generales y simplificadas de lo que realmente está sucediendo. El término celular de reprogramación puede ser más preciso, indicando los cambios celulares durante este proceso(19).

En resumen, la reprogramación celular implica dos procesos celulares paralelos contradictorios: células derivadas de compartimentos hematopoyéticos, como el hueso, la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos y la sangre se vuelven hiporeactivos; y por el contrario, las células derivadas de otros tejidos y órganos sólidos, como hígado, riñón, pulmón, cerebro o tracto gastrointestinal, a menudo pueden ser hiperreactivos, causando hiperinflamación en los órganos, especialmente en el órgano infectado. La inhibición de algunas vías de señalización paralelas a otras, que se mantienen o mejoran, da como resultado una gran variedad de respuesta inmune. La inmunosupresión en sí misma no causa daño, pero deja al paciente propenso a la infección(19).

e) Fracaso orgánico en la sepsis

Aunque los mecanismos que subyacen al fallo orgánico en la sepsis han sido sólo parcialmente dilucidados, la oxigenación de los tejidos deteriorada, juega un papel clave. Varios factores, incluyendo hipotensión, reducción de la deformabilidad de las células rojas, y la trombosis microvascular, contribuyen a disminuir la llegada de oxígeno en el shock séptico (ver figura 5).

La inflamación puede causar disfunción del endotelio vascular, acompañado de muerte celular y pérdida de integridad de la barrera, dando lugar a edema subcutáneo y de la cavidad corporal. Además, el daño mitocondrial causado por el estrés oxidativo y otros mecanismos, perjudica el uso de oxígeno celular, y las mitocondrias dañadas liberan *alarmins* en el ambiente extracelular, incluyendo ADN mitocondrial y algunos péptidos, que pueden activar neutrófilos y causar más daño tisular(6).



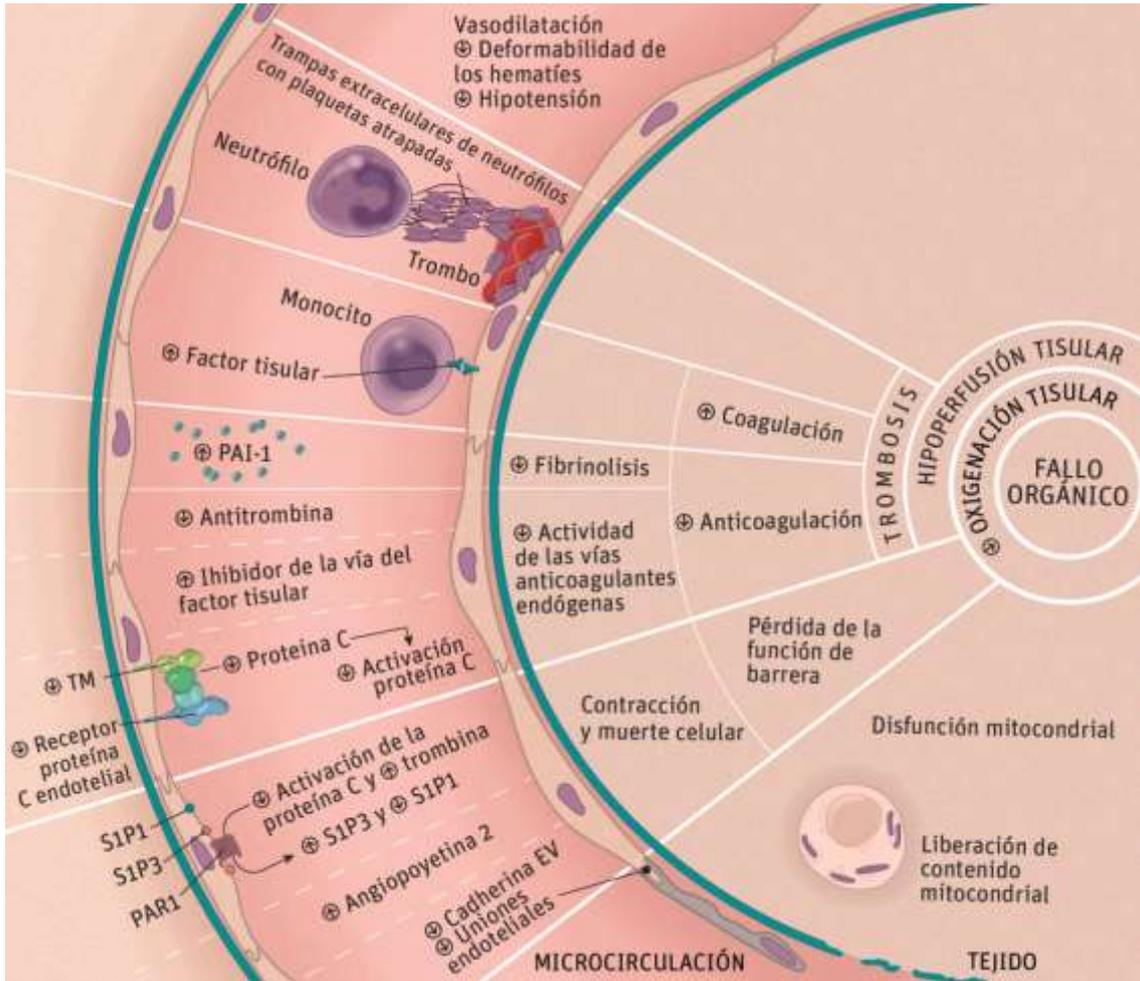


Fig. 5. Fallo orgánico en la sepsis grave y disfunción del endotelio vascular y las mitocondrias. Adaptado de (6)

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; TM: trombomodulina; EV: endotelio vascular; S1P1 y S1P3: Receptores fosfato de esfingosina 1 y 3; PAR-1: receptor activado por proteasa 1

3. Epidemiología de la sepsis

Las enfermedades infecciosas constituyen un grave problema de salud en el mundo, asociándose con una elevada morbilidad y mortalidad en todos los ámbitos de la asistencia sanitaria(22). A nivel global, la sepsis es una de las enfermedades mortales más comunes. Es una de las pocas condiciones que afecta con igual relevancia en áreas de escasos recursos y en el mundo desarrollado. A nivel mundial, se estiman de 20 a 30 millones de pacientes afectados cada año, con una mortalidad abrumadora. Cada hora, alrededor de 1.000 personas y cada día alrededor de 24.000 personas mueren de sepsis en todo el mundo(23).

En nuestro país, aproximadamente el 10% de los pacientes que acuden a los Servicios de Urgencias hospitalarios son diagnosticados de un proceso infeccioso (el más frecuente de origen respiratorio) y de éstos, el 20% requerirán ingreso hospitalario. Aunque inicialmente se estimó que sólo el 5,3% de los pacientes con infección se ajustaban a la definición de sepsis, en realidad entre el 5-10% cumplen los «criterios diagnósticos de sepsis», lo que supone alrededor de unos 50.000-100.000 casos/año en nuestro país, y de éstos, extrapolando, alrededor del 30% evolucionarán a cuadros de sepsis grave o shock séptico(24).

En los países desarrollados, la sepsis aumenta a una tasa anual alarmante del 8-13%, y las razones son diversas e incluyen: envejecimiento de la población, mayor realización de intervenciones de alto riesgo en todos los grupos de edad, desarrollo de resistencias a los antimicrobianos por los patógenos responsables, etc...(23).

Factores asociados con mayor incidencia de sepsis son(3):

- Edad: Varios estudios han demostrado que la edad avanzada es un factor de riesgo para la sepsis y que el riesgo de sepsis tiene una distribución de edad



bimodal, con mayores incidencias ajustadas por edad en bebés, que disminuyen durante la infancia, para aumentar nuevamente en la edad adulta con una inflexión pronunciada hacia arriba alrededor de los 50-60 años de edad.

- Género: Si bien existe una cierta variación en la distribución por sexos en la prevalencia de la sepsis, el sexo masculino se asocia constantemente con una mayor incidencia de sepsis. Parece haber una interacción entre el sexo y la edad en la incidencia de sepsis grave, de modo que los hombres tienen una incidencia similar ajustada por edad, a la de mujeres 5 años mayores.

- Comorbilidades: Existe evidencia de que las personas con mayor número de enfermedades asociadas tienen un mayor riesgo de sepsis. Las comorbilidades que se han asociado con la sepsis incluyen: diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar crónica, inmunosupresión, enfermedad hepática, cáncer e insuficiencia renal crónica.

La determinación de la incidencia de sepsis es de gran interés tanto para los médicos como para los organismos responsables de salud pública, con el objetivo de cuantificar la carga ocasionada por la misma. Sin embargo, la estimación de la incidencia de esta entidad es difícil, ya que depende de la definición de sepsis vigente, el método utilizado para evaluar la condición, y la población subyacente(25). Hasta 1992 no existía consenso establecido de la definición de sepsis, lo que dificulta la comparación con estudios previos.

En el estudio de Saga et al.(26) se realizó una revisión sistemática que describía la incidencia de sepsis y sepsis grave en la población general, resultado que variaba mucho entre los estudios incluidos. En él establecen que la variación puede ser, en parte, atribuible al modo en que se analizaron los datos, mediante código o gráfico; a

los diferentes criterios utilizados para identificar casos de sepsis o sepsis grave; al año de la medida de la incidencia; y a la región del Banco Mundial en la que se realizó el estudio. En la figura 6 se muestran las diferencias en las incidencias por regiones y según el método utilizado (gráfico/código).

Comprender estas limitaciones es importante a la hora de manejar datos e instaurar medidas(27), si bien todos los estudios revisados en este trabajo concluyen en un aumento claro de la incidencia de la sepsis.

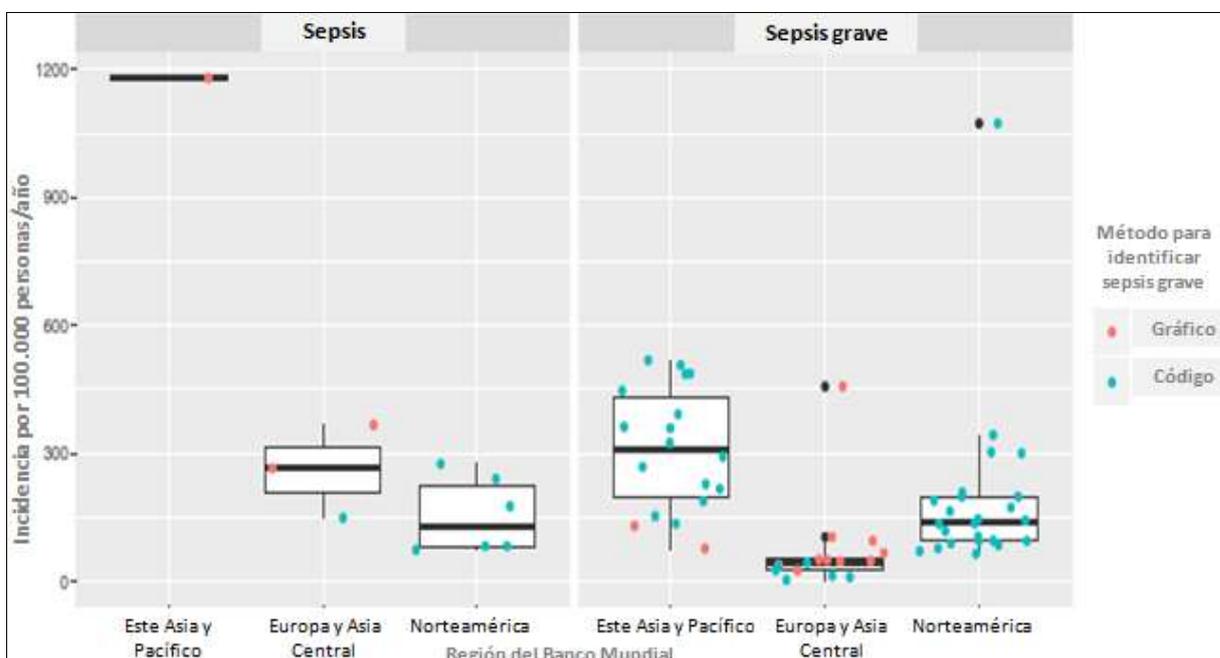


Fig. 6. Diagrama de cajas de la incidencia de sepsis y sepsis grave estratificada en la región del Banco Mundial. Adaptado de (26) La figura proporciona una estimación de la mediana, el rango intercuartílico (RI), y el valor más alto y más bajo dentro de $1,5 \times RI$. Los datos más allá del final de los bigotes se trazan como puntos negros. Los puntos representan observaciones únicas que aportan datos a la estimación; los colores indican si el estudio está basado en gráficos o en códigos.

Un estudio epidemiológico realizado en España, en el que se analizó el Registro Nacional de Altas Hospitalarias entre los años 2006-2011, informó que la incidencia global de sepsis grave por año fue de 86,97 casos por 100.000 habitantes (aumentando de 63,91 casos / 100.000 habitantes en 2006 a 105,51 casos / 100.000

habitantes en 2011) (Figura 7). Estos casos representaron el 1,1% de todas las hospitalizaciones y el 54% de las hospitalizaciones con sepsis. La tasa de mortalidad general durante el periodo de estudio fue de 37,1 casos por 100.000 habitantes. Para toda la población, la tasa de mortalidad estandarizada pasó de 32,1 casos en 2006 a 45,3 casos por 100.000/habitantes en 2011 (figura 8), con una disminución significativa en las tasas de mortalidad con un cambio porcentual anual del -3.24%(28,29).

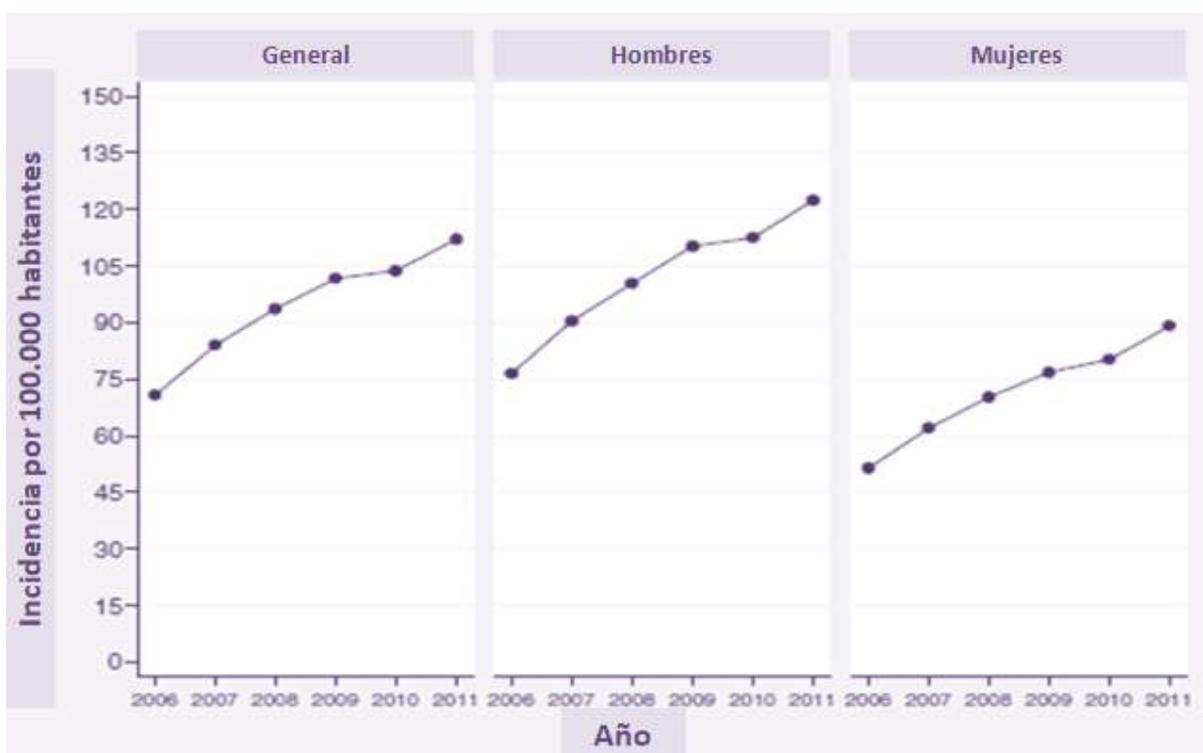


Fig. 7 Incidencia nacional de sepsis grave ajustada por edad en España de 2006 a 2011. Adaptado de (29)

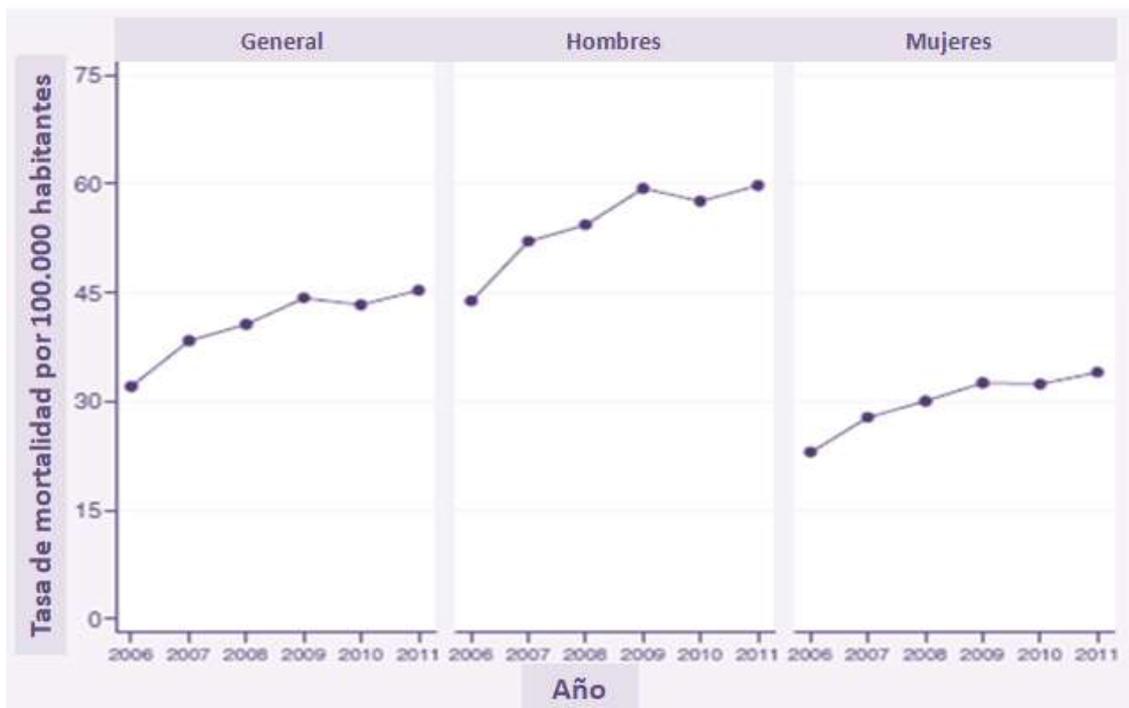


Fig. 8 Tasas de mortalidad de sepsis grave ajustada por edad en España de 2006 a 2011. Adaptado de (29)

La mortalidad de la sepsis grave se cifra en el 28% de los pacientes hospitalizados, y en el 35-54% si nos centramos en estudios en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Según datos del estudio EDU-SEPSIS, en España, de octubre a diciembre de 2005, la sepsis grave presentó una mortalidad del 47%, y los casos de shock séptico alcanzaron el 84%. Estas cifras de mortalidad son muy superiores a las de enfermedades como el infarto agudo de miocardio (IAM) o el ictus. De hecho, comparativamente mueren más personas de sepsis que de cáncer de mama o de colon o como complicación de un IAM. El coste económico por episodio de sepsis se ha estimado en unos 10.000 euros, siendo muy superior al coste del IAM(24).

En cuanto a los datos microbiológicos, en menos de un tercio de los casos se han identificado patógenos, con bacteriemias codificadas en el 16% de los casos en general. Aunque hay que reconocer que las bases de datos nacionales pueden no reflejar con precisión estos datos, las cifras de varios estudios realizados en nuestro país, reflejan cifras similares(29).

Los focos de infección más frecuentes son el respiratorio, abdominal y urinario, variando el orden de prevalencia, según la población recogida(28,30–32).

La mortalidad secundaria a la sepsis puede reducirse considerablemente mediante la adopción de sistemas de reconocimiento temprano y tratamiento de urgencia estandarizado. Producto de este objetivo surgen diferentes estrategias a nivel internacional (2,10–12,23) y nacional(24).

En la última década, muchos estudios han demostrado mejorar la supervivencia en pacientes sépticos con diversas pautas: administración de antibióticos de forma rápida y apropiada, obtención de muestras microbiológicas, medidas de niveles de lactato, reanimación hemodinámica mediante sueroterapia o drogas vasoactivas, administración de corticosteroides, adecuado control glucémico, ventilación mecánica de protección, terapia de remplazo renal, nutrición, etc... Estos avances terapéuticos han sido recogidos y actualizados en las guías realizadas en las diferentes ediciones de la campaña “*Surviving Sepsis*”(2,10–12), con la intención de reducir la mortalidad por sepsis.

En España las recomendaciones iniciales de la campaña “*Surviving Sepsis*” 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) (24), en el que se diseñó un protocolo de actuación para el diagnóstico y manejo del paciente con sepsis grave (figura 9).

La implementación progresiva de estas recomendaciones ha logrado una disminución progresiva de la mortalidad, como se demuestra en el estudio de Sánchez B. et al.(28) En él constataron que el cumplimiento de los paquetes de

medidas en los pacientes con sepsis grave y shock séptico, a las 6 y 24 horas, mejoraba la mortalidad hospitalaria y a los 28 días en el periodo observado (entre 2005 y 2011).

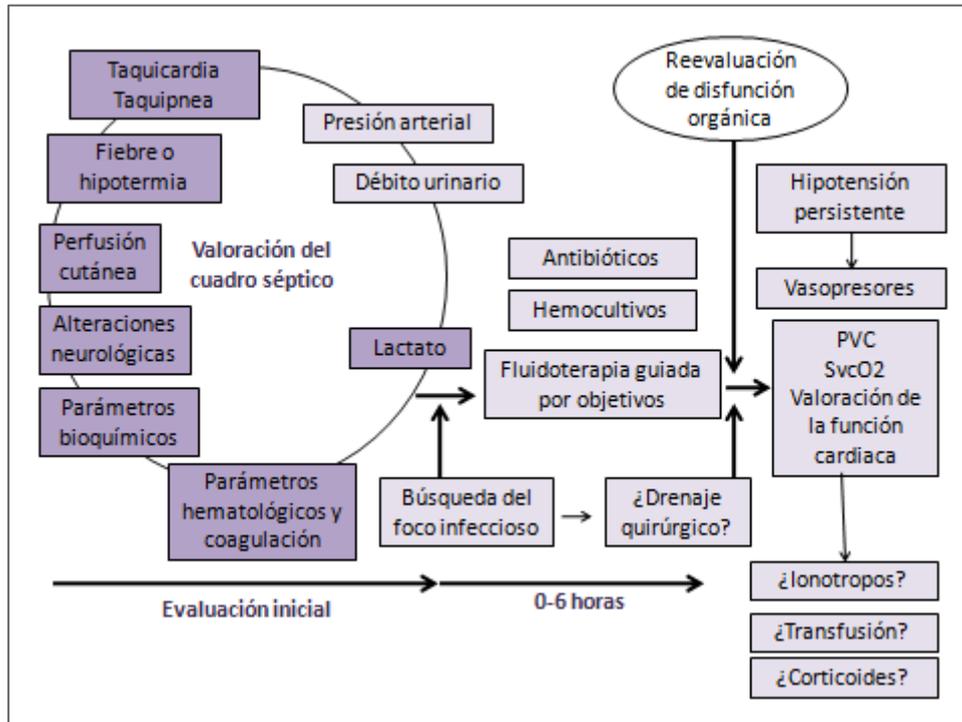


Fig. 9 Diagnóstico y tratamiento Inicial de la sepsis grave. Adaptado de (24).

PVC: presión venosa central; SvcO2: saturación de oxígeno de la hemoglobina en sangre venosa central.

Un análisis posterior de coste-efectividad demostró que el descenso en la mortalidad fruto de los paquetes de medidas recomendados en la campaña “*Surviving Sepsis*”, iba acompañado de un aumento de los costes, en comparación con el manejo estándar de la sepsis grave. Si bien, consideraban este protocolo rentable, puesto que ese aumento de costes era significativamente menor que el umbral comúnmente aceptado de 30.000 euros por año de vida ganado, utilizado en España(33).

Así, en numerosos centros hospitalarios se han ensayado sistemas englobados en el término código sepsis, que intentan detectar con precocidad a los pacientes con esta

entidad clínica, con el objetivo de instaurar de forma rápida, un manejo adecuado. La valoración de este tipo de sistemas fue llevada a cabo en el estudio de Ferreras et al.(34), en el que obtuvieron una reducción de mortalidad en términos absolutos del 11,3% al ingreso y una mayor supervivencia a los 30 días de forma significativa, siendo el NNT (número de pacientes necesarios a tratar) de 8.

En conclusión, y a pesar de los avances en la identificación y tratamiento precoz del paciente con sepsis, el incremento de la incidencia de los casos de sepsis, conlleva un aumento de la mortalidad. Es por esto, que la mortalidad asociada a la sepsis sigue siendo una prioridad para los clínicos, y por tanto, es necesario buscar herramientas, como marcadores pronósticos, que permitan identificar y seleccionar a aquellos pacientes con mayor riesgo de mortalidad.

4. Escalas predictivas de gravedad y disfunción orgánica con valor pronóstico en la sepsis

Tal y como hemos reflejado en los apartados anteriores, la detección de la sepsis con la mayor rapidez posible, así como su estadificación para actuar sobre los pacientes potencialmente más graves, es un objetivo primordial. Son numerosos los datos clínicos que se han relacionado con una mayor gravedad y un peor pronóstico en los pacientes sépticos, tales como una menor temperatura corporal a la llegada al hospital(35), la presencia de baja presión de pulso(36), las alteraciones del ritmo cardíaco(37), cifras de TAD < 52 mmHg en el triage de Urgencias o Albúmina sérica inicial < 3,5 g/dL(38).

Desde hace muchos años, en el ámbito médico se han creado numerosas escalas clínicas para valorar la gravedad de diferentes patologías, e identificar a los pacientes sobre los que hay que actuar de forma prioritaria. Ejemplos de ello son la escala de Ranson en el caso de la pancreatitis, la escala de Glasgow en el TCE, la escala FINE o CURB-65 para neumonía, etc...

En el caso de la sepsis, numerosos estudios han evaluado diversas escalas clínicas con el objetivo de identificar y valorar el pronóstico de los pacientes sépticos. Las más estudiadas han sido el APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health evaluation*)(39–45) con sus versiones que van desde la I a la IV, el CCS (*Charlson Comorbidity Score*)(46), el SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*)(41,43,45) con sus actualizaciones SAPS 2 y 3, y el SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment Score*)(40,47–50) (tabla 3), y dentro de esta última, la variante q-SOFA (tabla 4) con una aplicación más rápida.



El APACHE es un sistema de valoración pronóstica de mortalidad utilizado en las unidades de cuidados intensivos, que valora una serie de variables clínicas y parámetros de laboratorio, con el fin de detectar los trastornos fisiológicos agudos que atentan contra la vida del paciente. De las 4 versiones existentes, la más utilizada es el APACHE II por ser la más aplicable de forma simplificada (tabla 6). Se considera el “gold standar” para la evaluación de pacientes críticos en unidades de cuidados intensivos (UCI)(43).

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación:	> 499	350-499	200-349		< 200				
Si FiO2 ≥ 0,5 (AaDO2)									
Si FiO2 ≤ 0,5 (paO2)					> 70	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159		130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5						
55 - 64	3								
65 - 74	5								
≥ 75	6								
Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)									
Enfermedad crónica:									
Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático									
Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NVHA)									
Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar									
Renal: diálisis crónica									
Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas									

Tabla 6. APACHE II Score (Adaptado de(39))

FiO2: fracción de oxígeno inspirado; * Creatinina: doble puntuación si fracaso renal agudo.

La comorbilidad juega un papel fundamental en la salud de una persona, y su capacidad pronóstica se ha relacionado en diversas patologías, entre ellas la sepsis y el shock séptico(46). El índice de comorbilidad de Charlson (CCS) se basa en la valoración de 19 condiciones patológicas asociadas que reflejan indicadores pronósticos significativos de supervivencia. A cada condición se le asigna una puntuación ponderada basada en el riesgo relativo de mortalidad (tabla 7).

Charlson Comorbidity Score – CCS	
Comorbilidades	Puntuación
SIDA	6
Tumor sólido metastásico	6
Enfermedad hepática moderada o grave	3
Diabetes con afectación de órgano diana	2
Hemiplejía/Paraplejía	2
Linfoma/Leucemia/Tumor no metastásico	2
Enfermedad renal	2
Accidente cerebrovascular	1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Demencia	1
Diabetes sin afectación de órgano diana	1
Enfermedad hepática leve	1
Infarto de miocardio	1
Úlcus péptico	1
Enfermedad vascular periférica	1

Tabla 7. Índice de comorbilidad de Charlson (Adaptado de (46))

El SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*) se describió por primera vez en 1984 como alternativa al APACHE. La valoración se realiza en las primeras 24h de ingreso en la UCI, e incluye 14 variables fisiológicas, sin incluir patología previa. Actualmente es reemplazado por el SAPS II y SAPS III, que incluyen 12 variables fisiológicas durante las primeras 24h en UCI, el motivo del ingreso (cirugía programada o de urgencia u otras razones), la condición médica previa y la edad(43).

En la actualidad, y sobre todo tras el último Consenso Internacional de Definiciones de Sepsis y Shock Séptico (Sepsis-3) en el que se consideraba como fundamental el grado de disfunción orgánica, ha adquirido más relevancia la escala SOFA (tabla 3) y su versión quick-SOFA (tabla 4) tanto para el diagnóstico como en el pronóstico de pacientes con sepsis(45,48,49). Esta escala se diseñó por un grupo de científicos de la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos, y su objetivo era describir el grado de disfunción orgánica en la sepsis, aunque posteriormente esta escala se



ha utilizado para evaluar el grado de disfunción orgánica de pacientes críticos, independientemente de su causa. Califica los 6 principales sistemas: respiratorio, cardiovascular, sistema nervioso central (SNC), renal, hígado y coagulación, con una puntuación que varía de 1 a 4, con un total entre 6 y 24 puntos(43). A pesar de ser inicialmente el más idóneo para identificar y pronosticar los pacientes sépticos, ya hay algún estudio en el que el q-SOFA no aparece como buen identificador de sepsis grave en servicios de urgencias(50).

Otras escalas que valoran también disfunción orgánica son el MODS (*Multiple Organ Dysfunction Score*) y el LODS (*Logistic Organ Dysfunction System*)(43):

El MODS se calcula midiendo la disfunción de seis sistemas de órganos, fuertemente relacionados con la mortalidad en la UCI e intrahospitalaria en general, por lo que está correlacionado con el SOFA. Cada sistema está valorado de 0 a 4 puntos.

El LODS se calcula en las primeras 24 h y es significativamente más fácil de calcular que el APACHE II y III. El LODS se encuentra en algún lugar entre una puntuación de predicción de mortalidad y una puntuación de disfunción orgánica. Calcular la puntuación de LODS puede predecir la tasa de mortalidad en la UCI, pero su valor predictivo es menor que en el APACHE II y III.

Además de éstas, existen otras menos conocidas como: el MPM (Modelo de Predicción de Mortalidad)(41) y sus posteriores versiones MPM II y III, el SSS (*Sepsis Severity Score*)(51), la EWS (*Early Warning Score*)(52) usada en hospitales ingleses o el MEDS (*Mortality in Emergency Department Sepsis*)(46) de aplicación en el ámbito de urgencias.

5. Biomarcadores en la sepsis y su valor pronóstico.

a) Definición de biomarcador

En la actualidad, se define biomarcador como una característica que es objetivamente medida y evaluada, actuando como indicador de los procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a un intervención terapéutica(53).

En 2010, Pierrakos y Vincent(54) estimaron que había descritos al menos 178 biomarcadores de sepsis diferentes en la literatura. Años más tarde, este número es probablemente mucho más elevado gracias a las técnicas de alto rendimiento(55). Sin embargo, la utilidad de los biomarcadores emergentes o la combinación de éstos, debe validarse rigurosamente en ensayos clínicos antes de aplicar su uso en la práctica clínica habitual.

De acuerdo con el panel del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, los biomarcadores se pueden estratificar en dos categorías(56):

- Marcadores pronósticos, que permiten estratificar a los pacientes, según su riesgo individual, de tener un resultado específico, independientemente de la terapia (o de la falta de terapia)
- Marcadores predictivos, que permiten estimar el potencial beneficio (eficacia) y / o los riesgos (toxicidad) de una terapia según el estado del biomarcador (ausente / presente).



Para Dupuy et. al(56), un biomarcador ideal para infección combinaría diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la respuesta clínica a una intervención, además de ser de fácil y rápida aplicación en la práctica clínica habitual.

Es por este motivo, que la búsqueda de biomarcadores de sepsis nuevos y precisos es alta. Los médicos buscan expandir su manejo de la sepsis más allá del diagnóstico y tratamiento tradicional, adaptando la terapia para pacientes de forma individualizada, teniendo en cuenta no sólo información pronóstica, sino también en respuesta a la eficacia del tratamiento(55).

b) Utilidad clínica de los biomarcadores

Dentro del campo de las enfermedades infecciosas, un biomarcador puede ser utilizado en cuatro ámbitos superponibles(53):

- como herramienta de diagnóstico
- como herramienta para la estadificación de la gravedad de la enfermedad
- como indicador pronóstico
- para la predicción y el control de la respuesta clínica a una intervención

De los biomarcadores se espera que proporcionen una evaluación de la gravedad de la infección o predigan un curso complicado para ayudar en la toma de decisión sobre el mejor enfoque terapéutico(56).

El rendimiento diagnóstico de los biomarcadores es generalmente medido en términos de sensibilidad (probabilidad de una prueba positiva entre los pacientes afectados), especificidad (probabilidad de una prueba negativa entre los pacientes

no afectados), y por razones de probabilidad y área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

El marcador ideal sería aquel con una elevada sensibilidad y especificidad; sin embargo, las pruebas muy sensibles conllevan una disminución en la especificidad, y viceversa. Es por ello que en la práctica médica, se pone más énfasis en la sensibilidad (y valor predictivo negativo - VPN), cuando el objetivo principal es descartar la enfermedad, mientras que se enfatiza sobre la especificidad (o valor predictivo positivo - VPP) cuando el objetivo es confirmar un diagnóstico clínico. Para pruebas cuantitativas, el establecimiento de curvas ROC permite seleccionar el mejor punto de corte entre la sensibilidad y la especificidad de la prueba analizada, de acuerdo a qué enfoque se enfatiza(56).

c) Biomarcadores clásicos

Citoquinas y quimioquinas

Las citoquinas son agentes inmunomoduladores producidos por casi todas las células nucleadas y se cree que median aspectos importantes de la fisiopatología del SIRS. En pacientes sépticos, citoquinas inflamatorias y antiinflamatorias se producen y secretan simultáneamente, por lo que los niveles séricos de éstas se encuentran elevados en pacientes con sepsis y sepsis grave en comparación con los pacientes no sépticos. Desde un punto de vista histórico, se postularon como los primeros biomarcadores moleculares séricos, en el SIRS y la sepsis(57).

La mortalidad por sepsis y shock séptico inicialmente se atribuía a una respuesta inmune innata temprana exacerbada, causada por una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8. Estudios clínicos que analizaron los niveles de citoquinas en varios momentos durante el ingreso



hospitalario, mostraron que los niveles de IL-6 e IL-8 están estrechamente relacionados con la gravedad y el desenlace de los pacientes sépticos; así se observó que los pacientes que fallecían tenían niveles de TNF- α más elevados, en el momento del ingreso y 48 horas después, en comparación con los supervivientes(57).

TNF- α , IL-1 e IL-6 son las citoquinas que median la respuesta inicial del sistema inmune innato a una lesión o infección. TNF- α e IL-1 activan las células endoteliales, atrayendo leucocitos polimorfonucleares (PMN) al sitio de la agresión. También entran a la circulación, causando fiebre y otros síntomas sistémicos. IL-6 aumenta la producción hepática de los llamados reactantes de fase aguda, incluida la proteína C reactiva (PCR), y a nivel de la médula ósea estimula la mayor producción de PMN(58).

El uso de estas citoquinas inflamatorias para el diagnóstico de sepsis es difícil porque no son específicas y no permiten diferenciar infección de inflamación. Niveles de TNF- α e IL-6 se han relacionado con daño orgánico y mortalidad, lo que los hace predictores de pronóstico potencialmente útiles(59).

De las tres principales citoquinas proinflamatorias, IL-6 es la que ha tenido mayor relevancia porque su valor en suero es más fiable y porque además tiene más usos clínicos, como el diagnóstico y el tratamiento de trastornos reumáticos autoinmunes. A diferencia de TNF- α e IL-1, existen inmunoensayos disponibles comercialmente para la detección de IL-6, algunos diseñados para realizarse a la cabecera del paciente. Sin embargo, como TNF- α e IL-1, IL-6 no es específica para la sepsis, y su papel principal como biomarcador de la sepsis parece ser pronóstico, y no diagnóstico(58).

Numerosos estudios han demostrado que niveles elevados de IL-6 en pacientes sépticos están asociados con un aumento en la mortalidad. En un estudio en ratones con peritonitis séptica aguda(60), los niveles de IL-6 no sólo predecían la supervivencia, sino que también ayudaban a reconocer a los ratones que podían beneficiarse más del tratamiento. Por lo tanto, IL-6 reúne uno de los atributos deseados de un biomarcador ideal de sepsis, al ser capaz de identificar a los pacientes con sepsis que están en mayor riesgo de desarrollar sepsis grave, y que por tanto, necesitan terapia de apoyo (58).

Otro grupo de citoquinas proinflamatorias que también han sido investigadas como biomarcadores de sepsis son las citoquinas quimiotácticas llamadas quimioquinas. Aunque la clasificación de quimioquinas se basa en la disposición de residuos de cisteína en su aminoterminal, hay dos tipos principales, basados en su función. Las quimioquinas de orientación, que ayudan a organizar el sistema inmune adaptativo, especialmente en el tejido linfoide secundario, mientras que las quimioquinas inflamatorias atraen PMN y monocitos a los sitios de inflamación y mejoran su movimiento a través de la pared del vaso sanguíneo. Por lo tanto, muchas quimioquinas inflamatorias son biomarcadores potenciales de sepsis, y algunas han demostrado ser superiores a IL-6(58).

Entre ellas se incluyen la quimioquina IL-8 para el diagnóstico de sepsis y la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) como predictor de mortalidad por sepsis. Aunque promueve la inflamación atrayendo monocitos a sitios de lesión o infección, MCP-1 también puede promover la síntesis de IL-10, una citoquina con efecto antiinflamatorio. Como tal, MCP-1 puede representar un elemento clave en la evolución de la sepsis de la fase proinflamatoria a la inmunosupresora(58).



Niveles elevados de IL-10, citoquina clave en las respuestas antiinflamatorias, se han asociado también con un peor pronóstico y mayor mortalidad, con la probable interpretación de que los pacientes que sucumben a la infección pueden estar severamente inmunosuprimidos(57,58,61).

Es difícil reflejar una condición clínica, resultado de complejas respuestas inflamatorias, únicamente mediante la acción de una citoquina en particular. Es por ello, que estudios recientes han propuesto la medición de múltiples citoquinas, estableciendo su correlación con la gravedad de la enfermedad y su pronóstico(59).

Los enfoques a la medición de múltiples citoquinas en el suero del paciente, han llevado a la realización de kits disponibles comercialmente que pueden medir hasta 31 citoquinas simultáneamente a partir de 25 μ L de suero. Al interpretar muchas citoquinas diferentes, se buscan patrones de la regulación positiva y/o supresión en relación con el diagnóstico de sepsis o shock séptico, algo que ha demostrado ser difícil y de cautelosa interpretación(57). También se han realizado estudios con análisis múltiples de citoquinas para determinar el pronóstico de los pacientes, objetivando asociación simultánea de IL-6, IL-8 e IL-10 con la mortalidad en pacientes críticamente enfermos admitidos a la UCI con sepsis grave(62).

Proteína C reactiva (PCR)

La PCR es una proteína que se encuentra en el plasma sanguíneo, sintetizada y liberada por el hígado, con la intervención de IL-6 y otras citoquinas. Su producción forma parte de la respuesta inespecífica de la fase aguda en la mayoría de las formas de inflamación, infección y daño tisular(57).

Durante las infecciones, la PCR tiene ambos efectos: proinflamatorio, al reconocer y adherirse a patógenos y a las células dañadas y mediar en su eliminación, a través de interacciones con células inflamatorias y mediadores; y antiinflamatorio, porque también previene la adhesión de neutrófilos a las células endoteliales, inhibe la producción de superóxido y aumenta la producción de antagonista del receptor de IL-1(63).

En la actualidad, la PCR se utiliza como marcador clínico para evaluar la presencia de infección, y en pacientes críticos, las concentraciones elevadas de PCR sérica al ingreso se correlacionan con un mayor riesgo de fallo orgánico y muerte, aunque otros estudios hayan demostrado que los niveles de PCR no se correlacionan con la supervivencia en pacientes con sepsis(57).

Dado que los niveles de PCR aumentan de forma significativa durante la inflamación aguda, mucho más que los niveles de otros reactantes de fase aguda, la prueba se ha utilizado durante décadas para indicar la presencia de una enfermedad inflamatoria o infecciosa relevante. Los niveles plasmáticos normales de PCR son normalmente inferiores a 10 mg/l; aumentan a las 4-6 horas después de la lesión tisular inicial, y continúan aumentando en 24-48 horas. Posteriormente permanecen elevados durante la respuesta de fase aguda y vuelven a la normalidad con la resolución del daño tisular(64).

Aunque su baja especificidad puede ser su principal inconveniente como biomarcador de sepsis en adultos, es comúnmente utilizado para detectar la aparición precoz de sepsis, porque su sensibilidad es generalmente considerada muy alta en este entorno(58). La sensibilidad y especificidad de PCR como marcador para las infecciones bacterianas es del 68-92% y 40-67%, respectivamente. Su baja especificidad e incapacidad para diferenciar infecciones bacterianas de causas no



infecciosas de inflamación, otorgan a la PCR un valor diagnóstico muy limitado; sin embargo, parece ser útil al evaluar la severidad y el pronóstico de la sepsis. Se ha demostrado correlación entre los niveles plasmáticos de PCR y la gravedad de la infección(59).

En los pacientes de UCI, la PCR podría discriminar únicamente entre pacientes con sepsis grave, aquellos con sepsis y aquellos sin sepsis, en los primeros 2 días después de la admisión, pero no durante el curso posterior. Razones para esto pueden ser que los niveles plasmáticos de PCR aumentan con un retraso de hasta 24 horas en comparación con las citoquinas o la procalcitonina; que las concentraciones plasmáticas de PCR pueden aumentar durante infecciones menores y no reflejar adecuadamente la gravedad de la infección; que los niveles plasmáticos permanecen elevados hasta varios días después, incluso cuando la infección se ha eliminado; y que el nivel de PCR también se eleva durante estados inflamatorios de etiologías no infecciosas como enfermedades autoinmunes, infarto de miocardio, cirugías o tumores(63).

A pesar de estas limitaciones, son numerosos los estudios que han analizado las relaciones existentes entre la PCR y la sepsis, tanto en el diagnóstico, pronóstico como a la hora de monitorizar la actitud terapéutica(61).

Procalcitonina (PCT)

La PCT es una proteína de 116 aminoácidos, precursora de la calcitonina, producida en condiciones normales, por las células C de la glándula tiroides, que se divide intracelularmente por enzimas proteolíticas en la hormona activa. En condiciones infecciosas, se libera PCT de casi todos los tejidos, incluyendo pulmón, hígado, riñón, páncreas, bazo, colon y tejidos adiposos(59).

PCT se describió por primera vez para el diagnóstico de sepsis en 1993, y desde entonces, ha sido ampliamente investigada y se ha utilizado frecuentemente en Europa como un biomarcador que ayuda en el tratamiento de la infección y la sepsis. En individuos sanos, las concentraciones séricas de PCT están por debajo de 0.1 ng/ml. En respuesta a una infección bacteriana, los patrones moleculares asociados a daños (DAMPs) y los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) estimulan las células para producir PCT, lo que da como resultado un aumento significativo de las concentraciones séricas(57).

Las elevaciones de PCT no son tan específicas para la infección como se creyó inicialmente. Este biomarcador puede estar elevado en una serie de trastornos en ausencia de infección, especialmente en situaciones de estrés masivo, como en traumas graves o cirugías, o tras un shock cardiaco. Esta es la razón por la que el poder de PCT para discriminar entre sepsis e inflamación estéril, es mayor en pacientes con enfermedades médicas que en pacientes quirúrgicos. Además, existen otras causas diferentes a la inflamación sistémica bacteriana que producen aumento de PCT: estrés en el parto en recién nacidos, golpe de calor, enfermedad aguda de injerto contra huésped, diferentes tratamientos de inmunoterapia y algunas enfermedades autoinmunes (Kawasaki) y síndromes paraneoplásicos(59,63).

Son numerosos los estudios realizados analizando el valor de la PCT tanto en el diagnóstico como en el pronóstico de la sepsis, utilizándose incluso el término aclaramiento de PCT como valor pronóstico. En modelos animales de sepsis, se observa un aumento de la PCT en 3-6 horas, alcanzando un máximo después de 6-8 horas(53). En este sentido, los estudios han objetivado una mejora significativa en el aclaramiento de PCT en supervivientes en comparación con los no sobrevivientes tanto en sepsis como en shock séptico(65-69). Por lo tanto, sugiriendo que la



eliminación de PCT podría ser indicativa del resultado del paciente, las determinaciones de PCT seriadas durante la hospitalización podrían ayudar en la planificación del tratamiento para mejorar el resultado del paciente(57).

En la última década, numerosos estudios han investigado la utilidad diagnóstica de PCT, normalmente comparándola con PCR. Inicialmente, PCT fue, como era de esperar, más sensible y específica que PCR para infección bacteriana entre pacientes hospitalizados(59), pero aunque ha habido decenas de estudios y metaanálisis que han comparando los dos marcadores, diferencias en las poblaciones de pacientes, en los límites utilizados, y otros factores, han impedido establecer un claro consenso(58).

El rápido aumento durante la infección y su corta vida media, hacen de la PCT un buen candidato a marcador de infección. Sin embargo, existe controversia entre los valores aislados de PCT y su correlación con la severidad de la sepsis o con la mortalidad(53,68).

Las concentraciones séricas de PCT son valiosas para monitorizar la respuesta clínica al tratamiento de la sepsis, y se ha estudiado su papel en la reducción de la terapia con antibióticos en el entorno hospitalario(70–75). PCT es un marcador de respuesta del huésped que está regulado positivamente por toxinas microbianas y ciertos mediadores proinflamatorios (por ejemplo IL-1, TNF- α e IL-6) y disminuye progresivamente durante la recuperación. La expresión de PCT es atenuada por las citoquinas típicamente liberadas en respuesta a una infección viral (por ejemplo, IFN- γ); por lo que una PCT elevada es típicamente indicativa de una infección bacteriana(65). Sin embargo, para diagnosticar infecciones bacterianas invasivas y evaluar la gravedad, los niveles de PCT aislados, no parecen ser suficientes.

Debido a la posible complicación en el diagnóstico de la sepsis y el desafío de diferenciar entre los casos de infección microbiana y no microbiana, es poco probable que un solo biomarcador sirva como una herramienta efectiva de diagnóstico. Una combinación de biomarcadores podría ser más funcional en el caso de la aplicación clínica, pero esto puede requerir una mayor investigación en diversos aspectos(70).

En conclusión, el uso de PCT, como cualquier otro biomarcador, debe considerarse dentro del contexto clínico y debe tener en cuenta todos los factores relacionados con el paciente y la terapia, que pueden interferir en los resultados de la misma.

Lactato

Los niveles séricos de lactato pueden reflejar hipoperfusión tisular y metabolismo anaeróbico en sepsis grave y shock séptico. A nivel celular, la producción de energía depende del metabolismo de la glucosa y el oxígeno. La glucólisis convierte la glucosa en piruvato y produce 2 trifosfatos de adenosina (ATP), molécula fundamental para la obtención de energía celular. El piruvato posteriormente entra en el ciclo de Krebs, donde produce más ATP. Sin embargo, en situaciones de hipoxia celular, el piruvato se convierte en lactato(59).

Comúnmente se supone que los niveles de lactato aumentan en pacientes con sepsis porque la disminución de la perfusión tisular produce órganos hipóxicos, que han de recurrir a la glucólisis anaeróbica. Existe suficiente evidencia en la sepsis de la presencia de compromiso vascular, ya sea debido a lesión endotelial, coagulación intravascular diseminada o hipotensión. Sin embargo, hay otras explicaciones para el aumento de lactato en la sepsis(58).



El lactato es producido constantemente por glóbulos rojos (que carecen de mitocondrias) y por algunos tejidos con altas tasas de glucólisis, incluso cuando la perfusión tisular no está comprometida. El hígado convierte gran parte de este lactato en glucosa y oxida el resto. Por lo tanto, la disfunción hepática asociada a la sepsis puede dar como resultado una depuración del lactato deteriorada. La inflamación sistémica también induce un aumento de la glicólisis anaeróbica debido a que la mayor tasa de metabolismo de la glucosa en el tejido lesionado a menudo excede la capacidad oxidativa de las mitocondrias. Finalmente, los tejidos de los pacientes con sepsis parecen adquirir discreta disfunción mitocondrial, debido a algunos mecanismos aún desconocidos(58).

El valor diagnóstico y pronóstico del lactato en pacientes sépticos ha sido bien documentado en el contexto de los servicios de urgencias, unidades de cuidados intensivos o en el paciente politraumatizado. Niveles elevados de lactato están fuertemente asociados a mal pronóstico y alta mortalidad. De hecho, las directrices internacionales lo incluyeron como criterio diagnóstico en la definición de 2001 y posteriormente se fijó un nivel de lactato > 2 mmol/l como uno de los criterios de sepsis grave y un nivel de lactato > 4 como definitorio de shock séptico. Sin embargo, los criterios se han vuelto más estrictos en las definiciones recientemente publicadas de Sepsis-3. Los pacientes con shock séptico pueden identificarse con un nivel de lactato > 2 mmol/l después de una reanimación con líquidos adecuada(61).

Además, las mediciones seriadas de lactato pueden ser útiles para monitorizar la efectividad del tratamiento en diversas intervenciones terapéuticas y, por lo tanto, se recomiendan como parte de los paquetes de manejo de la sepsis. Se ha demostrado que la monitorización del aclaramiento de lactato es un predictor útil de morbilidad y mortalidad(76). Los pacientes con una disminución en un nivel de lactato inicialmente

elevado dentro de las 24 horas tienen resultados significativamente mejores que los pacientes cuyo lactato permanece elevado(61).

Las determinaciones de lactato con objetivo diagnóstico y pronóstico, al igual que la del resto de biomarcadores, precisa de una valoración global en el contexto clínico y la situación del paciente. Niveles elevados de lactato se pueden observar en una amplia variedad de patologías, como el paro cardíaco, traumatismos, convulsiones o actividad muscular excesiva. Además, el lactato parece no ser tan sensible como se creía inicialmente, puesto que hay estudios en los que pacientes con shock séptico y niveles bajos de lactato presentaban igual mortalidad que los que sí los presentaban. Las razones por las cuales algunos pacientes tienen niveles elevados de lactato en comparación con otros no se conocen bien(61).

d) Biomarcadores emergentes

N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (Nt-proBNP)

El péptido natriurético cerebral (BNP), una neurohormona cardíaca, y su producto inactivo por escisión del fragmento N-terminal (NT-proBNP) se secretan en sangre en respuesta a la dilatación de la pared auricular o ventricular o en casos de isquemia miocárdica. La vida media de BNP es de aproximadamente 20 minutos, y es por ello que se determina el NT-proBNP cuya vida media es más larga (1-2 horas)(77).

Fisiológicamente, BNP promueve la natriuresis y diuresis, y también realiza acciones vasodilatadoras a través del antagonismo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Como prueba de diagnóstico, BNP es un marcador preciso para la disfunción ventricular izquierda de diferentes causas, y niveles elevados de BNP en plasma están asociados con múltiples parámetros ecocardiográficos de la disfunción sistólica y diastólica(78).



Una de las manifestaciones más importantes del shock séptico es la disfunción miocárdica(61). Esta depresión miocárdica causa la ausencia de suministro de oxígeno apropiado a los tejidos periféricos y la mortalidad celular consecuente. La disfunción sistólica temprana ha sido identificada en estos pacientes y parece estar relacionada con la mortalidad. Diversos estudios invasivos, con mediciones hemodinámicas, han demostrado que la incapacidad de dilatar el ventrículo izquierdo en la fase aguda y por tanto disminuir la FEVI, está relacionada con una mayor mortalidad(78).

Un estudio que valoró el papel del NT-proBNP en pacientes sépticos, determinó que mecanismos secundarios a mediadores inflamatorios o de activación neurohormonal (no por estrés de la pared cardíaca) podrían estar involucrados en la regulación positiva inicial de la secreción de BNP y NT-proBNP, mientras que la disfunción cardíaca podría contribuir a la persistencia de niveles elevados(79).

Posteriormente, un metaanálisis que evaluó el valor pronóstico de NT-proBNP y BNP en la sepsis(77) concluyó que niveles elevados de ambos podrían ser un potente predictor de mortalidad en estos pacientes. La determinación de NT-proBNP representa un método rápido y relativamente de bajo coste, que puede mejorar la predicción de mortalidad en la septicemia. Las variaciones en las concentraciones diarias de BNP no se han relacionado bien con los resultados; sin embargo, la elevación temprana de BNP puede ser de valor clínico en la predicción de la mortalidad(80).

El NT-proBNP ha sido comparado con otros biomarcadores miocárdicos como el ANP (Péptido Natriurético Atrial), pro-ANP (81,82) y Troponina, todos ellos relacionados sobre todo con el pronóstico en la sepsis(61), siendo el BNP el que presenta mayor

valor pronóstico en los pacientes sépticos(83). Así mismo se ha comparado su valor pronóstico frente a escalas médicas como el MEDS(84), resultando superior el valor pronóstico de NT-proBNP.

Mid-Regional-Proadrenomedullin (MR-proADM)

La adrenomedulina (ADM) es un péptido de 52 aminoácidos, aislado por primera vez en 1993 de un feocromocitoma humano. Pertenece a la superfamilia de péptidos de calcitonina junto a PCT(61). La síntesis de ADM se distribuye ampliamente en los tejidos, incluyendo hueso, corteza suprarrenal, riñón, pulmón, vasos sanguíneos, corazón, tejido adiposo, pituitaria anterior, tálamo e hipotálamo. Sus efectos biológicos fundamentales incluyen vasodilatación, inotropismo positivo, diurético, natriurético, broncodilatador, inhibidor de la secreción de insulina, inhibidor de aldosterona e inhibidor de la hormona adrenocorticotropa (ACTH)(85).

Constituye uno de los agentes vasodilatadores más potentes con actividad inmunomoduladora y algunas propiedades metabólicas, pero además, posee actividad bactericida, participando en el mecanismo de defensa del organismo ante la invasión bacteriana, tanto por gérmenes Gram positivos, Gram negativos o incluso *Candida albicans*(85,86).

Consecuencia de estas actividades, el nivel sérico de ADM aumenta en pacientes con sepsis, no siendo específico de esta patología, puesto que aumenta también en otras enfermedades como la hipertensión, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, cirrosis y cáncer(85). Los mecanismos de secreción de ADM se relacionan en gran parte con los efectos de la estimulación por lipopolisacáridos (LPS), jugando un papel importante en iniciar la respuesta hiperdinámica durante las primeras etapas de la sepsis polimicrobiana(87).



La cuantificación de ADM puede ser útil en el diagnóstico y control de la sepsis, así como en la valoración pronóstica. Desafortunadamente, ADM se elimina rápidamente de la circulación (aproximadamente 22 minutos) y por lo tanto su medición fiable es compleja. Recientemente, el fragmento medio-regional más estable de proadrenomedulina (MR-proADM), que refleja directamente los niveles del péptido activo ADM, se identificó en plasma de pacientes con shock séptico(88). MR-proADM es un fragmento de 48 aminoácidos que se divide de la molécula final de proADM en una proporción de 1:1 con ADM. Es irrelevante clínicamente, pero representa los niveles y la actividad de ADM y su vida media es más larga (varias horas) y sus concentraciones plasmáticas pueden ser determinadas en la práctica clínica(85).

Existen publicaciones limitadas sobre la utilidad de MR-proADM en el diagnóstico y pronóstico de la sepsis, y éstas han sido más valiosas para las infecciones y la sepsis de origen pulmonar(85,86,88,89). Varios estudios hacen referencia a la combinación de MR-proADM con otros biomarcadores, algunos de ellos usados convencionalmente, como PCR y PCT(90), y junto a escalas clínicas(91), tanto con valor diagnóstico como pronóstico.

El estudio TRIAGE recientemente publicado, es un estudio de cohorte multinacional, observacional y prospectivo, realizado en pacientes médicos atendidos en los servicios de Urgencias de 3 hospitales de atención terciaria con un total de 7,132 pacientes incluidos(92). Se analizaron biomarcadores de tres vías biológicas diferentes: MR-proADM, copeptina y PCT, y el objetivo primario fue la mortalidad a los 30 días y los objetivos secundarios, la admisión en UCI en 30 días y la adecuación de prioridad en el triage. La combinación de información clínica al ingreso junto a los resultados de biomarcadores en sangre, permitió la estratificación temprana del riesgo de pacientes de forma individual. Este gran estudio internacional encontró una

alta precisión para predecir resultados adversos y tratamiento de alta prioridad, midiendo los biomarcadores iniciales, siendo MR-proADM el mejor biomarcador, especialmente para la predicción de mortalidad(93).

En el caso de la sepsis, los niveles iniciales de MR-proADM ayudan en el diagnóstico de origen infeccioso de pacientes con SIRS y disfunción orgánica, y además, niveles evolutivos de MR-proADM (su determinación en el 2 ° y 5 ° días de ingreso) ayudan a determinar el riesgo de mortalidad, mejor que otros biomarcadores como PCR y PCT, en pacientes con sepsis grave ingresados en la UCI(85). Además se ha objetivado que en pacientes con sepsis y gravedad moderada, determinada por escalas clínicas como el SOFA, la MR-proADM presenta mayor capacidad que otros biomarcadores para valorar el pronóstico(94).

En pacientes ingresados en el servicio de Urgencias con sepsis, sepsis grave, o shock séptico, la evaluación de ADM en plasma está fuertemente asociada con la gravedad de la enfermedad, el requerimiento de vasopresores y la mortalidad a los 28 días(87). Diversos estudios han puesto de manifiesto la capacidad pronóstica de MR-proADM, igualándola a escalas clínicas de gravedad como el SOFA, APACHE II y SAPS II, en pacientes ingresados en UCI, y siendo superior a otros biomarcadores clásicos como PCR, PCT o copeptina(95,96).

Receptor Expressed on Myeloid cells-1 (sTREM-1)

TREM-1 es una glicoproteína de membrana, miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas, expresada en la superficie de neutrófilos, monocitos maduros y macrófagos, que participa en la señalización de la respuesta inflamatoria durante la infección. TREM-1 se regula positivamente en la superficie celular en presencia de



bacterias y hongos, pero no se expresa marcadamente en una respuesta inflamatoria no infecciosa(57).

La regulación positiva de TREM-1 da como resultado la activación de la cascada intracelular que conduce a la expresión de IL-1, IL-8, TNF- α , al aumento de la desgranulación de neutrófilos y al estallido oxidativo. Al mismo tiempo, se disminuye la expresión de IL-10 (citoquinas antiinflamatoria)(53).

sTREM-1 (forma soluble de TREM-1) ha sido detectada, mediante ELISA usando kits comerciales de inmunoensayo, en fluidos biológicos (sangre, líquido de lavado bronco-alveolar, líquido pleural, orina y líquido cefalorraquídeo) de pacientes y animales que padecen variedad de infecciones, y a menudo se correlaciona con la gravedad y pronóstico de la enfermedad(56). Parece que niveles elevados de sTREM-1, medidos en el sitio de la infección, son altamente predictivos de infección bacteriana. Sin embargo, demuestra baja sensibilidad como marcador biológico de infección en el tracto urinario(55). Estudios experimentales también han sugerido que sTREM-1 es un factor patogénico importante de la disfunción orgánica y la inhibición de la vía sTREM-1 produce efectos beneficiosos en sepsis y modelos de shock hemorrágico(64). Niveles plasmáticos de la forma soluble de TREM-1 (sTREM-1) superiores a 60 ng/ml resultaron más precisos que cualquier otro hallazgo clínico o de laboratorio para indicar infección(57).

En el estudio de Gibot et al.(97) realizado en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos con sospecha de infección, los niveles plasmáticos de sTREM-1 tenían mayor valor discriminativo para diferenciar SIRS, sepsis, sepsis grave y shock séptico, con un AUROC de 0,97, que PCT (AUROC 0,85) y PCR (AUROC 0,77), algo que también se refleja en estudios posteriores(97,98). No obstante, un metaanálisis

posterior que incluía once estudios, demostró que el sTREM-1 plasmático, cuando se usa individualmente, no era suficiente para diferenciar sepsis de SIRS(99,100).

El valor pronóstico de sTREM-1 en pacientes sépticos se ha estudiado ampliamente, observando niveles plasmáticos de sTREM-1 más elevados en pacientes que no sobrevivían en relación con los supervivientes, sobre todo por una disminución en el aclaramiento plasmático en los de peor pronóstico(64). En un estudio reciente, sTREM-1 resultó ser el mejor biomarcador pronóstico entre los evaluados, incluida la PCT, aunque la escala pronóstica SAPS II superaba a sTREM-1 con respecto a la predicción de la supervivencia en UCI(101). La utilidad de sTREM-1 como biomarcador requiere una mayor evaluación en entornos clínicos, ya sea medido sólo o en combinación con otros biomarcadores(59).

Lypopolissaccharide Binding Protein (LBP)

La proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP) es un reactivo de fase aguda, sintetizado en el hígado, células epiteliales respiratorias y otros tipos celulares(102), que se une al lipopolisacárido (LPS) de bacterias Gram-negativas para formar un complejo LPS-LBP. El complejo LPS-LBP se une a CD14 y a receptores *Toll-like* (TLR) para iniciar la transducción de señales a nivel celular. En humanos, LBP está presente constitutivamente en suero a una concentración de 5 a 10 $\mu\text{g/ml}$, y los niveles aumentan durante la reacción de fase aguda, alcanzando niveles máximos de hasta 200 $\mu\text{g/ml}$.

Inicialmente se pensó que LBP podría ser un marcador útil de infección y un posible marcador de gravedad y pronóstico. Sin embargo, esto no se ha confirmado en estudios más recientes, en los que parece ser un marcador bastante inespecífico para la respuesta inflamatoria(103). Las concentraciones de LBP no distinguen entre



infecciones Gram-positivas y Gram-negativas, y la correlación de las concentraciones de LBP con la gravedad de la enfermedad y el resultado fue débil en comparación con otros marcadores(63).

Los niveles de LPS y LBP se ven afectados por la administración de antibióticos, y generalmente no se correlacionan con el curso clínico, por lo que es de uso limitado como biomarcador de sepsis(59). Un metaanálisis reciente objetivó una baja sensibilidad y especificidad de LBP como marcador de sepsis, concluyendo que no está recomendado su uso clínico como biomarcador único(103).

Pentraxina 3 (PTX-3)

Las pentraxinas son una superfamilia de proteínas involucradas en respuestas inmunológicas agudas. Actúan como receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), interactuando con componentes de virus, hongos y bacterias. La pentraxina larga 3 (PTX3), PCR y amiloide sérico P (SAP) son los miembros clave de la superfamilia de pentraxinas. Aunque las pentraxinas largas (PTX3) y cortas (PCR y SAP) comparten secuencias comunes, están codificados por diferentes genes y están regulados de forma diferente(104).

La producción de PTX-3 es fuertemente inducida por citoquinas como la IL-1, TNF- α y agonistas del receptor TLR, y se expresa en varias células, como células dendríticas, monocitos, células endoteliales o neutrófilos, durante los procesos inflamatorios.(105) Se une a patrones específicos de hongos, bacterias y virus e induce fagocitosis por su unión al componente del complemento C1q(104). PTX3 es apenas detectable en sujetos sanos con una concentración ≤ 2 ng/ml. Bajo condiciones inflamatorias, los niveles plasmáticos de PTX3 aumentan rápidamente para alcanzar un nivel máximo de 200-800 ng/ml en 6 - 8 horas(106).

En pacientes febriles atendidos en los servicios de Urgencias, los niveles de PTX3 fueron significativamente mayores en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos o intermedios que en pacientes remitidos a salas normales(63). Un estudio reciente que determinó el valor diagnóstico de la PTX-3 en pacientes con sepsis y shock séptico según los últimos criterios diagnósticos (Sepsis-3), reveló una adecuada discriminación de sepsis y shock séptico mediante mediciones seriadas de los niveles plasmáticos de PTX-3 durante el ingreso en UCI. Además, PTX-3 se correlacionó con la gravedad de la enfermedad y el grado de disfunción orgánica, evaluadas mediante escalas clínicas como el SOFA(105).

Los estudios que han evaluado los niveles de PTX3 varían según los tipos de poblaciones de pacientes estudiados, las condiciones basales de los pacientes, y los métodos usados para medir PTX3. PTX3 en el diagnóstico de sepsis no parece ser superior a otros biomarcadores, como PCR y PCT, pero sí que parece ser un marcador pronóstico prometedor en pacientes críticamente enfermos(107).

Su poder pronóstico ha sido estudiado en pacientes con bacteriemia, demostrando ser un marcador sensible y específico de pronóstico, de forma independiente, siendo un indicador más específico de enfermedad grave que el otro miembro de la superfamilia de pentraxinas, la PCR(104). La medición de PTX3 puede ofrecer nuevas oportunidades para la estratificación precoz de pacientes con bacteriemia según su pronóstico, con el objetivo de guiar las intervenciones terapéuticas. En pacientes con sepsis grave y shock séptico, altos niveles de PTX3 circulante, mantenidos durante los primeros días desde el inicio de la sepsis, se asociaron con mayor mortalidad; además, PTX3 está correlacionada con la gravedad de la sepsis y con la disfunción de la coagulación asociada a la misma(63,106).



Niveles elevados de PTX3 en plasma, al igual que niveles elevados de PCT pueden usarse como marcadores pronósticos en pacientes con sospecha de infección atendidos en los servicios de urgencias. Ambos biomarcadores aparecieron como predictores independientes de sepsis grave entre los días 0 y 28, y de mortalidad a los 28 días del ingreso, en el estudio prospectivo llevado a cabo por Raija et al.(108).

Presepsina

Presepsina, también llamada cluster soluble de diferenciación subtipo 14 (sCD14-ST), es una proteína de 13 kDa, resultado de la fragmentación de CD14. CD14 es un receptor de alta afinidad para complejos de lipopolisacáridos (LPS) y proteínas de unión a LPS (LPB). Se trata de una glicoproteína multifunción de superficie celular expresada en varias células, incluidos monocitos, macrófagos, neutrófilos y células B.(109) El complejo LPS-LBP-CD14 se libera a la circulación mediante la eliminación de CD14 de la membrana celular, produciendo CD14 soluble (sCD14), que también es secretado directamente por los hepatocitos. Durante la inflamación, la proteasa del plasma genera fragmentos, y el fragmento N-Terminal de 64 aminoácidos, constituye el subtipo sCD14 (sCD14-ST), que se ha renombrado presepsina(110).

Algunos estudios han valorado la relación entre sCD14 y sepsis mostrando que el nivel de sCD14 aumenta significativamente en pacientes con sepsis y shock séptico en comparación con personas sanas, y el cambio se relacionó significativamente con la gravedad y el pronóstico de la enfermedad. La especificidad de sCD14 es pobre, ya que el nivel de sCD14 aumenta significativamente en pacientes con enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, cifras de glucemia elevadas y otras patologías diferentes a la sepsis(111).

La presepsina se eleva significativamente en la sangre de pacientes con sepsis, comenzando a aumentar a las 2 horas y alcanzando su pico máximo 3 h después de la infección. Al usar la quimioluminiscencia enzimática de inmunoensayo como herramienta de detección, el resultado puede estar disponible en una hora y media. Esta característica iría a favor de la presepsina como un buen biomarcador para la sepsis durante la etapa temprana de la misma(112).

Los resultados de varios de los primeros estudios fueron alentadores, dando un valor diagnóstico a la presepsina superior a la procalcitonina (PCT)(113) y proteína C reactiva (PCR)(114), algo que no se objetivó de forma significativa en varios metaanálisis realizados recientemente, que concluyen que su determinación de forma aislada no puede ser considerada como única prueba definitiva para el diagnóstico de sepsis, aunque podría resultar útil su determinación en combinación con otros biomarcadores más sensibles(109,110,112).

Son varios los estudios que también han estudiado el valor pronóstico de la presepsina en la sepsis, siendo la mortalidad a 90 días mayor en pacientes con niveles de presepsina elevados, respecto a niveles más bajos (75% Vs 42%)(111). Los primeros estudios mostraron mejor valor pronóstico de la presepsina frente a IL-6, PCR y PCT en la evaluación el riesgo de muerte dentro de los 30 días posteriores al inicio de la sepsis(111,115).

El gran valor pronóstico de la presepsina ha quedado reflejado en un metaanálisis reciente en el que los niveles de presepsina del primer día tuvieron un valor pronóstico para predecir mortalidad en pacientes adultos con sepsis, especialmente para predecir la mortalidad intrahospitalaria o a los 30 días, independientemente de la gravedad de la sepsis(116).



Soluble urokinase-type Plasminogen Receptor (suPAR)

El receptor activador del plasminógeno de tipo uroquinasa soluble (suPAR) o CD87 se identificó en 1991 y es un receptor ampliamente utilizado durante la respuesta inflamatoria. El activador del plasminógeno tipo uroquinasa está presente en muchos tipos celulares, incluidos monocitos y macrófagos, y está involucrado en la migración de células inflamatorias del torrente sanguíneo a los tejidos. Se escinde de la superficie de la célula durante los periodos de inflamación, produciendo su forma soluble, suPAR, que se puede medir en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR)(55,100).

Su expresión genética está bajo control de factores inmunes e inflamatorios, como productos bacterianos (LPS), citoquinas (IFN-gamma, TNF-alfa, IL-1-beta) y factores de crecimiento (FGF-2 (fibroblastic growth factor), VEGF (vascular endotelial growth factor), TGF-beta (transforming growth factor), EGF (epidermal growth factor))(56), y participa en diversas funciones inmunológicas, que incluyen adhesión celular, migración, quimiotaxis, proteólisis, activación inmune, remodelación de tejidos, invasión y transducción de señales(63,100). No es un biomarcador de la bacteriemia o sepsis, pudiendo estar elevado en otras enfermedades como en quemaduras, enfermedades reumáticas o tumorales(59).

Las mediciones se pueden obtener a través de kits comerciales y su determinación se incluye en análisis múltiples junto a otras citoquinas. De los estudios observacionales existentes, se concluye que suPAR tiene un valor limitado como prueba diagnóstica en comparación con PCR y PCT(117), y su valor clínico parece asociado a su capacidad para identificar pacientes en riesgo, siendo más bien un marcador de la gravedad de la enfermedad(63). Esta capacidad podría ser útil para

guiar el tratamiento antibiótico en pacientes con sepsis, aunque en la actualidad no existe un claro consenso de su utilidad para este fin(55,56).

Un metaanálisis reciente mostró que suPAR aporta peor discriminación entre SRIS y sepsis que otros biomarcadores como PCT, STREM-1 y presepsina(118). Sin embargo, se ha demostrado ampliamente que suPAR se correlaciona con la morbilidad y el desenlace, apoyando su valor como biomarcador pronóstico en varias cohortes de pacientes infectados(117,119). En un estudio prospectivo de 543 pacientes con enfermedad aguda, los niveles de suPAR se asociaron significativamente con la mortalidad a 30 días y 90 días tras ajustar por edad, PCR e índice de comorbilidad de Charlson. En una revisión sistemática reciente, suPAR fue superior a otros biomarcadores, incluidos PCR, PCT y sTREM-1 para predecir pronóstico(59,120).

En un estudio prospectivo de 2014, se encontró que las concentraciones séricas seriadas de suPAR eran más altas en pacientes adultos en la UCI con disfunción orgánica, específicamente en aquellos que requerían soporte vasopresor o ventilación mecánica. Este estudio también demostró niveles de suPAR en el momento de la admisión significativamente más altos en los no sobrevivientes en comparación con los supervivientes, proporcionando un mayor apoyo para la utilidad pronóstica de suPAR. Estos investigadores concluyeron que el mejor valor de corte para predecir la admisión en UCI y la mortalidad a los 28 días fue de 6,2 ng/ml en la población total y de 10,2 ng/ml en los pacientes con sepsis(55).

CD64

Expresado en neutrófilos y monocitos, CD64 es un receptor de inmunoglobulina de alta afinidad que media la fagocitosis de las bacterias. La expresión de CD64 es baja



al inicio del proceso agudo, pero una vez se activa con citoquinas proinflamatorias, se regula rápidamente hasta niveles 10 veces mayores, por lo que constituye un potencial biomarcador de sepsis(55).

El nivel de CD64 aumenta inicialmente a las 2 horas de la agresión, llegando a niveles máximos en aproximadamente 6 horas, para posteriormente a la retirada del estímulo, disminuir en un intervalo de 48 horas. Es por estas características que es un biomarcador potencialmente atractivo para la sepsis(53).

Una serie de revisiones han resumido la capacidad de CD64 expresado en neutrófilos para discriminar entre pacientes críticamente enfermos infectados y no infectados, encontrando sistemáticamente un buen rendimiento diagnóstico, con áreas bajo la curva (AUROC) que van desde 0.92 a 0,95. Un metaanálisis en el que se incluían 26 estudios, encontró una sensibilidad y especificidad medias de 0,76 (95% IC 0.74-0.78) y 0.85 (IC 95% 0.83-0.86) respectivamente, aunque los datos deben ser interpretados con cautela debido a la gran heterogeneidad de la muestra (se incluían desde recién nacidos hasta adultos, áreas de UCI, Urgencias y salas generales, y pacientes con infecciones y sepsis con diferentes criterios diagnósticos). Además, su utilidad clínica se ve obstaculizada por el uso costoso y lento de la citometría de flujo necesaria para su análisis(53).

La expresión de CD64 se ha evaluado en infecciones bacterianas y no bacterianas, así como estados inflamatorios no infecciosos. En infección bacteriana, se ha constatado un aumento en el número o la densidad de los antígenos CD64, así como un mayor porcentaje de neutrófilos que expresan CD64. La expresión de CD64 también aumenta en pacientes que tienen afecciones sistémicas inflamatorias no

infecciosas, como la crisis drepanocítica y en enfermedades inflamatorias localizadas, como en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide(61).

Varios estudios han demostrado que la expresión de CD64 es relativamente específica para la infección bacteriana y, por lo tanto, puede tener utilidad diagnóstica para la sepsis. Posteriormente se ha encontrado que la expresión de CD64 aumenta significativamente en pacientes sépticos de UCI, cuando se compara con controles sanos, y que los niveles más altos se correlacionaron con un empeoramiento de la gravedad de la sepsis según la valoración al ingreso de escalas clínicas como el APACHE-II. Aunque la literatura sobre la utilidad pronóstica de los neutrófilos CD64 no es extensa, CD64 sigue siendo un candidato prometedor, dado su potencial para cumplir funciones diagnósticas y pronósticas(55,121,122).

IL-27

IL-27 es una citoquina producida por las células presentadoras de antígeno después de la exposición a productos microbianos y estímulos inflamatorios. Se identificó como un biomarcador candidato para el diagnóstico de sepsis a través de estudios en niños críticamente enfermos, en los que se demostró su capacidad predictiva para diferenciar niños con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) secundaria a infección bacteriana de niños con SIRS de causa no infecciosa(123).

Estos estudios iniciales demostraron que una concentración sérica de IL-27 > 5 ng/ml tenía una especificidad >90% y un buen valor predictivo positivo para identificar niños críticamente enfermos con infección bacteriana confirmada por laboratorio. Además, IL-27 superó a la procalcitonina (PCT) en esta cohorte, y un árbol de decisión que combinó IL-27 y PCT funcionó mejor que cualquiera de los biomarcadores de forma aislada(55,124).



Estudios posteriores probaron la utilidad diagnóstica de IL-27 en adultos con sepsis, si bien en éstos no funcionó tan bien como lo hizo en niños. No obstante, una combinación de IL-27 y PCT mejoró la capacidad de ambos biomarcadores para identificar pacientes con sepsis de origen extrapulmonar(123,125).

Copeptina

La copeptina es un glucopéptido de 39 aminoácidos cosintetizado con vasopresina, en respuesta a cambios osmóticos y hemodinámicos. Se degrada lentamente y en individuos sanos los valores normales de copeptina oscilan entre 1.70 y 11.25 pmol/l. Su papel aún no se conoce; sin embargo, se usa en la evaluación de rutina en lugar de vasopresina, debido a sus niveles más estables en plasma y suero(126,127).

Se ha relacionado a la copeptina con el diagnóstico de diabetes insípida y con el pronóstico en la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (127); y en el caso de la sepsis, se han observado aumentos relevantes en la secreción de copeptina y vasopresina, se cree que siendo parcialmente responsables de la incapacidad de restablecer el tono vascular correcto tras el daño producido por el shock séptico(126).

Resultados relacionados con el potencial diagnóstico de la copeptina muestran que este biomarcador es capaz de estratificar la gravedad de la enfermedad, en particular en el subgrupo de pacientes con shock séptico. También ha sido más ampliamente estudiado en pacientes con neumonía y sobre todo asociada a ventilación mecánica (128), observando que los niveles de copeptina aumentan progresivamente a medida que aumenta la gravedad de la sepsis en este grupo de pacientes, siendo predictor independiente de mortalidad en esta condición.

Como marcador pronóstico, concentraciones más bajas de coceptina al ingreso están relacionadas con una menor mortalidad (128), si bien, a diferencia de PCT, la monitorización de coceptina no es estadísticamente significativa en el control de la evolución en pacientes sépticos(126).

Micro-RNA (miRNA; miR)

Los microRNA (miRNA; miR) son un grupo de pequeñas moléculas de ARN (20-24 nucleótidos) que no codifican proteínas, pero regulan la expresión génica que media los procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Son ubicuos y abundan en el pulmón, hígado y riñón(56).

El papel de los miRNAs en el SIRS sigue sin estar claro, aunque muchas citoquinas inflamatorias, mediadores y sus reguladores son objetivos de los miRNA. Aproximadamente se han identificado unos 100-200 miRNAs en sangre humana en situaciones de salud y enfermedad, y estudios previos sugieren que miRNAs exógenos pueden ser detectados por los receptores del tipo TLR como potenciales DAMP que conducen a señales inflamatorias(129). Estas moléculas, detectables en sangre, pueden tener un papel diagnóstico o pronóstico en diversas patologías, incluida la sepsis(61).

Algunas estrategias de investigación reconocen los genes diana de miRNAs identificados previamente (a través de una selección del genoma o de estudios previos en animales) y controlan los niveles séricos de las proteínas diana. Otros estudios miden directamente los niveles séricos de los propios miRNA. Varios miRNAs y/o sus proteínas diana se han identificado como indicativos de enfermedad o gravedad para la sepsis(55).



El espectro de miRNAs inicialmente liberado en sangre en pacientes con shock séptico es diferente de los liberados en pacientes sanos. Los tres miRNAs más disregulados son miR-150, miR-182, miR-342-5p; miR-150 interfiere con el desarrollo de una respuesta inmune por linfocitos y, por lo tanto, podría ser un candidato potencial como un marcador de diagnóstico y/o pronóstico temprano(56). Se ha demostrado que los niveles plasmáticos de miR-150 se correlacionan con los de TNF- α , IL-10 e IL-18, que son importantes marcadores de respuesta inmune. Más específicamente, la proporción de miR-150/IL-18 ha sido sugerido como un indicador útil en la sepsis. Una expresión aumentada de miR-150 se ha demostrado en el plasma de pacientes con shock séptico, siendo un predictor independiente de mortalidad(130).

Numerosos estudios han revelado que el nivel de expresión de miR-25, miR-143, miR-146a, miR-15a, miR-16, miR-126, miR-150, miR-223 y 472-5p-iso podrían diferenciar SIRS de sepsis(131). Recientemente, con las nuevas técnicas de secuenciación masiva, se ha permitido la medición simultánea de varios miR que se han asociado con alta probabilidad de mal pronóstico en pacientes con shock séptico: miR-223, miR-15a, miR-16, miR-122, miR-193 y miR-483-5p. Basado en el AUROC individual para cada miR, la predicción de muerte varió entre 0,61 (95% de intervalo de confianza (IC) 0,523-0,697) y 0,79 (IC del 95%: 0,719 a 0,861) pero alcanzó 0.953 (IC 95% 0.923-0.983) al combinar los seis parámetros(56,132).

Otros miRNAs han sido investigados para predecir complicaciones asociadas a la sepsis. Por ejemplo, miR-122 predice el desarrollo de la lesión hepática en pacientes sépticos, y miR-574-5p y miR-155 pueden predecir el desarrollo de shock séptico, inmunosupresión e insuficiencia respiratoria(131).

Además de su estabilidad, los miRNAs circulantes no se someten a modificaciones posteriores al procesamiento y tienen una estructura química menos compleja que otros biomarcadores basados en proteínas séricas. Sin embargo, existen sorprendentes variaciones entre estudios de los patrones de regulación de miRNA en las diferentes cohortes de pacientes con sepsis, que muy probablemente se deben a la falta de estandarización en la recolección de muestras, la normalización de datos y el análisis. Si estos problemas se pueden solventar, los miRNA ofrecen opciones atractivas como biomarcadores en la sepsis(61).

Un estudio reciente demuestra el beneficio de incluir miRNAs en protocolos de evaluación de enfermedades, con el fin de mejorar el manejo de la sepsis(133).

Cell free plasma DNA (ADNcf)

El ADN plasmático libre celular (ADNcf), descubierto en 1984 por Mandel and Metais(134), consiste en fragmentos de ADN de vida corta que probablemente se liberen debido a la necrosis celular o apoptosis y que se pueden cuantificar en muestras de sangre. Dado que la muerte celular es una ocurrencia común, aunque no específica, durante la sepsis, recientemente se ha explorado el ADNcf como un biomarcador diagnóstico y pronóstico para la misma(55,134). También ha sido estudiado su significado en otras patologías como los accidentes cerebrovasculares, los infartos, el cáncer o los traumatismos(57).

Los primeros estudios con ADNcf fueron en 2006, donde se demostraba que los pacientes de UCI tenían concentraciones más altas de ADNcf que los controles sanos. Además, los pacientes que desarrollaban sepsis o morían, tenían niveles significativamente más altos de ADNcf en comparación con otros procesos de enfermedad y con los pacientes que sobrevivían(55).

El estudio llevado a cabo por Hou et al.(134) mostró que el valor de ADNcf en suero podría complementar a otros biomarcadores como PCR y PCT y a valoraciones mediante escalas clínicas como APACHE II, en el diagnóstico de sepsis. Mediante la realización del estudio del AUROC, determinaron que un punto de corte de 0,385 ng/ μ l tenía una sensibilidad del 91.7% y una especificidad del 88.6% para el diagnóstico de septicemia. En segundo lugar, observaron que el aumento de ADNcf en suero era diferente según se tratara de pacientes sépticos (media de 1,426 \pm 0,863 ng/ μ l) o con SRIS (media 0,692 \pm 0,703 ng/ μ l). Un valor de ADNcf de 0,522 ng/ μ l tuvo una sensibilidad de 91.7% y una especificidad del 60.5% para un diagnóstico diferencial entre sepsis y SIRS.

En 2008, un gran estudio de Saukkonen et al.(135) demostró que los valores de ADNcf en adultos con sepsis o shock séptico fueron significativamente mayores en no sobrevivientes en comparación con los supervivientes. Sin embargo, el estudio indicó que el ADNcf en el momento de la admisión en UCI, fue solo moderadamente predictivo de mortalidad en la unidad, comparable a los sistemas de puntuación clínica estándar (MODS, SOFA, APACHE-II).

Posteriormente, Dwivedi et al.(136) demostraron que el ADNcf proporciona una alta precisión pronóstica en pacientes con sepsis grave cuando se mide mediante un método de absorbancia de luz ultravioleta (UV), en lugar del método de reacción en cadena de la polimerasa utilizado previamente. Los niveles del día 1 de ADNcf en suero fueron marcadamente más altos en adultos no sobrevivientes de sepsis grave en comparación con los supervivientes. Además, ADNcf tenía el poder predictivo más fuerte para la mortalidad en la UCI (AUROC de 0,97) en comparación con el modesto valor predictivo de los sistemas de puntuación clínica (MODS: AUROC 0,63, APACHE-II: AUROC 0,64). Estos investigadores concluyeron que se debe considerar

un valor de corte de 2,35 ng/μl, ya que sus datos arrojaron alta sensibilidad (88%) y especificidad (94%) para la mortalidad en la UCI. Además, los pacientes que fallecían tenían niveles de ADNcf persistentemente altos en comparación con los supervivientes.

En 2014, Forsblom et al.(137) analizaron prospectivamente a pacientes adultos con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y controlaron los niveles plasmáticos de ADNcf en los días 3 y 5 tras la recolección de hemocultivos, analizando mortalidad en un periodo de 90 días. Demostraron que los niveles de ADNcf eran más altos en pacientes que requerían admisión en la UCI, y además, encontraron una sensibilidad del 67% y una especificidad del 77% para la mortalidad con un nivel de ADNcf >1.99 μg/ml el día 3. Sin embargo, el ADNcf del día 5 no detectó un desenlace fatal, lo que indica un menor valor pronóstico de ADNcf en fases más avanzadas del curso de la enfermedad(55).

Un estudio posterior, realizado en pacientes con sepsis grave ingresados en UCI, aunque con limitaciones debido a un reducido número de pacientes, otorga a ADNcf mayor valor predictor de mortalidad a los 28 días que otros biomarcadores como PCT(138).

Angiopoyetina

La angiopoyetina (Ang) 1 y 2 son factores de crecimiento vascular derivados del endotelio, que juegan roles opuestos durante la sepsis. Ang-1 estabiliza el endotelio, mientras que Ang-2 facilita la pérdida de integridad endotelial y favorece la filtración vascular. Ang-2 juega un papel crucial en la inducción de la inflamación, existiendo niveles elevados circulantes en los pacientes con sepsis y disfunción multiorgánica(59).



En la sepsis, las angiopoyetinas se han asociado con fugas vasculares, inflamación y desestructuración del endotelio microvascular. Los niveles de Ang-1 y Ang-2 se han estudiado como un potencial biomarcador pronóstico en la sepsis, así como la relación entre ambos(139). Varios estudios han puesto de manifiesto que niveles bajos de Ang-1 al ingreso se asocian a un peor pronóstico y que permanece siendo un predictor significativo de mortalidad durante un período de 28 días. Los niveles de Ang-2 se correlacionaron con la gravedad de la enfermedad junto con la disfunción y lesión de órganos(57).

Los niveles de Ang-2 han demostrado diferenciar entre sepsis y sepsis grave con concentraciones que se correlacionan también con factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) e IL-6 (ambos marcadores proinflamatorios observados en la sepsis)(57). Además estudios realizados en ratones y alguna cohorte en humanos con anticuerpos neutralizantes de Ang-2, lo proponen para investigaciones futuras en el manejo de la sepsis(140).

En general, estos estudios concluyen que los niveles de Ang-1 y Ang-2 pueden ser biomarcadores potencialmente útiles en el pronóstico del paciente y una herramienta valiosa en las terapias de decisión temprana en los pacientes sépticos(57).

Pancreatic Stone Protein / Regenerating Protein (PSP/reg)

La proteína PSP, también conocida como proteína de regeneración y litostatina, es una proteína de unión a lectina, cuyos niveles sanguíneos aumentan durante la inflamación. Es una proteína producida por células acinares pancreáticas y células intestinales de Paneth, cuya función no está del todo clara. Se encuentra elevada en patologías como la pancreatitis aguda y crónica, la insuficiencia renal crónica y en neoplasias gastrointestinales, pero también se han constatado aumentos en cuadros

de sepsis, ayudando sobre todo a predecir mortalidad en pacientes con shock séptico(141). Aunque sus roles fisiológicos precisos permanecen definidos solo parcialmente, parece tener funciones de protección, promoviendo respuestas celulares proliferativas durante los procesos regenerativos de células beta y participando en la reparación epitelial. Además, se ha observado que PSP/reg se une a las células polimorfonucleares y parece inducir y/o mantener su activación, por lo que podría servir como una proteína de fase aguda(142).

Se sabe que IL-6 induce la expresión de PSP/reg y por lo tanto se puede suponer como un marcador potencial de sepsis. Sin embargo, los valores elevados observados en pacientes con shock séptico pueden no estar necesariamente en relación con la infección. Puede que estos aumentos de PSP sean debidos a la hipoperfusión tisular y/o a la respuesta inflamatoria, y que por tanto aparezcan elevados en múltiples patologías como la insuficiencia renal crónica, el cáncer gástrico, la úlcera péptica, la cirrosis o la diabetes mellitus(143).

En cuanto a su capacidad diagnóstica, son varios los estudios realizados en niños. Un estudio realizado en infecciones en neonatos otorgó a PSP/reg mayor capacidad diagnóstica respecto a la PCR(144), y la combinación de PSP/reg junto a PCT resultó la mejor combinación de biomarcadores para la detección de sepsis neonatal precoz(145). En adultos, 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 servicio de Urgencias con sospecha de infección, cuando se usó la definición Sepsis-3 en la clasificación de los pacientes(146).

El estudio realizado por Que et al. (142) en el que se midió PSP/reg en las primeras 24 horas de ingreso en la UCI, demostró su utilidad como biomarcador para identificar pacientes sépticos con mayor riesgo de muerte. En este estudio PSP/reg



funcionó mejor que PCR, PCT y citoquinas inflamatorias (IL-6 e IL-8), biomarcadores ampliamente utilizados en el diagnóstico de sepsis, aunque con menor precisión en cuanto a su capacidad pronóstica.

Mediante los estudios disponibles sabemos que una sola medición de PSP/reg se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, sin embargo, hay un largo camino a seguir antes de que este biomarcador, junto a otros, pueda implementarse en la práctica clínica(143).

e) Utilidad clínica de la combinación de biomarcadores

A lo largo de este trabajo hemos discutido varios biomarcadores que ya han sido evaluados para su uso en la sepsis. Sin embargo, los resultados de medir un solo biomarcador, en muchas ocasiones, no son concluyentes en entornos clínicos, por no tener suficiente sensibilidad y/o especificidad. Debido a esta limitación, surge el planteamiento de analizar de forma simultánea varios biomarcadores.

En teoría, la combinación de múltiples marcadores puede mejorar el valor diagnóstico y pronóstico, dado que la sepsis se compone de respuestas inmunitarias múltiples que dan lugar a cambios en las citoquinas y biomarcadores, que a su vez son reflejo de cambios en los parámetros clínicos. Sin embargo, cuál y cuántas combinaciones de biomarcadores son recomendables aún no ha sido establecido, por lo que la rentabilidad y la interpretación clínica integral debe ser evaluada(59). El enfoque en el que los marcadores del estado pro y anti-inflamatorio se combinan, es probablemente una muy buena estrategia para tener éxito en la predicción de aparición de sepsis grave(58).

En el año 2003, se introduce el *Infection Probability Score* (IPS) para evaluar la probabilidad de infección en pacientes críticamente enfermos(147). El IPS varía de 0 a 26 puntos, e incluye la temperatura corporal (0 -2 puntos), frecuencia cardíaca (0-1 puntos), frecuencia respiratoria (0 -1 puntos), recuento leucocitario (0 -3 puntos), PCR (0 -6 puntos) y la puntuación en la escala SOFA de disfunción orgánica (0 - 2 puntos). El AUROC de IPS fue 0,82 para predecir la probabilidad de infección. Pacientes con menos de 14 puntos tienen solo un 10% de riesgo de infección. La determinación de biomarcadores combinados y la inclusión de sistemas de puntuación de sepsis mostraron mejores valores de AUROC que los biomarcadores individuales(59).

Posteriormente en el año 2007, Kofoed et al.(148) utilizaron un panel de seis biomarcadores, incluidos sTREM-1, PCR, PCT, suPAR, factor inhibidor de la migración de los macrófagos (MIF) y el recuento de neutrófilos, en el que concluyeron que la precisión diagnóstica para diferenciar causas de inflamación bacterianas y no bacterianas fue significativamente mayor en la medición de varios biomarcadores simultáneamente que la de los marcadores individuales.

En 2012, Gibot et al.(149) realizaron un estudio midiendo varios biomarcadores (PCT, sTREM-1 y CD64) en pacientes de UCI no seleccionados y combinaron los resultados en un "bioscore", que demostró ser altamente diagnóstico para la sepsis. Los investigadores establecieron valores de corte individuales para PCT, sTREM-1 y el índice de neutrófilos CD64, en función de los análisis de características operativas del receptor, y demostraron una precisión diagnóstica mejorada cuando se combinaron en conjunto. Es importante destacar que el rendimiento diagnóstico del bioscore fue validado en una cohorte prospectiva independiente de pacientes de la UCI de otro centro. La combinación de bioscore demostró un AUROC de 0,95 y fue útil en más del 80% de los pacientes con respecto a un diagnóstico inmediato de sepsis o no



sepsis, lo que demuestra su destreza clínica(55). También en 2012, Dwivedi et al.(136) combinaron los niveles de ADNcf con la puntuación en la escala MODS de disfunción orgánica múltiple y niveles de proteína C, y observaron mejor poder predictivo para mortalidad en pacientes con shock séptico, en comparación con los marcadores individuales solos.

De acuerdo con esta línea de investigación, estudios transcriptómicos han identificado un grupo de genes con capacidad predictiva para la mortalidad en niños con shock séptico. Esta lista de genes facilitó el descubrimiento de biomarcadores de proteínas séricas para desarrollar el Modelo de Riesgo de Biomarcadores de Sepsis Pediátrica (PERSEVERE)(150). PERSEVERE consiste en un árbol de decisión que incorpora cinco biomarcadores de estratificación y edad para asignar una probabilidad de mortalidad en niños con shock séptico. Este modelo fue validado en estudios posteriores y ha sido actualizado recientemente a la versión PERSEVERE-XP, en la que se combinan proteínas y ARN mensajero (ARNm) como biomarcadores para estratificar el riesgo de mortalidad(151). Así mismo, este modelo también se ha adaptado para adultos con shock séptico(152). Tanto la versión pediátrica como la versión para adultos de PERSEVERE superan los sistemas de puntuación pronóstica comúnmente utilizados, basados en parámetros fisiológicos y de laboratorio.

Estos estudios proporcionan una justificación para que los investigadores consideren examinar otras combinaciones de biomarcadores, o más amplias, que puedan mejorar las capacidades de diagnóstico y pronóstico durante el acto médico.

JUSTIFICACIÓN



B. JUSTIFICACIÓN.

La sepsis continúa siendo una causa muy importante de mortalidad en los servicios de urgencias, medicina interna y en las unidades de cuidados intensivos, a pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología, diagnóstico, tratamiento antimicrobiano y manejo hemodinámico. Una de las principales causas de mortalidad de los pacientes con sepsis viene derivada del retraso diagnóstico y en el inicio del tratamiento antibiótico. Por esta razón, es necesario encontrar herramientas que permitan a los clínicos reconocer precozmente a esos pacientes, especialmente a aquellos con riesgo elevado, y así poder adoptar las medidas necesarias lo antes posible para evitar el fatal desenlace.

En la actualidad existen múltiples escalas clínicas, diagnósticas y pronósticas que predicen de forma imprecisa la evolución de los pacientes con sepsis. De todas ellas, la escala de disfunción orgánica SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*) es la más estandarizada. Sin embargo, tiene una serie de limitaciones que dificultan su uso en los departamentos de medicina interna o de urgencias. En primer lugar, los puntos de corte se establecieron por consenso en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos y se desconoce cuál puede ser su función fuera de este servicio. En segundo lugar, necesita la determinación de múltiples variables analíticas como PaO₂, recuento de plaquetas, creatinina y bilirrubina, y además, usa variables asociadas con el tratamiento (dosis de vasopresores). Esto supone un inconveniente ya que los protocolos de tratamiento varían según las instituciones, los pacientes y el tiempo. Finalmente, es una buena herramienta para predecir la mortalidad cuando se obtienen puntuaciones elevadas. Así, obtener 15 o más puntos se ha correlacionado con una mortalidad del 90%, pero no tanto cuando las puntuaciones son bajas, de tal forma que la evolución puede ser desfavorable a



pesar de indicar lo contrario. Por esta razón, sería pertinente contar con una herramienta de evaluación estandarizada para la identificación de pacientes con sepsis, especialmente los más graves, y así ayudar en la toma de decisiones clínicas y optimizar el uso de los recursos de atención médica. En consecuencia, en los últimos años han surgido una serie de biomarcadores pronósticos, como hormonas, citoquinas y proteínas relacionadas con la inflamación, que intentan identificar con mayor o menor éxito a estos pacientes de alto riesgo.

Con la realización de este trabajo se busca determinar parámetros clínicos, biomarcadores y/o el desarrollo de una herramienta diagnóstica que permitan detectar con fiabilidad aquellos pacientes con alto riesgo de mortalidad a corto y largo plazo, y que no han sido identificados con las escalas pronósticas habituales, en concreto el índice SOFA, que es actualmente la más utilizada en los centros hospitalarios y es la única aceptada dentro de los criterios actuales de la sepsis-3, para definir a los pacientes con daño orgánico y peor pronóstico.

Son muchos los datos clínicos y analíticos evaluados y descritos en la literatura, pero ninguno de ellos ha obtenido el suficiente grado de evidencia científica para desterrar o mejorar de forma clara los parámetros ofrecidos por las escalas pronósticas actuales.

En nuestro estudio se han elegido un conjunto de biomarcadores disponibles en todos los centros hospitalarios y que son de uso cotidiano como la PCR, PCT, Lactato y NT-proBNP junto a un marcador emergente, MR-proADM, el cual está dando buenos resultados pronósticos y diagnósticos, especialmente en pacientes con neumonía. Además de evaluar el impacto individual que puede tener cada uno

de ellos, es interesante estudiar el comportamiento de la combinación y como podrían mejorar de forma individual o en conjunto la escala pronóstica SOFA.

Si bien, existen numerosos trabajos que evalúan cada uno de los biomarcadores en sujetos sépticos, la mayoría de ellos han sido realizados en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, y por tanto en enfermos con un estado de gravedad elevado. Son muy pocos, los realizados en pacientes hospitalizados en servicios de medicina interna con una menor gravedad y mejor pronóstico. Por otra parte, son estos pacientes los que con mayor frecuencia ingresan en el hospital y pueden acabar en la unidad de cuidados intensivos o lo que puede ser más grave, engordando de forma irremediable las listas de mortalidad, si no se actúa de forma precoz reconociendo aquellos de alto riesgo y adoptando las medidas que sean necesarias en cada caso.



HIPÓTESIS



C. HIPÓTESIS.

Las hipótesis de nuestro trabajo se exponen a continuación:

- El valor de NT-proBNP durante las primeras 72 horas de ingreso constituye un biomarcador con elevado poder discriminativo para mortalidad intrahospitalaria, en pacientes hospitalizados con diagnóstico de sepsis en un servicio de medicina interna, con bajo riesgo evaluado mediante SOFA.
- Con la determinación de un punto de corte adecuado de NT-proBNP, se conseguirá identificar a los pacientes que van a tener un peor pronóstico.
- La puntuación obtenida mediante el diseño de un nomograma, en el que se valoran las concentraciones de PCR, de NT-proBNP, variables clínicas y la puntuación en la escala SOFA en las primeras 72 horas de ingreso, permite predecir, de forma fiable, el pronóstico de los pacientes sépticos ingresados en un servicio de medicina interna.
- Pacientes con niveles elevados de MR-proADM tienen una alta probabilidad de presentar disfunción orgánica evaluada por la escala SOFA, y mayor mortalidad a corto (durante el ingreso) y largo plazo (90 días).
- Mediante la elección de un valor como punto de corte de MR-proADM se conseguirá reconocer a los pacientes con una peor evolución.
- Se conseguirá mejorar la capacidad predictiva del SOFA añadiendo los valores de MR-proADM.

OBJETIVOS



D. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

Los objetivos de investigación específicos son los que se enumeran a continuación:

- Evaluar la capacidad predictora de mortalidad intrahospitalaria de cada uno de diferentes biomarcadores (PCR, PCT, Nt-proBNP, lactato) en pacientes ingresados por sepsis, con baja puntuación (≤ 6 puntos) en la escala pronóstica *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA), así como su comparación entre ellos.
- Determinar la capacidad predictora que tienen una serie de marcadores, tanto clínicos como analíticos de uso cotidiano, y elaborar un nomograma sencillo que permita predecir con alta fiabilidad aquellos pacientes ingresados por sepsis, con baja puntuación en la escala SOFA (≤ 6 puntos), que vayan a tener una mala evolución clínica, entendida ésta como presentar una estancia media hospitalaria prolongada (más de 15 días) o fallecer durante el ingreso.
- Establecer un punto de corte de NT-proBNP que permita predecir peor pronóstico en los pacientes hospitalizados con sepsis.
- Evaluar la capacidad de los niveles de MR-proADM para determinar la presencia de disfunción orgánica según la escala SOFA, así como para predecir la mortalidad durante la hospitalización y a largo plazo (90 días) en pacientes con sepsis, ingresados en los servicios de Medicina Interna, y su comparación con otros biomarcadores de uso cotidiano (procalcitonina (PCT), proteína C-reactiva (PCR) y lactato).



- Establecer un punto de corte de MR-proADM que permita predecir el pronóstico en los pacientes hospitalizados con sepsis.
- Mejorar la capacidad predictiva de la escala SOFA con ayuda de los valores de MR-proADM.

METODOLOGÍA



E. METODOLOGÍA UTILIZADA

a) Diseño del estudio y pacientes.

Para llevar a cabo este trabajo se realizó un estudio observacional prospectivo de los pacientes ingresados por sepsis en el Hospital Reina Sofía de Murcia con 350 camas y que presta servicio a una población de 250.000 personas. Este centro atiende a unos 1.600 casos de sepsis anuales. El comité ético local aprobó el estudio.

Se incluyeron de forma consecutiva aquellos pacientes (mayores de 14 años) que presentaran signos y síntomas compatibles con sepsis grave, de acuerdo con la definición de la “Campaña para sobrevivir a la sepsis”(11). Por lo tanto, se eligieron aquellos pacientes que tuvieron hipotensión inducida por la sepsis, lactato por encima de los límites normales del laboratorio (1,5 mmol/L), diuresis inferior a 0,5 ml/kg/h durante más de dos horas a pesar de una adecuada administración de fluidos, insuficiencia respiratoria aguda con $PaO_2/FIO_2 < 250$ en ausencia de neumonía como foco de infección, insuficiencia respiratoria aguda con $PaO_2/FIO_2 < 200$ en presencia de neumonía como foco de infección, creatinina > 2 mg/dl, bilirrubina > 4 mg/dl, plaquetas < 100.000 cels/ml o coagulopatía (INR $> 1,5$).

La hipotensión inducida por la sepsis fue definida como una presión arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg o presión arterial media (PAM) < 70 mmHg o descenso de la presión arterial sistólica > 40 mmHg o cifras de presión arterial sistólica por debajo de dos desviaciones estándar del valor normal para la edad, en ausencia de otras causas de hipotensión. La hipoperfusión inducida por la sepsis fue definida como hipotensión inducida por la sepsis, elevación de ácido láctico u oliguria. El shock séptico fue definido como la persistencia de la hipotensión a pesar de una adecuada



administración de fluidos, entendida esta como la infusión de 30 ml/kg de cristaloides.

Se recogieron variables demográficas (edad y sexo), presencia de comorbilidad (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular periférica, demencia, ictus, hemiplejía, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia renal, hepatopatía, úlcus péptico, enfermedad del tejido conectivo, neoplasia o infección por el VIH), factores predisponentes para infección (catéter vascular, sonda vesical, transfusión de hemoderivados, diálisis, úlcera de decúbito, estancia previa en una unidad de cuidados intensivos (UCI), uso de marcapasos u otros dispositivos intravasculares, e infecciones, uso de antibióticos e ingreso hospitalario en el mes previo), foco de la sepsis, presencia de bacteriemia, niveles de biomarcadores (PCR, procalcitonina, lactato, NT-proBNP, MR-proADM) y días de estancia.

La medición de NT-proBNP se realizó utilizando un inmunoanálisis quimioluminiscente tipo sándwich de un solo paso, basado en tecnología LOCI®. Los LOCI® incluyen 2 reactivos sintéticos en microesferas y un fragmento de anticuerpo monoclonal biotinilado, que reconocen un epítipo localizado en la parte N-terminal del proBNP.

La medición de MR-proADM en plasma se realizó utilizando el TRACE (tiempo de resolución de emisión de criptato extendido), tecnología que utiliza un nuevo inmunoensayo de tipo sándwich (Kryptor Compact Plus Analyzer, BRAHMS, Hennigsdorf, Alemania), cuyo límite de detección es 0.05 nmol/L.

La medición PCT se realizó por inmunoensayo electroquimioluminiscente (ECLIA) en un analizador químico (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Meylan, Francia), cuyo límite de detección es de 0.02 ng/ml.

La PCR y el lactato séricos se midieron por ensayo inmunoturbidimétrico e intensificador colorimétrico de partículas, respectivamente (e501 Module Analyzer, Roche Diagnostics, Meylan, Francia) cuyos límites de detección son de 0.15 mg/dl y 0.2 mmol/l, respectivamente.

Para calcular la gravedad de la sepsis, se utilizó la puntuación de la escala SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*). Se consideró que el paciente era de bajo riesgo si la puntuación era ≤ 6 puntos (riesgo de mortalidad del 10%)(153,154).

La inclusión de los pacientes se realizó desde el 14 de Enero al 14 de Abril de 2014. Tras firmar el consentimiento informado por parte de los pacientes o representante legal, se obtuvieron las muestras de sangre en las primeras 72 horas del ingreso.

Todos fueron monitorizados hasta los 90 días tras el alta o bien hasta el fallecimiento.

b) Análisis estadístico

Inicialmente se realizó el estudio para evaluar la capacidad pronóstica de NT-proBNP en comparación con el resto de parámetros. Los resultados se expresan como media o mediana y desviación estándar o rango intercuartílico (RIC). Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para valorar la normalidad de las variables cuantitativas. Según los casos, se utilizó la prueba χ^2 o exacta de Fisher para comparar las variables categóricas, y las pruebas T de Student o U de Mann-Whitney para comparar las variables continuas, dependiendo de la normalidad o no de la distribución de la variable estudiada.

Para evaluar el efecto de las diferentes variables en la mortalidad se usaron análisis de regresión logística binaria y regresión de Cox. La mortalidad durante la hospitalización se consideró como variable dependiente, y el NT-proBNP, la PCT, la



PCR, la comorbilidad, la insuficiencia cardiaca, los factores previos, el shock séptico, la edad y el sexo, como variables independientes. Además, se realizó un análisis de regresión logística binaria para determinar qué factores se asociaban de manera independiente a la elevación de los niveles de NT-proBNP.

Calculamos la correlación entre las variables continuas utilizando el coeficiente de correlación de Spearman. Se utilizaron las curvas ROC para determinar el área bajo la curva e identificar los mejores puntos de corte para predecir la mortalidad. Se eligió el punto de corte de NT-proBNP de 1.330 mg/dl por ser el que mayor capacidad discriminativa tuvo. Se establecieron valores de sensibilidad, especificidad, predictivos y odds ratio.

Además, se empleó el método de Kaplan-Meier para el análisis de la función de supervivencia de los pacientes con sepsis en relación con el punto de corte de NT-proBNP de 1.330 mg/dl y la prueba de log-rank para comparar ambos grupos.

Por otro lado, se realizó un análisis de regresión logística binaria para evaluar aquellos factores que se asociaron de forma independiente con la variable mal pronóstico (variable dependiente). Se consideró como mal pronóstico si la estancia media hospitalaria era prolongada, es decir, igual o superior a 15 días, o bien si el paciente fallecía durante el ingreso. En el análisis, se incluyeron aquellos factores que alcanzaron la significación estadística en el análisis univariante (PCR, NT-proBNP > 1.330 ng/ml, shock séptico y puntuación SOFA) y otros factores que podrían estar relacionados como la edad, foco de la sepsis y comorbilidad.

Posteriormente se elaboró un nomograma en el que se asignó una puntuación a aquellas variables que habían sido significativas en el análisis de regresión logística.

Para su realización se empleó el software libre R (*The R Project for Statistical Computing*). Se utilizó la librería “rms” y los comandos “lrm”, “datadist” y “nomogram”.

Por último, para valorar el valor pronóstico de MR-proADM en la sepsis se realizó un subestudio retrospectivo sobre una base prospectiva, estableciendo dos grupos, de acuerdo a si presentaron o no sepsis siguiendo la nueva definición de Sepsis-3. Por lo tanto, se consideró que los pacientes tenían sepsis si se sospechaba infección y presentaban una valoración de 2 o más puntos en la escala SOFA.

Las diferencias en las características demográficas y clínicas entre pacientes con y sin sepsis según Sepsis-3 fueron evaluadas mediante la prueba Chi-cuadrado para variables categóricas. Se usaron la prueba t de Student y la prueba U de Mann-Whitney, respectivamente para comparar variables continuas basadas en la presencia o ausencia de distribución normal.

La precisión y los valores predictivos de los biomarcadores para la presencia de daño orgánico según SOFA fueron evaluados calculando el área bajo la curva. Se buscaron puntos de corte de los diferentes biomarcadores para pronosticar de una manera más precisa tanto el daño orgánico como la mortalidad durante el ingreso y a los 90 días.

Por otro lado, los pacientes fueron censurados a 90 días desde el ingreso. Se consideró como el día 1 del análisis en las primeras 24 horas del ingreso hospitalario. Se realizó un análisis de regresión de Cox para evaluar que variables se asociaron de forma independiente con la mortalidad precoz y a los 90 días. Además, se evaluó el impacto de los biomarcadores en el tiempo medio de supervivencia utilizando las curvas de Kaplan-Meier y la prueba long-rank de Mantel-Haenszel.



Los datos se analizaron utilizando el software IBM SPSS 24.0 (SPSS, Chicago, IL). Para comparar las curvas ROC, se utilizaron el software libre "R" y la biblioteca "pROC". En todos los casos se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS



F. RESULTADOS

Las características basales de los 174 pacientes incluidos en el estudio se describen en la tabla 8.

Variable	Valor
Edad en años, media (DE)	73 (16)
Sexo femenino, n (%)	72 (41,4)
Hipertensión arterial, n (%)	125 (71,8)
Diabetes Mellitus, n (%)	71 (40,8)
Dislipidemia, n (%)	67 (38,5)
Fumador activo, n (%)	25 (14,4)
Consumo de alcohol, n (%)	23 (13,2)
Comorbilidad, n (%)	155 (89,1)
Insuficiencia cardiaca, n (%)	44 (25,3)
Demencia, n (%)	49 (26,8)
Enfermedad respiratoria crónica, n (%)	71 (40,8)
Enfermedad hepática crónica, n (%)	15 (8,6)
Insuficiencia renal crónica moderada o severa, n (%)	3 (1,7)
Tumor sólido o neoplasia, n (%)	20 (11,5)
Linfoma/ Leucemia, n (%)	4 (2,3)
Infección por VIH, n (%)	2 (1,1)
Charlson I., media (DE)	2,43 (1,57)
Factores predisponentes, n (%)	104 (59,8)
Estancia previa en UCI, n (%)	1 (0,6)
Bacteriemia, n (%)	15 (8,6)
Gram positivo	5 (2,9)
Gram negativo	9 (5,2)
Hongos	1 (0,6)
Shock séptico, n (%)	7 (4)
Foco de sepsis, n (%)	
Respiratorio	120 (69)
Urinario	16 (9,2)
Abdominal	8 (4,6)
Múltiples simultáneos	21 (12,1)
Otros	2 (1,1)
Disfunción orgánica, n (%)	
Hipotensión	16 (9,2)
pO ₂ /FiO ₂ <250 sin neumonía	3 (1,7)
Oliguria	1 (0,6)
Creatinina >2 mg/dl	4 (2,3)
Plaquetas < 100000 μ L	1 (0,6)
Lactato elevado (> valor normal)	115 (66,1)
Varios criterios simultáneos	34 (19,5)
Ingreso en UCI, n (%)	16 (9,2)
Mortalidad pacientes hospitalizados, n (%)	17 (9,7)
Estancia media en días, media (DE)	11 (9,75)

Tabla 8. Características basales de los 174 pacientes con sepsis grave y riesgo de mortalidad inferior al 10%

DE: desviación estándar; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



El principal foco de infección fue respiratorio (69%), seguido por la existencia de diversos focos infecciosos y el tracto urinario (12 y 9,2%, respectivamente). Se realizó un estudio microbiológico en la mitad de los pacientes (50,3%), resultando positivo en el 9,9%. El microorganismo responsable de la infección fue, con más frecuencia, un bacilo gram negativo (5,2%). Hubo un 6% de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, un 8% de bacterias no fermentadoras y un 1% de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM).

El 70% de las infecciones eran de origen comunitario, el 20% de origen nosocomial y el 10% asociado a cuidados intermedios. El 83% de los pacientes recibieron sueroterapia de forma adecuada. El 4% precisaron de la administración de fármacos intravenosos y el tratamiento antibiótico fue adecuado en el 87% teniendo en cuenta el foco, el resultado final del cultivo y el antibiograma.

Los criterios más comunes de inclusión fueron la disfunción orgánica y la elevación del ácido láctico debida a la infección (66,1%), seguidos de la existencia de disfunción multiorgánica (19,5%) e hipotensión (9,2%). El valor del índice de gravedad SOFA medido en el momento de la determinación analítica fue de 2 (RIC 1-3), y únicamente el 4% de los pacientes presentó shock séptico. Diecisiete pacientes (9,7%) murieron durante la hospitalización, la mayoría (83,3%) en los primeros 30 días. La estancia media fue de 11 días (DE 9,75) y el 9,2% ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos. En la tabla 9 se muestran los resultados del análisis univariado de los factores asociados a la mortalidad hospitalaria.

	Supervivencia general N=157	Mortalidad intra- hospitalaria N=17	Significación
Edad en años, media (DE)	72,3 (16,2)	79,6 (16)	0,08
Sexo femenino, n (%)	64 (40,8)	8 (47,1)	0,617
Hipertensión arterial, n (%)	113 (72)	12 (70,6)	0,904
Diabetes Mellitus, n (%)	64 (40,8)	7 (41,2)	0,669
Dislipidemia, n (%)	62 (39,5)	5 (29,4)	0,471
Fumador activo, n (%)	23(14,6)	2 (11,8)	0,747
Consumo de alcohol, n (%)	21 (13,4)	2 (11,8)	0,852
Comorbilidad, n (%)	139 (88,5)	16 (94,1)	0,483
Insuficiencia cardíaca, n (%)	41 (26,1),	3 (17,6)	0,445
Demencia, n (%)	41 (26,1)	7 (41,2)	0,187
Enfermedad respiratoria crónica, n (%)	63 (40,1)	8 (47,1)	0,581
Enfermedad del tejido conectivo, n (%)	3 (3,8)	0 (0)	0,412
Enfermedad hepática crónica, n (%)	14 (8,9)	0 (0)	0,441
Insuficiencia renal crónica moderada o severa, n (%)	3 (1,9)	0 (0)	0,565
Tumor sólido o neoplasia, n (%)	21 (13,3)	3 (17,6)	0,581
Infección por VIH, n (%)	1 (0,6)	1 (5,9)	0,186
Charlson I., media (DE)	2,43 (1,61)	2,41 (1,12)	0,97
Factores predisponentes, n (%)	97 (61,8)	7 (41,2)	0,1
Estancia previa en UCI <1 m, n (%)	1 (0,6)	0 (0)	0,741
Hospitalizaciones previas <1 año, n (%)	72 (45,9)	4 (23,5)	0,078
Gravedad según SOFA, media (DE)	1,94 (1,47)	3,29 (1,96)	0,001
Shock séptico, n (%)	4 (2,5)	3 (17,6)	0,003
Bacteriemia, n (%)	12 (7,8)	3 (17,6)	0,173
Foco séptico, n (%)			
Respiratorio	109 (69,4)	11 (64,7)	0,601
Urinario	14 (9)	2 (11,7)	0,794
Abdominal	8 (5,2)	0 (0)	0,330
Múltiples simultáneos	18 (11,6)	3 (17,6)	0,475
Otros	1 (0,6)	1 (5,8)	0,056
Disfunción orgánica, n (%)			
Hipotensión	16 (10,2)	0 (0)	0,167
pO ₂ /FiO ₂ <250 sin neumonía	3 (1,9)	0 (0)	0,733
Oliguria	1 (0,6)	0 (0)	0,902
Creatinina >2 mg/dl	1 (0,6)	3 (17,6)	0,003
Plaquetas < 100000 μ L	1 (0,6)	0 (0)	0,902
Lactato elevado (> valor normal)	109 (69,4)	6 (35,4)	0,005
Varios criterios simultáneos	26 (16,6)	8 (47,1)	0,003
Ingreso en UCI, n (%)	13 (8,3)	3 (17,6)	0,208
Estancia media en días, media (DE)	10,82 (9,69)	12,7 (10,42)	0,449
Biomarcadores, media (RIC)			
NT-proBNP, ng/ml	1112 (379-2570)	6187 (1780-9949)	<0,001
PCR, mg/dl	4,74 (1,82-11,6)	10 (6,9-22,2)	0,002
PCT, mg/dl	0,15 (0,05-0,8)	0,45 (0,22-2,99)	0,014
Lactato, mmol/l	1,8 (1,3-2,3)	1,9 (1,4-2,3)	0,799

Tabla 9. Distribución de los pacientes con arreglo a la mortalidad

DE: desviación estándar; NT-proBNP: fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; RIC: rango intercuartílico; SOFA: *Sepsis-related Organ Failure Assessment*; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

En la figura 10 se exponen los valores de NT-proBNP distribuidos por cada grupo (supervivientes y fallecidos) en función de la evolución de los pacientes durante el ingreso. Se realizaron curvas ROC (fig. 11) para determinar el AUC de los diferentes biomarcadores y el índice de gravedad SOFA en relación con la mortalidad intrahospitalaria.

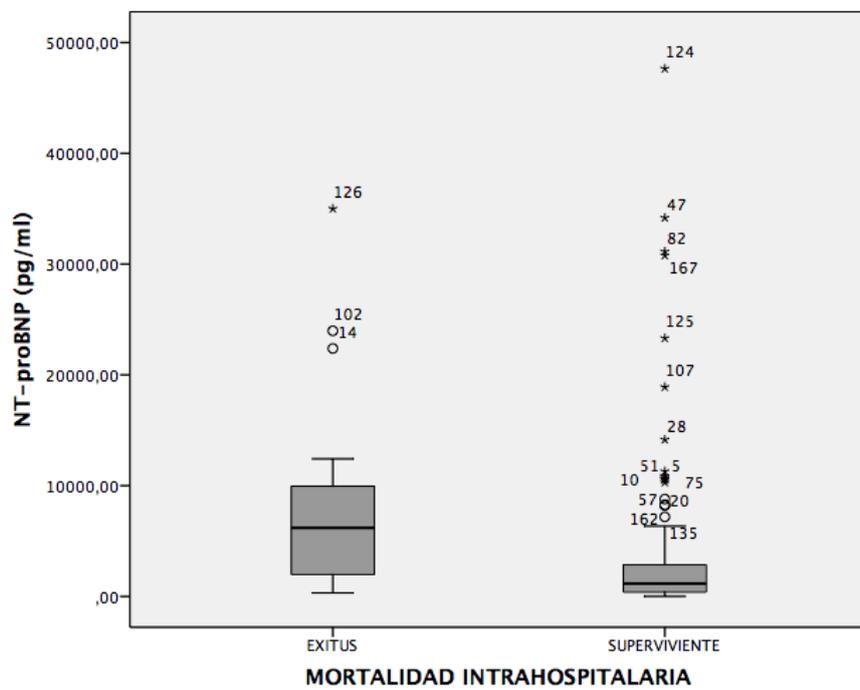


Figura 10. Los niveles de NT-proBNP, fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral, de los supervivientes (n = 154) y no supervivientes (n = 17) de sepsis grave reflejaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Los datos se presentan como medianas con percentiles 25 y 75 (cajas), y percentiles 95 y 5 (bigotes).

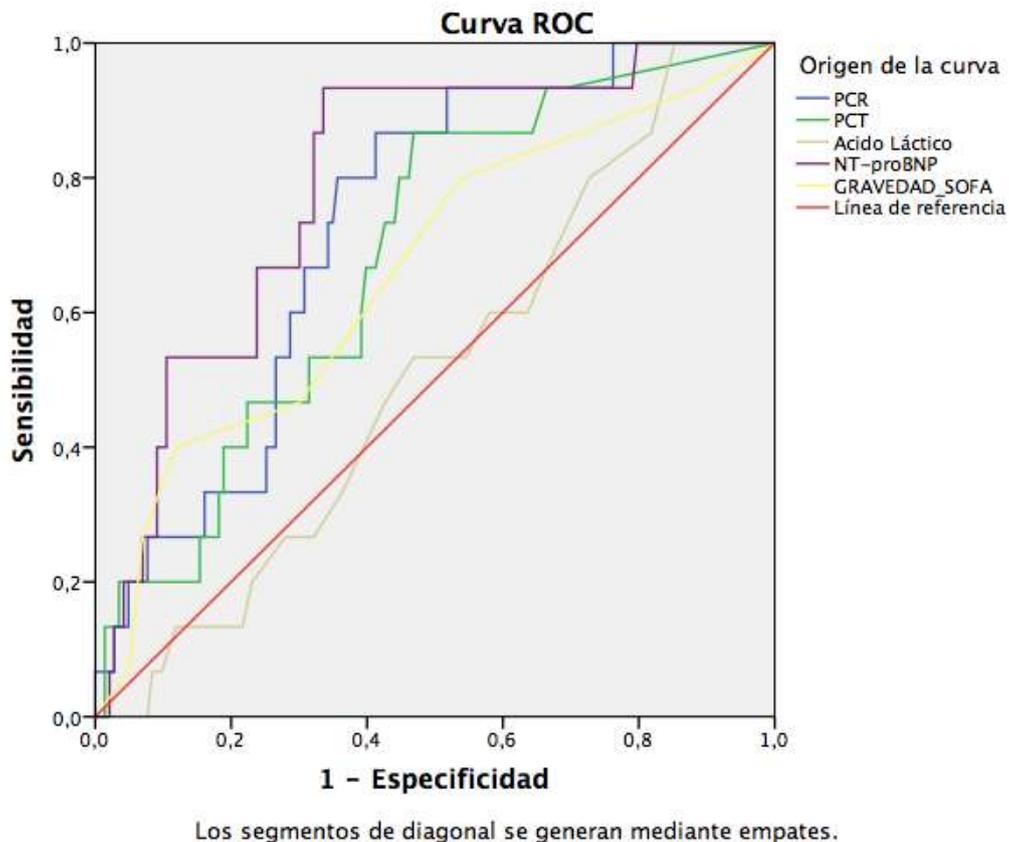


Figura 11. Curva ROC de mortalidad intrahospitalaria.

NT-proBNP: fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; ROC: receiver operating characteristic; SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment.

El biomarcador con mayor poder discriminativo para la mortalidad intrahospitalaria fue el NT-proBNP. El AUROC de NT-proBNP fue 0,793 (IC 95% 0,686-0,9; $p < 0,0005$) en comparación con el AUROC de PCR, que fue 0,728 (IC95% 0,617-0,839; $p = 0,004$), el AUROC de PCT (0,684; IC 95% 0,557-0,811; $p = 0,019$), el AUROC del ácido láctico (0,514; IC 95% 0,377-0,65; $p = 0,863$) y el AUROC del SOFA (0,662; IC 95% 0,512-0,812; $p = 0,039$).

En cuanto a los puntos de corte para los diferentes biomarcadores, fueron los siguientes: para el NT-proBNP, el punto de corte de 1.330 ng/ml fue el de mayor poder discriminativo con respecto a la mortalidad intrahospitalaria (riesgo relativo

16,6; IC 95% 2,24-12,5); para PCR, el punto de corte de 5,5 mg/dl fue el de mayor poder discriminativo (riesgo relativo 8,06; IC 95% 1,89-34,48); para PCT, el punto de corte de 0,17 mg/ml fue el de mayor poder discriminativo (riesgo relativo 4,56; IC 95% 1,35-15,38). Se encontró una correlación positiva entre los niveles de NT-proBNP y PCR ($\rho = 0,355$; $p < 0,005$) y PCT ($\rho = 0,45$; $p < 0,005$).

Para corregir los factores de confusión potenciales tales como edad, sexo, shock séptico, comorbilidades, insuficiencia cardiaca, factores predisponentes previos, NT-proBNP, PCT y PCR, realizamos un análisis de regresión logística binaria y un análisis de regresión de Cox. Los factores que se asociaron de forma independiente con la mortalidad intrahospitalaria fueron el NT-proBNP > 1.330 ng/ml (OR 23,23; IC 95% 2,92-182,25; $p = 0,003$) y tener factores predisponentes para sepsis (OR 3,05; IC 95% 1,03-9,03; $p = 0,044$), según el análisis de regresión logística binaria. Por otro lado, el NT-proBNP > 1.330 ng/ml fue la única variable en el análisis de regresión de Cox que mantuvo su independencia (HR 7,04; IC 95% 2,74-23,8; $p = 0,001$).

Mediante el análisis de regresión logística binaria se comprobó que la insuficiencia cardiaca (OR 3,3; IC 95% 1,5-7,2; $p = 0,003$), la edad (OR 1,031; IC 95% 1,007-1,051; $p = 0,011$) y las concentraciones de PCR (OR 1,049; IC 95% 1,006-1,096; $p = 0,025$) fueron las variables que se asociaron de forma independiente con la elevación de NT-proBNP.

Analizando los pacientes con sepsis de origen respiratorio en comparación con el resto, los niveles de NT-proBNP fueron similares en ambos grupos: 3.385,78 (6.642) ng/ml en los pacientes con sepsis respiratoria frente a 4.614,21 (7.917,8) ng/ml en los casos restantes; $p = 0,334$. Los pacientes hipotensos tuvieron unos niveles de NT-

proBNP de 3.151,4 (3.679,65) ng/ml en comparación con los pacientes normotensos, en quienes fue de 3.809,92 (7.292,97) ng/ml; $p = 0,731$.

El análisis de Kaplan-Meier (fig. 12) estima la tasa de muerte durante la hospitalización entre los pacientes con sepsis de acuerdo con los niveles NT-proBNP superiores o inferiores a 1.330 ng/ml. Las diferencias entre los 2 grupos fueron significativas ($\chi^2 = 15,39$; $p < 0,001$).

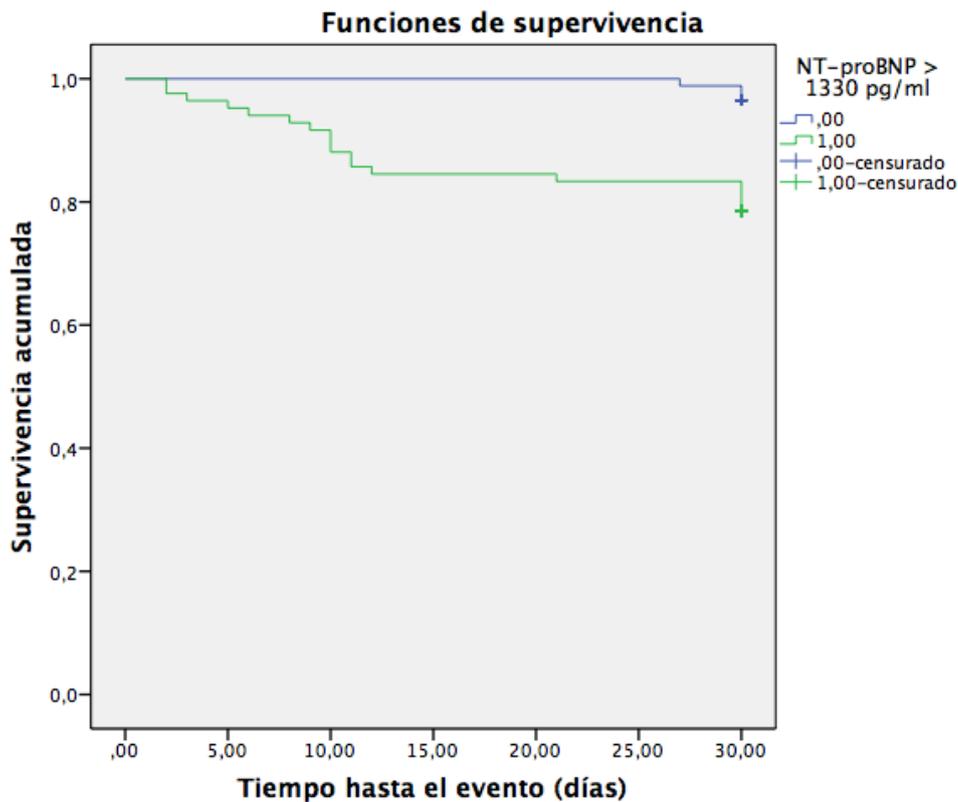


Figura 12. El análisis de Kaplan-Meier estima la tasa de muerte durante la hospitalización entre los pacientes con sepsis, de acuerdo con los valores de NT-proBNP, fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral, superiores o inferiores a 1.330 ng/ml.

En la Tabla 10 se representan los pacientes distribuidos por buen y mal pronóstico: 17 pacientes (9,8%) fallecieron durante la hospitalización y la mayoría (83,3%) en los 30 primeros días y 29 (16,7%) tuvieron una estancia media prolongada. En total, 42 (24,1%) pacientes tuvieron mal pronóstico.

	Buen Pronóstico	Mal Pronóstico	Valor de p
	N = 132	N = 42	
	N (%)	N (%)	
Sexo varón	79 (59,8)	23 (54,8)	0,687
Edad en años, media (DE)	72,58 (16,89)	74,31 (14,56)	0,552
Hipertensión	94 (71,2)	31 (73,8)	0,897
Diabetes Mellitus	58 (43,9)	20 (47,6)	0,811
Dislipemia	51 (38,6)	16 (38,1)	1,000
Fumador	22 (16,7)	3 (7,1)	0,201
Etilismo	20 (15,2)	3 (7,1)	0,283
Comorbilidad	115 (87,1)	40 (95,2)	0,236
Cardiopatía isquémica	20 (15,2)	7 (16,7)	1,000
Insuficiencia Cardíaca	35 (26,5)	9 (21,4)	0,648
Enf. Vascular	7 (5,3)	3 (7,1)	0,948
Demencia	34 (25,8)	14 (33,3)	0,448
Ictus	24 (18,2)	8 (19,0)	1,000
Hemiplejía	2 (1,5)	3 (7,1)	0,17
Enf. Pulmonar crónica	54 (40,9)	17 (40,5)	1,000
Insuf. Renal	2 (1,5)	1 (2,4)	1,000
Hepatopatía	12 (9,1)	3 (7,1)	0,939
Úlcus	11 (8,3)	6 (14,3)	0,405
Enf. Tejido conectivo	5 (3,8)	1 (2,4)	1,000
Neoplasia	18 (13,6)	6 (14,3)	1,000
VIH-Sida	0 (0,0)	2 (4,8)	0,091
Charlson	2,36 (1,59)	2,64 (1,51)	0,305
Fact. Predisponentes	77 (58,3)	27 (64,3)	0,614
Catéter Vesical	2 (1,5)	1 (2,4)	1,000
Sonda vesical	4 (3,0)	3 (7,1)	0,465
Transfusión	0 (0,0)	1 (2,4)	0,544
Díálisis	2 (1,5)	1 (2,4)	1,000
Úlcera. Decúbito	2 (1,5)	1 (2,4)	1,000
Estancia previa UCI	1 (0,8)	0 (0,0)	1,000
Marcapasos	2 (1,5)	1 (2,4)	1,000
Infecciones previas	50 (37,9)	23 (54,8)	0,08
Antibióticos previos	52 (39,4)	23 (54,8)	0,116
Ingreso hospitalario previo	57 (43,2)	19 (45,2)	0,956
Shock séptico	2 (1,5)	5 (11,9)	0,011
Foco de la sepsis			0,008
Respiratorio	97 (73,5)	23 (54,8)	
Urinario	10 (7,6)	6 (14,3)	
Abdominal	8 (6,1)	0 (0,0)	
Sistema Nervioso Central	1 (0,8)	0 (0,0)	
Catéter vascular	1 (0,8)	0 (0,0)	
Óseo	0 (0,0)	1 (2,4)	
Cutáneo	4 (3,0)	0 (0,0)	
Varios	10 (7,6)	11 (26,2)	
Otros	1 (0,8)	1 (2,4)	
Disfunción orgánica			<0,001
Hipotensión	13 (9,8)	3 (7,1)	
pO ₂ /FiO ₂ <250 si el foco NO es NEUMONÍA	2 (1,5)	1 (2,4)	
Oliguria (< 0.5mg/kg/h más de 2 h a pesar de fluidos)	1 (0,8)	0 (0,0)	
Creatinina > 2 mg/dl	0 (0,0)	4 (9,5)	
Plaquetas <100.000	1 (0,8)	0 (0,0)	
Lactato elevado	97 (73,5)	18 (42,9)	
Varios criterios	18 (13,6)	16 (38,1)	
Bacteriemia (%)	6 (9,7)	7 (29,2)	0,054
Proteína C reactiva (mg/dl), media (DE)	7,01 (7,31)	11,05 (9,53)	0,005
Procalcitonina (mg/ml), media (DE)	3,01 (9,27)	5,22 (10,77)	0,198
Lactato (mmol/l), media (DE)	1,90 (0,87)	1,94 (0,60)	0,792
NT-proBNP (ng/ml), media (DE)	2707,67 (5003,23)	6960,21 (10663,86)	0,001
Días de estancia, media (DE)	7,86 (3,39)	20,86 (15,27)	<0,001
SOFA, media (DE)	1,83 (1,42)	2,83 (1,82)	<0,001
SOFA ≥ 2	64 (48,4)	33 (78,5)	<0,001

Tabla 10. Distribución de los pacientes ingresados por sepsis de acuerdo con el pronóstico

pO₂: presión arterial de oxígeno; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; NT-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; SOFA: *Sepsis-related Organ Failure Assessment*. UCI: unidad de cuidados intensivos.

En la Tabla 11 se representan los parámetros alterados en la evaluación del SOFA en los pacientes ingresados por sepsis y shock séptico.

Variable	Total (n=174)
Hipotensión	20 (11,5)
pO ₂ /FiO ₂ <250 si el foco NO es NEUMONÍA	3 (1,7)
Oliguria (< 0,5mg/kg/h más de 2 h a pesar de fluidos)	1 (0,5)
Creatinina > 2 mg/dl	4 (2,2)
Plaquetas <100.000	1 (0,5)
Lactato elevado	115 (66,1)
Varios criterios	34 (19,5)
Shock séptico	16 (9,1)
Puntuación SOFA	2 (1-3)

Tabla 11. Parámetros alterados en la evaluación del SOFA en los pacientes ingresados por sepsis y shock séptico.

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno; SOFA: *Sepsis-related Organ Failure Assessment*.

En el análisis de regresión logística binaria, las variables que mantuvieron su independencia para predecir mal pronóstico fueron: la puntuación SOFA (OR 1,3; IC 95% 1,06-1,71; $p < 0,05$), las concentraciones de PCR (OR 1,04; IC 95% 1-1,09; $p < 0,05$), tener un NT-proBNP > 1.330 ng/ml (OR 2,64; IC 95% 1,17-6,22; $p < 0,05$) y la presencia de shock séptico (OR 8,3; IC 95% 1,16-166,5; $p < 0,05$). Si tenemos en cuenta el índice SOFA ≥ 2 , la OR cruda fue 4,44 (IC 95% 1,91-10,34) y ajustada por el resto de variables fue de 3,08 (IC 95%, 1,24-7,69).

En las Tablas 12 y 13 se representa la puntuación que se les da a cada variable y el valor pronóstico que alcanza acorde con la puntuación. La Figura 13 representa el nomograma de variables y su valor pronóstico.

	Valor	Puntuación
PCR (mg/dl)	0	0
	5	10
	10	20
	15	30
	20	40
	25	50
	30	60
SOFA	35	70
	0	0
	1	14
	2	28
	3	42
	4	56
Shock séptico	5	71
	6	85
NT-proBNP > 1330 ng/ml		100
Puntuación total		46

Tabla 12. Puntuación de cada variable en los pacientes con sepsis

PCR: proteína C reactiva; NT-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; SOFA: *Sepsis-related Organ Failure Assessment*.

Puntuación total	Riesgo de Mal pronóstico (%)
6	5
29	10
68	20
93	30
114	40
133	50
153	60
174	70
199	80
238	90
273	95

Tabla 13. Puntuación y pronóstico de cada variable en los pacientes con sepsis

Interpretación: Para conocer el riesgo de mal pronóstico en un paciente concreto deberá sumar la puntuación obtenida en la Tabla 3. Por ejemplo un paciente con una PCR de 15 mg/dl (puntuación = 30), SOFA de 2 (puntuación = 28), en *shock séptico* (puntuación = 100) y con un NT-proBNP elevado (puntuación = 46), tendrá una puntuación final de 204 y por lo tanto un riesgo de mal pronóstico superior al 80%. PCR: proteína C reactiva; NT-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; SOFA: *Sepsis-related Organ Failure Assessment*.

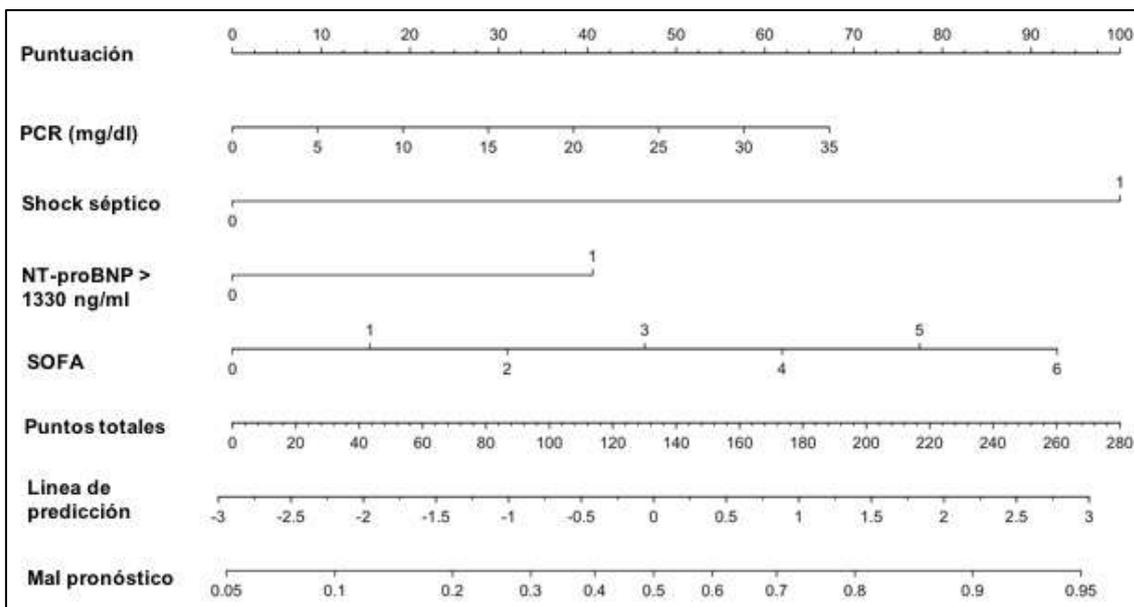


Figura 13. Nomograma para predecir mal pronóstico en pacientes con sepsis y baja probabilidad de daño orgánico.

PCR: proteína C reactiva; NT-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; SOFA: *Sepsis-related Organ Failure Assessment*.

Para el último apartado de nuestro trabajo, en el que valoramos el valor pronóstico de MR-proADM, se incluyeron un total de 148 pacientes con sepsis de acuerdo a los criterios de la definición de la campaña “*Surviving sepsis*”, de los cuales 85 (57,4%) tuvieron sepsis según los nuevos criterios de Sepsis-3. La mayoría de ellos eran hombres (60,13%) con una edad promedio de 72 ± 15 años. El foco de sepsis más frecuente fue el respiratorio (66,9%), seguido por varios focos simultáneos (12,8%) y el urinario (10,8%). La mayoría tenía una puntuación SOFA de ≤ 6 puntos (96%) y, por lo tanto, una baja probabilidad de muerte.

Durante el ingreso, 13 pacientes fallecieron (8,7%) y a los 90 días, un total de 27 pacientes murieron (18,24%). La Tabla 14 muestra la distribución de pacientes admitidos de acuerdo a la presencia o ausencia de sepsis definida por los criterios de Sepsis-3.

	No sepsis	Sepsis según los criterios Sepsis-3	p
n	63	85	
Sexo masculino, n (%)	45 (71,4)	44 (51,8)	0,025
Edad en años, media (DE)	70,00 (15,42)	74,48 (15,39)	0,082
Hipertensión, n (%)	21 (33,3)	20 (23,5)	0,258
Diabetes mellitus, n (%)	32 (50,8)	48 (56,5)	0,257
Dislipemia, n (%)	39 (61,9)	52 (61,2)	1,000
Fumador activo, n (%)	51 (81,0)	73 (85,9)	0,563
Consumo de alcohol, n (%)	52 (82,5)	76 (89,4)	0,334
Comorbilidad, n (%)	9 (14,3)	6 (7,1)	0,244
Insuficiencia renal aguda, n (%)	0 (0)	5 (5,9)	0,134
Factores predisponentes, n (%)	22 (34,9)	32 (37,6)	0,867
Estancia previa en UCI, n (%)	0 (0)	1 (1,8)	1,000
Infección en mes previo, n (%)	36 (57,1)	49 (57,6)	1,000
Uso previo de antibióticos, n (%)	35 (55,6)	47 (55,3)	1,000
Hospitalización el mes previo, n (%)	37 (8,7)	44 (51,8)	0,500
Foco infeccioso, n (%)			0,311
Respiratorio	46 (73,0)	53 (62,4)	
Urinario	6 (9,5)	7 (8,2)	
Abdominal	3 (4,8)	5 (5,9)	
Sistema Nervioso Central	1 (1,6)	0 (0)	
Catéter	0 (0)	2 (2,4)	
Hueso	1 (1,6)	0 (0)	
Piel	2 (3,2)	2 (2,4)	
Varios focos	4 (6,3)	15 (17,6)	
Disfunción orgánica, n (%)			0,003
Hipotensión	5 (7,9)	7 (8,2)	
pO ₂ /Fio ₂ < 250 sin neumonía	1 (1,6)	2 (2,4)	
Oliguria	1 (1,6)	0 (0)	
Creatinina > 2 mg/dl	0 (0)	4 (4,7)	
Lactato elevado (> valor normal)	51 (81,0)	45 (52,9)	
Varios criterios simultáneos	5 (7,9)	27 (31,8)	
Shock séptico, n (%)	0 (0)	4 (4,7)	0,218
PCR, mg/dl, media (DE)	6,37 (8,36)	9,75 (8,78)	0,020
PCT, mg/ml, media (DE)	1,76 (6,58)	6,86 (14,38)	0,010
Lactato, mg/dl, media (DE)	1,97 (0,92)	1,90 (0,75)	0,616
MR-proADM, nmol/l, media (DE)	0,97 (0,47)	2,36 (2,32)	<0,001
MR-proADM > 1.8 nmol/l, n (%)	4 (6,3)	34 (40,0)	<0,001
Estancia media en días, media (DE)	10,83 (12,99)	12,14 (8,57)	0,460
Ingreso en UCI, n (%)	4 (6,3)	13 (14,3)	0,207
Mortalidad intrahospitalaria	1 (1,58)	12 (14,11)	0,018
Mortalidad global	7 (11,1)	20 (23,52)	0,086

Tabla 14. Distribución de los pacientes de acuerdo a la presencia de sepsis según los criterios Sepsis-3.

DE: desviación estándar; PCR: Proteína C Reactiva; PCT: Procalcitonina; MR-proADM: Pro-Adrenomedulina; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Los pacientes con sepsis según los criterios Sepsis-3 tenían mayores niveles de PCR, PCT y MR-proADM y con mayor probabilidad se trataba de mujeres (todos ellos con $p < 0,05$). Además, este grupo de pacientes tenían más probabilidades de morir en el ingreso, pero no a los 90 días.

Dependiendo del foco séptico, los niveles de MR-proADM [mediana (rango intercuartílico)] fueron los siguientes: respiratorio [1,08 nmol/l (0,9)], urinario [1,3 nmol/l (1,27)], [1,16 nmol/l (1,01)], cutáneo [1,16 nmol/l (1,73)] y varios focos [1,82 nmol/l (0,87)].

La figura 14 muestra la curva ROC y el área bajo la curva de los diferentes marcadores para discriminar entre pacientes con y sin disfunción orgánica de acuerdo con los criterios de Sepsis-3 (2 o más puntos en la escala SOFA).

MR-proADM mostró el mejor AUROC para determinar la presencia de disfunción orgánica, seguido por PCR y PCT. Se establecieron puntos de corte para evaluar los biomarcadores asociados de forma independiente con la presencia de disfunción orgánica y por lo tanto sepsis. El punto de corte MR-proADM de 1,8 nmol/l mostró una sensibilidad del 40%, especificidad del 93%, valor predictivo negativo del 54% y valor predictivo positivo del 90%. Por otro lado, el punto de corte de 0,6 nmol/l mostró una sensibilidad del 95%, especificidad del 17%, predictivo negativo valor del 74% y valor predictivo positivo del 61%.

Se realizó un análisis de regresión logística binaria para evaluar qué variables se asociaron independientemente con la presencia de disfunción orgánica y, por lo tanto con sepsis. Se incluyeron la edad, foco respiratorio, comorbilidad, concentraciones de PCR, PCT, lactato, MR-proADM y MR-proADM > 1,8 nmol/l. Las variables que se asociaron de forma independiente fueron MR-proADM (OR = 4,78, IC 95% 2,25-10,14; $p < 0,001$) y MR-proADM > 1,8 nmol/l (OR = 7,69, IC del 95%: 5,17-23,25; $p < 0,001$).



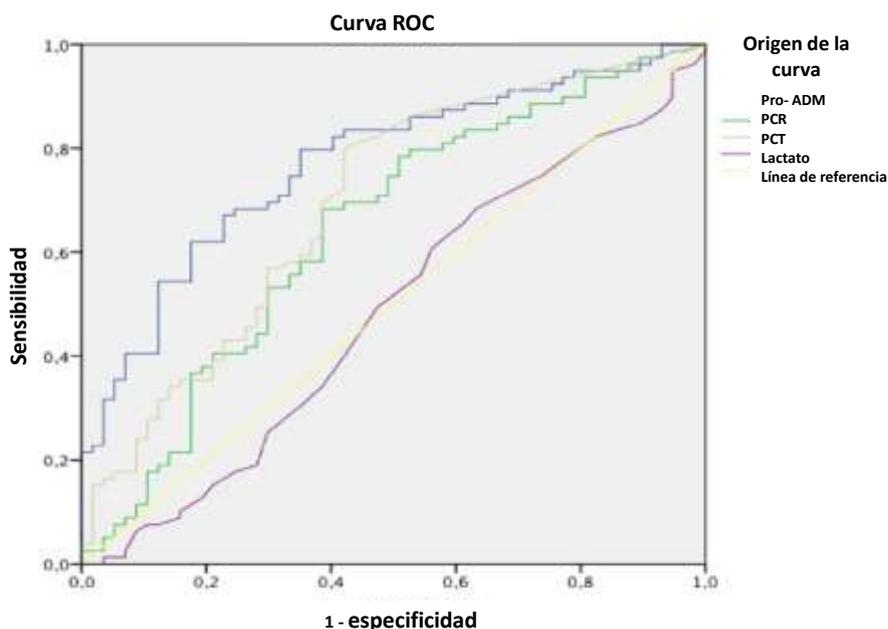


Figura 14. Curva ROC y análisis AUROC de pacientes con sepsis definida con los criterios de Sepsis-3.

	AUROC (95% CI)	p
MR-proADM	0,771 (0,692-0,850)	<0,001
PCR	0,643 (0,547-0,739)	0,004
PCT	0,695 (0,604-0,786)	<0,001
Lactato	0,483 (0,383-0,583)	0,736

Comparación de AUROC: MR-proADM frente a PCR ($p = 0,01$); MR-proADM frente a PCT ($p = 0,09$); MR-proADM frente a lactato ($p < 0,001$); PCR frente a PCT ($p = 0,14$); PCR frente a lactato ($p = 0,03$); PCT frente a lactato ($p = 0,005$). PCR: Proteína C-Reactiva; PCT: Procalcitonina; MR-proADM: Pro-Adrenomedulina; AUROC: Área bajo la curva ROC; ROC: Característica operativa del receptor.

La Tabla 15 muestra la distribución de pacientes admitidos de acuerdo a la supervivencia en 90 días. Se realizó un análisis de regresión de Cox para evaluar las variables asociadas de forma independiente con mortalidad temprana y a los 90 días.

Se incluyeron las variables PCR, PCT, MR-proADM, presencia de sepsis según SOFA, comorbilidad, edad y foco infeccioso. La única variable que mantuvo su independencia fue MR-proADM para la mortalidad temprana [HR 1,39 (IC del 95%: 1,15 a 1,68); $p < 0,001$] y MR-proADM para mortalidad en 90 días [HR 1,4 (IC del 95%: 1,2-1,64); $p < 0,001$]. Tomando como punto de corte de MR-proADM el valor de

1,8 nmol/l, la HR ajustada fue de 6,17 (IC del 95%: 2,3-16,6; $p < 0,001$) para mortalidad temprana y HR 4,65 (IC del 95%: 6,79 a 10,1; $p < 0,001$) para mortalidad en 90 días.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), y valor predictivo negativo (VPN) para la mortalidad temprana y mortalidad final junto con el punto de corte para MR-proADM 1,8 nmol/l y 0,6 nmol/l se representan en la Tabla 16.

	Supervivientes	Fallecidos	p
n	121	27	
Sexo masculino, n (%)	77 (63,6)	12 (44,4)	0,104
Edad en años, media (DE)	70,80 (15,44)	80,52 (13,41)	0,003
Hipertensión, n (%)	34 (28,1)	7 (25,9)	1,000
Diabetes mellitus, n (%)	68 (56,2)	12 (44,4)	0,185
Dislipemia, n (%)	72 (59,5)	19 (70,4)	0,406
Fumador active, n (%)	100 (82,6)	24 (88,9)	0,612
Consumo de alcohol, n (%)	102 (84,3)	26 (96,3)	0,181
Comorbilidad, n (%)	13 (10,7)	2 (7,4)	0,868
Insuficiencia renal aguda, n (%)	4 (3,3)	1 (3,3)	1,000
Factores predisponentes, n (%)	42 (34,7)	12 (44,4)	0,466
Estancia previa en UCI, n (%)	1 (0,8)	0 (0)	1,000
Uso previo de antibióticos, n (%)	66 (54,5)	16 (59,3)	0,817
Hospitalización en el mes previo, n (%)	64 (52,9)	17 (63,0)	0,461
SOFA, media (DE)	2,18 (2,10)	3,26 (2,54)	0,022
Foco infeccioso, n (%)			0,575
Respiratorio	81 (66,9)	18 (66,7)	
Urinario	13 (10,7)	0 (0)	
Abdominal	6 (5,0)	2 (7,4)	
Sistema Nervioso Central	1 (0,8)	0 (0)	
Catéter	2 (1,7)	0 (0)	
Hueso	1 (0,8)	0 (0)	
Piel	3 (2,5)	1 (3,7)	
Varios focos	13 (10,7)	6 (22,2)	
Disfunción orgánica, n (%)			0,011
Hipotensión	12 (9,9)	0 (0)	
pO ₂ /Fio ₂ < 250 sin neumonía	2 (1,7)	1 (3,7)	
Oliguria	1 (0,8)	0 (0)	
Creatinina > 2 mg/dl	1 (0,8)	3 (11,1)	
Lactato elevado	82 (67,8)	14 (51,9)	
Varios criterios simultaneos, n (%)	23 (19,0)	9 (33,3)	
Shock séptico, n (%)	118 (97,5)	26 (96,3)	1,000
PCR, mg/dl, media (DE)	7,88 (8,50)	10,26 (9,65)	0,203
PCT, mg/ml, media (DE)	4,47 (11,47)	5,75 (14,21)	0,619
Lactato, mmol/l, media (DE)	1,92 (0,83)	1,97 (0,82)	0,795
MR-proADM, nmol/l, media (DE)	1,48 (1,42)	3,07 (3,02)	<0,001
MR-proADM > 1.8 nmol/l, n (%)	22 (18,2)	16 (59,3)	<0,001
MR-proADM <0.6 nmol/l, n (%)	15 (12,4)	0 (0)	0,115
Estancia en días, media (DE)	11,60 (11,20)	11,52 (7,96)	0,973
Ingreso en UCI, n (%)	13 (10,7)	3 (11,1)	0,893

Tabla 15. Distribución de pacientes según la supervivencia a 90 días.

PCR: proteína C-reactiva; PCT: procalcitonina; MR-proADM: pro-adrenomedulina; UCI: unidad de cuidados intensivos.



		Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
MR-proADM 1,8 nmol/L	Mortalidad temprana	65%	80%	29%	94.5%
	Mortalidad final	60%	81,8%	42,1%	90%
MR-proADM 0,6 nmol/L	Mortalidad temprana	100%	11,5%	12,8%	100%
	Mortalidad final	100%	12,5%	20,3%	100%

Tabla 16. Sensibilidad, Especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN para mortalidad temprana y final con punto de cote de MR-proADM de 1.8 nmol/L y 0.6 nmol/L.

MR-proADM: pro-adrenomedulina; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

La figura 15 representa la curva ROC de los diferentes biomarcadores para predecir mortalidad en 90 días. MR-proADM presenta la mayor AUROC.

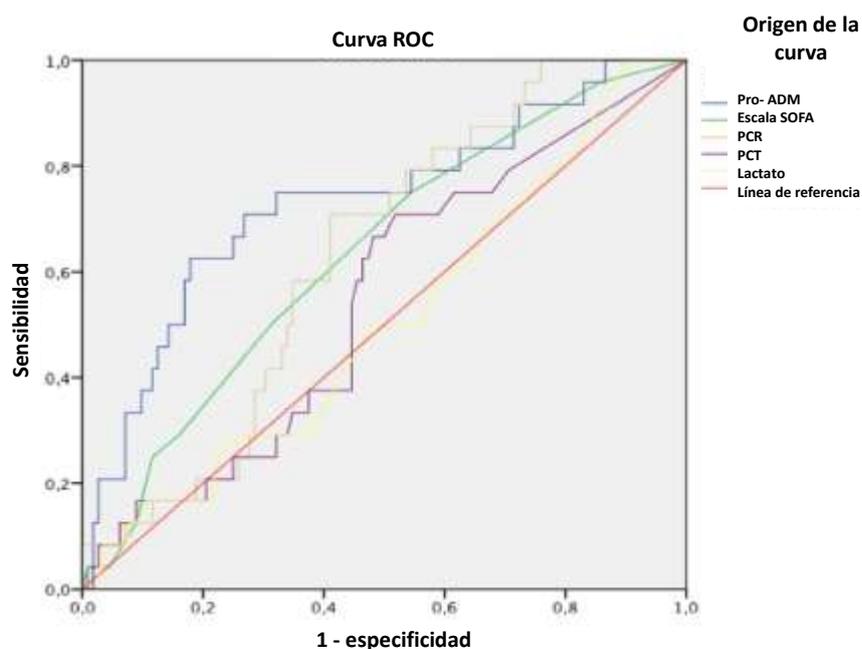


Figura 15. Curva ROC y análisis AUROC de mortalidad a 90 días (cohorte completa)

	AUROC (95% CI)	p
MR-proADM	0,771 (0,692-0,850)	<0,001
PCR	0,643 (0,547-0,739)	0,004
PCT	0,695 (0,604-0,786)	<0,001
Lactato	0,483 (0,383-0,583)	0,736

Comparación de AUROC: MR-proADM frente a PCR (p = 0,03); MR-proADM frente a PCT (p <0,001); MR-proADM frente a lactato (p = 0,008); PCR frente a PCT (p = 0,07); PCR frente a lactato (p = 0,102); PCT vs lactato (p = 0,62).

PCR: Proteína C-Reactiva; PCT: Procalcitonina; MR-proADM: Pro-Adrenomedulina; AUROC: Área bajo la curva ROC;

ROC: Característica operativa del receptor.

La función de supervivencia de la MR-proADM distribuida por el punto de corte de 1,8 nmol/l para la mortalidad en 90 días se representa en la Fig. 16. La diferencia entre los grupos es verificada por la prueba de log-rank, $X^2 = 29,45$, $p < 0,001$.

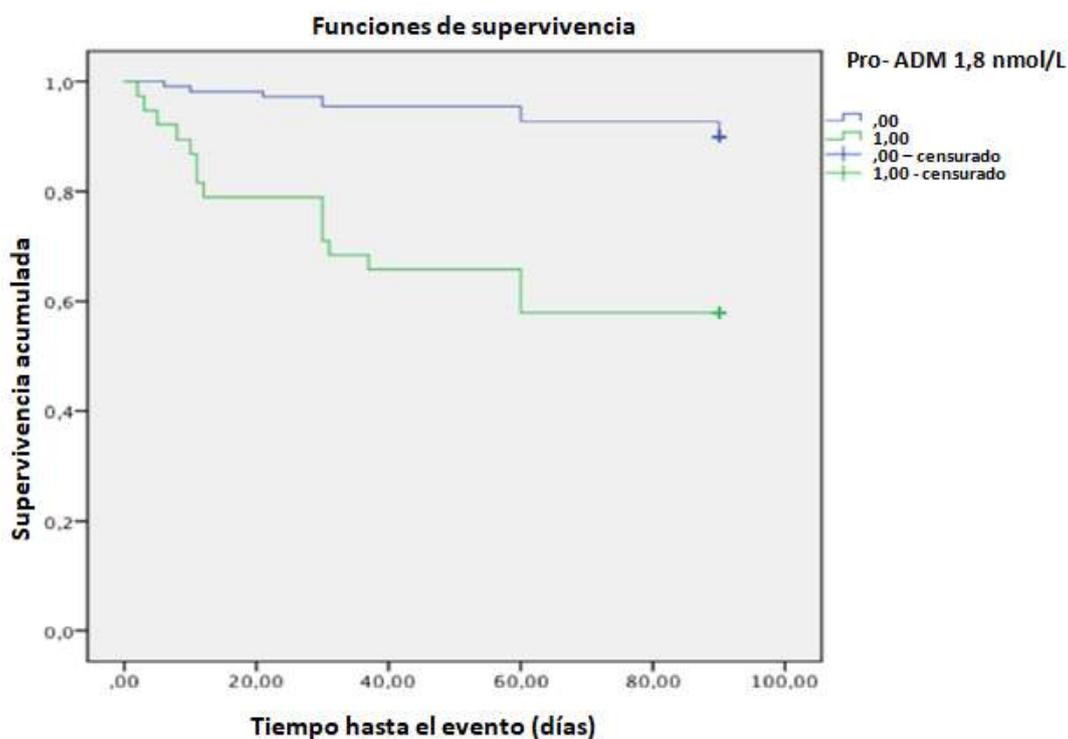


Figura 16. Función de supervivencia según los niveles de MR-proADM sean mayores o menores que 1.8 nmol/l.

Se evaluó la combinación de MR-proADM y la escala SOFA para predecir mortalidad, de modo que los pacientes que tenían niveles de MR-proADM $> 1,8$ nmol/l incrementaron en un punto el obtenido en la escala SOFA. Esta combinación ya fue utilizada por Andaluz-Ojeda et al. en una cohorte de pacientes ingresados en la UCI. Con esta asociación, encontramos una mejora en la predicción de mortalidad que la obtenida por el SOFA aislado. Para la mortalidad precoz, el AUROC (IC 95%) para SOFA fue 0,656 (0,525-0,787) y para la combinación MRproADM-SOFA fue 0,695 (0,573-0,818) ($p = 0,05$). Para la mortalidad a 90 días el AUROC (IC del 95%) para el SOFA fue de 0,65 (0,537-0,764) y para ADM-SOFA fue 0,700 (0,594-0,800) ($p = 0,011$).

DISCUSIÓN



G. DISCUSIÓN

La sepsis continúa siendo una causa destacada de muerte entre los pacientes hospitalizados, a pesar de las mejoras que se han implementado en el tratamiento antimicrobiano y el soporte vital en los últimos años. En nuestro estudio, la mortalidad de los pacientes con sepsis, aunque fue inferior a la encontrada por otros autores(94,155,156), probablemente por ser pacientes de bajo riesgo, ha sido inaceptablemente elevada tanto durante el ingreso como a largo plazo. El uso de biomarcadores permitiría detectar de forma temprana a estos pacientes con mayor riesgo de complicaciones y muerte a pesar de que las escalas pronósticas dan puntuaciones bajas y por lo tanto muy alejadas de la realidad.

En este sentido, un hallazgo muy interesante de nuestro estudio, en la predicción de mortalidad intrahospitalaria, fue que la elevación de los niveles de NT-proBNP durante las primeras 72 h desde la llegada al hospital, constituyó el biomarcador con mayor poder discriminativo, en pacientes ingresados con sepsis y bajo riesgo (puntuación SOFA inferior o igual a 6 puntos, es decir riesgo de mortalidad inferior al 10%), seguido de otros biomarcadores clásicos como PCR y PCT, usados habitualmente en la práctica clínica como marcadores inflamatorios y de infección.

Además, el valor de 1.330 ng/ml de NT-proBNP se estableció como el mejor punto de corte predictivo de mortalidad. Así, los pacientes con un nivel más elevado (> 1.330 ng/ml) presentaban un riesgo 16 veces superior de mortalidad intrahospitalaria que aquellos con un nivel inferior de NT-proBNP, a pesar de tener un menor riesgo de mortalidad según la escala SOFA. Hay que advertir que tan solo un paciente del grupo de fallecidos tuvo niveles de NT-proBNP inferiores al punto de corte establecido, lo que denota que el valor predictivo negativo es muy elevado (98,8%).

Esto indicaría que los pacientes con valores de NT-proBNP inferiores a 1.330 ng/ml, y bajo SOFA, pueden considerarse como pacientes de bajo riesgo, pudiéndose tratar con medidas más conservadoras. Sin embargo, los pacientes con niveles elevados de NT-proBNP tienen una probabilidad de mortalidad del 20%, similar a los pacientes con una puntuación SOFA superior a 9 puntos, por lo que deberán considerarse de alto riesgo y tratarse, por tanto, con una atención más especial.

Por otro lado, los niveles elevados de PCR y PCT se asociaron a una mayor mortalidad, pero el riesgo relativo y las AUROC fueron inferiores a los de NT-proBNP.

El NT-proBNP desempeña un papel en la regulación de la homeostasis y el volumen cardiovascular. Promueve la natriuresis, la diuresis, y actúa como vasodilatador. Su elevación se ha identificado como valor predictivo de la disfunción cardíaca y muerte en muchas enfermedades, tales como insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio(80). El cambio del espesor ventricular, la presión diastólica ventricular y el volumen regula la liberación de NT-proBNP por parte del ventrículo.

En los últimos años, la elevación de NT-proBNP se ha relacionado con la sepsis, asociándose a un empeoramiento de la función cardíaca y a un mal pronóstico(80). A medida que evoluciona la sepsis y sigue deteriorándose la situación del paciente pueden implicarse diversos mecanismos en la elevación del NT-proBNP, como hemos observado en nuestro estudio, tales como sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias(157–159), que deriva en disfunción biventricular sistólica y diastólica(160–162), alteración de la depuración de NT-proBNP(163), insuficiencia renal(164) y lesión pulmonar aguda asociada a sepsis o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda(165). Además, diversas intervenciones médicas utilizadas para tratar la sepsis(11) pueden desencadenar la liberación de NT-proBNP, tales como la administración de volumen en la reanimación(166,167), la utilización de niveles de



presión positiva al final de la espiración elevados (originando ambas una sobrecarga del ventrículo derecho(168)) y la infusión de catecolaminas(169).

Existen diversos estudios(77,80) que reflejan que las elevaciones de los niveles de NT-proBNP se asocian a un incremento de la mortalidad en pacientes con sepsis. Sin embargo, dichos estudios fueron realizados en pacientes con sepsis grave o shock séptico y una puntuación elevada en las escalas pronóstico SOFA o *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE-II), a diferencia de nuestro estudio.

La PCR es un marcador tradicional de infección y sepsis y su uso está muy extendido en la práctica clínica. Se ha observado que la PCR predice la respuesta terapéutica y el resultado en la sepsis. La no reducción de su concentración a lo largo del tiempo se ha asociado a infección persistente, daño orgánico o mortalidad a corto plazo (habitualmente inferior a 28 días)(170,171).

Aunque la precisión diagnóstica de PCT ha sido superior a la de PCR en la sepsis(155,172), no está claro qué biomarcador tiene mayor capacidad de predicción pronóstica en aquellos con sepsis grave. Hoeboer y Groeneveld (173) observaron que la PCR tiene una mayor capacidad predictiva que la PCT a la hora de evaluar la respuesta al tratamiento antibiótico. Sin embargo, la PCT puede indicar mejor el riesgo de complicaciones, incluyendo la infección del torrente sanguíneo, shock séptico, daño orgánico y mortalidad.

En nuestro estudio, ambos tuvieron un valor predictivo muy similar para la mortalidad intrahospitalaria, y esto está de acuerdo con otros estudios de publicación reciente(171). El hallazgo más interesante de nuestro estudio fue que NT-proBNP es un excelente biomarcador pronóstico de mortalidad durante el ingreso hospitalario, siendo independiente de otras variables tales como comorbilidad, existencia de

factores predisponentes y gravedad del paciente. Tanto NT-proBNP como PCR son buenos marcadores predictivos de mortalidad en los pacientes sépticos. Sin embargo, en nuestro estudio, NT-proBNP fue el único marcador que mantuvo su independencia en los análisis de regresión logística binaria y regresión de Cox.

Las puntuaciones de gravedad clínica, tales como APACHE-II y SOFA, han sido validadas para la estratificación del riesgo de mortalidad. Sin embargo, son poco prácticas y tienden a utilizarse con más frecuencia para investigación que para la toma de decisiones clínicas en la sepsis. Por tanto, sería muy útil poder contar con una prueba bioquímica de fácil y rápida disponibilidad, que ayudara al clínico en la predicción pronóstica y en la toma de decisiones precoces.

En este sentido, Chen y Li(174) observaron una mayor AUROC para las concentraciones plasmáticas de BNP que para las puntuaciones de gravedad clínica. Post et al.(160) encontraron que, en relación con la predicción de la mortalidad a 30 días, el AUROC fue superior para BNP que para las puntuaciones APACHE-II y SOFA (0,648 frente a 0,494 y 0,493, respectivamente). Una elevación de NT-proBNP puede indicar el comienzo de una disfunción orgánica inducida por la sepsis y, por tanto, una mayor probabilidad de complicaciones y mortalidad. Por ello, NT-proBNP tendrá más sensibilidad que el índice SOFA para detectar a los pacientes con disfunción orgánica inducida por la sepsis.

Considerando la baja sensibilidad y la elevada especificidad de las puntuaciones de gravedad clínica, estas podrían combinarse con los niveles de BNP y determinar en conjunto el pronóstico de la sepsis, especialmente en pacientes con puntuaciones más bajas. Existen diversos estudios que reflejan que el NT-proBNP es un marcador predictivo de mortalidad en pacientes con neumonía(175,176). Aunque la mayoría de los pacientes de nuestro estudio presentaban sepsis respiratoria, no se encontraron



diferencias significativas en los niveles de NT-proBNP o de mortalidad según el foco infeccioso, por lo que los resultados podrían extrapolarse a los restantes pacientes sépticos.

Como herramienta de estratificación del riesgo, la medición del NT-proBNP es simple, barata, reproducible, no invasiva y está ampliamente disponible. Estas propiedades la convierten en una herramienta idónea para efectuar pruebas seriadas y monitorizar la evolución de los episodios a lo largo del tiempo y, de esta manera, mejorar la capacidad predictiva que puede tener un valor aislado tomado en el momento del ingreso.

La determinación de NT-proBNP puede ayudar a los facultativos a reconocer a los pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones a corto y medio plazo que puedan derivar en un resultado mortal durante la hospitalización. Aunque las implicaciones clínicas de dicha determinación se desconocen, disponer de los niveles de NT-proBNP ayudará a los facultativos a tomar medidas más intensas que permitan controlar la evolución de los pacientes sépticos.

El segundo apartado de nuestro trabajo pretendía identificar precozmente a los pacientes con sepsis, especialmente a los de alto riesgo de mala evolución clínica. En este estudio se demuestra que los pacientes ingresados por sepsis con índice SOFA bajo, tienen un riesgo elevado de mal pronóstico (24,1%) a lo largo del ingreso hospitalario, entendido éste como la probabilidad de presentar una estancia media prolongada (superior a 15 días) o muerte.

Los factores que se asociaron de forma independiente con mal pronóstico fueron el índice SOFA, las concentraciones de PCR, el ingresar en estado de shock séptico y tener unas concentraciones de NT-proBNP superiores a 1.330 ng/ml. De todos ellos,

el factor más importante fue el shock séptico, de tal forma que por el hecho de ingresar en esta situación, el riesgo de mal pronóstico fue superior al 30%. Los siguientes fueron tener una puntuación en la escala SOFA de 5 o 6 puntos y unas concentraciones de PCR superiores a 35 mg/dl, que suponían un riesgo de mal pronóstico superior al 20%. Por último, la elevación aislada del NT-proBNP por encima de 1.330 ng/ml suponía riesgo de mal pronóstico próximo al 20%. Además, la probabilidad de mal pronóstico aumentó de forma considerable por cada punto obtenido en la escala SOFA. Así, los pacientes con 1 o 2 puntos presentaban un riesgo inferior al 10% en comparación con los pacientes con 5 o 6 puntos, cuyo riesgo fue superior al 20%.

Atendiendo a las recomendaciones actuales de la sepsis que tienen como punto de corte tener un SOFA ≥ 2 como mayor mortalidad(1,177), en nuestro estudio estos pacientes tuvieron también mayor probabilidad de presentar un mal pronóstico en comparación con los que tuvieron un SOFA inferior. Los niveles de PCR aumentaron el riesgo de forma proporcional, de tal forma que un valor inferior a 5 mg/dl se asoció a un riesgo inferior al 1% y un valor superior a 15 mg/dl se asoció a un riesgo superior al 10%. El riesgo de mal pronóstico aumentaba de forma considerable a medida que se sumaban variables.

Es interesante destacar que aunque la puntuación SOFA fuera muy baja y el paciente no presentase shock séptico, alcanzar niveles de PCR superiores a 35 mg/dl y tener un NT-proBNP > 1.330 ng/ml supone un riesgo de mal pronóstico superior al 40%. Por otro lado, alcanzar una puntuación de 6 en el índice SOFA e ingresar en shock séptico supone un riesgo superior al 70% de mal pronóstico, independientemente de las concentraciones de los biomarcadores. Es importante destacar que en aquellos casos en los que el paciente ingresa con una puntuación de 0 o 1 en el índice SOFA,



que implicaría una probabilidad de mal pronóstico inferior al 10%, ésta se incrementa a cerca del 90% si alcanza la máxima puntuación con la PCR, tuviera un shock séptico y concentraciones de NT-proBNP elevados.

El NT-proBNP, como se ha expuesto anteriormente, es un biomarcador que se encuentra elevado en pacientes con sepsis probablemente como consecuencia de la liberación de citoquinas(157–159,161), la existencia de una disfunción sistólica y diastólica biventricular(162,163), la alteración en el aclaramiento de la liberación de NT-proBNP(163), la insuficiencia renal(164) y el daño pulmonar asociado a la sepsis o el síndrome de distrés respiratorio agudo(165). Además, varios tratamientos empleados en el manejo de la sepsis podrían estimular su liberación.

En nuestro estudio ni la PCT ni el ácido láctico mantuvieron su independencia como predictores de mal pronóstico en estos pacientes. La PCT es un buen marcador de infección bacteriana, sin embargo no está claro cuál es su papel como predictor de complicaciones o mortalidad(173).

Por otro lado, la elevación del ácido láctico es un marcador de daño tisular y se ha relacionado con un aumento de la mortalidad a corto plazo(177,178). Sin embargo, en nuestro estudio no ha mantenido la independencia como marcador predictor de mal pronóstico, a pesar que la mayoría de los pacientes incluidos tenían concentraciones superiores al límite de detección del laboratorio. Probablemente se deba a que el peso del resto de variables ha sido significativamente mayor que el propio ácido láctico y a que muy pocos pacientes tuvieron valores superiores a 4 mmol/l (solo 4), punto de corte a partir del cual se ha visto realmente un aumento de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes críticos(178).

En la actualidad existen varias escalas para evaluar el pronóstico en pacientes con sepsis como son APACHE II (*“Acute Physiology and Chronic Health Evaluation”*), LODS (*“Logistic Organ Dysfunction Systemy”*) y SOFA (*“Sequential Organ Failure Assessment”*)(1). Todas las escalas son excelentes en la identificación de pacientes más graves, sin embargo fallan para descartar mal pronóstico en pacientes con menores puntuaciones.

En las últimas guías del manejo de los pacientes con sepsis, se recomienda el uso del SOFA y qSOFA (versión corta de aplicación más rápida).(1) Esta última tiene en cuenta solo la escala de coma de Glasgow, la frecuencia respiratoria y la PAS para detectar aquellos pacientes con sepsis, por mostrar mayor capacidad discriminativa. Se indica que con $SOFA \geq 2$ la mortalidad intrahospitalaria fue superior al 10%, sin embargo, no se tuvieron en cuenta otros factores pronósticos(1,177).

Como hemos observado en nuestro estudio, la escala SOFA es útil pero insuficiente para predecir un mal pronóstico en los pacientes con sepsis y hace necesario complementarla de otras valoraciones como la presencia o no de shock séptico y las concentraciones de PCR y NT-proBNP.

En la última parte de nuestro trabajo en el que se evalúa la capacidad diagnóstica de daño orgánico y predictiva de la MR-proADM en pacientes ingresados en un servicio de medicina interna, los hallazgos más notables han sido que MR-proADM tiene una alta capacidad discriminativa para detectar daño orgánico de acuerdo con los criterios de Sepsis-3 (2 o más puntos en la escala SOFA), de modo que los pacientes con MR-proADM $>1,8$ nmol/l tenían un riesgo de daño orgánico de 7,6 veces más que los pacientes con valores más bajos, con una especificidad del 93% y un valor predictivo positivo del 90%.

Por otro lado, cuando se analizó la mortalidad a corto y largo plazo, MR-proADM fue el único marcador que demostró su independencia en el análisis de regresión de Cox, que muestra un riesgo más alto que otros marcadores e incluso el propio SOFA, por lo que por cada elevación de 1 nmol/l de MR-proADM, el riesgo de muerte aumentó en un 40% en comparación con el valor preexistente tanto a corto como a largo plazo.

El MR-proADM ya ha sido evaluado como un marcador de sepsis. En este sentido, Christ-Crain et al.(95), en un estudio realizado en 101 pacientes críticos, 53 con sepsis y 48 sin sepsis, observaron que los niveles de MR-proADM fueron aumentando progresivamente, dependiendo de si los sujetos estaban sanos, presentaban SIRS, tenían sepsis, sepsis grave o shock séptico, o si requirieron noradrenalina. En otro estudio de Angeletti et al.(179) compararon los niveles de MR-proADM en pacientes sépticos y no sépticos, obteniendo resultados similares con un AUROC de 0,977 para determinar la presencia de sepsis y un punto de corte óptimo de 1 nmol/l.

Con respecto a la capacidad predictiva de la mortalidad, los resultados hasta ahora han sido contradictorios. Christ-Crain et al.(89) encontraron que MR-proADM tenía un AUROC de 0,81 para detectar mortalidad en UCI. Marino et al.(87) demostraron que en 101 pacientes con sepsis, sepsis grave o shock séptico, los niveles plasmáticos de MR-proADM se asociaron fuertemente con la gravedad de la enfermedad, la necesidad del uso de vasopresores y la mortalidad en 28 días. Otro estudio(94) realizado en 326 pacientes de UCI con sepsis grave (21,7%) y shock séptico (79,3%), mostró que MR-proADM fue el marcador más discriminatorio para la mortalidad en 28 días (AUROC 0,79). Cuando los pacientes fueron estratificados por el grado de disfunción orgánica, MR-proADM fue el único marcador capaz de predecir mortalidad en todos los grupos de gravedad establecidos. En contraste, Suberviola et al.(88)

encontraron que MR-proADM tenía un valor limitado para predecir la mortalidad en 137 pacientes sépticos, con un AUROC de 0,62.

Estos diferentes resultados podrían ser explicados por las características de los pacientes incluidos, la gravedad de la enfermedad, el foco infeccioso, los tratamientos recibidos y pequeños tamaños muestrales. A diferencia de la mayoría de los estudios realizados para evaluar la capacidad pronóstica de MR-proADM, nuestro estudio no se ha realizado en la UCI, sino en un servicio de medicina interna. Además, la gran mayoría de los pacientes incluidos tenían baja gravedad (puntuación de SOFA menor o igual a 6).

Este grupo de pacientes es especialmente importante porque corresponden a los primeros estadios durante el curso de la sepsis o a las presentaciones clínicas menos graves de la enfermedad. Detectar a esos pacientes con mal pronóstico en esta etapa de la enfermedad es realmente interesante. De esta manera, se puede alertar al médico para que tome medidas terapéuticas más intensivas y evitar así el desenlace fatal.

Nuestros resultados están en línea con los reportados por Andaluz-Ojeda et al.(94), los cuales mostraron que MR-proADM era el marcador con mayor poder discriminativo en pacientes ingresados en la UCI, en comparación con otros biomarcadores (ácido láctico, PCR y PTC) en todos los grupos de riesgo según el SOFA, incluido en pacientes con SOFA menor de 6 (AUROC 0,75). En nuestro estudio, el 25% de los pacientes tenían niveles elevados de MR-proADM y, por tanto, tenían un alto riesgo de morir a pesar de tener baja puntuación en la escala SOFA.

Es por esto que MR-proADM podría ser un buen candidato, después de la validación en estudios posteriores, para ser incorporado en un protocolo de tratamiento de la



sepsis precoz, ya que puede proporcionar un pronóstico rápido y ayudar a guiar las intervenciones en el diagnóstico y las decisiones terapéuticas. El punto de corte para MR-proADM identificado para este grupo de pacientes (1,8 nmol/l) podría ser muy útil en este sentido. MR-proADM mostró un mayor valor predictivo de mortalidad que otros marcadores comúnmente usados como lactato, PCT o PCR.

Por otro lado, observamos que tener un valor de MR-proADM inferior a 0,6 nmol/l nos permite descartar mortalidad a corto y largo plazo. De esta manera, podemos reconocer a los pacientes con bajo riesgo de mortalidad que podrían beneficiarse de un tratamiento menos intensivo e incluso recibir tratamiento ambulatorio. Estos resultados son similares a los encontrados por Albrich et al.(180), quienes observaron, en pacientes con infecciones del tracto respiratorio, que los niveles de MR-proADM < 0,75 nmol/l tenían una mortalidad menor al 0.5%.

Además, hemos demostrado que el uso de MR-proADM podría mejorar la capacidad predictiva de la escala SOFA, aumentando un punto en aquellos pacientes con valores elevados de MR-proADM. Nuestros resultados están en consonancia con los encontrados por Andaluz-Ojeda et al.(94), quienes observaron que la adición de MR-proADM (> 1,70 nmol/l) en pacientes con SOFA ≤ 6 mejoró el AUROC (de 0,70 a 0,77). Otros estudios también han señalado que la combinación de MR-proADM con la puntuación de otras escalas clásicas como PSI o CURB-65 mejora su capacidad predictiva en pacientes con infecciones respiratorias(180,181).

Por lo tanto, la incorporación de MR-proADM en la práctica clínica de rutina podría mejorar la capacidad predictiva de las escalas realizadas de forma rutinaria, y ayudar a la toma de decisiones.

La principal limitación de este estudio ha sido que, para establecer el valor pronóstico de los marcadores se ha realizado una sola determinación, que no permite considerar el efecto que podría suponer el cambio de la variable a lo largo del tiempo. Sin embargo, con esta única determinación, ha sido suficiente para predecir con fiabilidad la evolución de estos pacientes tanto a corto como a largo plazo y para elaborar un nomograma que permite predecir, de forma fiable, la evolución de los pacientes con SOFA bajo. Esto es muy importante en los servicios de urgencias, donde es complicado realizar un seguimiento, no obstante sería interesante disponer de estudios clínicos con un mayor número de pacientes para confirmar estos resultados.

También se precisan datos adicionales para determinar si el valor predictivo de NT-proBNP es realmente superior al de PCR o PCT de forma relevante en los pacientes sépticos y el modo en que los marcadores inflamatorios influyen en los péptidos natriuréticos. Asimismo, debe confirmarse también si NT-proBNP puede constituir un marcador sensible indicativo de disfunción cardiovascular en los pacientes sépticos mediante un ensayo clínico de mayor tamaño.

En el caso de la elaboración del nomograma, otra limitación se basa en que el bajo número de pacientes con ácido láctico superior a 4 mmol/L hace que no podamos descartar a este parámetro como marcador pronóstico. Por ello, creemos que esta escala pronóstica sería más útil en pacientes con concentraciones de ácido láctico bajas y habría que sopesar el efecto negativo que pudiera tener en aquellos pacientes con concentraciones elevadas. En este sentido, creemos necesario el diseño de estudios con mayor número de pacientes que nos permitan confirmar estos hallazgos.



Por último, los nuevos criterios de sepsis han aparecido después del diseño inicial del estudio, por lo que su aplicación implicaría un análisis retrospectivo en este punto, algo que podría reducir el valor del estudio. Sin embargo, la recopilación de los datos, incluidas la escala SOFA y la evaluación de la mortalidad, ha sido prospectiva desde el inicio, por lo que en su conjunto debe considerarse como tal.

Aunque serían necesarios más estudios prospectivos que incluyeran los nuevos criterios de sepsis desde el comienzo de la evaluación para verificar estos resultados, nuestros hallazgos son lo suficientemente robustos para confirmar que MR-proADM puede ser un buen marcador para detectar pacientes de alto riesgo con sepsis.

CONCLUSIONES



H. CONCLUSIONES

1. La determinación de NT-proBNP en las primeras 72 horas de ingreso constituye un biomarcador con alto poder discriminativo para la mortalidad intrahospitalaria en pacientes ingresados con valores en la escala SOFA iguales o inferiores a 6 puntos, siendo mejor que la PCR y PCT.

2. Los pacientes con bajo riesgo según SOFA y niveles de NT-proBNP superiores a 1.330 ng/ml tienen un riesgo elevado de muerte durante el ingreso hospitalario.

3. Hemos desarrollado un nomograma que permite identificar de forma fiable aquellos pacientes con puntuación igual o inferior a 6 puntos en la escala SOFA, con elevado riesgo de presentar una estancia media prolongada o fallecer.

4. Complementar la valoración del SOFA con el peso que puedan tener otras variables como la presencia de shock y concentraciones elevadas de PCR, NT-proBNP y/o MR-proADM en la valoración de estos pacientes mejora su capacidad predictiva

5. Los pacientes con elevados niveles de MR-proADM tienen una alta probabilidad de presentar daño orgánico evaluado por SOFA, con mejores resultados que PCR y PCT.



6. MR-proADM fue el mejor predictor de mortalidad a corto y largo plazo, comparado con el resto de biomarcadores y la escala SOFA. Establecemos dos puntos de corte de forma que valores $< 0,6$ nmol/l (con sensibilidad y VPN del 100%) identifican pacientes con buen pronóstico, mientras que valores $> 1,8$ nmol/l (con especificidad del 80%) detectan pacientes con mayor probabilidad de mortalidad intrahospitalaria y a los 90 días desde el ingreso.

7. Una elevada proporción de pacientes con puntuaciones bajas en la escala SOFA presentó mal pronóstico, por lo que su uso en pacientes de bajo riesgo es insuficiente para predecir el pronóstico y se hace necesario complementarla con otras variables clínicas y analíticas.

8. La utilización de biomarcadores como la PCR, NT-proBNP y MR-proADM permite identificar a pacientes de alto riesgo. De esta manera podrían alertar al clínico de la gravedad del paciente y así poder adoptar medidas terapéuticas oportunas que permitan revertir este mal pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA



I. BIBLIOGRAFÍA

1. 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*. 23 de febrero de 2016;315(8):801-10.
2. 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*. Marzo de 2017;43(3):304-77.
3. Kempker JA, Martin GS. The Changing Epidemiology and Definitions of Sepsis. *Clin Chest Med*. 2016;37(2):165-79.
4. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin*. Enero de 2009;25(1):83-101, viii.
5. *A History of Infectious Diseases and the Microbial World*. 1a. New York: Praeger Publishers; 2009.
6. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 21 de noviembre de 2013;369(21):2063.
7. Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A. Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. Junio de 2017;45(3):129-38.
8. 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*. Junio de 1992;101(6):1644-55.
9. 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*. Abril de 2003;31(4):1250-6.
10. 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*. Marzo de 2004;32(3):858-73.
11. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. Febrero de 2013;39(2):165-228.
12. 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. *Intensive Care Med*. Enero de 2008;34(1):17-60.
13. Fujishima S. Organ dysfunction as a new standard for defining sepsis. *Inflamm Regen*. 2016;36:24.



14. Kalantari A, Mallemat H, Weingart SD. Sepsis Definitions: The Search for Gold and What CMS Got Wrong. *West J Emerg Med*. Agosto de 2017;18(5):951-6.
15. Wiles JB, Cerra FB, Siegel JH, Border JR. The systemic septic response: does the organism matter? *Crit Care Med*. Febrero de 1980;8(2):55-60.
16. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. Julio de 1997;112(1):235-43.
17. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 1 de enero de 2014;5(1):36-44.
18. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. Diciembre de 2013;13(12):862-74.
19. László I, Trásy D, Molnár Z, Fazakas J. Sepsis: From Pathophysiology to Individualized Patient Care. *J Immunol Res [Internet]*. 2015;2015.
20. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent J-L. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primer*. 30 de junio de 2016;2:16045.
21. Anas AA, Wiersinga WJ, de Vos AF, van der Poll T. Recent insights into the pathogenesis of bacterial sepsis. *Neth J Med*. Abril de 2010;68(4):147-52.
22. Mikel Martínez Ortiz de Zárate et al. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emerg Rev Soc Espanola Med Emerg*. 2013;25:368-78.
23. Reinhart K, Daniels R, Machado FR, World Sepsis Day Steering Committee and the Global Sepsis Alliance Executive Board. The burden of sepsis: a call to action in support of World Sepsis Day 2013. *Rev Bras Ter Intensiva*. Marzo de 2013;25(1):3-5.
24. 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*. Octubre de 2007;31(7):375-87.
25. Tsertsvadze A, Royle P, Seedat F, Cooper J, Crosby R, McCarthy N. Community-onset sepsis and its public health burden: a systematic review. *Syst Rev*. 18 de mayo de 2016;5:81.
26. Mariansdatter SE, Eiset AH, Søgaaard KK, Christiansen CF. Differences in reported sepsis incidence according to study design: a literature review. *BMC Med Res Methodol [Internet]*. 12 de octubre de 2016;16.
27. Gohil SK, Cao C, Phelan M, Tjoa T, Rhee C, Platt R, et al. Impact of Policies on the Rise in Sepsis Incidence, 2000–2010. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de marzo de 2016;62(6):695-703.

28. Sánchez B, Ferrer R, Suarez D, Romay E, Piacentini E, Gomà 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*. Febrero de 2017;41(1):28-37.
29. 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*. 21 de diciembre de 2014;14:3863.
30. Yébenes JC, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R, Clèries M, Bosch A, Lorenzo C, et al. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann Intensive Care* [Internet]. 20 de febrero de 2017;7.
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*. Julio de 2006;30(5):197-203.
32. Almirall J, Güell E, Capdevila JA, Campins L, Palomera E, Martínez R, et al. [Epidemiology of community-acquired severe sepsis. A population-based study]. *Med Clin (Barc)*. 19 de agosto de 2016;147(4):139-43.
33. 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*. Marzo de 2011;37(3):444-52.
34. Ferreras JM, Judez D, Tirado G, Aspiroz C, Martínez-Álvarez R, Dorado P, et al. [Implementation of an automatic alarms system for early detection of patients with severe sepsis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. Octubre de 2015;33(8):508-15.
35. Yamamoto S, Yamazaki S, Shimizu T, Takeshima T, Fukuma S, Yamamoto Y, et al. Body Temperature at the Emergency Department as a Predictor of Mortality in Patients With Bacterial Infection. *Medicine (Baltimore)*. Mayo de 2016;95(21):e3628.
36. Al-Khalisy H, Nikiforov I, Jhaji M, Kodali N, Cheriya P. A widened pulse pressure: a potential valuable prognostic indicator of mortality in patients with sepsis. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2015;5(6):29426.
37. De Castilho FM, Ribeiro ALP, da Silva JLP, Nobre V, de Sousa MR. Heart rate variability as predictor of mortality in sepsis: A prospective cohort study. *PloS One*. 2017;12(6):e0180060.
38. Holder AL, Gupta N, Lulaj E, Furgiuele M, Hidalgo I, Jones MP, et al. Predictors of early progression to severe sepsis or shock among emergency department patients with nonsevere sepsis. *Int J Emerg Med*. Diciembre de 2016;9(1):10.
39. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. Octubre de 1985;13(10):818-29.
40. Zabolotskikh IB, Musaeva TS, Denisova EA. [Validity of APACHE II, APACHE III, SAPS 2, SAPS 3 and SOFA scales in obstetric patients with sepsis]. *Anesteziol Reanimatol*. Diciembre de 2012;(6):55-7.



41. Dabhi AS, Khedekar SS, Mehalingam V. A Prospective Study of Comparison of APACHE-IV & SAPS-II Scoring Systems and Calculation of Standardised Mortality Rate in Severe Sepsis and Septic Shock Patients. *J Clin Diagn Res JCDR*. Octubre de 2014;8(10):MC09-13.
42. Zhang Z, Chen K, Chen L. APACHE III Outcome Prediction in Patients Admitted to the Intensive Care Unit with Sepsis Associated Acute Lung Injury. *PLoS One*. 2015;10(9):e0139374.
43. Sekulic AD, Trpkovic SV, Pavlovic AP, Marinkovic OM, Ilic AN. Scoring Systems in Assessing Survival of Critically Ill ICU Patients. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 4 de septiembre de 2015;21:2621-9.
44. Liu X, Shen Y, Li Z, Fei A, Wang H, Ge Q, et al. Prognostic significance of APACHE II score and plasma suPAR in Chinese patients with sepsis: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol*. 29 de 2016;16(1):46.
45. Georgescu A-M, Szederjesi J, Copotoiu S-M, Azamfirei L. Predicting scores correlations in patients with septic shock - a cohort study. *Romanian J Anaesth Intensive Care*. Octubre de 2014;21(2):95-8.
46. Huddle N, Arendts G, Macdonald SPJ, Fatovich DM, Brown SGA. Is comorbid status the best predictor of one-year mortality in patients with severe sepsis and sepsis with shock? *Anaesth Intensive Care*. Julio de 2013;41(4):482-9.
47. Innocenti F, Palmieri V, Guzzo A, Stefanone VT, Donnini C, Pini R. SOFA score and left ventricular systolic function as predictors of short-term outcome in patients with sepsis. *Intern Emerg Med*. 1 de enero de 2018;13(1):51-8.
48. Khwannimit B, Bhurayanontachai R, Vattanavanit V. Comparison of the performance of SOFA, qSOFA and SIRS for predicting mortality and organ failure among sepsis patients admitted to the intensive care unit in a middle-income country. *J Crit Care*. 18 de octubre de 2017;44:156-60.
49. Safari S, Shojaee M, Rahmati F, Barartloo A, Hahshemi B, Forouzanfar MM, et al. Accuracy of SOFA score in prediction of 30-day outcome of critically ill patients. *Turk J Emerg Med*. Diciembre de 2016;16(4):146-50.
50. Askim Å, Moser F, Gustad LT, Stene H, Gundersen M, Åsvold BO, et al. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality - a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 9 de junio de 2017;25(1):56.
51. Osborn TM, Phillips G, Lemeshow S, Townsend S, Schorr CA, Levy MM, et al. Sepsis severity score: an internationally derived scoring system from the surviving sepsis campaign database*. *Crit Care Med*. Septiembre de 2014;42(9):1969-76.
52. Albur M, Hamilton F, MacGowan AP. Early warning score: a dynamic marker of severity and prognosis in patients with Gram-negative bacteraemia and sepsis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 12 de abril de 2016;15:23.

53. Larsen FF, Petersen JA. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. *Eur J Intern Med.* Noviembre de 2017;45:46-50.
54. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(1):R15.
55. Sandquist M, Wong HR. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol.* Octubre de 2014;10(10):1349-56.
56. Dupuy A-M, Philippart F, Péan Y, Lasocki S, Charles P-E, Chalumeau M, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I - currently available biomarkers for clinical use in acute infections. *Ann Intensive Care.* 9 de julio de 2013;3(1):22.
57. Biron BM, Ayala A, Lomas-Neira JL. Biomarkers for Sepsis: What Is and What Might Be? *Biomark Insights.* 15 de septiembre de 2015;10(Suppl 4):7-17.
58. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* Enero de 2013;50(1):23-36.
59. Cho S-Y, Choi J-H. Biomarkers of sepsis. *Infect Chemother.* Marzo de 2014;46(1):1-12.
60. Osuchowski MF, Connett J, Welch K, Granger J, Remick DG. Stratification is the key: inflammatory biomarkers accurately direct immunomodulatory therapy in experimental sepsis. *Crit Care Med.* Mayo de 2009;37(5):1567-73.
61. Fan S-L, Miller NS, Lee J, Remick DG. Diagnosing Sepsis – The Role of Laboratory Medicine. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 1 de septiembre de 2016;460:203-10.
62. 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.* Marzo de 2012;57(3):332-6.
63. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev.* Octubre de 2012;25(4):609-34.
64. Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock Augusta Ga.* Noviembre de 2013;40(5):358-65.
65. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin MONitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med.* Mayo de 2017;45(5):781-9.
66. Pieralli F, Vannucchi V, Mancini A, Antonielli E, Luise F, Sannicelli L, et al. Procalcitonin Kinetics in the First 72 Hours Predicts 30-Day Mortality in Severely Ill Septic Patients Admitted to an Intermediate Care Unit. *J Clin Med Res.* Septiembre de 2015;7(9):706-13.



67. 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* Augusta Ga. Diciembre de 2011;36(6):570-4.
68. 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* [Internet]. 15 de junio de 2015;10(6).
69. 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.
70. Vijayan AL, Vanimaya null, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care*. 2017;5:51.
71. Carr JA. Procalcitonin-guided antibiotic therapy for septic patients in the surgical intensive care unit. *J Intensive Care*. 2015;3(1):36.
72. Gu W-J, Liu J-C. Procalcitonin-guided therapy in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Lond Engl*. 3 de mayo de 2014;18(3):427.
73. Hohn A, Schroeder S, Gehrt A, Bernhardt K, Bein B, Wegscheider K, et al. Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *BMC Infect Dis*. 1 de abril de 2013;13:158.
74. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 11 de diciembre de 2013;17(6):R291.
75. Rhee C. Using Procalcitonin to Guide Antibiotic Therapy. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(1):ofw249.
76. Bolvardi E, Malmir J, Reihani H, Hashemian AM, Bahramian M, Khademhosseini P, et al. The role of lactate clearance as a predictor of organ dysfunction and mortality in patients with severe sepsis. *Mater Socio-Medica*. Febrero de 2016;28(1):57-60.
77. 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 Lond Engl*. 6 de mayo de 2012;16(3):R74.
78. Castillo JR, Zagler A, Carrillo-Jimenez R, Hennekens CH. Brain natriuretic peptide: a potential marker for mortality in septic shock. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. Septiembre de 2004;8(5):271-4.
79. Roch A. What does high NT-proBNP mean in septic shock patients? A part of the puzzle. *Crit Care Lond Engl*. 2007;11(2):122.
80. Papanikolaou J, Makris D, Mpaka M, Palli E, Zygoulis P, Zakynthinos E. New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and

- its prognostic value in septic patients. *Crit Care Lond Engl.* 9 de mayo de 2014;18(3):R94.
81. Lipinska-Gediga M, Mierzchala M, Durek G. Pro-atrial natriuretic peptide (pro-ANP) level in patients with severe sepsis and septic shock: prognostic and diagnostic significance. *Infection.* Junio de 2012;40(3):303-9.
 82. Morgenthaler NG, Struck J, Christ-Crain M, Bergmann A, Müller B. Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. *Crit Care Lond Engl.* Febrero de 2005;9(1):R37-45.
 83. Yuçel T, Memiş D, Karamanlioglu B, Süt N, Yuksel M. The prognostic value of atrial and brain natriuretic peptides, troponin I and C-reactive protein in patients with sepsis. *Exp Clin Cardiol.* 2008;13(4):183-8.
 84. Shojaee M, Safari S, Sabzghabaei A, Alavi-Moghaddam M, Arhami Dolatabadi A, Kariman H, et al. Pro-BNP versus MEDS Score in Determining the Prognosis of Sepsis Patients; a Diagnostic Accuracy Study. *Emerg Tehran Iran.* 2018;6(1):e4.
 85. 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.* Septiembre de 2016;4(17):329.
 86. Akpınar S, Rollas K, Alagöz A, Seğmen F, Sipit T. Performance evaluation of MR-proadrenomedullin and other scoring systems in severe sepsis with pneumonia. *J Thorac Dis.* Julio de 2014;6(7):921-9.
 87. Marino R, Struck J, Maisel AS, Magrini L, Bergmann A, Di Somma S. Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis. *Crit Care Lond Engl.* 17 de febrero de 2014;18(1):R34.
 88. 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.* 19 de marzo de 2012;142:w13542.
 89. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10(3):R96.
 90. Angeletti S, Dicuonzo G, Fioravanti M, De Cesaris M, Fogolari M, Lo Presti A, et al. Procalcitonin, MR-Proadrenomedullin, and Cytokines Measurement in Sepsis Diagnosis: Advantages from Test Combination. *Dis Markers.* 2015;2015:951532.
 91. Spoto S, Cella E, de Cesaris M, Locorriere L, Mazzaroppi S, Nobile E, et al. Procalcitonin and Mr-Proadrenomedullin Combination with Sofa and Qsofa Scores for Sepsis Diagnosis and Prognosis: A Diagnostic Algorithm. *Shock Augusta Ga.* 11 de octubre de 2017;



92. Schuetz P, Hausfater P, Amin D, Amin A, Haubitz S, Faessler L, et al. Biomarkers from distinct biological pathways improve early risk stratification in medical emergency patients: the multinational, prospective, observational TRIAGE study. *Crit Care Lond Engl.* 29 de octubre de 2015;19:377.
93. Kutz A, Hausfater P, Amin D, Amin A, Canavaggio P, Sauvin G, et al. The TRIAGE-ProADM Score for an Early Risk Stratification of Medical Patients in the Emergency Department - Development Based on a Multi-National, Prospective, Observational Study. *PloS One.* 2016;11(12):e0168076.
94. 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.* Diciembre de 2017;7(1):15.
95. 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 Lond Engl.* 2005;9(6):R816-824.
96. Charles P-E, Péju E, Dantec A, Bruyère R, Meunier-Beillard N, Dargent A, et al. Mr-Proadm Elevation Upon Icu Admission Predicts the Outcome of Septic Patients and is Correlated with Upcoming Fluid Overload. *Shock Augusta Ga.* Octubre de 2017;48(4):418-26.
97. Gibot S, Kolopp-Sarda M-N, Béné MC, Cravoisy A, Levy B, Faure GC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med.* 6 de julio de 2004;141(1):9-15.
98. Su L, Feng L, Song Q, Kang H, Zhang X, Liang Z, et al. Diagnostic value of dynamics serum sCD163, sTREM-1, PCT, and CRP in differentiating sepsis, severity assessment, and prognostic prediction. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:969875.
99. Wu Y, Wang F, Fan X, Bao R, Bo L, Li J, et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl.* 29 de noviembre de 2012;16(6):R229.
100. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *BioMed Res Int.* 2014;2014:547818.
101. 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.* 12 de 2016;16(1):559.
102. Villar J, Pérez-Méndez L, Espinosa E, Flores C, Blanco J, Muriel A, et al. Serum lipopolysaccharide binding protein levels predict severity of lung injury and mortality in patients with severe sepsis. *PloS One.* 31 de agosto de 2009;4(8):e6818.

103. Chen K-F, Chaou C-H, Jiang J-Y, Yu H-W, Meng Y-H, Tang W-C, et al. Diagnostic Accuracy of Lipopolysaccharide-Binding Protein as Biomarker for Sepsis in Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11(4):e0153188.
104. Huttunen R, Hurme M, Aittoniemi J, Huhtala H, Vuento R, Laine J, et al. High plasma level of long pentraxin 3 (PTX3) is associated with fatal disease in bacteremic patients: a prospective cohort study. *PloS One*. 10 de marzo de 2011;6(3):e17653.
105. Hamed S, Behnes M, Pauly D, Lepiorz D, Barre M, Becher T, et al. Diagnostic value of Pentraxin-3 in patients with sepsis and septic shock in accordance with latest sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis*. 09 de 2017;17(1):554.
106. Bastrup-Birk S, Skjoedt M-O, Munthe-Fog L, Strom JJ, Ma YJ, Garred P. Pentraxin-3 serum levels are associated with disease severity and mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *PloS One*. 2013;8(9):e73119.
107. 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.
108. 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(1):e53661.
109. Zheng Z, Jiang L, Ye L, Gao Y, Tang L, Zhang M. The accuracy of presepsin for the diagnosis of sepsis from SIRS: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. Diciembre de 2015;5(1):48.
110. Zhang X, Liu D, Liu Y-N, Wang R, Xie L-X. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 11 de septiembre de 2015;19:323.
111. Zou Q, Wen W, Zhang X-C. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J Emerg Med*. 2014;5(1):16-9.
112. Wu C-C, Lan H-M, Han S-T, Chaou C-H, Yeh C-F, Liu S-H, et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 6 de septiembre de 2017;7(1):91.
113. Liu B, Chen Y-X, Yin Q, Zhao Y-Z, Li C-S. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care Lond Engl*. 20 de octubre de 2013;17(5):R244.
114. 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 Lond Engl*. 5 de septiembre de 2014;18(5):507.



115. 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 Lond Engl*. 7 de enero de 2014;18(1):R6.
116. Yang HS, Hur M, Yi A, Kim H, Lee S, Kim S-N. Prognostic value of presepsin in adult patients with sepsis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191486.
117. Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent J-L. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Med*. 5 de enero de 2012;10:2.
118. 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*. 19 de diciembre de 2016;6:39481.
119. Uusitalo-Seppälä R, Huttunen R, Tarkka M, Aittoniemi J, Koskinen P, Leino A, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with suspected infection in the emergency room: a prospective cohort study. *J Intern Med*. Septiembre de 2012;272(3):247-56.
120. 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*. Septiembre de 2012;38(9):1418-28.
121. Hoffmann JJML. Neutrophil CD64 as a sepsis biomarker. *Biochem Medica*. 2011;21(3):282-90.
122. Danikas DD, Karakantza M, Theodorou GL, Sakellaropoulos GC, Gogos CA. Prognostic value of phagocytic activity of neutrophils and monocytes in sepsis. Correlation to CD64 and CD14 antigen expression. *Clin Exp Immunol*. Octubre de 2008;154(1):87-97.
123. Wong HR, Lindsell CJ, Lahni P, Hart KW, Gibot S. Interleukin 27 as a sepsis diagnostic biomarker in critically ill adults. *Shock Augusta Ga*. Noviembre de 2013;40(5):382-6.
124. Hanna WJ, Berrens Z, Langner T, Lahni P, Wong HR. Interleukin-27: a novel biomarker in predicting bacterial infection among the critically ill. *Crit Care Lond Engl*. 30 de octubre de 2015;19:378.
125. Wong HR, Liu KD, Kangelaris KN, Lahni P, Calfee CS. Performance of interleukin-27 as a sepsis diagnostic biomarker in critically ill adults. *J Crit Care*. Octubre de 2014;29(5):718-22.
126. 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.

127. Katan M, Müller B, Christ-Crain M. Copeptin: a new and promising diagnostic and prognostic marker. *Crit Care Lond Engl.* 2008;12(2):117.
128. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Meisner M, Teixeira PJZ. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Lond Engl.* 2008;12(1):R11.
129. Caserta S, Mengozzi M, Kern F, Newbury SF, Ghezzi P, Llewelyn MJ. Severity of Systemic Inflammatory Response Syndrome Affects the Blood Levels of Circulating Inflammatory-Relevant MicroRNAs. *Front Immunol.* 2017;8:1977.
130. Caserta S, Kern F, Cohen J, Drage S, Newbury SF, Llewelyn MJ. Circulating Plasma microRNAs can differentiate Human Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). *Sci Rep.* 20 de junio de 2016;6:28006.
131. Ho J, Chan H, Wong SH, Wang MHT, Yu J, Xiao Z, et al. The involvement of regulatory non-coding RNAs in sepsis: a systematic review. *Crit Care Lond Engl.* 28 de noviembre de 2016;20(1):383.
132. Wang H, Zhang P, Chen W, Jie D, Dan F, Jia Y, et al. Characterization and Identification of novel serum microRNAs in sepsis patients with different outcomes. *Shock Augusta Ga.* Junio de 2013;39(6):480-7.
133. Reithmair M, Buschmann D, Märte M, Kirchner B, Hagl D, Kaufmann I, et al. Cellular and extracellular miRNAs are blood-compartment-specific diagnostic targets in sepsis. *J Cell Mol Med.* Octubre de 2017;21(10):2403-11.
134. Hou Y-Q, Liang D-Y, Lou X-L, Zhang M, Zhang Z, Zhang L. Branched DNA-based Alu quantitative assay for cell-free plasma DNA levels in patients with sepsis or systemic inflammatory response syndrome. *J Crit Care.* Febrero de 2016;31(1):90-5.
135. 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.* Junio de 2008;54(6):1000-7.
136. 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 Lond Engl.* 13 de agosto de 2012;16(4):R151.
137. Forsblom E, Aittoniemi J, Ruotsalainen E, Helmijoki V, Huttunen R, Jylhävä J, et al. High cell-free DNA predicts fatal outcome among *Staphylococcus aureus* bacteraemia patients with intensive care unit treatment. *PLoS One.* 2014;9(2):e87741.
138. 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(6):e100514.
139. Fang Y, Li C, Shao R, Yu H, Zhang Q, Zhao L. Prognostic significance of the angiopoietin-2/angiopoietin-1 and angiopoietin-1/Tie-2 ratios for early sepsis in an emergency department. *Crit Care Lond Engl.* 14 de octubre de 2015;19:367.



140. David S, Mukherjee A, Ghosh CC, Yano M, Khankin EV, Wenger JB, et al. Angiotensin-2 may contribute to multiple organ dysfunction and death in sepsis*. Crit Care Med. Noviembre de 2012;40(11):3034-41.
141. 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 Lond Engl. 26 de marzo de 2013;17(2):R60.
142. 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 Lond Engl. 2 de julio de 2012;16(4):R114.
143. Busani S, Girardis M. PSP/reg: a new stone in sepsis biomarkers? Crit Care Lond Engl. 1 de agosto de 2012;16(4):143.
144. 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.
145. 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. Abril de 2013;39(4):754-63.
146. 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. Abril de 2017;47(4):297-304.
147. Peres Bota D, Mélot C, Lopes Ferreira F, Vincent J-L. Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients. Crit Care Med. Noviembre de 2003;31(11):2579-84.
148. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. Crit Care Lond Engl. 2007;11(2):R38.
149. Gibot S, Béné MC, Noel R, Massin F, Guy J, Cravoisy A, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. Am J Respir Crit Care Med. 1 de julio de 2012;186(1):65-71.
150. Wong HR, Salisbury S, Xiao Q, Cvijanovich NZ, Hall M, Allen GL, et al. The pediatric sepsis biomarker risk model. Crit Care Lond Engl. 1 de octubre de 2012;16(5):R174.
151. Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, Allen GL, Thomas NJ, Bigham MT, et al. Improved Risk Stratification in Pediatric Septic Shock Using Both Protein and mRNA Biomarkers. PERSEVERE-XP. Am J Respir Crit Care Med. 15 de agosto de 2017;196(4):494-501.

152. Wong HR, Lindsell CJ, Pettilä V, Meyer NJ, Thair SA, Karlsson S, et al. A multibiomarker-based outcome risk stratification model for adult septic shock*. *Crit Care Med*. Abril de 2014;42(4):781-9.
153. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on «sepsis-related problems» of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. Noviembre de 1998;26(11):1793-800.
154. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 10 de octubre de 2001;286(14):1754-8.
155. 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 Lond Engl*. 5 de junio de 2014;18(3):R116.
156. 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*. 5 de abril de 2017;12(4).
157. Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, Walli A, Seidel D, Pilz G, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med*. Octubre de 2003;29(10):1696-702.
158. Tomaru Ki K, Arai M, Yokoyama T, Aihara Y, Sekiguchi Ki K, Tanaka T, et al. Transcriptional activation of the BNP gene by lipopolysaccharide is mediated through GATA elements in neonatal rat cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. Junio de 2002;34(6):649-59.
159. Kuwahara K, Saito Y, Harada M, Ishikawa M, Ogawa E, Miyamoto Y, et al. Involvement of cardiotrophin-1 in cardiac myocyte-nonmyocyte interactions during hypertrophy of rat cardiac myocytes in vitro. *Circulation*. 7 de septiembre de 1999;100(10):1116-24.
160. Post F, Weilemann LS, Messow C-M, Sinning C, Münzel T. B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients. *Crit Care Med*. Noviembre de 2008;36(11):3030-7.
161. Charpentier J, Luyt C-E, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med*. Marzo de 2004;32(3):660-5.
162. Wu C-K, Lee J-K, Chiang F-T, Yang C-H, Huang S-W, Hwang J-J, et al. Plasma levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 are associated with diastolic heart failure through downregulation of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase. *Crit Care Med*. Mayo de 2011;39(5):984-92.



163. Pirracchio R, Deye N, Lukaszewicz AC, Mebazaa A, Cholley B, Matéo J, et al. Impaired plasma B-type natriuretic peptide clearance in human septic shock. *Crit Care Med*. Septiembre de 2008;36(9):2542-6.
164. Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, Stewart KJ, Shapiro EP. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol*. 17 de mayo de 2005;45(10):1667-71.
165. Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest*. Mayo de 2006;129(5):1349-66.
166. Zhang Z, Zhang Z, Xue Y, Xu X, Ni H. Prognostic value of B-type natriuretic peptide (BNP) and its potential role in guiding fluid therapy in critically ill septic patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 31 de diciembre de 2012;20:86.
167. Heringlake M, Heide C, Bahlmann L, Eichler W, Pagel H, Schmucker P, et al. Effects of tilting and volume loading on plasma levels and urinary excretion of relaxin, NT-pro-ANP, and NT-pro-BNP in male volunteers. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Julio de 2004;97(1):173-9.
168. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R, Fellahi JL, Prin S, Page B, et al. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med*. Agosto de 2001;29(8):1551-5.
169. Hanford DS, Thuerauf DJ, Murray SF, Glembotski CC. Brain natriuretic peptide is induced by alpha 1-adrenergic agonists as a primary response gene in cultured rat cardiac myocytes. *J Biol Chem*. 21 de octubre de 1994;269(42):26227-33.
170. Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med*. Octubre de 1998;24(10):1052-6.
171. 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(9):e0138150.
172. 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 Lond Engl*. 5 de junio de 2014;18(3):R116.
173. Ruiz-Alvarez MJ, García-Valdecasas S, De Pablo R, Sanchez García M, Coca C, Groeneveld TW, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. *J Intensive Care Med*. Febrero de 2009;24(1):63-71.

174. Hoeboer SH, Groeneveld ABJ. Changes in circulating procalcitonin versus C-reactive protein in predicting evolution of infectious disease in febrile, critically ill patients. *PLoS One*. 2013;8(6):e65564.
175. Chen Y, Li C. Prognostic significance of brain natriuretic peptide obtained in the ED in patients with SIRS or sepsis. *Am J Emerg Med*. Julio de 2009;27(6):701-6.
176. Masiá M, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Hernández I, Shum C, Gutiérrez F. Midregional pro-A-type natriuretic peptide and carboxy-terminal pro-vasopressin may predict prognosis in community-acquired pneumonia. *Clin Chem*. Diciembre de 2007;53(12):2193-201.
177. Usuda D, Sengen R, Hashimoto Y, Muranaka E, Inuma Y, Kanda T. Validation of a B-type natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia patients: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 23 de febrero de 2016;6(2):e010440.
178. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 de febrero de 2016;315(8):762-74.
179. 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*. Marzo de 2015;43(3):567-73.
180. Angeletti S, Battistoni F, Fioravanti M, Bernardini S, Dicuonzo G. Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. *Clin Chem Lab Med*. Mayo de 2013;51(5):1059-67.
181. Albrich WC, Dusemund F, Rügger 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*. 3 de mayo de 2011;11:112.
182. Courtais C, Kuster N, Dupuy A-M, Folschveiller M, Jreige R, Bargnoux A-S, et al. Proadrenomedullin, a useful tool for risk stratification in high Pneumonia Severity Index score community acquired pneumonia. *Am J Emerg Med*. Enero de 2013;31(1):215-21.

APÉNDICES



J. APÉNDICES. Trabajos realizados en relación con la tesis.

- **Artículo:** García Villalba E, Bernal Morell E, Egea MP, Marín I, Alcaraz García A, Muñoz A, Vera M, Valero S, Martínez M, Callejo V, Gómez Verdú JM, Santo A, Cano Sánchez A. **El fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral es el mejor predictor de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con sepsis y bajo riesgo de lesión orgánica.** Med Clin (Barc). Septiembre de 2017;149(5):189-95.

- **Artículo:** García-Villalba E, Cano-Sánchez A, Alcaraz-García A, Cinesi-Gómez C, Piñera-Salmerón P, Marín I, Muñoz A, Vicente Vera T, Bernal-Morell E. **Nomograma para predecir mal pronóstico en pacientes procedentes de urgencias con sepsis y bajo riesgo de daño orgánico evaluado mediante SOFA.** Emergencias. Abril de 2017;29(2):81-6.

- **Artículo:** Bernal-Morell E, García-Villalba E, Vera MDC, Medina B, Martínez M, Callejo Valero S, Cinesi C, Piñera P, Alcaraz A, Marín I, Muñoz A, Cano A. **Usefulness of midregional pro-adrenomedullin as a marker of organ damage and predictor of mortality in patients with sepsis.** J Infect. Marzo de 2018;76(3):249-57.

- **Reply:** Bernal Morell E, García Villalba E. Reply. Med Clin (Barc). 11 de diciembre de 2017.

- **Comunicación:** “**Biomarcadores pronósticos en pacientes hospitalizados con sepsis grave**” E. García Villalba, C. Cabañero Díaz-Benito, E. Bernal Morell, M.P. Egea Campoy, B. Medina Tovar, S. Valero Cifuentes, J.M. Gómez Verdú, C. Vera Sánchez-Rojas, A. Pérez Pérez, Á. Muñoz Pérez, A. Cano Sánchez. XIX Congreso de

la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Sevilla.
Mayo 2015.

- **Comunicación: “El péptido natriurético cerebral (proBNP) como marcador pronóstico de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con sepsis grave”.** V. Callejo Hurtado, M. Vera Sánchez-Rojas, M. Martínez Martínez, E. Bernal Morell, E. García Villalba, et al. Rev Clin Esp. 2015;215 (Espec Congr):57.

- **Comunicación: “Perfil clínico y epidemiológico de los pacientes diagnosticados de sepsis en un hospital de área”.** M. Martínez Martínez, M. Vera Sánchez-Rojas, V. Callejo Hurtado, E. Bernal Morell, **E. García Villalba**, et al. Rev Clin Esp. 2015;215 (Espec Congr):468.

- **Comunicación: “Pro-adrenomedulina como predictor de mortalidad en pacientes ingresados con sepsis”.** M. Martínez Martínez, V. Callejo Hurtado, C. Vera Sánchez-Rojas, E. García Villalba, A. Alcaraz, A. Muñoz Pérez, E. Bernal Morell, A. Cano Sánchez. XXXVII Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna. Noviembre 2016.

- **Comunicación: “Elevada capacidad predictiva de mortalidad a corto y largo plazo de la proadrenomedulina y el NT-proBNP en pacientes ingresados con sepsis”.** M Martínez, E. García, E. Bernal, A. Muñoz, V. Callejo, M.D.C. Vera, P. Piñera, C. Cinesi, S. Valero, J.M. Gómez, F.J. Hernández, V.D. de la Rosa, A. Santo, A. Martín y A. Cano. XXI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

- **Comunicación: “Predicción de mal pronóstico en pacientes procedentes de urgencias con sepsis y bajo riesgo de daño orgánico evaluado mediante SOFA”.** M Martínez, E. García, E. Bernal, A. Muñoz, V. Callejo, M.D.C. Vera, P. Piñera, C.



Cinesi, S. Valero, J.M. Gómez, F.J. Hernández, V.D. de la Rosa, A. Santo y A. Cano. XXI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

- **Comunicación: “Excelente capacidad predictiva de sepsis de la combinación de proadrenomedulina y pro-BNP”**. M Martínez, E. García, E. Bernal, V. Callejo, M.D.C. Vera, P. Piñera, C. Cinesi, S. Valero, J.M. Gómez, F.J. Hernández, V.D. de la Rosa, A. Santo, A. Muñoz y A. Cano. XXI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

- **Comunicación: “Proadrenomedulina como predictor de mortalidad en pacientes sépticos”**. M. Martínez Martínez, V. Callejo Hurtado, M.D.C. Vera Sánchez-Rojas, E. García Villalba, S. Valero Cifuentes, J.M. Gómez Verdú, V.D. De La Rosa Valero, A. Martín Cascón, F.J. Hernández Felices, A. Alcaraz, Á. Santo Manresa, M. Villalba, M. Martín Cascón, M.J. Alcaraz, A. Cano, M.A. Muñoz Pérez, E. Bernal Morell. XXII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.