

**MASTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y
SALUD INTERNACIONAL**



**PROADRENOMEDULINA COMO MARCADOR PRONÓSTICO
EN PACIENTES INGRESADOS CON SEPSIS**



AUTOR:

LCDA. Mónica Martínez Martínez

TUTOR:

DR. D. Enrique Bernal Morell

Curso académico 2016-2017

ÍNDICE

RESUMEN:.....	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN	5
2. JUSTIFICACIÓN	7
3. OBJETIVOS.....	8
3.1. Objetivo principal	8
3.2. Objetivos secundarios	8
4. HIPÓTESIS DE TRABAJO	8
5. MATERIAL Y MÉTODOS	8
5.1. Diseño	8
5.2. Población a estudio.....	9
5.3. Criterios de inclusión	9
5.4. Criterios de exclusión/retirada.....	9
5.5. Tamaño muestral.....	10
5.6. Variables	11
5.6.1. Variable principal	11
5.6.2. Variables secundarias	11
5.7. Evaluación.....	13
5.8. Fuentes y recogida de datos.....	13
5.9. Análisis de los datos	13
5.10. Limitaciones del estudio.....	14
5.11. Aspectos legales y éticos.....	15
6. RESULTADOS.....	16
6.1. Análisis descriptivo	16
6.2. Contraste de hipótesis	18
7. DISCUSIÓN	28
8. CONCLUSIONES.....	31
BIBLIOGRAFÍA	32
ANEXOS	35

RESUMEN:

Introducción: La sepsis es un síndrome clínico que amenaza la vida al provocar disfunción orgánica potencialmente mortal y que se debe a una respuesta desregulada a una infección. Esta respuesta implica la activación de cientos de mediadores que podrían ser empleadas como biomarcadores de sepsis, ayudándonos no sólo a cuantificar la severidad del proceso en ausencia de signos clínicos, el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, sino, además, mejorar el manejo del paciente. Uno de estos marcadores más novedosos y menos estudiados es la proadrenomedulina (RMpro-ADM).

Objetivos: Evaluar la capacidad predictiva de mortalidad de la RMpro-ADM en pacientes ingresados con sepsis a los 30 y 90 días desde el diagnóstico.

Diseño: Estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron de forma consecutiva a todos los pacientes procedentes del servicio de urgencias del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia con sepsis, según los criterios de la campaña para sobrevivir a la sepsis, durante un periodo de 3 meses.

A todos se les realizó una analítica con marcadores inflamatorios (ácido láctico, proteína C reactiva (PCR), NT-proBNP, procalcitonina (PCT) y proadrenomedulina) entre las 48-72 horas del ingreso, simultáneamente a la valoración de datos clínicos de comorbilidad, gravedad y mortalidad. El criterio de valoración principal ha sido la relación de éstos con la mortalidad a los 30 y 90 días tras el diagnóstico.

Resultados: Se incluyeron 148 pacientes con diagnóstico de sepsis con una tasa de mortalidad a los 90 días del 18,2%. Sólo la RMpro-ADM se asoció con la mortalidad en el análisis multivariante: OR 1,5 (p <0,001). Además, la RMpro-ADM mostró la mejor AUC para la predicción de mortalidad a los 30 y 90 días (AUC 0,709 [IC 95% 0,553-0,886]; p <0,008); AUC 0,738 [IC 95% 0,619-0,857; p <0,001), respectivamente). En los pacientes con SOFA \leq 6, la adición de RMpro-ADM al SOFA aumentó la capacidad del SOFA de identificar a los supervivientes a los 30 y 90 días, AUC 0,741 [IC 95% 0,603-0,879] y 0,705 [0,586-0,824], respectivamente; p =0,001 para ambos).

Conclusión: La RMpro-ADM es un biomarcador emergente con mejor capacidad discriminativa que los marcadores clásicos inflamatorios, tanto para mortalidad precoz como a largo plazo en pacientes ingresados con sepsis. Además, podría servir en la valoración y estadificación del riesgo de los pacientes hospitalizados con sepsis mejorando la capacidad predictiva de los scores habituales.

Palabras clave: sepsis, proadrenomedulina, pronóstico, biomarcadores.

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. This response involves the activation and release of the hundreds of meters and molecules that the human being uses as biomarkers of sepsis. They help us to not only quantify the severity of the process in the absence of clinical signs, the course of the disease and the response to treatment, but also improve patient management. One of these newest and least studied markers is the proadrenomedullin.

Objectives: To evaluate the predictive capacity of pro-Adrenomedullin (RMpro-ADM) mortality in patients hospitalized with sepsis at 30 and 90 days after diagnosis.

Design: Prospective cohort study in which patients from the emergency department of the Reina Sofía General Hospital of Murcia with sepsis were included consecutively, according to the criteria of the campaign to survive sepsis, during a period of 3 months.

These patients underwent an analytical determination with inflammatory markers (lactic acid, C-reactive protein (CRP), NT-proBNP, procalcitonin (PCT) and proadrenomedullin) between 48-72 hours of admission. Besides, clinical data (severity of comorbidity) and mortality were evaluated. The primary end point has been the relation between these biomarkers and mortality at 30 and 90 days after diagnosis.

Results: A total of 148 patients with sepsis were enrolled with a 90-day mortality rate of 18,2%. Only RMpro-ADM was associated with mortality in the multivariate analysis: Odds ratio 1,5 ($p < 0,001$). RMpro-ADM showed the best AUC for mortality prediction at 30 and 90 days in the analysis over the entire cohort (AUC 0,709 [CI 95% 0,553-0,886]; $p < 0,008$); AUC 0,738 [CI 95% 0,619-0,857; $p < 0,001$), respectively). In patients with SOFA ≤ 6 , the addition of RMpro-ADM to the SOFA score increased the ability of SOFA to identify non-survivors at 30 and 90 days, AUC [CI 95%] 0,741 [0,603-0,879] y 0,705 [0,586-0,824]; $p = 0,001$ for both).

Conclusion: RMpro-ADM is an biomarker with better discriminative capacity than classic inflammatory markers, for early and long term mortality in patients admitted with sepsis. It could serve in the assessment and staging of the risk of the hospitalized with sepsis improving the predictive capacity of the habitual scores.

Keywords: sepsis, proadrenomedullin, prognosis, biomarkers.

1. INTRODUCCIÓN

La sepsis es un problema de salud pública importante, no sólo por el coste hospitalario que supone, sino por la elevada mortalidad que implica. De hecho, se ha estimado que en España podría suponer una carga económica de alrededor de 345 millones de euros anuales [1]. Aunque se desconoce su verdadera incidencia, las estimaciones conservadoras indican que la sepsis es una causa principal de mortalidad y enfermedad crítica en todo el mundo que se está incrementando a un ritmo del 7-9% anual. Este hecho se debe, en gran parte, al aumento de la expectativa de vida que deriva en un mayor número de procesos crónicos en la población, al incremento de realización de técnicas invasivas, estados de inmunodepresión por fármacos, etc [2]. Asimismo, cada vez hay más conciencia de que los pacientes que sobreviven, lo hacen con una serie de secuelas o discapacidades físicas, psicológicas y cognitivas a largo plazo, lo que supone el desarrollo de importantes implicaciones sociales y de salud.

Es una patología que ha suscitado controversia a lo largo de los años por el gran desconocimiento acerca de su pato-biología. Esto ha desencadenado cambios referentes a su definición y a los criterios clínicos y analíticos a usar para identificar y manejar a los pacientes sépticos. Aunque las definiciones de sepsis, shock séptico y disfunción orgánica habían permanecido en gran parte sin cambios durante más de dos décadas, en el año 2016 se estableció un nuevo consenso internacional, que permanece vigente hasta el día de hoy y en el que se define sepsis como “una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta del huésped desregulada a una infección” [3]. En este consenso, los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) son considerados poco útiles por no describir necesariamente la pato-biología de la sepsis, desaparece la definición de sepsis grave y se establecen unos criterios basados en la escala de riesgo de disfunción orgánica SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*) como medio para caracterizar clínicamente a un paciente séptico. Sin embargo, los componentes del SOFA requieren pruebas de laboratorio y, por lo tanto, pueden no capturar rápidamente la disfunción orgánica. Por ello, surge la puntuación quick SOFA como indicador de sepsis a pie de cama. Al recoger criterios clínicos (tensión arterial sistólica <100, frecuencia respiratoria ≥ 22 r.p.m. y escala Glasgow <15) es capaz de identificar rápidamente a los pacientes con sospecha de infección que corren mayor riesgo de mala evolución.

Por tanto, la sepsis se engloba dentro de los principales problemas de salud, cuya incidencia está en aumento y que implica un alto gasto económico y una elevada morbi-

mortalidad. De hecho, se considera la principal causa de muerte por infección, especialmente si no se reconoce y se trata con prontitud; de ahí que su reconocimiento requiera una atención urgente. Sin embargo, no existe una prueba diagnóstica de criterio validada, hecho que ha llevado a la comunidad científica a investigar con ahínco en este campo en los últimos años, intentando identificar marcadores biológicos, clínicos o de otra índole, que puedan ayudar al clínico en el reconocimiento, manejo e identificación precoz de los pacientes sépticos, disminuyendo así la morbimortalidad asociada.

Como se ha comentado, la sepsis se debe a una respuesta desregulada a una infección, en la que se produce un mal control de los mecanismos sistémicos del hospedador como defensa a la agresión del microorganismo. Implica la activación temprana tanto de las respuestas proinflamatorias como antiinflamatorias [4] (IL, TNF, TGF- β) exageradas junto con modificaciones importantes en las vías no inmunológicas, como las cardiovasculares, neuronales, autonómicas, hormonales, bioenergéticas, metabólicas y de coagulación [5-7]. Esto lleva a un daño endotelial con la consiguiente hipoperfusión tisular, disfunción y fracaso multiorgánico.

Esta respuesta implica, por tanto, la activación y liberación de cientos de mediadores y moléculas individuales que podrían ser empleadas como biomarcadores de sepsis, ayudándonos no sólo a cuantificar la severidad del proceso en ausencia de signos clínicos, el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, sino, además, mejorar el manejo del paciente. De hecho, se conoce la relación que existe entre varios marcadores biológicos, como la proteína C reactiva (PCR) [8] y procalcitonina (PCT) [9] con las infecciones y su pronóstico.

Desde hace pocos años, a estos biomarcadores se han unido otros nuevos como el “*Brain Natriuretic Peptide*” (BNP) y su producto inactivo NH₂ terminal “*pro- Brain Natriuretic Peptide*” (NT-ProBNP) y la proadrenomedulina.

El NT-proBNP se secreta en sangre como respuesta a la elongación de la pared auricular o ventricular cuando existe daño sobre la misma. En los pacientes sépticos, la liberación masiva de citocinas produce alteraciones en el sistema cardiovascular, lo que justifica que en los últimos años se haya relacionado este biomarcador con el mal pronóstico en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos asociados a sepsis y shock séptico.

De hecho, en un estudio realizado por nuestro grupo en el año 2012 se evidenció que presentar un Nt-proBNP >2500 pg/ml tanto en las primeras 24 horas de hospitalización, como entre el 3°-5° día de ingreso se asociaba con tener una hospitalización prolongada, estando únicamente asociado a mayor mortalidad presentar este valor elevado entre el 3°-5° día de ingreso.

La adrenomedulina (ADM) es un biomarcador inflamatorio muy estudiado en los últimos años [14-16] y con un papel controvertido en los pacientes sépticos, ya que en algunos estudios la molécula no discrimina de una forma clara sepsis de SIRS. Incluso en otros estudios se sugiere que podría ser un predictor evolutivo en pacientes críticos similar al APACHE II y SAPSII. Es un péptido de 52 aminoácidos con acciones de modulación inmune, metabólicas y vasculares [10]. Es un potente vasodilatador y su producción generalizada en los tejidos ayuda a mantener la perfusión tisular [11]. Su cuantificación puede ser útil en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de la sepsis. Sin embargo, su medición es técnicamente difícil, ya que se elimina rápidamente de la circulación. No obstante, recientemente se ha descrito un fragmento más estable (la región medial de la pro-adrenomedulina; RMpro-ADM), que refleja directamente los niveles de la degradación rápida del péptido activo (ADM), y que se ha identificado en el plasma de los pacientes con shock séptico [5].

La ADM principalmente se ha evaluado en pacientes con sepsis grave y shock séptico por neumonías adquiridas en la comunidad/infecciones del tracto respiratorio, siendo predictor precoz de gravedad y mala evolución, con una precisión comparable a los scores PSI y CURB-65. Por este motivo quisimos ver qué pasaba con este biomarcador en nuestros pacientes con sepsis y su posible relación con la mortalidad.

2. JUSTIFICACIÓN

La existencia de un diagnóstico incierto en los pacientes con sepsis posibilita un retraso en el inicio del tratamiento antibiótico, lo que puede influir negativamente en la supervivencia y en el aumento y mal uso de agentes antimicrobianos, con las consecuencias ecológicas que esto condiciona (alteración de la flora, desarrollo resistencias, etc.). Por este motivo y con la intención de valorar si la RMpro-ADM y otros biomarcadores podrían ayudarnos a predecir mortalidad y con ello reconocer a los pacientes con peor pronóstico se ha diseñado este estudio. De esta manera, el clínico tendría una herramienta de alerta que le permitiría justificar la implementación de

medidas más “agresivas” como el uso de antibióticos de amplio espectro o soporte e intentar evitar así el fatal desenlace.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

Evaluar la capacidad discriminativa de mortalidad a los 30 y 90 días de la MRpro-Adrenomedulina (MRpro-AMD) en pacientes ingresados con sepsis y compararla con otros marcadores de uso cotidiano como el ácido láctico, la Proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) y otros emergentes como el pro-BNP.

3.2. Objetivos secundarios

- Evaluar la frecuencia de mortalidad precoz y a los 90 días de los pacientes ingresados por sepsis.
- Estudiar que variables clínicas se asocian con mayor mortalidad en estos pacientes.
- Establecer el punto de corte de los biomarcadores que mejor predicen mortalidad.
- Evaluar la capacidad predictiva de mortalidad de la combinación entre biomarcadores y SOFA.

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La proadrenomedulina es un biomarcador capaz de predecir mortalidad en pacientes sépticos que podría ayudar en el reconocimiento temprano de los pacientes con un pronóstico desfavorable, en términos de mortalidad y de estancia hospitalaria prolongada.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño

Estudio observacional de cohortes prospectivo en el que se incluyen, de forma consecutiva, todos los pacientes procedentes del servicio de urgencias del Hospital General Universitario Reina Sofía (HGURS) de Murcia con sepsis, según los criterios de la campaña para sobrevivir a la sepsis, durante un periodo de 3 meses (de enero a marzo de 2014).

A todos ellos se les realizó una determinación analítica con marcadores inflamatorios (ácido láctico, PCR, NTproBNP, PCT y PAM) entre las 48-72 horas del ingreso, simultáneo a la valoración de datos clínicos de comorbilidad y gravedad. Para el análisis estadístico se utilizó el software estadístico SPSS 21.

5.2. Población a estudio

La población diana de nuestro estudio son los pacientes de la Región de Murcia pertenecientes al área de salud VII. La población accesible (proporción de la población diana accesible al estudio, definida en base a criterios clínicos, geográficos y temporales), son todas aquellas personas mayores de 11 años, de ambos sexos, que ingresan procedentes del servicio de urgencias del HGURS de Murcia durante el periodo determinado (enero a marzo de 2014) y cumplen los criterios diagnósticos de sepsis establecidos previamente. Para la selección de la muestra se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia.

5.3. Criterios de inclusión

Se incluyeron de forma consecutiva a todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio, firmaron el consentimiento informado [Anexo 1] y, además, cumplían los criterios diagnósticos de sepsis según lo establecido en 2012 por la campaña para sobrevivir a la sepsis (Tabla I).

5.4. Criterios de exclusión/retirada

Aquellos pacientes que ingresan procedentes de urgencias pero que no cumplen los criterios diagnósticos establecidos por la campaña para sobrevivir a la sepsis y aquellos pacientes que no firmen el consentimiento informado. Además, serán retirados del estudio los pacientes que soliciten la retirada del consentimiento.

Tabla I. Criterios diagnósticos de sepsis, sepsis grave y shock séptico según el consenso de la campaña para sobrevivir a la sepsis.

Sepsis: Infección, documentada o sospechosa y uno de los siguientes factores:
<u>VARIABLES GENERALES:</u> Fiebre ($>38,3^{\circ}\text{C}$), Hipotermia ($<36^{\circ}\text{C}$), FC $>90/\text{min}$ o más de 2 SD sobre el valor normal para la edad, Taquipnea, Alteración del estado mental (agitación, confusión, obnubilación), Edema significativo o balance positivo de fluidos ($>20\text{ ml/kg}$ en 24 horas), Hiperglucemia (glucosa plasmática $>140\text{ mg/dl}$ o $7,7\text{ mmol/L}$ en ausencia de diabetes).
<u>VARIABLES INFLAMATORIAS:</u> Leucocitosis ($>12000\ \mu\text{L}^{-1}$), Leucopenia ($<4000\ \mu\text{L}^{-1}$), recuento normal de leucocitos con más del 10% de formas inmaduras, Proteína C reactiva plasmática por encima de 2 SD sobre el valor normal, Procalcitonina plasmática por encima de 2 SD sobre el valor normal.
<u>VARIABLES HEMODINÁMICAS:</u> Hipotensión arterial (TAS $<90\text{ mm Hg}$, PAM $<70\text{ mm Hg}$, o disminución de la TAS $<40\text{ mm Hg}$ en adultos o de 2 SD por debajo del rango normal para la edad).
<u>VARIABLES DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA:</u> Hipoxemia arterial ($\text{Pao}_2/\text{Fio}_2 < 300$), oliguria aguda (diuresis $<0,5\text{ mL/kg/hora}$ durante al menos 2 horas a pesar de la adecuada reposición de fluidos), incremento de Creatinina $>0,5\text{ mg/dL}$ o $44,2\ \mu\text{mol/L}$, alteración de la coagulación (INR $>1,5$ o PTTA $>60\text{ s}$), íleo (ausencia de ruidos intestinales), trombocitopenia (plaquetas $<100,000\ \mu\text{L}^{-1}$), Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma $>4\text{ mg/dL}$ or $70\ \mu\text{mol/L}$).
<u>VARIABLES DE PERFUSIÓN TISULAR:</u> Hiperlactatemia ($>1\text{ mmol/L}$), Disminución del relleno capilar o moteado.
Sepsis Grave: Sepsis que cursa con hipoperfusión tisular o disfunción orgánica.
Cualquiera de los siguientes parámetros, que se deba a infección: Hipotensión inducida por la sepsis, Lactato por encima del límite normal del laboratorio, Diuresis $<0,5\text{ mL/kg/hr}$ durante más de 2 horas a pesar de la adecuada reposición de fluidos, Daño pulmonar agudo con $\text{Pao}_2/\text{Fio}_2 < 250$ si el foco de la infección no es neumonía o $\text{Pao}_2/\text{Fio}_2 < 200$ cuando el foco de la infección es neumonía, Creatinina $>2.0\text{ mg/dL}$ ($176.8\ \mu\text{mol/L}$), Bilirubina total $>2\text{ mg/dL}$ ($34,2\ \mu\text{mol/L}$), Plaquetas $<100,000\ \mu\text{L}$ o Coagulopatía (INR $>1,5$).
Shock Séptico: sepsis grave que cursa con hipotensión a pesar de una correcta expansión de volumen, y con trastornos de la perfusión orgánica.

5.5. Tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se ha estimado en base a la realización de un modelo de Cox ajustado por uno o más factores correlacionados. Considerado un riesgo relativo mínimo a detectar de 5, una proporción de expuestos de 0,5, una proporción de observaciones censuradas de 0,9, un nivel de confianza del 95%, un poder estadístico del

80% y una correlación con los factores a incluir en el modelo de 0,28, se precisan 131 pacientes para cumplir los objetivos del estudio. Considerando un 10% de pérdidas, finalmente se necesitarán 144 pacientes.

5.6. Variables

5.6.1. Variable principal

Evaluar la capacidad predictiva de mortalidad de la proadrenomedulina en pacientes con sepsis, donde la variable interés es la mortalidad (a los 30 y 90 días del diagnóstico) y la variable exposición, los niveles de proadrenomedulina.

5.6.2. Variables secundarias

Además de la variable principal, se recogieron otros datos demográficos generales y clínicos de comorbilidad y gravedad.

Foco de la infección: respiratorio, urinario, abdominal, SNC, catéter, endocarditis, óseo, cutáneo, otros...

Factores predisponentes para infección: portador de catéter, sonda vesical, inmunosupresión, diálisis, traqueostomía, úlceras por decúbito, marcapasos, estancia previa en UCI, ingresos previos, infecciones previas y uso previo de antibióticos en los últimos 6 meses.

Variables analíticas: otros biomarcadores además de la proadrenomedulina: NT-proBNP, PCR, ácido láctico y procalcitonina. Asimismo, se recogió hemograma, creatinina, bilirrubina y gasometría venosa.

Comorbilidad marcada por el Índice de Charlson (tabla II) [17], que relaciona la mortalidad a largo plazo con la comorbilidad del paciente.

En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 punto, comorbilidad baja: 2 puntos, y comorbilidad alta > 3 puntos.

Tabla II. Índice de Charlson

Variable	Puntuación
Infarto agudo de miocardio (IAM)	1
Insuficiencia cardíaca	1
Enfermedad arterial periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad respiratoria crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera gastroduodenal	1
Hepatopatía crónica leve	1
Diabetes sin lesión de órgano diana	1
Hemiplejia	2
Insuficiencia renal crónica	2
Diabetes con lesión de órgano diana	2
Tumor o neoplasia sólida sin metástasis	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
IDA	6

Gravedad valorada mediante la escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) (tabla III) [18]: medición diaria de fallo orgánico múltiple de seis posibles disfunciones orgánicas. Cada órgano se clasifica de 0 (normal) a 4 (el más anormal), proporcionando una puntuación diaria de 0 a 24 puntos.

Tabla III: Escala *Sequential Organ Failure Assessment*

SOFA score	0	1	2	3	4
Respiración: PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤200 VM	≤100 VM
Sistema nervioso: escala de coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Sistema cardiovascular: PA o dosis de catecolaminas	No hipotensión	PAM < 70 mmHg	*Dop ≤ 5 o Dop (cualquier dosis)	5 o Epi ≤ 0,1 o Nor ≤ 0,1	*Dop > 15 o Epi > 0,1 o Nor > 0,1
Hígado: bilirubina (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	>12
Coagulación: plaquetas x 10 ³	>150	<150	<100	<50	<20
Sistema renal (creatinina o aclaramiento)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 3,4	3,5 – 4,9 (o <500 ml/d)	>5,0 o <200 ml/d

VM: Ventilación mecánica. PA: Presión arterial. PAM: presión arterial media. Dop: dopamina. Epi: adrenalina. Nor: noradrenalina. * La dosis de medicación vasopresora está en mcg/kg/min.

SOFA Score	Mortalidad
0 - 6	< 10%
7 - 9	15 - 20%
10 - 12	40 - 50%
13 - 14	50 - 60%
15	> 80%
15 - 24	> 90%

Otras variables: necesidad de ingreso en UCI, días de hospitalización durante el ingreso, identificación microbiológica responsable del cuadro séptico, en los casos en que se había obtenido...

5.7. Evaluación

Para determinar las concentraciones de proadrenomedulina hemos utilizado el método TRACE (*Time Resolved Amplified Cryptate Emission*). Esta técnica utiliza un nuevo análisis mediante inmunoensayo (Analizador Kryptor Compacto Plus, BRAHMS, Hennigsdorf, Alemania); cuyo límite de detección es 0,05 nmol/L.

5.8. Fuentes y recogida de datos

El estudio se realizó en las plantas de Medicina Interna (Enfermedades Infecciosas, Neumología y Medicina Interna). A los pacientes seleccionados, se les realizó analítica (entre las 48-72 horas de ingreso) que incluía las siguientes determinaciones: hemograma, creatinina, bilirrubina, gasometría venosa con ácido láctico, PCR, PCT y NT-proBNP, obteniendo otra muestra que se preservó (mediante técnicas de crioconservación a -80°C) para la posterior determinación de proadrenomedulina de forma conjunta de todas las muestras.

Durante el ingreso se les siguió hasta el alta hospitalaria o éxitus y, posteriormente, por vía telemática mediante el programa conjunto de hospitalización y Atención Primaria, hasta completar los 90 días de seguimiento desde el ingreso. Los datos se obtuvieron de la historia clínica de los pacientes participantes y fueron recopilados en una planilla manuscrita diseñada para tal fin [Anexo 2], identificando cada caso únicamente mediante un código (número latino) asignado por el investigador.

5.9. Análisis de los datos

Se ha utilizado el paquete estadístico IBM SPSS Statistics® versión 22.0 para Windows® y el paquete “*R Project for Statistical Computing*” software libre versión 3.3.1. Las

variables categóricas se presentan como frecuencia (n) y porcentaje (%) y las variables cuantitativas como mediana (M) y rango intercuartílico (RIC).

Para analizar la relación entre variables categóricas se ha utilizado la prueba de Chi-cuadrado o bien el test de Fisher según procediera. Utilizamos la T de Student si las variables son cuantitativas con una distribución normal, o la prueba de la U de Mann Whitney, si la distribución no es normal. Como test de normalidad se ha empleado la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se ha realizado además un análisis de regresión logística binaria y regresión de Cox para determinar las variables asociadas de forma independiente con la mortalidad.

Para evaluar la capacidad predictiva de mortalidad de la proadrenomedulina y del resto de biomarcadores recogidos en el estudio, se realizó un análisis mediante curvas ROC y área bajo la curva (AUC).

Para el estudio de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier en el análisis estadístico y el log-rank para evaluar si existían diferencias entre los grupos.

Se considera como significativo una p es inferior a 0,05 y se estableció un intervalo de confianza (IC) del 95%.

5.10. Limitaciones del estudio

Las limitaciones de este estudio se corresponden con aquellas que generalmente aparecen en las investigaciones de carácter observacional. Los estudios de cohortes precisan de un periodo de seguimiento, en nuestro estudio, tres meses, por lo que la principal limitación es la pérdida de seguimiento de los sujetos incluidos (sesgo de selección más frecuente en estos estudios). Nosotros asumimos un 15% de abandonos para el cálculo del tamaño muestral.

La principal estrategia que utilizamos para minimizar las pérdidas por seguimiento es el contacto periódico con el paciente y el establecimiento de una adecuada relación médico-paciente. Además, los estudios de cohortes suponen un mayor coste económico en comparación con otros estudios observacionales.

Otra limitación es el tamaño muestral, que no es muy elevado, al igual que ocurre con la mortalidad. Este hecho podría alterar los resultados del estudio pudiendo infraestimar la relación existente entre la proadrenomedulina y la mortalidad. Además, una n baja suele asociarse a una precisión menor, aspecto que también hay que tener en cuenta a la hora

de interpretar los resultados. Cuanto mayor sea la n , mayor será la probabilidad de que las diferencias encontradas sean significativas. En cambio, cuando la n es pequeña, aunque haya amplias diferencias puede que no lo sean.

5.11. Aspectos legales y éticos

5.11.1. Disposiciones legales vigentes:

El estudio se ha realizado en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki (Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos, adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmiendas posteriores, Seúl, octubre de 2008), del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina; Oviedo el 4 de abril de 1997) y según las recomendaciones de las Leyes y Reglamentos vigentes en España (Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la citada ley. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero). Ley 3/2009, de 11 de mayo, de los derechos y deberes de los usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia).

5.11.2. Información al paciente:

Toda la información perteneciente al estudio se comunica oralmente y por escrito al paciente. Una vez que acepta su participación en el mismo, el sujeto firma el consentimiento informado previamente a su inclusión. Para llevar a cabo el análisis en el Software estadístico los datos de los pacientes se han exportado de manera anónima en formato Excel para poder efectuar el análisis en el Software estadístico.

5.11.3. Evaluación Riesgo-Beneficio:

En este estudio no se pautan fármacos ni se realizan pruebas complementarias o exploraciones clínicas que supongan un riesgo sobreañadido para alguno de los pacientes ni para los profesionales.

5.11.4. Confidencialidad de los datos:

La información referente a la identidad de los pacientes ha sido considerada confidencial a todos los efectos, así como la del profesional. La base de datos generada en el estudio no contiene identificación alguna ni del paciente ni del profesional. Se seguirá lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

6. RESULTADOS

6.1. Análisis descriptivo

Se analizaron un total de 148 pacientes cuya mediana de edad fue de 78 años (RIC 66-84) y de los cuales más de la mitad (60,1%) eran varones. En la tabla IV se presentan las características de la población estudiada, destacando una alta prevalencia de comorbilidad (89,9%) y de factores predisponentes (63,5%), con una mediana en la puntuación del Índice de Charlson de 2 (RIC 1-4).

El foco infeccioso principal fue el respiratorio (66,9%), seguido de la existencia de varios focos infecciosos de forma simultánea y del foco urinario (12,8% y 8,8%, respectivamente). Se realizó estudio microbiológico en la mitad de los pacientes (49,3%), siendo éstos positivos en el 9,5%.

El criterio de disfunción orgánica predominante fue la existencia de elevación de ácido láctico debido a infección (64,9%), seguido por la existencia de varios criterios de disfunción orgánica (21,6%) y la presencia de hipotensión (8,1%). La mediana del índice de gravedad (SOFA), medido en el momento de la determinación analítica, fue de 2 (RIC 1-3), con la aparición de shock séptico en el 2,7% de los pacientes.

La mortalidad global observada en nuestro estudio fue de 27 pacientes (18,2%). La estancia media fue de 9 días (RIC 6-13), con una proporción de ingreso en UCI del 10,8%.

Tabla IV. Resumen de las características de la población

Variable	Valor
Edad (mediana; RI)	78 años (66-84)
Sexo	
Varón	89 (60,1%)
Mujer	59 (39,9%)
HTA	107 (72,3%)
DM	62 (41,9%)
DLP	57 (38,5%)
Tabaco activo	24 (16,2%)
Hábito alcohólico	20 (13,5%)
Comorbilidad	133 (89,9%)
C. isquémica	22 (14,9%)
I. cardíaca	40 (27%)
Enf. Arterial periférica	11 (7,4%)
Enf. Cerebrovascular	26 (17,6%)
Demencia	35 (23,6%)
Enf. Respiratoria crónica	64 (43,2%)
Enf. Tejido conectivo	5 (3,4%)
Úlcus gastroduodenal	16 (10,8%)
Hepatopatía crónica	16 (10,8%)
Hemiplejía	6 (4,1%)
Insuf. Renal crónica mod/severa	5 (3,4%)
Tm o neoplasia sólida	16 (10,8%)
Linfoma/Leucemia	4 (2,7%)
Sida	0 (0%)
Infección VIH	2 (1,4%)
I. Charlson (mediana; RI)	2 (1-4)
Factores predisponentes	94 (63,5%)
Catéter central	4 (2,7%)
Sonda vesical	7 (4,7%)
Traqueostomía	2 (1,4%)
Úlcera por decúbito	3 (2,0%)
Estancia previa en UCI <1 m	1 (0,7%)
Marcapasos	2 (1,4%)
Infecciones previas <1 m	63 (42,6%)
Uso previo antibióticos <1 m	66 (44,6%)
Ingresos previos <1 año	67 (45,3%)
Gravedad (SOFA) (mediana; RI)	2 (1-3)
Shock séptico	4 (2,7%)
Bacteriemia	14 (9,5%)
Gram positivo	6 (4,1%)
Gram negativo	8 (5,4%)
Hongo	1 (0,5%)
No recogidos HC	75 (50,7%)
Gripe	12 (8,1%)

Continuación Tabla IV

Foco de sepsis	
Respiratorio	99 (66,9%)
Urinario	13 (8,8%)
Abdominal	8 (5,4%)
SNC	1 (0,7%)
Catéter central	2 (1,4%)
Óseo	1 (0,7%)
Cutáneo	4 (2,7%)
Varios focos simultáneos	19 (12,8%)
Otros	1 (0,7%)
Disfunción orgánica	
Hipotensión	12 (8,1%)
pO ₂ /FiO ₂ <250 foco NO Neumonía	3 (2,0%)
Oliguria	1 (0,7%)
Creatinina >2 mg/dl	4 (2,7%)
Plaquetas < 100000 μ L	9 (6,1%)
Lactato elevado (> valor normal)	96 (64,9%)
Varios criterios simultáneos	32 (21,6%)
Ingreso en UCI	16 (10,8%)
Mortalidad global (90 días)	27 (18,2%)
Mortalidad a los 30 días	17 (11,5%)
Mortalidad a los 60 días	24 (16,2%)
Estancia (mediana; RI)	9 días (6-13)

6.2. Contraste de hipótesis

6.2.1. Evaluación de la asociación entre las variables y la mortalidad

En las tablas V y VI se representa la distribución de los biomarcadores en relación con la mortalidad a los 30 y 90 días.

Tabla V. Análisis univariante de los biomarcadores asociados con la mortalidad 30 días

Variable	Supervivencia 30 días N=131	Mortalidad 30 días N=27	Significación
RMpro-ADM nmol/L	1,16 (0,75-1,71)	2,12 (1,07-3,17)	0,02
NT-proBNP pg/mL	1197 (395,50-3084.25)	1980 (1598-7528)	0,03
PCT ng/mL	0,15 (0,05-1,95)	0,26 (0,18-0,75)	0,931
PCR mg/L	4,53 (1,28-11,92)	7,95 (5,6-11,6)	0,021
Láctico mMol/L	1,80 (1,32-2,30)	1,90 (1,3-2,4)	0,913

Las variables se expresan como mediana (rango intercuartílico). RMpro-ADM: proadrenomedulina; NT-proBNP: *Brain Natriuretic Peptide*; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva.

Tabla VI. Análisis univariante de los biomarcadores asociados con la mortalidad 90 días

Variable	Supervivencia 90 días N=121	Mortalidad 90 días N=27	Significación
RMpro-ADM nmol/L	1,1 (0,73-1,56)	1,9 (1,1-3,1)	<0,001
NTproBNP pg/mL	1145 (373-2570)	2859.5 (1532,75-16057,75)	<0,001
PCT ng/mL	0,15 (0,05-1,71)	0,25 (0,07-1,71)	0,540
PCR mg/L	4,49 (1,19-12,03)	7,49 (4,26-11,62)	0,052
Láctico mMol/L	1,8 (1,3-2,3)	1,91 (0,83)	0,880

Las variables se expresan como mediana (rango intercuartílico). RMpro-ADM: proadrenomedulina; NT-proBNP: *Brain Natriuretic Peptide*; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva.

En la tabla VII se representan la distribución del resto de variables en función de la mortalidad a los 30 días y en la tabla VI en función de la mortalidad global (90 días).

Tabla VII. Análisis univariante de los factores asociados con la mortalidad a los 30 días

Variable	Supervivencia global N=131	Mortalidad global N=17	Significación
Edad (mediana; RI)	78 (64-83)	85 (75-89)	0,023
Sexo			0,242
Varón	81 (61,8%)	8 (47,1%)	
Mujer	50 (38,2%)	9 (52,9%)	
HTA	96 (73,3%)	11 (64,7%)	0,457
DM	53 (40,5%)	9 (52,9%)	0,469
DLP	52 (39,7)	5 (29,4%)	0,412
Tabaco activo	21 (16,0%)	3 (17,6%)	0,865
Hábito alcohólico	19 (14,5%)	1 (5,9%)	0,328
Comorbilidad	118 (90,1%)	15 (88,2)	0,813
C. isquémica	21 (16,0%)	1 (5,9%)	0,268
I. cardiaca	37 (28,2%)	3 (17,6%)	0,355
Enf. Arterial periférica	11 (8,4%)	0 (0%)	0,214
Enf. Cerebrovascular	22 (16,8%)	4 (23,5%)	0,492
Demencia	27 (20,6%)	8 (47,1%)	0,016
Enf. Respiratoria crónica	56 (42,7%)	8 (47,1%)	0,736
Enf. Tejido conectivo	5 (3,8%)	0 (0,0%)	0,413
Úlcus gastroduodenal	12 (9,2%)	4 (23,5%)	0,073
Hepatopatía crónica	16 (12,2%)	0 (0%)	0,312
Hemiplejia	6 (4,6%)	0 (0%)	0,368
Insuf. Renal crónica mod/severa	5 (3,8%)	0 (0%)	0,413
Tm o Neo hematológica	16 (13,0%)	3 (17,7%)	0,680
Factores predisponentes	86 (65,6%)	8 (47,1%)	0,134
Catéter central	4 (3,1%)	0 (0%)	0,465
Sonda vesical	6 (4,6%)	1 (5,9%)	0,812

Continuación Tabla VII

Traqueostomía	2 (1,5%)	0 (0%)	0,608
Úlcera por decúbito	3 (2,3%)	0 (0%)	0,528
Estancia previa en UCI <1 m	1 (0,8%)	0 (0%)	0,718
Marcapasos	2 (1,5%)	0 (0%)	0,608
Infecciones previas <1 m	58 (44,3%)	5 (29,4%)	0,244
Uso previo antibióticos <1 m	60 (45,8%)	6 (35,3%)	0,412
Ingresos previos <1 año	61 (46,6%)	6 (35,3%)	0,380
I. Charlson (mediana; RI)	2 (1-4)	2 (2-3,5)	0,842
Gravedad (SOFA)	2,0 (1,0-3,0)	3,0 (1,0-5,0)	0,036
Shock séptico	3 (2,1%)	1 (3,7)	0,723
Bacteriemia	12 (9,9%)	2 (7,4%)	0,316
Gripe	11 (8,4%)	1 (5,9%)	0,721
Foco de sepsis			0,791
Respiratorio	87 (66,4%)	12 (70,6%)	
Urinario	13 (9,9)	0 (0%)	
Abdominal	6 (4,6%)	2 (11,8%)	
SNC	1 (0,8%)	0 (0%)	
Catéter central	2 (1,5%)	0 (0%)	
Óseo	1 (0,8%)	0 (0%)	
Foco cutáneo	4 (3,1%)	0 (0%)	
Varios focos simultáneos	16 (12,2%)	3 (17,6%)	
Otros	1 (0,8%)	0 (0%)	
Disfunción órgano			0,032
Hipotensión	12 (9,2%)	0 (0%)	
pO ₂ /FiO ₂ <250 no Neumonía	3 (2,3%)	1 (3,7%)	
Oliguria	1 (0,8%)	0 (0%)	
Creatinina >2 mg/dl	2 (1,5%)	3 (11,1%)	
Plaquetas < 100000 μ L	1 (0,8%)	0 (0%)	
Lactato elevado (>normal)	88 (67,2)	8 (47,1%)	
Varios criterios simultáneos	25 (19,1%)	7 (41,2)	
Ingreso en UCI	14 (10,8%)	2 (11,8%)	0,901
Estancia media (mediana; RI)	9,0 (6,0-14,0)	7,0 (5,0-10,5)	0,458

Tabla VIII. Análisis univariante de los factores asociados con la mortalidad 90 días

Variable	Supervivencia global N=121	Mortalidad global N=27	Significación
Edad (mediana; RI)	77 (62,5-82,5)	85 (78-87)	0,000
Sexo			0,066
Varón	77 (86,5%)	12 (13,5%)	
Mujer	44 (74,6%)	15 (25,4%)	
HTA	87 (71,9%)	20 (74,1%)	0,820
DM	47 (38,8%)	15 (55,6%)	0,185
DLP	49 (40,5)	8 (29,6%)	0,215
Tabaco activo	21 (17,4%)	3 (11,1%)	0,426
Hábito alcohólico	19 (15,7%)	1 (3,7%)	0,099
Comorbilidad	108 (89,3%)	25 (92,6)	0,603
C. isquémica	19 (15,7%)	3 (11,1%)	0,544

Continuación Tabla VIII.

I. cardiaca	31 (25,6%)	9 (33,3%)	0,414
Enf. Arterial periférica	11 (9,1%)	0 (0%)	0,103
Enf. Cerebrovascular	20 (16,5%)	6 (22,2%)	0,482
Demencia	25 (20,7%)	10 (37%)	0,070
Enf. Respiratoria crónica	51 (42,1%)	13 (48,1%)	0,569
Enf. Tejido conectivo	4 (3,3%)	1 (3,7%)	0,918
Úlcus gastroduodenal	10 (8,3%)	6 (22,2%)	0,035
Hepatopatía crónica	16 (13,3%)	0 (0)	0,032
Hemiplejía	6 (5%)	0 (0)	0,237
Insuf. Renal crónica mod/severa	4 (3,3%)	1 (3,7%)	0,918
Tm o Neo hematológica	13 (10,8%)	7 (26%)	0,031
Infección VIH	1 (0,8%)	1 (3,7%)	0,242
I. Charlson (mediana; RI)	2 (1-3)	3 (2-4)	0,185
Factores predisponentes	79 (65,3%)	15 (55,6%)	0,342
Catéter central	4 (3,3%)	0 (0)	0,338
Sonda vesical	6 (5%)	1 (3,7%)	0,781
Traqueostomía	2 (1,7%)	0 (0)	0,501
Úlcera por decúbito	2 (1,7%)	1 (3,7%)	0,494
Estancia previa en UCI <1 m	1 (0,8%)	0 (0)	0,636
Marcapasos	2 (1,7%)	0 (0)	0,501
Infecciones previas <1 m	54 (44,6%)	9 (33,3%)	0,283
Uso previo antibióticos <1 m	55 (45,5%)	11 (40,7%)	0,656
Ingresos previos <1 año	57 (47,1%)	10 (37,0%)	0,342
Gravedad (SOFA)	2,0 (1,0-3,0)	3,0 (1,0-5,0)	0,014
Shock séptico	3 (2,1%)	1 (3,7)	0,723
Bacteriemia	12 (9,9%)	2 (7,4%)	0,316
Gripe	10 (8,3%)	2 (7,4%)	0,883
Foco de sepsis			0,575
Respiratorio	81 (66,9%)	18 (66,7%)	
Urinario	13 (10,7)	0 (0%)	
Abdominal	6 (5,0%)	2 (7,4%)	
SNC	1 (0,8%)	0 (0%)	
Catéter central	2 (1,7%)	0 (0%)	
Óseo	1 (0,8%)	0 (0%)	
Cutáneo	3 (2,5%)	1 (3,7%)	
Varios focos simultáneos	13 (10,7%)	6 (22,2%)	
Otros	1 (0,8%)	0 (0%)	
Disfunción órgano			0,01
Hipotensión	12 (9,9%)	0 (0%)	
pO ₂ /FiO ₂ <250 no Neumonía	2 (1,7%)	1 (3,7%)	
Oliguria	1 (0,8%)	0 (0%)	
Creatinina >2 mg/dl	1 (0,8%)	3 (11,1%)	
Plaquetas < 100000 μ L	1 (0,8%)	0 (0%)	
Lactato elevado (>normal)	82 (67,85)	14 (51,9%)	
Varios criterios simultáneos	23 (19%)	9 (33,3%)	
Ingreso en UCI	18 (12,2%)	4 (11,4%)	0,904
Estancia media (mediana; RI)	8,0 (6,0-13,5)	11,0 (6,0-23,0)	0,967

Entre las comorbilidades que se asocian en el análisis univariante con la mortalidad global se encuentran: la edad, el sexo, demencia, ulcus péptico, hepatopatía crónica, tumor sólido o neoplasia hematológica, SOFA y disfunción orgánica.

Por otro lado, los biomarcadores que se asocian de manera independiente son la RMpro-ADM ($p < 0,001$), seguida del NT-proBNP ($p < 0,001$) y la PCR ($p < 0,052$).

Se realizó un análisis de regresión logística binaria y regresión de cox para determinar los factores que se asociaron de forma independiente con la mortalidad a los 30 días y global donde se incluyeron las variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis univariante.

Tras este análisis, se evidencia que el único biomarcador que se asocia de forma independiente con la mortalidad tanto a corto como a largo plazo es la RMpro-ADM (OR 1,48 (IC 95% 1,15-1,88; $p = 0,002$); (OR 1,54 (IC 95% 1,19-2,00; $p = 0,001$), respectivamente), con un hazard ratio de 1,36 (IC 95% 1,14-1,63; $p < 0,001$). Además, los pacientes con demencia, según los resultados obtenidos, tienen 3,42 veces más posibilidad de morir a los 30 días que aquellos que no padecen esta patología neurológica (OR 3,42; IC 95% 1,20-9,70; $p = 0,021$).

6.2.2. Evaluación de la capacidad predictiva de mortalidad

Para evaluar la capacidad predictiva de mortalidad de los biomarcadores y establecer el mejor punto de corte se elabora un análisis mediante curvas ROC y área bajo la curva (AUC) con los resultados recogidos en las figuras 1 y 2 y tablas IX y X.

Figura 1. Curva ROC para la mortalidad a los 30 días

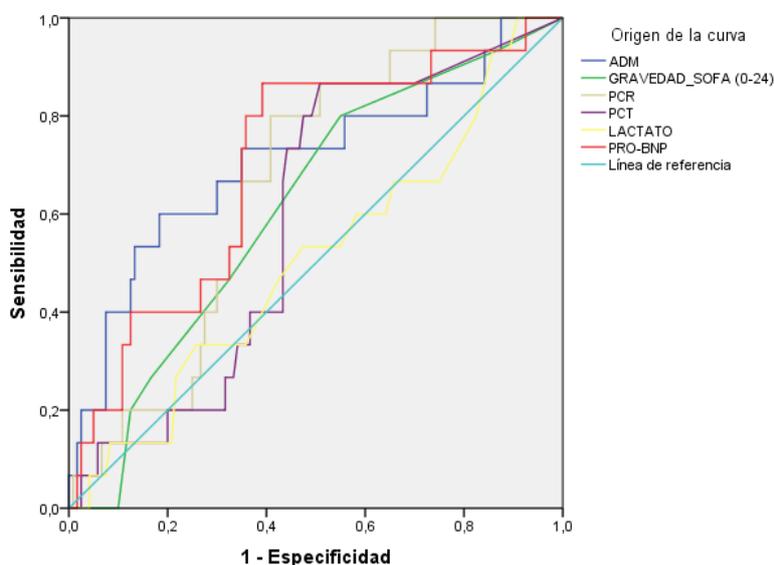


Tabla IX. Área bajo la curva para la mortalidad a los 30 días

Variable (s) resultado	Área	Error estándar	Significación	IC 95%	
RMpro-ADM	,709	,080	,008	,553	,886
NT-proBNP	,701	,069	,011	,565	,837
PCR	,666	,059	,037	,550	,781
SOFA	,616	,070	,143	,479	,753
PCT	,590	,066	,255	,460	,720
Lactato	,507	,079	,0927	,352	,662

RMpro-ADM: proadrenomedulina; NT-proBNP: *Brain Natriuretic Peptide*; PCR: proteína C reactiva. SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment; PCT: procalcitonina.

Figura 2. Curva ROC para la mortalidad global (90 días)

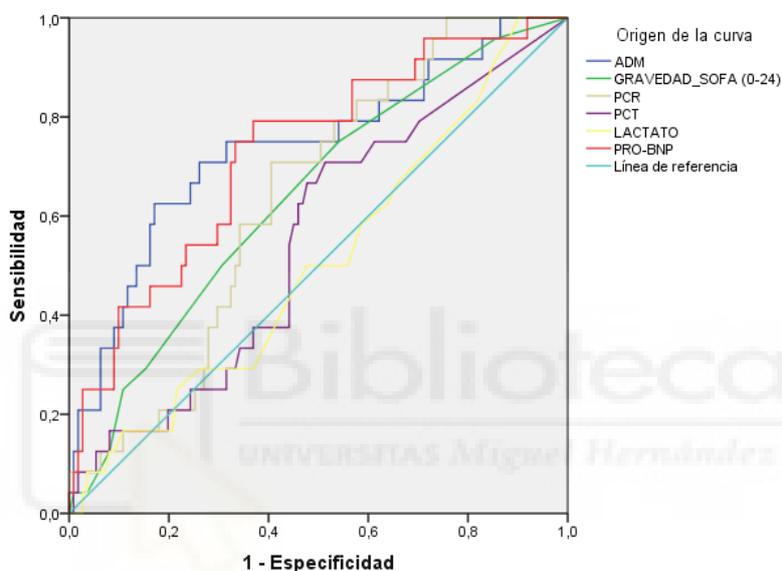


Tabla X. Área bajo la curva para la mortalidad global (90 días)

Variable (s) resultado	Área	Error estándar	Significación	IC 95%	
RMpro-ADM	,738	,061	,000	,619	,857
NT-proBNP	,727	,057	,000	,616	,839
SOFA	,640	,060	,032	,522	,758
PCR	,636	,054	,037	,530	,742
PCT	,549	,063	,451	,426	,672
Lactato	,508	,064	,904	,383	,633

RMpro-ADM: proadrenomedulina; NT-proBNP: *Brain Natriuretic Peptide*; PCR: proteína C reactiva. SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment; PCT: procalcitonina.

El marcador biológico con mayor poder discriminativo para la mortalidad a corto y largo plazo fue la RMpro-ADM, con un AUC de 0,709 y 0,738, respectivamente, seguida del NT-proBNP y de la PCR, todos ellos con significación estadística. Esto significa que pueden ser útiles para valorar el pronóstico en pacientes con sepsis, pudiendo, además, aportar información adicional a otros marcadores como el ácido láctico.

Se eligió el mejor punto de corte de la RMpro-ADM en función de índice de Youden, que coincide con el seleccionado en estudios previos [19-20] y con el percentil 75 de nuestro estudio. En la tabla XI quedan expuestos los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del punto de corte, obtenidos en el análisis mediante curvas ROC. El punto de corte del NT-proBNP y la PCR se escogió atendiendo a valores de especificidad y valor predictivo negativo similares y elevados.

Tabla XI. Sensibilidad y especificidad de biomarcadores y SOFA según puntos de corte.

Biomarcadores	P. de corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
ADM	1,8 nmol/L	60%	81,8%	42,1%	90%
NTproBNP	2650 pg/mL	55%	77%	34,1%	88,2%
PCR	7 mg/L	58%	65%	27,6%	87,5%
SOFA	2	74,1	46,3	23,5	88,9

RMpro-ADM: proadrenomedulina; NT-proBNP: *Brain Natriuretic Peptide*; PCR: proteína C reactiva. SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment.

Los puntos de corte escogidos presentan valores altos de especificidad y mantienen una adecuada cifra de VPN, lo que implica que, en caso de que un paciente presente valores en sangre de estos biomarcadores por debajo del límite establecido, podrían tener mejor pronóstico con una alta probabilidad. Al mismo tiempo que, si este valor está por encima del límite establecido, con una alta especificidad tendrán más probabilidad de fallecer.

En las tablas XII, XIII y XIV se representa el riesgo relativo (RR) el Hazard ratio (HR) de mortalidad a los 30 y 90 días, según el punto de corte tomado como referencia.

Tabla XII. Regresión logística para la mortalidad a los 30 días según puntos de corte

Variables	Significación	RR	IC 95%
RMpro-ADM 1,8 nmol/L	,000	7,06	2,39 - 20,81
PCR 7 mg/L	,009	4,33	1,43 – 13,05
proBNP 2650 pg/mL	,035	3,021	1,08 – 8,45

RMpro-ADM: proadrenomedulina; PCR: proteína C reactiva. NT-proBNP: *Brain Natriuretic Peptide*.

Tabla XIII. Regresión logística para la mortalidad a los 90 días según puntos de corte

Variables	Significación	RR	IC 95%
RMpro-ADM 1,8 nmol/L	,000	6,788	2,75 - 16,70
PCR 7 mg/L	,0025	2,66	1,13 - 6,27
ProBNP 2650 pg/mL	,002	3,88	1,63 - 9,23

RMpro-ADM: proadrenomedulina; PCR: proteína C reactiva. NT-proBNP: *Brain Natriuretic Peptide*.

Tabla XIV. Regresión de Cox para la mortalidad a los 30 y 90 días según puntos de corte

Variables	Mortalidad	Significación	HR	IC 95%
RMpro-ADM 1,8 nmol/L	90 días	,018	4,15	1,2 – 1,35
RMpro-ADM 1,8 nmol/L	30 días	,005	3,87	1,5 - 10

RMpro-ADM: proadrenomedulina

Como podemos observar, el tener un valor de proadrenomedulina por encima de 1,8 nmol/L es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes sépticos, al igual que tener un NT-proBNP > 2650 pg/mL y PCR > 7 mg/L. Sin embargo, sólo mantiene la significación estadística en la regresión de Cox la proadrenomedulina, de manera que, tener un valor de este biomarcador superior a 1,8 nmol/L, aumenta el riesgo de morir antes en el tiempo.

6.2.3. Estudio de supervivencia

Todos estos resultados se confirman en el estudio de supervivencia para la RMproADM, cuyas curvas se representan en las figuras 3 y 4. Se utilizó el método de Kaplan-Meier en el análisis estadístico como estimación del riesgo de mortalidad y el log-rank para evaluar si existían diferencias entre los grupos (concentración de RMproADM por debajo y encima del punto de corte estimado). Como resultados (Tablas XV y XVI) se obtiene que, los pacientes que presentaron niveles elevados de proadrenomedulina, tuvieron tasas de supervivencia significativamente inferiores a aquellos con niveles del biomarcador por debajo de 1,8 nmol/L tanto a corto plazo (X2 16,740, $p < 0,001$) como a los 90 días (X2 23,243 $p < 0,001$) del diagnóstico de sepsis.

Figura 3. Curva de supervivencia para la mortalidad a los 30 días.

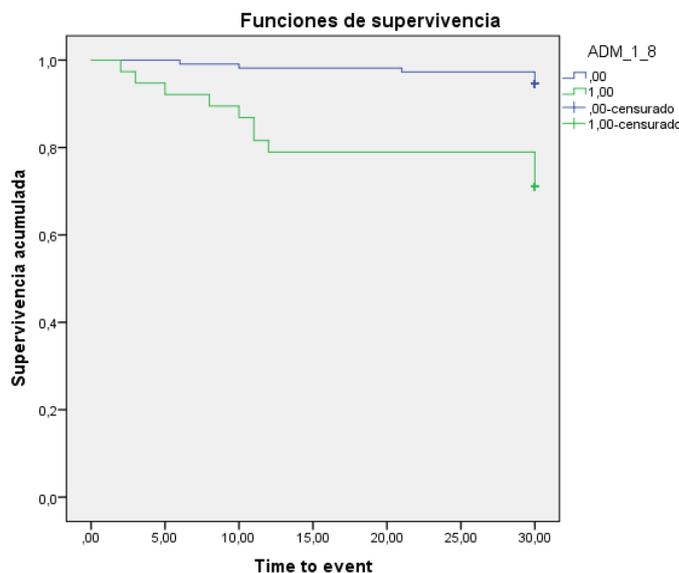


Tabla XV. Análisis de supervivencia para la mortalidad a los 30 días.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	16,740	1	,000

Figura 4. Curva de supervivencia para la mortalidad a los 90 días.

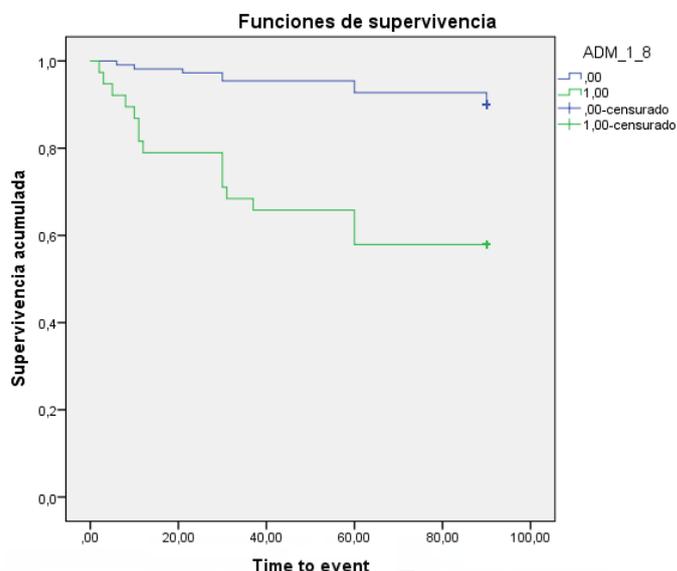


Tabla XVI. Análisis de supervivencia para la mortalidad a los 90 días.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	23,243	1	,000

6.2.4. Combinación de biomarcadores y scores

Una vez confirmada la capacidad predictiva de mortalidad de la proADM en pacientes diagnosticados de sepsis y dado que la mayoría de los pacientes de nuestra muestra (90%) presentan bajo riesgo según la puntuación en la escala SOFA (puntuación ≤ 6), intentamos evaluar si su combinación con dicha escala aumentaba su capacidad predictiva en este grupo de pacientes. Para ello, utilizamos de nuevo un análisis mediante curvas ROC y área bajo la curva para la mortalidad a los 30 y 90 días, comparando el score y biomarcador de forma individual y combinada. Los resultados se exponen en las tablas XVII-XVIII y en las figuras 5-7.

Figura 5. Curva ROC para la mortalidad global 30 días

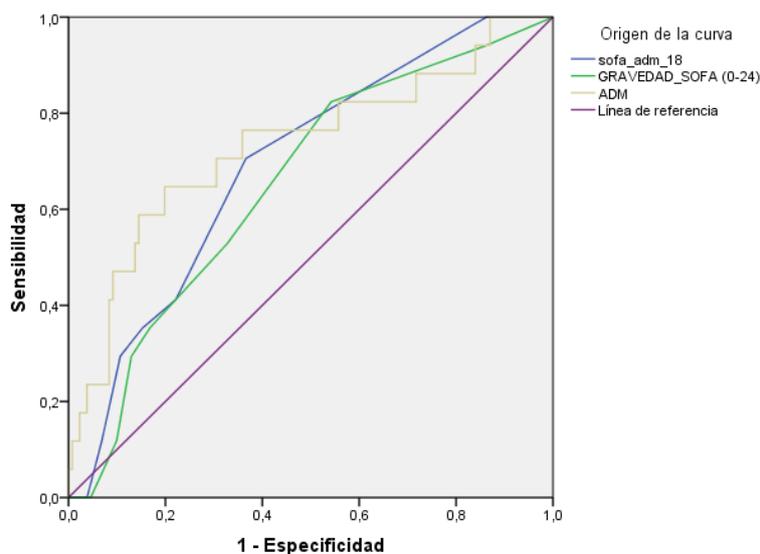


Tabla XVII. Área bajo la curva para la mortalidad 30 días

Variable (s) resultado	Área	Error estándar	Significación	IC 95%	
RMpro-ADM 1,8	,733	,072	,002	,591	,875
RMpro-ADM-SOFA	,692	,062	,010	,571	,814
SOFA	,653	,066	,040	,524	,783

RMpro-ADM: proadrenomedulina; SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment.

Figura 6. Curva ROC para la mortalidad 90 días

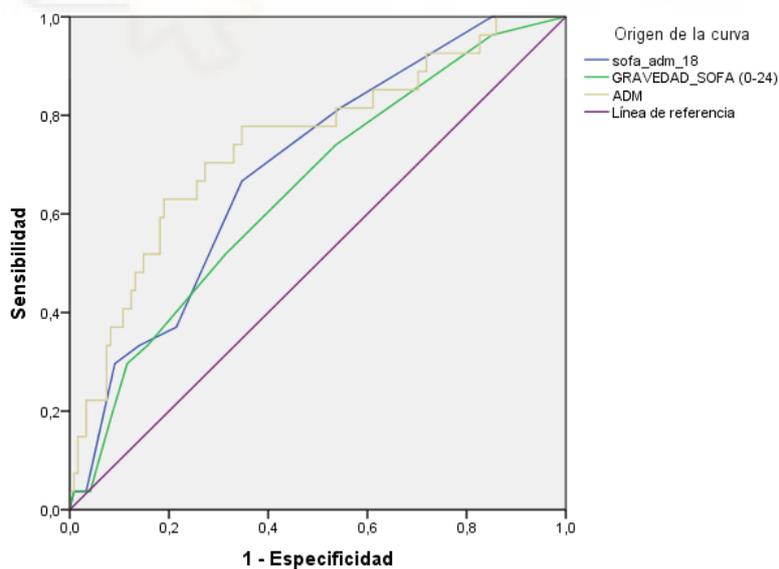


Tabla XVIII. Área bajo la curva para la mortalidad 90 días

Variable (s) resultado	Área	Error estándar	Significación	IC 95%	
RMpro-ADM	,743	,055	,000	,635	,851
RMpro-ADM -SOFA	,694	,052	,002	,592	,797
SOFA	,648	,057	,016	,535	,760

RMpro-ADM: proadrenomedulina; SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment.

7. DISCUSIÓN

En los pacientes sépticos, la gravedad está marcada por el grado de disfunción orgánica según la escala de puntuación SOFA, que a su vez está directamente asociado con el riesgo de mortalidad [15]. Los componentes de esta escala requieren pruebas de laboratorio, por lo que el basar la identificación de la sepsis en esta única escala podría enlentecer el manejo clínico de estos pacientes.

En los últimos años, la aparición de un creciente número de biomarcadores ha supuesto una nueva vía con la que mejorar la precisión pronóstica de una manera simple y rápida.

En este sentido, nuestro estudio sugiere que la RMpro-ADM podría ser un biomarcador prometedor. De los analizados, ha sido el de mayor poder predictivo de mortalidad tanto a los 30 como 90 días desde el diagnóstico de sepsis, seguido del NT-proBNP y la PCR, por encima de otros biomarcadores más comúnmente utilizados como el ión lactato.

Por tanto, en este sentido, estos biomarcadores podrían tener un uso prometedor. De hecho, en el caso de la RMpro-ADM, se han publicado estudios previos que han proporcionado resultados contradictorios acerca de este biomarcador, quizá debido a las diferencias en las características de los pacientes, la gravedad de la enfermedad y el pequeño tamaño muestral [22-24].

En el presente estudio se demuestra que la RMpro-ADM es un buen biomarcador predictor de mortalidad en pacientes con sepsis.

La mayoría de los pacientes de nuestro estudio presentan una puntuación en la escala SOFA < 6 puntos y, por tanto, menor gravedad, lo que implica que la RMpro-ADM es capaz de identificar a los pacientes que no sobreviven de entre aquellos con un bajo riesgo de mortalidad y presentación más temprana en el curso clínico de la sepsis. Además, este biomarcador es incluso mejor predictor de mortalidad que la escala SOFA (AUC-RMpro-ADM 0,743; $p < 0.001$; AUC-SOFA 0,648; $p = 0,016$) en este grupo de pacientes.

Seleccionando como punto de corte el valor de 1,8 nmol/L (S 60%, E 81,8%), se ha descrito un riesgo de entre 7 y 6 veces mayor para la mortalidad a los 30 y 90 días desde el diagnóstico, respectivamente, que el presentar cifras menores. Además, también se objetiva mayor mortalidad por unidad de tiempo si se alcanzan niveles sanguíneos de este biomarcador por encima del valor establecido (HR 4,15 (IC 95% 1,2 – 1,35; $p = 0,018$).

En el estudio realizado por David Andaluz-Ojeda et al. [19], el punto de corte escogido en las primeras 12 horas de ingreso fue de 1,79 nmol/L, con valores de S y E del 83% y 61%, respectivamente. Bello et al. [25] encontró un punto de corte óptimo para predecir mortalidad a los 30 días de 1,06 nmol/L. En nuestro caso, el punto de corte fue muy similar, pero con niveles de especificidad y VPN más elevados, dado que lo que nos interesa es conocer el valor pronóstico, y el objetivo valorado es la mortalidad. Por tanto, necesitamos pruebas que nos ayuden a identificar a los pacientes con mayor riesgo, descartando, en caso de negatividad, el mal pronóstico.

Asimismo, se evaluó la combinación de RMpro-ADM y puntuación en la escala SOFA para la predicción de mortalidad.

En los pacientes con $SOFA \leq 6$, la puntuación SOFA modificada por RMpro-ADM (ADM-SOFA) mostró una mayor capacidad para identificar a los no supervivientes en comparación con SOFA solo, tanto a los 30 como 90 días desde el diagnóstico (AUC SOFA 0,653 [IC 95% 0,524-0,783] y ADMSOFA 0.692 [IC 95% 0,571 - 0,814]; AUC SOFA 0,648 [IC 95% 0,535-0,760] y ADMSOFA 0.694 [IC 95% 0,592 - 0,797], respectivamente).

Los resultados obtenidos son similares a los de otros estudios como el llevado a cabo por David Andaluz-Ojeda et al. [19].

Por lo tanto, la RMpro-ADM puede ser un buen candidato, después de la validación en otros estudios, para ser incorporado en un protocolo de manejo temprano de sepsis, ya que puede proporcionar un valor pronóstico rápido, ayudar a orientar la intervención diagnóstico-terapéutica y mejorar la capacidad predictiva individual de mortalidad que tiene la escala pronóstica SOFA. Además, el punto de corte identificado (RMpro-ADM 1,8 nmol/L) para este grupo de pacientes ($SOFA \leq 6$) podría ser muy útil en este sentido. Este corte es capaz de detectar la mortalidad con una buena especificidad y un alto valor predictivo negativo.

Otro biomarcador predictivo de mortalidad fue el proBNP. Inicialmente asociado a procesos cardiológicos, en el siglo XXI comienza a relacionarse con procesos infecciosos con repercusión sistémica [26]. En el estudio de Brueckmann et al. [12], en pacientes con sepsis grave, objetivaron resultados similares, con una asociación de forma significativa entre un elevado valor de NT-proBNP y mayor mortalidad, respecto a otros marcadores de disfunción miocárdica.

Asimismo, la PCR también se ha asociado a mayor mortalidad, tal y como describen Pierrakos and Vincent [27]. Tomamos como punto de corte el valor de 7 mg/dl con S 66/58% y E 65% para mortalidad a los 30 y 90 días, respectivamente. En el estudio llevado a cabo por Yucel et al. se toma como punto de corte a las 48-72 horas el valor de 5.6 (AUC 0.774, $p= 0.003$) o 6.6 (AUC 0.958, $p<0.001$) S de 80/85 y E 65/95 respectivamente [28].

En la población estudiada, presentar una PCR > 7 mg/dl supone un riesgo 4,33 veces mayor de mortalidad a los 30 días que el tener cifras menores y un riesgo 2,66 veces mayor de mortalidad a los 90 días.

En cuanto a las características poblacionales observadas, se asociaron a mayor mortalidad global de forma significativa, la edad, el tener demencia y presentar disfunción de varios órganos de forma simultánea. La mediana de edad de nuestra población es superior a la descrita (78 vs. 55-69 años) [13], en probable relación con la inclusión de pacientes con sepsis que no ingresan en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), puesto que la mayoría de estudios revisados sobre sepsis se han llevado en estas unidades.

La mortalidad observada para pacientes con sepsis “grave” descrita en la literatura varía entre el 26 y el 56% [6,8,12], siendo la mortalidad global en nuestro estudio del 18,2%. Es importante remarcar el dato de que la mortalidad global en nuestro estudio está recogida hasta el día 90 desde el diagnóstico, cuando en los estudios revisados se recoge mortalidad a los 28-30 días, no habiendo encontrado estudios similares. La mediana del índice SOFA descrito en la literatura revisada es mayor que en nuestra serie (2 vs. 2,4) [8,18], estando asociada a mayor mortalidad a los 30 y 90 días, de forma significativa ($p=0,036$ y $p=0,014$, respectivamente).

En cuanto a la tendencia a la baja de los datos de mortalidad, es posible atribuirlo a la mayor sensibilidad en los criterios diagnósticos de sepsis grave empleados, en los que se incluyen como diagnósticos aquellos pacientes con un valor de lactato por encima del valor normal del laboratorio causado por la sepsis (en nuestro caso 1,6 mmol/L), cuando previamente se requerían valores mayores, lo que deriva en una población más heterogénea y con probablemente menor gravedad. Además, la mayoría de los pacientes de este estudio tenían una puntuación en la escala SOFA menor de 6 puntos, lo que implica que eran pacientes de bajo riesgo de mortalidad.

8. CONCLUSIONES

- 1) La mortalidad precoz y a los 90 días de los pacientes ingresados por sepsis no fue elevada.
- 2) La demencia fue el único parámetro clínico asociado a mayor mortalidad en los pacientes con sepsis.
- 3) La MRpro-ADM fue el marcador con mayor capacidad discriminativa tanto para mortalidad precoz como global, seguida del NT-proBNP y de la PCR. En cambio, la procalcitonina y el lactato no alcanzaron significación suficiente.
- 4) El mejor punto de corte de la MRpro-ADM fue 1,8 nmol/L, de tal forma que los pacientes que presentaron concentraciones elevadas, tuvieron un riesgo de mortalidad precoz y global 6 veces superior al de los pacientes con concentraciones inferiores.
- 5) Añadir la MRpro-ADM a la escala pronóstica SOFA en pacientes con bajo riesgo, mejoró la capacidad predictiva de mortalidad precoz y global del SOFA.



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003; 31: 1250–1256.
- 2.- C. León Gil, L. García-Castrillo Riesgo, M. S. Moya Mir, et al: Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias Hospitalarios. *Emergencias* 2007;19:260-272.
3. Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810.
- 4.- Gerald Chua¹ and Lee Kang-Hoe. Marked elevations in N-terminal brain natriuretic peptide levels in septic shock. *Critical Care* 2004,8:R248-R250 (DOI0.1186/cc2889).
- 5.- Mirjam Christ-Crain, Nils G Morgenthaler, Joachim Struck, et al. Mid-regional proadrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care Med.* 2005; 9:R816-R824.
- 6.- . John Papanikolaou, Demosthenes Makris, Maria Mpaka, et al. New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients. *Critical Care* 2014, 18:R94.
- 7.- Epidemiología y costes de la sepsis grave en Madrid. Estudio de altas hospitalarias. *Med. Intensiva* 2006. V.30 N.5.
- 8.- Longxiang Su, Lin Feng, Qing Song, 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.
- 9.- Christina Wacker, Cand Med, Anna Prkno, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(12):1012-3. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70303-7.
- 10.- Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, et al. Autocrine/ paracrine role of inflammation-mediated calcitonin generelated peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue. *Endocrinology* 2005, 146:2699-2708.

- 11.- Eto T: A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides. *Peptides* 2001, 22:1693-1711.
- 12.- Martina Brueckmann, MD; Guenter Huhle, MD; Siegfried Lang, PhD; et al. Prognostic Value of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Severe Sepsis. *Circulation* 2005; 112:527-534
- 13.- Fei Wang, Youping Wu¹, Lu Tang, et al. Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2012, 16: R74
14. Francisco Valenzuela-Sánchez, Blanca Valenzuela-Méndez, Juan Francisco Rodríguez-Gutiérrez et al: New role of biomarkers: mid-regional pro-adrenomedullin, the biomarker of organ failure. *Ann Transl Med* 2016;4(17): 329
15. Cristóbal León y Ana Loza. Biomarcadores en la sepsis. ¿Simplificando lo complejo? Biomarkers in sepsis: Simplifying the complexity? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(3):137–139
16. Philipp Schuetz, MD, MPH; Robert Birkhahn, MD; Robert Sherwin, MD, et al: Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Critical Care Medicine.* May 2017 • Volume 45 • Number 5
- 17.- Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373-83.
- 18.- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001 Oct 10;286(14):1754-8.
- 19.- David Andaluz-Ojeda, H. Bryant Nguyen, Nicolas Meunier-Beillard et al: Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Ann. Intensive Care* (2017) 7:15
- 20.- Edurne Bereciartua Urbietaa, Carmen Mar Medinaa, Alberto Capelastegui Sáizb, et al. Proteína C reactiva, procalcitonina y proadrenomedulina en la evolución de neumonías hospitalizadas. *Rev Lab Clin.* 2011;4 (1): 23-292

- 21.- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315:801–10.
- 22.- 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:R816–24.
- 23.- Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, et al. Mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med*. 2013;39:1945–52.
- 24.-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*. 2014;18:R34.
- 25.- Bello S, Lasierra AB, Mincholé E, Fandos S, Ruiz MA, Vera E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur Respir J*. 2012;39:1144–55.
- 26.- Gerald Chua¹ and Lee Kang-Hoe. Marked elevations in N-terminal brain natriuretic peptide levels in septic shock. *Critical Care* 2004, 8: R248-R250 (DOI0.1186/cc2889).
- 27.- Charalampos Pierrakos, Jean-Louis Vincent. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care* 2010, 14: R15
- 28.-Tuba Yucel MD, Dilek Memiş MD, Beyhan Karamanlıoğlu MD, Necdet Süt PhD, Mahmut Yuksel MD. The prognostic value of atrial and brain natriuretic peptides, troponin I and C-reactive protein in patients with sepsis. *Exp Clin Cardiol*. 2008. Vol 13 No 4: 183-88

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO: “Proadrenomedulina como marcador pronóstico en pacientes con sepsis”

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Proadrenomedulina como marcador pronóstico de pacientes con sepsis.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Enrique Bernal Morell. Médico Adjunto de la Sección de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. Avenida Intendente Jorge Palacios s/n, 30003 Murcia. Teléfono: 669 464 669 Coordinador del estudio.

INVESTIGADORES QUE PARTICIPAN EN EL ESTUDIO:

- Dra. Mónica Martínez Martínez. Médico Interno Residente de Medicina Interna del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. Avenida Intendente Jorge Palacios s/n, 30003 Murcia. Teléfono: 968359000
- Dra. Eva García Villalba. Médico especialista en Medicina Interna del Hospital de Caravaca de la Cruz (Murcia).
- Dr. Alfredo Cano Sanchez. Jefe de Sección de la Sección de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. Avenida Intendente Jorge Palacios s/n, 30003 Murcia. Teléfono: 669 464 669 Coordinador del estudio.
- Dra. Angeles Muñoz Perez. Médico Adjunto de la Sección de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. Avenida Intendente Jorge Palacios s/n, 30003 Murcia. Teléfono: 669 464 669 Coordinador del estudio.

CENTRO: Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio clínico de investigación en el que se le invita a participar. El título del estudio es “Proadrenomedulina como marcador pronóstico de pacientes con sepsis” y se llevará a cabo en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia (HGURS). El estudio será coordinado por la Dra. Mónica Martínez Martínez, Médico Interno Residente de Medicina Interna de dicho hospital en conjunto con el Dr. Enrique Bernal Morell de la Sección de Enfermedades Infecciosas y del resto de colaboradores.

Como ya está ampliamente descrito en la literatura, la sepsis es una entidad frecuente en el ámbito hospitalario, que asocia una elevada comorbilidad e importantes tasas de mortalidad intrahospitalaria. Estas cifras de mortalidad de las infecciones, radica en el mal control de los mecanismos sistémicos del hospedador como defensa a la agresión del microorganismo; donde respuestas inflamatorias (IL, TNF, TGF- β) exageradas, y desbalances entre el estado procoagulante (principalmente) y antitrombótico, llevará a un daño endotelial, generando hipoperfusión tisular, disfunción del mismo y fracaso multiorgánico.

Existen numerosos estudios basados en la relación que existe entre diversos marcadores biológicos, con las infecciones y su pronóstico, entre ellos la Proteína C Reactiva (PCR) y Procalcitonina (PCT).

Desde hace pocos años, a estos biomarcadores se han unido otros nuevos, como el Brain Natriuretic Peptide (BNP) y su producto inactivo NH₂ terminal pro- Brain Natriuretic Peptide (NT-ProBNP) que se secreta en sangre como respuesta a la elongación de la pared auricular o ventricular cuando existe daño sobre la misma (relacionado en los últimos años con el mal pronóstico en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos asociados a sepsis grave y shock séptico) y otros menos estudiados como la Proadrenomedulina y la célula sTREM-1. La adrenomedulina es un potente péptido vasodilatador con una amplia distribución tisular. Se han descrito niveles elevados del mismo en diversas patologías que cursan con disfunción del sistema cardiovascular, lo cual pone de manifiesto su relevancia en la fisiopatología de estos trastornos y su posible uso como marcador de riesgo cardiometabólico. La adrenomedulina tiene como precursor a la proadrenomedulina que es degradada a proadrenomedulina, y ésta a su vez tiene dos péptidos vasoactivos, la adrenomedulina y el péptido N-terminal de proadrenomedulina (PAMP), ambos con propiedades vasodilatadoras. Sin embargo, la cuantificación fiable de las moléculas activas se ha visto obstaculizada por sus tiempos de vida media corta. La determinación de proadrenomedulina (aparentemente no funcional y estable) representa una diana de diagnóstico adecuado que podría ser utilizado para evaluar las concentraciones de adrenomedulina presentes en el plasma de los pacientes con sepsis. Los denominados triggering receptors expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) son unos receptores pertenecientes a la superfamilia de las gammaglobulinas, que se encuentran en la membrana celular de neutrófilos y monocitos maduros. Su expresión se activa intensamente en respuesta a la infección por bacterias u hongos, desencadenando la cascada de acontecimientos que caracterizan al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Su componente soluble (sTREM-1) se puede encontrar en diversos líquidos biológicos, y ha sido evaluado en múltiples estudios como una posible herramienta para el diagnóstico de infección.

Durante el estado de sepsis, la liberación masiva de citocinas del hospedador y de las endotoxinas de los microorganismos (Gram- principalmente), producen unas alteraciones en el sistema

cardiovascular tal como disminución de las resistencias periféricas, hipotensión, y a nivel miocárdico producen depresión de su contractilidad incluso su dilatación.

Por este motivo se ha diseñado este estudio con el objetivo de detectar la relación entre la proadrenomedulina y otros biomarcadores con la mortalidad y valorar si pueden ser de utilidad para determinar el pronóstico de los pacientes ingresados por sepsis.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia y cumple con la legislación vigente:

- Declaración de Helsinki (Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos. Adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmiendas posteriores).
- Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina). Hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997.
- Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la citada ley.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.
- Ley 3/2009, de 11 de mayo, de los derechos y deberes de los usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en el estudio. Para ello, lea esta hoja con atención y nosotros le aclararemos las dudas que puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede decidir no participar o cambiar su decisión en cualquier momento, sin que por ello se produzca perjuicio alguno, no afectando de ninguna manera a la calidad de sus cuidados médicos futuros. Sin embargo, si decide participar, le rogamos que cumpla, dentro de lo posible, las instrucciones recibidas.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Este estudio de larga duración, se llevará a cabo en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Durante su desarrollo se le solicitará que nos autorice a la disposición de datos clínico-epidemiológicos obtenidos mediante una encuesta adjunta, así como la realización de una extracción de sangre, para determinación de los marcadores inflamatorios y los datos analíticos contemplados en la encuesta. El sobrante de la muestra sería destruido, no siendo utilizado para otros fines.

Su inclusión en el estudio no implica riesgo alguno para usted, toda vez que las pruebas que se le realizarían son incruentas, salvo la determinación analítica (extracción de sangre) que implica como únicos riesgos, la posibilidad de que sienta dolor en el sitio de la punción y la formación de un pequeño hematoma.

La participación en el estudio no le supondrá ningún gasto, es decir, coste alguno. No hay remuneración económica para usted, para el HGURS ni para ninguno de los investigadores que participan en el estudio.

POSIBLES BENEFICIOS:

Los datos obtenidos, junto con los del resto de los participantes, supondrán una importante y valiosa fuente de información que revertirá en un mejor conocimiento de la enfermedad, con la consiguiente mejora del cuidado, tanto el suyo, como del resto de la comunidad de pacientes.

La posibilidad de determinar factores pronósticos durante los primeros días, en pacientes ingresados por sepsis grave, puede ser útil para un mejor manejo y seguimiento de los pacientes con este diagnóstico.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Su participación en este estudio es voluntaria. Usted tiene derecho a no hacerlo y si participa, tiene derecho a retirarse en cualquier momento sin tener que ofrecer explicación alguna sobre sus razones para hacerlo, aunque se ruega encarecidamente que exponga cualquier problema que surja a lo largo del estudio. En ninguno de los dos casos, su decisión supondrá perjuicio alguno ni pérdida de beneficios a los que legítimamente tiene derecho en el cuidado de su salud. El abandono del estudio no condicionará en absoluto los cuidados médicos que precise en el futuro.

Su decisión de retirarse del estudio no incluiría retirar la información ya utilizada o disponible, ni la información recogida antes de la solicitud de retirada, ni la necesaria para salvaguardar la integridad científica del estudio.

CONFIDENCIALIDAD:

Todos los datos referentes a su participación en el estudio, tanto datos de filiación como clínicos, serán tratados por los investigadores que participan en el estudio de acuerdo con la normativa vigente en materia de protección de datos de carácter personal, y a los soportes en los que estos se traten se les aplicaran las medidas de seguridad que la normativa vigente establece para los datos especialmente protegidos, como son los datos relativos a la salud.

En este estudio se recogerán datos relativos a su salud procedentes de su Historia Clínica. La información recogida será únicamente empleada para la investigación clínica y con los fines descritos en el estudio.

Los documentos e información que de usted pudieran recogerse durante la realización del estudio se manejarán de forma estrictamente confidencial y la publicación de los resultados del estudio en ningún caso podrá permitir su identificación.

Se contempla la posibilidad de que personal autorizado de las autoridades sanitarias efectúen una auditoria del estudio para comprobar que se está realizando de forma correcta desde el punto de vista ético, siempre dentro de la más estricta confidencialidad. Al firmar este impreso, autoriza a estas personas a tener acceso a sus registros médicos hasta donde permite la legislación vigente.

En el caso de transmitir a terceros, datos recogidos en el estudio, en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre, apellidos, número de afiliación a la seguridad social, dirección, etc. De producirse esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

Conforme a las disposiciones legales, usted tiene derecho a conocer los datos del estudio que sobre usted se recojan, a obtener una copia, y a conocer el uso que puedan darse a los mismos. Dicha información le será suministrada por el investigador. Igualmente, si así lo desea, tiene derecho a no ser informado de los resultados del estudio.

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

TÍTULO DEL ESTUDIO

“Determinación de biomarcadores como valor pronóstico en los pacientes con sepsis grave”.

Yo: _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr./Dra. _____ y me han sido aclaradas todas las dudas.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo revocar el consentimiento y retirarme del estudio:

- cuando quiera
- sin tener que dar explicaciones
- sin que esto repercuta en mis cuidados médicos futuros

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Murcia a.....de.....de 20

Firma : Paciente

Médico

Nombre :

Dr/Dra:

REVOCACIÓN

Murcia a..... de.....de 20

Firma del paciente

Firma del médico

ANEXO 2

PEGATINA NHC/SEXO/EDAD

HTA	<input type="checkbox"/>
DM	<input type="checkbox"/>
METADIABETES	<input type="checkbox"/>
DLP	<input type="checkbox"/>
TABACO	<input type="checkbox"/>
ALCOHOL	<input type="checkbox"/>

COMORBIIDADES (I. CHARLSON)

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.....	<input type="checkbox"/>
ICC.....	<input type="checkbox"/>
ENF. ARTERIAL PERIFÉRICO	<input type="checkbox"/>
DEMENCIA	<input type="checkbox"/>
ACV/AIT	<input type="checkbox"/>
HEMIPLEJIA	<input type="checkbox"/>
ENF. PULMONAR CRÓNICA	<input type="checkbox"/>
INSUF. RENAL MOD/GRAVE (Dialisis o Creat>3)	<input type="checkbox"/>
HEPATOPATÍA SIN HTP.....	<input type="checkbox"/>
HEPATOPATÍA CON HTP	<input type="checkbox"/>
ULCUS PEPTICO	<input type="checkbox"/>
CONECTIVOPATÍA.....	<input type="checkbox"/>
VIH	<input type="checkbox"/>
SIDA	<input type="checkbox"/>
NEO SÓLIDA	<input type="checkbox"/>
LINFOMA/LEUCEMIA/MM	<input type="checkbox"/>

GRAVEDAD / ÍNDICE SOFA

PaO2	FiO2	PaO2/FiO2
Plaquetas		
Bilirrubina		
TA		
Glasgow		
Creat		
Diuresis/día		

SHOCK SÉPTICO

(A pesar de fluidoterapia adecuada, existencia de HipoTA, Lactato elevado u Oliguria)

FACT. PREDISPONENTES

CATÉTER CENTRAL CRÓNICO.....	<input type="checkbox"/>
SONDA VESICAL	<input type="checkbox"/>
INMUNOSUPRESIÓN PREVIA.....	<input type="checkbox"/>
NEUTROPENIA <500	<input type="checkbox"/>
CIRUGÍA PREVA (1M).....	<input type="checkbox"/>
TRANSFUSIÓN PREVA (1M).....	<input type="checkbox"/>
TRAUMA PREVIO (1M)	<input type="checkbox"/>
DIALISIS	<input type="checkbox"/>
IOT (ULTIMO MES).....	<input type="checkbox"/>
TRAQUEOSTOMÍA	<input type="checkbox"/>
ÚLCERA DECÚBITO.....	<input type="checkbox"/>
ESTANCIA PREVIA UCI (1M)	<input type="checkbox"/>
MARCAPASOS	<input type="checkbox"/>
INFECCIONES PREVIAS (1M)	<input type="checkbox"/>
USO PREMO ATB (1M)	<input type="checkbox"/>
INGRESOS PREVIOS (1 año).....	<input type="checkbox"/>

FOCO SEPSIS

RESPIRATORIO	<input type="checkbox"/>
URINARIO	<input type="checkbox"/>
ABDOMINAL	<input type="checkbox"/>
SNC	<input type="checkbox"/>
CATÉTER	<input type="checkbox"/>
ENDOCARDITIS	<input type="checkbox"/>
ÓSEO	<input type="checkbox"/>
CUTÁNEO	<input type="checkbox"/>
OTROS	<input type="checkbox"/>

SEPSIS GRAVE

- HIPOTENSIÓN (TAS<90/PAM<70/|TAS >40 mmHg).....
- pO2/FiO2<250 si el foco **NO** es NEUMONÍA
- pO2/FiO2<200 si el foco **SI** es NEUMONÍA
- OLIGURIA (< 0.5mg/kg/h **más de 2 h** a pesar de fluidos) ...
- COAGULACIÓN (INR >1.5)
- CREATININA >2 mg/dl
- PLAQUETAS < 100000 uL
- BILIRRUBINA > 2 mg/dL ...
- LACTATO ELEVADO (> valor normal del laboratorio)

CULTIVOS

- GRAM NEGATIVO
- GRAM POSITIVO
- MIXTA
- HONGOS
- NO BACTERIEMIA
- NO RECOGIDOS HC
- GRIPE
- UROCULTIVO POSITIVO.....
- CULTIVO ESPUTO POSITIVO..
- OTROS CULTIVOS POSIT.....

BIOMARCADORES

- PCR
- PCT
- Lactato
- ProBNP
- sTREM-1
- ProAdrenomedulina

INGRESO EN UCI

- SI NO

DÍAS DE ESTANCIA

..... días

MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA

- SI NO