



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**MORTALIDAD A CORTO Y LARGO PLAZO EN PACIENTES
CON SEPSIS. PROADRENOMEDULINA COMO MARCADOR
PRONÓSTICO**

Alumno:

LCDA. Mónica Martínez Martínez

Tutor:

DR. D. Enrique Bernal Morell

Curso académico 2019-2020

RESUMEN

Antecedentes: La sepsis es un síndrome clínico que amenaza la vida al provocar disfunción orgánica potencialmente mortal. Además, 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. Sin embargo, en la literatura, los datos acerca de las consecuencias de ésta y de la morbimortalidad a largo plazo son relativamente limitados.

Objetivos: Evaluar la frecuencia de mortalidad a corto y largo plazo en pacientes que han padecido un evento séptico y sus factores asociados.

Metodología: Estudio observacional prospectivo en el que se incluirán consecutivamente a todos los pacientes ingresados desde el servicio de urgencias del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia con diagnóstico de sepsis, según los criterios de la campaña para sobrevivir a la sepsis, en las últimas 48-72 horas, durante un periodo de 6 meses. A todos se les realizará una determinación analítica que incluya marcadores inflamatorios (ácido láctico, pro-BNP, procalcitonina y proteína C reactiva) y se recogerán datos clínicos de comorbilidad, gravedad y mortalidad. Se realizará un seguimiento inicial durante el ingreso y posteriormente vía telemática hasta completar un periodo de dos años para evaluar la mortalidad tardía y las reinfecciones durante ese espacio de tiempo.

PALABRAS CLAVE: sepsis, mortalidad, consecuencias, biomarcadores

ABSTRACT:

Background: Sepsis is a life-threatening clinical syndrome causing life-threatening organ dysfunction. Furthermore, there is an increasing awareness of surviving patients with a series of long-term physical, psychological and cognitive sequelae or disabilities, which implies the development of important social and health implications. However, in the literature, data about its consequences and long-term morbidity and mortality are relatively limited.

Objectives: To evaluate the frequency of short and long-term mortality in patients who have suffered a septic event and its associated factors.

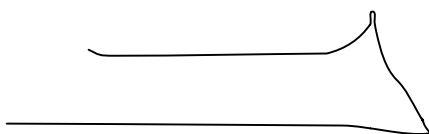
Methods: Prospective observational study in which patients from the emergency department of the Reina Sofía General Hospital of Murcia with sepsis were included consecutively, according to the criteria of the campaign to survive sepsis, during a period of 6 months.

These patients underwent an analytical determination with biologic markers (lactic acid, NT-proBNP, procalcitonin and C reactive protein) between 48-72 hours of admission. Besides, clinical data on severity, comorbidity and mortality were evaluated.

An initial follow-up will be carried out during admission and then electronically until completing a two-year period to assess late mortality and reinfections during that time period.

KEY WORDS: sepsis, mortality, consequences, biomarkers

Vº Bueno del tutor:



Firma del alumno:



ÍNDICE:

✚ Aspectos preliminares:	
○ RESUMEN/PALABRAS CLAVE.....	2
○ ABSTRACT / KEY WORDS.....	3
✚ Cuerpo del TFM:	
○ INTRODUCCION. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN.....	5
○ JUSTIFICACIÓN.....	8
○ HIPÓTESIS.....	8
○ OBJETIVOS.....	8
○ METODOLOGÍA.....	9
▪ Diseño.....	9
▪ Sujetos.....	9
▪ Tamaño muestra & Procedimiento.....	10
▪ Variables a estudio.....	10
▪ Recogida de variables.....	12
▪ Análisis de los datos.....	13
▪ Limitaciones.....	14
▪ Resultados preliminares.....	15
○ PLAN DE TRABAJO.....	19
○ ASPECTOS ÉTICOS.....	21
○ APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS.....	23
○ PRESUPUESTO.....	24
○ INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS Y CONCLUSIONES..	25
✚ Bibliografía	26
✚ Anexos	29

INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN

La sepsis es una de las entidades clínicas que ha suscitado mayor interés para la comunidad científica en los últimos años. Se trata de una enfermedad crítica y un importante problema de salud pública que implica un alto coste hospitalario, y afecta a más de 40 millones de personas en todo el mundo [1]. Aunque la tasa de mortalidad derivada de ella ha disminuido significativamente en la última década gracias a la atención temprana y a la aparición de nuevos antibióticos de amplio espectro, se estima que continúa siendo del 20-30% [2]. Además, el aumento de la esperanza de vida, con la consiguiente existencia de una población con más comorbilidad, el incremento de la inmunosupresión secundaria a nuevos fármacos y el uso, cada vez más frecuente, de técnicas invasivas, son algunos de los motivos que justifican la incidencia creciente de esta enfermedad [3].

A lo largo de los años ha suscitado mucha controversia entre expertos, incluso a la hora de establecer una definición y unos criterios clínicos y analíticos de diagnóstico. En 2016 se estableció el último consenso internacional hasta la fecha, en el que se define sepsis como “una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta del huésped desregulada a una infección” [4]. En este consenso 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, como los componentes del SOFA requieren pruebas de laboratorio y, por lo tanto, pueden no capturar rápidamente la disfunción orgánica, 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.

Esta identificación precoz es fundamental, ya que se considera a la sepsis como la principal causa de muerte por infección, especialmente si no se detecta y se trata con prontitud; de ahí que su reconocimiento requiera una atención urgente. No obstante, no sólo es la incidencia creciente, la alta mortalidad y el alto coste económico lo que preocupa, sino que, además, cada vez hay más conciencia de que los pacientes que sobreviven lo hacen con una serie de secuelas a largo plazo. Y no solo eso, sino que estudios recientes sugieren que los pacientes con sepsis tienen defectos inmunes

persistentes a largo plazo después de padecer el evento séptico, lo que podría contribuir a su mayor susceptibilidad a infecciones posteriores y a un aumento de la mortalidad [5].

Todo esto supone el desarrollo de importantes implicaciones sociales y de salud, lo que justifica la oleada de estudios centrados en esta patología que se ha llevado a cabo en los últimos años. La intención es aprender y averiguar en qué consiste la fisiopatología de la sepsis con el fin de encontrar marcadores que nos ayuden a un diagnóstico precoz y/o dianas que favorezcan una atención terapéutica dirigida.

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 y exagerada de respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias junto con modificaciones importantes en las vías no inmunológicas, lo que desemboca en daño endotelial con la consiguiente hipoperfusión tisular, disfunción y fracaso multiorgánico [6-8].

Esta respuesta implica, por tanto, la activación y liberación de cientos de mediadores y moléculas individuales que podrían ser empleadas en pacientes con sepsis como biomarcadores que ayuden no sólo a cuantificar la severidad del proceso en ausencia de signos clínicos, sino también el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, mejorando, de esta forma, el manejo del paciente. De hecho, se conoce la relación que existe entre varios marcadores biológicos, como la proteína C reactiva (PCR) [9] y la procalcitonina (PCT) [10] con las infecciones y su pronóstico.

Desde hace pocos años, a estos biomarcadores se han unido otros nuevos como el “*BrainNatriureticPeptide*” (BNP) y su producto inactivo NH₂ terminal “*pro-BrainNatriureticPeptide*” (NT-ProBNP) y la proadrenomedulina. 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 al proBNP con el mal pronóstico en pacientes con 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 3º-5º 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.

No obstante, en cuanto a la adrenomedulina (ADM), su papel es controvertido, ya que en algunos estudios la molécula no discrimina de una forma clara sepsis de SIRS. 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. Incluso en otros estudios se sugiere que podría ser un predictor evolutivo en pacientes críticos similar al APACHE II y SAPSII.

En un estudio realizado por nuestro grupo y que ha sido motivo de tesis de una de mis compañeras se concluyó que la adrenomedulina es mejor predictor de mortalidad intrahospitalaria que otros como la proteína C reactiva o la procalcitonina [11].

Además, como resultado de la activación masiva y compleja tanto de los mecanismos proinflamatorios como antiinflamatorios, la mayoría de los pacientes con sepsis muestra rápidamente signos de inmunosupresión profunda, lo que se asocia con una serie de consecuencias desfavorables. Estas alteraciones inmunitarias se producen tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa y no solo en la sangre sino también en la médula ósea y en los órganos que están distantes del sitio inicial de la infección. Además, son perjudiciales para el huésped, ya que resultan en una disminución de la respuesta de primera línea contra la infección y disminución de la inflamación. Todo ello deriva en unas consecuencias clínicas perjudiciales, como son la insuficiencia orgánica, una mayor susceptibilidad a infecciones nosocomiales y / o secundarias, reactivaciones virales y / o aumento de la mortalidad a largo plazo[12-15].

La mayoría de estos resultados se derivan de estudios realizados con pacientes procedentes de Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs), pacientes con sepsis grave y shock séptico. Además, en la literatura, los datos acerca de las consecuencias de todas estas alteraciones y de la morbilidad a largo plazo son relativamente limitados [16-17].

El hecho de la escasez de estudios que puedan extrapolarse a los pacientes que ocupan nuestro día a día, aquellos que ingresan en planta de hospitalización y que, o por su alta

comorbilidad o por su menor gravedad, no ingresan en UCI, nos hizo plantearnos este estudio.

JUSTIFICACIÓN

La alta mortalidad y el desconocimiento acerca de las consecuencias a largo plazo que la sepsis desencadena en los pacientes que la sufren, tiene un importante impacto en la salud pública. Por este motivo y con la intención de estudiar si la morbi-mortalidad a largo plazo es elevada en pacientes que han padecido previamente un evento séptico, se ha diseñado este estudio. Esto nos permitiría evaluar, además, si existe relación entre comorbilidades y ciertos marcadores con dichas consecuencias a corto y largo plazo.

HIPÓTESIS

La mortalidad a largo plazo, definida ésta como mortalidad a los dos años, de los pacientes que han padecido un evento séptico es elevada, así como las reinfecciones durante ese periodo de tiempo.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Evaluar la frecuencia de mortalidad a corto y largo plazo en pacientes que han padecido un evento séptico y su asociación con biomarcadores como la proadrenomedulina.

Objetivos secundarios

- Evaluar la frecuencia de reinfecciones en los dos primeros años de haber padecido el evento séptico.
- Estudiar qué variables clínicas se asocian con mayor mortalidad a corto y largo plazo en estos pacientes.
- Evaluar la capacidad predictiva de mortalidad de los diferentes biomarcadores y de la combinación entre los mismos y la escala de riesgo SOFA, en especial de la proadrenomedulina.

- Establecer el mejor punto de corte predictor de mortalidad de los biomarcadores.
- Elaboración de un nomograma predictivo que permita predecir con elevada fiabilidad la mortalidad a corto y largo plazo de los pacientes ingresados con sepsis.

METODOLOGÍA

Diseño

Estudio observacional de cohortes prospectivo en el que se incluirá a todos los pacientes con sepsis que ingresen en plantas de medicina interna procedentes del servicio de urgencias del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia (HGURS), consecutivamente durante un periodo de 6 meses, y siguiendo los criterios de la campaña para sobrevivir a la sepsis.

Sujetos

- Población diana: pacientes del área de salud VII de la Región de Murcia.
- Población accesible (proporción de la población diana accesible al estudio, definida en base a criterios clínicos, geográficos y temporales): todas aquellas personas mayores de 11 años, de ambos sexos, que ingresan procedentes del servicio de urgencias del HGURS de Murcia durante un periodo determinado (enero a marzo de 2014 y abril a junio de 2015) y cumplen los criterios diagnósticos de sepsis establecidos previamente.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluirán de forma consecutiva a todos los pacientes que acepten participar en el estudio, firmen el consentimiento informado [Anexo 1] y, además, cumplan los criterios diagnósticos de sepsis según lo establecido en 2012 por la campaña para sobrevivir a la sepsis (Tabla I). Aquellos pacientes que ingresen procedentes de urgencias pero que no cumplan los criterios diagnósticos establecidos por la campaña para sobrevivir a la sepsis y aquellos pacientes que no firmen el consentimiento informado serán excluidos. Además, serán retirados del estudio los pacientes que soliciten la retirada del consentimiento.

Tamaño muestra y Procedimiento

El cálculo del tamaño muestral se ha estimado en base a un muestreo no probabilístico consecutivo. Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20, en un contraste bilateral, se precisan 249 sujetos para identificar una diferencia igual o superior a 0,08 unidades. Se asume que la proporción en el grupo de referencia es del 0,2. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 15%.

VARIABLES A ESTUDIO

- **Variable principal**

Mortalidad a corto y largo plazo de pacientes que han padecido un evento séptico.

- Definimos mortalidad a corto plazo como la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad dentro de los primeros 30 días tras el ingreso.
- Definimos mortalidad a largo plazo como la mortalidad a los dos años de haber padecido el evento séptico.

- **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 y uso previo de antibióticos en los últimos 6 meses.
- Variables analíticas: biomarcadores como el NT-proBNP, PCR, ácido láctico y la procalcitonina. Asimismo, se recogió hemograma, creatinina, bilirrubina y gasometría venosa. En un subgrupo de pacientes se recogió también la proadrenomedulina.

- **Comorbilidad** marcada por el Índice de Charlson [18, 19], que relaciona la mortalidad a largo plazo con la comorbilidad del paciente. Es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años que consta de 19 ítems, que si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 pto, comorbilidad baja: 2 ptos y alta > 3 ptos.
- **Gravedad valorada mediante la escala SOFA** (Sequential Organ Failure Assessment) [20-24] : sistema de evaluación de la aparición y evolución del fallo multiorgánico con medición diaria de seis posibles disfunciones orgánicas. Cada uno de los órganos es puntuado de 0 (normal) a 4 (mayor alteración), proporcionando una puntuación diaria de 0 a 24 puntos. Distintos trabajos han indicado su utilidad en el pronóstico, mediante evaluaciones secuenciales de la situación, a lo largo de los días de estancia del enfermo en las Unidades de Cuidados Intensivos (Tabla I).
- **Complicaciones:** descompensación cardíaca durante el evento séptico, reinfecciones en los próximos dos años,...
- 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,...

Tabla I: Escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

	0	1	2	3	4
Respiración					
PaO ₂ /FiO ₂	> 400	<400	<300	<200	<100
SaO 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	2-5,9	6-11,9	>12
Cardiovascular*					
Presión arterial media (mmHg)	≥70	<70	Dopa <5 o dobuta a cualquier dosis	Dopa 5,1-15 o Epi/Nor ≤0,1	Dopa >15 o Epi/Nor >0,1
Sistema Nervioso Central					
Escala Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinina (mg/dL) o Flujo urinario /mL/d)	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 <500	>5 <200

PaO₂: presión arterial de oxígeno; FiO₂: Fracción de oxígeno inspirado; SaO₂: Saturación arterial de oxígeno periférico; Dopa: dopamina; Dobuta: Dobutamina; Epi: epinefrina; Nor: noradrenalina; * medicamentos vasoactivos empleados durante al menos una hora para mantener una presión arterial media > 65.

Recogida de variables

El estudio se realizará en las plantas de Medicina Interna (Enfermedades Infecciosas, Neumología y Medicina Interna), incluyendo a los pacientes que ingresen procedentes del servicio de urgencias en las últimas 48-72 horas. A todos los pacientes seleccionados se les realizará una analítica en el momento del ingreso que incluya las siguientes determinaciones: hemograma, creatinina, bilirrubina, gasometría venosa con ácido láctico, PCR, PCT y NT-proBNP.

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

Además, a un subgrupo de pacientes se les preservará una muestra de sangre (mediante técnicas de crio-conservación a -80°C) para la posterior determinación de proadrenomedulina de forma conjunta al resto de muestras.

Análisis de los datos

Para el análisis de los datos se utilizará 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 presentarán como frecuencia (n) y porcentaje (%) y las variables cuantitativas como mediana (M) o moda (MO) y rango intercuartílico (RIC) o desviación estándar (DE) según sea la distribución de las mismas.

Para analizar la relación entre variables categóricas se utilizará la prueba de Chi-cuadrado o bien el test de Fisher según proceda. Utilizaremos 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 empleará la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se tiene la intención de realizar 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 los biomarcadores recogidos en el estudio, se realizará un análisis mediante curvas ROC y área bajo la curva (AUC).

Para el estudio de supervivencia se utilizará el método de Kaplan-Meier en el análisis estadístico y el log-rank para evaluar si existían diferencias entre los grupos. Se considerará como significativa una p inferior a 0,05 y se establecerá un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Para la realización del nomograma predictivo se asignará una puntuación a aquellas variables que sean significativas en el análisis de regresión logística. Para su realización se empleará el software libre R (The R Project for Statistical Computing) y se usará la librería “*rnr*” y los comandos “*lrm*”, “*datadist*” y “*nomogram*”.

Limitaciones

Este estudio, como el resto de estudios de carácter observacional, presenta las limitaciones propias de dichas investigaciones.

Los estudios de cohortes precisan de un periodo de seguimiento, en nuestro caso, de dos años, lo que implica que, con el paso del tiempo, se puedan introducir cambios en los métodos y criterios diagnósticos. En nuestro caso, la recogida de los primeros pacientes se hizo en base a unos criterios clínicos de diagnóstico de sepsis que hoy en día ya están obsoletos, pues en 2016 se llegó a un nuevo consenso internacional que estableció la escala de riesgo SOFA como medio para caracterizar a un paciente séptico. No obstante, al realizar este proyecto de investigación más tarde, se ha recogido el valor de SOFA de cada paciente como una de las variables.

En este paso del tiempo, también es un inconveniente o limitación la mayor posibilidad de 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. Las principales estrategias que utilizaremos para minimizar las pérdidas por seguimiento son el contacto periódico con el paciente, el establecimiento de una adecuada relación médico-paciente y el recurrir al registro civil para reclamar los datos de los pacientes fallecidos.

Otra limitación es el tamaño muestral, que no es muy elevado. Este hecho podría alterar los resultados del estudio pudiendo infraestimar la relación existente entre ciertas variables y la mortalidad a corto y largo plazo. 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 losean.

Resultados preliminares

Finalmente se han incluido un total de 291 pacientes. Se ha completado casi al 100% la base de datos y se ha comenzado con el análisis estadístico. Por el momento, se ha realizado un análisis descriptivo de los primeros 100 pacientes, cuya mediana de edad es 79 años (RIC 76-90) y de los cuales más de la mitad (55) son varones. En la tabla II se presentan las características de la población estudiada, destacando una importante prevalencia de comorbilidad (91%) y factores predisponentes (60%), con una mediana en la puntuación del Índice de Charlson de 2 (RIC 1-4)

El foco infeccioso principal fue el respiratorio (71%), seguido de la existencia de varios focos infecciosos de forma simultánea y del foco urinario (14% y 9%, respectivamente).

Se realizó estudio microbiológico en la mitad de los pacientes (49%), siendo éstos positivos en el 9%.

El criterio de disfunción orgánica predominante fue la existencia de elevación de ácido láctico debido a infección (67%), seguido por la existencia de varios criterios de disfunción orgánica (21%) y la presencia de hipotensión (7%). La mediana del índice de gravedad (SOFA), medido en el momento de la determinación analítica, fue de 2, con la aparición de shock séptico en el 4% de los pacientes.

La estancia media fue de 9 días (RIC 6-13), con una proporción de ingreso en UCI del 10,8%.

En cuanto a los resultados de mortalidad, en el análisis de los primeros 100 pacientes de nuestro estudio, la mortalidad global ha sido del 20%, entendida ésta como mortalidad en los primeros 90 días tras el ingreso. En su desglose, distinguimos una mortalidad intraospitalaria del 8% y del 11%. La mortalidad a largo plazo, sin embargo, es del 49%, definida ésta como la mortalidad en los dos primeros años tras haber padecido el evento séptico.

Tabla II. Resumen de las características de los primeros 100 pacientes de la muestra

Variable	Valor
Edad (mediana; RI)	79 (76-90)
Sexo	
Varón	55 (55%)
Mujer	45 (45%)
HTA	77 (77%)
DM	52 (52%)
DLP	41 (41%)
Tabaquismo activo	12 (12%)
Hábito alcohólico	9 (9%)
Comorbilidad	91 (91%)
C. isquémica	18 (18%)
I. cardíaca	28 (28%)
Enf. Arterial periférica	6 (6%)
Enf. Cerebrovascular	18 (18%)
Demencia	27 (27%)
Enf. Respiratoria crónica	45 (45%)
Enf. Tejido conectivo	5 (5%)
Úlcus gastroduodenal	10 (10%)
Hepatopatía crónica	90 (90%)
Hemiplejía	4 (4%)
Insuf. Renal crónica mod/severa	2 (2%)
Neoplasia	85 (85%)
Sida	0 (0%)
Infección VIH	0 (0%)
I. Charlson (mediana; RI)	2 (1-4)
Factores predisponentes	60 (60%)
Gravedad (SOFA) (mediana; RI)	2 (1-3)
Shock séptico	4 (4%)
Bacteriemia	9 (9%)
Gram positivo	4 (4%)
Gram negativo	4 (4%)
Hongo	1 (1%)
No recogidos HC	51 (51%)
Gripe	10 (10%)
Foco de sepsis	
Respiratorio	71 (71%)
Urinario	9 (9%)
Abdominal	3 (3)
Cutáneo	1 (1%)
Varios focos simultáneos	14 (14%)
Otros	1 (1%)
Disfunción orgánica	
Hipotensión	7 (7%)
pO ₂ /FiO ₂ <250 foco NO Neumonía	2 (2%)
Oliguria	1 (1%)
Creatinina >2 mg/dl	2 (2%)

Continuación Tabla II

Disfunción orgánica	
Plaquetas < 100000 μ L	6 (6%)
Lactato elevado (> valor normal)	67 (67%)
Varios criterios simultáneos	21 (21%)
Ingreso en UCI	10 (10%)
Estancia (mediana; RI)	9 días (6-13)
Mortalidad	
Mortalidad intrahospitalaria	8%
Mortalidad extraospitalaria	11%
Mortalidad a largo plazo	49%

RI: Rango intercuartílico; HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus; DLP: Dislipemia; VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; PaO₂: presión arterial de oxígeno; FiO₂: Fracción de oxígeno inspirado; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Además de este análisis descriptivo, se ha realizado un análisis univariante de los primeros 100 pacientes, cuyos resultados se recogen en la tabla III. En este análisis se obtiene que las variables que se asocian en el con la mortalidad a largo plazo se encuentran: la edad, el índice SOFA, la disfunción orgánica y comorbilidades como demencia, hipertensión arterial, la presencia de tumor sólido o neoplasia hematológica y el hábito alcohólico.

Tabla III. Análisis univariante de los factores asociados con la mortalidad a los 2 años

Variable	Supervivencia global N= 51	Mortalidad a largo plazo N= 49	Significación
Edad(mediana; RI)	78 (64-83)	85 (75-89)	0,000
Sexo			0,425
Varón	26 (26%)	29 (29%)	
Mujer	22 (22%)	23 (23%)	
HTA	9 (9%)	12 (12%)	0,025
DM	27 (27%)	22 (22%)	0,524
DLP	26 (26)	32 (32%)	0,515
Tabaco activo	40 (40%)	45 (45%)	0,381
Hábito alcohólico	40 (40%)	48 (48%)	0,039
Comorbilidad			
C. isquémica	37 (37%)	42 (42%)	0,247
I. cardiaca	34 (34%)	36 (36%)	0,653
Enf. Arterial periférica	47 (47%)	44 (44%)	0,637
Enf. Cerebrovascular	39 (39%)	41 (41%)	0,606
Demencia	27 (27%)	43 (43%)	0,000

Continuación Tabla III

Comorbilidad			
Enf. Respiratoria crónica	31 (31%)	22 (22%)	0,224
Enf. Tejido conectivo	46 (46%)	46 (46%)	0,860
Úlcus gastroduodenal	43 (43%)	45 (45%)	0,533
Hepatopatía crónica	46 (46%)	42 (42%)	0,793
Hemiplejia	48 (48%)	45 (45%)	0,550
Insuf. Renal crónica mod/severa	47 (47%)	48 (48%)	0,353
Tm o Neo hematológica	40 (40%)	44 (44%)	0,005
Factores predisponentes	15 (15%)	24 (24%)	0,104
I. Charlson (mediana; RI)	2 (1-4)	2 (2-3,5)	0,842
Gravedad (SOFA)	2,0 (1-3)	3,0 (1-5)	0,036
Shock séptico	1 (1%)	3 (3%)	0,575
Bacteriemia	7 (7%)	2 (2%)	0,767
Gripe	6 (6%)	4 (4%)	0,694
Foco de sepsis			0,398
Respiratorio	38 (38%)	33 (33%)	
Urinario	2 (2%)	7 (7%)	
Abdominal	2 (2%)	1 (1%)	
Cutáneo	1 (1%)	0 (0%)	
Varios	6 (6%)	8 (8%)	
Otros	1 (1%)	0 (0%)	
Disfunción órgano	28 (28%)	44 (44%)	0,032
Ingreso en UCI	4 (4%)	6 (6%)	0,858
Estancia media (mediana; RI)	9 (6-14)	7 (5-10)	0,238

RI: Rango intercuartílico; HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus; DLP: Dislipemia; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

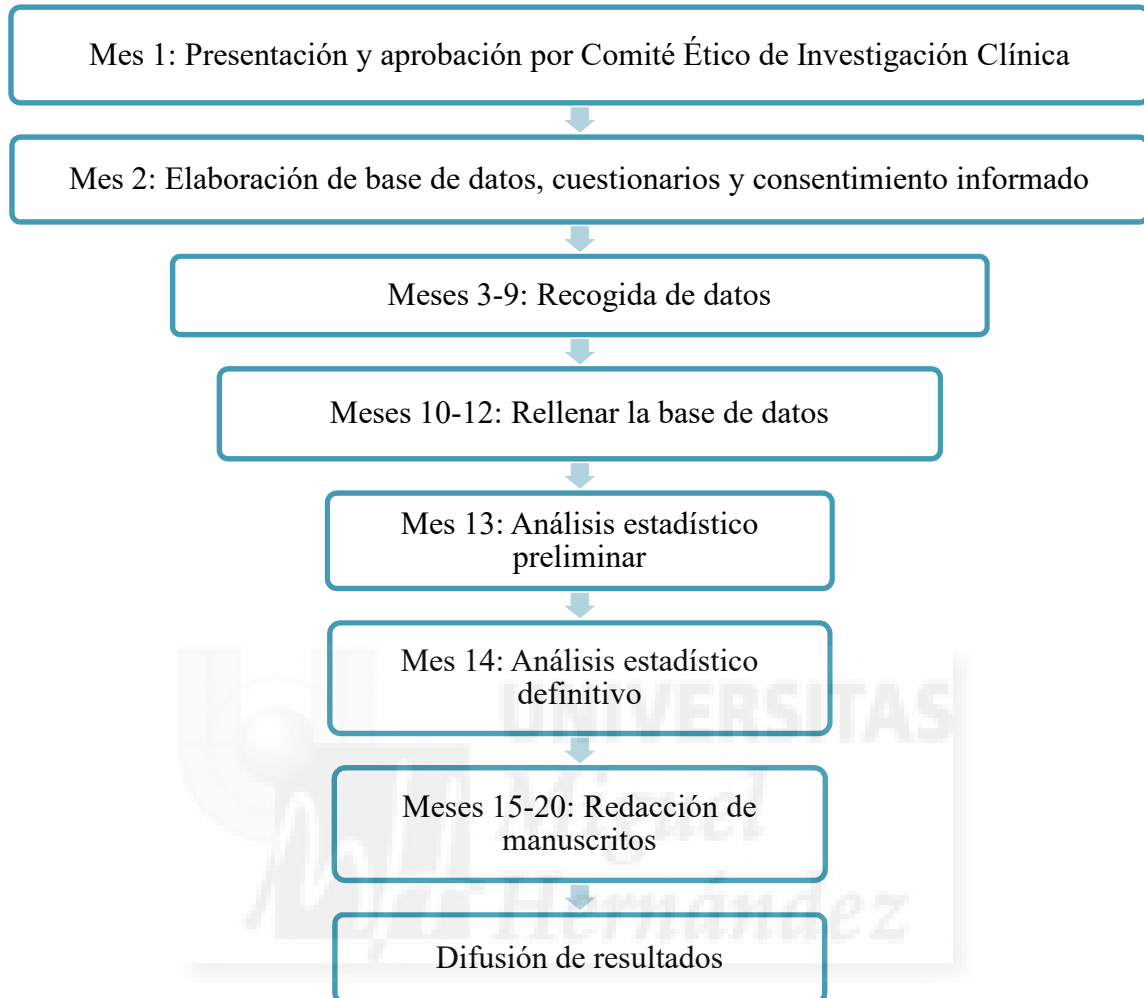
PLAN DE TRABAJO

Inicialmente me puse en contacto con el director de la tesis y tutor del TFM para plantear el proyecto y tras búsquedas bibliográficas y varias reuniones decidimos llevar a cabo el presente estudio.

Trámites para llevar a cabo el estudio:

- 1) Presentación y aprobación de un proyecto preliminar de investigación por el comité ético de investigación clínica (CEIC) del Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia.
- 2) Una vez aprobado por este comité, se procederá a la elaboración completa del proyecto de investigación, de la base de datos, de los cuestionarios necesarios (Anexo II) y del consentimiento informado que deberán firmar los pacientes que se incluyan en el estudio (Anexo I).
- 3) Se recogerán los datos durante un periodo de 6 meses.
- 4) Una vez recogida toda la información de la historia clínica y aplicaciones informáticas Selene y Ágora, se rellenará la base de datos durante esos 6 meses y varios años después para recoger información a largo plazo (pendiente de completar).
- 5) Análisis estadístico de los datos más importantes del estudio (pendiente de realizar).
- 6) Tras el análisis definitivo de los datos se escribirán los manuscritos pertinentes y se procederá a la difusión de los resultados con la elaboración de una tesis doctoral y la redacción de un artículo original con los resultados del estudio, revisión crítica del mismo y búsqueda de revista científica adecuada para su publicación.

Cronograma



ASPECTOS ÉTICOS

Disposiciones legales vigentes:

El estudio estará sujeto a los principios adoptados por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), 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 y posteriores revisiones. 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).

Se seguirán las normas de Buena Práctica Clínica dictadas por la Conferencia Internacional de Armonización de Directrices sobre Buena Práctica Clínica. Asimismo, se cumplirán los requisitos de las Autoridades Sanitarias Españolas establecidos en el Real Decreto 711/2002 de 19 de Julio.

Información al paciente:

Toda la información perteneciente al estudio se comunicará oralmente y por escrito al paciente. Se les informará de que el estudio no necesariamente se derivará en un beneficio clínico y/o terapéutico directo. Además, se les comunicará que los datos serán guardados y analizados por ordenador y que se seguirá la regulación española sobre manejo de datos computarizados. Se cumplirá lo estipulado en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

Una vez que acepte su participación en el estudio, el sujeto firmará el consentimiento informado previamente a su inclusión. Solo los investigadores tendrán acceso a los datos.

Para llevar a cabo el análisis en el Software estadístico los datos de los pacientes se exportarán de manera anónima en formato Excel para poder efectuar el análisis en el Software estadístico.

Confidencialidad

La información referente a la identidad de los pacientes se considerará confidencial a todos los efectos, así como la del profesional. La base de datos generada en el estudio no contendrá 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.



APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

Este proyecto plantea evaluar algunas de las consecuencias a largo plazo que desencadena una patología muy frecuente y preocupante como es la sepsis. La consecución del estudio arrojará importante información sobre la magnitud de este problema clínico y de cuáles son los factores que se asocian a esas consecuencias a largo plazo como la mortalidad o las reinfecciones.

Además, el proyecto incluye pacientes con menor gravedad que los que suelen ocupar estudios de este tipo, lo que podrá ayudar al manejo del paciente de hospitalización y a averiguar si la magnitud de las complicaciones a largo plazo son similares, menores o mayores a aquellos que están ingresados en unidades de cuidados intensivos. El que estos pacientes presenten un SOFA menor no implica que puedan evolucionar desfavorablemente a corto plazo o que no tengan consecuencias a largo plazo.

Este proyecto también evalúa la relación entre ciertos marcadores biológicos y comorbilidades con dichas consecuencias, pero también con la mala evolución a corto plazo. La consecución de esta evaluación podrá arrojar una valiosa información que nos ayude al manejo clínico del paciente durante el ingreso; podrá contribuir a que los clínicos que tratan a pacientes sépticos que no son candidatos a ingresar en UCIs por su menor gravedad o por sus comorbilidades, identifiquen precozmente a aquellos con mayor riesgo de mala evolución y actuar en consecuencia. De esta manera, podría disminuir la mortalidad a corto plazo y, quizá, las consecuencias tardías.

Además, la posibilidad de identificar factores que influyan en las reinfecciones frecuentes o aumento de la mortalidad, facilitará la evaluación de futuras estrategias y ayudará al diseño de nuevos estudios dirigidos.

PRESUPUESTO

El presupuesto estimado procederá de los fondos del grupo de investigación de Enfermedades Infecciosas dirigido por el Dr. Enrique Bernal Morell.

Euros

A. Gastos de Personal o Intensificado

En este proyecto no se precisa personal añadido.

B. Gastos de Ejecución

1) Adquisición de bienes y contratación de servicios:

- Material fungible (biomarcadores)	6.000
- Análisis estadístico:	1.500
- Edición de Manuscritos:	1.500

2) Gastos de Viajes

- Viajes a congresos:	2.000
-----------------------	-------

Total Solicitado: 11.000

Total + 21% Costes Indirectos: 13.310

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Del análisis inicial llevado a cabo se concluye que la mortalidad a largo plazo en pacientes que sufren un evento séptico es considerablemente elevada. Este hecho abre un amplio abanico de futuras preguntas de investigación con el fin de explicar el por qué de esta alta prevalencia de mortalidad.

Sin embargo, también es elevada la comorbilidad de los pacientes incluidos en el análisis. Esto podría implicar que la elevada mortalidad no se deba al haber padecido un evento séptico sino a las comorbilidades asociadas.

Además, en este estudio preliminar se asocian con la mortalidad a largo plazo las variables edad y las comorbilidades hipertensión arterial, demencia, neoplasia y hábito alcohólico. También se asocian el índice SOFA y la disfunción orgánica. No obstante, se requiere completar el análisis estadístico para valorar cuáles de estas variables se asocian de forma independiente con dicha mortalidad.

Por tanto, con el análisis realizado hasta el momento no se pueden sacar conclusiones firmes ni precisas. Es necesario continuar y finalizar el estudio para poder responder a los objetivos principales de este proyecto de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kristina E Rudd, MD. Sarah Charlotte Johnson, MSc. Kareha M Agesa, BA. Katya Anne Shackelford, BA. Derrick Tsoi, BS. Daniel Rhodes Kievlan, MD. Et Al. Incidencia y mortalidad por sepsis a nivel mundial, regional y nacional (1990-2017: análisis para el Estudio de la carga mundial de enfermedades. *The Lancet*. Volumen 395, N 10219, P 200-2011, 18 enero 2020.
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Evaluación de la incidencia global y la mortalidad de la sepsis tratada en el hospital. Estimaciones actuales y limitaciones. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193 (3): 259-72.
3. 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
4. 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):801-81
5. Fabienne Venet and Guillaume Monneret. *Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression*. Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved. 2017.
6. 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.
7. 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.

8. Epidemiología y costes de la sepsis grave en Madrid. Estudio de altas hospitalarias. *Med. Intensiva* 2006. V.30 N.5
9. LongxiangSu, 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.
10. 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
11. García Villalba, E.P. Biomarcadores pronósticos en pacientes hospitalizados con sepsis. [tesis doctoral]. Murcia: Universidad de Murcia. 2018.
12. Koch, R. M. et al. Patterns in bacterial- and viral-induced immunosuppression and secondary infections in the ICU. *Shock* 47, 5–12 (2017).
13. Prescott, H. C., Osterholzer, J. J., Langa, K. M., Angus, D. C. & Iwashyna, T. J. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ* 353, i2375 (2016).
14. Sun, A. et al. Association between index hospitalization and hospital readmission in sepsis survivors. *Crit. Care Med.* 44, 478–487 (2016).
15. Wang, H. E. et al. Long-term mortality after community-acquired sepsis: a longitudinal population based cohort study. *BMJ Open* 4, e004283 (2014).
16. Landelle, C. et al. Nosocomial infection after septic shock among intensive care unit patients. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 29, 1054–1065 (2008).
17. Van Vught, L. A. et al. Incidence, risk factors, and attributable mortality of secondary infections in the intensive care unit after admission for sepsis. *JAMA* 315, 1469–1479 (2016).

18. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J ChronicDis* 1987; 40(5): 373-383
19. Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, et al.: The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primare care patients. *J ClinEpidemiol* 2008; 61(12): 1234-1240
20. Moreno R, Vincent JL, Matos R, et al: The use of maximum SOFA Score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentrestudy. *IntensiveCare Medicine* 1999; 25(7): 686-696
21. Cabré L, Mancebo JF, Solsona P, et al.: Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure assessment scores in decision making. *IntensiveCareMed* 2005; 31(7): 927-933
22. Arts DG, de Kreizer NF, Vroom MB, de Jonge E.: Reliability and accuracy of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scoring. *CritCareMed* 2005; 33(9):1988-1993
23. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, 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. *CritCareMed* 1998; 26(11):1793-1800
24. Peres Bota D, Melot Ch, Lopes Ferreira F, et al.: The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *IntensCareMed* 2002; 20(11): 1619-1624

ANEXO I

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO: “Mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con sepsis. Proadrenomedulina como marcador pronóstico. ”

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con sepsis.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Mónica Martínez Martínez. Médico Adjunto especialista en Medicina Interna del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. Avenida Intendente Jorge Palacios s/n, 30003 Murcia. Teléfono: 968359000

INVESTIGADORES QUE PARTICIPAN EN EL ESTUDIO:

- 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.
- Dra. Eva García Villalba. Médico especialista en Medicina Interna del Hospital de Los Arcos (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 “Mortalidad a corto y largo plazo en 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 especialista en 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 BrainNatriureticPeptide (BNP) y su producto inactivo NH₂ terminal pro-BrainNatriureticPeptide (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 preproadrenomedulina 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.

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 evaluar la mortalidad a corto y largo plazo de esta enfermedad y detectar la relación entre la proadrenomedulina y otros biomarcadores con esta mortalidad y valorar si pueden ser de utilidad para determinar el pronóstico de los pacientes que han padecido un evento séptico.

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, pues 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 en pacientes ingresados por sepsis así como las consecuencias a largo plazo 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 aplicarán 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: Mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con sepsis. Proadrenomedulina como marcador pronóstico.

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 II

SEPSIS GRAVE

- HIPO TENSIÓN (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 (< 0.5 mg/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
- URO CULTIVO 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

MORTALIDAD A LOS DOS AÑOS

- SI NO