

*MÁSTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN EN
MEDICINA CLÍNICA*



PROYECTO DE ESTUDIO:

**IMPACTO DE LOS BIOMARCADORES EN LA VALORACIÓN
DIAGNÓSTICA DE LOS PACIENTES CON SEPSIS**

AUTOR PRINCIPAL:

Vicente David de la Rosa Valero

TUTORES:

Enrique Bernal Morell

María Isabel Betloch Mas

CURSO ACADÉMICO: 2017-2018

ÍNDICE:

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

OBJETIVOS

HIPÓTESIS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO
2. POBLACIÓN A ESTUDIO
3. DEFINICIONES
4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN
5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
6. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL
7. VARIABLES
8. FUENTE DE RECOGIDA DE DATOS
9. ANÁLISIS DE DATOS
10. ASPECTOS LEGALES Y ÉTICOS

BIBLIOGRAFÍA

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

ANEXO. 2. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La sepsis es un síndrome clínico que engloba anormalidades fisiológicas, biológicas y bioquímicas causadas por una alteración de la respuesta inflamatoria a la infección. Es una patología complicada que requiere de un diagnóstico rápido para llevar a cabo un manejo lo más precoz posible. La gravedad y la incidencia de sepsis han aumentado de manera importante en los últimos años, con una tasa de incidencia de 437 casos por 100.000 personas-año en EEUU. Se sabe que hasta más de un 10% de las asistencias en los servicios de urgencias hospitalarias está relacionado con procesos infecciosos y se calcula que un cuarto de los pacientes con sepsis grave morirán durante la hospitalización. En general, se plantea que la mortalidad asociada a sepsis es de entre 28 y 50 %, relacionándose principalmente con el tratamiento antibiótico inadecuado y el retraso en el inicio del mismo, incrementando la morbilidad del paciente y los costes sanitarios. En esta patología existe un intervalo continuo de gravedad que va desde la infección y bacteriemia hasta la sepsis propiamente dicha y el shock séptico, que pueden finalmente acabar en disfunción multiorgánica y muerte del paciente [1,2].

Por lo comentado previamente, se deduce que la sepsis requiere una identificación rápida y un tratamiento inmediato, pasando de esta forma a engrosar el grupo de enfermedades tiempo-dependientes, entendiéndose como tales aquellas en las que el retraso diagnóstico o terapéutico influye negativamente en la evolución del proceso y por tanto, son entidades de especial interés para el área de urgencias, donde una actuación adecuada puede modificar sustancialmente el pronóstico de los pacientes.

Existe a día de hoy suficiente evidencia científica para afirmar que la aplicación precoz y dirigida de una serie de medidas diagnóstico-terapéuticas, entre las que se incluyen el tratamiento antibiótico y el soporte hemodinámico adecuado, mejoran de manera significativa la supervivencia del paciente con sepsis. Sin embargo, el diagnóstico de la sepsis con mala evolución o complicada es difícil, así como predecir que enfermos con infección van a poder sufrir un peor pronóstico y evolución a sepsis complicada. Estos factores pueden convertirse en un problema para iniciar un tratamiento precoz, por lo que es necesario elevar el índice de sospecha clínica e investigar herramientas objetivas que puedan definir que pacientes son de alto riesgo y a su vez, que características del huésped y la infección hacen que esta interacción sea más peligrosa y de mayor riesgo para el enfermo.

Actualmente se disponen de una serie de escalas pronósticas que nos ayudan a reconocer aquellos pacientes más graves y con mayor probabilidad de presentar complicaciones. Aunque todas las escalas tienen un excelente valor predictivo positivo, fallan cuando dan puntuaciones bajas, de tal forma que no son capaces de descartar con una elevada fiabilidad el fatal desenlace de estos pacientes. Por esta razón, surge la necesidad de encontrar marcadores tanto clínicos como analíticos que ayuden a los facultativos a reconocer a estos pacientes de alto riesgo y poder administrar así las medidas necesarias para minimizar los daños que pueda ocasionar en ellos la sepsis.

En la Conferencia de expertos en sepsis del año 2001, conscientes de la dificultad para reconocer y distinguir por los signos y síntomas al paciente con sepsis, se estableció la importancia de la medición de los biomarcadores [7,8,9]. Los biomarcadores son moléculas medibles en muestras biológicas, cuyos niveles son indicadores de los procesos de sepsis y su

monitorización es útil para valorar la respuesta al tratamiento antibiótico, incluso nos puede permitir acortar la duración del mismo. Pero no disponemos de un biomarcador específico hasta la fecha que nos permita estratificar la sepsis en todos sus estadios de la enfermedad. Para que un biomarcador se implante como factor diagnóstico o pronóstico debería contar, con una alta sensibilidad y especificidad, la posibilidad de monitorización durante las 24 horas y un coste económico accesible, así como explicar la patogenia o fisiopatología de los acontecimientos clínicos que suceden en la sepsis. De ahí, que sólo un mínimo número de ellos se utilice en la práctica clínica habitual. Los marcadores analíticos más frecuentemente utilizados en los servicios de urgencias son la procalcitonina (PCT), la proteína C reactiva (PCR), el ácido láctico y desde hace pocos años el *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) y su producto inactivo NH₂ terminal *pro- Brain Natriuretic Peptide* (NT-ProBNP), la proadrenomedulina y el sTREM-1 [7,8,9,10].

El NT-proBNP se secreta en sangre como respuesta a la elongación de la pared auricular o ventricular cuando existe daño sobre la misma; y en los últimos años se ha relacionado con mal pronóstico en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos asociados a sepsis grave y shock séptico. Se sabe que durante el estado de sepsis, la liberación masiva de citoquinas del hospedador y de las endotoxinas de los microorganismos (Gram negativos principalmente), producen unas alteraciones en el sistema cardiovascular tal como disminución de la resistencias periféricas, vasodilatación, hipotensión, y a nivel miocárdico depresión de su contractilidad incluso su dilatación [12].

La concentración plasmática de sTREM-1 (activador del receptor expresado en células mieloides), un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas que se regula positivamente específicamente en la presencia de productos bacterianos, se incrementa en pacientes con sepsis. En un pequeño ensayo, el aumento de los niveles de sTREM- 1 eran a la vez sensibles y específicos para el diagnóstico de sepsis bacteriana (96 y 89 por ciento, respectivamente). Sin embargo, un estudio de cohorte prospectivo posterior determinó que el aumento de los niveles de sTREM- 1 predecía sepsis con una sensibilidad y especificidad de sólo el 53 y el 86 por ciento, respectivamente. La monitorización de sTREM-1 también puede proporcionar información pronóstica en pacientes con sepsis demostrada [7].

La adrenomedulina (ADM), un péptido con 52 aminoácidos, tiene acciones de modulación inmune, metabólicas y vasculares. Es un potente vasodilatador, y su producción generalizada en los tejidos ayuda a mantener la perfusión tisular. Curiosamente, ADM tiene también actividad bactericida, que realiza a través de su regulación y modulación de la actividad del complemento. Recientemente, se ha descrito un fragmento más estable (la región medial de la pro-adrenomedulina; RMproADM), 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 [15].

En la actualidad se han descrito valores elevados del BNP, NT-ProBNP, sTREM-1 y proadrenomedulina en relación con estados sépticos y sobre todo en el Shock séptico pero no existe un valor estandarizado a partir del cual se sospeche una mala evolución de los pacientes.

Por lo tanto, se propone realizar un estudio prospectivo estableciendo dos grupos de pacientes (pacientes con infección y pacientes sépticos) para comparar la medición de una serie de biomarcadores con la finalidad de predecir de manera fiable y eficaz el pronóstico y mortalidad en ambos grupos y valorar a partir de qué valor podría ayudarnos a discernir aquellos

pacientes que presentarán una evolución desfavorable para identificarlos precozmente y tratarlos de inmediato.

OBJETIVOS

Objetivo primario:

Evaluar la capacidad discriminativa de los biomarcadores procalcitonina, proteína C reactiva, NT-proBNP, MR-proADM y sTREM-1 para el diagnóstico de sepsis y compararlos entre ellos.

Objetivos secundarios:

Establecer el mejor punto de corte de los diferentes biomarcadores para establecer el diagnóstico de sepsis.

Analizar, en los pacientes con sepsis e infectados, los factores predictivos asociados a mortalidad intrahospitalaria, a medio y largo plazo (30 y 90 días desde el alta respectivamente).

Establecer el punto de corte de los diferentes biomarcadores como mejor predictor de mortalidad.

Relacionar la asociación en términos de morbilidad, de las cifras de los biomarcadores con los días de estancia intrahospitalaria durante el proceso.

Comparar el cambio de los niveles de los biomarcadores desde el día 0 hasta el día 3-5 y su correlación con la mortalidad intrahospitalaria, a medio y largo plazo.

HIPÓTESIS

Los biomarcadores procalcitonina, proteína C reactiva, NT-proBNP, MR-proADM y sTREM-1 nos permiten establecer el diagnóstico de sepsis y detectar aquellos pacientes que tendrán una evolución desfavorable.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Se trata de un estudio observacional, prospectivo y con componentes analíticos. Se recogerán los pacientes que ingresan en Planta de Hospitalización del Hospital General Reina Sofía de Murcia estableciéndose dos grupos de seguimiento: un primer grupo con pacientes diagnosticados de sepsis según las nuevas recomendaciones del consenso "sepsis-3", y un segundo grupo con pacientes diagnosticados de infección pero sin presentar criterios de sepsis; de manera que en las primeras 24 horas se extrae la sangre para la obtención de los biomarcadores en ambos grupos que compararemos y analizaremos estadísticamente a posteriori.

POBLACIÓN A ESTUDIO

La población diana de nuestro estudio serán todas las personas de la Región de Murcia pertenecientes al área del HGURS. La población accesible (proporción de la población diana accesible al estudio, definida en base a criterios geográficos y temporales), serán todas las personas que ingresan en Planta de Hospitalización del HGURS por sepsis o por infección sin criterios de sepsis durante el periodo de estudio.

DEFINICIONES

- Infección: Respuesta de características inflamatorias desarrollada por el huésped ante la presencia de microorganismos y/o la invasión tisular por parte de éstos.
- Bacteriemia: Persistencia de bacterias viables en la sangre. Si en vez de bacterias, son hongos o virus, hablaremos de funguemia o viremia respectivamente.
- Sepsis (según el grupo de trabajo formado por expertos en Sepsis de la European Society of Intensive Care Medicine y de la Society of Critical Care Medicine durante "The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock" [Sepsis-3]): Disfunción orgánica, causada por una respuesta anómala, no "regulada" o "desproporcionada", del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia". La disfunción orgánica se define con una puntuación de dos o más en la escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment), considerando una puntuación basal de 0 (a menos que se conozca que el paciente tuviera una disfunción orgánica previamente a la aparición de la infección). Una puntuación de SOFA ≥ 2 refleja un riesgo de mortalidad global de aproximadamente un 10% en la población general, de 6-7 puntos una mortalidad del 20% y aquellos con >12 puntos presentan una mortalidad de hasta más del 40%. Además, se ha implementado una nueva escala qSOFA (quick SOFA), que incluye exclusivamente criterios clínicos fácil y rápidamente mensurables a pie de cama. Los criterios del qSOFA son: alteración del nivel de conciencia (puntuación en Escala de Glasgow ≤ 13), tensión arterial sistólica ≤ 100 mmHg y frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm. Cuando al menos 2 de los 3 criterios están presentes tiene una validez predictiva similar al SOFA para la detección de aquellos pacientes con sospecha de infección y probabilidad de presentar una evolución desfavorable. Por lo tanto, es útil en la identificación de pacientes que pudieran precisar de un nivel de vigilancia más estrecha y un estudio más específico en busca de la posibilidad de presentar disfunción orgánica [3,4,5,6].

Tabla 1. Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assesment) [18].

Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|--------------|-----------------|--|--|---|
| Respiración^a PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) o SaO ₂ /FIO ₂ | >400 | <400 221-301 | <300 142-220 | <200 67-141 | <100 <67 |
| Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³ | >150 | <150 | <100 | <50 | <20 |
| Hígado Bilirubina (mg/dL) | <1,2 | 1,2-1,9 | 2,0-5,9 | 6,0-11,9 | >12,0 |
| Cardiovascular^b Tensión arterial | PAM ≥70 mmHg | PAM <70mm Hg | Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis | Dopamina a dosis de 5,1-15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1 | Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1 |
| Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow | 15 | 13-14 | 10-12 | 6-9 | <6 |
| Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d) | <1,2 | 1,2-1,9 | 2,0-3,4 | 3,5-4,9 <500 | >5,0 <200 |

PaO₂: presión arterial de oxígeno; FIO₂: fracción de oxígeno inspirado; SaO₂, Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; ^aPaO₂/FIO₂ es relación utilizada preferentemente, pero si no esta disponible usaremos la SaO₂/FIO₂; ^b Medicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

Así mismo podremos diferenciar 3 situaciones:

1. Sepsis confirmada: Presencia de clínica compatible que permite sospechar la infección, disfunción orgánica aguda y aislamiento microbiológico

2. Sepsis probable: Presencia de clínica compatible y disfunción orgánica sin aislamiento microbiológico

3. Sepsis descartada:

- Presencia de clínica compatible o hallazgos microbiológicos sin disfunción orgánica aguda (es decir, paciente colonizado o paciente infectado sin criterios de sepsis- este último es el caso de la mayoría de los procesos gripales, faringoamigdalitis, cistitis...).

- Presencia de disfunción orgánica no aguda (es decir, crónica) con o sin otros hallazgos clínicos y/o microbiológicos

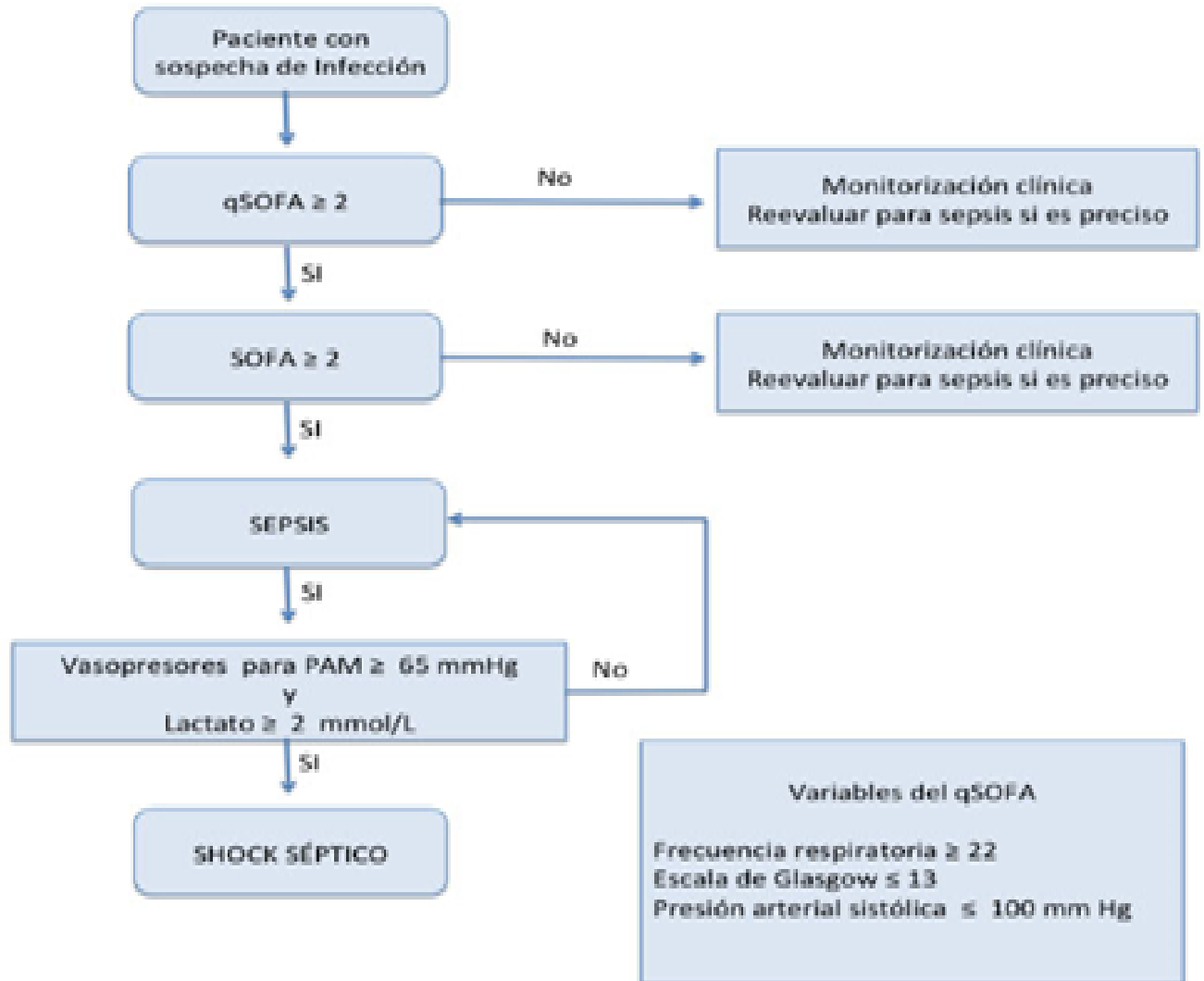
- Presencia de disfunción orgánica explicada por otro proceso diferente a la infección (respuesta sistémica inflamatoria en contexto de tormenta tirotoxic, politraumatismo, pancreatitis aguda, etc.)

- Shock séptico: Lo consideraremos un subtipo de sepsis. Clínicamente equivale a aquellos pacientes sépticos, que a pesar de una adecuada reposición con fluidoterapia, requieren vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM) ≥65 mmHg y tiene un ácido láctico > 2mmol/L (>18mg/dL).

- Síndrome de Disfunción Multiorgánica: cuadro clínico que se caracteriza por la disfunción progresiva de varios órganos vitales de manera que no pueden llevar a cabo su actividad de

manera espontánea. Puede ser primario (consecuencia directa del agente desencadenante) o secundario (a la respuesta inflamatoria del propio organismo). Si no se revierte, esta situación conduce a la muerte. Suele ser secuencial implicando a órganos/sistemas: respiratorio, renal, cardiovascular, hematológico, hepático y neurológico [17].

Tabla 2. Protocolo paciente con sospecha de infección [18].



CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes que cumplan los siguientes criterios:

1. Edad > 14 años con sepsis según los nuevos criterios de la sepsis-3 e infección sin criterios de sepsis ingresados en Planta de Hospitalización de HGURS de Murcia.
2. Capacidad para firmar el consentimiento informado. En caso de incapacidad del paciente, podrá firmar el consentimiento un familiar o representante legal.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. No firma del consentimiento informado.
2. Pacientes embarazadas.

3. Pacientes en los que no sea posible realizar un seguimiento durante el proceso de estudio.
4. Pacientes con infección o sepsis ingresados en la UCI.
5. Pacientes menores de 14 años.
6. Pacientes con infección que no ingresan en planta de hospitalización.

Se retirarán del estudio los pacientes que soliciten la retirada del consentimiento y los que no cumplan los criterios de inclusión a pesar de haber sido valorados como si “incluibles” en la primera valoración.

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado teniendo en cuenta el objetivo principal del estudio, es decir, determinar la capacidad discriminativa de los marcadores para diagnosticar la presencia de sepsis. Por estudios previos [1,2,3], se estima que aproximadamente un 40% de los pacientes que ingresan, tendrán sepsis. Además, la capacidad discriminativa de los diferentes biomarcadores está en torno al 80%. Por esta razón, teniendo en cuenta una población global de 500 infecciones en 6 meses, para un nivel de confianza del 95%, una precisión del 3%, se ha calculado un tamaño muestral total de 289 pacientes con infección. Si consideramos que puede haber un 5% de pérdidas, finalmente se incluirán 304 pacientes con infección de los que aproximadamente 122 pacientes tendrán sepsis.

VARIABLES

Variable principal

Presencia de sepsis definida según los nuevos criterios de la “sepsis-3”.

VARIABLES SECUNDARIAS

Factores sociodemográficos: Edad, sexo,...

Antecedentes médicos: Tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, cardiopatía previa, ictus, neoplasia, EPOC, Insuficiencia Renal, Enfermedad arterial periférica, Hepatopatía, Conectivopatía y VIH/SIDA.

Comorbilidad marcada por el Índice de Charlson, que relaciona mortalidad a largo plazo con la morbilidad del paciente. En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 punto, comorbilidad baja: 2 puntos y comorbilidad alta: 3 puntos.

VARIABLES DE GRAVEDAD: Frecuencia respiratoria, Frecuencia Cardíaca, Saturación de oxígeno, Temperatura, Tensión arterial.

Factores predisponentes: Catéter central, Sonda vesical, Inmunodepresión, Neutropenia, Cirugía previa, Transfusión previa, Diálisis, Intubación orotraqueal, Traqueotomía, Úlcera de decúbito, Estancia previa en UCI, Marcapasos, Infecciones previas, Uso previo de ATB e Ingresos previos.

Foco de sepsis: Respiratorio, Urinario, Abdominal, SNC, Catéter, Endocarditis, Óseo, Cutáneo y otros.

Se basará en los siguientes datos clínicos:

1. Foco respiratorio: tos, expectoración, disnea, dolor costal, odinofagia, otalgia, disfonía, rinorrea, cefalea.
2. Foco urinario: dolor lumbar o hipogástrico, molestias urinarias (polaquiuria, disuria, urgencia miccional).
3. Foco cutáneo/piel partes blandas: dolor, eritema, edema, tumefacción, zonas fluctuantes en piel o partes blandas
4. Foco vascular: fiebre sin focalidad clara, valvulopatía predisponente, nuevo soplo cardiaco, signos de embolismos sistémicos (lesiones de Janeway, nódulos de Osler), flebitis, signos de endocarditis infecciosa (criterios modificados de Duke)
5. Foco óseo-articular: dolor e inflamación articular, material protésico articular-óseo.
6. Foco en sistema nervioso central: cefalea, alteración de la consciencia, rigidez de nuca, focalidad neurológica, derivaciones ventriculoperitoneales, manipulaciones neuroquirúrgicas.

Sobre el lugar de adquisición de la infección (comunidad, nosocomial o relacionada con los cuidados sanitarios, centros de ancianos, centro de cuidados medios, centro de atención especializada, centros penitenciarios), se seguirán las definiciones al uso:

- Comunitaria: aquellas que tienen su origen en la comunidad y se detectan dentro de las primeras 48 horas tras la hospitalización, sin ninguna actividad asistencial previa que pueda haberla inducido.
- Asociadas a Cuidados Sanitarios: aquella que se presenta en pacientes hospitalizados en un centro de agudos y/o crónicos durante 2 o más días en los últimos 90 días, pacientes ingresados en residencias de ancianos y centros de larga estancia, pacientes que han recibido terapia antibiótica intravenosa, quimioterapia o cuidado de heridas en los últimos 30 días, o pacientes que se han sometido a un procedimiento diagnóstico o terapéutico realizado de forma ambulatoria, y pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal.
- Nosocomiales: aquellas adquiridas durante la estancia hospitalaria y que no se habían manifestado ni estaban en periodo de incubación en el momento del ingreso. Incluye las infecciones contraídas en el hospital, pero manifiestas después del alta hospitalaria

Variables analíticas: pH en sangre, Presión parcial de dióxido de carbono en sangre venosa (PaCO₂), Bicarbonato en sangre (HCO₃), Ácido láctico en sangre, Leucocitos en sangre, Creatinina, Natreミア, potasemia, Procalcitonina, Proteína C Reactiva, Fragmento regional medio de la Proadrenomedulina (MR-proADM) e International Normalized Ratio (INR).

Variables evolutivas: Días de estancia (durante el ingreso hospitalario), Destino (excepto en caso de exitus letalis), Complicaciones clínicas durante el proceso clínico (se valorará la presencia de desarrollo de shock, distrés respiratorio, necesidad de cirugía, si precisa hemodiálisis y/o soporte ventilatorio y bacteriemia mantenida), Mortalidad intrahospitalaria sin límite de tiempo desde su ingreso, Mortalidad a 30 días, Mortalidad a 60 días o Mortalidad a 90 días desde el ingreso.

FUENTE Y RECOGIDA DE DATOS

A todos los pacientes con sepsis e infección sin criterios de sepsis (tras autorización expresa mediante consentimiento informado adjunto) se les realizará una determinación analítica en menos de 24h, y posteriormente entre el día 3 y 5 desde el ingreso en el que se incluirán:

Hemograma, coagulación, función renal y hepática, ácido láctico, proteína C reactiva, procalcitonina, NT-ProBNP y Dímero D, obteniendo otra muestra que se preserva (mediante técnicas de crioconservación) para la posterior determinación de MR-proADM y sTREM-1.

A) Inclusión en estudio: Día 0 (diagnóstico) menos de 24horas:

En este momento, tras la identificación de pacientes con sepsis y de infección sin criterios de sepsis que van a ingresar en la planta de Hospitalización del HGURS de Murcia, se tomarán las primeras muestras y se realizará la evaluación clínica inicial con toma de constantes.

En la medida de posible, la toma de muestras debe hacerse de forma basal, antes de la administración de la primera dosis de antibiótico (tanto las analíticas habituales, microbiológicas o de “estudio”).

Esta primera valoración podrá hacerse en urgencias o en planta de hospitalización si se trata de un paciente que presenta sepsis o infección y criterio de ingreso en planta de Hospitalización, es decir, no subsidiario de UCI ni de alta a domicilio.

Además de las muestras habituales, se debe obtener:

- SP Heparina de sodio (salvo que alguien necesite de Litio)
- SP en EDTA
- SP Suero

B) Seguimiento temprano (entre el día 3 y día 5):

Se realizará en planta de hospitalización.

Tras una estabilización inicial y establecer el diagnóstico de sepsis, el paciente por lo general pasará a una planta de hospitalización según corresponda por su diagnóstico y gravedad (Medicina Interna, Servicios Quirúrgicos o Especialidades Médicas, Infecciosas...) al igual que ocurre en el caso de infección sin criterio de sepsis.

Aquellos pacientes con shock séptico que por su mala situación basal no sean subsidiarios de ingreso en UCI y si cumple todos los criterios de inclusión, serán evaluados en planta.

Se reevaluará clínicamente a los pacientes (constantes vitales,...).

Además de las muestras necesarias para control analítico (hemograma, función renal...), se debe obtener:

- SP Heparina de sodio
- SP en EDTA
- SP suero
- Seguimiento al alta (30 y 90 días: seguimiento tardío): se analizará mortalidad de todos los pacientes a los 30 y 90 días desde el ingreso hospitalario.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las principales limitaciones de nuestro estudio son las de cualquier estudio de cohortes prospectivo: requiere de un periodo de seguimiento, por lo que puede existir pérdida de pacientes durante el mismo, los resultados pueden verse alterado por factores de confusión de

difícil identificación y es susceptible de sesgos (más comunes de selección, mala clasificación y seguimiento).

ANÁLISIS DE DATOS

Las variables cualitativas se representarán como frecuencia y tanto por ciento y las cuantitativas como mediana y rango intercuartílico (RIC). Para comprobar la asociación entre variables cualitativas se usará la prueba de la chi-cuadrado o la exacta de Fisher según proceda. Para comprobar la correlación entre las variables cuantitativas, se usará la Correlación de Pearson o Rho de Spearman, según proceda.

Para determinar la capacidad discriminativa de los biomarcadores para diagnosticar sepsis y detectar aquellos pacientes con peor evolución se utilizarán curvas ROC y el área bajo la curva. Se hallarán los mejores puntos de corte y se determinará la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

Para evaluar aquellas variables que se asocian tanto a sepsis como a mortalidad a corto y largo plazo se realizará un análisis de regresión logística ajustado por las principales variables de confusión. Además se realizará un análisis de supervivencia y se obtendrán las correspondientes funciones de supervivencia junto con un análisis de regresión de Cox para comprobar la asociación de las diferentes variables con la mortalidad a corto y largo plazo. Se usará el método de long-rank para comparar las diferentes curvas de supervivencia.

Se considerará significativo si la p es inferior a 0,05. Para realizar el análisis estadístico se utilizará el paquete SPSS v.22.

ASPECTOS LEGALES Y ÉTICOS

El estudio se realizará 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).

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.

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 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.

El estudio será remitido al Comité de Ética del Hospital para su aprobación, y una vez aceptado, se iniciará conforme a lo establecido en los apartados previos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agustín Julián-Jiménez , Francisco Javier Candel-González, Juan González del Castillo. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:177-90 - DOI: 10.1016/j.eimc.2013.01.005.
2. Rhodes, Andrew, Evans, Laura y colaboradores. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock:2016 *Critical Care Medicine*. Jan 17, 2016.
3. Singer M1, Deutschman CS2, Seymour CW3, Shankar-Hari M4, Annane D5, Bauer M6, Bellomo R7, Bernard GR8, Chiche JD9,Coopersmith CM10, Hotchkiss RS11, Levy MM12, Marshall JC13, Martin GS14, Opal SM12, Rubenfeld GD15, van der Poll T16,Vincent JL17, Angus DC18. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
4. Seymour CW1, Liu VX2, Iwashyna TJ3, Brunkhorst FM4, Rea TD5, Scherag A6, Rubenfeld G7, Kahn JM1, Shankar-Hari M8,Singer M9, Deutschman CS10, Escobar GJ3, Angus DC1. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:762-74.
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee Including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41:580–637.
6. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013;381:774–77
7. Longxiang Su, Lin Feng, Qing Song, Hongjun Kang, Xingang Zhang, Zhixin Liang, Yanhong Jia, Dan Feng, Changting Liu and Lixin Xie. Diagnostic Value of Dynamics Serum sCD163, sTREM-1, PCT, and CRP in Differentiating Sepsis, Severity Assessment, and Prognostic Prediction. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 969875.
8. Christina Wacker, Cand Med, Anna Prkno, Cand Med, Prof Frank M, Brunkhorst, MD, Prof Peter Schlattmann, PhD. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013 Dec;13(12):1012-3. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70303-7.
9. Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, Keller U, Muller B: Autocrine/ paracrine role of inflammation-mediated calcitonin generelated peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue. *Endocrinology* 2005, 146:2699-2708.
10. 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.
11. Mirjam Christ-Crain, Nils G Morgenthaler, Joachim Struck, Stephan Harbarth, Andreas Bergmann and Beat Müller. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care Med*. 2005; 9:R816-R824.

12. Charalampos Pierrakos, Jean-Louis Vincent. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care* 2010, 14:R15
13. Marked elevations in N-terminal brain natriuretic peptide levels in septic shock. Gerald Chua¹ and Lee Kang-Hoe. *Critical Care* 2004,8:R248-R250 (DOI:10.1186/cc2889).
14. New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients. John Papanikolaou, Demosthenes Makris, Maria Mpaka, Eleni Palli, Paris Zygoulis and Epaminondas Zakyntinos. Papanikolaou et al. *Critical Care* 2014, 18:R94.
15. Yun-Xia Chen and Chun-Sheng Li. The Predictive Value of Adrenomedullin for Development of Severe Sepsis and Septic Shock in Emergency Department. *BioMed Research Internacional*. Volume 2013, Article ID 960101, 6 pages.
16. 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
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.

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES

Estudio:

Nombre del paciente:

Fecha:

Se solicita su participación para un proyecto de investigación en el que se va a evaluar el proceso infeccioso que padece, su evolución clínica y analítica, PARA LO CUAL SERÁ NECESARIO TOMAR MUESTRAS DE SANGRE en diferentes días.

Este documento se le proporciona para darle información suficiente para que pueda entender los posibles riesgos y beneficios derivados de su participación en este proyecto, decidiendo si desea participar o no en el mismo, ya que la participación es absolutamente voluntaria.

Su participación en el proyecto de investigación mencionado es totalmente voluntaria. Si firma el consentimiento informado, confirmará que desea participar. Puede negarse a participar o retirar su consentimiento en cualquier momento después de firmarlo y sin tener que explicar los motivos. Si decide retirar su consentimiento, no afectará en modo alguno a su asistencia médica presente o futura.

Antes de tomar su decisión, lea atentamente este documento. Haga tantas preguntas como desee hasta asegurarse de que lo ha entendido y de que desea participar. También puede consultar antes de decidirse con el médico, enfermera, familiares o amigos.

Naturaleza y Objetivo del proyecto: con este estudio pretendemos conocer la capacidad diagnóstica que tienen unos marcadores analíticos (procalcitonina, proteína C reactiva, NT-proBNP, MR-proADM y sTREM-1) para detectar la presencia de sepsis. De esta manera conseguiremos aumentar los conocimientos sobre cómo actúan las enfermedades infecciosas, la repercusión que tienen a nivel de diferentes órganos y su evolución. Así podremos detectar de forma precoz complicaciones que nos puedan ayudar a mejorar el tratamiento y la evolución de estos pacientes.

Usted otorga su consentimiento para extraer muestras de sangre en días distintos y poder identificar diferencias que se correlacionen con su evolución clínica. En ningún momento se utilizarán ni la información recogida ni las muestras con otra finalidad distinta a la mencionada y será totalmente confidencial.

Usted no recibirá ningún tipo de compensación económica o de cualquier otro tipo por su participación.

Una vez otorgado su consentimiento comenzará su participación en el proyecto, se le realizará un seguimiento clínico y analítico del proceso infeccioso que padece según los criterios médicos necesarios y en ningún momento recibirá usted ningún tratamiento experimental, pudiendo decidir abandonar el estudio en el momento que usted lo considere.

Para garantizar el anonimato de su identidad (asegurar que la información de su muestra de sangre no se relaciona con su identidad), sus muestras sólo irán identificadas desde el momento mismo de la extracción con un código, no con su nombre. Sólo este código, y nunca

su identidad, aparecerá donde figure la información clínica referida a usted. La relación entre su código y su identidad quedará custodiada por alguna persona autorizada del equipo investigador, adoptándose medidas estrictas para que tal información no esté disponible más que para este personal autorizado, que en ningún caso podrá desvelar su identidad a terceros. Así podemos asegurar que cualquier información que se obtenga a partir de sus muestras biológicas permanecerá confidencial.

En cualquier caso, todo el proceso de confidencialidad se basará en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE num. 298 de 14 de Diciembre de 1999).

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO Y FIRMA

Proyecto: _____

Yo, _____ (nombre del paciente), he leído la información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el proyecto.

He recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado de ello con _____

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirar mi consentimiento:

1º. Cuando quiera.

2º. Sin tener que dar explicaciones.

3º. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el proyecto.

FIRMA DEL PACIENTE

Nombre _____ Fecha _____

Yo he explicado por completo los detalles relevantes de este proyecto al paciente

y/o la persona autorizada a dar el consentimiento en su nombre.

FIRMA DEL INVESTIGADOR/A

Nombre _____ Fecha _____

Se entrega copia de este documento al paciente.

ANEXO. 2. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

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"/> |

COMORBIDADES (I. CHARLSON)

| | |
|---|--------------------------|
| CARDIOPATÍA ISQUÉMICA..... | <input type="checkbox"/> |
| ICC..... | <input type="checkbox"/> |
| ENF. ARTERIAL PERIFÉRIC | <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/LEUCEMIAMM | <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 CENTRA CRONICO..... | <input type="checkbox"/> |
| SONDA VESICAL | <input type="checkbox"/> |
| INMUNOSUPRESIÓN PREVIA..... | <input type="checkbox"/> |
| NEUTROPENIA <500 | <input type="checkbox"/> |
| CIRUGÍA PREVIA (1M)..... | <input type="checkbox"/> |
| TRANSFUSIÓN PREVIA (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 PREVIO 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"/> |

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

DÍAS DE ESTANCIA

..... días