



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA (ESTUDI GENERAL)

Facultat de Medicina i Odontologia

**Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública, Ciències de
l'Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal**

Programa de Doctorado: 265E Salut Pública y Medicina Legal

Interleukina 6. Valor pronóstico de mortalidad y Fracaso Multiorgánico en el paciente crítico

Tesis para la obtención del grado de doctor en Medicina y Cirugía por la
Universitat de València presentada por

LUIS ALBERTO PALLÁS BENEYTO

Valencia, Noviembre 2013

DIRECTORES:

Prof. Dra. CARMEN SAIZ SÁNCHEZ

Dr. VICENTE MIGUEL BAYARRI

Prof. Dr. OSCAR COLTELL SIMÓN



CARMEN SAIZ SANCHEZ, Profesora Titular de Universidad, del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal. Universitat de València.

VICENTE MIGUEL BAYARRI, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia.

OSCAR COLTELL SIMÓN. Profesor Titular de Universidad, del Departamento de Lenguajes y Sistemas Informáticos de la Universitat Jaume I, Castellón.

CERFIFICAN:

Que la presente tesis, con el título “Interleukina 6. Valor pronóstico de mortalidad y Fracaso Multiorgánico en el paciente crítico” ha sido realizada por Luis Alberto Pallás Beneyto, bajo nuestra dirección y reúne los méritos suficientes para que su autor obtenga el título de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en

Valencia a 21 de Noviembre de 2013

Carmen Saiz Sánchez

Oscar Coltell Simón

Vicente Miguel Bayarri

Dedicatoria

A mis padres por la educación, cariño y amor que nunca me faltaron.

*A mi mujer por estar siempre dándome su apoyo
y por ser la persona que llena mi vida.*

*A mi hermano y Natalia por los momentos de felicidad que me dan
las dos rubias traviesas, Natalia y Daniela.*

A Luisa, Carmelo, Sergio, Paula y Dani por ser parte importante del día a día.

Agradecimientos

En primer lugar agradecer a la Dra. Carmen Saiz Sánchez, Directora de esta tesis, por haberme apoyado para poder terminar el presente trabajo, así como la amistad y cariño que me ha transmitido siempre.

Al Dr. Vicente Miguel Bayarri, Tutor de la Tesis, agradecerle la oportunidad que me ha dado de trabajar a su lado, aprender de su rigurosidad y conocimiento científico, de hacer fácil lo que parece complicado, y en definitiva, de la ocasión de disfrutar de su franca y leal amistad. Su ayuda, sin duda, ha hecho posible terminar este ambicioso proyecto.

Al Dr. Oscar Coltell Simón, tutor de la Tesis, por su inestimable colaboración, apreciaciones y sugerencias. Sin estas, este trabajo no habría visto la luz en el actual formato.

Al Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Dr. Peset y en especial al Dr. Daniel Bautista y al Dr. Vicente Zanón, por la inestimable ayuda en el análisis de los resultados y por la valiosa participación para la fiabilidad de los resultados.

En general, a todos los miembros y compañeros del servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia y en especial al personal de enfermería, por la colaboración.

ACRÓNIMOS

AAAI:	Aneurisma de Aorta Abdominal Intervenido de forma programada
AAAR:	Aneurisma de Aorta Abdominal Roto intervenido de forma urgente
ACCP:	American College of Chest Physicians
ACVH:	Accidente cerebrovascular hemorrágico
ACVI:	Accidente cerebrovascular isquémico
A.M:	Análisis Multivariado
ANOVA:	Analysis of Variance
APACHE II:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation System
A.U:	Análisis Univariado
CARS:	Síndrome de Respuesta Antiinflamatoria Compensadora
CD 14:	Receptor de membrana específico CD14
CHAOS:	Cardiovascular Compromise, Homeostasis, Apoptosis, Organ Dysfunction, Suppression of the Immune System
CID:	Coagulación Intravascular Diseminada
EAP:	Edema Agudo de Pulmón
ELAM:	Moléculas de Adhesión Endotelial
ELISA:	Ensayo Inmunométrico Enzimático Secuencial en fase Sólida
EPOC:	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
FMO:	Fracaso Multiorgánico
HDA:	Hemorragia Digestiva Alta
ICAM:	Moléculas Intercelulares de Adhesión
IL-1:	Interleukina 1
IL-10:	Interleukina 10
IL-13:	Interleukina 13
IL-1ra:	Antagonista antiinflamatorios del receptor de la IL1
IL-4:	Interleukina 4
IL-6:	Interleukina 6
IL-8:	Interleukina 8
IAM:	Infarto Agudo de Miocardio

LDH:	Lactato deshidrogenasa
LODS:	Logistic Organ Dysfunction System
LPB:	Proteína ligando de lipopolisacáridos
LPS:	Lipopolisacárido
LPS-LPB:	Complejo Lipopolisacárido y Proteína Ligando de Lipopolisacárido
LR+:	Razón de verosimilitud
MARS:	Respuesta Inflamatoria Antagonista Mixta
MCP:	Implantación de Marcapasos
MODS:	Multiple Organ Dysfunction System Score
MPM:	Mortality Prediction Model
OR:	Odds Ratio
PAG:	Pancreatitis Aguda Grave
PCR:	Proteína C Reactiva
PCT:	Procalcitonina
PDF:	Productos de Degradación de la Fibrina
PO2:	Presión Parcial de Oxígeno
PaO2/FiO2:	Relación entre la presión parcial de oxígeno y la concentración de oxígeno administrada
POP:	Postoperatorio
REA:	Reanimación postquirúrgica
ROC:	Receiver Operating Characteristic
RR:	Riesgo Relativo
SAPS:	Simplified Acute Physiology Score
SCCP:	Society of Critical Care Medicine
SDMO:	Síndrome de Disfunción Multiorgánica
SEMES:	Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias
SEMICYUC:	Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias
SIRS:	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
SOFA:	Sequential Organ Failure Assessment
SS:	Sepsis Score
SSS:	Sepsis Severity Score
TEA:	Tromboendarectomía carotídea

TGF-B:	Transforming Growth Factors-Beta
TNF:	Factor de Necrosis Tumoral
TNFr1:	Factor Necrosis Tumoral receptor 1
TNFr2:	Factor Necrosis Tumoral receptor 2
TREM-1:	Triggering receptor expresed on Mieloid Cells
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN: MARCO TEÓRICO.....	1
1. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO	3
2. LA SEPSIS.....	5
2.1. INTRODUCCIÓN	7
2.2. EPIDEMIOLOGÍA	7
2.3. DEFINICIONES.....	8
2.3.1. INFECCIÓN	9
2.3.2. BACTERIEMIA	9
2.3.3. SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS) y SÍNDROME DE RESPUESTA ANTIINFLAMATORIA COMPENSADORA (CARS)	10
2.3.4. SEPSIS	17
2.3.5. SEPSIS GRAVE	17
2.3.6. SHOCK SÉPTICO	17
2.3.7. SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA (SDMO).....	20
2.4. FISIOPATOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN	23
2.4.1. INJURIA Y LESIÓN.....	23
2.4.2. INFLAMACIÓN	24
2.4.3. VASODILATACIÓN.....	24
2.4.4. INCREMENTO DE LA PERMEABILIDAD MICROVASCULAR.....	24
2.4.5. MIGRACIÓN LEUCOCITARIA.....	25
2.4.6. MEDIADORES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA. CITOQUINAS	26
2.5. FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS	26
2.5.1. RESPUESTA INMEDIATA	26
2.5.2. LA INMUNODEPRESIÓN EN LA SEPSIS.....	29
2.5.3. SISTEMA DE COMPLEMENTO (C5α) Y LA SEPSIS.....	29
2.5.4. COAGULACIÓN Y SEPSIS	29
3. MARCADORES DE RESPUESTA INFLAMATORIA.....	31
3.1. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF-A)	33
3.2. INTERLEUKINA 1 (IL-1)	35
3.3. INTERLEUKINA 6 (IL-6)	36
3.4. INTERLEUKINA 8 (IL-8)	37
3.5. INTERLEUKINA 10 (IL-10)	38
3.6. INTERLEUKINA 4 (IL-4)	38
3.7. INTERLEUKINA 13 (IL-13)	38
3.8. OTROS MEDIADORES.....	38

4. BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS Y PRONÓSTICOS MÁS UTILIZADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	41
4.1. PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)	43
4.2. PROCALCITONINA (PCT)	44
4.3. LACTATO SÉRICO	45
5. ÍNDICES PRONÓSTICOS (SCORES DE GRAVEDAD)	47
5.1. SISTEMAS GENERALES DE PREDICCIÓN DE MORTALIDAD EN UCI	49
5.2. SISTEMAS DE EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD EN LOS PACIENTES SÉPTICOS EN SITUACIÓN DE FRACASO MULTIORGÁNICO	59
5.3. SISTEMAS ESPECÍFICOS DE EVALUACIÓN SEGÚN PATOLOGÍA.....	63
6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	65
6.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	67
6.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	67
6.3. HIPÓTESIS DE TRABAJO	68
6.4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	68
7. MATERIAL Y MÉTODOS	71
7.1. TIPO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN	73
7.2. TIEMPO DE DESARROLLO	73
7.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN. EXCLUSIÓN	73
7.3.1. Criterios de inclusión	73
7.3.2. Criterios de exclusión.....	74
7.4. TAMAÑO MUESTRAL	74
7.5. POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO. GRUPOS DE PACIENTES	74
7.6. PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO	75
7.6.1. DATOS NOMINALES	75
7.6.2. VARIABLES DEMOGRÁFICAS	75
7.6.3. VARIABLES CLÍNICAS.....	76
7.6.4. VARIABLES ANALÍTICAS	76
7.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	76
7.8. RECOGIDA DE MUESTRAS Y PROCESAMIENTO	79
7.8.1. Interleukina 6 (IL-6)	79
7.8.2. Proteína C Reactiva (PCR).....	80
7.8.3. Ácido láctico en suero (lactato sérico).....	80
7.9. COSTE ECONÓMICO	81
7.10. PROCEDIMIENTO Y DESARROLLO DEL ESTUDIO	82
7.11. PARTICIPACIÓN Y RETIRADA DEL ESTUDIO	82

7.12. CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS.....	82
8. RESULTADOS	85
8.1. DATOS DEMOGRÁFICOS	87
8.1.1. Edad.....	87
8.1.2. Sexo	88
8.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	88
8.2.1. Tamaño muestral	88
8.2.2. Días de estancia en UCI	88
8.2.3. Grupos de pacientes.....	89
8.2.4. Procedencia de ingreso en la UCI	91
8.2.5. Número de pacientes que desarrollaron SIRS.....	91
8.2.6. Pacientes con SIRS de etiología infecciosa	92
8.2.7. Grado de sepsis	93
8.2.8. Número de pacientes que desarrollaron SDMO	97
8.2.9. Número de pacientes con más de dos órganos disfuncionantes.....	97
8.2.10. Número de pacientes que fallecieron en la UCI.....	98
8.3. COMPARACIÓN DE VARIABLES CUALITATIVAS (TABLAS DE CONTINGENCIA).....	101
8.4. ANÁLISIS BIVARIADO. COMPARACIÓN DE VARIABLES CUANTITATIVAS.....	106
8.5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE (AM)+.....	113
8.6. CURVAS ROC.....	115
8.6.1 CURVA ROC EN RELACIÓN CON EL SDMO	116
8.6.1.1. Curva ROC del SOFA e IL-6 log en relación con el desarrollo de SDMO al ingreso ..	116
8.6.1.2 - Curva ROC del SOFA e IL-6 log en relación con el desarrollo de SDMO al tercer día.....	118
8.6.1.3 - Curva ROC del SOFA e IL-6 log en relación con el desarrollo de SDMO al séptimo día.....	120
8.6.2. CURVA ROC EN RELACIÓN A LA MORTALIDAD	122
8.6.2.1 - Curva ROC al ingreso	122
8.6.2.2 - Curva ROC al tercer día.....	124
8.6.2.3 - Curva ROC al séptimo día	127
8.7. ANOVA DE MEDIDAS REPETIDAS	129
8.8. CORRELACIONES.....	134
8.8.1. Correlaciones al ingreso	134
8.8.2. Correlaciones al tercer día.....	136
8.8.3. Correlaciones al séptimo día	138
8.9. MORTALIDAD A LOS 28 DIAS EN PACIENTES CON SIRS	139
8.10. CURVA DE SUPERVIVENCIA A LOS 28 DÍAS EN PACIENTES CON SIRS	140
9. DISCUSIÓN	141

9.1. GENERALIDADES.....	143
9.2. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.....	143
9.2.1 Características de la muestra.....	144
9.2.2 Grupos de pacientes.....	144
9.2.3 SIRS y grado de sepsis.....	145
9.2.4 Biomarcadores analizados.....	145
9.2.5 Índices de gravedad.....	146
9.3. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	149
9.3.1 - El análisis del SIRS y de la sepsis.....	149
9.3.2. El análisis de la disfunción multiorgánica.....	151
9.3.3. El análisis de la mortalidad intra-UCI.....	154
9.3.4. Mortalidad y supervivencia a los 28 días.....	160
9.3.5. Relación entre los índices de gravedad y marcadores.....	160
10. CONCLUSIONES.....	163
11. BIBLIOGRAFIA.....	169
12. ÍNDICE DE FIGURAS.....	187
13. ÍNDICE DE TABLAS.....	193
14. ANEXOS.....	197
I. COMPROMISO DEL INVESTIGADOR.....	199
II. HOJA DE APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA.....	200
III. HOJA DE APROBACIÓN REALIZACIÓN DEL ESTUDIO EN UCI.....	201
IV. APROBACIÓN EN LA IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES EN LABORATORIO Y SERVICIO DE UCI PARA EL DESARROLLO DEL ESTUDIO POR EL RESPONSABLE DEL SERVICIO.....	202
V. IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES EN UCI PARA EL DESARROLLO DEL ESTUDIO.....	203
VI. CONSENTIMIENTO DE LA REALIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN EL SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS.....	204
VII. IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES EN LABORATORIO Y SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICO PARA EL DESARROLLO DEL ESTUDIO.....	205
VIII. APROBACIÓN EN LA IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES EN LABORATORIO Y SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICO PARA EL DESARROLLO DEL ESTUDIO POR EL RESPONSABLE DEL SERVICIO.....	206
IX. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE.....	207
X. PLANTILLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	208
XI. HOJA DE DATOS PUNTUACIÓN APACHE II.....	211
XII. HOJA DE DATOS PUNTUACIÓN SOFA.....	212

1. INTRODUCCIÓN: MARCO TEÓRICO

1. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

A pesar de los esfuerzos realizados en los últimos años, la sepsis sigue siendo una causa frecuente de muerte en las unidades de cuidados intensivos de todo el mundo ⁽¹⁾. Los pacientes con sepsis grave son cada vez más numerosos y en la actualidad existe el consenso en la necesidad de identificar y diagnosticar lo más precozmente posible el paciente con sepsis, para administrar el tratamiento adecuado a la mayor brevedad y eficiencia posible ^(2,3), de ahí la importancia de encontrar parámetros no solo clínicos, que aparecen a menudo en fases irreversibles de la enfermedad, sino bioquímicos que permitan su detección, con el fin de actuar y detener la cascada de acontecimientos que se precipitan y que pueden desencadenar un fracaso multiorgánico. Actualmente, se considera la utilización de marcadores en la sepsis una herramienta imprescindible en el diagnóstico y monitorización del tratamiento ⁽⁴⁾.

Este estudio se basa en la determinación de niveles plasmáticos de interleukina 6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR) y lactato sérico, junto con la evaluación de la gravedad, mediante los índices pronósticos *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* (APACHE II) y *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) en pacientes que cumplen criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y sepsis con el fin de identificar aquellos con riesgo vital, evaluar su pronóstico y valorar la probabilidad de desarrollo de fracaso multiorgánico y su relación con la mortalidad.

La elección de la IL-6, entre las diversas citoquinas de la cascada inflamatoria, se ha realizado por la precocidad de su detección en plasma una vez desencadenado el estímulo inflamatorio, facilidad técnica, disponibilidad de kits comerciales, y por ser más fácilmente detectable que otras citoquinas por su persistencia durante períodos más largos de tiempo ⁽⁵⁾. A su vez, la elección en la determinación de los niveles plasmáticos de PCR se ha realizado por su relación en su síntesis con la IL-6 ⁽⁶⁾ y la importancia que se le ha dado la infección ^(7,8,9). Del mismo modo, la elección en la determinación de los niveles de lactato sérico se ha realizado por la importancia y relación de éste en los pacientes con infecciones graves, shock séptico y disfunción multiorgánica ^(10,11,12).

Este estudio pretende aportar datos relevantes en los pacientes con SIRS-Sepsis y consolidar su relación con los marcadores inflamatorios con el propósito de ayudar a reconocer la enfermedad en fases precoces. Creemos que los resultados y conclusiones aportarán datos claves en los pacientes que sufren infecciones graves al identificar el comportamiento de la IL-6, permitiendo incorporar su uso en la práctica diaria en la asistencia del paciente séptico ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).



2. LA SEPSIS

2.1. INTRODUCCIÓN

La sepsis es una de las causas más importantes de ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), siendo la principal causa de muerte en UCI no coronaria ⁽¹⁾ y una de las principales causas de morbi-mortalidad en los pacientes hospitalizados ^(13,14). A su vez, la sepsis severa, shock séptico y su expresión más extrema de disfunción multiorgánica presenta una elevada incidencia (entre 200 a 300 casos por 100.000 individuos) ⁽¹⁵⁾, una elevada mortalidad y consume cerca de la mitad de las estancias expresadas en días-camas con una gran cantidad de recursos económicos ^(16,17).

La sepsis (del griego: *sepsis*: podredumbre) acompaña al hombre durante toda su existencia. Enfermedades clásicas como la peste, gangrena, fiebre tifoidea, tuberculosis, etc. han sido manifestaciones de la misma. Los avances actuales en investigación clínica han permitido identificar múltiples microorganismos responsables de la aparición del cuadro séptico, del mismo modo, que se ha profundizado en los mecanismos y acontecimientos que concurren en la evolución de la misma.

La sepsis se desencadena a consecuencia del reconocimiento de antígenos de origen microbiológico a nivel de diferentes tejidos, o por acciones del propio agente infeccioso en el torrente circulatorio. Diversos fenómenos estimulan las membranas celulares de los monocitos y macrófagos, liberándose citoquinas que favorecen el proceso inflamatorio (citoquinas proinflamatorias) y otros mediadores con efecto contrario (citoquinas antiinflamatorias) en un intento de mantener la homeostasis. Inicialmente se producirán cambios a nivel local, pero pueden evolucionar hacia el desarrollo de una respuesta compleja sistémica consecuencia de la interacción de cambios a nivel del endotelio vascular, respuesta inmune y el sistema de coagulación, que de no revertir, evolucionará a un cuadro de disfunción multiorgánica, definido como un síndrome clínico caracterizado por el desarrollo de un fallo progresivo de dos o más órganos que presenta elevada mortalidad, pero potencialmente reversible si se diagnostica y se trata precozmente.

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

La sepsis puede considerarse como una enfermedad emergente, estimándose una incidencia entre 200-300 casos por cada 100.000 habitantes/año, considerándose que hasta el 75% de los pacientes ingresados en la UCI desarrollarán un proceso infeccioso que conducirá a cuadro de sepsis ⁽¹⁸⁾. La mortalidad global varía entre el 20-50% ^(19,20). En España, la incidencia de sepsis severa es de 104 por 100.000

habitantes/año con una mortalidad de 20,5% y con una incidencia de 31 por 100.000 habitantes/año en los pacientes con shock séptico, con una mortalidad que llega hasta el 45,7%. Paradójicamente, aunque los avances científicos y terapéuticos deberían disminuir su incidencia, la sepsis grave continua siendo una afección frecuente que afecta a un 12-34% de pacientes ingresados en UCI. Existe un incremento de la incidencia de procesos infecciosos severos a un ritmo anual entre el 7-9% ^(17,18), fenómeno atribuido a diversos factores como son el aumento de la expectativas de vida, mayor comorbilidad, incremento de la realización de técnicas invasivas, estados de inmunodepresión, mayor número de enfermos en tratamiento con quimioterapia, etc.

La sepsis está considerada dentro de las enfermedades tiempo-dependientes, entendiéndose como tales aquellas entidades en las que el retraso diagnóstico-terapéutico influye negativamente en la evolución del proceso, de ahí la importancia de encontrar marcadores e índices para el diagnóstico precoz de este grupo de pacientes para determinar el pronóstico vital.

2.3. DEFINICIONES

Durante décadas se ha empleado de forma imprecisa distinta terminología para definir un proceso séptico, circunstancia que limitaba la posibilidad de estudiar grupos homogéneos de pacientes, desarrollar ensayos clínicos destinados al correcto estudio de la patología e intentar disminuir la morbi-mortalidad de la misma. En 1992, la ACCP (*American College of Chest Physicians*) y la SCCM (*Society of Critical Care Medicine*) ⁽²¹⁾ convocaron una conferencia de consenso para desarrollar una serie de conceptos y definiciones entre los que incluyeron el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis, sepsis grave, shock séptico y el síndrome de disfunción orgánica (**TABLA 1.1**), siendo el objetivo fundamental mejorar la capacidad de diagnosticar y tratar la sepsis. Posteriormente en 2001 estas definiciones fueron revisadas y publicadas en la *Conferencia Internacional de Definiciones de la Sepsis* en 2003 ⁽²²⁾ donde se examinaron los conceptos, definiciones de sepsis y su adecuación a los nuevos avances. Se formaron subgrupos de trabajo para evaluar la rentabilidad diagnóstica de signos y síntomas, marcadores celulares, citoquinas, datos microbiológicos y parámetros de coagulación. En ésta no se encontró ninguna prueba que apoyara un cambio de definiciones de sepsis, pero se constató la mayor importancia del uso de marcadores para el diagnóstico precoz de sepsis. Esta lista de signos y síntomas fue posteriormente adaptada y publicada en el año 2004 por la *International Sepsis Definition* ⁽²³⁾, sin introducir modificaciones

significativas en las mismas. En este sentido, la *Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES)* y la *Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)*, conscientes de esta problemática, elaboraron de manera conjunta un documento de consenso con el objetivo de desarrollar una guía de actuación que facilite la identificación precoz y el manejo de pacientes sépticos⁽²⁴⁾. En 2008 se publicó la actualización de las guías donde se consolidaron las definiciones aportadas en las revisiones anteriores y se dio mayor importancia al reconocimiento precoz de la sepsis y del inicio de la terapia temprana⁽²⁵⁾. La última actualización ha sido publicada en febrero de 2013⁽²⁶⁾, cuya principal novedad es la importancia de la implantación de paquetes de medidas en función del tiempo de evolución, que en las primeras 6 horas incluye la determinación del lactato sérico, la administración precoz de antimicrobianos en la primera hora y otra serie de medidas terapéuticas específicas.

2.3.1. INFECCIÓN

La infección hace referencia a la invasión de microorganismos en tejidos considerados normalmente como estériles por superar las primeras barreras del organismo (piel y mucosa). Dependiendo de la virulencia del agente patógeno, así como de la inmunocompetencia del paciente, las defensas inmunológicas pueden verse superadas, produciéndose la invasión del germen en el torrente circulatorio, con el consiguiente desarrollo de bacteriemia.

2.3.2. BACTERIEMIA

Se denomina bacteriemia a la presencia de bacterias en sangre (fungemia si se trata de hongos) que se pone de manifiesto por el aislamiento de éstas en los hemocultivos. Es una situación frecuente que normalmente no provoca síntomas, estos pueden aparecer cuando la multiplicación y llegada de microorganismos a la sangre supera la capacidad del sistema retículoendotelial para eliminarlos. La bacteriemia es una complicación grave de las infecciones bacterianas, con importantes implicaciones pronósticas, que se presenta en general en pacientes hospitalizados.

2.3.3. SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS) y SÍNDROME DE RESPUESTA ANTIINFLAMATORIA COMPENSADORA (CARS)

Cualquier agente externo o injuria (incluyendo la infección, pancreatitis, quemaduras, traumatismo severo, etc.) origina como respuesta la activación de mecanismos inmunológicos de defensa en un intento de limitar los daños y restablecer la homeostasis. Este conjunto de mecanismos constituye lo que se conoce con el nombre de "**Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica**" (SIRS) (FIGURA 2.1) y está provocado por la activación de una cadena inflamatoria, mediada por una gran variedad de agentes intermediarios, mediadores celulares y humorales ^(27,28). Esta respuesta es inmediata, generalizada y a distancia, cuyo objetivo será restaurar la homeostasis del organismo ^(29,30).

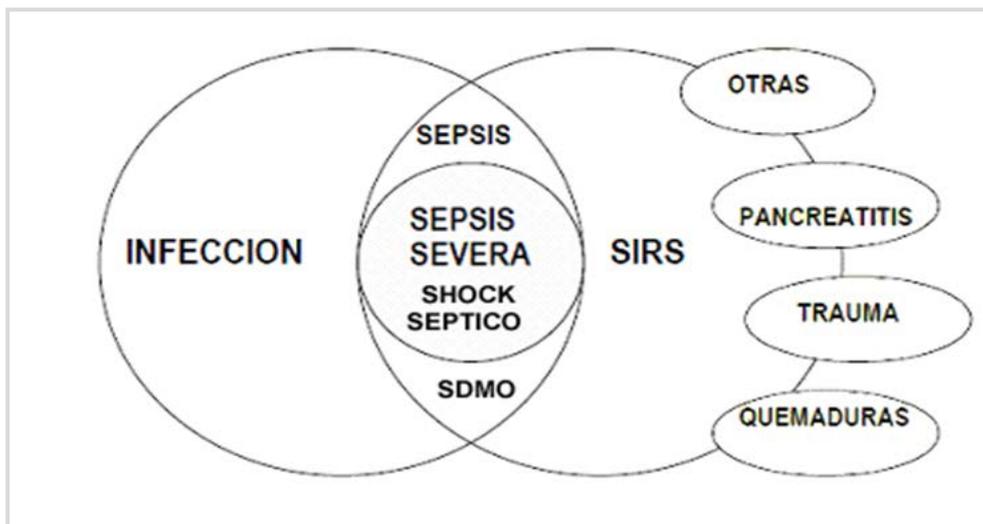


FIGURA 2.1: Causas de SIRS. Tomado de Bone R. Chest 1992; 101:1644-55

Ante una infección severa, se inicia una respuesta inmunológica compleja frente al agente infeccioso, constituida por el sistema monocito-macrófago, leucocitos polimorfonucleares y linfocitos produciendo mediadores endógenos inflamatorios (citoquinas) que dependiendo de su actividad tendrán los efectos beneficiosos encargados de destruir dichos microorganismos y reparar los daños. Sin embargo, si ésta respuesta se establece de manera exagerada y no controlada, puede condicionar una lesión, principalmente en los endotelios vasculares

alterando su funcionalidad, produciendo vasodilatación y modificando su permeabilidad, tanto en los endotelios locales, como a distancia (SIRS) (**FIGURA 2.2**). A su vez, se produce una reacción del huésped frente a la infección, en un intento de limitar y antagonizar el efecto inflamatorio, limitando que la respuesta sea nociva y se perpetúe, proceso que se caracteriza por la disminución de la capacidad de los monocitos en producir citoquinas inflamatorias, condicionando en esta fase un riesgo aumentado de la susceptibilidad frente a infecciones ^(31,32). Este efecto actualmente se conoce como Síndrome de Respuesta Antiinflamatoria Compensadora (CARS) (**FIGURA 2.3**) ⁽³³⁾.

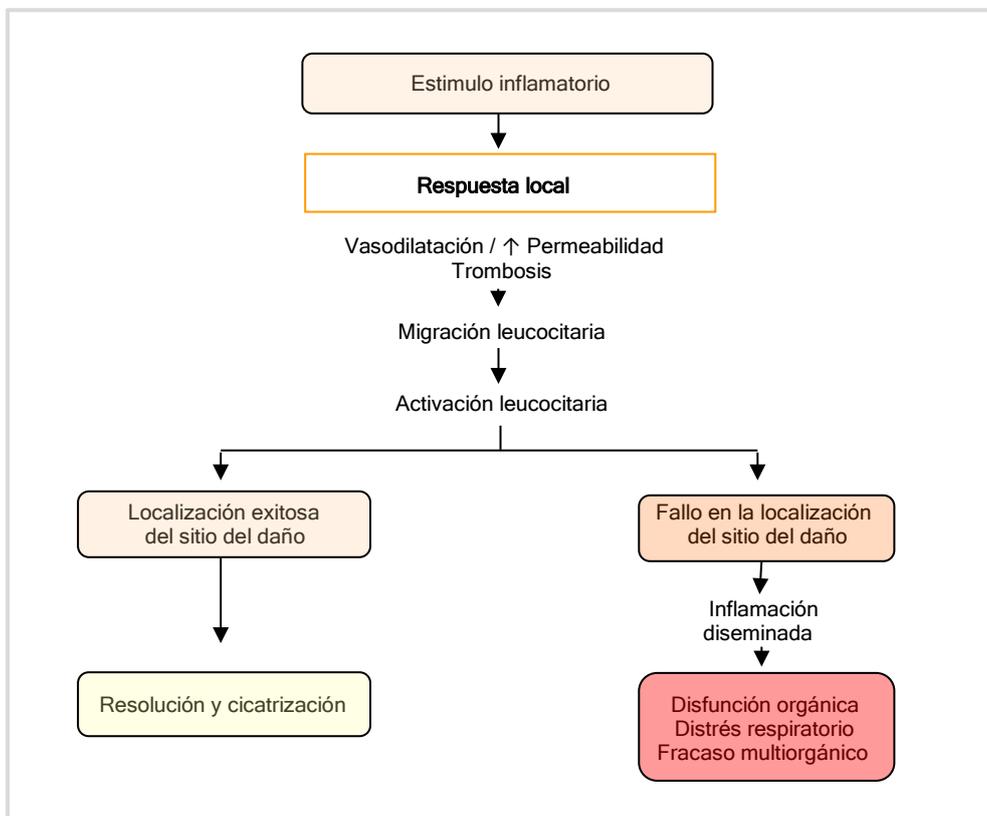


FIGURA 2.2: Resumen de la patogénesis y evolución del SIRS. Adaptado de Williams IG, Maier RV. The inflammatory response. J Int Care Med 1992; 7:53-66

La evolución del paciente dependerá, no solo del estímulo que desencadena la infección, sino también de la respuesta del organismo frente a la misma, de manera que si predomina el efecto inflamatorio (SIRS), y no se trata adecuadamente, puede desencadenar un cuadro de sepsis, sepsis grave o un síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) **(FIGURA 2.7)**. En cambio, si predomina el efecto antiinflamatorio (CARS) se producirá un estado de inmunosupresión con anergia y producción de citoquinas antiinflamatorias que dificultan o disminuyen la respuesta frente al patógeno, condicionando el aumento de la susceptibilidad a nuevas infecciones. El equilibrio entre ambas fases del SIRS y del CARS condiciona una homeostasis equilibrada, donde el organismo se encuentra en fase de recuperación. A esta fase algunos autores la denominan MARS ⁽²⁸⁾.

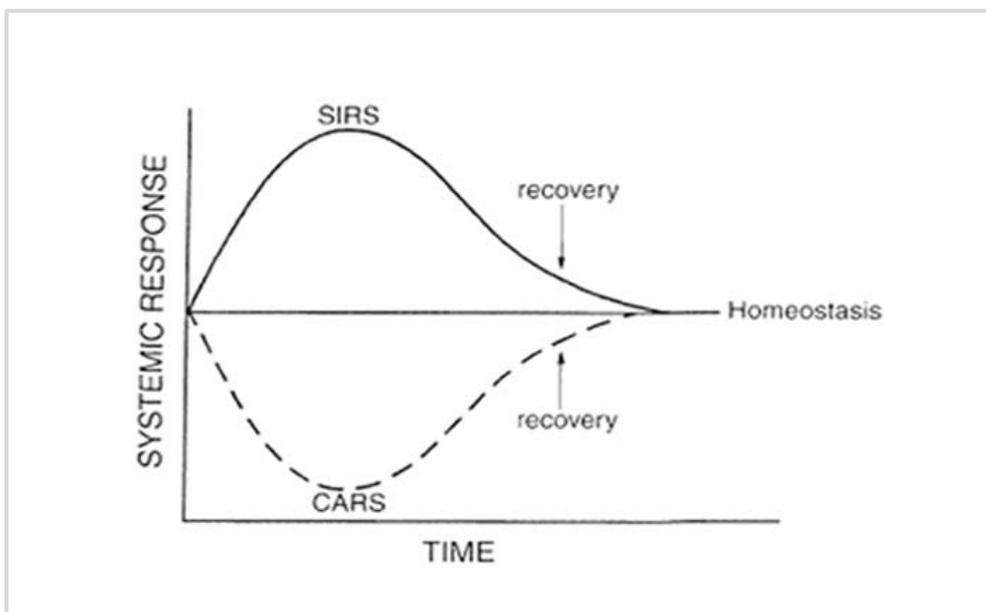


FIGURA 2.3: Representación gráfica de la homeostasis entre el SIRS y el CARS. Tomado de Bone RC. Chest. 1992;101:1644-55

Bone describe tres fases en el desarrollo de SIRS ⁽²¹⁾ **(FIGURA 2.4)**

- En la **fase 1**, como repuesta a la agresión, se liberan localmente citoquinas destinadas a la curación de heridas y al reclutamiento de células del sistema inmunitario. Los niveles bajos “*in situ*” de estas citoquinas tienen un efecto beneficioso ya que la inflamación es fundamental para controlar y eliminar los microorganismos.

- Si la agresión es de suficiente magnitud se desarrollará la **fase 2** caracterizada por la liberación hacia la circulación de pequeñas cantidades de citoquinas que amplifican la respuesta local. De manera que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleukina 1 (IL-1) y la interleukina 6 (IL-6) aparecen en la circulación reclutando macrófagos y plaquetas. Durante este periodo aparecen los signos clínicos y de laboratorio que ponen de manifiesto la activación de la respuesta inflamatoria (SIRS). En esta fase pueden aparecer síntomas sistémicos como fiebre, liberación de hormonas producidas por la hipófisis, síntesis a nivel hepático de reactantes de fase aguda como la PCR y el fibrinógeno. A su vez en un intento de controlar esta fase aguda, se liberan de forma simultánea antagonistas endógenos, receptores solubles TNF, antagonistas del receptor de IL-1, IL-4 e IL-10, con propiedades antiinflamatorias. Situación que persiste hasta que ocurre la reparación tisular, la infección se resuelve y la homeostasis se restaura. En ocasiones esta homeostasis no se resuelve evolucionando a la siguiente fase.

- Durante la **Fase 3**, también denominada reacción sistémica masiva, el estímulo de numerosas citoquinas activan múltiples mediadores humorales transformándose en un proceso deletéreo. Los mediadores inflamatorios disparan distintas cascadas inflamatorias que inducen la pérdida de integridad microvascular, con la consiguiente afectación sistémica y disfunción de órganos distantes al sitio del daño inicial. Estos cambios fisiopatológicos son los responsables de la mayoría de los síntomas que aparecen en la sepsis ⁽³⁵⁾.

- Algunos autores, describen una **fase 4** en aquellos pacientes que sobreviven a la reacción sistémica masiva. En estos pacientes, los mecanismos antiinflamatorios (CARS) han sido capaces de controlar la inflamación, pero esta reacción compensadora puede ser excesiva, condicionando la aparición de inmunosupresión. Este síndrome explica el incremento de la susceptibilidad a las infecciones en pacientes con quemaduras graves, hemorragias graves, politraumatizados y en la pancreatitis aguda grave.

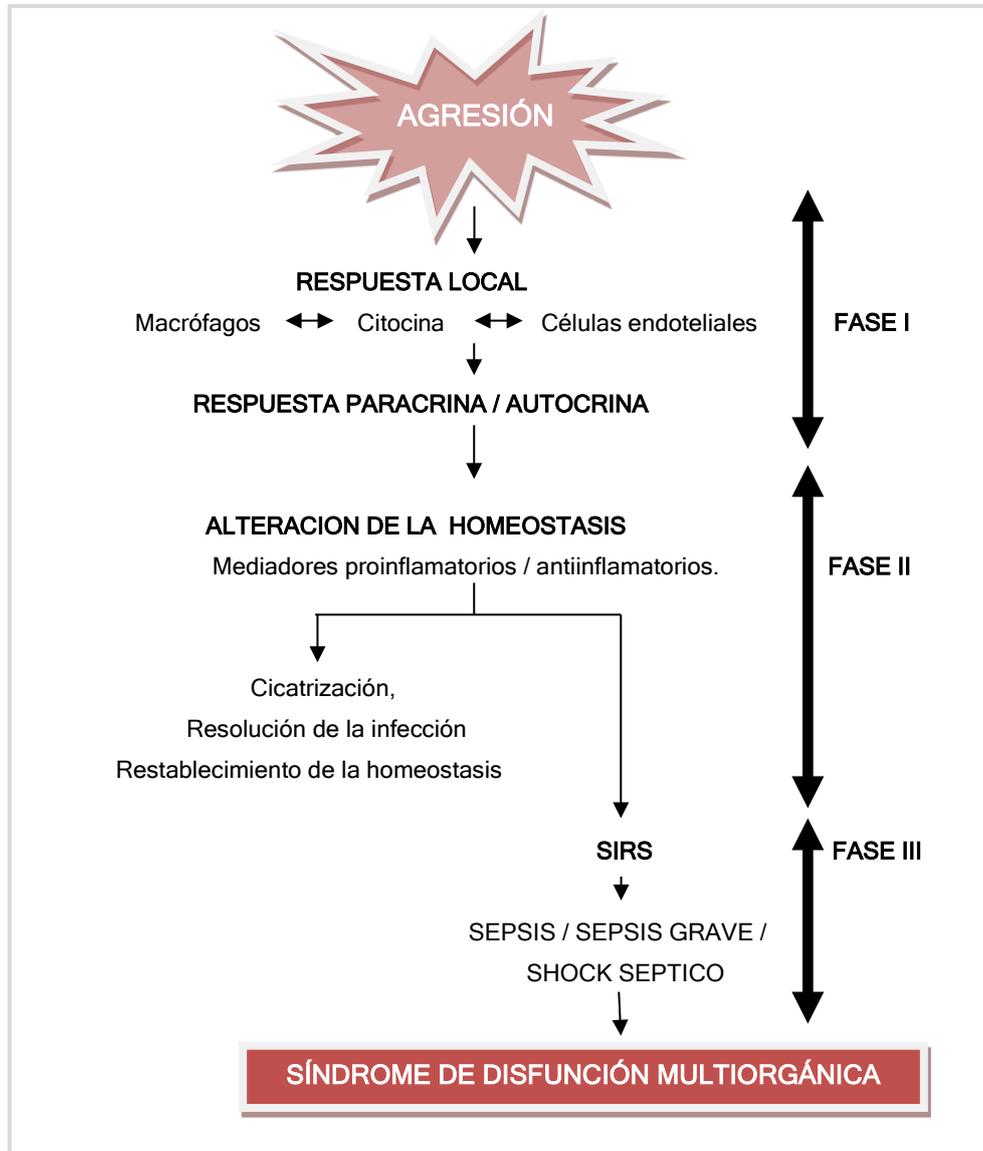


FIGURA 2.4: Fases evolutivas de los procesos inflamatorios. En una primera fase se produce la activación de las células inflamatorias y la liberación de sus mediadores. Si el síndrome inflamatorio progresa, se inicia una segunda fase con activación de sistemas endocrino, autocrino y paracrino que conduce al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La desfavorable evolución de este síndrome da lugar a una tercera fase de disfunción y fallo orgánico múltiple. Adaptada de Bone RC. Chest. 1992;101:1644-55



FIGURA 2.5: Respuesta inflamatoria normal. Aunque se representa de forma secuencial, una vez desencadenada la reacción inflamatoria varios procesos pueden actuar de forma simultánea. Adaptado de Davis MG and Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. British Journal of Surgery 1997 (84) : 920-935

Además de los síndromes descritos anteriormente (SIRS y CARS), existe una tercera situación donde en función de la relación temporal de las señales pro y antiinflamatorias, en un mismo sujeto pueden haber múltiples fluctuaciones de SIRS y CARS, pudiendo desarrollar un síndrome mixto, esta situación puede producir el denominado Síndrome de Respuesta Inflamatoria Antagonista Mixta (MARS)(**FIGURA 2.5**). Por tanto, la respuesta del organismo a un daño inicial de cualquier tipo será una respuesta inflamatoria, pudiendo producirse como resultado el SIRS, CARS o MARS según predomine la respuesta proinflamatoria, antiinflamatoria o mixta. Este abanico de respuestas derivadas de esta situación se ha llamado con el término anglosajón de CHAOS (*Shock Cardiovascular, Homeostasis, Apoptosis, Disfunción Orgánica y Supresión del sistema inmune*) (**FIGURA 2.6**).

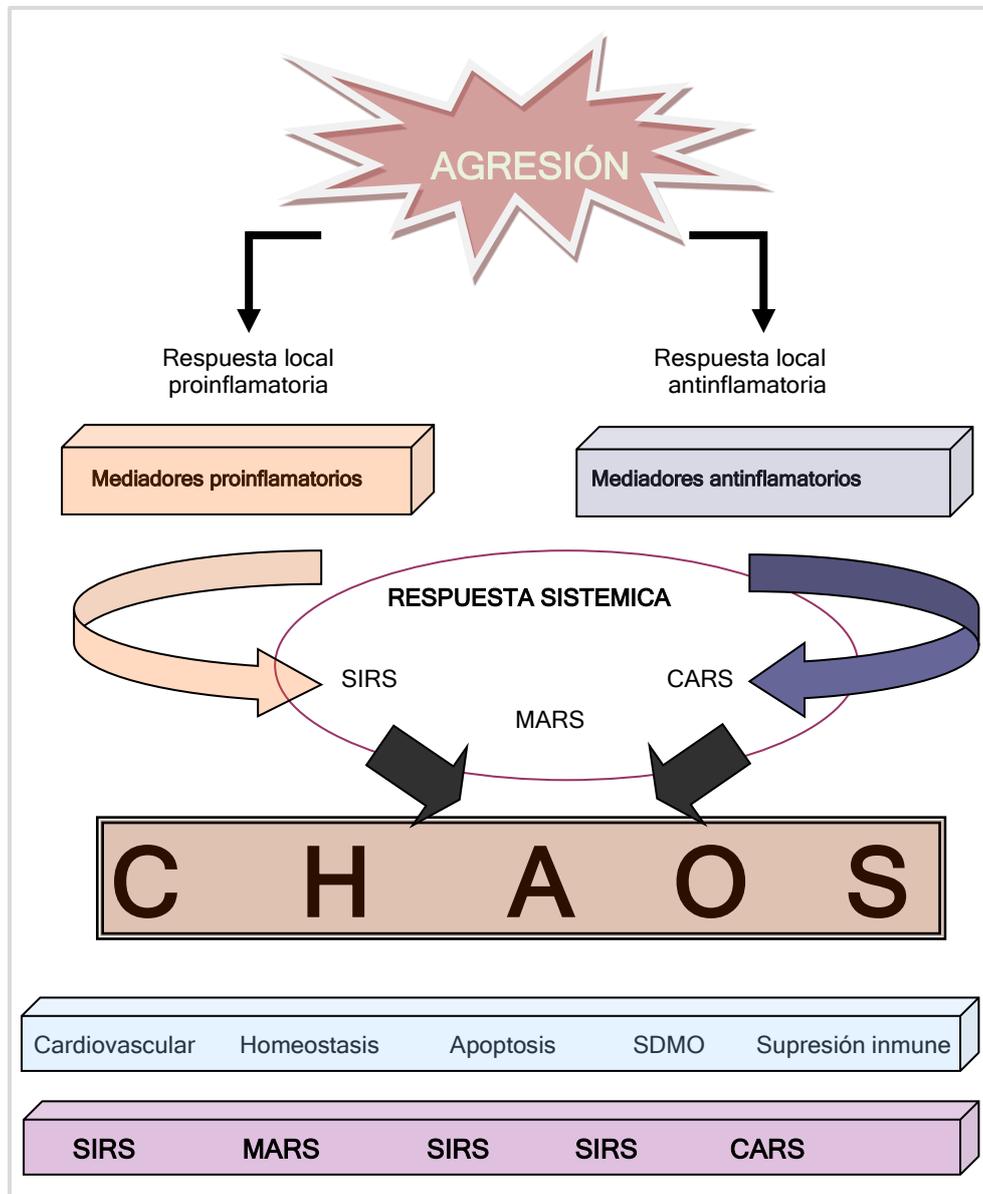


FIGURA 2.6: Sistema integrado de respuesta inflamatoria (CHAOS). Davis MG and Hagen.PO. Systemic inflammatory response syndrome. British Journal of Surgery 1997 (84): 920-935

Este nuevo concepto sugiere, que la estrategia terapéutica pudiera ser diferente, según el predominio de respuesta que desarrollará el paciente, pudiendo obtener beneficio una terapia convencional de anti-mediadores si predomina el SIRS, o una nueva terapia de reconstitución inmunológica si predomina el CARS⁽³⁶⁾.

2.3.4. SEPSIS

El término de sepsis incluye aquella situación donde el paciente cumple criterios de SIRS, pero además está documentada la infección con cultivos positivos o existe una fuerte sospecha de ella⁽³⁷⁾ (**TABLA 2.1**). Actualmente, no es necesario aislar el germen para hablar de sepsis, prueba de ello es que únicamente entre el 45-50% de los pacientes sépticos presentan hemocultivos positivos⁽³⁸⁾. Esto es debido a que la respuesta inflamatoria del sistema inmune frente a un estímulo microbiano esta mediada, en la mayoría de los casos, por un estímulo antigénico y no por efecto directo del microorganismo, además el uso previo de antibioterapia puede condicionar que el cultivo sea negativo.

2.3.5. SEPSIS GRAVE

Se denomina sepsis severa a toda aquella situación clínica asociada a hipotensión que requiere soporte con fluidoterapia intensiva, además puede existir disfunción de órganos o hipoperfusión tisular en el contexto de la infección, pudiendo cursar con a) Acidosis metabólica (lactato > 2 mEq/l); b) Hipoxemia (PaO₂ < 75 o relación entre la PaO₂/FiO₂ < 250); c) Oliguria (< 30 ml/h o < 700 ml/24 horas); d) Alteración del estado mental (Glasgow < 14); e) Coagulopatía (Tiempo de Protrombina (TP) prolongado, plaquetas < 100.000 o descenso del 50% sobre el valor previo) (**TABLA 2.1**)⁽³⁹⁾.

2.3.6. SHOCK SÉPTICO

El shock séptico es una situación caracterizada por una hipoperfusión severa consecuencia de una respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso, mantenida en el tiempo a pesar del adecuado aporte de fluidos, con presión arterial sistólica menor de 90 mmHg, presión arterial media < 60 mmHg o bien de una caída mayor de 40 mmHg de la presión arterial sistólica en los pacientes hipertensos, requiriendo la administración de fármacos vasoactivos para la correcta resucitación (**TABLA 2.1**)^(40,41).

TABLA 2.1: Definiciones: Criterios de SIRS y Sepsis

CRITERIOS DE SIRS
▪ Fiebre $\geq 38,3^{\circ}$ o hipotermia $\leq 36^{\circ}$
▪ Taquicardia > 90 latidos por minuto
▪ Taquipnea > 30 respiraciones por minuto o $pCO_2 < 32$ mmHg
▪ Leucocitos ($> 12.000/mm^3$) o leucocitos ($< 4000/mm^3$)

SEPSIS: Cualquier infección documentada o sospechada con dos o más de los siguientes criterios
▪ Fiebre (temperatura $\geq 38,3^{\circ}$ o hipotermia $\leq 36^{\circ}$)
▪ Taquicardia > 90 latidos por minuto
▪ Taquipnea > 30 respiraciones por minuto o $pCO_2 < 32$ mmHg
▪ Leucocitos ($> 12.000/mm^3$) o leucocitos ($< 4000/mm^3$) o recuento normal con $> 10\%$ de formas inmaduras.
▪ Alteración del nivel de conciencia
▪ Niveles plasmáticos elevados de proteína C reactiva o procalcitonina
▪ $SvcO_2 > 70\%$ o índice cardíaco $> 3,5$ litros por minuto.
▪ Crecimiento o identificación de microorganismo responsable del cuadro clínico

SEPSIS SEVERA: Episodio de sepsis asociado a hipotensión que requiere soporte con fluidoterapia intensiva, pudiendo asociar disfunción de algún órgano
▪ Acidosis metabólica (lactato > 2 mEq/l);
▪ Hipoxemia ($PaO_2 < 75$ o relación entre la $PaO_2/FiO_2 < 250$)
▪ Oliguria (< 30 ml/h o < 700 ml/24 horas);
▪ Alteración del estado mental (Glasgow < 14);
▪ Coagulopatía (Tiempo de Protrombina (TP) prolongado, plaquetas < 100.000 o descenso del 50% sobre el valor previo)

SHOCK SÉPTICO: Hipotensión arterial persistente que no pueda ser explicada por otras causas diferentes a la sepsis, y que no se recupera a pesar de la resucitación con volumen adecuado.

INR: International Normalized Ratio; **SvcO₂:** Saturación de oxígeno de la hemoglobina en sangre venosa central; **TAS:** tensión arterial sistólica; **TAM:** tensión arterial media; **TTPa:** tiempo de tromboplastina parcial activado.

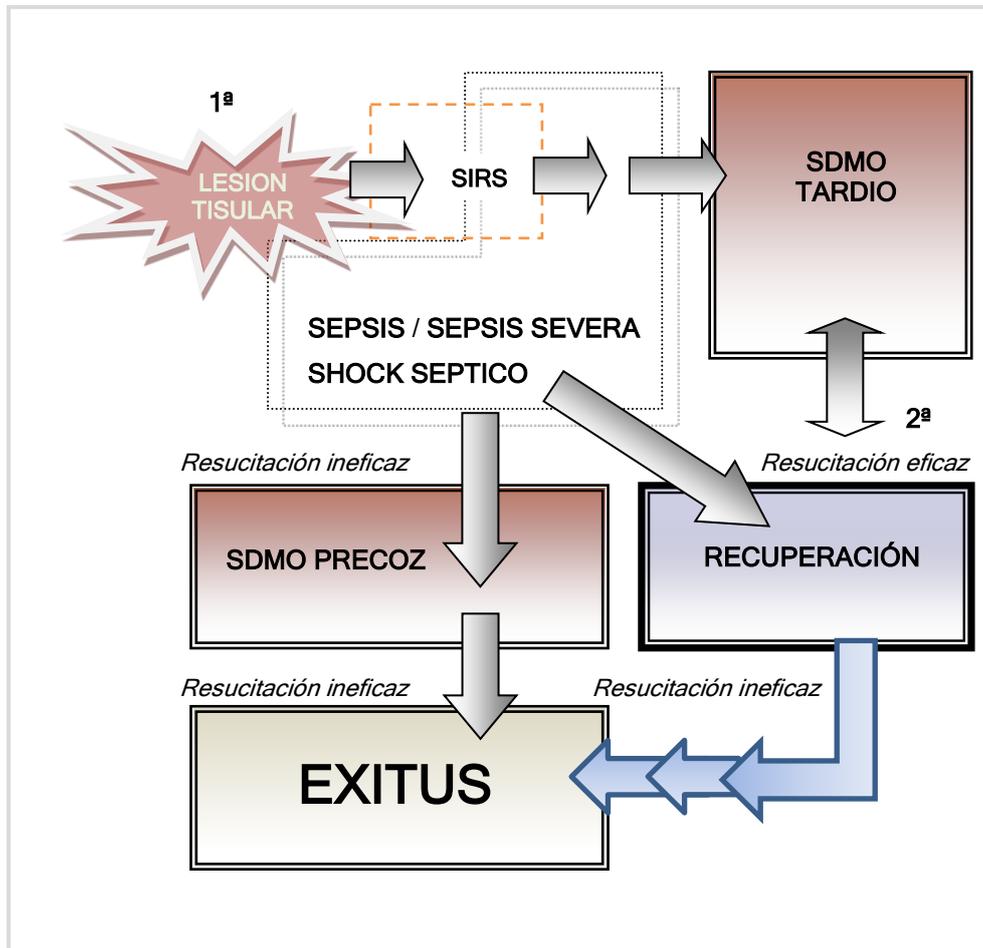


FIGURA 2.7: Relación entre el SIRS y el SDMO. (1ª) Cualquier agente externo o “noxa” puede desencadenar un SIRS y si es consecuencia de un agente infeccioso y no se toman las medidas adecuadas, puede evolucionar hacia sepsis, sepsis severa y shock séptico. Un diagnóstico, terapéutica y resucitación adecuada favorece la evolución hacia la recuperación, en cambio una resucitación ineficaz puede desarrollar de forma precoz un SDMO. (2ª) En un segundo tiempo la perpetuidad de un estado de anergia, inmunosupresión y por tanto un aumento de la susceptibilidad a la sobreinfección puede conducir al desarrollo de una SDMO tardío.

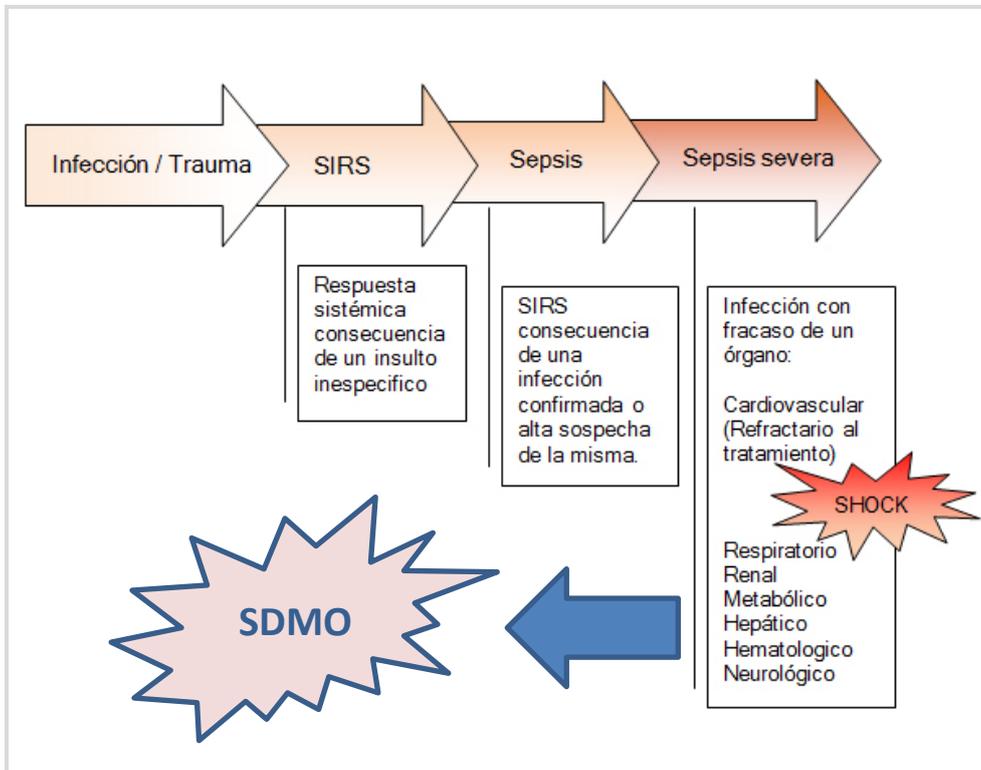


FIGURA 2.8: Evolución del SIRS. Adaptado de Bone. Chest. 1992;101:1644-55

2.3.7. SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA (SDMO)

El síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) es una de las principales causas de morbi-mortalidad de los pacientes ingresados en la UCI ^(42,43) y se define como el desarrollo en la alteración de la función de dos o más órganos, tras una agresión aguda de cualquier etiología, cuya homeostasis no puede ser mantenida sin intervención terapéutica **(FIGURA 2.7)**. Actualmente se considera un proceso dinámico y continuo en el tiempo, siendo el estadio final del SIRS **(FIGURA 2.8)** ⁽⁴⁴⁾. La reversibilidad de este síndrome y la mortalidad que le acompaña hace que se convierta en una entidad en continuo estudio con el fin de establecer una actuación prioritaria en la UCI. Este síndrome se puede dividir de acuerdo a su tiempo de presentación en primario y secundario.

- El *SDMO primario* resulta de un daño orgánico bien definido en el cual la disfunción ocurre tempranamente y se le atribuye directamente. Por ejemplo, cuando nos encontramos ante una insuficiencia respiratoria aguda por lesión pulmonar después de un traumatismo o por contusión pulmonar, así como en el fracaso renal agudo por rhabdomiolisis y la coagulopatía desarrollada en el contexto de politransfusión.

- El *SDMO secundario* es la consecuencia de una lesión tisular diseminada en el contexto de una respuesta inflamatoria sistémica que complica al SIRS o sepsis (**FIGURA 2.9**).

En la práctica clínica, se exige la afección de dos o más órganos para establecer el diagnóstico de SDMO ⁽⁴⁵⁾ existiendo en la actualidad gran cantidad de escalas, clasificaciones o índices que permiten valorar el estado de este grupo de pacientes; siendo el índice de SOFA uno de los más validados y utilizados en la práctica clínica por su sencillez y facilidad de aplicación a pie de cama ⁽⁴⁶⁾.

Existen una gran cantidad de factores de riesgo que predisponen al desarrollo del SDMO entre los que destacan: a) Edad superior de 65 años; b) Enfermedades crónicas, que disminuyen la reserva funcional de los órganos predisponiéndolos a la disfunción con situaciones de estrés mínimo, como son la enfermedad renal, enfermedad respiratoria crónica (obstructiva o restrictiva), insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad hepática; c) Severidad de la lesión primaria y duración de esta; d) Tiempo transcurrido entre la lesión y el inicio de la reanimación; e) Deficiencias inmunitarias: Diabetes Mellitus, enolismo crónico, malnutrición, neoplasias, tratamiento crónico esteroideo, tratamiento quimioterápico, infección crónica con VIH; f) Proceso infeccioso persistente con SIRS; g) Predisposición genética; h) Coagulopatía previa.

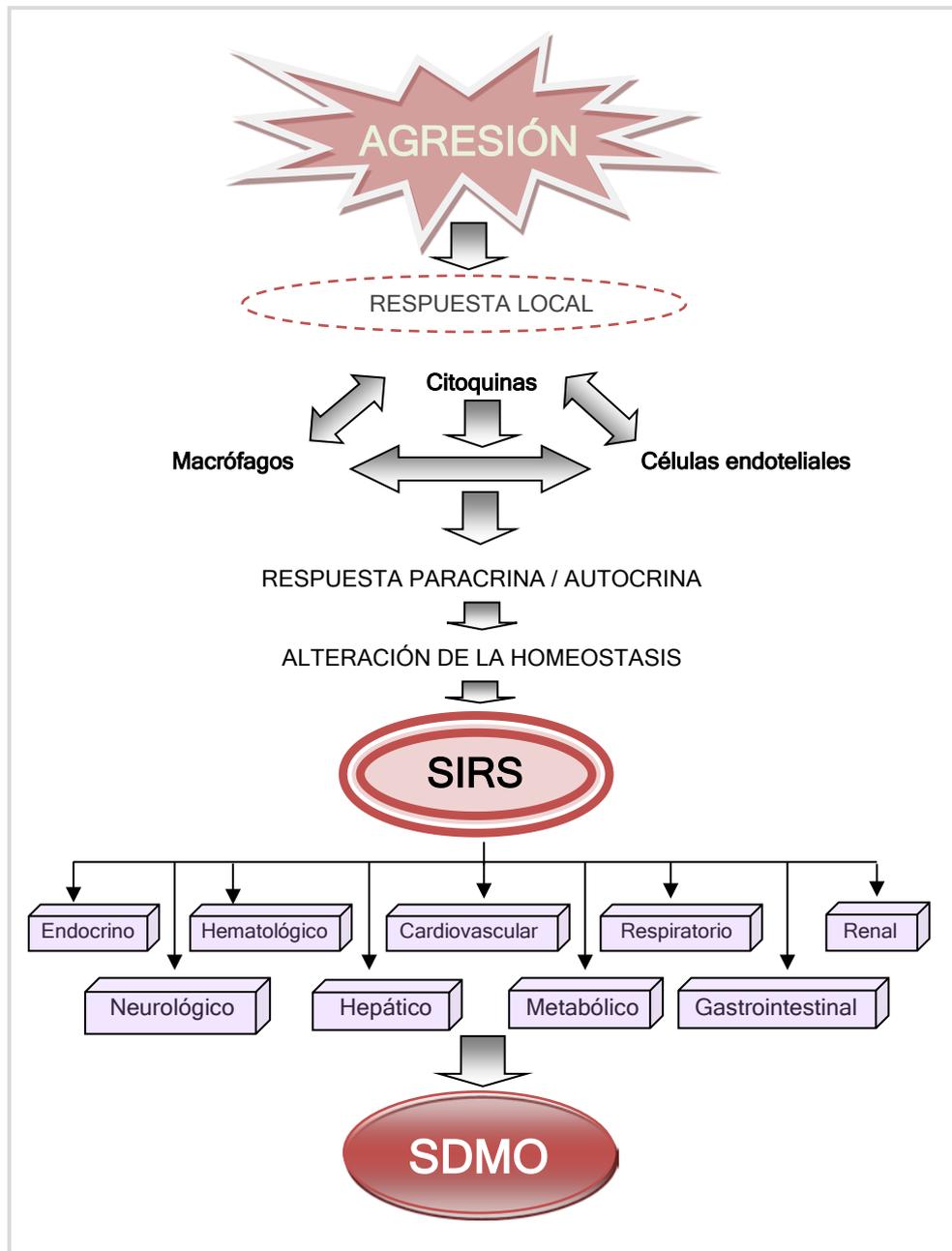


FIGURA 2.9: Resumen de la secuencia de acontecimientos en el SDMO. M.G. Davies and PO. Hagen. Systemic inflammatory response syndrome. British Journal of Surgery 1997 (84) : 920-935

2.4. FISIOPATOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN

2.4.1. INJURIA Y LESIÓN

Cuando existe una agresión, sea del tipo que sea, el primer cambio que se produce en el tejido del huésped es la aparición de un proceso inflamatorio, que inicialmente se limitará localmente, apareciendo una nueva categoría de moléculas denominadas moléculas de adhesión a nivel de la membrana plasmática de los pequeños vasos. Estas moléculas intercelulares de adhesión (ICAM) y las moléculas de adhesión endotelial (ELAM) son inducidas por las citoquinas proinflamatorias, de manera que TNF- α y la IL-1 favorecerán la unión de los granulocitos al endotelio (**FIGURA 2.10**).

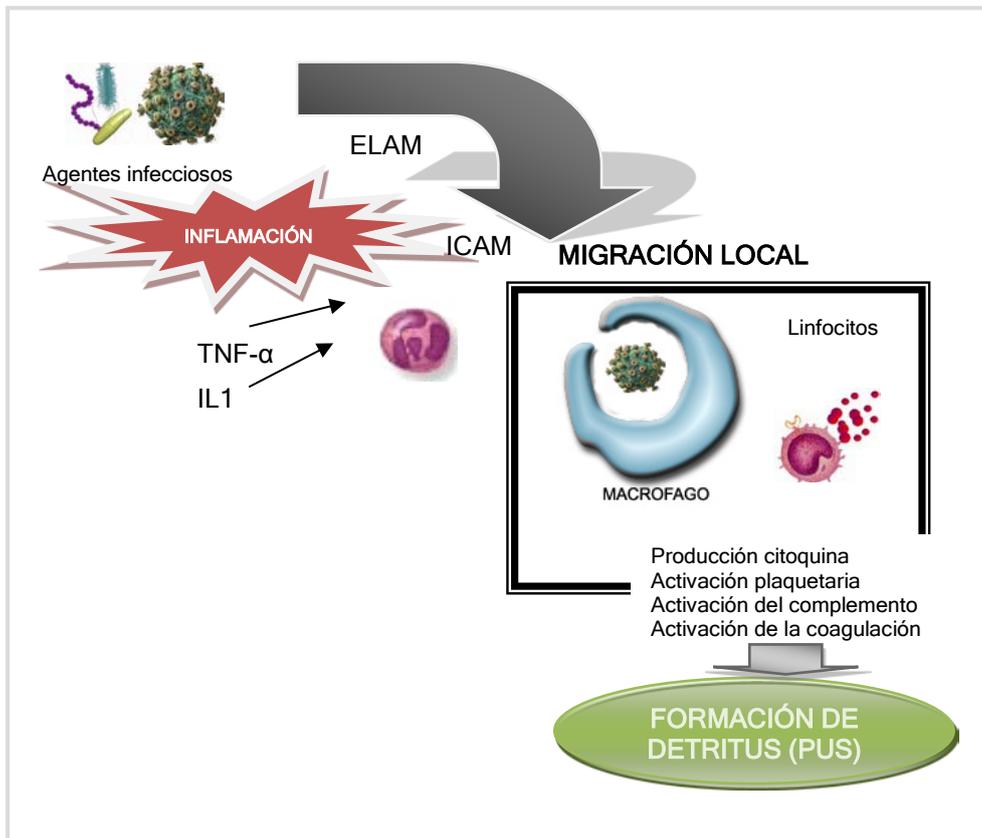


FIGURA 2.10: Representación gráfica de la fisiopatología de la Injuria y lesión. Adaptado de Bone. Chest. 1992;101:1644-55

Los granulocitos migrarán localmente al sitio de agresión e iniciarán rápidamente la fagocitosis de las bacterias y detritus titulares, formando una sustancia denominada comúnmente “pus”. Secundariamente se producen cambios vasculares consecuencia de la acción de los leucocitos, producción de cininas, activación plaquetaria, complemento y sistema de coagulación.

2.4.2. INFLAMACIÓN

Se define inflamación como la respuesta no específica ante una lesión producida por un estímulo microbiano, químico o mecánico. Se trata de una respuesta rápida, que implica a la inmunidad humoral y celular, amplificada pero controlada en la cual la cascada de citoquinas, complemento, coagulación y fibrinólisis son activadas en conjunto por los agentes microbianos. Esta respuesta se considera local, benigna y adecuada en tanto que el proceso este correctamente regulado. Como se ha descrito anteriormente, este proceso tiene componentes proinflamatorios y antiinflamatorios debiendo conocer que existen cuatro eventos fundamentales en el desarrollo del proceso inflamatorio: vasodilatación, incremento de la permeabilidad microvascular, activación y adhesión celulares y activación de la coagulación.

2.4.3. VASODILATACIÓN

Durante el proceso inflamatorio se produce un aumento del diámetro vascular, mediado por las prostaglandinas y el óxido nítrico, con el consiguiente aumento del flujo sanguíneo local (respuesta diseñada para facilitar el transporte de leucocitos y mediadores solubles hacia el lugar de injuria o infección), que junto con el aumento de la permeabilidad vascular se producirá la exudación de un fluido rico en proteínas y la migración de leucocitos hacia el sitio de injuria La activación sistémica generalizada puede producir hipotensión con la consiguiente disminución de la volemia efectiva, incremento del gasto cardiaco y desarrollo de shock e hipoperfusión periférica.

2.4.4. INCREMENTO DE LA PERMEABILIDAD MICROVASCULAR

El aumento de la permeabilidad vascular es un punto clave en el inicio y desarrollo de la inflamación. Se debe fundamentalmente a la retracción de las células endoteliales y el desarrollo de poros transcitoplasmáticos en dichas células, mediado por la acción de la histamina, bradícina, factor activador plaquetario, sustancia P y leucotrienos, o bien por el efecto directo de la injuria o por productos tóxicos liberados por los leucocitos. Esta respuesta ocurre inicialmente

en las vénulas postcapilares produciéndose la exudación de un fluido rico en proteínas desde el compartimiento vascular hacia el compartimiento intersticial, de manera que un aumento inapropiado de la permeabilidad vascular puede causar el paso significativo de fluidos al interior de los tejidos y ocasionar la disfunción orgánica.

2.4.5. MIGRACIÓN LEUCOCITARIA

El exudado rico en proteínas en el compartimiento vascular condiciona la hemoconcentración y el acumulo de mediadores en el sitio donde se ha producido la injuria. Este proceso facilita el movimiento de los leucocitos hacia la superficie endotelial de los capilares y vénulas, fenómeno que se conoce con el término de “marginación leucocitaria”. A su vez, la activación de las células endoteliales por las citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6) inducirá la expresión en la superficie celular de proteínas denominadas selectinas, que inducirán la unión de los leucocitos a la propia célula endotelial, proceso denominado “rolling”. La producción continua de citoquinas proinflamatorias estimula la expresión de moléculas de adhesión de alta afinidad con las células endoteliales, denominadas integrinas (ICAM-1, ICAM-2), del mismo modo, los leucocitos expresan en su superficie otras moléculas de adhesión denominada integrina (LFA-1 y MAC-1) (FIGURA 2.11). Todos estos cambios conformacionales favorecen la adhesión constituyendo una unión estable.

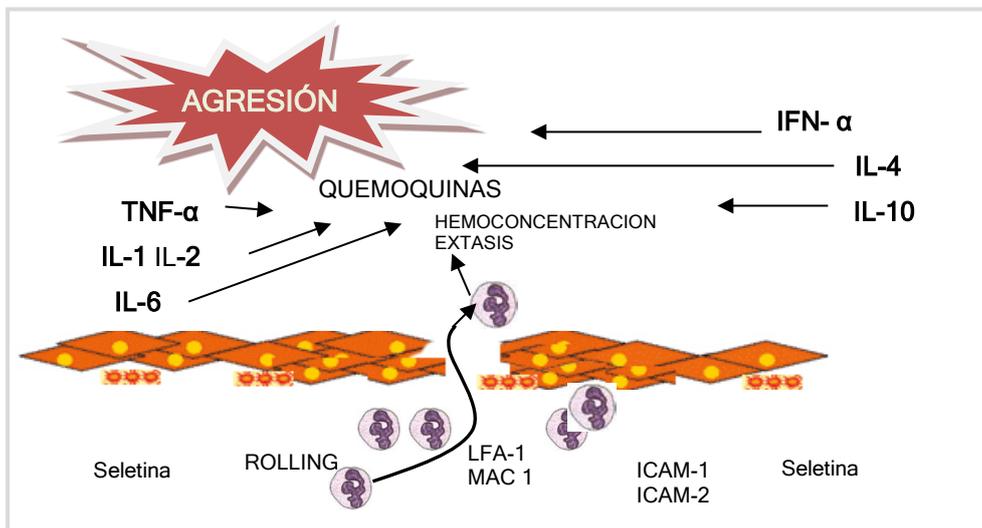


FIGURA 2.11: Representación gráfica de la migración leucocitaria en el sitio de lesión. Adaptado de Bone. Chest. 1992;101:1644-55

2.4.6. MEDIADORES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA. CITOQUINAS

Las citoquinas son proteínas de bajo peso molecular cuya función principal es intervenir en la transmisión de señales (información) de una célula a otra; uniéndose a receptores específicos de sus células diana, provocando modificaciones que llevan a la síntesis y liberación de mediadores secundarios como por ejemplo, liberación de otras citoquinas, óxido nítrico, o metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos). Su efecto se ejerce fundamentalmente sobre las células que rodean a la célula emisora (efecto paracrino), considerándose actualmente la infección el mayor estímulo para la liberación de citoquinas, por la acción de las moléculas bacterianas como la endotoxina (LPS) que son reconocidas por las células del sistema inmune, aunque otros estímulos no infecciosos pueden de igual manera inducir su síntesis y liberación desencadenando la reacción inflamatoria.

2.5. FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

2.5.1. RESPUESTA INMEDIATA

Para describir brevemente la fisiopatología de la sepsis, y su relación con las principales citoquinas que intervienen en ella, debemos hablar fundamentalmente de las infecciones bacterianas y dentro de estas dividir su génesis según el agente infeccioso sea por gram negativos o gram positivos, pues su mecanismo de desarrollo de sepsis es diferente. Existen muchos otros patógenos que pueden desarrollar un estado de SIRS y evolución a sepsis en sus diferentes grados de severidad, como por ejemplo hongos, virus, parásitos, etc. pero los mecanismos de activación son específicamente diferentes y los parámetros analíticos y microbiológicos habituales son inespecíficos, disponiendo cada uno de ellos otros sistemas de valoración de la enfermedad selectivos para el diagnóstico de estos. Por esta razón, no se describen a continuación, al no ser el objetivo de este estudio.

Sepsis por bacterias gram negativas. La secuencia de fenómenos que conducen a la sepsis probablemente comience con la diseminación de las bacterias en sangre, fenómeno denominado bacteriemia, situación ampliamente estudiada en infecciones sistémicas por bacterias gram negativas, donde en la membrana externa se encuentra el lipopolisacárido (LPS) o la endotoxina que interactúa con el sistema retículoendotelial provocando el desarrollo de la sepsis. Cuando la endotoxina invade el torrente circulatorio se une a diferentes proteínas, entre las que destaca la proteína ligante de lipopolisacáridos (LBP). De

manera que este complejo LPS-LBP al entrar en contacto con el monocito en el torrente circulatorio o con el macrófago a nivel tisular transmitirá una señal intracelular, a través de una proteína transmembrana que inducirá, a su vez la activación de mediadores intracelulares como son el TNF- α y diferentes proteincinasas. Por tanto, el TNF- α y la IL-1 son citoquinas consideradas proinflamatorias y determinarán la fisiopatología de la sepsis a través de sus efectos sobre la regulación de la temperatura (fiebre), aumento de la permeabilidad vascular, inotropismo y cronotropismo miocárdico, función medular (leucocitosis o leucopenia) e inducción de numerosas enzimas tales como la lactato deshidrogenasa (LDH) que modifican el consumo de energía a nivel de los tejidos (**FIGURA 2.12**). Pero, a su vez, estos mediadores, tienen la capacidad de estimular la síntesis de otras citoquinas, desencadenando un efecto de cascada con múltiples funciones de amplificación y regulación a medida que avanza el proceso. De igual manera, se producen sustancias anticitoquinas (específicas e inespecíficas), encargadas de contrarrestar las acciones de las citoquinas proinflamatorias, como son los glucocorticoides, antagonistas antiinflamatorios de los receptores de la IL-1 (IL-1ra) y TNF- α (TNF- α -ra), diversas citoquinas como la IL-4, IL-6, IL-10 y el factor de crecimiento transformador β , que ejercen efectos antiinflamatorios reduciendo la síntesis de TNF- α e IL-1 por parte de las células mononucleares en respuesta a la endotoxina (**TABLA 2.2**).

Sepsis por bacterias gram positivas. La sepsis mediada por bacterias gram positivas puede desencadenarse por dos mecanismos: a) por la producción de exotoxinas que actúan como superantígenos, b) a partir de componentes de la membrana celular que actúan como desencadenantes. Estos mediadores interactúan con su receptor de membrana (TR2), desencadenando la producción masiva de citoquinas proinflamatorias de forma similar a lo que sucede en la respuesta inmune mediada por agentes gram negativos.

TABLA 2.2: Principales citocinas implicadas en la respuesta inflamatoria sistémica y compensadora

ESTADO PRO INFLAMATORIO (SIRS)	ESTADO ANTIINFLAMATORIO (CARS)
TNF- α	ra TNF- α / ra TNF- α
IL- 1	ra IL-1
IL- 6	IL - 6
IL- 8	IL - 10

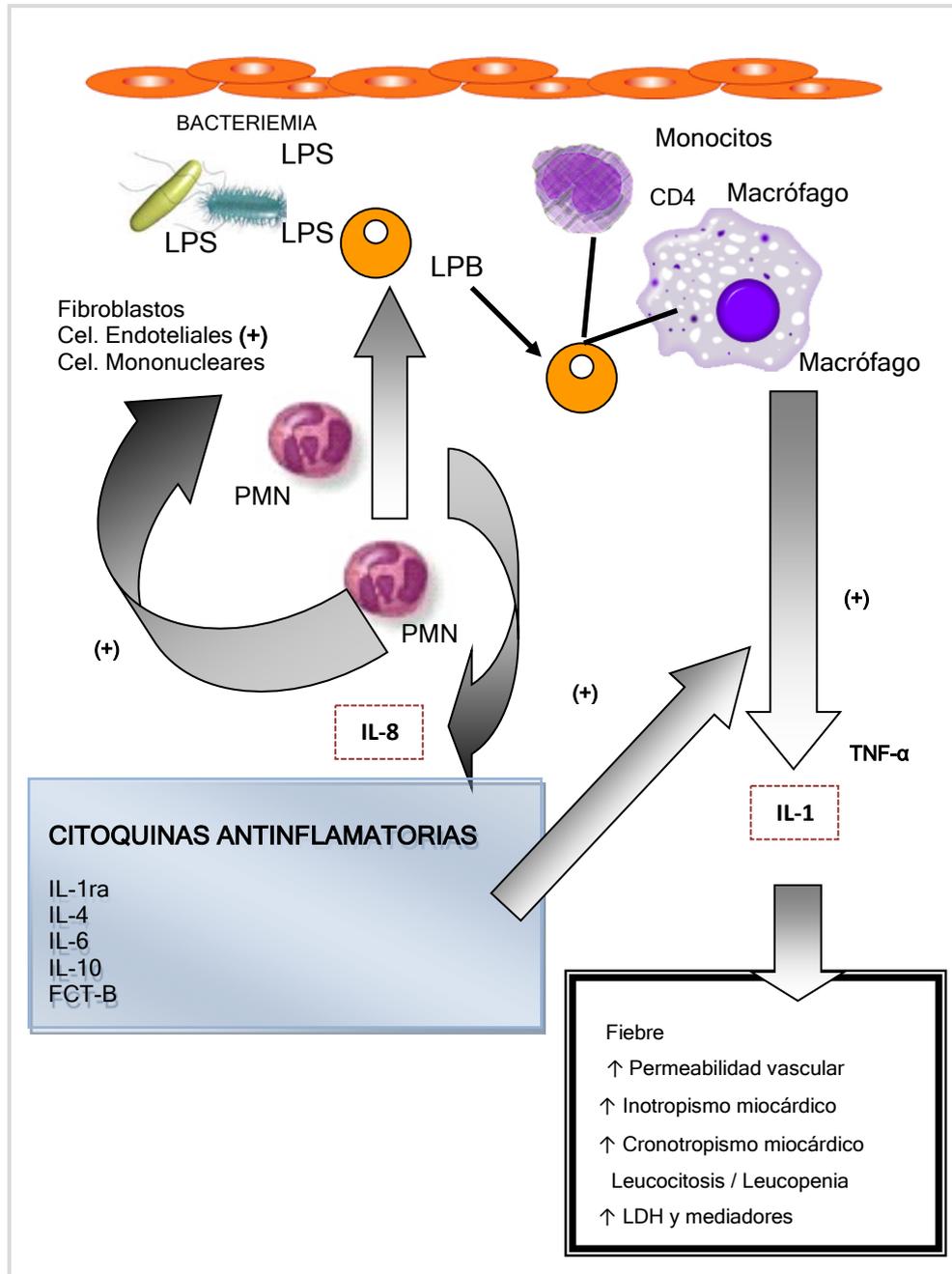


FIGURA 2.12: Representación gráfica del mecanismo de activación del sistema monocito-macrófago en la sepsis mediada por bacterias gram negativas

2.5.2. LA INMUNODEPRESIÓN EN LA SEPSIS

Inicialmente en una situación de sepsis severa, existe un aumento de mediadores inflamatorios, pero cuando la sepsis persiste en el tiempo se produce un cambio dirigido hacia un estado de inmunodepresión con pérdida de la hipersensibilidad retardada, incapacidad para eliminar la infección y predisposición para desarrollar infecciones nosocomiales. Entre las múltiples funciones de las células T (CD4) se encuentra la secreción de citoquinas, cuyos efectos pueden ser antagónicos. Estas células pueden secretar citoquinas con propiedades inflamatorias (células helper tipo 1 [Th1]), que inducen la producción de TNF- α , IL-1, IL-2, interferón δ o citoquinas antiinflamatorias (células helper 2 [Th2]) como por ejemplo la IL-4 y la IL10. De manera, que un predominio y prolongación en el tiempo de hipersecreción de citoquinas antiinflamatorias puede desencadenar y perpetuar un estado de anergia, con aumento de la susceptibilidad al desarrollo de infecciones. Anergia se define al estado donde no hay respuesta frente a un antígeno, de tal manera que las células T son anérgicas cuando falla su proliferación y producción de citoquinas en respuesta a antígenos específicos. Estos defectos en la proliferación y secreción de citoquinas por las células T están correlacionados con el incremento de la mortalidad ⁽⁴⁷⁾.

2.5.3. SISTEMA DE COMPLEMENTO (C5a) Y LA SEPSIS

En la sepsis, tanto el lipopolisacárido (LPS), como los complejos circulantes, reactantes de fase aguda, la lesión directa extensa de los tejidos, o por la propia interacción con el sistema de coagulación o por los sistemas fibrinolíticos inducen la activación del sistema del complemento, por tanto, la concentración de complemento circulante se encuentra incrementada en los pacientes con sepsis ⁽⁴⁸⁾.

2.5.4. COAGULACIÓN Y SEPSIS

Las citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8) incrementan la expresión del factor tisular, principal activador de la coagulación en la sepsis, sobre la superficie de las células endoteliales del receptor de la proteína C, la trombomodulina, bloqueando la activación de la vía anticoagulante de la vitamina K. En la práctica clínica, frecuentemente los pacientes con sepsis severa presentan trombocitopenia, niveles elevados de productos de degradación de fibrina (PDF) o Dímero-D, que son marcadores de coagulopatía microvascular.

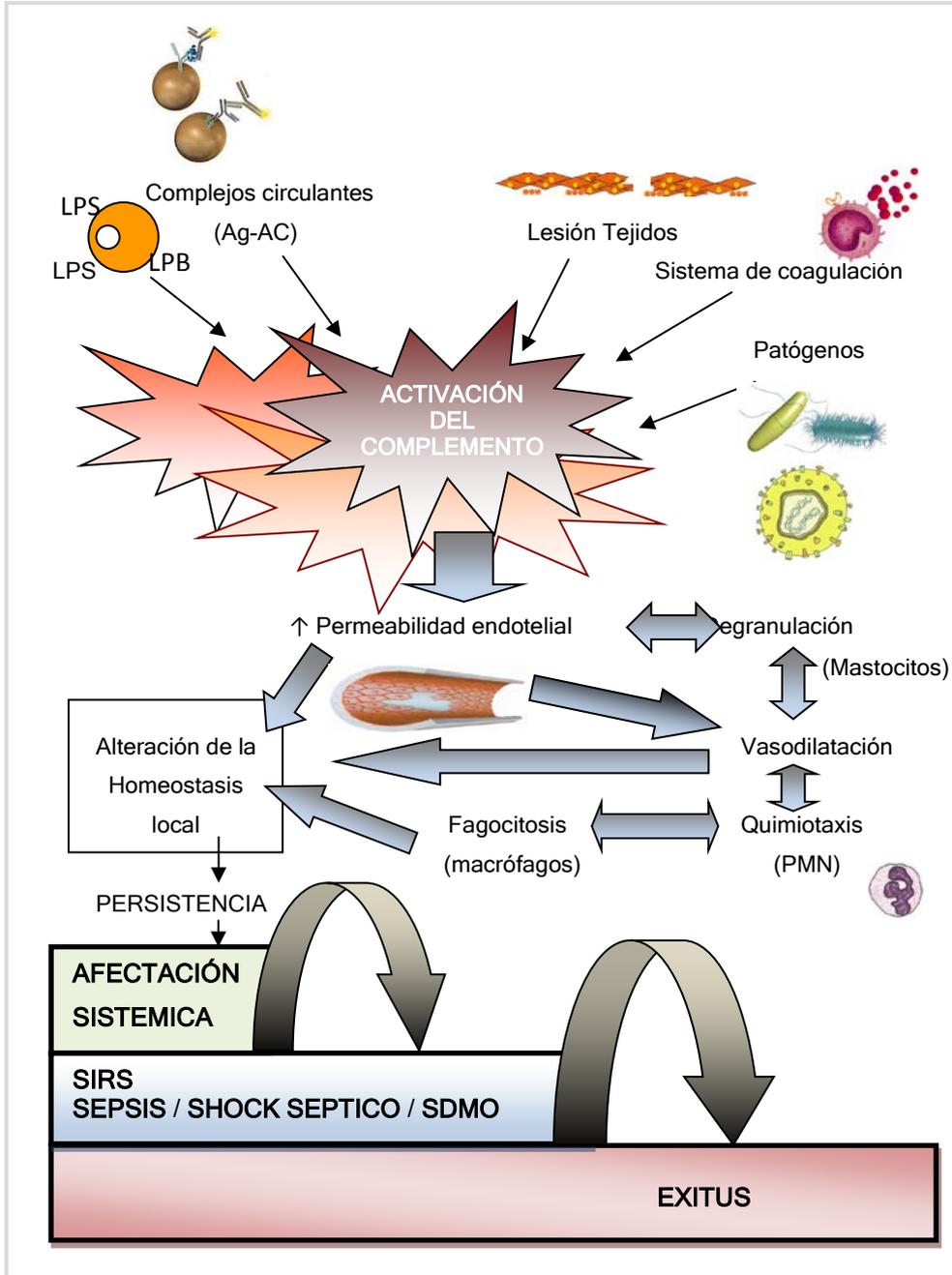


FIGURA 2.13: Consecuencias biológicas de la activación persistente del complemento

3. MARCADORES DE RESPUESTA INFLAMATORIA

Entre los marcadores que mayoritariamente se encuentran en uso en la práctica clínica para la identificación precoz del paciente séptico se encuentran la PCR y la Procalcitonina (PCT), pero existen otros marcadores humorales menos extendidos que pueden ser de gran utilidad complementaria en este tipo de pacientes como son el TNF- α e interleukinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10). (**FIGURA 3.4 y FIGURA 3.5**)

3.1. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF- α)

El TNF- α es el principal mediador en la sepsis, particularmente en aquellas situaciones que cursan con shock séptico, desempeñando un papel fundamental en el inicio de la respuesta inflamatoria ⁽⁴⁹⁾ (**FIGURA 3.1**) Se trata de una proteína sintetizada fundamentalmente por los macrófagos, ejerciendo efectos estimulantes sobre la función de los leucocitos polimorfonucleares tales como la fagocitosis, adhesión, degranulación, aumento de la permeabilidad capilar, activación de la cascada de la coagulación y del sistema del complemento. También afecta a la proliferación, diferenciación y desarrollo de funciones celulares relacionadas con la respuesta inmune, estando implicadas en la iniciación de la necrosis y la apoptosis. Induce al monocito la producción de citoquinas, activa las células endoteliales produciendo un estado procoagulante, incrementa la adhesión de los neutrófilos al endotelio, degranula al macrófago liberando radicales libres e induce la producción de IL-1 e IL-6 en las células endoteliales. El TNF- α se considera el principal mediador de la respuesta inflamatoria y, a su vez, responsable de muchas de las complicaciones sistémicas de las infecciones graves, como son la inestabilidad hemodinámica, la fiebre, diarrea, acidosis metabólica, neurotoxicidad, caquexia, disfunción renal, hematológica y pulmonar ⁽⁵⁰⁾. En determinadas infecciones como la sepsis meningocócica los niveles circulantes de TNF- α se han llegado a relacionar con la mortalidad ⁽⁵¹⁾.

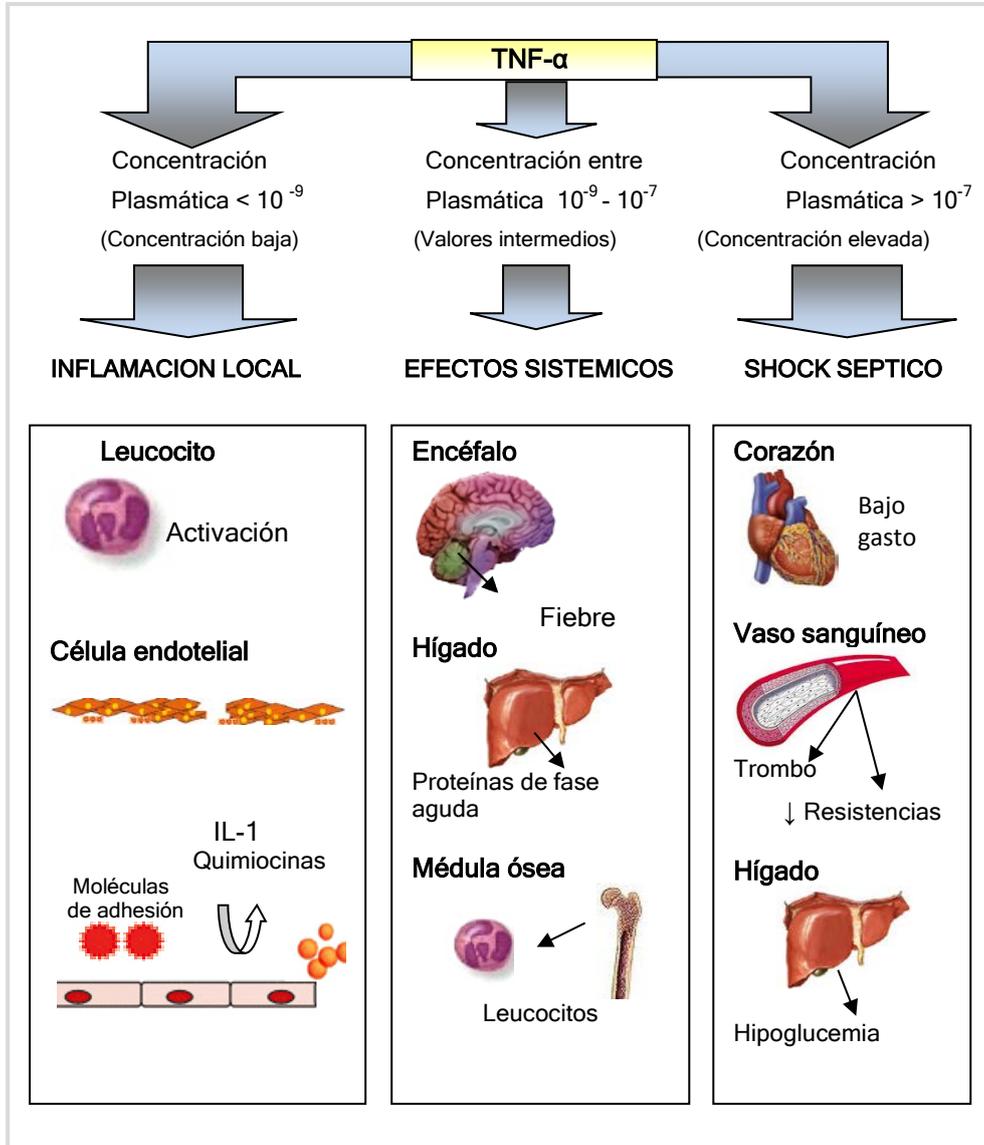


FIGURA 3.1: Acciones biológicas del factor de necrosis tumoral (TNF- α). Fuente de Abbas Abul K, Lichtman Andrew H, Pillai Shiv. Inmunología Celular Y Molecular. 2010 6ª Edición. Editorial ELSEVIER. Cap 12: 267-303

3.2. INTERLEUKINA 1 (IL-1)

Proteína sintetizada fundamentalmente por los monocitos, y a diferencia del TNF- α también la producen neutrófilos, linfocitos y células endoteliales. Al igual que el TNF- α se considera una citoquina proinflamatoria que actúa como factor quimiotáctico. La principal función es mediar la respuesta inflamatoria del huésped frente a las infecciones y otros estímulos inflamatorios a través de diferentes citoquinas como la IL-8. A bajas concentraciones, actúa como mediador de inflamación local, actuando sobre las células endoteliales, aumentando la expresión de moléculas de superficie y mediando la adhesión leucocitaria. A concentraciones mayores, en circulación sistémica comparte acciones con el TNF- α produciendo fiebre, estado catabólico e induce la síntesis hepática de proteínas plasmáticas de fase aguda (**FIGURA 3.2**)

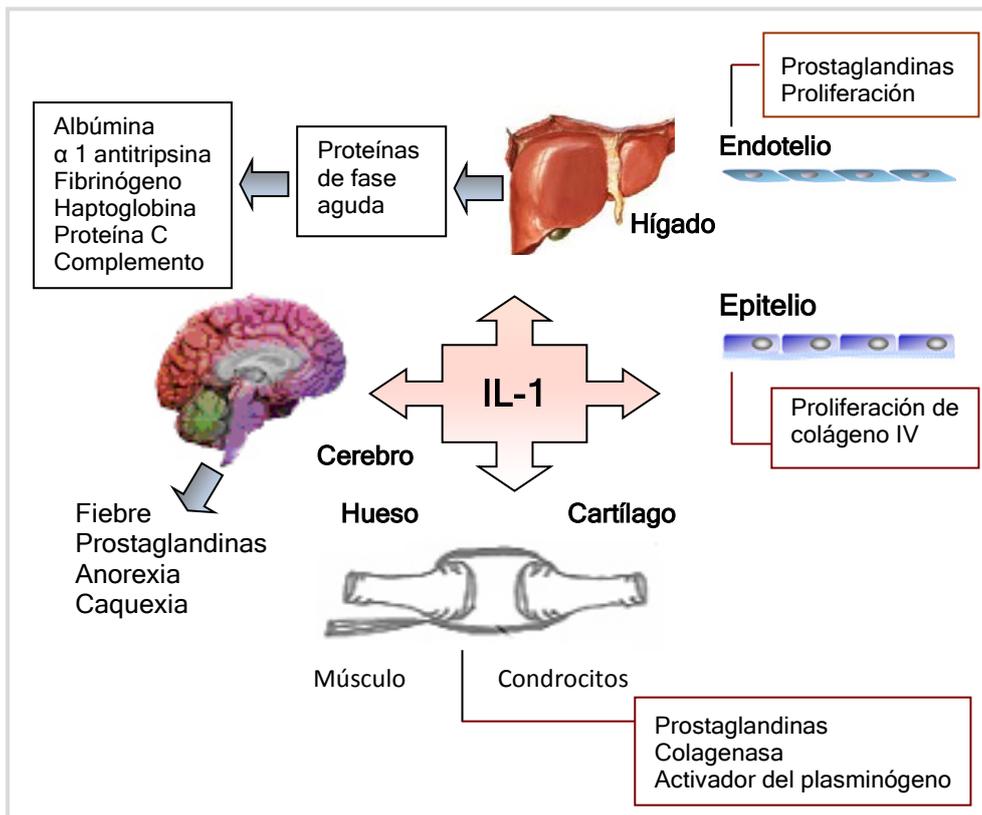


FIGURA 3.2: Representación gráfica de las principales acciones biológicas de la IL-1. Adaptado de A.Suárez, L.Mozo, C.Gutiérrez Martín. Citocinas y Quimiocinas. Inmunología-online.2003; Cap 9

Algunos autores han reconocido la IL-1 como un importante mediador en el shock séptico⁽⁵²⁾, relacionándose con la aparición de fiebre e hipotensión⁽⁵³⁾. Sin embargo, en pacientes con SIRS/sepsis no se han detectado niveles tan significativamente elevados, si lo comparamos con otras citoquinas que también intervienen en la respuesta inflamatoria, además no existe una correlación entre la severidad de la infección con niveles de IL-1 y de TNF- α ⁽⁵⁴⁾.

3.3. INTERLEUKINA 6 (IL-6)

Glicoproteína producida por diferentes tipos de células (fibroblastos, monocitos, linfocitos, células endoteliales y algunas células tumorales), formando parte de la cascada de citoquinas de la respuesta inflamatoria en el SIRS. La IL-6 puede ser inducida por el TNF- α y la IL-1. Los niveles en plasma permanecen más elevados durante más tiempo que las citoquinas anteriormente mencionadas, por lo que son más fácilmente detectables, siendo sus niveles proporcionales a la extensión del tejido dañado⁽⁵⁾. La producción y secreción de IL-6 puede ser inducida por una amplia variedad de estímulos incluyendo bacterias gram negativas, gram positivas, virus, LPS, TNF- α , IL-1 y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), aunque durante la sepsis, se encuentra inducida por las endotoxinas, TNF- α o la IL-1⁽⁵⁵⁾. La fuente de IL-6 tras las agresiones se desconoce, pero el intestino y la piel (ej. tras cirugía abdominal, traumatismos, grandes quemados) parecen producirlas en respuesta a esta⁽⁵⁶⁾. Por otra parte, también parece ser producida en lugares distantes a la lesión.

Clásicamente se ha considerado como una citoquina proinflamatoria, ya que es secretada en grandes cantidades tras el TNF- α y la IL-1 durante infecciones agudas, pero en la actualidad se considera una proteína dual o también denominada como antitoxina, por su capacidad de inhibir la producción y los efectos de la endotoxina inducidos por la IL-1 y el TNF- α ⁽⁵⁷⁾, por tanto presenta a su vez efectos antiinflamatorios y sus niveles estarán elevados en un estado de respuesta compensadora (CARS)⁽⁵⁸⁾. Como se ha dicho anteriormente, la IL-6 es producida por gran variedad de tipos celulares, relacionándose con diversas funciones, incluyendo entre ellas, ser mediadora de la respuesta inmune y mediar en la producción a nivel hepático de reactivantes de fase aguda⁽⁶⁾. Además, actúa en la producción de fiebre y media en la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal e incluso de la proliferación de progenitores hematopoyéticos⁽⁵⁹⁾ **(FIGURA 3.3)**.

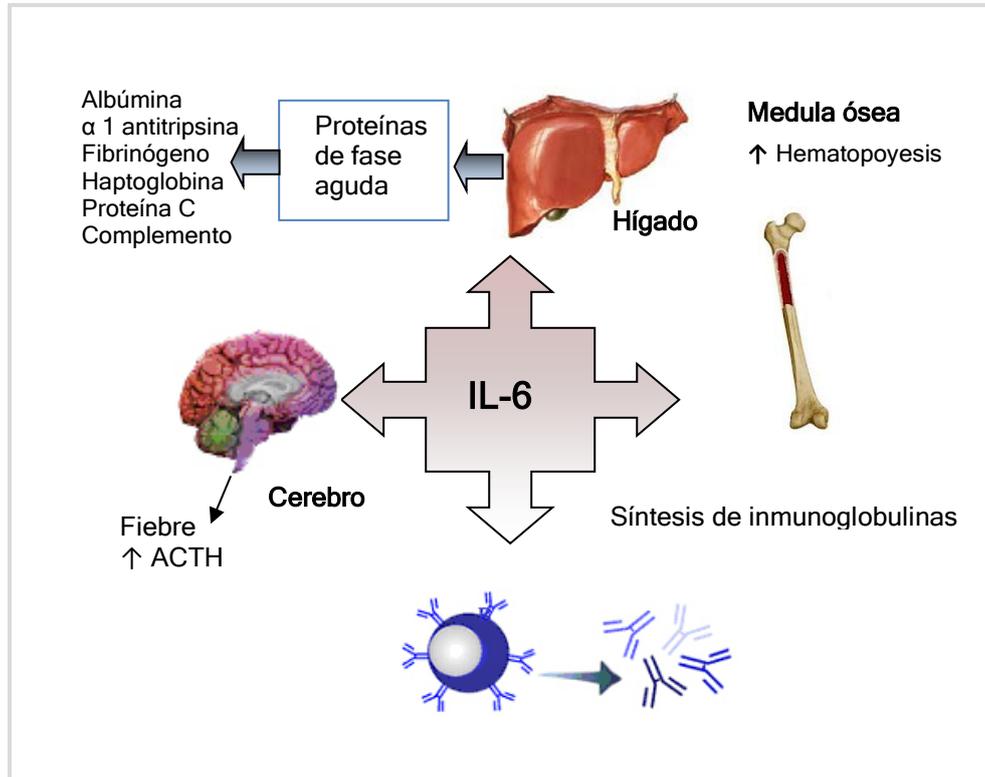


FIGURA 3.3: Representación gráfica de las principales acciones biológicas de la IL-6 sobre órganos y células. Adaptado de A.Suárez, L.Mozo, C.Gutiérrez Martín. Citocinas y Quimiocinas. Inmunología-online.2003; Cap 9

3.4. INTERLEUKINA 8 (IL-8)

Proteína de bajo peso molecular secretada por diferentes estirpes celulares (fibroblastos, células endoteliales, monocitos y leucocitos polimorfonucleares), que actúa como factor quimiotáctico, activador de los neutrófilos y amplifica la respuesta inflamatoria a nivel local.

3.5. INTERLEUKINA 10 (IL-10)

La IL-10 es una citoquina antiinflamatoria producida por los linfocitos Th-2 de las células CD-4, células B y monocitos. Entre sus acciones actúa inhibiendo la expresión de moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor clase II, promueve la síntesis de óxido nítrico causando una contraregulación de receptores de TNF-alfa, suprime la producción de IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, por parte de monocitos y polimorfonucleares estimulados por la endotoxina, promueve la liberación de receptores TNF y la expresión de IL-1ra (receptor de IL-1 con acción antagonista) e inhibe la translocación de NK-kB. Los niveles de IL-10 en plasma han mostrado ser significativamente mayores en aquellos pacientes que cumplen criterios de sepsis ^(60, 61). Actualmente, el papel de la IL-10 en el contexto de citoquinas pro y antiinflamatorias no está bien definido aunque se considera como una de las citoquinas protectoras más importantes en la inflamación ⁽⁶²⁾. La IL-10 es, por tanto, un componente normal del proceso inflamatorio y actúa disminuyendo su duración y magnitud, aunque sus propiedades antiinflamatorias deben ser consideradas con precaución por su posible efecto inmunosupresor.

3.6. INTERLEUKINA 4 (IL-4)

Glicoproteína producida por los linfocitos T, mastocitos y basófilos, presentando actividad antiinflamatoria, ya que inhibe la activación del macrófago.

3.7. INTERLEUKINA 13 (IL-13)

Citoquina producida por las células T activadas (CD4 y CD8), que actúa sobre las células B y monocitos, inhibiendo la actividad del sistema monocito-macrófago.

3.8. OTROS MEDIADORES

Existen otros marcadores cuyas principales limitaciones en la práctica clínica diaria es la disponibilidad en la mayoría de los Hospitales y la escasa vida media en el caso del TNF- α . Del mismo modo marcadores más experimentales como el *Triggering receptor expressed on myeloid cells* (TREM-1), el *Transforming growth factors-beta* (TGF-B) y los *receptores solubles del factor de necrosis tisular* (TNF-R1 y TNF-R2) además de la limitación en la disponibilidad presentan un alto coste.

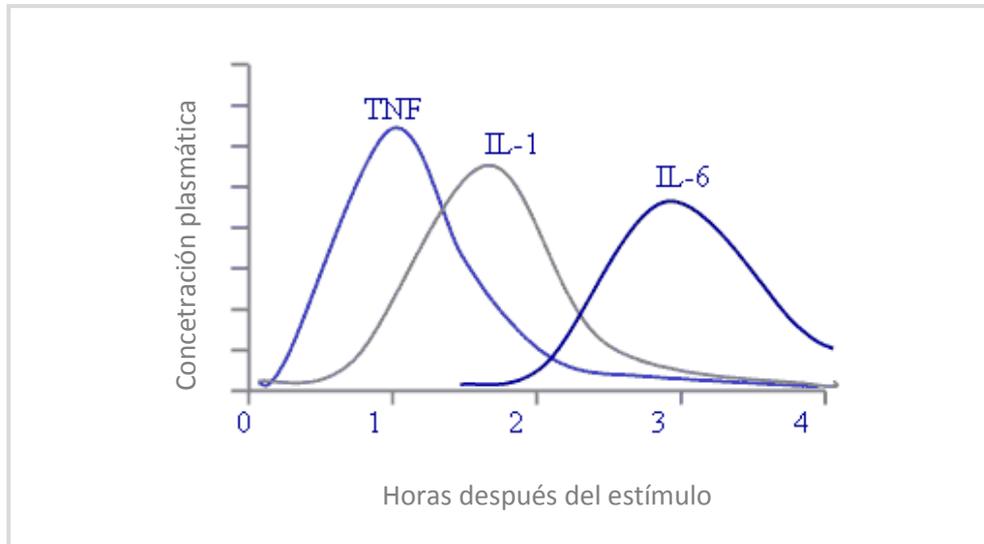


FIGURA 3.4: Representación gráfica donde se muestra la secuencia de aparición de las citoquinas más relacionadas con la fase aguda en los primeros momentos de la infección. Adaptado de A.Suárez, L.Mozo, C.Gutiérrez Martín. Citocinas y Quimiocinas. Inmunología-online.2003; Cap 9

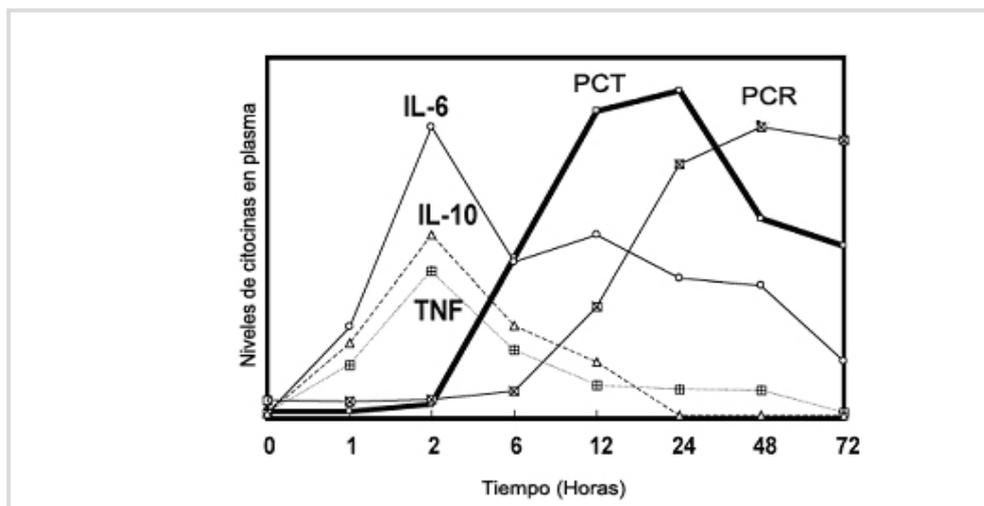


FIGURA 3.5: Representación gráfica de la evolución en el tiempo de las principales citoquinas mediadas en la respuesta inflamatoria en relación con los marcadores de infección proteína C reactiva y procalcitonina. Tomado de Ricart P, Morillas J. Marcadores de respuesta inflamatoria sistémica. Sepsis grave. 2002.(5) 59-64



4. BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS Y PRONÓSTICOS MÁS UTILIZADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

4.1. PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)

La PCR es una proteína de fase aguda producida y secretada por el hígado, fundamentalmente tras el estímulo de la IL-6, en respuesta a cualquier tipo de inflamación ⁽⁶³⁾ (**FIGURA 4.1**), aunque puede ser sintetizada por otras células como los macrófagos alveolares ⁽⁶⁴⁾. Las proteínas de fase aguda incluyen todas aquellas que se incrementan durante la infección, entre las que destacamos la PCR, alfa 1 antitripsina, fibrinógeno, protrombina, haptoglobina, ferritina, ceruloplasmina, amiloide sérico tipo A, glicoproteína ácida alfa 1, proteína de la unión a lipopolisacárido y fibronectina. La principal función biológica de la PCR viene determinada por su capacidad de reconocer agentes infecciosos y células dañadas, mediando en su eliminación a través del reclutamiento del sistema del complemento ⁽⁷⁾. Las concentraciones plasmáticas se consideran normales por debajo de valores de 0-0,5 mg/dl (10 mg/L) (pequeños incrementos pueden ocurrir con factores externos como la edad, estado hormonal en la menstruación, edad, ejercicio, estado nutricional), aumentando sus niveles después de procesos inflamatorios, infecciosos, traumatismos y otros estímulos que se relacionen con el daño tisular. Las infecciones bacterianas son un estímulo potente que produce una rápida elevación de los niveles de PCR en pocas horas ⁽⁸⁾ y se piensa que la IL-6 es el principal mediador que estimula la producción de PCR aunque otras citoquinas como la IL-1 y el TNF-alfa también la producen ⁽⁶⁵⁾. A pesar de considerarse parte de la respuesta inespecífica de la inflamación, la PCR ha podido ser aplicada en el diagnóstico y seguimiento de infecciones bacterianas ^(9,66,67), y su utilidad en el paciente crítico es un tema de actualidad ^(68,69).

Su pico máximo se alcanza alrededor de las 48 horas del comienzo del proceso y sus valores plasmáticos pueden permanecer elevados incluso días tras la eliminación del proceso infeccioso, aunque también se incrementa en distintas enfermedades de origen no infeccioso. La concentración plasmática media en adultos sanos es de 0,08 mg/dl. Valores mayores de 20 mg/dl en pacientes con clínica compatible orientaría hacia un origen bacteriano del proceso, y valores por debajo de 0,5 mg/ml se asocian a una probabilidad de bacteriemia o sepsis por debajo del 1-2% (salvo en pacientes con hepatopatía). La vida media corta (19 horas aproximadamente) la hacen de una herramienta útil en la monitorización del seguimiento de la respuesta inflamatoria, infección y de la adecuada terapia antibiótica. La vida media plasmática se mantiene casi constante, por lo que sus niveles plasmáticos están determinados exclusivamente por su índice de síntesis, reflejando sus valores la presencia y magnitud de la enfermedad ⁽⁷⁰⁾, por lo que la concentración plasmática parece reflejar fielmente la magnitud del estímulo inflamatorio y de la severidad de la sepsis ⁽⁷⁰⁾.

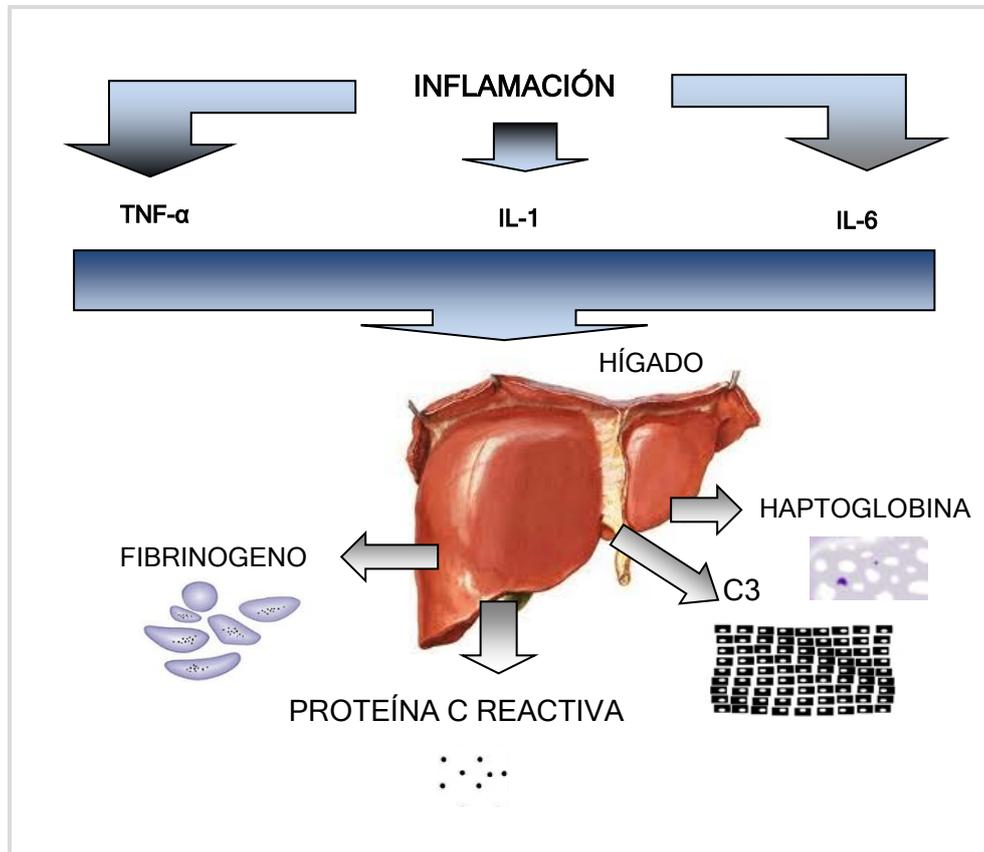


FIGURA 4.1: Representación gráfica de la estimulación y síntesis de reactantes de fase aguda durante la inflamación

4.2. PROCALCITONINA (PCT)

La procalcitonina es una prohormona de la calcitonina producida por la glándula tiroides, pulmón y páncreas hasta formar distintas moléculas (calcitonina, kalcina y aminoprocitonina). La presencia de niveles elevados en los pacientes sépticos está documentada desde 1997 ⁽⁷¹⁾, siendo el mecanismo fisiopatológico desconocido, aunque parece ser que el paso final en la síntesis de la calcitonina es inhibido por las citoquinas y endotoxinas liberadas durante las infecciones bacterianas, por lo que los valores de PCT estarán significativamente elevados en los pacientes con infecciones bacterianas ⁽⁷²⁾. En individuos sanos los niveles circulantes de PCT son muy bajos, usualmente por debajo de los 0.1 ng/ml. En infecciones virales y estados inflamatorios las concentraciones de PCT se

elevan hasta alrededor de 1.5 ng/ml, pero en infecciones bacterianas los niveles pueden exceder los 1000 ng/ml ^(72,73). Este incremento de 3-5 veces el valor normal los hace un marcador ideal en la sepsis de origen bacteriano ⁽⁷²⁾.

4.3. LACTATO SÉRICO

El ácido láctico es el metabolito final que se obtiene en la glicólisis anaerobia por la acción de la enzima deshidrogenasa láctica (LDH) a partir del ácido pirúvico. Se produce fundamentalmente en el músculo, hematíes y otros órganos como el intestino. Se metaboliza en el hígado; aunque en condiciones de hipoxia severa las células hepáticas también pueden producirlo. Su valor normal en el torrente circulatorio es de 0.5 a 1.5 mmol/l en estado de reposo, pero puede aumentar significativamente durante el ejercicio, situaciones que demanden un aumento del requerimiento del consumo tisular de oxígeno, alteraciones del intercambio de gases a nivel pulmonar, alteraciones de la capacidad de transporte en la circulación sanguínea, trastornos de la disponibilidad y entrega a nivel tisular o por alteraciones en el consumo celular. También se ha visto asociada a enfermedades metabólicas, al uso de determinados fármacos, en el paciente politraumatizado y en estados de hipercatabolismo como la sepsis. En todas estas circunstancias, las células tienen que obtener energía a partir de la glicólisis anaerobia. Actualmente el lactato está tomando protagonismo en los pacientes que desarrollan sepsis grave, siendo el marcador de hipoperfusión por excelencia ⁽⁷⁴⁾. Aumentos o ausencia de su descenso, a pesar de las medidas terapéuticas adecuadas, indican progresión a la disfunción multiorgánica, asociado a un aumento en la tasa de mortalidad ^(74,75). En los pacientes sépticos se han considerado como moderadamente elevados los valores de lactato entre 2 y 4 mmol/l, mientras que valores superiores a 4 mmol/l son notablemente elevados, indicando un mal pronóstico ya que traducen un deterioro metabólico o un trastorno de la perfusión severo ⁽⁷⁶⁾.

La hiperlactacidemia se considera marcador de sepsis grave en cuanto a que refleja una mala perfusión tisular y diversos estudios han establecido la utilización del lactato como marcador diagnóstico, pronóstico y terapéutico de la hipoxia tisular en el shock ^(11,12). La magnitud de la lactacidemia refleja la gravedad de la hipoperfusión y se relaciona directamente con la mortalidad ^(10,77). Otro aspecto que cada vez está teniendo mayor importancia en su valoración en el paciente séptico es la identificación del shock oculto, considerando como tal, aquellos pacientes con sepsis normotensivas severas con acidosis láctica significativa, ya que estos pacientes se beneficiarían extraordinariamente en la administración precoz de las medidas terapéuticas de resucitación, antibioterapia y monitorización hemodinámica ^(74,11,78).

5. ÍNDICES PRONÓSTICOS (SCORES DE GRAVEDAD)

5.1. SISTEMAS GENERALES DE PREDICCIÓN DE MORTALIDAD EN UCI

Los enfermos que presentan una patología de potencial riesgo vital, especialmente aquellos pacientes con infecciones severas, ingresados en la UCI necesitan una monitorización continua para detectar complicaciones y proporcionar un tratamiento activo adecuado. Con este fin, se han creado diferentes sistemas de medición de la gravedad (también denominados “*Scores o índices de gravedad*”), que han sido utilizados con diferentes propósitos:

- a) Describir el estado de un paciente crítico.
- b) Comparar resultados entre diferentes grupos de pacientes, ya sea entre diferentes servicios de Medicina Intensiva, o comparar resultados entre las distintas opciones terapéuticas y/o de monitorización.
- c) Agrupar los pacientes por niveles de gravedad.
- d) Calcular las necesidades de personal y recursos tecnológicos de un servicio de Medicina Intensiva, ya que en función de la gravedad de los pacientes admitidos se puede necesitar diferentes dotaciones.
- e) Su utilización como índices predictores de mortalidad de un grupo de pacientes con características similares, así como facilitar la evaluación continua y comparar los resultados finales obtenidos.

Todos los índices de gravedad generan una probabilidad de fallecer por paciente, en función de su gravedad, medida objetivamente según diferentes parámetros que conforman cada sistema. De manera, que la suma de todas las probabilidades de muerte de cada paciente, dividida por el número total de pacientes, proporcionan la tasa de mortalidad hospitalaria esperada y esta se podrá comparar con los resultados observados. De todo ello, se puede extraer la tasa de mortalidad estandarizada mediante la determinación del cociente entre las muertes observadas y las esperadas, hecho que permite la comparación de resultados entre diferentes grupos de pacientes. La limitación de estos sistemas de valoración, es que no deberían ser utilizados para tomar decisiones y sentar pronósticos a pacientes de forma individual, ya que pueden llevar a sentar pronósticos erróneos a nivel individual. Únicamente deben de ser utilizados para analizar los resultados hallados en grupos de pacientes ⁽⁷⁹⁾.

A continuación se describen estos índices, sus ventajas y potenciales limitaciones:

5.1.1 - En 1983 *Elebute y Stoner* ⁽⁸⁰⁾ desarrollaron el **Sepsis Score (SS)**, método que permitía clasificar a los pacientes sépticos sometidos a intervención quirúrgica basándose en una combinación de hallazgos fisiopatológicos, anatómicos y de laboratorio, permitiendo definir 4 grupos que incluían datos locales de sepsis (ej./ infección de la herida quirúrgica), fiebre, efectos secundarios de la sepsis y datos de laboratorio. De manera que a cada grupo se le asignaba una puntuación entre 0 y 3, a excepción de las variables que graduaban los efectos locales de la sepsis, a los que se les atribuía un mayor impacto pronóstico, puntuándose esta de 0 a 6. La suma de la puntuación total representaría la repercusión del estado séptico sobre el paciente.

5.1.2 - En el mismo año, *Stevens* desarrollo el **Septic Severity Score (SSS)** ⁽⁸¹⁾, índice que permitía evaluar la disfunción de 7 sistemas (pulmonar, cardiovascular, renal, hepático, hematológico, gastrointestinal y neurológico) asignando un valor entre 0 y 5 para cada sistema. El SSS se calcula elevando al cuadrado los 3 valores más altos entre los 7 sistemas, y sumando los resultados, dando un total máximo de 75. En este índice no se tiene en cuenta variables como la edad o la enfermedad preexistente del paciente, además utiliza mediciones subjetivas de algunos órganos (ej./ íleo paralítico a nivel gastrointestinal) y no permite una evaluación a nivel del SNC en los pacientes intubados y sedados.

5.1.3 - En 1988, *Matsusue y Kashiara* diseñaron el **Pronostic Index** ⁽⁸²⁾, dirigido también a pacientes posquirúrgicos que desarrollaban sepsis consecuencia de una patología gastrointestinal. En esta se tenían en cuenta 6 variables distintas incluyendo aquí datos de las analíticas: edad, frecuencia cardíaca, albúmina sérica, potasio, colesterol y nitrógeno ureico en sangre.

5.1.4 - Aunque no es específica para la sepsis, la puntuación **Acute Physiology and Chronic Health Evaluation System (APACHE)** ⁽⁸³⁾ es la más conocida y extendida. Fue descrita en el George Washington University Medical Center y se compone del componente APS (*Acute Physiology Score*), y del componente de enfermedad crónica (*Chronic Health Evaluation*), de ahí el acrónimo APACHE. Por tanto, este índice de gravedad está compuesto por dos partes:

Una primera parte que engloba una puntuación fisiológica que representará el grado de enfermedad aguda, utilizando 34 variables de uno o más de los 7 sistemas orgánicos principales:

- **Cardiovascular:** 7 variables (frecuencia cardiaca, presión arterial media, presión venosa central, evidencia de infarto agudo de miocardio, presencia de arritmias, lactato sérico y pH sanguíneo).
- **Respiratorio:** 3 variables (frecuencia respiratoria espontánea, P (A-a)O₂ con FiO₂ 1 y paCO₂).
- **Renal:** 3 variables (diuresis diaria, BUN sérico y creatinina sérica).
- **Gastrointestinal:** 6 variables (bilirrubina, amilasa, albúmina, fosfatasas alcalinas, GOT y anergia a pruebas de estimulación cutánea).
- **Hematológico:** 4 variables (hematocrito, plaquetas, leucocitos y tiempo de protrombina).
- **Séptico:** 4 variables (temperatura rectal, hemocultivos positivos, cultivos positivos para hongos y cultivos positivos de LCR).
- **Metabólico:** 6 variables (glucosa, calcio, sodio, potasio, bicarbonato y osmolaridad plasmática).
- **Neurológico:** 1 variable (Glasgow Coma Score).

Estas 34 variables son evaluadas durante las primeras 24 horas tras el ingreso en UCI y puntuadas de 0 a 4 en función de la desviación de los valores normales. Todas las medidas se valoran por una escala de 1 a 4, tomando el peor valor obtenido en las primeras 24 horas de admisión en la UCI. De tal manera que aquellos pacientes con 31 o más puntos tienen un 70% de posibilidades de fallecer en el Hospital (**TABLA 5.2**).

Una segunda parte donde se evalúa el estado de salud previa del paciente mediante el cual se clasificará al paciente en una de las 4 clases (De la A a la D) (**TABLA 5.1**)

A: Buena salud previa sin limitación funcional.

B: Leve a moderada limitación de la actividad, debida a problemas de salud crónicos.

C: Restricción seria pero no incapacitante de la actividad, producida por problemas crónicos de salud.

D: Restricción grave de la actividad por la enfermedad, incluyendo a los pacientes encamados o ingresados en instituciones sanitarias.

Una vez recogidas las variables puntuadas, su suma permite establecer una estratificación de gravedad y una determinación estadística de la mortalidad hospitalaria.

TABLA 5.1: Relación entre el estado de salud previo del paciente y su resultado

Estado de salud previo al ingreso	Probabilidad de muerte en UCI	Probabilidad de muerte en el hospital
A	7,3%	12%
B	5,9%	12%
C	10,5%	16,5%
D	11,7%	25%

TABLA 5.2: Probabilidades pronósticas de fallecimiento hospitalario del sistema APACHE

Puntos APACHE	Mortalidad hospitalaria %
0-5	2,3 %
6-10	4,3 %
11-15	8,6 %
16-20	16,4 %
21-25	28,6 %
26-30	56,4 %
>31	70 %

Una limitación de este índice, es que en su forma original, las variables fueron escogidas por un comité de expertos y, por lo tanto, estaban sujetas a cierto grado de subjetividad. Además, el alto número de variables necesarias, llevaba a que, en muchas ocasiones, estas no se pudiesen recoger, o lo que era peor, que fuesen dadas como normales. Esto llevó a inexactitudes importantes, y que en un siguiente análisis multivariado se hallase que algunas de las variables consideradas fundamentales no tuviesen el poder predictivo que se les suponía.

5.1.5 - Por lo comentado anteriormente, han existido numerosas revisiones y validaciones del sistema APACHE, siendo el **APACHE II** modificado por *Knaus*⁽⁸⁴⁾ el más utilizado. Este índice fue creado a partir del análisis de 5.815 pacientes procedentes de 13 hospitales, siendo mucho más simple, reduciéndose el componente fisiológico a 12 variables y sustituyéndose algunos parámetros como la urea por la creatinina y el bicarbonato por el pH. Además, se añadieron puntuaciones para la edad y el estado de salud preexistente del paciente o la comorbilidad previa. Su análisis multivariado evidenció mayor poder predictivo de las 12 variables fisiológicas, junto con la edad y la puntuación de las enfermedades crónicas previas. Estos resultados han sido ampliamente confirmados por otros investigadores en diversos estudios de pacientes ingresados tanto en Unidades de Cuidados Intensivos como en pacientes posquirúrgicos y unidades de Reanimación^(85,86,87,88,89,90,91).

El sistema de puntuación APACHE II recoge el peor dato en las primeras 24 horas del ingreso en UCI y el resultado proporciona una puntuación total entre 0 y 71 puntos. Se divide en cuatro componentes: El primero consta de las doce variables fisiológicas (**TABLA 5.3**), a once de estas variables se le asignan valores entre 0 a 4 puntos según el grado de desviación respecto al estándar de la normalidad, que se puntúa como cero. Por otro lado, la escala de coma de Glasgow (GCS), se calcula restando de 15 el valor GCS. Con la suma de las puntuaciones de estas variables se obtiene el primer componente o *Acute Physiology Score*, que se considera una medida de la gravedad de la enfermedad del paciente.

El segundo componente recoge la edad y el estado de salud previo (**TABLA 5.4 y TABLA 5.5**) (presencia de enfermedad crónica definida de los sistemas cardiovascular, respiratorio, hepático, renal e inmunológico) como variables a puntuar en una segunda escala denominada *Chronic Health Evaluation*. La suma de los valores de ambos componentes constituye la puntuación *Acute Physiology Score And Chronic Health Evaluation II* o *APACHE II*.

A partir de su cálculo, es posible establecer la predicción individual de la mortalidad a partir de la puntuación APACHE II por la fórmula de regresión logística desarrollada por *Knaus et al.* Como se ha comentado anteriormente, la puntuación máxima posible del sistema APACHE II es 71, la puntuación media de los pacientes que sobreviven habitualmente presentan un rango entre 9-15, mientras que los pacientes que fallecen tienen puntuaciones medias superiores entre 19-25 puntos (**TABLA 5.6 y TABLA 5.7**).

TABLA 5.3: Índice de gravedad del sistema APACHE II

(A) PUNTUACIÓN FISIOLÓGICA AGUDA									
Variables	RANGO ELEVADO				NORMAL	RANGO BAJO			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura central (C°)	> 41	39-40,9	938,5-38,9	36,0-38,4	36-34,9	34,0-35	32,0-33,9	30,0-31,9	< 29,9
PAM (mmHg)	> 160	130-159	110-129		70-109		50-69		< 49
FC (lpm)	180	140-179	110-139		70-109		50-69	40-54	< 39
FR (rpm)	> 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 5
Oxigenación (valor A o B)									
A: Si FiO2 > 0,5, DA-aO2*	> 500	350-499	200-349		< 200				
B: Si FiO2 < 0,5, PaO2 (mmHg)					> 70	61-70		55-60	< 55
pH arterial	7,70	7,6-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Natremia (mEq/l)	> 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
Kaliemia (mEq/l)	7	6-6,9		5,5-5,4	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Cr (doble si FRA)**	3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (mm³ x 1000)	40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
(B) GCS									

PAM: Presión Arterial Media; **FC:** Frecuencia Cardíaca (lpm: latidos por minuto); **FR:** Frecuencia Respiratoria (rpm: respiraciones por minuto); **Cr:** Creatinina (mg/dl); **FRA:** Fracaso Renal Agudo; **GCS:** Glasgow Coma Score. El GCS del paciente se restará de 15, y el valor de la diferencia 15-GCS se consignará como puntos. * Si la fracción inspirada de oxígeno (FiO2) es >0,5, se asignan puntos al gradiente alveolo-arterial (A-aDO2). Si la fracción inspirada de oxígeno es < 0,5, se asignarán puntos a la presión parcial de oxígeno arterial (PaO2). ** La creatinina tendrá doble puntuación en presencia de fracaso renal agudo.

TABLA 5.4: Puntuación por edad del sistema APACHE II

(D) PUNTUACIÓN POR EDAD	
EDAD (años)	Puntuación
≤ 44	0
45 - 54	2
55 - 64	3
65 – 74	5
> 75	6

TABLA 5.5: Puntuación por enfermedad crónica del sistema APACHE II

(E) ESTADO DE ENFERMEDAD CRÓNICA	
Estado de salud crónico: Si el paciente, antes del ingreso en el hospital, tiene historia de insuficiencia severa de órganos o de compromiso inmunitario encuadrado en las definiciones siguientes, se asignarán puntos como sigue:	
• Para postoperatorio de cirugía electiva (programado):	2 puntos
• Para pacientes no quirúrgicos o postoperatorio de cirugía urgente :	5 puntos

Definiciones: La insuficiencia de órganos o el compromiso inmunitario deben haber sido evidentes previamente al ingreso hospitalario actual, y conforme a los siguientes criterios:

Hígado:

- Cirrosis diagnosticada por biopsia e hipertensión portal documentada; o episodios anteriores de sangrado gastrointestinal atribuidos a hipertensión portal; o episodios previos de fallo hepático, encefalopatía o coma.

Cardiovascular:

- Clase IV de la New York Heart Association.

Respiratorio:

- Enfermedad respiratoria crónica restrictiva, obstructiva, o vascular, con limitación severa al ejercicio, Ej/. Incapacidad para subir escaleras o realizar las tareas domésticas; o situación crónica documentada de hipoxemia, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar severa (> 40 mm Hg), o dependencia de respirador.

Renal:

- Enfermedad renal dependiente de diálisis crónica.

Compromiso inmunitario:

- El paciente ha recibido tratamiento que suprime la resistencia a la infección, p.ej., inmunosupresión, radiación, quimioterapia, altas dosis de esteroides recientes o en tratamiento a largo plazo; o
- El paciente tiene una enfermedad que está suficientemente avanzada como para suprimir la resistencia a la infección, p.ej., leucemia, linfoma o SIDA.

TABLA 5.6: Puntuación total del APACHE II (Suma de A + B + C)

Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)
Total de puntos APACHE II (A+B+C+D)			

TABLA 5.7: Interpretación de la puntuación del APACHE II

APACHE II y mortalidad hospitalaria (%)								
Puntuación	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	> 35
P. médicos	4	7	14	24	40	52	72	82
P. quirúrgicos	2	4	7	12	30	36	72	88

* Tablas adaptadas de Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;13:818-29.

De la suma de la puntuación de los tres grupos de parámetros medidos se puede pronosticar el riesgo de fallecimiento del paciente en el hospital. La diferencia de mortalidad estimada mediante APACHE II entre pacientes médicos y quirúrgicos es debida a que la afectación orgánica aguda es menos grave en los pacientes postoperados con baja puntuación, mientras que si la puntuación es alta, la probabilidad de muerte se equipara en ambos grupos.

5.1.6 - La puntuación del **APACHE III** ⁽⁹²⁾ es una modificación del APACHE II que apareció en 1991 en un formato informatizado y que consiste en 18 variables fisiológicas además de la valoración del estado de salud previo. Su fiabilidad ha sido comparada con la del APACHE II y otros índices similares, aunque su uso es limitado, ya que la ecuación requerida para calcular la predicción de la tasa de mortalidad no ha sido publicada y requiere la adquisición del paquete de software, previo pago al distribuidor, para poder utilizar este modelo predictivo.

5.1.7 - El **Simplified Acute Physiology Score (SAPS)** fue desarrollado en 1984 inicialmente con el fin de simplificar la complejidad y la cantidad de tiempo empleado en implementar el APACHE ⁽⁹³⁾. Al igual que APACHE II, el SAPS requiere la recolección de datos en las primeras 24 horas de estancia en UCI y fue diseñado siguiendo criterios y recomendaciones de un comité de expertos, que seleccionaron las variables, y su influencia relativa en el pronóstico, de una forma totalmente subjetiva.

5.1.8 - Posteriormente en 1993, estudiando una población de 13.512 pacientes ingresados de forma consecutiva en 137 Unidades de Cuidados Intensivos de 12 países (excluyendo pacientes quemados, coronarios o postoperados de cirugía cardíaca), y utilizando un análisis estadístico de regresión logística, se generó el sistema de medición de gravedad **SAPS II** ⁽⁹⁴⁾. Este análisis, permitió conocer la influencia que en el pronóstico vital tienen cada una de las 34 variables del APS, permitiendo rechazar aquellas que presentaron menor significación estadística en el análisis univariado, o bien no constataron una mejora en el ajuste en la ecuación de regresión logística, como por ejemplo, la frecuencia respiratoria o la cirrosis hepática. De manera, que la utilización de 12 variables fisiológicas, la edad, el tipo de ingreso en UCI (médico vs quirúrgico y cirugía urgente o electiva) y tres tipos de enfermedades previas que pudieran condicionar un desarrollo desfavorable del paciente (VIH, neoplasia avanzada metastásica u oncohematológica) se genera un nuevo sistema de valoración de la gravedad del paciente, denominado SAPS II.

Este sistema se caracterizaba por carecer de subjetividad, y presentar una buena correlación entre los resultados observados y los esperados, en cuanto a mortalidad hospitalaria, comprobándose una correlación lineal entre su puntuación y los resultados. Es decir, a mayor puntuación mayor mortalidad hospitalaria. No obstante, estudios posteriores evidenciaron que tales resultados en la predicción de la mortalidad no eran tan evidentes en diferentes subgrupos de pacientes, como por ejemplo, en pacientes sépticos⁽⁹⁵⁾, coronarios.^(96, 97) Además, igual que otros sistemas de medición de gravedad, está sujeto a variaciones interindividuales en la recogida de datos, interpretación de las variables y por tanto en la propia fiabilidad de los datos^(98,99). Ha sido menos utilizado que el APACHE II, y por lo tanto menos referenciado⁽¹⁰⁰⁾.

5.1.9 - El sistema de puntuación ***Simplified Acute Physiology Score en su tercera versión*** (SAPS 3) se basa en un gran estudio multicéntrico y multinacional que incluyó un total de 16.784 pacientes ingresados consecutivamente en 303 unidades de cuidados intensivos mayoritariamente europeas, cuyos objetivos fueron el desarrollo simultáneo de un índice para puntuar la gravedad de la enfermedad, y de un modelo probabilístico capaz de establecer un pronóstico de mortalidad hospitalaria en base a los datos disponibles al ingreso en UCI. La validación interna del modelo predictivo SAPS 3 se ha llevado a cabo en el seno del propio estudio, pero su validación externa en una muestra independiente está todavía pendiente^(101,102).

5.1.10 - Al mismo tiempo que se generaba el sistema APACHE II, *Lemeshow y colaboradores*⁽¹⁰³⁾ describían otro sistema de predicción para los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos: El ***Mortality Prediction Model*** (MPM), donde se asignaban valores a los parámetros con capacidad predictiva de mortalidad hospitalaria mediante regresión logística en una muestra de 755 pacientes de un único Hospital; su modificación posterior (MPM II) se basó en un estudio internacional con 12.610 pacientes y fue validado en otra muestra posterior de 6.514 pacientes⁽¹⁰⁴⁾. A diferencia de los indicadores previos. El MPM utiliza variables clínicas simples, obtenidas en el momento del ingreso (MPM₀) y a las 24 horas del mismo (MPM₂₄), además de la edad y el estado de salud previa. La realización de MPM seriada de forma diaria (MPM₂₄, MPM₄₈, MPM₇₂) permite discernir si la evolución del paciente es adecuada a las medidas terapéuticas aplicadas, de tal manera que un paciente que pese al tratamiento intensivo mantenga coeficientes de MPM elevados incrementa su probabilidad de fallecimiento de forma significativa^(105,106). No existen muchos trabajos que utilicen este sistema de predicción de resultados en Medicina Intensiva.

5.2. SISTEMAS DE EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD EN LOS PACIENTES SÉPTICOS EN SITUACIÓN DE FRACASO MULTIORGÁNICO

Los sistemas generales de valoración de la gravedad en pacientes críticos desarrollados anteriormente (APACHE, MPM, SAPS, etc.), aunque ampliamente aceptados y utilizados, no fueron pensados específicamente para pacientes sépticos en situación de fracaso multiorgánico (FMO), de ahí que se crearan sistemas específicos para su evaluación:

5.2.1 - El sistema de valoración **Sequential-related Organ Failure Assessment** (SOFA) fue diseñado para la valoración de la afectación multisistémica derivada de la agresión infecciosa⁽¹⁰⁷⁾. Es un sistema sencillo, que utiliza parámetros habituales en la práctica clínica diaria para identificar la disfunción o fracaso de los órganos como consecuencia de la sepsis. Fue creado para la valoración de las alteraciones fisiológicas como respuesta a la agresión, su aplicabilidad y subjetividad se ajustan adecuadamente a la evolución del paciente, hecho demostrado posteriormente en un estudio internacional multicéntrico con 1.449 pacientes^(108,109). Inicialmente fue diseñado como un “*descriptor*” de la evolución de la sepsis en el organismo, pero actualmente es aplicado frecuentemente como “*predictor*” evolutivo y de mortalidad⁽¹¹⁰⁾. Así, la mortalidad observada es directamente proporcional a la puntuación obtenida, desde un 8% con 2-3 puntos SOFA hasta prácticamente el 100% si se superan los 12 puntos.

Los órganos o sistemas valorados por el índice de SOFA son 6: aparato respiratorio, hemostasia, función hepática, sistema cardiovascular, sistema nervioso central y función renal. Todos los órganos son puntuados entre 0 y 4 en función de la variación respecto a la normalidad, considerándose disfunción cuando los valores obtenidos difieren escasamente de la normalidad (puntos 1-2), mientras que se considera fracaso orgánico (puntos 3-4) cuando la variación de la normalidad es significativa o se requieren medidas de soporte artificial mecánico o farmacológico para su control (**TABLA 5.8**). La aplicación evolutiva del score de SOFA permite hacer un seguimiento de la afectación orgánica del paciente y valorar la respuesta a las medidas terapéuticas aplicadas⁽¹¹¹⁾, del mismo modo la puntuación máxima en la escala SOFA, obtenida por un paciente durante su estancia en UCI, es reflejo de un deterioro funcional multiorgánico claramente relacionado con la mortalidad⁽¹¹²⁾. Recientemente, un estudio multicéntrico realizado en nuestro país concluye que los pacientes mayores de 60 años con un score SOFA superior a 9 durante más de cinco días tienen nula supervivencia⁽¹¹³⁾.

5.2.2 - En 1995 se llevó a cabo el desarrollo de un sistema de puntuación para cuantificar la gravedad del **Multiple Organ Dysfunction Score** (MODS) como un concepto dinámico y evolutivo, permitiendo la valoración de la gravedad de los pacientes críticos basada en la afectación orgánica derivada de la agresión ⁽¹¹⁴⁾. Es un sistema de puntuación que describe la disfunción orgánica utilizando variables fisiológicas objetivas en lugar de variables que miden la respuesta terapéutica frente a una función alterada (p.ej. creatinina sérica en lugar de necesidad de diálisis o la frecuencia cardíaca ajustada a la presión en lugar del uso de inótrópos) **(TABLA 5.9)**. Con esta metodología se cumplen dos objetivos: a) La puntuación MODS se centra en la alteración de diferentes procesos fisiológicos, más que en las intervenciones o soportes artificiales aplicados. b) Se disminuye la posibilidad de que el síndrome sea aplicado de forma diferente en función de las distintas prácticas aplicadas en cada centro.

Puede ser realizada de forma progresiva durante la estancia del paciente en Unidades de Cuidados Intensivos, permitiendo una visión evolutiva de la enfermedad y su repercusión sobre la fisiología en función de la respuesta al tratamiento y la capacidad de recuperación funcional del paciente. Los órganos y sistemas valorados por MODS son la función respiratoria, función renal, función hepática, sistema cardiovascular, hemostasia y estado neurológico, a los que se les asigna una puntuación entre 0 y 4 en función de la desviación respecto a la normalidad. El incremento de la puntuación se correlaciona con la mortalidad en la UCI como se desarrolla en la tabla siguiente.

Las ventajas que presenta este sistema es que la puntuación se relaciona desde el primer día de ingreso en la UCI con la mortalidad y con los costes, además demuestra que la mortalidad se correlaciona no solo con el número de órganos fracasados sino también con el grado de disfunción y demuestra que las anomalías precoces, así como los cambios que tienen lugar en la disfunción multiorgánica tras el ingreso, predicen el resultado. La principal limitación deriva del grupo de pacientes sobre los que se centró el estudio, que fueron solo postquirúrgicos.

TABLA 5.8: Índice de gravedad por disfunción de órganos SOFA

Parámetros	Puntuación				
	0	1	2	3	4
Respiratorio (PaO ₂ /FiO ₂)	≥ 400	< 400	< 300	<200+SR	<100+SR
Coagulación (recuento plaquetas/mm ³)	≥ 150.000	< 150.000	< 100.000	<50.000	<20.000
Hepático (Bilirrubina sérica(mg/dl))	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	> 12
Hemodinámica (TAM mmHg) o aminas ^a	TAM ≥ 70	TAM < 70	Dp <5 o Db	Dp >5 o NA ≤ 1	Dp >15 o NA > 1
Neurológico (escala de Glasgow) ^f	15	13-14	10-12	9-6	< 6
Renal (Creatinina sérica) ^b	< 1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 o < 500 ml de diuresis	> 5 o < 200 ml diuresis

(PaO₂/FiO₂): Presión parcial de O₂ / fracción de O₂; **TAM:** Tensión Arterial Media; aminas^a: administradas al menos durante 1 horas; Dp: Dopamina; **Db:** Dobutamina; **NA:** Noradrenalina; **SNC:** Sistema Nervioso Central; **GCS:** escala del Glasgow Coma Score. **Adaptado de Vicent JL, Mendoza A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM.** Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: result of a multicenter, prospective study. Crit Care Med 26; 1793-1800, 1998

TABLA 5.9: Puntuación del sistema de disfunción de órganos MODS

Órgano	Puntuación				
	0	1	2	3	4
Respiratorio (PaO ₂ /FiO ₂) ^a	> 300	226-300	151-225	76-150	< 75
Renal (Creatinina sérica) ^b	< 100	101-200	201-300	351-500	> 500
Hepático (Bilirrubina sérica) ^c	< 20	21-60	61-120	121-240	> 240
Cardiovascular (PAM) ^d	< 10	10,1-15	15,1-20	20,1-30	>30
Hematología (recuento de plaquetas) ^e	> 120	81-120	51-80	21-50	< 20
Neurológico (escala de Glasgow) ^f	15	13-14	10-12	7-9	< 6

a) La relación PaO₂/FiO₂ se calcula sin referencia al uso o modo de ventilación mecánica y sin referencia al uso o nivel de presión positiva al final de la espiración (PEEP). **b)** Concentración de creatinina sérica medida en µmol/L sin referencia al uso de diálisis. **c)** Concentración de bilirrubina sérica medida en µmol/L. **d)** (PAR): Presión arterial ajustada a frecuencia cardíaca; calculado como el producto de la frecuencia cardíaca (FC) por la relación: presión en aurícula derecha (presión venosa central) (PAD) y presión arterial media (PAM). $PAR = FC \times PAD / PAM$. **e)** Recuento de plaquetas medido como plaquetas/ml 10³. **f)** La escala de Glasgow será medida de forma conservadora (para el paciente sedado y relajado se asumirá función normal a no ser que exista evidencia de alteración). Datos tomados de Marsall JC, Coock DJ. Multiple Organ Dysfunction Score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995; 23: 1638-1652

TABLA 5.10: Puntuación del sistema MODS y su relación con la mortalidad

Puntuación MODS: Disfunción Orgánica Múltiple y Mortalidad	
Puntuación	Mortalidad (%)
0	0
1 - 4	1
5 - 8	3
9 - 12	25
13 - 16	50
17 - 20	75
> 20	100

5.2.3 - El **Logistic Organ Dysfunction System (LODS)** ⁽¹¹⁵⁾ es un método objetivo de valoración de la disfunción orgánica en los pacientes ingresados en UCI durante el primer día de estancia, donde se identifican tres niveles de disfunción para 6 sistemas de órganos distintos: neurológico, cardiovascular, renal, pulmonar, hematológico y hepático. En el cálculo de la puntuación, cada sistema únicamente recibe puntos por la variable que mayor puntuación tiene (el peor valor alcanzado), es decir, si la frecuencia cardíaca del paciente fuera 25 latidos por minuto (5 puntos LODS) y la tensión arterial sistólica fuera de 50 mmHg (3 puntos LODS), la puntuación correspondiente sería de 5 puntos y no de 8 puntos. Mediante el análisis estadístico de regresión logística, utilizando la puntuación obtenida, se puede obtener una probabilidad de muerte.

5.3. SISTEMAS ESPECIFICOS DE EVALUACIÓN SEGÚN PATOLOGÍA

Los sistemas específicos de evaluación según la patología, son índices diseñados y validados especialmente para la valoración y estratificación de pacientes con una determinada patología como son el infarto agudo de miocardio y sus complicaciones (clasificación de Killip), la pancreatitis aguda (Criterios de Ramson al ingreso y a las 48 horas), criterios de Child-Pugg para la cirrosis hepática, etc.



6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

6.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Los pacientes con sepsis grave son cada vez más numerosos y requieren un diagnóstico lo más precozmente posible, de ahí la importancia de encontrar parámetros bioquímicos que permitan su detección precoz. La identificación temprana de este grupo de pacientes puede reducir de manera significativa la mortalidad si la optimización del tratamiento se inicia en las 6 primeras horas ^(25,26). Por ello, es importante encontrar parámetros no solo clínicos, sino también objetivos, como son la determinación de índices de gravedad y parámetros analíticos, que permitan identificar tempranamente este grupo de pacientes. Además en la actualidad, está tomando cada vez mayor relevancia la valoración e interpretación de los marcadores de sepsis para la identificación de los pacientes con infecciones graves con el fin de monitorizar la evolución y optimizar la terapia antibiótica ^(1,7,11,12,24,25,26,75).

Nuestro estudio se basa en la determinación de niveles de IL-6, junto con parámetros analíticos habituales que se solicitan de forma rutinaria en los pacientes sépticos según la literatura actual, así como el cálculo de los índices de gravedad APACHE II y SOFA en aquellos pacientes que cumplen criterios de SIRS – sepsis con el fin de identificar aquellos pacientes con elevado riesgo vital, evaluar su pronóstico, probabilidad de desarrollar fracaso multiorgánico y su relación con la mortalidad.

6.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El conocimiento de los marcadores de inflamación y su relación con la infección actualmente es uno de los caminos para la identificar aquellos pacientes con infecciones severas con el fin de actuar de una manera precoz y eficiente para abortar la cadena de acontecimientos que pueden llevar a desarrollar el fracaso multiorgánico con el consiguiente aumento en la mortalidad.

En la búsqueda de las características ideales de un marcador de sepsis se deben incluir la alta sensibilidad y especificidad, ser de fácil manejo y tener un bajo coste ^(116,117). Además, debería ser capaz de indicar la gravedad y el pronóstico del paciente. El cumplimiento de la totalidad de estas características, hoy por hoy es una utopía, pero al menos debería identificar un estado biológico o predecir la presencia y severidad de un proceso o enfermedad.

6.3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Con el fin de identificar aquellos pacientes con alto riesgo vital que cumplen criterios de SIRS/sepsis, en sus diferentes grados de severidad, y dado que el SIRS está mediado por glicoproteínas (citoquinas), reactantes de fase aguda (PCR) y marcadores de perfusión (lactato). Se plantea la hipótesis que el análisis de estos marcadores, junto con la valoración de los índices de gravedad al ingreso y en su evolución durante los primeros siete días de estancia en UCI puede ser de utilidad con el fin de poner en marcha medidas terapéuticas adecuadas lo más precozmente posible. Del mismo modo, este estudio pretende analizar y establecer el valor pronóstico de mortalidad, desarrollo de fracaso multiorgánico y su relación con los niveles de IL-6.

6.4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Dado que los pacientes con sepsis grave son cada vez más numerosos, siendo una de las causas de morbi-mortalidad más importantes en pacientes hospitalizados y una de las principales causas de muerte en las Unidades de Cuidados Intensivos no coronarias ⁽¹⁾, considerando el shock séptico y el fracaso multiorgánico las manifestaciones más extremas del mismo y entendiendo el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) como el inicio del proceso donde se origina la activación de los distintos mecanismos inmunológicos de defensa ^(13,14). Se plantea como **objetivo principal** evaluar los niveles en plasma de IL-6 en los pacientes con SIRS, en la medida que esta actúa como citoquina proinflamatoria al inicio del proceso, con el fin de establecer si tiene valor diagnóstico de infección, pronóstico de mortalidad y si permite discriminar aquellos pacientes con elevado riesgo de desarrollo fracaso multiorgánico.

Los **objetivos secundarios** englobarían:

- Valoración de los cuestionarios de recogida de datos e índices de gravedad (APACHE II y SOFA) y sus variables en los pacientes ingresados durante el estudio en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Analizar las características sociodemográficas (edad y sexo), procedencia de ingreso en UCI, estancia media, grupo de pacientes y sus patologías más frecuentes.

- Analizar y conocer cuál el número de pacientes que ingresan en UCI con criterios de SIRS, su relación con la etiología infecciosa y el grado de severidad de la misma.
- Comparar los grupos de pacientes, analizar los resultados obtenidos en la recolección de datos y resultados analíticos en los pacientes que presentaban SIRS respecto a los que no, su relación con el origen médico o quirúrgico de la patología y su relación con la sepsis.
- Analizar y conocer la relación de los pacientes que ingresan en UCI con SIRS y su relación con el desarrollo de disfunción multiorgánica.
- Analizar los valores y comportamiento de la PCR respecto a la IL-6 como marcador de infección con el fin de evaluar si sus niveles son diagnósticos, pronósticos y si proporciona información sobre la evolución del paciente. Así como la relación con la IL-6 puesto que esta última es mediadora de la producción a nivel hepático de proteína C reactiva.
- Establecer si cifras elevadas de PCR presentan valor diagnóstico de sepsis y si permite evaluar la severidad de la infección.
- Analizar el comportamiento y la relación del lactato con el resto de marcadores e índices y su relación con el pronóstico de los pacientes con SIRS-Sepsis.
- Analizar las escalas de gravedad APACHE II y SOFA en los pacientes con SIRS/Sepsis con el fin de identificar si existe relación con la gravedad del paciente y su relación con los niveles de IL-6.
- Conocer y analizar la mortalidad intra-UCI y a los 28 días, su relación con la edad y el sexo, y la supervivencia en los pacientes con SIRS/Sepsis.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1. TIPO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN

Estudio observacional, prospectivo y longitudinal, con una cohorte de pacientes críticos procedente de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y Unidad de Reanimación posquirúrgica (REA) del Hospital Universitario Dr. Peset Alexandre de Valencia, que es un Hospital de 3^{er} nivel con cobertura asistencial a una población aproximada de 410.000 habitantes, sin cirugía cardíaca, cirugía torácica ni neurocirugía.

7.2. TIEMPO DE DESARROLLO

La duración del estudio se dividió en dos fases: Una fase de recolección de datos, con una duración de 24 meses (desde el 1 de Febrero de 2010 hasta el 31 de enero de 2012) y una fase de análisis de resultados con una duración de 6 meses. La duración total del estudio fue de 30 meses.

7.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN. EXCLUSIÓN

Después de obtener la aprobación del comité de ética institucional, y de los jefes de servicio de la UCI y análisis clínicos, se inició el reclutamiento de los pacientes, tras obtener el consentimiento informado por escrito por el paciente o familiares de primer grado.

7.3.1. Criterios de inclusión

Los pacientes fueron incluidos consecutivamente con 2 o más criterios de SIRS o sepsis. Se incluyeron los pacientes que por razón de su patología sea de etiología médica o en caso de postoperados de alto riesgo pudieran desarrollar a lo largo de su evolución SIRS o sepsis con una estancia igual o superior a 3 días. No hubo límite de edad para la inclusión de pacientes, siempre y cuando los pacientes fueran mayores de 18 años. Además, todos pacientes o familiares de primer grado, para ser incluidos en el estudio dieron su consentimiento por escrito antes de su inclusión, tras ser informados verbalmente y mediante las hojas de información diseñadas para este fin (**ANEXO IX**).

7.3.2. Criterios de exclusión

Se han excluido los pacientes con edad inferior a 18 años, aquellos pacientes con riesgo de muerte inminente (esperanza de vida al ingreso menos de 24 horas). De igual manera aquellos pacientes inmunodeprimidos (VIH, trasplantados, tratamiento crónico con corticoides, tratamiento quimioterápico activo, oncohematológicos), pacientes con neoplasia maligna, enfermedades autoinmunes, hepatitis aguda o crónica y mujeres embarazadas. Este grupo de pacientes puede cursar con cifras elevadas de IL-6 en plasma en ausencia de infección, pudiendo dar falsos positivos o bien magnificar la respuesta inflamatoria^(118,119,120,121,122,123). Además los pacientes en tratamiento crónico con corticoides, inmunomoduladores, quimioterapia activa y neoplasias malignas pueden tener alterada la respuesta inflamatoria y por tanto la cascada inflamatoria durante la sepsis^(124,125,126) por lo que también han quedado excluidos del estudio. Aunque en otras situaciones como los pacientes sometidos a cirugía o infecciones víricas, pueden presentar niveles de IL-6 elevadas, la magnitud de las mismas y su comportamiento en el tiempo es decreciente en los pacientes que no desarrollan sepsis⁽¹²⁷⁾, por lo que este grupo de pacientes no fue de entrada excluido.

7.4. TAMAÑO MUESTRAL

El cálculo del tamaño muestral se efectuó con una muestra de 63 pacientes una vez iniciado el estudio por comparación de dos medias de IL-6 al ingreso entre los pacientes que no desarrollaron SIRS (grupo control) y el experimental (los que desarrollaron SIRS) con una potencia del 80% y un nivel de significación del 5% ($p < 0,05$) mediante un test T-Student bilateral, obteniendo un total de 189 pacientes necesarios. El número total de pacientes incluidos en el estudio fue 203, número muy superior a la mayoría de los estudios publicados en la valoración de los marcadores precoces de SIRS / sepsis en la actualidad.

7.5. POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO. GRUPOS DE PACIENTES

En el estudio se ha dividido a los pacientes en tres grandes grupos constituidos por un grupo PM constituido por pacientes con patología médica aguda no coronaria (*neumonía, meningitis, infecciones urinaria, etc.*), un grupo PQ constituido por pacientes postoperados de alto riesgo con tres o más días de estancia en la UCI-REA (*colecistitis aguda, peritonitis secundaria, rotura aneurisma de aorta abdominal, etc.*), ambos corresponderían al grupo de casos.

Presentaríamos un tercer grupo de pacientes (grupo referencia) que incluirían aquellos pacientes postquirúrgicos de tromboendarterectomias carotideas que no reciban anestesia general y pacientes ingresados para implantación de marcapasos definitivo, pacientes con infarto agudo de miocardio no complicado, así como aquellos ingresados para la realización de estudios electrofisiológicos.

7.6. PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO

En el desarrollo de este estudio se han recopilado y analizado, de forma sistemática, los siguientes elementos: datos nominales, variables demográficas y variables clínicas. Se ha realizado la determinación al ingreso (durante las primeras 24 horas) de aquellas variables clínicas no modificables (edad, sexo) así como el resto de variable clínicas modificables y variables de laboratorio. Estas se analizaron al ingreso, tercer y al séptimo día de evolución. Los resultados de todas estas variables se recogieron en unas hojas confeccionadas al efecto, para posteriormente poder elaborar una base de datos (**ANEXO X**).

7.6.1. DATOS NOMINALES

Se recogieron los datos de filiación de cada paciente que comprende:

- Nombre y apellidos.
- Numero de historia clínica del hospital.

7.6.2. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Las variables demográficas analizadas son:

- Edad.
- Sexo.

7.6.3. VARIABLES CLÍNICAS

- Variables cualitativas:
 - Pacientes que desarrollan SIRS y no SIRS (grupo control o referencia).
 - Pacientes que desarrollan infección con los que no la desarrollan. SIRS de origen infeccioso (sepsis) y los que no lo son.
 - Grado de sepsis (sepsis leve, severa y shock séptico).
 - Pacientes que desarrollan síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO).
 - Pacientes que fallecieron durante la estancia en UCI (mortalidad intra-UCI).
 - Mortalidad a los 28 días.

- Variables cuantitativas:
 - Puntuación según escala Apache II.
 - Puntuación según escala SOFA.

7.6.4. VARIABLES ANALÍTICAS

- Proteína C reactiva (PCR).
- Lactato sérico.
- Interleukina 6 (IL-6).

7.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todas las variables recogidas se han analizado con paquete estadístico SPSS para Windows (<http://www.spss.com/es/>) con las versiones vigentes a lo largo del desarrollo del trabajo de investigación. Dado que la variable IL-6 tenía resultados en algunos pacientes con cifras muy elevadas (> 1000 pg/ml) (dispersión de valores) para poderla manejar mejor estadísticamente se logaritizó^(128,129).

Se ha efectuado un análisis descriptivo en el que las variables continuas se describen como media, siendo el intervalo de confianza del 95% para las variables de distribución normal, utilizando la mediana para aquellas variables que no siguen una distribución normal como la edad y el tiempo de estancia en UCI. Este

análisis incluye la edad, sexo, días de estancia en UCI, lugar de procedencia de ingreso, número de pacientes con criterios de SIRS, etiología del SIRS según sea de origen infeccioso o no, grado de sepsis, número de pacientes que desarrollaron SDMO, número de órganos disfuncionantes, mortalidad intra-UCI y a los 28 días, mortalidad expresada por diagnósticos.

La comparación de las variables cualitativas se ha realizado mediante tablas de contingencia, efectuándose la prueba de Chi cuadrado, expresándose como un valor absoluto, acompañado de su porcentaje. Se ha tomado el riesgo alfa con una $p < 0,05$ para concluir una relación estadísticamente significativa. Se han efectuado las comparaciones entre:

- Pacientes con SIRS de etiología infecciosa (sepsis)-no infecciosa y desarrollo de SDMO.
- Número de criterios de SIRS y desarrollo de SDMO.
- Grado de sepsis y desarrollo de SDMO.
- Edad y mortalidad en UCI en pacientes con SIRS.
- Edad y mortalidad en UCI en pacientes con sepsis.
- Sexo y mortalidad en UCI en pacientes con SIRS.
- Sexo y mortalidad en UCI en pacientes con sepsis.
- SIRS de origen infeccioso – no infeccioso y mortalidad en UCI.
- Número de criterios de SIRS y mortalidad en UCI.
- Comparación entre los pacientes con patología médica y quirúrgica en relación a la mortalidad en UCI.
- Se ha analizado en aquellos pacientes con SIRS de etiología infecciosa (sepsis) y el grado de sepsis (sepsis, sepsis grave, shock séptico), la relación existente entre el grado de sepsis y la mortalidad en UCI, así como el grado de sepsis y desarrollo de SDMO.
- Número de órganos disfuncionantes, comparando su relación con la mortalidad.

Para el cálculo de las diferencias estadísticas entre las variables cuantitativas (análisis bivariado) se ha utilizado el test de T-Student con su media y desviación estándar con el fin de determinar la asociación de las diferentes variables con la mortalidad, desarrollo de SIRS, sepsis, grado de la misma y desarrollo de SDMO. Las comparaciones se efectuaron al ingreso, tercer y séptimo día; excepto entre los pacientes que cumplieron criterios de SIRS y los que no (grupo control), pues este último grupo, dadas sus características, fueron dados de alta antes de cumplir el séptimo día de estancia en UCI.

Se ha efectuado un análisis de regresión logística (análisis multivariante) con el fin de determinar los factores relacionados con la mortalidad, desarrollo de sepsis y desarrollo de disfunción multiorgánica.

La comparación de la exactitud diagnóstica de los marcadores biológicos, que fueron estadísticamente significativos en el análisis multivariante, se ha efectuado mediante el análisis de curvas ROC en relación con la mortalidad y desarrollo de SDMO al ingreso, tercer y séptimo día, calculando el área bajo la curva y su error estándar. La evaluación diagnóstica y pronóstica de los marcadores se determinó mediante los índices de fiabilidad diagnóstica: sensibilidad y especificidad, para cada marcador biológico.

Con el fin de reafirmar la validez de significación de las variables independientes de las que se ha realizado las curvas ROC, se ha calculado el riesgo relativo (RR), y la razón de verosimilitud o Likelihood ratio (LR+).

Entre aquellas variables analíticas que han demostrado significación estadística en el análisis bivariado y aunque posteriormente en el análisis multivariante no fuesen variables independientes significativas, se ha realizado un análisis ANOVA de medidas repetidas a lo largo del tiempo de la evolución (Ingreso, tercer y séptimo día) para ver su comportamiento evolutivo y su significación si es que la tuviesen.

Se han efectuado correlaciones al ingreso, tercer y séptimo día mediante el test de Pearson o la Rho de Spearman entre las distintas variables de laboratorio y los distintos índices clínicos de gravedad (APACHE II y SOFA).

Por último, se ha efectuado el análisis de mortalidad y la curva de supervivencia a los 28 días.

7.8. RECOGIDA DE MUESTRAS Y PROCESAMIENTO

7.8.1. Interleukina 6 (IL-6)

Medición: La medición de la IL-6 se ha realizado mediante una técnica cuantitativa en suero, plasma EDTA o en plasma heparinizado, siendo la referencia el L2K6P2 (kits de 200 test). Siendo el principio del análisis INMULITE 2000 IL-6 un ensayo inmunométrico enzimático secuencial en fase sólida (ELISA) de quimioluminiscencia, donde sus valores de normalidad oscilan entre 0.0-9.7 pg/ml⁽¹³⁰⁾.

Recogida de muestras: Con el fin de evitar sesgos en el estudio durante la determinación de IL-6 en un mismo paciente en distintos días y distintos kits, se recogió una muestra de sangre al ingreso, al tercer día y al séptimo día de estancia en UCI-REA. Las cuales fueron centrifugadas a 3000 rpm durante 10 minutos en el momento de su recogida para aclarar las muestras lipemicas. Tras la centrifugación, el suero separado se almacenó y congelaron las muestras a una temperatura de -20º hasta completar la recolección del total de las muestras de un mismo paciente (al 1^{er}, 3^{er} y 7º día), un total de 3 tubos. Remitiendo personalmente estas muestras al laboratorio con su consiguiente código de identificación muestra / día, volante de solicitud y código estandarizado de laboratorio.

Dicho procedimiento tiene dos fines fundamentales:

a) *Calidad:* para disminuir al máximo la imprecisión día a día (ya que de esta manera el máximo número de muestras del paciente se realizan con el mismo lote de reactivo y con la misma calibración.

b) *Económico:* el poder agrupar el máximo número de muestras en el mismo inmunoanálisis abarata cada determinación, ya que el coste de calibradores y controles de calidad que hay que poner en cada serie analítica es el mismo si se determina una muestra que si se determinan cien.

En este sentido, cuando el resultado no es urgente y en especial para magnitudes realizadas en trabajos de investigación, que por motivos asistenciales o por plazos de entrega establecidos no condicionen una complicación añadida para el paciente y pueda esperarse a procesar las muestras, permite abaratar enormemente el precio de cada determinación. Además, disminuimos la imprecisión intraserial con lo cual las diferencias observadas pueden ser más significativas porque hay menos imprecisión analítica.

Volumen requerido: 3 cc de suero, en plasma EDTA (anticoagulante líquido) o en plasma heparinizado.

7.8.2. Proteína C Reactiva (PCR)

La **PCR** se ha incluido por considerarse clásicamente como parámetro “*gold Standard*”, siendo las infecciones bacterianas un estímulo potente que produce una rápida elevación en pocas horas, de manera que frente a un estímulo inflamatorio los valores de PCR aumentan en las primeras 6-8 horas y alcanzan su pico máximo a las 48 horas para descender rápidamente, con una vida media de eliminación que oscila entre las 4 y las 9 horas,⁽¹³¹⁾ **(FIGURA 3.5)** además actualmente se conoce que la IL-6 (marcador también analizado en este estudio) es el principal mediador que estimula la producción de PCR⁽⁶⁾ y por tanto, fuese esperable una relación entre ellas en el paciente con infección severa. A diferencia de la velocidad de sedimentación globular, la PCR se eleva más rápidamente en respuesta a los estímulos y sus concentraciones séricas disminuyen rápidamente cuando estos desaparecen. Además, no presenta diferencias por sexos ni sus valores se ven afectados por otras condiciones como la policitemia o la anemia, o la propia morfología eritrocitaria⁽¹³²⁾. Las concentraciones séricas de PCR en condiciones fisiológicas se encuentran con valores inferiores a 0,1-0,2 mg/dl, aunque pueden elevarse levemente (entre 0,2 y 1 mg/dl) en diversas situaciones como el tabaquismo. Insuficiencia renal, hipertensión arterial, enfermedad coronaria y/o enfermedad periodontal⁽¹³³⁾.

Medición: La medición de la PCR se ha realizado mediante análisis de reacción antígeno-anticuerpo entre la PCR de la muestra del paciente y un anticuerpo anti-PCR. Esta reacción crea una aglutinación de partículas que posteriormente mediante una técnica de turbimetría se cuantifica, donde sus valores de normalidad oscilan entre 0,1-0,2 mg/dl. Toda la técnica se encuentra automatizada mediante el equipo Architect 16000.

Recogida de muestras: 3 cc de suero, con tubo de gelosa sin EDTA ni heparinización.

7.8.3. Ácido láctico en suero (lactato sérico)

Dada la importancia del lactato sérico y de su aclaramiento en plasma como marcador de gravedad en pacientes crítico, sobre todo en pacientes que desarrollan shock séptico se ha incluido esta variable, siendo determinada mediante gasometría arterial con el analizador marca Radiometer AML-700 cuyos resultados se obtienen en minutos y sus valores de normalidad oscilan entre 0,5-2,2 mmol/L⁽¹³⁴⁾.

Medición: El análisis de lactato en el analizador Radiometer AML-700 mide la concentración de cantidad de sustancia lactato en la fracción plasmática de sangre arterial, venosa o capilar, cuyos valores de normalidad en adultos con temperatura corporal de 37º oscila entre 0,5–1,6 mmol/L. Niveles elevados de lactato se encuentran principalmente en condiciones de hipoxia como el shock, hipovolemia e insuficiencia ventricular izquierda, así como en otras condiciones asociadas a enfermedades como la diabetes mellitus descompensada con acidosis, neoplasias, fallo hepático, fármacos y tóxicos.

Existen factores que pueden alterar los resultados, debiendo analizar inmediatamente después de la extracción, ya que el lactato aumenta hasta un 70% en un plazo de 30 minutos a 25º como resultado de la glucólisis. Además existen determinadas sustancias que pueden incrementar o disminuir los niveles de esta: el ácido glicólico, hidroxiduro, aumenta los niveles de lactato, y el bromuro en concentraciones supratrapéuticas lo disminuyen. Otras sustancias frecuentemente usadas en la práctica clínica como el acetaldehído, paracetamol, acetilcisteína, ascorbato, dopamina, salicilatos y piruvato no interfieren significativamente en los resultados. Circunstancias que se han tenido en cuenta en este estudio.

Recogida de muestras: 2 cc de sangre arterial en tubo de gasometría.

7.9. COSTE ECONÓMICO

En este estudio la variable de laboratorio principal consiste en la determinación de la IL-6 cuyo coste económico, en el momento del estudio, por determinación era de 7,76 euros (23,28 euros por paciente), lo que supondría un coste económico global de 4725,84 euros. El resto de variables de laboratorio quedaría dentro de la determinación indicada de forma rutinaria según la literatura actual en la valoración y evolución del paciente con SIRS/Sepsis grave ingresado en la UCI o en la REA, siendo actualmente el precio de la determinación de cada PCR de 1,27 euros y del lactato sérico determinado en la gasometría arterial de 1,44 euros.

No existe soporte económico externo al estudio y no existen conflictos de interés respecto al mismo. La realización del procesamiento y análisis de las muestras quedan incluidos en el presupuesto económico del servicio de análisis clínico, obteniendo el consentimiento por escrito del jefe de servicio para la realización de este estudio.

7.10. PROCEDIMIENTO Y DESARROLLO DEL ESTUDIO

El Doctorando informó del objetivo y procedimientos de este estudio, preguntando al paciente o a un familiar de primer grado, en aquellos casos donde el enfermo no pueda estar en condiciones adecuadas para tomar una decisión, si estaba interesado en participar. Si estuviera interesado, se le solicitó por escrito el consentimiento informado y se le realizó una historia clínica, recogida de los datos clínicos y analíticos relevantes para el estudio, garantizándose el anonimato según la ley vigente actual. Entre las exploraciones complementarias se incluyeron la extracción de análisis de sangre durante las primeras 24 horas del ingreso, al tercer día y al séptimo día, con el fin de procesar y evaluar posteriormente los niveles de IL-6 y otros marcadores de inflamación.

Durante el ingreso en la UCI-REA se efectuó diariamente una valoración clínica, tratamientos y solicitud de pruebas complementarias necesarias según la evolución del enfermo con independencia de la participación o no dentro de este estudio. Se recogieron los datos relevantes en el estudio para su inclusión dentro de hojas de recogida de datos (índices de gravedad) estandarizadas que incluyen el APACHE II y el SOFA (**ANEXO XI y XII**).

7.11. PARTICIPACIÓN Y RETIRADA DEL ESTUDIO

La participación en este estudio fue voluntaria y el paciente tuvo derecho a retirarse de este estudio en cualquier momento sin ninguna pérdida de los beneficios a los que tiene derecho. Se informó a los pacientes y familiares que la retirada de este estudio, por cualquier razón, no afectaría a la calidad de la asistencia sanitaria.

7.12. CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

- TIC para adquisición, tratamiento, almacenamiento y salvaguarda de datos: Se aplicaron diversas tecnologías, técnicas de Información y Comunicación para la adquisición, tratamiento, almacenamiento y salvaguarda de los datos. Teniendo en cuenta que gran parte de los datos, por su naturaleza, están amparados por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, se aplicaron las medidas de seguridad estipuladas en el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de

desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y siguiendo las directrices de la Agencia de Protección de Datos (<https://www.agpd.es>) para los datos de carácter personal usados en investigación.

Se evitó la duplicidad de ficheros de datos usando un único repositorio central de datos, con soporte de sistema de gestión de base de datos, donde se separaron y anonimizaron los datos no privados (sexo, edad, datos antropomórficos, clínicos, etc.) mediante claves antisimétricas. Se garantizó la integridad y calidad de los datos mediante técnicas de firma de ficheros, códigos redundantes cíclicos (CRC) y reglas de integridad de bases de datos. Finalmente, se estableció la seguridad de los datos aplicando un control de usuarios por medio de la definición de perfiles, privilegios, técnicas de nombre y contraseña de usuarios autorizados.



8. RESULTADOS

8.1. DATOS DEMOGRÁFICOS

8.1.1. Edad

La edad de aparición osciló en el rango de 18 años a 85 años. Se ha calculado la mediana, dada la dispersión de la edad, obteniendo un valor de 65 años.

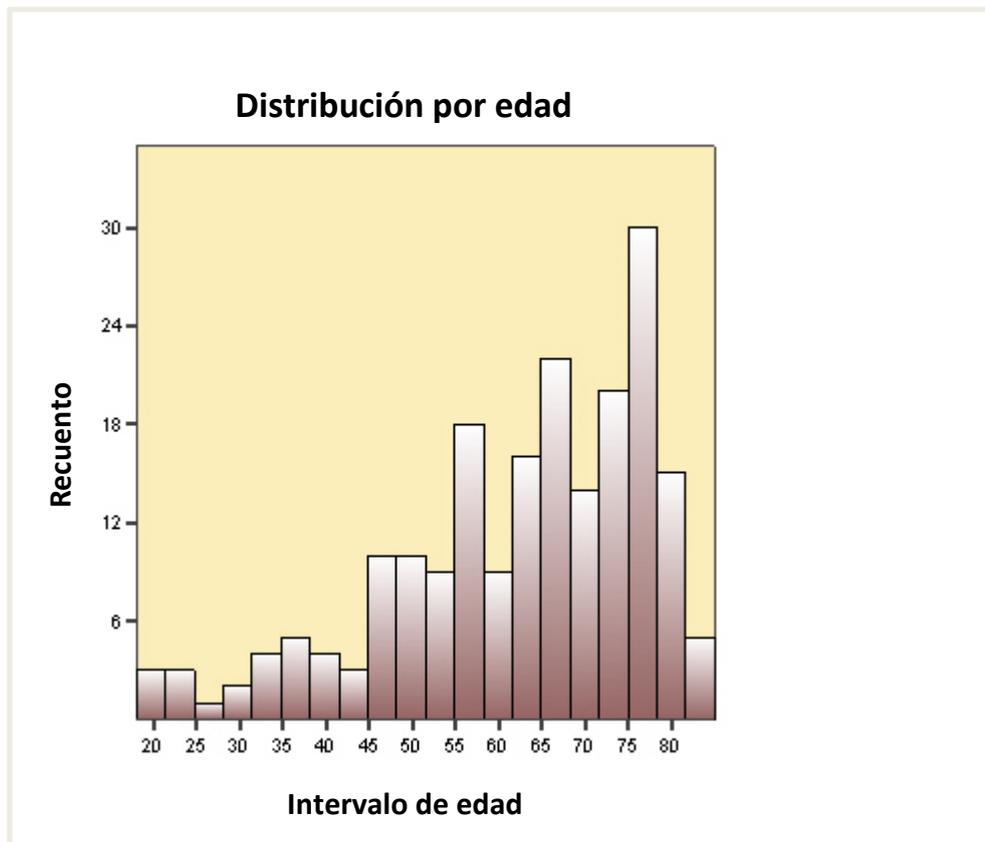


FIGURA 8.1: Distribución gráfica por edad

Total: 203; Mediana 65,00

Edad mínima 18 años y máxima 85 años

8.1.2. Sexo

En el grupo estudiado existe un predominio del sexo masculino con 130 pacientes (64%), frente a los pacientes del sexo femenino con un registro de 73 (36%).

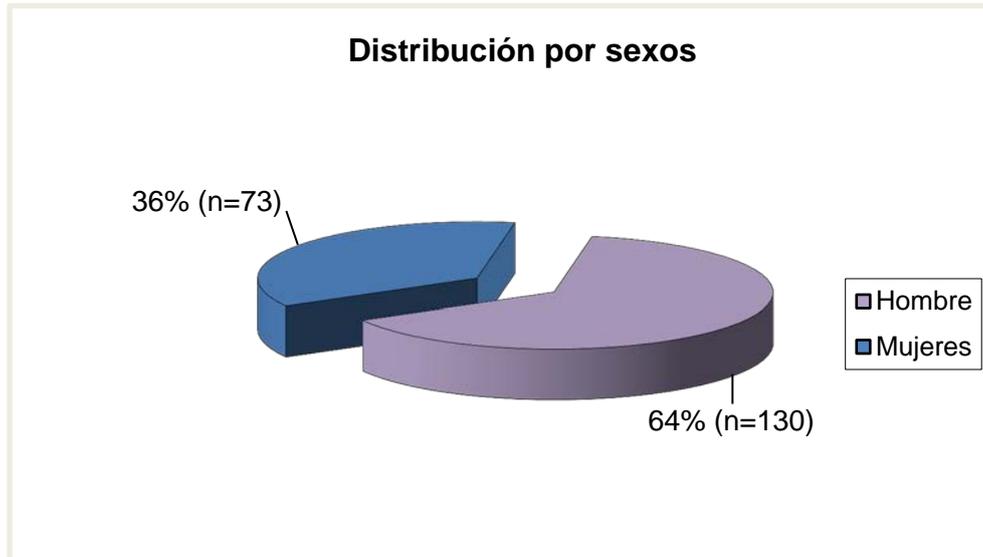


FIGURA 8.2: Distribución gráfica por sexos

8.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

8.2.1. Tamaño muestral

Estudio observacional prospectivo de cohortes con una muestra de 203 pacientes que ingresaron en la UCI con una estancia igual o superior a 3 días, siendo incorporados de forma consecutiva.

8.2.2. Días de estancia en UCI

La mediana de la estancia en UCI fueron 6,00 días, con un mínimo de 3 días y un máximo de 99 días.

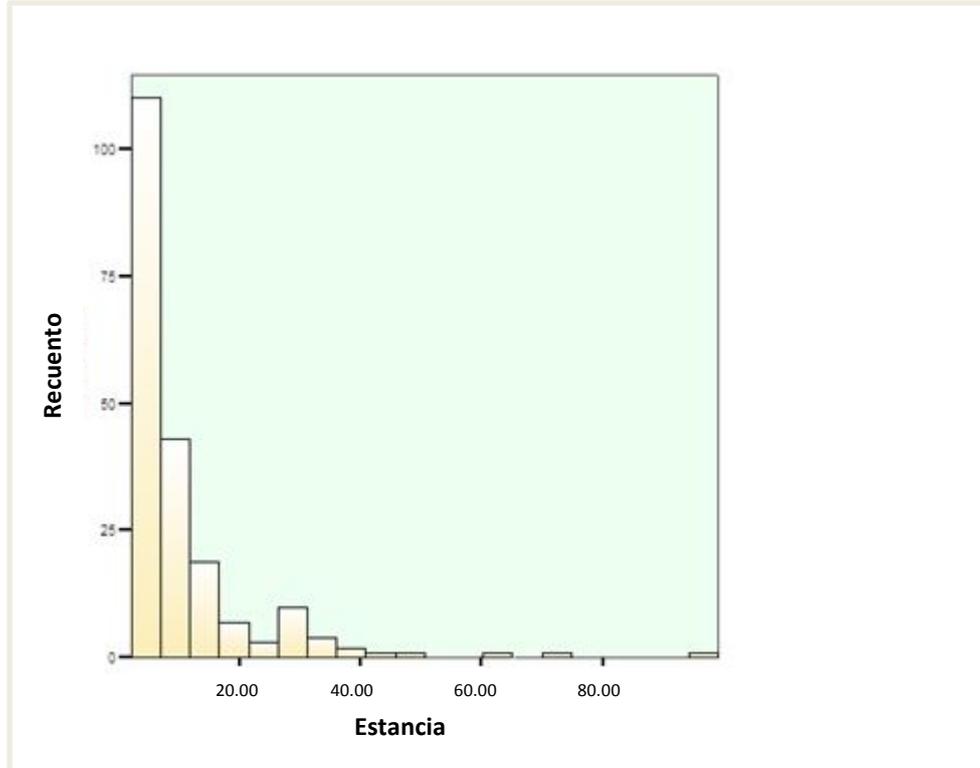


FIGURA 8.3: Representación gráfica de los días de estancia en UCI

8.2.3. Grupos de pacientes

El grupo de pacientes está constituido por 119 que presentaron patología médica (grupo PM) correspondiendo al 58,9%, de los cuales 99 pacientes presentaron criterios de SIRS (83,2%), mientras que 20 pacientes (16,8%) no los presentaron, siendo la patología más común en este grupo las neumonías (18,7%), pancreatitis aguda (3,4%), sepsis de origen abdominal (17,7%) y urológico (6,9%).

El grupo constituido por pacientes con patología quirúrgica fue de 84 (41,1%) de los cuales presentaron criterios de SIRS 64 pacientes (39,3%) y 19 no lo hicieron (48,7%) siendo la patología quirúrgica más común en estos pacientes: postoperatorios de cirugía general (10,8 %), postoperatorios de aneurismas de aorta abdominal rotos (1 %), postoperatorios de aneurismas programados (2 %).

El grupo control estaba constituido por pacientes del grupo PM (infartos de miocardio, bradiarritmias sintomáticas) y PQ (tromboendarectomias carotideas, implantación de marcapasos, estudios electrofisiológicos) que no cumplían criterios de SIRS, correspondiendo al 9,8% (20 pacientes) y 9,3% (19 pacientes) respectivamente, siendo el total de pacientes pertenecientes al grupo control de 39 (19,21 %).

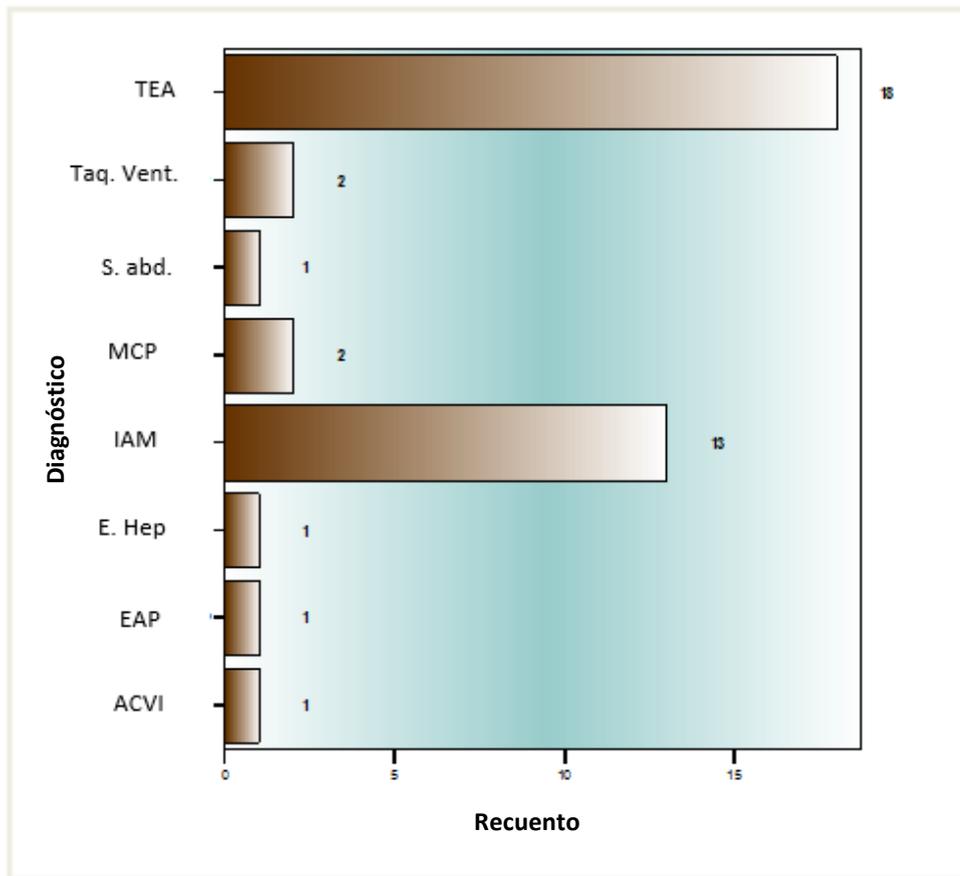


FIGURA 8.4: Representación gráfica de la etiología de los pacientes del grupo control. TEA: Tromboendarectomia carotidea, Taq. Vent: Taquicardia Ventricular, S.abd: Síndrome abdominal, MCP: Implantación de marcapasos, IAM: Infarto Agudo de Miocardio, E.Hep: Encefalopatía Hepatica; EAP: Edema Agudo de Pulmón, ACVI: Accidente cerebrovascular isquémico.

8.2.4. Procedencia de ingreso en la UCI

Del total de ingresos en la UCI 81 pacientes ingresaron desde el área de urgencias del Hospital (40%), 59 pacientes desde sala de Hospitalización (29%) y 63 pacientes (31%) desde quirófano.

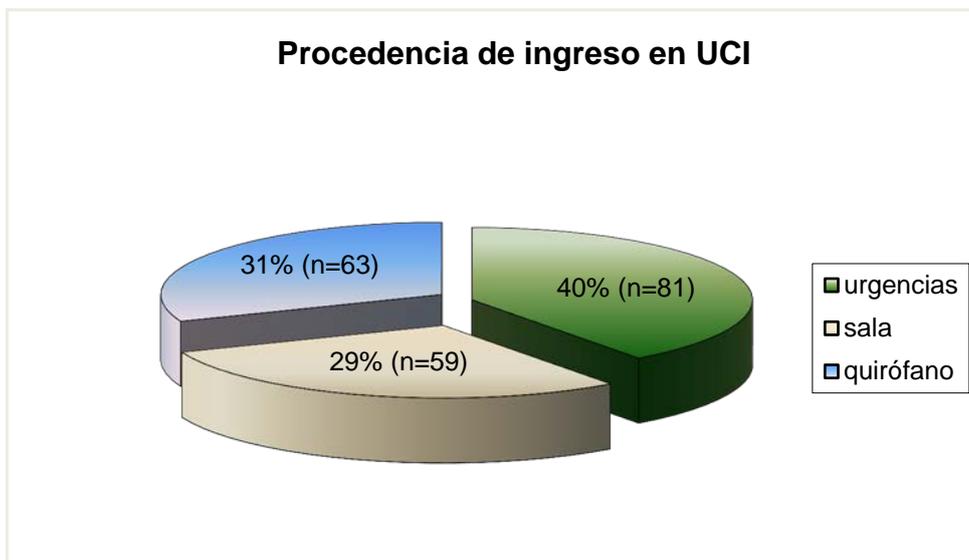


FIGURA 8.5: Representación gráfica por sectores de la procedencia de ingreso en la UCI

8.2.5. Número de pacientes que desarrollaron SIRS

De todos los pacientes ingresados en la UCI (203), cumplían criterios de SIRS 164 (80,8%) y 39 pacientes (19,2%) no lo desarrollaron, correspondiendo al grupo control. De los cuales 66 pacientes (32,5%) presentaban SIRS de etiología no infecciosa y 98 pacientes (48,3%) presentaron origen infeccioso (Sepsis).

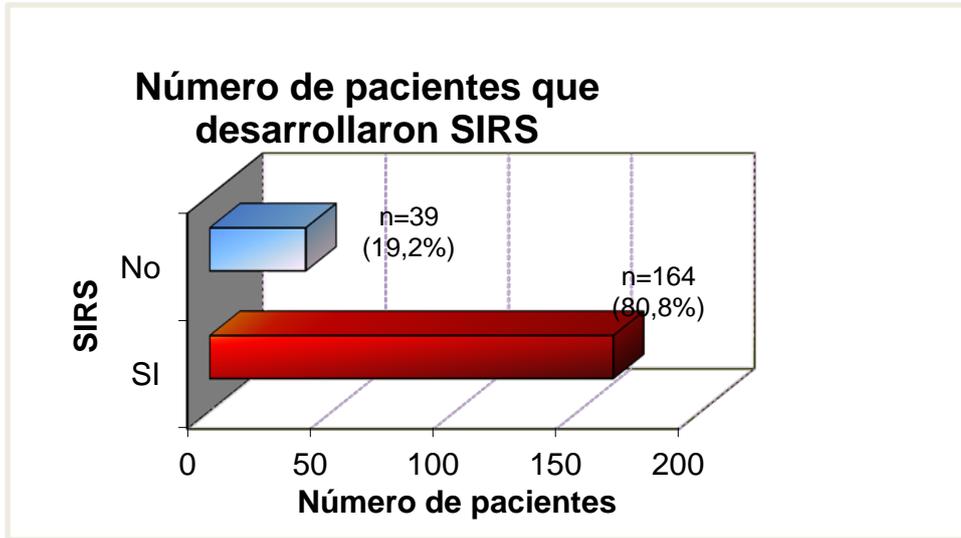


FIGURA 8.6: Representación gráfica entre pacientes con criterios de SIRS y no SIRS (GC)

8.2.6. Pacientes con SIRS de etiología infecciosa

De todos los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, cumplían criterios de SIRS 164 (80,8%), de los cuales desarrollaron sepsis 98 (48,3%) y 66 no lo desarrollaron (32,5%).

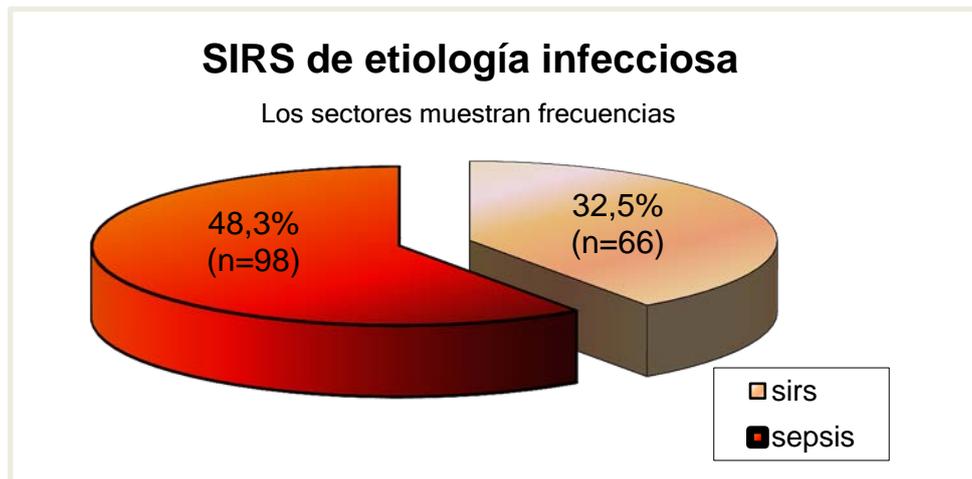


FIGURA 8.7: Porcentaje de pacientes con SIRS de etiología infecciosa (sepsis) y no infecciosa

8.2.7. Grado de sepsis

98 pacientes (48,3%) presentaban SIRS de etiología infecciosa (sepsis), de estos 6 pacientes (6,12%) presentaron sepsis, 38 pacientes (38,7%) sepsis severa y 54 pacientes shock séptico (55,1%).

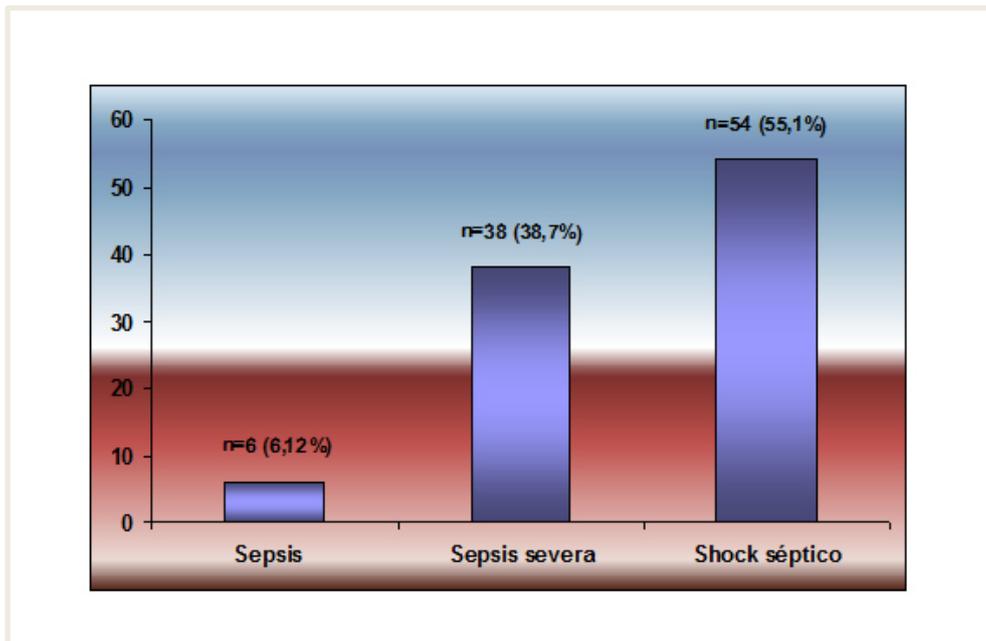


FIGURA 8.8: Representación gráfica del número de pacientes sépticos y su porcentaje según el grado de sepsis

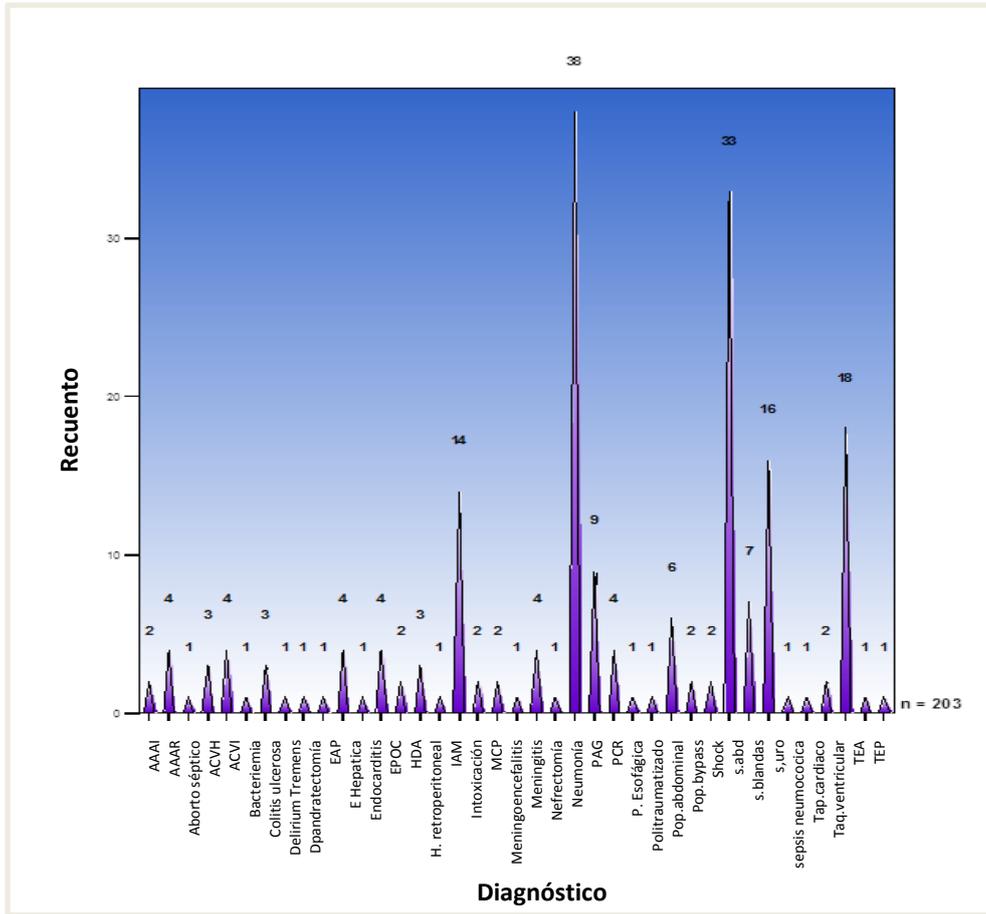


FIGURA 8.9: Representación gráfica de los diagnósticos de la totalidad de la muestra

AAAI: Aneurisma de Aorta Abdominal Intervenido de forma programada, **AAAR:** Aneurisma de Aorta Abdominal Roto intervenido de forma urgente, **ACVH:** Accidente Cerebrovascular Hemorrágico, **ACVI:** Accidente Cerebrovascular Isquémico, **D.pancreatectomía:** Duodenopancreatectomía cefálica, **EAP:** Edema Agudo de Pulmón, **E.Hepática:** Encefalopatía hepática, **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, **HDA:** Hemorragia Digestiva Alta, **IAM:** Infarto Agudo de Miocardio, **MCP:** Implantación de marcapasos, **PAG:** Pancreatitis Aguda Grave, **PCR:** Parada Cardio-Respiratoria, **P.Esofágica:** Perforación Esofágica, **Pop.abdominal:** Postoperatorio de cirugía abdominal, **S.abd:** Sepsis de origen abdominal, **S. blandas:** Sepsis de piel y partes blandas, **S.uro:** Sepsis de origen urológica, **Tap. Cardíaco:** Taponamiento cardíaco, **Taq. Ventricular:** Taquicardia ventricular, **TEA:** Tromboendarectomía carotídea, **TEP:** Tromboembolismo Pulmonar, **T.mesenterica:** Trombosis mesentérica.

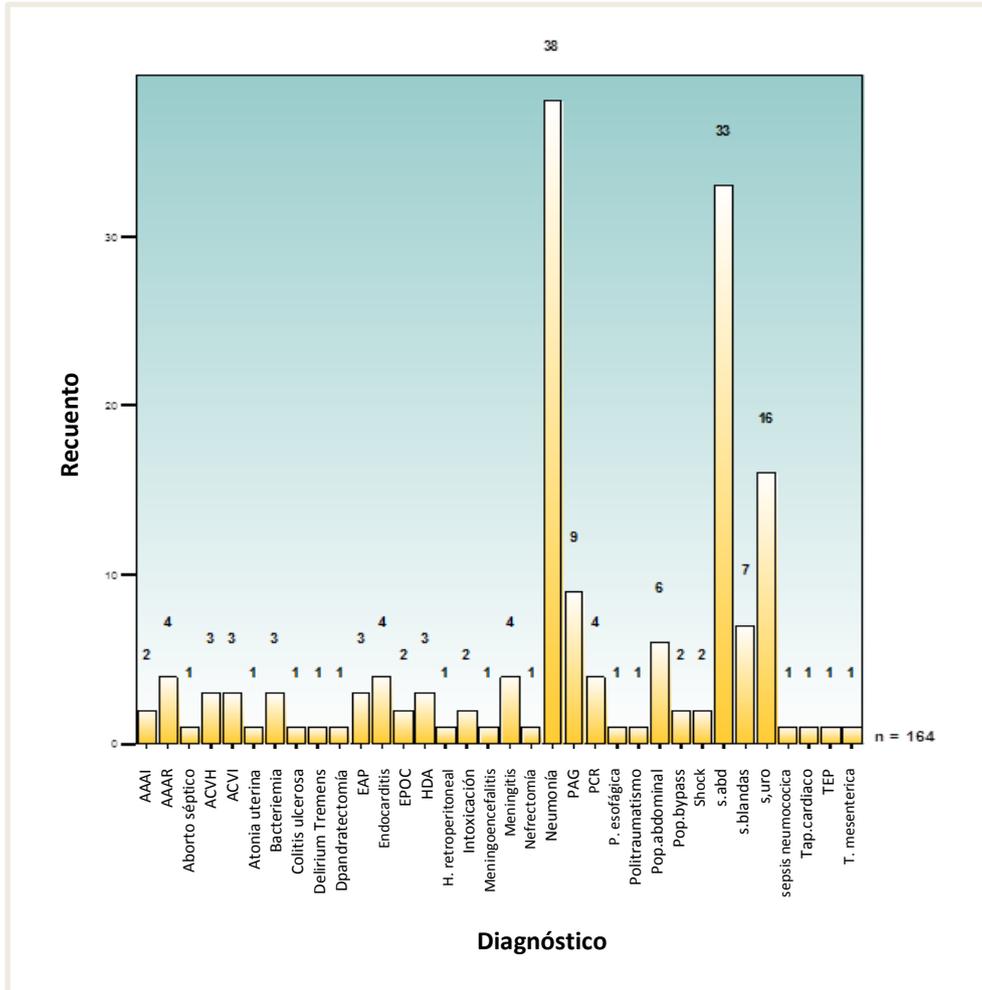


FIGURA 8.10: Representación gráfica de los diagnósticos de los pacientes con SIRS

AAAI: Aneurisma de Aorta Abdominal Intervenido de forma programada, **AAAR:** Aneurisma de Aorta Abdominal Roto intervenido de forma urgente, **ACVH:** Accidente Cerebrovascular Hemorrágico, **ACVI:** Accidente Cerebrovascular Isquémico, **EAP:** Edema Agudo de Pulmón, **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, **HDA:** Hemorragia Digestiva Alta, **PAG:** Pancreatitis Aguda Grave, **PCR:** Parada Cardio-Respiratoria, **Pop:** Postoperatorio, **S.abd:** Sepsis de origen abdominal, **S. blandas:** Sepsis de piel y partes blandas, **S.uro:** Sepsis de origen urológica, **Tap. Cardíaco:** Taponamiento cardíaco, **TEP:** Tromboembolismo Pulmonar.

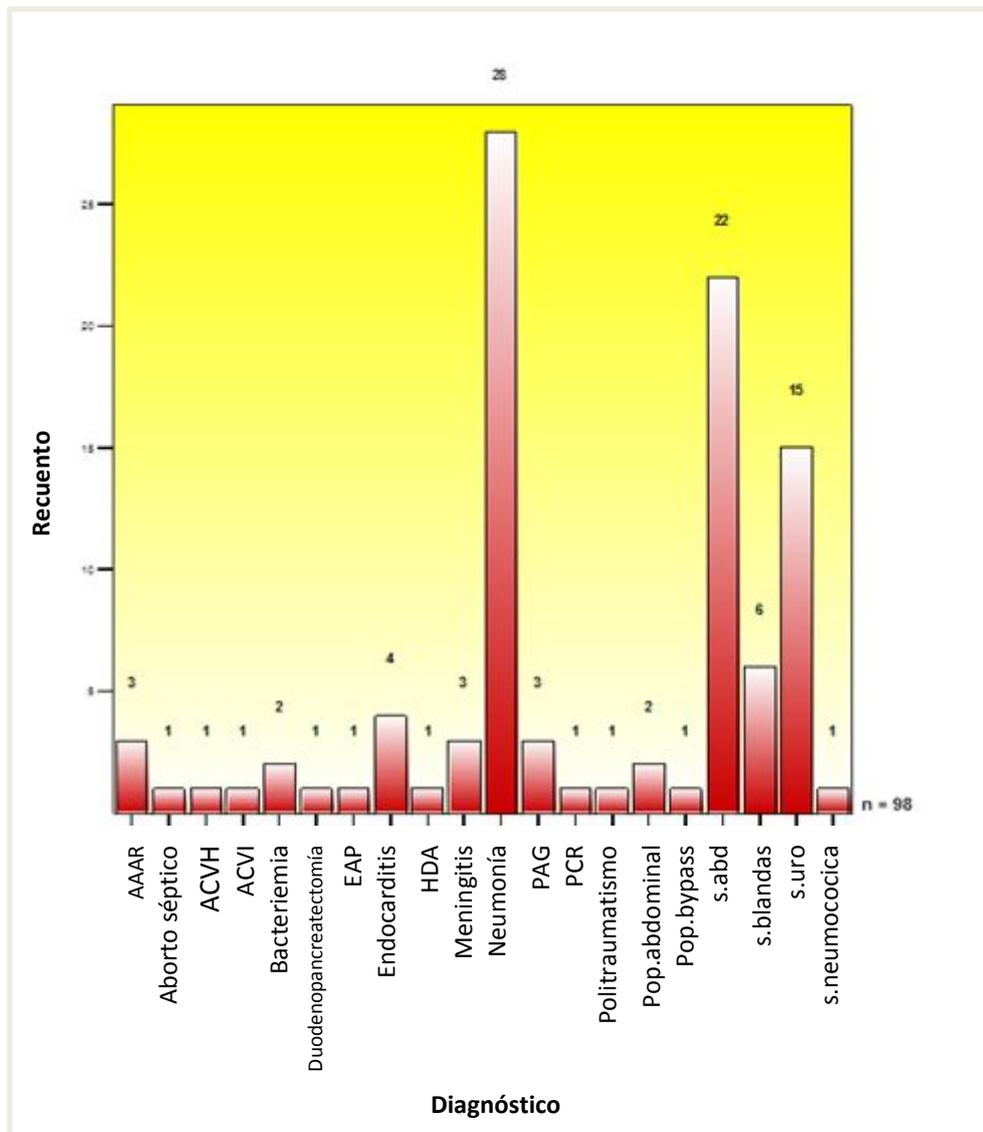


FIGURA 8.11: Representación gráfica de los diagnósticos de los pacientes con sepsis

AAAR: Aneurisma de aorta abdominal roto intervenido de forma urgente, **ACVH:** Accidente cerebrovascular hemorrágico, **ACVI:** Accidente cerebrovascular isquémico, **EAP:** Edema agudo de pulmón, **HDA:** Hemorragia digestiva alta **PAG:** Pancreatitis aguda grave, **PCR:** Parada cardiorrespiratoria, **Pop:** Postoperatorio, **S.abd:** Sepsis de origen abdominal, **S. blandas:** Sepsis de piel y partes blandas, **S.uro:** Sepsis de origen urológica.

8.2.8. Número de pacientes que desarrollaron SDMO

De todos los pacientes incluidos en el estudio (203) 80 pacientes (39,4%), cumplían criterios de disfunción multiorgánica.

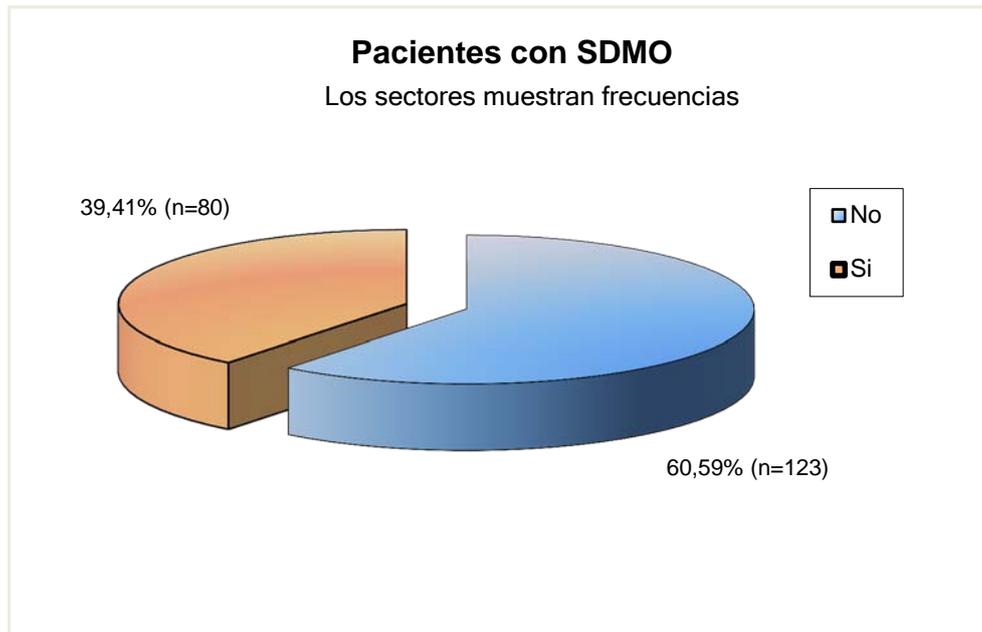


FIGURA 8.12: Representación gráfica por sectores de pacientes que desarrollaron SDMO

8.2.9. Número de pacientes con más de dos órganos disfuncionantes

Del total de pacientes incluidos en el estudio, 80 pacientes (39,4%) desarrollaron SDMO, y 27 (13,3%) tan solo desarrollaron disfunción de dos órganos y 53 pacientes presentaron disfunción más de dos órganos (26,1%).

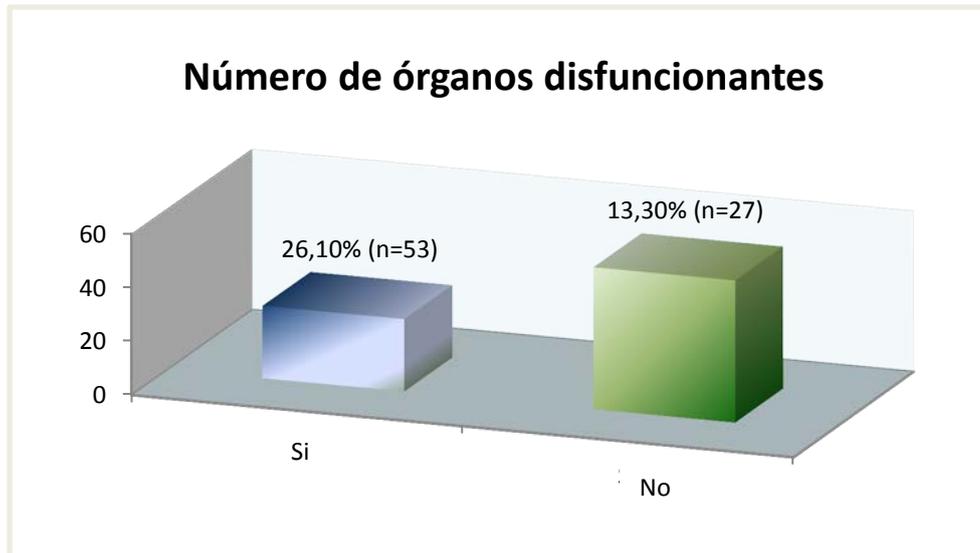


FIGURA 8.13: Número de pacientes con más de dos órganos disfuncionantes

8.2.10. Número de pacientes que fallecieron en la UCI

Del total de ingresos en la UCI (n=203) fallecieron 52 pacientes (26%) y sobrevivieron 151 pacientes (74%).

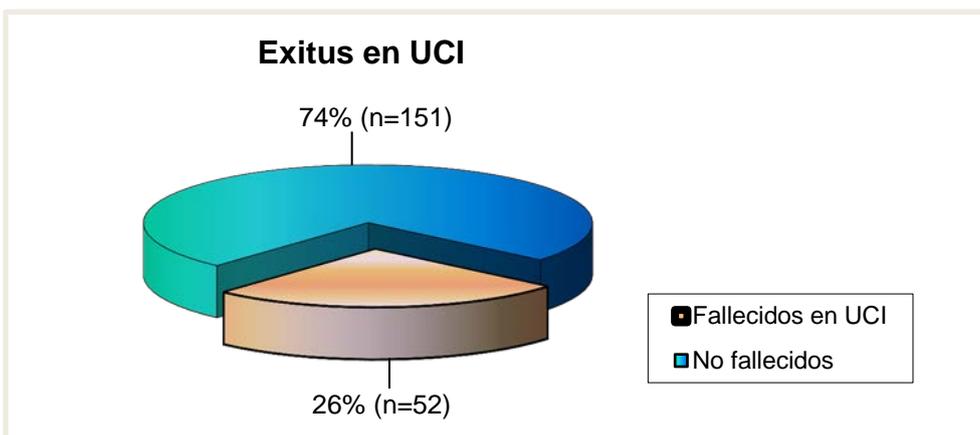


FIGURA 8.14: Distribución muestral de los pacientes fallecidos UCI

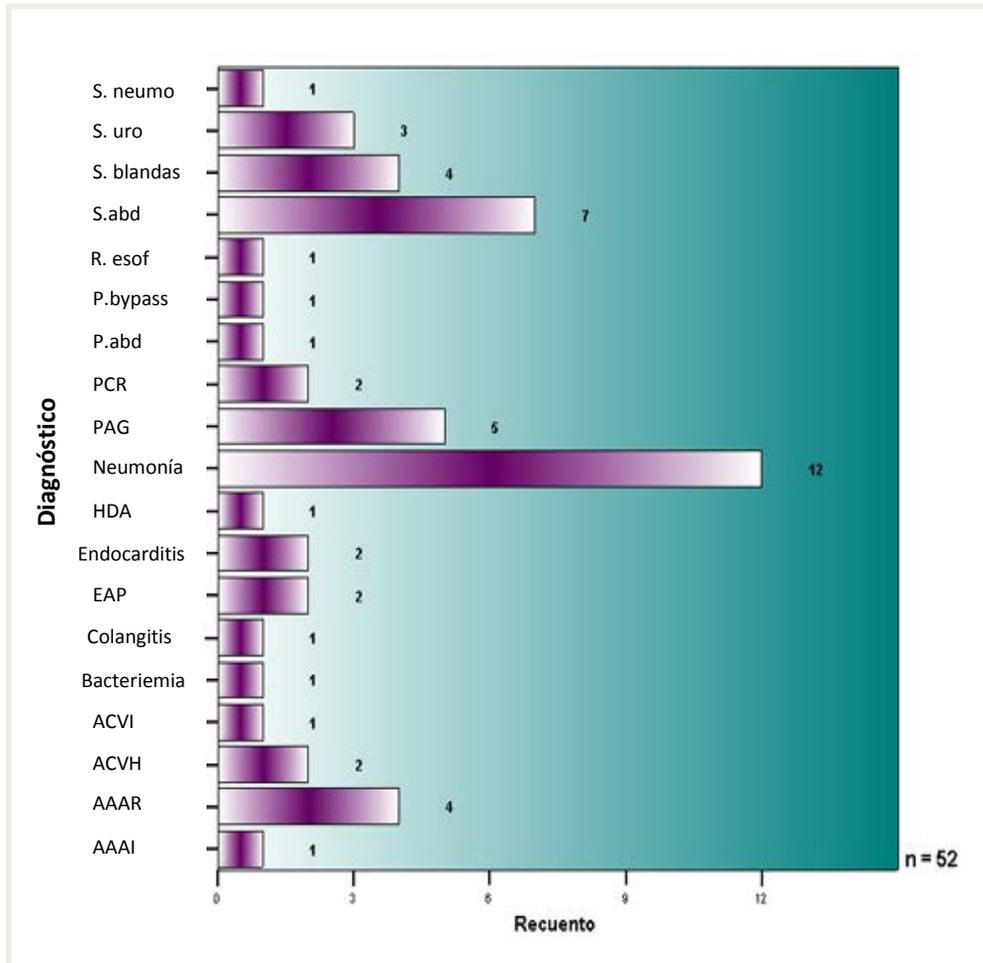


FIGURA 8.15: Representación gráfica de la mortalidad intra-UCI expresada por diagnósticos

S.neumo: Sepsis neumococica, **S.uro:** Sepsis de origen urológica, **S. blandas:** Sepsis de piel y partes blandas, **S.abd:** Sepsis de origen abdominal, **R.esof:** Rotura esofágica, **P.bypass:** Postoperatorio de by-pass aorto-femoral, **P.abd:** Postoperatorio de cirugía abdominal, **PCR:** Parada cardio-Respiratoria, **PAG:** Pancreatitis Aguda Grave, **HDA:** Hemorragia Digestiva Alta, **EAP:** Edema Agudo de Pulmón, **ACVI:** Accidente cerebrovascular isquémico, **ACVH:** Accidente cerebrovascular hemorrágico, **AAAR:** Aneurisma de aorta abdominal roto intervenido de forma urgente, **AAAI:** Aneurisma de aorta abdominal intervenido de forma programada.

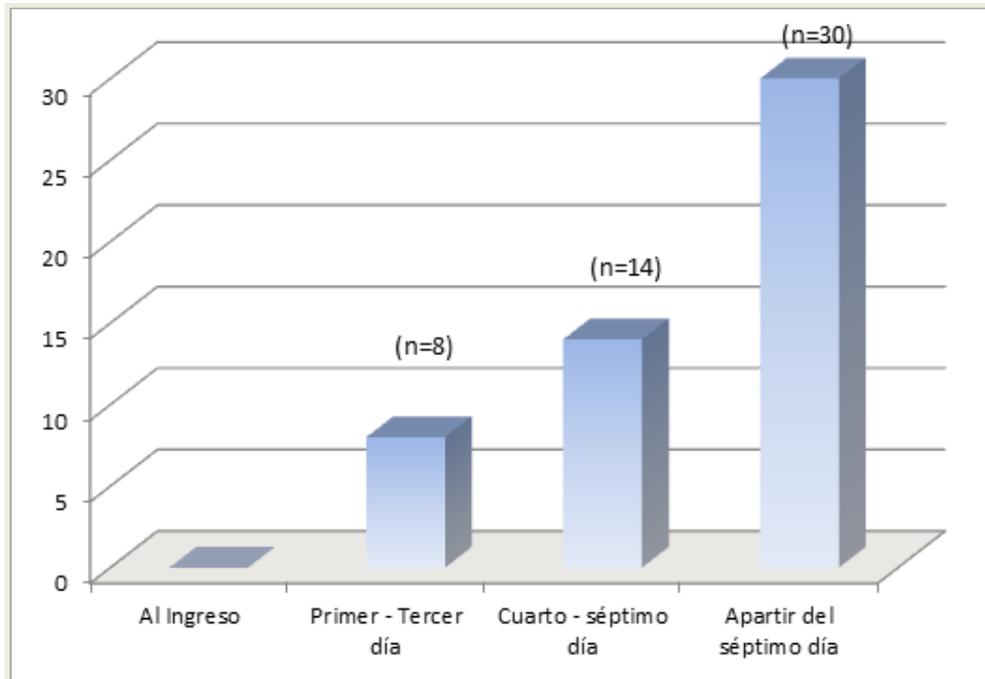


FIGURA 8.16: Representación gráfica de la mortalidad intra-UCI durante el periodo del estudio

8.3. COMPARACIÓN DE VARIABLES CUALITATIVAS (TABLAS DE CONTINGENCIA)

TABLA 8.1: Comparación etiológica del SIRS infeccioso-no infeccioso y desarrollo de SDMO

	No SDMO	Si SDMO	P
SIRS no infeccioso	52 (78,8%)	14 (21,2%)	< 0,001
Sepsis	32 (32,7%)	66 (67,3%)	

Test X²

TABLA 8.2: Comparación de número de criterios SIRS y desarrollo de SDMO

	No SDMO	Si SDMO	P
2 criterios SIRS	44 (91,7%)	4 (8,3%)	< 0,001
> 2 criterios SIRS	40 (34,5%)	76 (65,5%)	

Test X²

TABLA 8.3: Comparación entre el grado de sepsis y desarrollo de SDMO

	No SDMO	Si SDMO	P
Sepsis severa	21 (55,3%)	17 (44,7%)	< 0,001
Shock séptico	6 (11,1%)	48 (88,9%)	

Test X²

TABLA 8.4: Comparación entre la edad y mortalidad en UCI en pacientes con SIRS

	Vivos	Fallecidos	P
Menores de 65 años	58 (51,8%)	25 (48,1%)	0,392
Mayores de 65 años	54 (48,2%)	27 (51,9%)	

Test X²

TABLA 8.5: Comparación entre la edad y mortalidad en UCI en pacientes con sepsis

	Vivos	Fallecidos	P
Menores de 65 años	35 (57,4%)	20 (54,1%)	0,455
Mayores de 65 años	26 (42,6%)	17 (45,9%)	

Test X²

TABLA 8.6: Comparación entre el sexo y mortalidad en UCI en pacientes con SIRS

	Vivos	Fallecidos	P
Hombre	68 (68,7%)	31 (31,3%)	0,513
Mujer	44 (67,7%)	21 (32,3%)	

Test X²

TABLA 8.7: Comparación entre el sexo y mortalidad en UCI en pacientes con sepsis

	Vivos	Fallecidos	P
Hombre	32 (59,3%)	22 (40,7%)	0,321
Mujer	29 (65,9%)	15 (34,1%)	

Test X²

TABLA 8.8: Comparación etiológica del SIRS infeccioso - no infeccioso y mortalidad

	Vivos	Fallecidos	P
SIRS no infeccioso	51 (77,3%)	15 (22,7%)	< 0,05
Sepsis	61 (62,2%)	37 (37,8%)	

Test X²

TABLA 8.9: Comparación del número de criterios de SIRS y mortalidad en UCI

	Vivos	Fallecidos	P
2 criterios SIRS	44 (91,7%)	4 (8,3%)	< 0,001
> 2 criterios SIRS	68 (58,6%)	48 (41,4%)	

Test X²

TABLA 8.10: Grupo de pacientes con SIRS de etiología médica (grupo PM), quirúrgica (PQ) y relación con la mortalidad en UCI

	Vivos	Fallecidos	P
Grupo PM	67 (67,7%)	32 (32,3%)	0,513
Grupo PQ	44 (68,8%)	20 (31,3%)	

Test X²

TABLA 8.11: Comparación entre el grado de sepsis y mortalidad en UCI

	Vivos	Fallecidos	P
Sepsis severa	30 (78,9%)	8 (21,1%)	< 0,05
Shock séptico	26 (48,1%)	28 (51,9%)	

Test X²

TABLA 8.12: Comparación entre el SDMO y la mortalidad en UCI

	Vivos	Fallecidos	P
SDMO	36 (45%)	44 (55%)	< 0,001
No SDMO	76 (90,5%)	8 (9,5%)	

Test X²

TABLA 8.13: Comparación entre el número de órganos disfuncionantes (SDMO) y mortalidad en UCI

	Vivos	Fallecidos	P
2 órganos	18 (66,7%)	9 (33,3%)	< 0,005
> 2 órganos	18 (34%)	35 (66%)	

Test X²

La comparación de los diferentes grupos analizados mediante los porcentajes y su representación en tablas de contingencia permiten concluir que los pacientes con SIRS, cuyo origen era infeccioso (sepsis) desarrollaron más frecuentemente fracaso multiorgánico (**TABLA 8.1**), del mismo modo se ha constatado una asociación estadísticamente significativa entre aquellos pacientes que presentaban más de dos criterios de SIRS y el desarrollo de SDMO (**TABLA 8.2**).

En el análisis de la relación entre la gravedad de la sepsis (sepsis severa y shock séptico) y el desarrollo de fracaso multiorgánico se evidencia una asociación entre los pacientes más graves (shock séptico) y el desarrollo de SDMO con una clara significación estadística (**TABLA 8.3**).

En el análisis de la asociación entre la mortalidad y la edad (mayor de 65 años) en los pacientes que presentan criterios de SIRS (**TABLA 8.4**) y sepsis (**TABLA 8.5**) no se ha constatado relación significativa, aunque se puede evidenciar un discreto incremento del número de fallecidos con más de 65 años. Del mismo modo, no se ha encontrado relación entre la mortalidad y el sexo, tanto en el grupo de pacientes que cumplen criterios de SIRS (**TABLA 8.6**) como en los que presentan sepsis (**TABLA 8.7**).

En el análisis de los pacientes que ingresaron en la UCI con criterios de SIRS de origen no infeccioso, respecto a los que el SIRS estaba mediado por etiología infecciosa (sepsis), (**TABLA 8.8**) puso de manifiesto un mayor número de pacientes fallecidos en el grupo cuya etiología era infecciosa. Del mismo modo, encontramos una asociación estadísticamente significativa respecto al número de criterios de SIRS y la mayor mortalidad intra-UCI (**TABLA 8.9**).

En el análisis de independencia entre los grupos de pacientes cuyo SIRS era de etiología médica respecto a los de origen quirúrgico y su relación con la mortalidad en UCI no se ha encontrado significación estadística y por tanto que estos resultados sean consecuencia del azar y extrapolables a la población general (**TABLA 8.10**).

La comparación del grado de sepsis y la mortalidad entre los pacientes con sepsis severa y shock séptico revela que fallecen más pacientes con cuadros infecciosos más graves (shock séptico) **(TABLA 8.11)**. Del mismo modo, el análisis de la relación entre los pacientes con disfunción multiorgánica y la mortalidad revela que el grupo de pacientes con SDMO fallecen más **(TABLA 8.12)**. Además, aquellos pacientes en que tuvieron fracaso de dos o más órganos fue el grupo que más falleció **(TABLA 8.13)**.

8.4. ANÁLISIS BIVARIADO

TABLA 8.14: Comparación de variables cuantitativas entre pacientes que desarrollan SIRS y los que no (grupo control)

	Ingreso			Día 3		
	SIRS (n=164)	grupo control (n=39)	P	SIRS (n = 164)	grupo control (n=39)	P
SOFA	7,4% ± 3,2	1,69 ± 2,1	<0,001	6,3 ± 3,6	1,2 ± 1,5	<0,001
PCR	235 ± 114	33 ± 60,3	<0,001	218 ± 113	25,5 ± 42,9	<0,001
IL-6 Log	5,1 ± 1,6	2,4 ± 1,2	<0,001	4,3 ± 1,5	2,3 ± 0,96	<0,001
Lactato	2,9 ± 3	0,85 ± 0,28	<0,001	1,76 ± 1,77	0,75 ± 0,20	<0,001
APACHE II	16,4 ± 6,3	6,6 ± 3,3	<0,001	5,59 ± 6,3	5,59 ± 2,47	<0,001

Test T Student. (Media y desviación estándar).

Tal y como se ve; tan solo se hizo al ingreso y al 3^{er} día, porque la mayoría de los pacientes que no desarrollaron SIRS habían sido dados de alta de la UCI. En el análisis, se evidencia que los pacientes que desarrollaron SIRS, tienen todas las variables mucho más elevadas que los pacientes que no desarrollaron SIRS, con diferencias estadísticamente significativas.

TABLA 8.15: Comparación de variables cuantitativas en pacientes con SIRS entre pacientes quirúrgicos y pacientes médicos

	Ingreso			Día 3			Día 7		
	PM (n = 99)	PQ (n = 64)	P	PM (n = 99)	PQ (n = 64)	P	PM (n = 60)	PQ (n = 35)	P
SOFA	7,8 ± 3,4	6,7 ± 2,9	0,03	6,6 ± 3,6	5,8 ± 3,6	0,17	5,5 ± 3,2	6,2 ± 3,9	0,38
PCR	246,9±128,1	218,3±88,2	0,10	209,2±115,4	231,8±109,6	0,21	128,2±105,9	172,2±104,8	0,05
IL-6 Log	4,8 ± 1,6	5,5 ± 1,5	0,009	4±1,06	4,7±1,4	0,006	3,5 ± 1,3	4,3 ± 1,4	0,006
Lactato	3 ± 3,2	2,8 ± 2,8	0,76	1,8± 2	1,7 ± 1,2	0,76	1,3 ± 1,8	2 ± 1,8	0,08
APACHE II	17,9±6,4	13,9 ± 5,4	<0,001	13,5± 6,8	11,9± 5,4	0,09	12,4± 6,4	11,8 ± 6,4	0,65

Test T Student. (Media y desviación estándar)

Los pacientes quirúrgicos presentaron una IL-6 mayor que los pacientes con patología médica con diferencias estadísticamente significativas tanto al ingreso, tercer y séptimo día. El SOFA y el APACHE II fueron significativos al ingreso pero no al tercer y séptimo día. La PCR tan solo presentó resultados estadísticamente significativos al séptimo día.

TABLA 8.16: Comparación de variables cuantitativas entre pacientes con SIRS sin infección y pacientes con sepsis

	Ingreso			Dia 3			Dia 7		
	SIRS (n = 66)	Sepsis (n = 98)	P	SIRS (n = 66)	Sepsis (n = 98)	P	SIRS (n = 30)	Sepsis (n = 66)	P
SOFA	5,9 ± 2,9	8,4 ± 3,1	< 0,001	4,9 ± 3,1	7,2 ± 3,6	<0,001	4,9 ± 3,3	6,1 ± 3,5	0,10
PCR	198±94,3	260,7±119,8	< 0,001	182,5±93,8	242,2±118,7	<0,001	125,6± 90	151,6±90	0,26
IL-6 Log	4,8 ± 1,4	5,3 ± 1,7	0,05	4,04±1,31	4,47±1,7	0,07	3,6 ± 1,48	3,9 ± 1,37	0,26
Lactato	2,6 ± 3	3,1 ± 3,1	0,34	1,46± 1,48	1,97 ± 1,92	0,07	1,35 ± 1,49	1,68± 2,2	0,45
APACHE II	15,2± 6,1	17,1 ± 6,3	0,05	11,6 ± 5,9	13,7± 6,5	0,03	11,7± 7,1	12,5 ± 5,8	0,58

Test T Student. (Media y desviación estándar).

Taly como se observa, la IL-6 no obtuvo diferencias significativas entre los pacientes que desarrollaron SIRS de origen infeccioso (sépticos) y los que desarrollaron SIRS de origen no infeccioso. Estas diferencias si fueron significativas en el SOFA y en la PCR al ingreso y al tercer día. El APACHE II tan solo presentó diferencias significativas al tercer día, aunque al ingreso fue mayor en pacientes con sepsis.

TABLA 8.17: Comparación de variables cuantitativas según el grado de sepsis (sepsis grave – shock séptico) en pacientes con SIRS

	Ingreso			Día 3			Día 7		
	Sepsis grave (n = 38)	Shock séptico (n = 54)	P	Sepsis grave (n = 38)	Shock séptico (n = 54)	P	Sepsis grave (n = 24)	Shock séptico (n = 39)	P
SOFA	6,9 ± 2,5	9,6 ± 2,9	<0,001	5,7 ± 3,2	8,5 ± 3,5	<0,001	5 ± 3,4	6,8 ± 3,5	0,06
PCR	239,8±104,4	183,3±128,7	0,08	225±121,3	262,6±112,5	0,13	159±117,4	140,2±105,5	0,51
IL-6 Log	5 ± 1,6	5,7 ± 1,7	0,04	4,1±1,5	4,8±1,8	0,09	4 ± 1,6	3,8 ± 1,2	0,72
Lactato	2,6 ± 2,7	3,6 ± 3,4	0,14	1,4 ± 1,5	2,3 ± 2,1	0,03	1,59 ± 2,2	1,78 ± 2,3	0,075
APACHE II	14,4 ± 5,4	19,4 ± 6,2	<0,001	11,3 ± 6,8	15,8 ± 6,2	0,001	11,5 ± 6,1	13,1 ± 5,8	0,30

Test T Student. (Media y desviación estándar)

La IL-6 obtuvo diferencia pero poco significativas al ingreso, pero ninguna diferencia al tercer y al séptimo día. Resultados similares se obtuvieron con el SOFA y el APACHE II. La PCR no presentó ninguna significación estadística. El lactato únicamente presentó significación al tercer día.

TABLA 8.18: Comparación de variables cuantitativas entre pacientes con SIRS que desarrollaron SDMO y los que no

	Ingreso			Día 3			Día 7		
	SDMO (n = 80)	No SDMO (n = 84)	P	SDMO (n = 80)	No SDMO (n = 84)	P	SDMO (n = 54)	No SDMO (n = 42)	P
SOFA	9,4 ± 2,7	5,4 ± 2,4	< 0,001	8,6 ± 3,3	4 ± 2,2	<0,001	7,5 ± 3,4	3,5 ± 1,9	<0,001
PCR	264±126,8	208,3±93,3	0,002	249,6±114,9	188,3±103,2	<0,001	158,1±116,8	124,7±91,1	0,11
IL-6 Log	5,6 ± 1,8	4,7 ± 1,3	0,001	4,8±1,8	3,7±1,1	0,07	4,2 ± 1,5	3,3 ± 1	<0,001
Lactato	3,7 ± 3,4	2,2 ± 2,5	0,002	2,36± 2,15	1,17 ± 0,98	0,07	2 ± 2,5	0,93± 0,37	0,002
APACHE II	19,3± 5,8	13,6 ± 5,5	< 0,001	16,2 ± 6,2	9,7± 4,7	0,03	14,6±6	9,2 ± 5,3	<0,001

Test T Student. (Media y desviación estándar)

Tal y como se observa, los pacientes que desarrollaron SDMO tuvieron un SOFA mayor que no lo desarrollaron, así como la PCR al ingreso y al tercer día y el APACHE II al primer, tercer y al séptimo día. La IL-6 sí que presentó diferencias estadísticamente significativas al ingreso y 7º día al igual que el Lactato.

TABLA 8.19: Comparación de variables cuantitativas en pacientes con SIRS en relación con la mortalidad (entre vivos y fallecidos)

	Ingreso			Dia 3			Dia 7		
	Vivos (n = 112)	Fallecidos (n = 52)	P	Vivos (n = 112)	Fallecidos (n = 52)	P	Vivos (n = 64)	Fallecidos (n = 32)	P
SOFA	6,6 ± 2,9	9,1 ± 3,2	<0,001	5 ± 2,8	9,1 ± 3,6	<0,001	4,5 ± 2,8	8,1 ± 3,5	<0,001
PCR	245±117	216 ± 105	0,13	204 ± 114	248 ± 104,1	0,02	112,1 ± 89	206,7± 113,5	<0,001
IL-6 Log	4,8 ± 1,4	5,8 ± 1,7	<0,001	3,6 ± 1,2	5,6 ± 1,4	<0,001	3,3 ± 1,2	4,8 ± 1,2	<0,001
Lactato	2,4 ± 2,4	4,07 ± 3,9	<0,007	1,16± 0,53	3 ± 2,6	<0,001	1,04 ± 0,4	2,6 ± 3,2	<0,003
APACHE II	14,6 ±5,8	20,2 ± 5,6	<0,001	10,5 ± 4,9	18 ± 6	<0,001	9,7 ± 4,8%	17,2 ± 5,8	<0,001

Test T Student. (Media y desviación estándar).

Tal y como se observa, tanto el SOFA, la IL-6, el lactato y el APACHE II presentaron mayores valores en los pacientes fallecidos con diferencias estadísticamente significativas con respecto a los vivos.

Los resultados obtenidos de la comparación de medias de las variables cuantitativas independientes mediante el test de Student permiten extraer las siguientes conclusiones:

La comparación de las variables cuantitativas entre los pacientes con SIRS y no SIRS (**TABLA 8.14**) puso de manifiesto que al ingreso y tercer día (no se hizo al séptimo día por estar dados de alta de la UCI los pacientes que no presentaban criterios de SIRS) los pacientes con SIRS presentaron cifras más elevadas de todos los marcadores estudiados, además presentaban valores más elevados de los índices de gravedad, todo ello con claras diferencias significativas. La comparación entre los grupos de pacientes que presentaron SIRS de origen médico respecto a los que el SIRS fue de origen quirúrgico (**TABLA 8.15**) reveló que el único parámetro con significación estadística, tanto al ingreso, tercer y séptimo día, fue la IL-6 presentando cifras más elevadas en el grupo de los pacientes con SIRS de etiología infecciosa. Del mismo modo, la comparación de los índices de gravedad entre ambos grupos solo presentó significación al ingreso, con valores mayores en el grupo de pacientes cuya etiología del SIRS era de origen médico.

La comparación de las variables cuantitativas entre el grupo de pacientes con SIRS de etiología infecciosa respecto al grupo de pacientes cuyo SIRS no era infeccioso (**TABLA 8.16**) evidenció significación estadística al ingreso y al tercer día, de los índices de gravedad APACHE II y SOFA con puntuaciones más elevadas en los pacientes con sepsis. Del mismo modo, al ingreso y tercer día las cifras de PCR fueron significativamente mayores en los pacientes con sepsis respecto a los pacientes que no la presentaron, tanto al ingreso como tercer día. Al séptimo día ningún parámetro presentó poder estadístico. Tampoco se ha encontrado significación estadística en la comparación de ambos grupos respecto a los valores de IL-6 y ácido láctico.

A tenor de los resultados obtenidos en el análisis comparativo entre los pacientes con SIRS y sepsis (**TABLA 8.16**) se efectuó la comparación de las mismas variables e índices de gravedad según el grado de sepsis (sepsis severa – shock séptico) (**TABLA 8.17**) constatando que únicamente los índices de gravedad APACHE II y SOFA mantienen significación al ingreso y tercer día, siendo las puntuaciones más elevadas cuanto mayor es la gravedad (pacientes con shock séptico). El análisis del resto de variables no ha aportado información estadísticamente significativa, a excepción de la IL-6 al ingreso y el lactato al séptimo día, con valores discretamente más elevados en los pacientes con shock séptico.

Profundizando en la gravedad del SIRS de origen infeccioso y teniendo en cuenta como máxima expresión la disfunción multiorgánica, la comparación de las variables cuantitativas entre los pacientes que desarrollaron SDMO y los que no lo hicieron (**TABLA 8.18**) reveló que al ingreso todos los parámetros se encontraban más elevados con una clara significación estadística, sin embargo, al tercer día la IL-6 y la PCR pierden poder estadístico. Los índices de gravedad APACHE II y SOFA son los que más información aportan durante el estudio, en este grupo de pacientes, siendo sus valores claramente mayores en los pacientes con SDMO.

Por último, el análisis de la comparación entre las variables cuantitativas de los pacientes que fallecieron respecto a los que sobrevivieron (**TABLA 8.19**) puso de manifiesto que excepto la PCR al ingreso, el resto de los parámetros se encuentran más elevados en los pacientes que fallecen, tanto al ingreso, tercer y séptimo día, en relación a los que sobrevivieron, todo ello con una clara significación estadística.

8.5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE (AM)+

Llegados a este punto, sería interesante conocer la influencia de las variables predictoras edad, sexo, IL-6, PCR, lactato, APACHE II y SOFA sobre los principales objetivos del estudio en relación con el desarrollo de disfunción multiorgánica, mortalidad y desarrollo de sepsis; para ello, se ha empleado el modelo de regresión logística.

TABLA 8.20: Análisis Multivariante siendo variable dependiente la sepsis e independientes: IL-6, edad, sexo, lactato, APACHE II, PCR y SOFA

	Variable significativa independiente	OR	IC 95%	P
Ingreso	SOFA	1,5	1,2 – 1,8	<0,001
	PCR ^(a)	1	1– 1,01	0,001
Día 3	SOFA	1,19	1,07 – 1,33	0,001
	PCR	1	1,001 – 1,007	0,01

Análisis multivariante tipo regresión Logística. ^(a) Referencia para una OR 1 y un IC del 95%. La tabla recoge los resultados de la PCR y el SOFA, siendo estas las únicas variables que salieron estadísticamente significativas al ingreso, tercer día.

El análisis multivariante para determinar los factores relacionados con la aparición de sepsis, pone de manifiesto que únicamente se ha obtenido como factor independiente, con significación estadística, el índice de SOFA al ingreso y tercer día, traduciendo que los pacientes que presentan puntuaciones elevadas en esta escala los primeros días de ingreso en UCI tienen mayor riesgo de que el paciente presente o desarrolle infección.

TABLA 8.21: Análisis Multivariante siendo variable dependiente el SDMO e independientes: IL-6, edad, sexo, lactato, APACHE II, PCR y SOFA

	Variable significativa independiente	OR	IC 95%	P
Ingreso	SOFA	1,98	1,5 – 2,3	<0,001
	PCR ^(a)	1	1– 1,01	0,001
Día 3	SOFA	1,7	1,5 – 2,1	<0,001
Día 7	SOFA	1,7	1,3 – 2,1	<0,001

Análisis multivariante tipo regresión Logística. (a) Referencia para una OR 1 y un IC del 95%. La tabla recoge únicamente los valores del índice de SOFA pues obtuvo significación estadística tanto al ingreso, tercer y séptimo día, siendo la PCR significativa al ingreso pero con una O.R. de 1

El análisis multivariante para determinar los factores relacionados con el desarrollo de disfunción multiorgánica muestra que el índice de SOFA es la única variable que ha presentado potencia estadística para predecir o afirmar que el paciente sufre síndrome de disfunción multiorgánica o pueda desarrollarlo tanto al ingreso, tercer y séptimo día. Por el contrario, presentar cifras elevadas de IL-6, PCR, lactato sérico, y puntuaciones elevadas en el escore APACHE II, como respuesta inflamatoria sistémica no pueden considerarse factores predictivos de desarrollo de SDMO, ni que el paciente vaya a desarrollarlo, con una OR < 1 y un IC 95%.

TABLA 8.22: Análisis Multivariante siendo variable dependiente la mortalidad e independientes: IL-6, edad, sexo, lactato, APACHE II, PCR y SOFA

	Variable significativa independiente	OR	IC 95%	P
Ingreso	APACHE II	1,47	1,09 – 1,26	<0,001
	IL-6 Log	1,62	1,24 – 2,13	<0,001
Día 3	APACHE II	1,19	1,08 – 1,30	<0,001
	Lactato	2,61	1,24 – 2,13	0,01
	IL-6 Log	2,69	1,64 – 4,40	<0,001
Día 7	APACHE II	1,22	1,09 – 1,37	0,001
	IL-6 Log	2,20	1,30 – 3,74	0,003

Análisis multivariante tipo regresión Logística. (a) Referencia para una OR 1 y un IC del 95%. En la tabla se exponen los resultados que fueron estadísticamente significativos con su Odds Ratio (O.R) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Tal y como se observa, tanto al ingreso como al tercer día como al séptimo día el APACHE II y la IL-6 fueron estadísticamente significativas. Con una O.R. para la IL-6 log de 1,62 al ingreso, 2,69 al 3º día y 2,20 al 7º día respectivamente.

El análisis multivariante para determinar los factores relacionados con la mortalidad ha permitido identificar que cifras elevadas de IL-6, al igual que puntuaciones en el índice APACHE II, se relacionan con la mortalidad desde el ingreso en UCI, manteniendo su significación estadística al tercer y séptimo día, pudiendo afirmar que la IL-6 es un marcador que permite el pronóstico precoz de mortalidad en los pacientes ingresados en la UCI.

8.6. CURVAS ROC

La toma de decisiones clínicas en la práctica diaria es un proceso extremadamente complejo que en numerosas ocasiones está condicionada por los resultados de las exploraciones complementarias. En este sentido, es imprescindible conocer detalladamente la exactitud de las mismas expresadas como tales en su sensibilidad y especificidad. Con este fin, se han efectuado curvas ROC de las variables que salieron significativas en el análisis multivariante (índice de SOFA

para el desarrollo de SDMO y el APACHE II para la mortalidad) en relación con los niveles plasmáticos de IL-6, al ingreso, tercer y séptimo día, calculando el área que engloban con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) y punto de corte óptimo.

8.6.1 CURVA ROC EN RELACIÓN CON EL SDMO

A continuación se muestra la representación gráfica de la curva ROC para el SOFA e IL-6 (Log) en relación al desarrollo de disfunción multiorgánica al ingreso, tercer y séptimo día, junto con sus correspondientes tablas donde se muestran las áreas bajo la curva, punto de corte, sensibilidad y especificidad con un intervalo de confianza del 95%. El objetivo de este análisis es determinar que variable de las propuestas discrimina mejor a los pacientes que desarrollan SDMO, al ingreso, tercer y séptimo día, de los que no lo desarrollan, tratando de determinar si estas tienen la misma capacidad de determinar si el paciente presenta SDMO o puede desarrollarlo.

8.6.1.1. Curva ROC del SOFA e IL-6 log en relación con el desarrollo de SDMO al ingreso

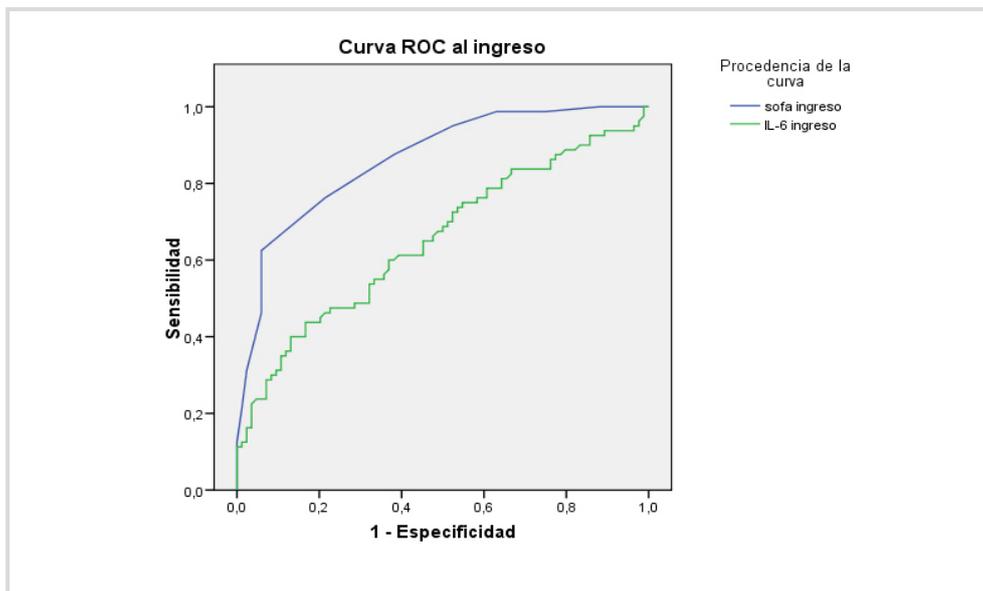


FIGURA 8.17: Curva ROC al ingreso con representación gráfica de los valores del índice de SOFA e IL-6 en relación al desarrollo de SDMO

TABLA 8.23: Área bajo la curva al ingreso. Curva ROC en relación al desarrollo de SDMO

Variables resultado de contraste	Área		Error típ. (a)		Sig.Asintótica (b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior
SOFA (Ingreso)	,864	,028	,000	,809	,918		
IL-6 log (Ingreso)	,653	,043	,001	,569	,737		

SOFA al ingreso.

S	E	PTO CORTE (p.o.)
0,62	0,94	8,5

IL-6 Log al ingreso.

S	E	PTO CORTE (p.o.)
0,43	0,84	5,8

En la representación gráfica de la curva ROC al ingreso (**FIGURA 8.17**) y su correspondiente tabla de valores (**TABLA 8.23**) se evidencia mayor área bajo la curva del índice de SOFA respecto a la IL-6 con una sensibilidad y especificidad mayores, siendo el valor del área bajo la curva de 0.86 (IC del 95%: 0,8-0.9; $p < 0,001$) respecto a la IL-6 con una área bajo la curva de 0.65 (IC del 95%: 0,5-0.7; $p < 0,001$).

8.6.1.2 - Curva ROC del SOFA e IL-6 log en relación con el desarrollo de SDMO al tercer día

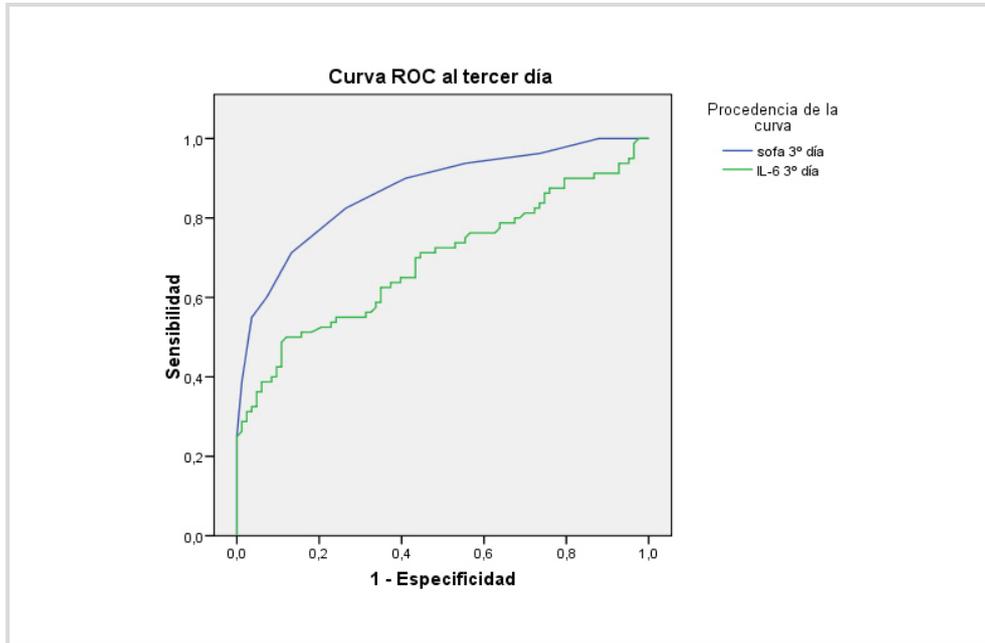


FIGURA 8.18: Curva ROC al tercer día con representación gráfica de los valores del índice de SOFA e IL-6 en relación al desarrollo de SDMO

TABLA 8.24: Área bajo la curva al tercer día. Curva ROC en relación al desarrollo de SDMO

Variables resultado de contraste	Área	Error típ. (a)	Sig. Asintótica (b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior
SOFA (3 ^{er} día)	,869	,028	,000	,814	,923
IL-6 log (3 ^{er} día)	,691	,042	,000	,609	,774

SOFA al 3^{er} día

S	E	PTO CORTE (p.o.)
0,71	0,86	6,5

IL-6 Log al 3^{er} día

S	E	PTO CORTE (p.o.)
0,50	0,88	4,9

En la representación gráfica de la curva ROC al tercer día (**FIGURA 8.18**) y su correspondiente tabla de valores (**TABLA 8.24**) se evidencia mayor área bajo la curva del índice de SOFA respecto a la IL-6 con una sensibilidad y especificidad mayores, siendo el valor del área bajo la curva de 0.86 (IC del 95%: 0,8-0.9; $p < 0,001$) respecto a la IL-6 con una área bajo la curva de 0.69 (IC del 95%: 0,6-0.7; $p < 0,001$).

8.6.1.3 - Curva ROC del SOFA e IL-6 log en relación con el desarrollo de SDMO al séptimo día

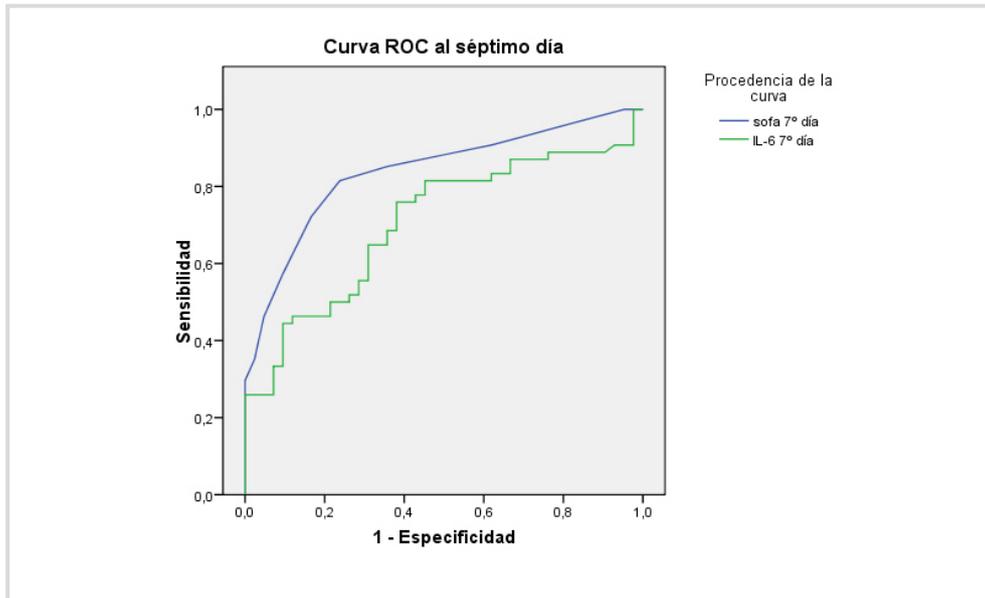


FIGURA 8.19: Curva ROC al séptimo día con representación gráfica de los valores del índice de SOFA e IL-6 en relación al desarrollo de SDMO

TABLA 8.25: Área bajo la curva al séptimo día. Curva ROC en relación al desarrollo de SDMO

Variables resultado de contraste	Área	Error típ. (a)	Sig. Asintótica (b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior
SOFA (7º día)	,838	,041	,000	,759	,918
IL-6 log (7º día)	,706	,053	,000	,602	,810

SOFA al 7º día

S	E	PTO CORTE (p.o.)
0,81	0,76	4,5

IL-6 Log al 7º día

S	E	PTO CORTE (p.o.)
0,76	0,60	3,3

En la representación gráfica de la curva ROC al séptimo día (**FIGURA 8.19**) y su correspondiente tabla de valores (**TABLA 8.25**) se evidencia mayor área bajo la curva del índice de SOFA respecto a la IL-6 con una sensibilidad y especificidad mayores, siendo el valor del área bajo la curva de 0.83 (IC del 95%: 0,7-0.9; $p < 0,001$) respecto a la IL-6 con una área bajo la curva de 0.70 (IC del 95%: 0,6-0.8; $p < 0,001$).

En resumen, a tenor del análisis de los resultados obtenidos, se puede concluir que el índice de SOFA presenta mayor sensibilidad en los tres días del estudio, y una mayor especificidad al ingreso y séptimo día, con valores muy próximos a las cifras de IL-6 al tercer día. A su vez la comparación de las áreas bajo la curva (AUC) también muestra valores significativamente mayores del índice de SOFA respecto al área de la IL-6, siendo los valores de esta última por debajo de la significación estadística (0.80) y por tanto, no se pueden extraer que este sea un parámetro adecuado para el diagnóstico de fracaso multiorgánico, al contrario del SOFA.

8.6.2. CURVA ROC EN RELACIÓN A LA MORTALIDAD

A continuación se muestra la representación gráfica de la curva ROC para el APACHE II e IL-6 (Log) en relación con la mortalidad al ingreso, tercer y séptimo día, junto con sus correspondientes tablas donde se muestran las áreas bajo la curva, punto de corte, sensibilidad y especificidad con un intervalo de confianza del 95%.

8.6.2.1 - Curva ROC al ingreso

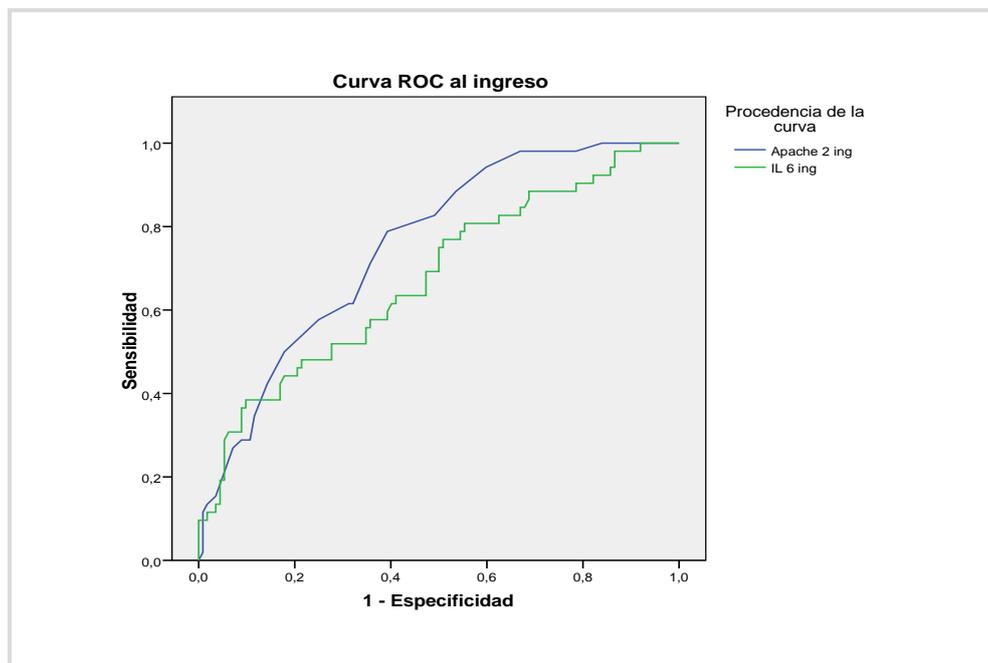


FIGURA 8.20: Curva ROC al ingreso en relación a la mortalidad

TABLA 8.26: Área bajo la curva al Ingreso. Curva ROC en relación a la mortalidad

Variables resultado de contraste	Área	Error típ. (a)	Sig. Asintótica (b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior
APACHE II (Ingreso)	,754	,038	,000	,679	,828
IL-6 log (Ingreso)	,674	,046	,000	,585	,764

APACHE II al ingreso

S	E	PTO CORTE (p.o.)
0,78	0,60	15,5

IL-6 Log al ingreso

S	E	PTO CORTE (p.o.)
0,38	0,90	665,4

El APACHE II y la IL-6 tienen un área de 0,75 y 0,67 respectivamente (áreas menores de 0.80), pero a pesar de ello se calculó la sensibilidad, especificidad y el punto del corte óptimo (665,4) y se evidenció que la IL-6 tenía una sensibilidad del 38,5 (muy baja) y una especificidad del 90%. Esto traduce que la IL-6 al ingreso no tiene suficiente sensibilidad para discriminar aquellos pacientes que fallecieron. Sin embargo, el APACHE II al ingreso presenta una sensibilidad del 78,8% y una especificidad del 60,7%, aunque no es una curva ROC significativa (menor de 0.80), se puede concluir que es más sensible que la IL-6.

8.6.2.2 - Curva ROC al tercer día

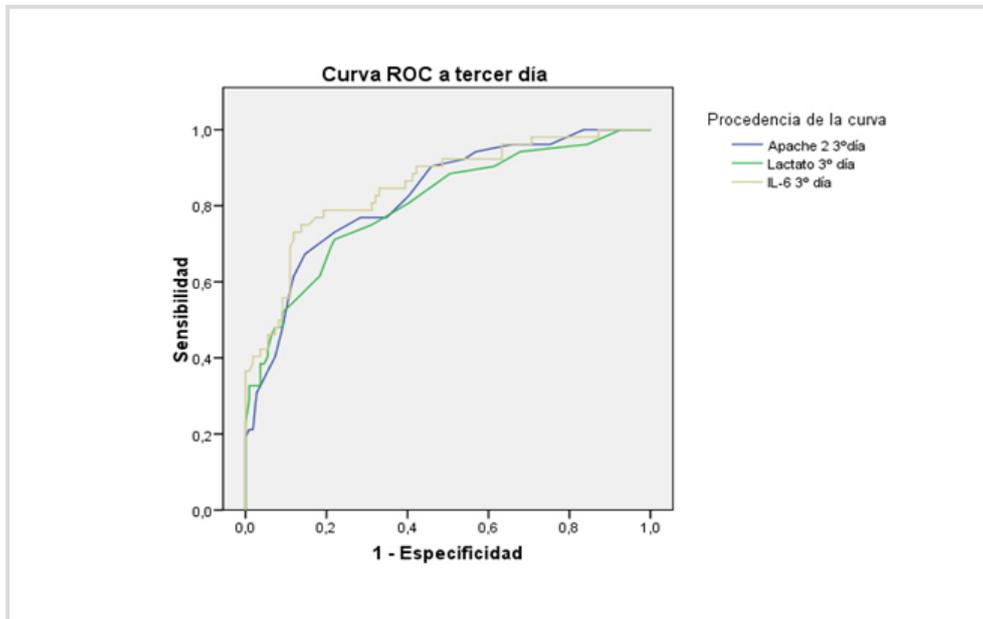


FIGURA 8.21: Curva ROC al tercer día en relación a la mortalidad

TABLA 8.27: Área bajo la curva al tercer día. Curva ROC en relación a la mortalidad

Variables resultado de contraste	Área	Error típ.(a)	Sig. Asintótica (b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Apache II (3 ^{er} día)	,827	,034	,000	,759	,894
Lactato (3 ^{er} día)	,805	,038	,000	,731	,880
IL-6 log (3 ^{er} día)	,853	,033	,000	,789	,918

APACHE II al 3^{er} día

S	E	PTO CORTE (p.o.)
0,67	0,85	15,5

Lactato al 3^{er} día

S	E	PTO CORTE (p.o.)
0,71	0,78	1,35

IL-6 Log al 3^{er} día

S	E	PTO CORTE (p.o.)
0,75	0,86	124,14

Se ha realizado la comparación entre los pacientes que en el análisis multivariante al tercer día obtuvieron resultados significativos (APACHE II, IL-6 y lactato), obteniendo que de todas las áreas obtenidas la mejor es la de la IL-6 con un área de 0.85 mientras que el APACHE II tiene 0.82 y el láctico 0.80. Por tanto, la IL-6 es la variable que más significación tiene al tercer día en relación con la mortalidad con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 86%, mientras que el APACHE II y el lactato obtuvieron menor valor estadístico.

Para validar aún más el valor de la IL-6 al tercer día se ha efectuado el cálculo del riesgo relativo (RR) y la razón de verosimilitud (Likelihood-ratio) (LR+), teniendo en cuenta que para poder trabajar mejor estadísticamente y realizar las comparaciones entre las variables cualitativas, hemos convertido la variable logarítmica IL-6 al 3º día en una variable continua (no logarítmica). Obteniendo un RR de 6,11 (IC 95% 3,57 – 10,45), lo que traduce que los pacientes que al tercer día tienen una IL-6 mayor de 124,14 pg/ml tienen 6,1 veces mayor probabilidad de fallecer que los que tienen una IL-6 menor de 124,14. Así mismo, el cálculo de la razón de verosimilitud o Likelihood-ratio obtuvo un resultado de 5,47, lo que traduce que es 5,47 veces más probable hallar una IL-6 al tercer día mayor a 124,14 en un paciente que fallece respecto al que no fallece.

TABLA 8.28: Comparación de la IL-6 al tercer día con valores superiores o inferiores a 124,14 pg/ml entre vivos y fallecidos

	IL-6 Log al 3 ^{er} < 124	IL-6 Log al 3 ^{er} > 124	P
Vivos	97 (88,2%)	15 (27,8%)	< 0,001
Fallecidos	13 (11,8%)	39 (72,2%)	

Test X²

8.6.2.3 - Curva ROC al séptimo día

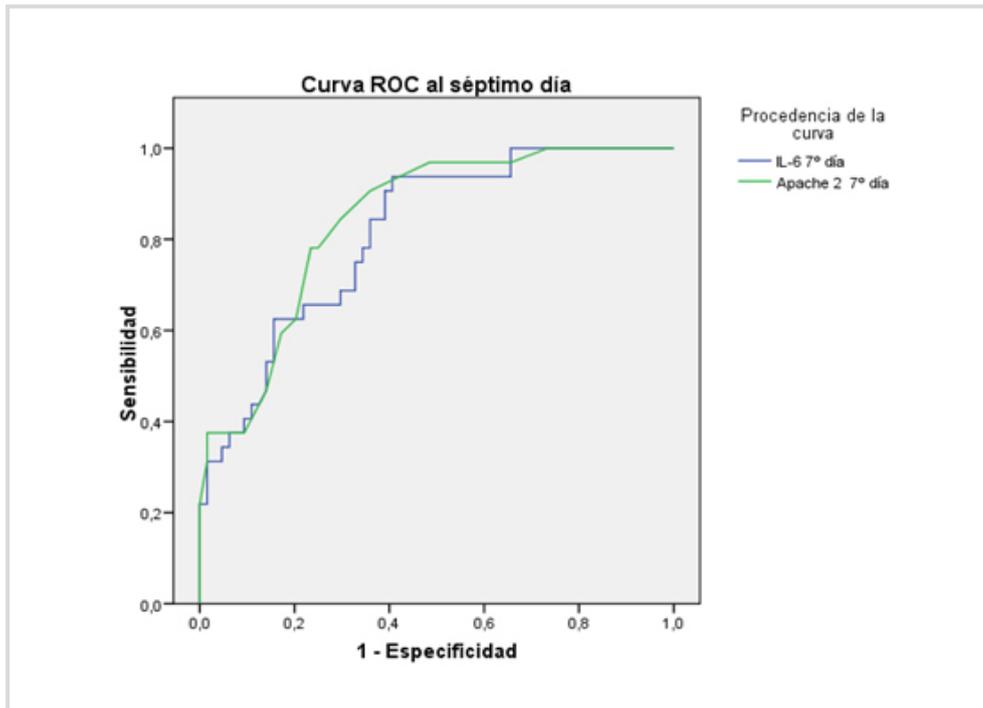


FIGURA 8.22: Curva ROC al séptimo día en relación a la mortalidad

TABLA 8.29: Área bajo la curva al séptimo día. Curva ROC respecto a la mortalidad

Variables resultado de contraste	Área	Error típ. (a)	Sig. Asintótica (b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
IL-6 log (7º día)	,813	,044	,000	,727	,899
Apache II (7º día)	,842	,040	,000	,764	,920

IL-6 Log al 7º día

S	E	PTO CORTE (p.o.)
0,94	0,60	28,74

Apache II al 7º día

S	E	PTO CORTE (p.o.)
0,75	0,86	4,82

De las variables que obtuvieron significación al séptimo día en el análisis multivariante, la IL-6 presentaba un área de 0.81 y el APACHE II del 84,2; pero el punto de corte de la IL-6 es bajo (28,74), presentando una sensibilidad del 94% y una especificidad de apenas el 60%. El punto de corte del APACHE II es también bajo (4,82) aunque la sensibilidad y especificidad sean buenas.

8. 7. ANOVA DE MEDIDAS REPETIDAS

Entre aquellas variables analíticas que han mostrado significación estadística en los análisis univariantes y aunque posteriormente en los análisis multivariantes no fueran variables independientes significativas se ha realizado un análisis ANOVA de medidas repetidas a lo largo del tiempo de la evolución (ingreso, tercer y séptimo día) para ver el comportamiento evolutivo y su significación, si es que la tuviese.

Se ha seleccionado la IL-6 y la PCR, debido a que estos son los marcadores de inflamación analizados. No se analizó el comportamiento del lactato por no ser la hipótesis del estudio.

Se realizó la comparación en el tiempo entre los pacientes los que fallecieron y los que sobrevivieron, los que desarrollaron SDMO y los que no lo desarrollaron con el fin de valorar su comportamiento.

TABLA 8.30: ANOVA de medidas repetidas para la IL-6 y la PCR entre pacientes que desarrollaron SDMO y los que no lo desarrollan

	IL-6 Log (Ingreso)	IL-6 Log (3 ^{er} día)	IL-6 Log (7 ^o día)	P
No SDMO	4,7 ± 1,4	3,9 ± 1,06	3,3 ± 1,07	< 0,001
Si SDMO	5,4 ± 1,8	4,6 ± 1,5	4,2 ± 1,4	
	PCR (Ingreso)	PCR (3 ^{er} día)	PCR (7 ^o día)	P
No SDMO	200,3 ± 99	202,9 ± 116,3	124,8 ± 91,1	0,003
Si SDMO	267,8 ± 129,6	268,8 ± 114,6	158,1 ± 116,8	

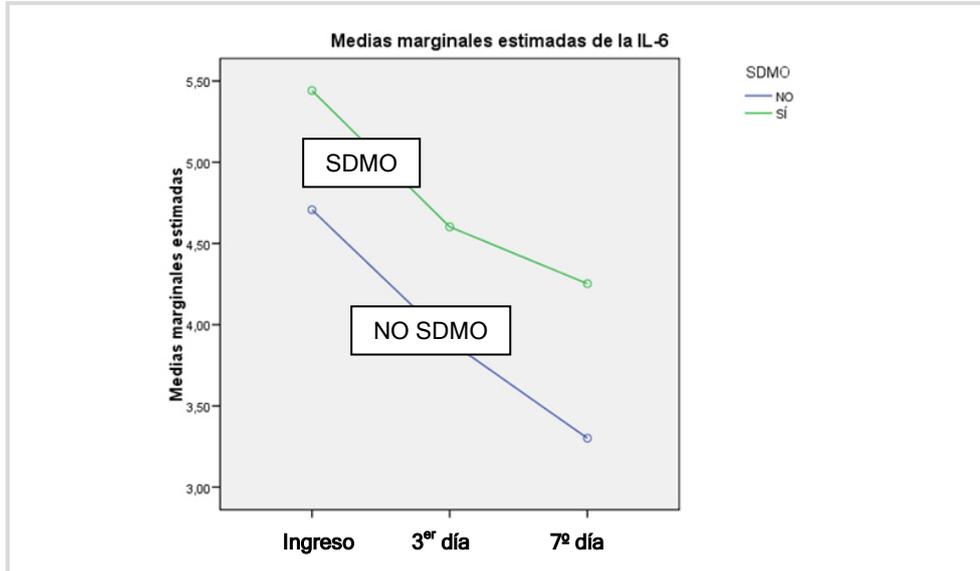


FIGURA 8.23: Representación gráfica del ANOVA de medidas repetidas para la IL-6 entre los pacientes que desarrollaron SDMO y los que no lo desarrollaron

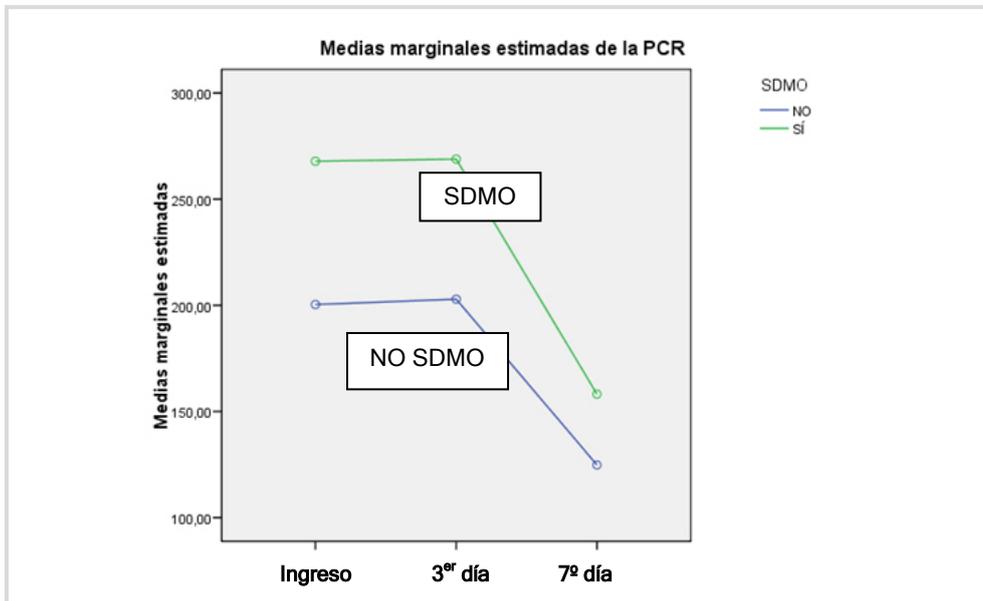


FIGURA 8.24: Representación gráfica de la ANOVA de medidas repetidas para la PCR entre los pacientes que desarrollaron SDMO y los que no lo desarrollaron

La IL-6 puede orientar hacia el fracaso multiorgánico; pero en el análisis multivariante no ha salido variable significativa de SDMO, tan solo el SOFA y la PCR con una OR de 1, por lo que debe ser valorada con cautela.

TABLA 8.31: ANOVA de medidas repetidas para la IL-6 y la PCR entre vivos y fallecidos

	IL-6 Log (Ingreso)	IL-6 Log (3 ^{er} día)	IL-6 Log (7 ^o día)	P
Vivos	4,86 ± 1,62	3,82 ± 1,21	3,32 ± 1,20	< 0,001
Fallecidos	5,61 ± 1,71	5,83 ± 1,21	4,86 ± 1,23	
	PCR (Ingreso)	PCR (3 ^{er} día)	PCR (7 ^o día)	P
Vivos	253,2 ± 128,8	226 ± 124,8	112,1 ± 89	0,03
Fallecidos	206,8 ± 98,7	267,2 ± 104	206 ± 113,5	

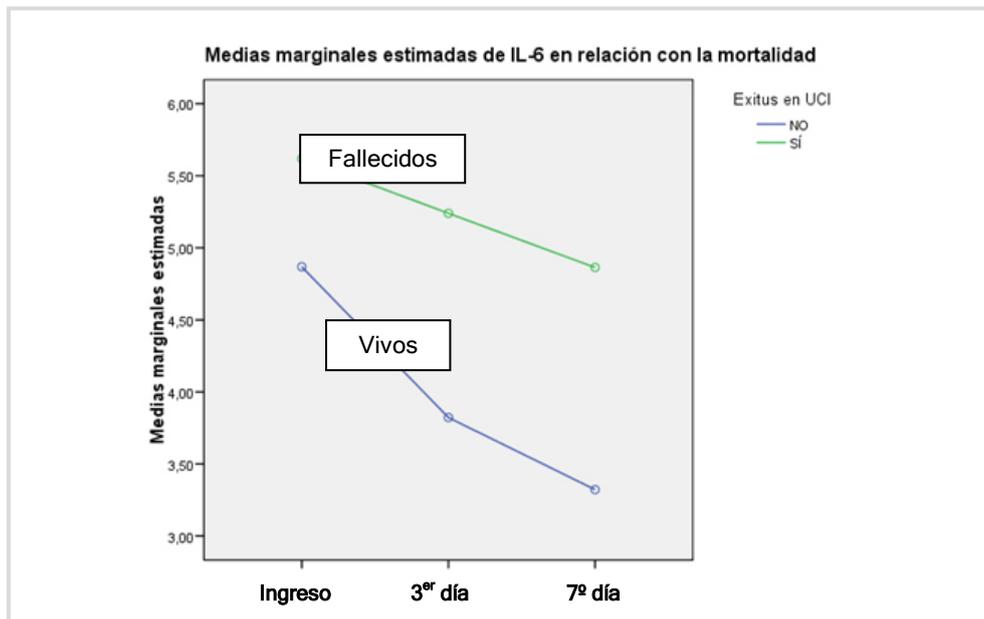


FIGURA 8.25: Representación gráfica de la ANOVA de medidas repetidas, entre vivos y fallecidos, para la IL-6

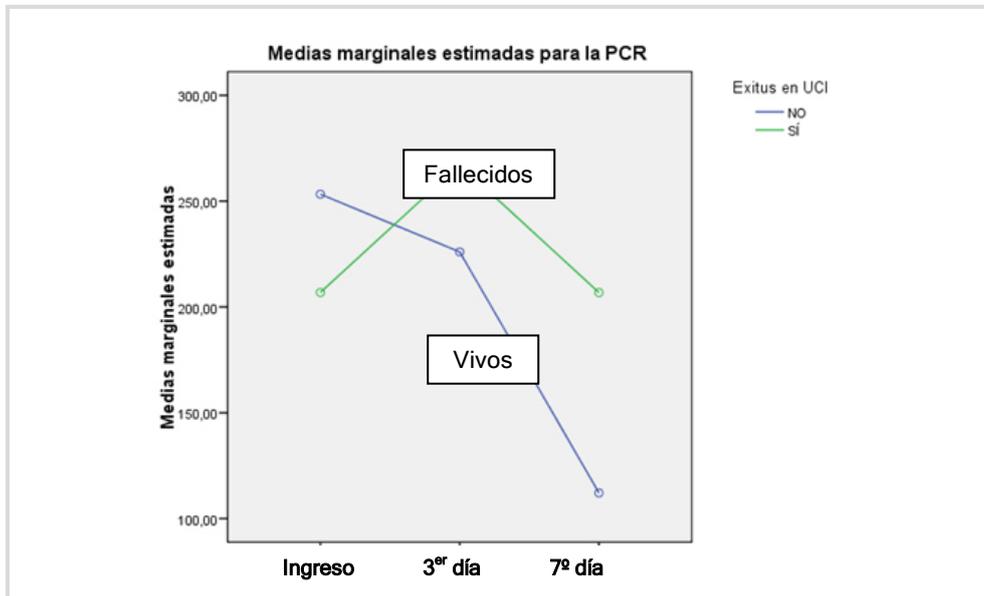


FIGURA 8.26: Representación gráfica de la ANOVA de medidas repetidas, entre vivos y fallecidos, para la PCR

En la FIGURA 8.22 se evidencia que los pacientes que fallecieron mantenían cifras plasmáticas de IL-6 superiores tanto al ingreso, tercer como séptimo día respecto a los que sobrevivieron. A su vez, la representación gráfica de los niveles de PCR en el tiempo (FIGURA 8.23) muestra que los pacientes que sobrevivieron presentaban cifras plasmáticas más bajas y que en su evolución presentaron un descenso mayor, respecto a los que fallecieron.

TABLA 8.32: ANOVA de medidas repetidas de las variables biológicas IL-6 y PCR en la evolución

	Ingreso	P	Día 3	P	Día 7
IL-6 Log	5,1 ± 1,7	< 0,001	4,2 ± 1,4	<0,001	3,8 ± 1,4
PCR	237 ±121,2	0,89	239,6±119,4	<0,001	143,3±107

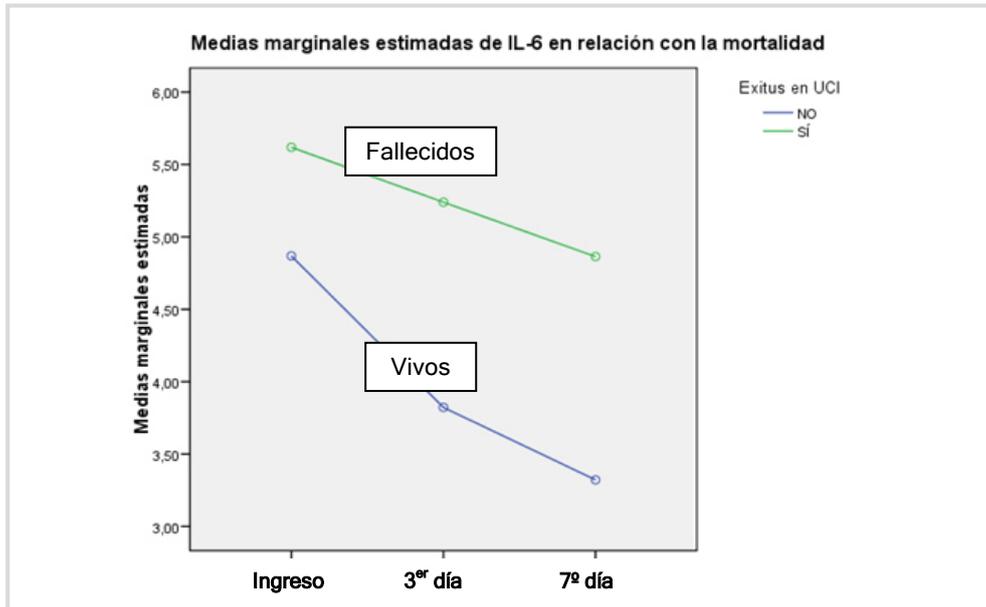


FIGURA 8.27: Representación gráfica de la ANOVA de medidas repetidas de la IL 6 y su evolución en el tiempo

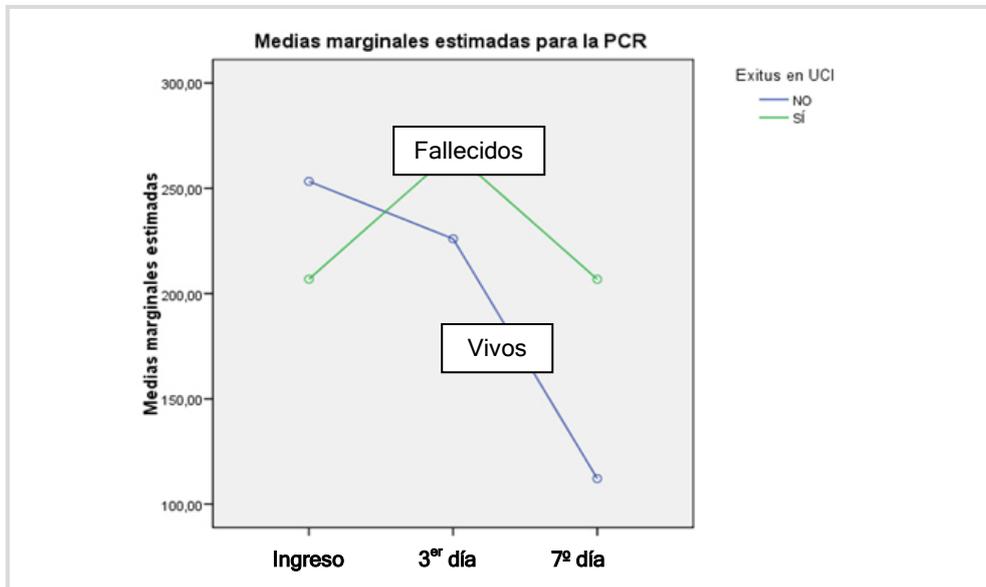


FIGURA 8.28: Representación gráfica de la ANOVA de medidas repetidas de la PCR y su evolución en el tiempo

Tal y como se evidencia en la **TABLA 8.32** existen diferencias significativas para la IL-6 entre el ingreso y tercer día, así como entre el tercer día y el séptimo día. Circunstancias que posteriormente se refleja en las gráficas (**FIGURA 8.27**), donde los valores de IL-6 desde el ingreso se encuentran más elevados, con un descenso progresivo de los mismos a medida que avanzan los días. Del mismo modo, aunque desde el ingreso existen valores elevados para la PCR no se evidencia diferencias significativas al ingreso y tercer día (valores muy próximos de 237 al ingreso y 239,6 al tercer día) (**TABLA 8.32**), en cambio sí se evidencia significación estadística en los valores de la PCR entre el tercer y séptimo día. Estos resultados quedan reflejados gráficamente tal y como se evidencia en las **FIGURAS 8.27 y 8.28**, donde observamos que al ingreso los pacientes que fallecieron presentaron niveles menores de PCR, mientras que los niveles plasmáticos de IL-6 se encontraron muy elevados respecto a los pacientes que no fallecieron. Al tercer día vemos un descenso de los niveles de PCR en los pacientes que no fallecieron mientras que los que en su evolución fallecieron presentaron un repunte de sus niveles para posteriormente presentar un descenso con una pendiente de normalización menos pronunciada en los pacientes que evolucionaron desfavorablemente. En cuanto a los niveles de IL-6 en el tiempo observamos cómo tanto al ingreso, tercer y séptimo día los pacientes que fallecieron presentaron cifras muy superiores respecto a los que no fallecieron.

8.8. CORRELACIONES

Tal y como se especificó en el capítulo de material y métodos se ha utilizado el test de Pearson para efectuar las tablas de correlación y la *Rho de Spearman* para confirmar esa correlación y expresarla gráficamente en determinados casos.

8.8.1. Correlaciones al ingreso

Tal como se ve no existe correlación entre la IL-6 y la PCR al ingreso (se analizará en la discusión).

TABLA 8.33: Correlaciones entre el APACHE II, SOFA, PCR, IL-6 y lactato al ingreso

	Apache II	SOFA	PCR	IL-6 log	Lactato
Correlación Apache II		0,701 p<0,001	0,012 p=0,88	0,142 p=0,07	0,399 p<0,001
Correlación SOFA			0,026 p=0,73	0,281 p<0,001	0,327 p<0,001
Correlación PCR				0,116 p=0,14	0,06 p=0,41
Correlación IL-6 log					0,242 p<0,001

Test de Pearson

Mediante el test de correlación de Pearson se establece una correlación del APACHE II con el SOFA, la IL-6 y el lactato, obteniendo una correlación estadísticamente significativa con el SOFA y el lactato, mientras que la correlación con la PCR y la IL-6 no disponen de significación estadística. El SOFA como hemos dicho anteriormente se correlaciona significativamente con el APACHE II, en cambio no con la PCR, existiendo buena correlación estadística con la IL-6 y el lactato con valores de 0,28 y 0,32 respectivamente. La PCR no se correlaciona con la IL-6, lactato, APACHE II ni SOFA. La IL-6 se correlaciona estadísticamente tanto con el lactato y con el SOFA.

A continuación expresamos gráficamente la correlación entre la IL-6 log y la PCR con el fin de corroborar los resultados obtenidos, mediante el test no paramétrico de correlación *Rho de Spearman*, cuyo resultado confirma que no existe correlación entre ambas variables.

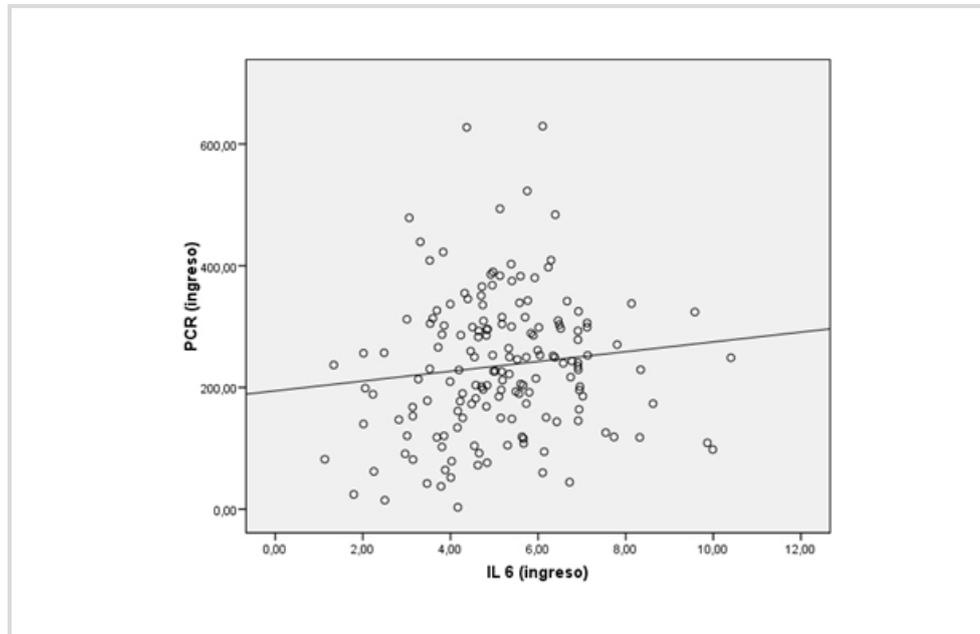


FIGURA 8.29: Representación gráfica de la correlación entre la IL-6 y la PCR al ingreso. Coeficiente de Correlación Rho de Spearman 0,146. $p=0,06$

8.8.2. Correlaciones al tercer día

Tal como podemos apreciar existe una buena correlación entre el APACHE II, SOFA, PCR, IL-6 y lactato al tercer día, únicamente parece no existir una correlación al tercer día entre la PCR y el lactato.

A continuación expresamos gráficamente la correlación entre la IL-6 log y la PCR que es significativa mediante el test Rho de Spearman confirmándose que existe una buena correlación estadística entre ambos parámetros.

TABLA 8.34: Correlaciones entre el APACHE II, SOFA, PCR, IL-6 y lactato al tercer día

	Apache II	SOFA	PCR	IL-6 log	Lactato
Correlación Apache II		0,760 p<0,001	0,210 p=0,007	0,500 p<0,001	0,466 p<0,001
Correlación SOFA			0,248 p=0,001	0,494 p<0,001	0,483 p<0,001
Correlación PCR				0,399 p<0,001	0,066 p=0,405
Correlación IL-6 log					0,549 p<0,001

Test de Pearson

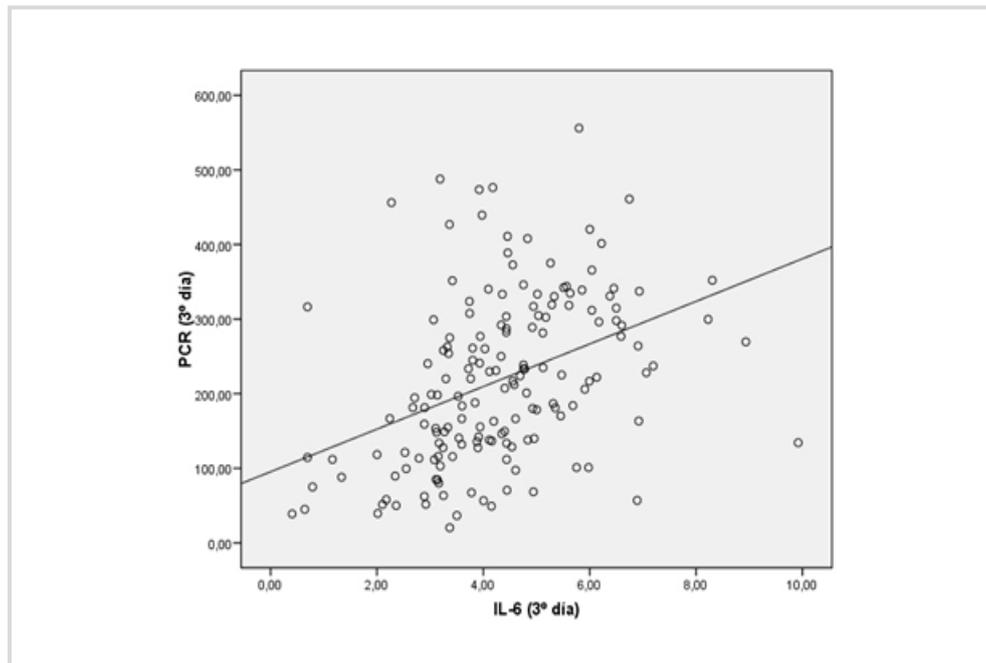


FIGURA 8.30: Representación gráfica de la correlación entre la IL-6 y la PCR al tercer día. Coeficiente de Correlación Rho de Spearman 0,471. p<0,001 0,146. p=0,06

8.8.3. Correlaciones al séptimo día

TABLA 8.35: Correlaciones entre el APACHE II, SOFA, PCR, IL-6 y lactato al séptimo día

	Apache II	SOFA	PCR	IL-6 log	Lactato
Correlación Apache II		0,697 p<0,001	0,310 p=0,002	0,512 p<0,001	0,385 p<0,001
Correlación SOFA			0,311 p=0,002	0,519 p<0,001	0,444 p<0,001
Correlación PCR				0,698 p<0,001	0,075 p=0,46
Correlación IL-6 log					0,443 p<0,001

Test de Pearson

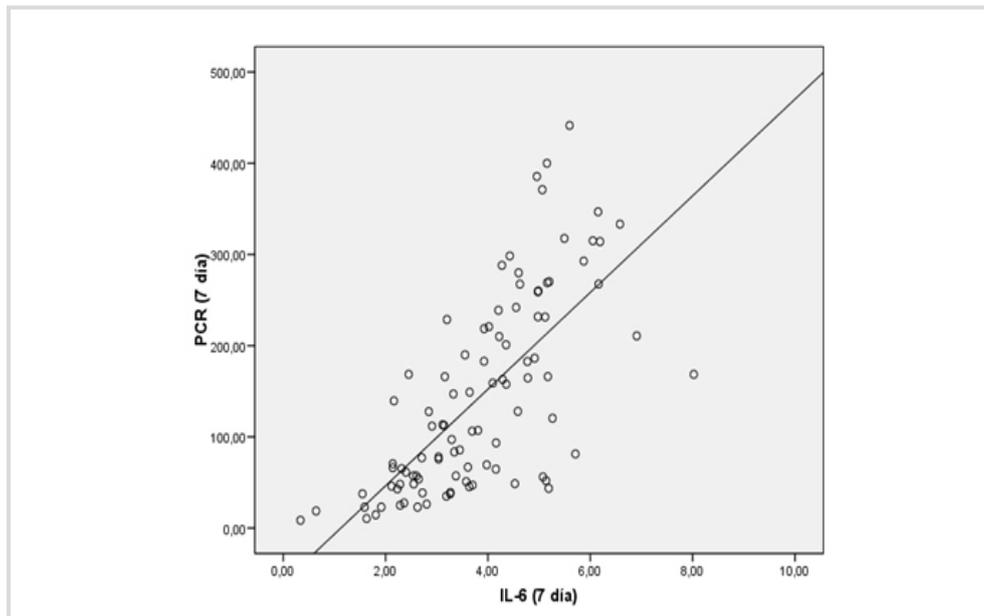


FIGURA 8.31: Representación gráfica de la correlación entre la IL-6 y la PCR al séptimo día. Coeficiente de Correlación de Spearman 0,736. p<0,001

En el séptimo día existe una correlación estadísticamente significativa entre el APACHE II, SOFA, PCR, IL-6, a excepción de la PCR con el lactato que no se correlacionan. Resultados que se confirman gráficamente mediante el coeficiente de Correlación de *Spearman*.

8.9. MORTALIDAD A LOS 28 DIAS EN PACIENTES CON SIRS

TABLA 8.36: Mortalidad a los 28 días en los pacientes con criterios de SIRS

	VIVOS	FALLECIDOS	p
IL-6 < 124,14	92 (85,2%)	18 (32,1%)	< 0,001
IL-6 > 124,14	16 (14,8%)	38 (67,9%)	

Test χ^2

Hemos convertido el resultado de la IL-6 en valor no logaritmizado, con el fin de realizar un test de Chi cuadrado entre los pacientes que tenían una IL-6 mayor de 124,14 pg/ml al tercer día de evolución en la UCI, evidenciando que estos tenían mayor mortalidad a los 28 días que los que la tenían por debajo de esa cifra.

8.10. CURVA DE SUPERVIVENCIA A LOS 28 DÍAS EN PACIENTES CON SIRS

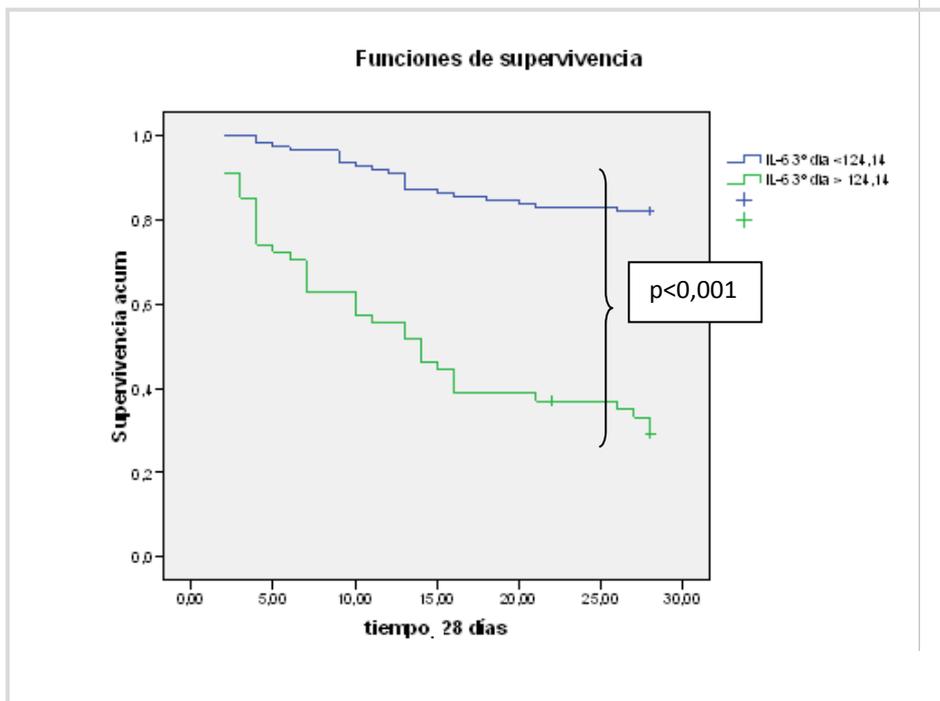


FIGURA 8.32: Curva de supervivencia a los 28 días en los pacientes con SIRS

Tal como se refleja en la **FIGURA 8.32** se evidencia que la supervivencia es mucho menor en aquellos pacientes que tienen una IL-6 mayor de 124,14 pg/ml que los que tienen una IL-6 menor de 124,14 pg/ml lo que corrobora el anterior análisis de mortalidad a los 28 días.



9. DISCUSIÓN

9.1. GENERALIDADES

El papel de los marcadores de inflamación en el SIRS y la sepsis ha sido motivo de discusión pues diversos trabajos han comunicado que niveles de citoquinas pro-inflamatorias están elevados en los enfermos con infecciones severas o shock séptico, y que su medición podría ser útil para evaluar la gravedad en este grupo de pacientes. En nuestro trabajo de investigación, entre las numerosas citoquinas implicadas en la inflamación y desarrollo del SIRS, se ha elegido la IL-6 como marcador de la respuesta inflamatoria comparándola con la PCR, lactato sérico e índices de gravedad APACHE II y SOFA, por dos características fundamentales:

- 1) Biodisponibilidad.** Entre las citoquinas pro-inflamatorias, la IL-6 tiene una vida media más larga que el TNF- α y la IL-1b. Además, el nivel en sangre se mantiene constantemente más elevada en presencia de distintas enfermedades ⁽¹³⁵⁾. La elevación del TNF- α e IL-1 es transitoria y sus niveles a menudo han vuelto a la normalidad tempranamente al ingreso en UCI, por tanto los niveles en sangre de estas citoquinas no siempre reflejan la activación y desarrollo del SIRS. La IL-6 se produce en la fase inicial del SIRS y se mantiene elevada en sangre en presencia de inflamación sistémica. Debido a estas características, la IL-6 ha sido considerada como un buen indicador de la activación en la cascada de las citoquinas en diversas condiciones. Por estas razones, la medición de los niveles de IL-6 puede ser de utilidad en la evaluación de la gravedad y predicción de la evolución en los pacientes con shock séptico, traumatismo, pancreatitis aguda grave y shock cardiogénico ^(136,137).
- 2) Accesibilidad del análisis y precisión de los resultados en nuestro medio de trabajo,** ya que en nuestro Hospital disponemos de la tecnología para su realización.

9.2. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Este estudio se ha realizado de forma prospectiva durante un periodo de reclutamiento de diecinueve meses con un posterior periodo de análisis e interpretación de resultados con una duración de cinco meses. Está realizado en un Hospital de tercer nivel con una cobertura asistencial aproximada de 410.000 habitantes que cuenta con 539 camas de Hospitalización, de las cuales 16 camas pertenecen al servicio de Cuidados Intensivos y 6 camas a la Unidad de reanimación quirúrgica (REA), presentando 1.250 ingresos año en la UCI y 478 año en la REA.

9.2.1 Características de la muestra

Se ha incluido un número total de 203 pacientes con un intervalo de edad comprendido entre los dieciocho y los ochenta y ocho años; con una mediana de 65 años, existiendo un predominio de varones (130) respecto a mujeres (73). Los valores medios de edad y sexo referidos en diversos estudios son similares a los comunicados en nuestro trabajo ^(3,4,8,14,84,88). La estancia media en la Unidad de Cuidados Intensivos o de Reanimación ha sido de seis días, con un mínimo de dos y un máximo de noventa y nueve días.

En la literatura podemos encontrar estudios con un número de pacientes inferiores al aportado por nosotros que podría condicionar una limitación en la extrapolación de resultados a la población general ⁽³⁶⁾ y otros estudios con un elevado número de pacientes que probablemente condicionen un sobre coste del estudio ^(3,74,76,84,88). Por ello, en nuestro trabajo se ha realizado el cálculo del tamaño muestral atendiendo a estos dos conceptos, fiabilidad y costes, mediante comparación entre las respectivas medias de IL-6 de los grupos que presentaban criterios de SIRS respecto a los que no cumplían criterios, obteniendo un total de 189 pacientes, dejando un margen por encima de este valor (20 pacientes) con el fin de asegurar la inclusión del número referido en caso de pérdida de pacientes durante el estudio, evitando el sobre coste y aumentando la fiabilidad de los resultados con un tamaño muestral superior a los estudios publicados en numerosas revistas científicas.

9.2.2 Grupos de pacientes

Los pacientes se han dividido en dos grupos: un primer grupo constituido por 119 pacientes que presentaban patología médica (58,9%) y un segundo grupo de 84 pacientes cuya patología era de origen quirúrgico (41,1%). A su vez, se han clasificado en dos subgrupos atendiendo si presentaban criterios de SIRS (164 pacientes; 80,79%) o no los presentaban (39 pacientes; 19,21%). La procedencia de ingreso de los pacientes que ingresaron en UCI fue mayoritariamente desde urgencias (81 pacientes; 40%), seguido de sala de Hospitalización (59 pacientes; 29%) y de quirófano (63 pacientes; 31%). La inclusión y clasificación en grupos se ha realizado de esta forma con el fin de sintetizar cual es el origen del desarrollo de la respuesta inflamatoria sistémica y si la pertenencia a uno u otro grupo se asocian a un peor pronóstico. En la literatura, podemos encontrar trabajos donde los resultados obtenidos derivan de pacientes que presentan infecciones o complicaciones derivados de cirugía ^(37,38,60,138,139) y otros estudios donde el SIRS/sepsis deriva en la mayoría de los casos de patología médica ^(68, 140).

9.2.3 SIRS y grado de sepsis

Del total de la muestra, 164 pacientes (80,79%) presentaron criterios de SIRS, de los cuales 98 pacientes (48,3%) el SIRS era de origen infeccioso en sus diferentes grados, presentando sepsis 6 pacientes (6,12%), sepsis severa 38 pacientes (38,7%), shock séptico 54 pacientes (55,1%). En total, 80 pacientes (39,4%) desarrollaron síndrome de disfunción multiorgánica y de ellos 53 pacientes (26,1%) presentaron fracaso de dos o más órganos. Han fallecido en la UCI 52 pacientes (25,6%). Según estos resultados, el grupo de pacientes presentaba infecciones severas y por tanto elevada complejidad de la enfermedad, tal y como se transmite en publicaciones de otros estudios actuales que tratan de investigar el papel de diversos marcadores en los pacientes con SIRS/sepsis ⁽¹⁴¹⁾.

9.2.4 Biomarcadores analizados

Nuestra línea de investigación contempla analizar el valor de distintos marcadores de inflamación e índices de gravedad con el fin distinguir precozmente qué pacientes, de los que cumplen criterios de SIRS/sepsis, presentan un pronóstico más desfavorable con un incremento del riesgo de muerte y si su identificación sería útil para ofrecerles un tratamiento lo más precoz y eficiente posible. Diversos estudios han demostrado que los niveles de citoquinas proinflamatorias están elevados en pacientes con infecciones severas y su medición puede ser útil para evaluar la gravedad del paciente séptico ⁽¹⁴¹⁾.

Entre las distintas citoquinas que intervienen en la fase inflamatoria del SIRS (IL-1, TNF-alfa e IL-6) se ha escogido la IL-6, ya que sus niveles según otros autores son proporcionales a la extensión del tejido dañado ⁽⁵⁵⁾, conociendo que su producción y secreción puede estar inducida por bacterias, virus y endotoxinas entre otros factores. Además, es mediadora de la respuesta inmune e induce la producción a nivel hepático de reactantes de fase aguda (entre ellos la PCR) ⁽⁶⁰⁾.

La PCR se ha incluido por considerarse clásicamente como el parámetro "*Gold Standard*", siendo las infecciones bacterianas un estímulo potente que produce una rápida elevación en pocas horas ⁽⁶⁸⁾. Además, actualmente se conoce que la IL-6, principal biomarcador analizado en este estudio, es el principal mediador que estimula su producción ^(59, 65) y por tanto, fuese esperable una relación entre ellas en el paciente con infección severa. Además, su utilidad en el paciente crítico es un tema de actualidad ^(73,74,142) y está siendo aplicada en el seguimiento de las infecciones bacterianas ^(70,71,72,76,77).

La determinación del lactato en sangre se ha elegido, no como marcador de inflamación, sino por la importancia de su valor en pacientes con shock, en la medida que traduce una situación de hipoperfusión tisular ^(84,85,142), que generalmente se correlaciona con la gravedad del proceso ^(143,144). La magnitud de la hiperlactacidemia refleja la gravedad de la hipoperfusión y se relaciona directamente con la mortalidad ^(86,87) de manera que aumentos o la ausencia de descenso en sus niveles plasmáticos, a pesar de las medidas terapéuticas, indican una progresión de la gravedad de la infección, desarrollo de disfunción multiorgánica y aumento de la tasa de mortalidad ^(81,82).

9.2.5 Índices de gravedad

La inquietud de los expertos en el seguimiento de aquellos pacientes que presentaban patologías con un potencial riesgo vital ha promovido la confección y desarrollo de distintos sistemas de valoración de la gravedad, permitiendo ver la evolución en el tiempo con el fin de detectar complicaciones y pronosticar un tratamiento adecuado. Entre los distintos índices de gravedad utilizados en la práctica clínica, se han elegido los siguientes:

El índice de severidad APACHE II descrito por Knaus ⁽⁹⁴⁾, es un sistema ampliamente validado en numerosas investigaciones y publicado en diversos estudios, tanto en las Unidades de Cuidados Intensivos como en pacientes postquirúrgicos y en unidades de reanimación ^(95,95,97,98,99,100,101). Este sistema recoge el peor dato en las primeras 24 horas del ingreso en UCI, siendo la puntuación máxima de 71 puntos. La media de puntuaciones de los pacientes incluidos en nuestro estudio, ha sido de $15,2 \pm 6,1$ presentando puntuaciones mayores aquellos que ingresaron con infección ($17 \pm 6,3$). Así mismo, la puntuación media del índice de severidad APACHE II, en los pacientes que se encontraban en situación de shock séptico y disfunción multiorgánica ha sido de $19 \pm 6,2$ y $19,3 \pm 13,6$ respectivamente. A su vez, los pacientes que fallecieron presentaban puntuaciones al ingreso cercanas a 20. Estos hallazgos son coincidentes con los observados por Knaus et al ⁽⁹⁴⁾ donde afirman que habitualmente pacientes con puntuaciones entre 9 -15 generalmente sobreviven y puntuaciones por encima de 19-25 puntos tienen mayor riesgo de fallecer.

Entre las ventajas que se han encontrado a este sistema de puntuación y estratificación de los pacientes graves ingresados en las unidades de cuidados intensivos destacan:

a) Ha sido el sistema de medición de gravedad más utilizado en Medicina Intensiva, y respecto a otros sistemas es el que más citas tiene en la literatura médica. Hasta finales de 1998 se contabilizaban 1.731 citas⁽¹⁴⁵⁾.

b) Ha sido utilizado con diferentes propósitos: Evaluar la evolución de pacientes sépticos^(98,99,100,101), estudiar pacientes con neoplasias con el fin de conocer su pronóstico⁽¹⁴⁶⁾, estudio del conocimiento del pronóstico y gravedad de distintas enfermedades no infecciosas como la pancreatitis aguda grave⁽¹⁴⁷⁾, ensayos clínicos con el fin de evaluar la eficacia de nuevos fármacos^(148,149), conocer y ajustar las necesidades de personal de un servicio de Medicina Intensiva⁽¹⁵⁰⁾, valoración de la gestión de recursos utilizados en los diferentes servicios de Medicina Intensiva⁽¹⁵¹⁾, y en el control de calidad de la atención sanitaria^(152,153).

Entre los inconvenientes que se han atribuido al sistema APACHE II, destacan:

a) La variabilidad interindividual en la recogida de las diferentes variables⁽¹⁵⁴⁾, circunstancia que modifica la exactitud en el pronóstico individual de cada paciente, aunque bien es cierto, que parece no afectar a la predicción de los resultados en grupos de pacientes lo suficientemente grandes⁽¹⁵⁵⁾. La explicación de estos errores son debidos, en gran medida, a la propia dificultad de recoger el “peor” resultado durante las primeras 24 horas de ingreso en la UCI, o bien del cálculo de variables no derivadas de los datos disponibles, como son la diferencia alveolo arterial de oxígeno, ya que no en todos los pacientes ingresados en UCI se efectúa gasometría arterial de rutina.

b) Otra posible fuente de imprecisiones, es que los pacientes sólo pueden ser adscritos a una categoría diagnóstica, de manera que la inclusión en una única categoría estará sujeta a la susceptibilidad individual, ya que no existen definiciones precisas sobre cómo realizar esta asignación, salvo el propio juicio clínico del investigador⁽¹⁵⁶⁾.

c) El APACHE II no tiene en cuenta los trastornos previos al ingreso en UCI, o sí el paciente es trasladado desde otra UCI^(157,158), lo que puede llevar a desviaciones significativas en la predicción de mortalidad y a conclusiones erróneas^(159,160,161).

d) El mayor inconveniente y las críticas más duras que ha presentado el sistema APACHE II, es que no permite la correcta predicción de la mortalidad en determinados subgrupos de pacientes, circunstancia objetivada por evaluadores externos independientes cuando se ha utilizado para predecir la mortalidad en pacientes ingresados en unidades de críticos con diagnósticos específicos, como en el caso del análisis de pacientes con edema de pulmón de origen

cardiogénico ⁽¹⁶²⁾, pacientes que presentaban hipoalbuminemia ⁽¹⁶³⁾, neoplasias oncohematológicas ⁽¹⁶⁴⁾, pacientes politraumatizados y en pacientes con traumatismo craneoencefálico ⁽¹⁶⁵⁾.

e) Determinados grupos quedan excluidos en la valoración por esta escala y sus modificaciones, dado que presentan su propio sistema de clasificación como son la escala de Killip para los pacientes que sufren infarto agudo de miocardio, o la escala de Ramson en la Pancreatitis aguda, entre otros.

En resumen, a pesar de los pros y contras, el sistema APACHE II es actualmente el sistema de estratificación de gravedad más utilizado internacionalmente, y sirve como patrón a la hora de realizar comparaciones entre distintos centros sanitarios o entre diferentes países, lo que permite la realización de estudios multicéntricos con las garantías suficientes de similitud entre las poblaciones estudiadas ⁽¹⁶⁶⁾.

Por otro lado, se ha utilizado el índice de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) para valorar la afectación multisistémica derivada de la agresión infecciosa ⁽¹⁰⁷⁾, avalado por diferentes estudios multicéntricos y artículos publicados en la bibliografía ^(107,108,109,113). Actualmente, se aplica en Unidades de Cuidados Intensivos como un predictor evolutivo en relación con la mortalidad, de manera que la puntuación obtenida es reflejo del deterioro multiorgánico relacionándose con la mortalidad ^(110,112). Este sistema es sencillo, usa parámetros asequibles en la práctica clínica diaria, permitiendo identificar rápidamente la disfunción o el fracaso de órganos como consecuencia de una agresión externa. Fue desarrollado en una reunión de expertos y la elección de las alteraciones fisiológicas como respuesta a la agresión fue puntuada en consenso. La subjetividad inicial de este sistema fue minuciosamente calibrada y se ajusta adecuadamente a la evolución posterior del paciente como se demostró posteriormente en un estudio multicéntrico internacional con un total de 1449 pacientes ⁽¹⁰⁸⁾.

Los órganos valorados por el índice de SOFA son 6: aparato respiratorio, función renal, función hepática, sistema cardiovascular, hemostasia y sistema nervioso central. Todos los órganos son puntuados entre 0 y 4 en función de la variación de la normalidad, considerándose como disfunción orgánica aquellas puntuaciones que difieren escasamente de la normalidad (1-2 puntos); mientras que se considera fracaso orgánico con puntuaciones superiores (3-4 puntos) donde generalmente el paciente requiere medidas extraordinarias para mantener la homeostasia (en el **ANEXO XXII** se muestra la tabla de recogida de datos).

A pesar de que el índice de SOFA fue diseñado meramente como un descriptor de la afectación evolutiva de la sepsis del organismo, actualmente se usa como predictor evolutivo y de mortalidad, de manera que esta se relaciona con la puntuación obtenida, desde un 8% con puntuaciones de 2-3 puntos hasta prácticamente el 100% si se superan los 12 puntos. Pero una de las aplicaciones más interesantes es la valoración en la evolución en el tiempo, donde el cálculo diario del SOFA permite el seguimiento de la afectación orgánica y la valoración de las medidas terapéuticas aplicadas^(108, 110). Con puntuaciones máximas del SOFA durante la estancia en UCI superiores a 15 la mortalidad esperada es superior al 90%⁽¹⁰⁸⁾.

9.3. ANÁLISIS DE RESULTADOS

A continuación se detallan los resultados obtenidos en el estudio en el análisis del SIRS/sepsis, disfunción multiorgánica y mortalidad.

9.3.1 - El análisis del SIRS y de la sepsis

En la comparación de las variables cuantitativas entre los pacientes que presentaban SIRS y los que no al ingreso y tercer día de evolución (**TABLA 8.14**); No se pudo valorar el comportamiento al séptimo día, porque los pacientes menos graves que no requerían continuidad de estancia en UCI fueron dados de alta) se observa que todas las variables analíticas e índices de gravedad presentaron cifras más elevadas en los pacientes que cumplían criterios de SIRS respecto a los que no, tanto al ingreso como al tercer día. Existiendo una clara diferencia estadísticamente significativa. Estos hallazgos están corroborados por resultados de otros autores como el aportado por *Glynn* et al (1999)⁽¹⁶⁷⁾, cuyo objetivo fue medir los niveles plasmáticos de IL-6 e IL-10 en 38 pacientes ingresados con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad subdividiendo en dos grupos, aquellos que cumplían criterios de SIRS y los que no, evidenciando que los valores estaban más elevados en los pacientes que cumplían criterios de SIRS respecto a los que no. Además, concluyeron correlaciones con la gravedad de la infección, y con las puntuaciones más elevadas en el sistema APACHE.

A su vez, el análisis de los pacientes con SIRS cuyo origen era una patología médica frente a los que ingresaron con patología quirúrgica puso de manifiesto que este último grupo presentaba cifras más elevadas de IL-6 durante todo el estudio (ingreso, tercer y séptimo día), siendo a su vez el único marcador que mostró significación estadística (**TABLA 8.15**). Otros autores como *Biffi* et al

(1996) y *Mokard et al* (2005) ^(168,169) han encontrado resultados similares a los nuestros concluyendo que la IL-6 es un marcador temprano de sepsis postoperatoria cuando se asociaban a SIRS en el primer día. Los autores concluyen que la valoración de los niveles de estos marcadores podría ayudar a identificar y actuar de forma precoz en los pacientes de alto riesgo.

El análisis de los marcadores e índices de gravedad en los pacientes con SIRS de etiología infecciosa (sepsis) en comparación con los pacientes cuyo SIRS **no era infeccioso**, puso de manifiesto que los pacientes con sepsis presentaban cifras significativamente más elevadas de PCR, en los índices de gravedad APACHE II y SOFA durante los primeros días de ingreso en UCI (**TABLA 8.16**). El resto de parámetros no presentaron significación estadística, pero todos los niveles y puntuaciones se mantuvieron más elevados en los pacientes con infección respecto a los que no la padecían. Resultados similares han sido publicados por otros autores como *Minne et al* (2008) ⁽¹¹¹⁾ y *Oda et al* (2005) ⁽¹⁷⁰⁾.

En el análisis del grado de sepsis (sepsis severa y shock séptico) tan solo los índices de gravedad SOFA y APACHE II se encontraron significativamente más elevados en los pacientes con shock séptico respecto a los pacientes con sepsis severa con una diferencia estadística significativa al ingreso y tercer día. La explicación que damos a nuestros resultados es que los índices de gravedad en los pacientes sépticos están claramente consolidados como marcadores de severidad ^(95,95,97,98,99,100,101,107,108,109,113) por lo que no es de extrañar que obtengamos valores más elevados en los pacientes más graves. Este hecho se ha descrito en la literatura destacando que la combinación de ambos escores mejoran notablemente el rendimiento pronóstico de cualquiera de ellos por sí solo ⁽¹¹¹⁾. El resto de marcadores no han mostrado significación relevante, excepto la IL-6 al ingreso en los pacientes con shock séptico (**TABLA 8.17**). Estos hallazgos son coincidentes con otros autores como *Damas et al* (1997) ⁽¹⁷¹⁾, *Glynn et al* (1999) ⁽¹⁶⁷⁾, *Oda et al* (2005) ⁽¹⁷⁰⁾ que han encontrado niveles elevados de citoquinas, entre ellas la IL-6, y grado de disfuncionalidad de órganos mediante el sistema SOFA se encuentran significativamente más elevados en los pacientes con shock séptico respecto a los pacientes con SIRS/sepsis.

Posteriormente, el análisis multivariante siendo variable dependiente la sepsis corroboró que tan solo el índice de SOFA y la PCR presentaron significación estadística, con una OR igual o mayor de uno (**TABLA 8.20**), lo que traduce que aquellos pacientes con puntuaciones más elevadas en el índice de SOFA, tienen mayor riesgo de padecer una infección o que puedan desarrollarla. En cambio, la IL-6 no presentó significación y por tanto no puede considerarse como un marcador aislado de infección. Resultados que son superponibles a los descritos

por *Bozza et al* (2007) ⁽¹⁷²⁾ donde encontraron que niveles elevados de IL-6 fueron predictores de sepsis severa, aunque posteriormente el análisis multivariante no revelara significación para la mortalidad. Por otro lado, aunque hemos constatado que los pacientes sépticos mantuvieron cifras elevadas de PCR, es aventurado argumentar que estas sean diagnósticas de infección, del mismo modo que un nivel normal de PCR no debería descartar infección y demorar el tratamiento antibiótico, pues la significación estadística que hemos obtenido en el análisis multivariante es límite (OR=1, IC 95% 1-1,01 al ingreso y OR=1, IC 95% 1,001-1,007 al tercer día).

Diversos estudios con resultados dispares han sido comunicados en la literatura, como el de *Clyne et al* (1999) ⁽¹³²⁾ donde también describen que niveles elevados de PCR en plasma de los pacientes atendidos en urgencias con sospecha de sepsis o bacteriemia oculta pueden ser útiles, aunque no tienen ningún papel diagnóstico, por lo que no debería retrasar una adecuada cobertura antibiótica. Del mismo modo, *Reny et al* (2002) ⁽⁶⁸⁾ en su estudio donde ingresan de forma consecutiva pacientes con criterios de SIRS, midiendo los niveles de PCR en sangre al ingreso y cada cuatro días, encuentran que niveles elevados al ingreso permiten estimar el riesgo de una evolución desfavorable, sin necesidad de esperar a que se cumplan las 24 horas para el cálculo de APACHE II. Así mismo, también evidencian que una disminución de cifras de PCR al cuarto día se relacionaba con un mejor pronóstico. En contraste con estos estudio, otros autores como *Hartbart et al* (2001) ⁽¹⁷³⁾ donde tratan de evaluar el valor diagnóstico de procalcitonina, IL-6 e IL-8 en 78 pacientes ingresados en la UCI con criterios de SIRS/sepsis concluyen que cifras elevadas de PCT pueden ser un indicador prometedor en el diagnóstico de sepsis, sin encontrar significación para el diagnóstico de sepsis los niveles elevados de IL-6 e IL-8, resultados similares a los encontrados en nuestro trabajo.

9.3.2. El análisis de la disfunción multiorgánica

El análisis de los pacientes con criterios de SIRS que desarrollaron síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), pone de manifiesto que aquellos pacientes cuyo SIRS era de etiología infecciosa desarrollaron más frecuentemente SDMO respecto a los pacientes cuyo SIRS no era infeccioso (**TABLA 8.1**). Del mismo modo confirmamos, tal y como era esperable, que los pacientes que presentaban mayor número de criterios de SIRS desarrollarán más frecuentemente SDMO, y a su vez, los que tenían menos de dos criterios de SIRS lo desarrollarán con menor frecuencia (**TABLA 8.2**). Estos resultados permiten concluir que aquellos pacientes con SIRS de origen infeccioso presentaron peor pronóstico que aquellos cuya etiología no era de origen infeccioso. Además, este grupo de pacientes presentaron marcadores de inflamación e índices de gravedad

mucho más elevados (**TABLA 8.16**). Resultados similares se han comunicado en la literatura, como el aportado por *Damas et al* 1997 ⁽¹⁷¹⁾, donde también encontraron niveles de citoquinas más elevados en pacientes con infecciones más graves.

Otro aspecto que se ha querido analizar, es en qué medida, la determinación de IL-6 puede orientar a detectar aquellos pacientes con alta probabilidad de desarrollar SDMO, y por tanto, quienes se beneficiarían de una terapia más intensiva para poder evitar el desarrollo de fracaso multiorgánico. Con este fin, se ha realizado la comparación entre pacientes que desarrollaron SDMO y los que no, poniendo de manifiesto que el índice de SOFA y APACHE II fueron los únicos marcadores que mantuvieron una significación estadística durante todo el estudio, seguidos de la PCR al ingreso y tercer día (**TABLA 8.18**), probablemente porque los pacientes que al ingreso presentaban criterios de disfunción multiorgánica mantenían elevados todos los marcadores de inflamación, respecto al grupo de pacientes que no los cumplían y que posteriormente los pacientes que respondieron a la terapia mejoraron clínicamente y con ello también sus niveles en sangre de IL-6 y lactato. Por ello, consideramos coherentes los resultados en el análisis multivariante, siendo variable dependiente el SDMO, donde el índice de SOFA ha sido la única variable con la suficiente potencia estadística, durante todo el estudio, que permita predecir o establecer el diagnóstico de SDMO (**TABLA 8.21**). De hecho, el análisis de las curvas ROC en relación al desarrollo de SDMO, muestra que el índice de SOFA presenta mayor Sensibilidad y Especificidad que la IL-6 para predecir el fracaso multiorgánico.

En resumen, a tenor de nuestros resultados, podemos afirmar que el índice de SOFA presenta la suficiente potencia estadística para identificar aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar fracaso multiorgánico. Resultados avalados en diversas publicaciones, siendo el estudio más importante y extrapolable a nuestro trabajo, el encabezado por *Blanco et al* (2008) ⁽¹¹²⁾ que incluyeron 13 UCIs españolas, con un total de 4317 pacientes, siendo su objetivo principal valorar la epidemiología de la sepsis mediante el análisis de los sistemas de gravedad SOFA y LODS, concluyendo que la media de la puntuación SOFA al ingreso, en los pacientes con disfunción multiorgánica, era de 9,6 encontrando como factor asociado a la mortalidad hospitalaria puntuaciones elevadas y diferencias entre las puntuaciones al ingreso y tercer día relacionándose de forma independiente con la mortalidad. Del mismo modo, *Bozza et al* (2007) ⁽¹⁷²⁾ llegaron a la conclusión que la concentración de IL-6 se relacionaba con la gravedad, insuficiencia de órganos y mortalidad. Además, las concentraciones de

IL-6 en las primeras 24 horas, fueron predictivas del empeoramiento de la disfunción de órganos o de su desarrollo.

Aunque se ha constatado la existencia de valores más elevados de IL-6 en los pacientes que desarrollaron SDMO, la falta de significación estadística en el análisis multivariante limita que pueda considerarse como un marcador de desarrollo de disfunción multiorgánica, no pudiendo afirmar que permita pronosticar su desarrollo. En la literatura encontramos resultados dispares, existiendo trabajos que comparten nuestros hallazgos, estableciendo que pacientes con cifras elevadas de IL-6 desarrollan con más facilidad SDMO y además, presentan mayor número de órganos disfuncionantes, aunque no se muestre como variable independiente de desarrollo de fracaso multiorgánico ^(174,175,176). En cambio, otros autores como *Frink et al (2009)* ⁽¹⁷⁷⁾ encontraron que los pacientes que desarrollaban SDMO presentaban incrementados de forma significativa los niveles plasmáticos de IL-6 y que además niveles elevados de IL-6 en plasma eran predictores con elevada sensibilidad y especificidad de desarrollar SDMO.

Conociendo en este momento, que a partir de nuestros resultados no podemos afirmar que cifras aisladas de IL-6 o PCR, en los pacientes con infecciones graves, permiten el diagnóstico de infección, ni pronosticar el desarrollo de disfunción multiorgánica, planteamos si el análisis del comportamiento de estas variables en el tiempo respecto al desarrollo de SDMO y su relación con la mortalidad, pudiera ser útil en la identificación de este grupo de pacientes y permitir extrapolar conclusiones en el grupo de pacientes más graves. En este sentido, el Anova de medidas repetidas para la IL-6 entre los pacientes que desarrollaron SDMO y los que no (**FIGURA 8.23**) puso de manifiesto, la existencia de niveles plasmáticos más elevados de IL-6 durante todos los días analizados en los pacientes que presentaban criterios de SDMO respecto los que no, observando a su vez un paralelismo de sus descensos en el tiempo. El análisis del comportamiento mediante el Anova de medidas repetidas de la PCR en el tiempo puso de manifiesto que los pacientes con SDMO mantienen cifras más elevadas respecto a los que no presentan disfunción de órganos (**FIGURA 8.24**) permaneciendo sus cifras estables durante los primeros días (fase de meseta) con un progresivo descenso en paralelo en sus valores hasta el séptimo día. Estos resultados podrían sugerir que cifras elevadas de IL-6 orientarían al desarrollo de SDMO, pero realmente esta afirmación debe interpretarse con cautela, porque en el análisis multivariante la IL-6 no fue variable significativa de SDMO, al contrario del SOFA y la PCR. Por tanto, sería arriesgado afirmar que la IL-6 es un marcador predictivo de SDMO o bien que permita discriminar los pacientes que van a desarrollar SDMO y los que no. En cambio, podríamos afirmar que la medición

secuencial de las cifras de IL-6 en plasma es útil en la evaluación de la gravedad y predecir el resultado de los pacientes con SIRS/sepsis.

Otros autores comparten nuestros resultados, afirmando que niveles elevados de citoquinas pro-inflamatorias se detectan en los pacientes con fracaso multiorgánico precoz, aunque no son diagnósticos del mismo ⁽¹⁷⁸⁾. Incluso autores como *Baigrie et al* (1992) ⁽¹⁷⁹⁾ han llegado a comunicar la existencia de relación entre la magnitud de la elevación de las cifras de IL-6 con la lesión tisular y la mortalidad en los pacientes con sepsis ⁽¹⁷⁹⁾. En su estudio evidenciaron un incremento de los niveles de IL-6 tras cirugía mayor, con un pico máximo entre las 4-48 horas, para descender de forma progresiva en todos los pacientes con un postoperatorio sin incidencias, constatando que en el grupo de pacientes que presentaron complicaciones experimentaron elevaciones inesperadas o mantenimiento de cifras elevadas de IL-6, concluyendo, que la respuesta exagerada de la IL-6 se asocia a un desarrollo de complicaciones postquirúrgicas. Del mismo modo, *Martin et al* (1997) ⁽¹⁸⁰⁾ en su estudio donde comparan pacientes ingresados en UCI con shock séptico y politraumatismo grave evidenciaron que los pacientes que fallecieron en ambos grupos presentaban cifras de IL-6 más elevadas y que el incremento de los niveles plasmáticos de IL-6 era indicador de desarrollo de infección nosocomial, de forma que las concentraciones mantenidas de IL-6 se relacionaron con un peor pronóstico.

9.3.3. El análisis de la mortalidad intra-UCI

La tasa de mortalidad intra-UCI que se ha obtenido en el estudio ha sido del 25,6%, siendo la infección del tracto respiratorio (neumonía) la causa más frecuente, seguida de la sepsis de origen abdominal, falleciendo un 42 % durante el periodo de recogida de datos (entre el primer y séptimo día). El estudio más importante publicado y que permite extrapolar nuestros resultados, ha sido el aportado por *Blanco et al* (2008) ⁽¹¹²⁾, comunicando una mortalidad del 48,2 %, siendo la causa más frecuente de muerte la infección respiratoria. Mortalidad en la primera semana del estudio muy similar a la reportada en nuestro estudio, pero con una mortalidad durante estancias más prolongadas muy inferiores, probablemente condicionado por el grupo heterogéneo de pacientes incluidos y las principales causas de fallecimiento que aportan los autores como son la disfunción hematológica y hepática.

El análisis de la mortalidad ajustada a la edad, mayores de 65 años, en el grupo de pacientes con SIRS no ha mostrado una diferencia estadísticamente significativa (**TABLA 8.4**) del mismo modo, tampoco se ha constatado diferencias significativas respecto a la mortalidad en el grupo de los pacientes con sepsis

(TABLA 8.5). Resultados dispares pueden encontrarse en la literatura, existiendo trabajos donde el grupo de pacientes mayores de 65 años presentaban infecciones más graves, con una mortalidad que aumenta de forma lineal a la edad ⁽¹⁸¹⁾. En cambio, podemos encontrar otros estudios coincidentes con nuestros resultados, como el de *Martin et al (2007)* ⁽¹⁸²⁾ y *Martin et al (2008)* ⁽¹⁸³⁾ donde no encuentran diferencias significativas entre la edad del paciente y las concentraciones de citoquinas, encontrando niveles más elevados en los grupos donde se confirma la infección (bacteriemia), sin poder relacionar la edad con una mayor mortalidad.

Como se ha comentado anteriormente, en nuestro estudio existe un predominio de varones, 130 hombres (64%) y 73 mujeres (36%), planteándonos por tanto, si sería esperable una mortalidad más elevada en este grupo, tanto en los pacientes que cumplían criterios de SIRS como sepsis, pero estadísticamente no hemos encontrado significación **(TABLA 8.6) (TABLA 8.7)**. En la literatura existen resultados dispares, encontrando estudios como el de *Eacheapi et al (1999)* ⁽¹⁸⁴⁾ diseñado para conocer si las mujeres con infección documentada tenían una tasa de mortalidad diferente a los hombres, efectuando un análisis retrospectivo en 1348 pacientes, con una edad media de 67 años, recopilando diversos datos analíticos y puntuaciones con los sistemas de gravedad APACHE II, y SOFA, concluyendo que las mujeres tenían puntuaciones y cifras más elevadas respecto a los hombres, encontrando el sexo femenino como un marcador independiente de mortalidad en los pacientes críticamente enfermos con infección documentada. Posteriormente, *Adrie et al (2007)* ⁽¹⁸⁵⁾, interesados por la influencia del género y la posible relación hormonal en la supervivencia de los pacientes con sepsis grave y si esta, es diferente en los hombres respecto a las mujeres, estudiaron prospectivamente durante 8 años un grupo de pacientes con sepsis severa clasificando en subgrupos según la edad (mayores y menores de 50 años) obteniendo una mortalidad global hospitalaria significativamente menor en las mujeres, con diferencias no significativas en el grupo de edad menores de 50 años, pero encontrando que en las pacientes mayores de 50 años con sepsis severa un menor riesgo de mortalidad hospitalaria respecto a los hombres.

Moxley et al (2002) ⁽¹⁸⁶⁾ y posteriormente *Imahara et al (2005)* ⁽¹⁸⁷⁾, en sus estudios experimentales con voluntarios sanos a los que se les extrajo sangre que fue expuesta a lipopolisacaridos (LPS) para determinar niveles de las diversas citoquinas proinflamatorias, antiinflamatorias y hormonas, encontraron una menor actividad en la respuesta inmune de las mujeres, que podrían estar atribuidas a alteraciones de la fosforilasa y a la variación genómica de la propia respuesta inmune. Por el contrario, otros estudios como el de *Schroder et al (1998)* ⁽¹⁸⁸⁾, cuyo objetivo fue relacionar la importancia del género, cambios

hormonales, inmunológicos y la relación o no, con una mayor susceptibilidad frente a la infección en los pacientes ingresados con sepsis determinando los niveles de TNF- α , IL-6, IL-10, testosterona y estradiol durante los días 1,3,5,7,10 y 14 de estancia en UCI, constataron un incremento de la mortalidad en los varones (70%) encontrando niveles significativamente más elevados de TNF- α en los varones sin encontrar diferencias significativas respecto a la IL-6. Concluyendo que las mujeres tienen un pronóstico significativamente mejor, pudiendo estar relacionado con el aumento de los mediadores antiinflamatorios.

El análisis de mortalidad por días de estancia en UCI revela que el mayor número de fallecidos tuvo lugar a partir del séptimo día de estancia en UCI. Dentro del periodo de recogida de datos, en las primeras 24 horas no falleció ningún paciente, entre el primer y tercer día fallecieron 8 pacientes, entre el tercer y séptimo día fallecieron 14 pacientes (**FIGURA 8.16**).

El análisis en la comparación entre los pacientes que presentaban criterios de SIRS y la mortalidad (**TABLA 8.19**) revela que cifras de IL-6 y lactato son más elevadas en los pacientes que fallecieron, tanto en el grupo de varones como en mujeres. Además, los pacientes que fallecieron mantenían valores muy similares de IL-6 tanto al ingreso, tercer y séptimo día, lo que indica la perpetuación del estímulo inflamatorio. Resultados superponibles como los aportados por *Presterl et al (1997)*⁽¹⁸⁹⁾, *Meduri et al (1995)*⁽¹⁹⁰⁾, *Gogos et al (2000)*⁽¹⁹¹⁾, *Antunes et al 2002*⁽¹⁹²⁾, *Kumar et al 2009*⁽¹⁹³⁾, donde estudian diferentes grupos de pacientes con infecciones severas, analizando el comportamiento de diversas citoquinas en plasma, constando que cifras mantenidas de IL-6 en el tiempo se relacionan con un peor pronóstico y que una disminución progresiva en sus valores de IL-6 pueden verse en los pacientes que sobreviven a una infección severa.

Los resultados obtenidos son avalados en el análisis multivariante siendo variable dependiente la mortalidad (**TABLA 8.22**) donde se evidencia como la IL-6, al igual que el APACHE II, presentan una clara significación estadística, tanto al ingreso, tercer y séptimo día. Estos hallazgos permiten afirmar que una elevación significativa de las cifras plasmáticas de IL-6 podrían considerarse como un buen marcador precoz en la predicción de mortalidad. Estos hallazgos son coincidentes con los observados en otros estudios^(194,195). Posteriormente con el fin de afianzar la significación de estos resultados se ha realizado el análisis de la curva ROC de las variantes que han salido significativas en el análisis multivariante (APACHE II e IL-6) mostrándonos que la IL-6 al ingreso no tiene suficiente sensibilidad para discriminar aquellos pacientes que fallecieron (**FIGURA 8.20 y TABLA 8.26**), sin embargo al tercer día es el parámetro que más significación aporta respecto a la mortalidad (**FIGURA 8.21 y TABLA 8.27**) con una sensibilidad del 75%, una

especificidad del 86% y un punto de corte de 124,14 pg/ml. El análisis de estos resultados, hace pensar que la IL-6 no es un parámetro que permita diferenciar los pacientes con mayor riesgo de fallecer al ingreso, tiene poca sensibilidad, pero al tercer día la IL-6 se comporta como un marcador que permite identificar aquellos pacientes con mayor probabilidad de presentar una evolución desfavorable. Para validar aún más el valor de la IL-6 al tercer día se ha calculado el riesgo relativo (RR) y la razón de verosimilitud (LR+) obteniendo un valor de 6,11 y 5,47 respectivamente, permitiendo afirmar con rotundidad que aquellos pacientes, con criterios de SIRS que al tercer día presentaban niveles de IL-6 iguales o mayores a 124 pg/ml tenían una probabilidad de fallecer seis veces mayor que los que tenían niveles inferiores. Además, conforme a los resultados de la razón de verosimilitud era cinco veces más probable encontrar una cifra de IL-6 superior a 124,14 pg/ml en los pacientes que fallecían que en los que no fallecían.

El análisis de la curva ROC al séptimo día respecto a la mortalidad, muestra que la IL-6 presenta una elevada sensibilidad (94%) pero escasa especificidad (60%), con un punto de corte bajo, por lo que concluimos que al séptimo día los niveles de IL-6 no presentan la suficiente significación estadística para predecir la mortalidad en el paciente con SIRS/SEPSIS (**FIGURA 8.22 y TABLA 8.29**), probablemente debido a que en el séptimo día muchos pacientes habían sido dados de alta de UCI/REA o habían fallecido.

Llegados a este punto y entendiendo la importancia de los resultados y la significación de encontrar valores de IL-6 al tercer día de ingreso por encima de 124,14 pg/ml en los pacientes con criterios de SIRS/sepsis, planteamos la importancia de conocer la dinámica y evolución de las cifras en el tiempo de IL-6 y a su vez la relación con la mortalidad, por lo que se ha efectuado el análisis de Anova de medidas repetidas en este grupo de pacientes, entre fallecidos y sobrevivientes, encontrando cifras más elevadas en el tiempo en el grupo de pacientes que fallecieron, traduciendo el mantenimiento del estímulo inflamatorio y a su vez pudiendo evidenciar el descenso más pronunciado de las cifras de IL-6 en los pacientes que sobrevivieron (**FIGURA 8.25**). Diversos autores, corroboran estos resultados, encontrando que la IL-6 se encuentra con niveles significativamente mayores en los pacientes con infecciones más graves y que su concentración en los primeros días de ingreso se relaciona con la mortalidad, siendo un buen marcador predictor de desarrollo de disfunción de órganos y que aquellos pacientes que mantenían un descenso progresivo de los niveles plasmáticos, sobrevivían más frecuentemente^(196,197).

Diversos estudios coinciden con nuestras afirmaciones, como los aportados por *Oberholzer et al* (2005) ⁽¹⁹⁵⁾ y *Fraunberger et al* (2006) ⁽⁵⁶⁾ donde encontraron niveles de IL-6 significativamente mayores en los pacientes que fallecen respecto a los que sobreviven, mientras otros marcadores como la PCR y la procalcitonina no obtuvieron significación estadística, concluyendo que la IL-6 puede ser un indicador temprano de mortalidad en pacientes con inicio de sepsis, permitiendo la identificación de los pacientes que necesitan vigilancia intensiva para iniciar el tratamiento adecuado lo más precozmente posible. Posteriormente *Plajink et al* (2007) ⁽¹⁹⁸⁾ en su estudio para conocer el comportamiento de la dinámica de las citoquinas, PCR y otros marcadores bioquímicos en los pacientes con sepsis evidenciaron que la rápida cinética de la PCR y procalcitonina las hacen poco fiables para evaluar el pronóstico y tratamiento en los pacientes con sepsis, encontrando la IL-6 como un marcador adecuado para estos propósitos. Contrariamente a estos trabajos y a los datos expuestos en nuestro estudio, *Geppert et al* (2002) ⁽¹³⁶⁾ no encontraron resultados concluyentes para poder afirmar que niveles elevados de IL-6 fueran predictores de mortalidad y tampoco pudieron evidenciar la existencia de diferencias significativas en los niveles de IL-6 al ingreso entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron; incluso su estudio reveló que los niveles de IL-6 en sangre de los pacientes que sobrevivieron eran más elevados que en los pacientes que fallecieron. La explicación que dan los autores a este hecho es que en el momento de admisión en UCI el tiempo de insulto en los fallecidos era mayor que en los sobrevivientes, y por tanto, la IL-6 en los pacientes que fallecieron ya había alcanzado su punto máximo cuando los pacientes fueron ingresados en UCI.

Desde el descubrimiento de la PCR, esta se ha utilizado como herramienta diagnóstica y marcador predictor de la evolución en los pacientes con diversas enfermedades inflamatorias e infecciosas, existiendo diversos estudios con resultados dispares, aunque la mayoría no ha podido demostrar una correlación entre las cifras elevadas de PCR al ingreso y el aumento de la mortalidad. *Lobo et al* (2003) ⁽⁷⁰⁾ llegaron a confirmar la relación entre las concentraciones de PCR y la severidad de la disfunción multiorgánica y la mortalidad. En la misma línea *Prieto et al* (2008) ⁽¹⁹⁹⁾ constataron que concentraciones de PCR se encontraban más elevadas en aquellos pacientes que ingresaron con patología infecciosa, shock séptico y fracaso multiorgánico, estableciendo que un incremento de las cifras de PCR en plasma se relaciona con una mayor mortalidad. En cambio otros autores como *Claeys et al* (2002) ⁽²⁰⁰⁾ han comunicado que niveles de PCR por si solos no predicen la evolución del paciente, aunque la disminución de esta en el tiempo se asocia a una mayor probabilidad de supervivencia. En nuestro estudio, los valores de PCR al ingreso en UCI no muestran diferencias significativas en los pacientes

que acaban falleciendo, mientras que al tercer y séptimo día los pacientes que fallecen mantienen niveles de PCR en sangre más elevados, que junto con la falta de significación en el análisis multivariante permite argumentar que la presencia de niveles elevados de PCR en sangre de forma aislada no pueden considerarse como un adecuado marcador pronóstico de mortalidad.

Atendiendo a los resultados obtenidos respecto a las cifras de PCR en plasma en los pacientes con criterios de SIRS podemos afirmar que presenta escaso valor predictivo para el diagnóstico de sepsis y tampoco permite evaluar la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, cifras más bajas se dan en los pacientes que presentan mayor supervivencia y evolucionan más favorablemente. Estudios similares avalan nuestros resultados, donde su monitorización y disminución en el tiempo desempeñan un papel importante en la orientación del tratamiento antibiótico y en la evaluación de la respuesta terapéutica. Así *Reny et al (2002)*⁽⁶⁸⁾, en su estudio donde incluyeron 74 pacientes de forma consecutiva con criterios de SIRS, midiendo los niveles de PCR en plasma, tanto al ingreso, cuarto día y posteriormente cada 4 días, afirman que niveles elevados de PCR al ingreso en los pacientes con criterios de SIRS permiten estimar el pronóstico de evolución sin esperar a que se cumplan las 24 horas para el cálculo del APACHE II. Estudios más recientes corroboran estos resultados como los aportados por *Moreno et al (2010)*⁽²⁰¹⁾ y *Gonzales et al (2011)*⁽²⁰²⁾, donde concluyen que la PCR constituye un marcador evolutivo precoz, específico y de bajo coste económico, proponiendo como marcador sistemático al ingreso y durante la estancia en UCI en los pacientes con infecciones, permitiendo no solo la identificación de pacientes con una evolución desfavorable, sino también optimizar la terapia antibiótica.

Por otro lado, hemos constatado valores significativamente más elevados en los índices de gravedad APACHE II y SOFA en el grupo de pacientes que fallecieron con un intervalo en las medias de las puntuaciones entre 17-20 para el APACHE II y 8-9 puntos para el SOFA, valores muy próximos a los publicados por otros autores^(203,204). La explicación que damos a estos resultados, es que los pacientes que sobrevivieron, tuvieron mejor respuesta a las medidas terapéuticas y su evolución hacia la recuperación se debería constatar no solo desde el punto de vista clínico, sino también analítico y en las escalas de la gravedad. Por último, cifras elevadas de lactato también se constataron en el grupo de pacientes que fallecieron, siendo variable independiente de mortalidad al tercer día en los pacientes con sepsis (**TABLA 8.22**). Estos resultados coinciden con los aportados por otros estudios donde se afirma que la falta de aclaramiento en el tiempo es un marcador independiente de mal pronóstico⁽¹⁰⁾.

9.3.4. Mortalidad y supervivencia a los 28 días

La mortalidad a los 28 días en el grupo de pacientes con SIRS ha sido de 62 (30,5%) siendo los diagnósticos más frecuentes la neumonía y la sepsis de origen abdominal. La realización de la tabla de contingencia mediante el test de Chi cuadrado, entre cifras de IL-6 superiores e inferiores a 124,14 pg/ml respecto a los fallecidos y los sobrevivientes ha constatado que aquellos pacientes que al tercer día presentaron cifras superiores a 124,14 pg/ml tenían mayor mortalidad a los 28 días (**TABLA 8.36**) y a su vez la curva de supervivencia a los 28 días de los pacientes con SIRS revela que aquellos pacientes cuyos niveles eran inferiores sobrevivían más (**FIGURA 8.32**). Hay pocos estudios que analicen la mortalidad significación de la IL-6 y su relación a los 28 días, entre los que destacan el aportado por *Bozza et al* (2007)⁽¹⁷²⁾ que en su estudio obtienen niveles significativamente más elevados en las cifras de IL-6 en los pacientes son sepsis, relacionándolos con la gravedad y evolución de la disfunción de órganos llegan a demostrar una buena precisión para predecir la mortalidad temprana (primeras 48 horas) pero no llegan a demostrar significación estadística para pronosticar la mortalidad a los 28 días.

9.3.5. Relación entre los índices de gravedad y marcadores

Al contrario de lo que se podía suponer, al ingreso no se ha encontrado correlación significativa entre los niveles de IL-6 y PCR, ni con puntuaciones elevadas en el APACHE II. En cambio se ha constatado una correlación positiva entre valores elevados de IL-6, lactato y puntuaciones elevadas en el índice de SOFA (**TABLA 8.33 y FIGURA 8.29**). La explicación que damos a la falta de correlación entre la IL-6 y la PCR al ingreso probablemente se deba a que aunque la IL-6 se muestra elevada, no da tiempo al ingreso a que la PCR se eleve. El análisis al tercer y séptimo día pone de manifiesto una correlación positiva entre todos los factores analizados (IL-6, PCR, lactato sérico, SOFA y APACHE II) a excepción de la PCR con el lactato (**TABLA 8.34 y FIGURA 8.30**) (**TABLA 8.43 y FIGURA 8.31**).

A tenor de los resultados obtenidos, podemos afirmar que existe una adecuada correlación entre los niveles de IL-6 y el SOFA durante todo el estudio (ingreso, tercer y séptimo día), por tanto, concluyendo que niveles elevados de IL-6 aparecen en pacientes gravemente enfermos, con mayor disfuncionalidad de órganos, mayor gravedad y por tanto mayor riesgo de fallecimiento. Resultados avalados por diferentes estudios en pacientes sépticos por neumonías adquiridas en la comunidad⁽²⁰⁵⁾, como en pacientes que desarrollan SDMO de origen no infeccioso⁽¹³⁶⁾.

En el análisis de la correlación del ácido láctico la literatura actual establece que los pacientes gravemente enfermos presentan cifras moderadamente elevadas de los valores de lactato sérico entre 2 y 4 mmol/l, mientras que valores superiores de 4 mmol se consideran notablemente elevados, indicando un mal pronóstico ya que traducen un deterioro metabólico o un trastorno de la perfusión severo^(10,206). En nuestro estudio, hemos planteado la existencia de correlación, o no, de este marcador de perfusión con nuestros marcadores inflamación e índices de severidad, constatando que tanto al ingreso, tercer y séptimo día existe una correlación con la IL-6 e índices de severidad APACHE II y SOFA, lo que apoya claramente la relación existente entre cifras elevadas de lactato y la gravedad de los pacientes. Varios estudios, confirman nuestros resultados, en tanto que niveles elevados de lactato en pacientes con sepsis grave y shock séptico se asocian a una mayor mortalidad. Varios son los estudios publicados en la literatura que han encontrado resultados similares como son los aportados por *De la Paz et al (2005)*⁽²⁰⁷⁾, *Trzeciak et al (2007)*⁽²⁰⁸⁾ y *Mikkelsen et al (2009)*⁽¹⁰⁾ donde evaluaron la utilidad de cifras elevadas de lactato en pacientes críticos con infecciones severas obteniendo una relación entre la gravedad de los pacientes y el cálculo del APACHE II y cifras elevadas de lactato sérico, siendo sus valores significativamente más elevados en los pacientes que fallecieron, concluyendo que la medición del lactato es una prueba pronóstica en los pacientes con infecciones graves, permitiendo detectar y tratar precozmente a los pacientes con alto riesgo de fallecer. Otros autores, han comunicado la importancia del aclaramiento del lactato, dado que implica un menor riesgo de fallecimiento⁽²⁰⁹⁾.

Por último, también se ha encontrado una clara correlación entre los índices de gravedad APACHE II y SOFA durante todo el estudio (ingreso, tercer y séptimo día). A su vez, el análisis de la relación de estos con los marcadores analizados se ha corroborado que al ingreso el APACHE II no guarda relación significativa con la IL-6 ni con la PCR (**TABLA 8.33**), adquiriendo significación a partir del tercer y séptimo día (**TABLA 8.34 y TABLA 8.35**). El SOFA mantiene la correlación con los niveles elevados de IL-6 durante todo el estudio (ingreso, tercer y séptimo día). Estos resultados confirman la importancia de encontrar cifras elevadas de PCR e IL-6, sobre todo a partir del tercer día en los pacientes con alta sospecha de infección, aumentando la sensibilidad en su identificación cuando se asocia al uso de los sistemas de graduación de la enfermedad APACHE II y SOFA, datos avalados por otros autores⁽²¹⁰⁾.



10. CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados de nuestro estudio es posible establecer las siguientes conclusiones:

10.1- Respondiendo al **objetivo principal de nuestro estudio**, podemos concluir:

10.1.1 - Respecto al diagnóstico de infección

La presencia de cifras elevadas de IL-6 de forma puntual no puede interpretarse como un buen marcador para el diagnóstico de sepsis en los pacientes críticos. En cambio, la recogida de puntuaciones elevadas en el índice *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*, en los primeros días de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), se relacionan con un mayor riesgo de que el paciente presente infección o pueda desarrollarla.

10.1.2 - Respecto al valor pronóstico de fracaso multiorgánico

- a) Los niveles de IL-6 son más elevados en aquellos pacientes con síndrome de disfunción multiorgánica.
- b) Los niveles elevados de IL-6 no pueden considerarse como un marcador predictivo en el desarrollo de síndrome de disfunción multiorgánica, ni tampoco indica que el paciente vaya a desarrollarlo.

10.1.3- Respecto al valor pronóstico de mortalidad

- a) Los pacientes que cumplen criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y que fallecen presentan cifras de IL-6 más elevadas respecto a los que sobreviven, así mismo la IL-6 es un marcador pronóstico precoz de mortalidad intra-UCI, aunque su medición en sangre en un momento puntual en el tiempo no permite establecer el pronóstico.
- b) Los pacientes que fallecen mantienen valores muy similares de IL-6 tanto al ingreso, como al tercer y séptimo día, lo que indica la perpetuación del estímulo inflamatorio.
- c) Aquellos pacientes que mantienen cifras elevadas de IL-6 presentan mayor probabilidad de desarrollar una evolución desfavorable.

- d) La IL-6 al ingreso no tiene suficiente sensibilidad para discriminar aquellos pacientes que fallecen. Sin embargo, al tercer día es el parámetro que más significación aporta respecto a la mortalidad en los pacientes con criterios de SIRS o SEPSIS.
- e) La probabilidad de fallecer en la UCI es 6 veces mayor en aquellos pacientes que presentan cifras de IL-6 mayor a 124,14 pg/ml y la supervivencia a los 28 días es menor en este grupo de pacientes.
- f) La tendencia decreciente de la IL-6 en el tiempo se asocia a un mejor pronóstico.
- g) Los niveles elevados de IL-6 aparecen en los pacientes con mayor gravedad, disfunción de órganos y riesgo de fallecimiento.

10.2- Respondiendo a los **objetivos secundarios** del estudio podemos concluir:

- 10.2.1 Los cuestionarios utilizados en la recogida de información son herramientas útiles, aceptadas por la UCI, caracterizándose por su facilidad de cumplimentación y posterior análisis.
- 10.2.2 La población del estudio presenta una mediana de edad de 65 años con un mayor porcentaje de hombres. La procedencia de ingreso en la UCI de nuestros pacientes derivó mayoritariamente de las urgencias del Hospital, así como del servicio de cirugía, presentando una estancia media de 6 días.
- 10.2.3 En los pacientes con criterios de SIRS, las causas más frecuentes son en el grupo de patología médica, la neumonía y la sepsis abdominal. A su vez, la cirugía abdominal complicada y los pacientes postoperados de aneurisma abdominal son las etiologías más frecuentes en el grupo de los pacientes con patología quirúrgica.
- 10.2.4 Del total de pacientes ingresados en la UCI con criterios de SIRS, casi la mitad presenta etiología infecciosa y uno de cada dos pacientes con sepsis presenta shock séptico.

- 10.2.5 Los pacientes con SIRS tienen más elevados todos los parámetros analizados y cuanto más graves son sus infecciones, mayores son los niveles de los marcadores.
- 10.2.6 La IL-6 se mantiene más elevada en los pacientes con SIRS de etiología quirúrgica respecto a los de etiología médica, sin encontrar relación con la mortalidad.
- 10.2.7 El desarrollo de fracaso multiorgánico es más elevado en aquellos pacientes cuyo SIRS es de origen infeccioso.
- 10.2.8 Desde el ingreso, la determinación de la PCR en plasma es un marcador significativo de respuesta inflamatoria inespecífica en paralelo con la IL-6, tanto en niveles como en evolución, en los pacientes graves. Sin embargo, niveles elevados de PCR no son diagnósticos de sepsis.
- 10.2.9 El lactato no es un marcador diagnóstico de infección, ni de desarrollo de disfunción multiorgánica, ni de mortalidad.
- 10.2.10 Los pacientes que derivan su infección a shock séptico presentan puntuaciones elevadas en los índices APACHE II y SOFA.
- 10.2.11 El índice de SOFA es la única variable que permite predecir o afirmar que el paciente sufre SDMO o pueda desarrollarla. Además, presenta mayor sensibilidad y especificidad que la IL-6 para predecirlo. Por el contrario, el índice de APACHE II se relaciona con la mortalidad desde el ingreso en UCI, pero no con el desarrollo de SDMO.
- 10.2.12 La mortalidad intra-UCI del estudio es del 26% sobre el total de pacientes ingresados, siendo ligeramente inferior a otros estudios.

En resumen, los niveles elevados de IL-6 y su comportamiento en el tiempo, es un marcador adecuado de mortalidad en los pacientes con sepsis severa intra-UCI, respecto al resto de parámetros analizados. Proponemos que la combinación de la IL-6 con el uso de los índices de gravedad APACHE II y SOFA y su interpretación en el tiempo, permitan aumentar la sensibilidad para la identificación de este grupo de pacientes con aplicaciones relevantes en la práctica hospitalaria diaria y en la investigación clínica.



11. BIBLIOGRAFIA

1. *Ivády B, Béres BJ, Szabó D.* Recent advances in sepsis research: novel biomarkers and therapeutic targets. *Curr Med Chem* 2011;18(21):3211-3225
2. *Nguyen HG, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR.* Implementation of a bundle of quality indicators for early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit. Care Med.* 2007;35:1105-1112
3. *Castellanos-Ortega A, Superviola B, García Austillo LA, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J.* Impact of the surviving sepsis campaign protocol on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: Result of 3-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med.*2010;38:1036-43
4. *Gomez Gerique JA, Ortiz Espejo M, Torrealba Rodríguez MI, Gordillo Alvarez J, Castellanos-Ortega A, Superviola B, Teja JL.* Evaluación de la capacidad diagnóstica y pronóstica de la procalcitonina, proteína C reactiva, interleucina-6 y proteína ligadora del lipopolisacárido en pacientes con sospecha de sepsis. *Rev Lab Clin* 2010;3 (1):12-19
5. *Biffi WL, Moore EE, Moore FA, Barnett CC.* Interleukin-6 delays neutrophil apoptosis via a mechanism involving platelet-activating factor. *J. Trauma.* 1996;40:575-578
6. *Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, Groote D, Franchimunt P and Lamy M.* Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 1992;215(4)356-362
7. *Vicent JL, Donadillo K, Schmith X.* Biomarkers in the Critically Ill Patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin* 2011 (27) 241-251
8. *Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernández A, Mealha R, Aragao A, Sabino H.* C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1052-1056
9. *Adnet F, Bekka R, Vicaut E, Lapostolle F, Giraudeau V, Bismuth C, Baud F.* C-reactive protein (CRP) as an indicator to detect bacterial contamination of aspiration pneumonia. *Intensive Care Med* 1996; 22 (Suppl 3): S-319
10. *Mikkelsen ME, Miltiades A, Gaieski DF, Goyal M, Fusch BD, Shah C.* Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009 Vol 37, No 5
11. *Jones A, Shapiro N, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA.* Lactate Clearance vs Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy. *JAMA.* 2010;303(8):739-746
12. *Vernon C, Jennifer L. Le Tourneau.* Lactic Acidosis: Recognition, Kinetics, and Associated Prognosis. *Crit Care Clin* 26 (2010) 255–283

13. *Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M.* The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003, 348: 1546–1554
14. *Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP.* The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995;273:117-23
15. *Moss M, Martin GS.* A global perspective on the epidemiology of sepsis. *Intensive Care Med* 2004, 30: 527–529
16. *Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D.* Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003, 31: 2332-2338
17. *Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR:* Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310
18. *Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H.* Sepsis in european intensive care units: results of the SoAp study. *Crit Care Med.* 2006;34:344-53
19. *De Miguel-Yanes JM, Andueza-Lillo JA, González-Ramallo VJ, Pastor I, Muñoz J.* Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the EDB. *Am J Emerg Med.* 2006;24:553-9
20. *Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B, for the CUB-Réa Network.* Current epidemiology of septic shock *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:165-72
21. *Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101:1644-55
22. *Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/AtS/SIS International Sepsis definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250-6
23. *Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J.* Surviving Sepsis Campaign. Guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004; 32:858-73
24. *León C, García-Castrillo L, Moya M, Artigas A, Borges M, Candel FJ.* Documento de consenso (Semes-Semicyuc). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los servicios de urgencias hospitalarios. *Med. Intensiva.* 2007; 31:375-87
25. *Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM; Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M,*

- Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman Vincent JL, for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008 Vol. 36*
26. *R. Phillip Dellinger, MD; Mitchell M. Levy, MD; Andrew Rhodes, MB BS; Djillali Annane, MD; Herwig Gerlach, MD, PhD; Steven M. Opal, MD; Jonathan E. Sevransky, MD; Charles L. Sprung, MD; Ivor S. Douglas, MD; Roman Jaeschke, MD; Tiffany M. Osborn, MD, MPH; Mark E. Nunnally, MD; Sean R. Townsend, MD; Konrad Reinhart, MD; Ruth M. Kleinpell, PhD, RN-CS; Derek C. Angus, MD, MPH; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Flavia R. Machado, MD, PhD; Gordon D. Rubenfeld, MD; Steven A. Webb, MB BS, PhD; Richard J. Beale, MB BS; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Rui Moreno, MD, PhD; and the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. www.ccmjournal.org. February 2013 • Volume 41 • Number 2. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af*
 27. *Riche FC.; Cholley BP. and Panis YH. Inflammatory cytokine response in patients with septic shock secondary to generalised peritonitis. Crit. Care Med. 2000; 28 (2): 433-437*
 28. *Pinsky MR, Vincent JL., Deviere J. Serum cytokine levels in human septic shock: relation to multiple system organ failure and mortality. Chest 1993; 103: 565-575.*
 29. *Nystrom Per-Olof. The systemic inflammatory response síndrome: Definitions and aetiology. J. Antimicrob Chemoth 1998, 41 Suppl A:1-7*
 30. *Weigand MA, Horner CH, Bardenheuer H, and Bouchon A. The systemic inflammatory response syndrome. Best Pract Res Cl Anaesth 2004, 18:455-475*
 31. *Roger C. Bone, MD. Immunologic Dissonance: A Continuing Evolution in Our Understanding of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) and the Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS). Ann Intern Med 1996; 125:680-687*
 32. *Williams IG, Maier RV. The inflammatory response. J Int Care Med 1992; 7:53-66*
 33. *Bone RC. Newton S. Sepsis, SIRS, and CARS. Crit Care Med 1996; 24:1125-1128*
 34. *M.G. Davies and PO. Hagen. Systemic inflammatory response syndrome. British Journal of Surgery 1997 (84) : 920-935*
 35. *Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. Critical Care Med.1996;24:163-172*

36. *Jean-Louis Vincent and Baudouin B. Defining a Clinical Syndrome of Systemic Inflammation. Sepsis 2000;4:15–19*
37. *Llewelyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. Intensive Care Med (2001) 27:10-32*
38. *Sabatier C, Peredoy R, Vallés J. Bacteriemia en el paciente crítico. Med Intensiva.2009;33(7):336–345*
39. *Rivers E, McIntyre L, Morro DC, Rivers K. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a windows of opportunity. CMAJ 2005 (25) 173,9 1054:1065*
40. *Varpula M, Tallgrem M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki LM, Pettila. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. Intensive Care Med 2005; 31:1066-1071*
41. *Park M, Pontes LC, Toledo A, Ribeiro V, Teixeira D, Monterero L. Evolutive Standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated with early goal therapy: still outcome matters. Clinics 2006; 61 (1):47-52*
42. *Carrico CJ, Meakins JL, Marchall JC. Multiple organ failure syndrome. Arch Surg1986; 121: 196-208*
43. *Deitch EA: Multiple organ failure: Pathophysiology and potential future therapy. Ann Surg 1992; 216: 117-134*
44. *Beal A.; Cerra F. Multiple Organ Failure Syndrome in the 1990s. Systemic Inflammatory Response and Organ Dysfunction. J.A.M.A 1994;271:226-233*
45. *Baue A.; Dirham R. and Faist E. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS), Multiple Organ Failure (MOF): Are we winning the battle?. Shock, 1998;10:79-89*
46. *Vincent JL, Moreno R. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med 1996; 22: 707-710*
47. *Richard S. Hotchkiss and Irene E. Karl. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. n engl j med 2003;348;2-9*
48. *Duran Jiménez-Rico HJ, Aller Reyero MA, Ruigomez L, Duran Gimenes-Rico L, Arias Perez J, Duran Sacristán H. Sepsis y shock séptico: un torbellino de mediadores de difícil manejo terapéutico. An. Med. Interna2002;19, (1), 35-43*
49. *Aggarwal B, Natarajan BK. Tumor necrosis factors: developments during the last decade. Eur. Cytokine Netw. 1996; 7 : 93*
50. *Abbas Abul K, Lichtman Andrew H, Pillai Shiv. Inmunología Celular y Molecular. 2010 6ª Edición. Editorial ELSEVIER. Cap 12: 267-303*

51. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia-Sepsis Study Group. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 617-624
52. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann. Intern. Med* 1993; 119: 771-778
53. Dinarello CA. Inflammatory cytokines: Interleukin-1 and tumor necrosis factor as effector molecules in autoimmune diseases. *Current Opinion in Immunology* 1991, 3:931-948
54. Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(9):535-544
55. Reinhart K, Bayr O, Brunkhorst F, Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit. Care Med.* 2002;30:302-312
56. Fraunberger P, Wang Y, Holler E, Klaus G, Nagel D, Walli A. Prognostic Value of Interleukin 6, procalcitonin, and C-Reactive Protein levels in Intensive Care Unit Patients during first increased of fever. *SHOCK* 2006; 26:1, 10-12
57. Wand P, Wu P, Siegel MI, Egan RW, Billah MM. IL-10 inhibits transcription of cytokine genes in human peripheral blood mononuclear cells. *J. Immunol* 1994; 153: 822-826
58. Muller KAC, Tulleken JE, Zijlstra JG, Sluiter W, Hermans J, Kallenberg CGM, Cohen Tervaert JW. Leucocyte activation in sepsis; correlations with disease state and mortality. *Int Care Med* 2000; 26: 883-892
59. Castell J.V., Gomez-Lechon M.J., David M., Andus T., Trullenque R., Fabra R., Heinrich P.C. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett.* 1989;242:237-239
60. Hynninen M, Pettila V, Takkunen O, Orko R, Jansson SE, Kuusela P. Predictive value of monocyte histocompatibility leukocyte antigen-DR expression and plasma interleukin-4 and -10 levels in critically ill patients with sepsis. *Shock* 2003; 20: 1-4
61. Wunder C, Eichelbrönnner O, Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II. *Inflamm. Res.* 2004; 53: 158-163
62. Opal SM, De Palo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117: 1162-72.
63. Pepys MB and Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-1812
64. Dong Q, Wright JR. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *J Immunol* 1996; 156: 4815-4820

65. *Le JM. and Vilcek J.* Interleukin-6: a multional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab. Invest.* 1989;61 (6): 588-602
66. *Cadwgan AM, Watson WA, Laing RB, MacKenzie AR, Smith CC and Douglas JG..* Presenting clinical features and C-reactive protein in the prediction of a positive stool culture in patients with diarrhoea. *J Infect* 2000;41: 159-161
67. *Gustafsson R, Johnsson P, Algotsson L, Blomquist S and Ingemansson R..* Vacuum-assisted closure therapy guided by C-reactive protein level in patients with deep sternal wound infection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 895-900
68. *Reny JL, Vuagnat A, Ract C, Benoit MO, Safar M and Fagon JY..* Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med* 2002; 30: 529-535
69. *Povoa P, Coelho L, Almeida E, Fernades A, Mealha R, Moreira P and Sabino H..* C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005;11: 101-108
70. *Lobo SMA, Lobo FRM, Bota DP, Lopes-Ferreira S, Soliman HM, Melot C, Vincent JL.* C-Reactive Protein Levels Correlate With Mortality and Organ Failure in Critically Ill Patients. *Chest* 2003; 123: 2043–2049
71. *Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K.* Procalcitonin: a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997; 25: 329-334
72. *Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA.* Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002; 20: 1-9
73. *Nylen ES, Whang KT, Snider RH, Steinwald PM, White JC, Becker KL.* Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1001-1006
74. *Kruse O, Grunnet N. and Barfod C.* Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2011, 19:74
75. *Nduka O, Dellinger P.* Lactate: Biomarker and Potencial Therapeutic Target. *Crit Care Clin* 27 (2011) 299-326
76. *Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MC.* Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(8):1637-1642
77. *McNelis J, Marini CP, Jurkiewicz A, Szomstein, Simms HH, Ritter G, Nathan IM* Prolonged lactate clearance is associated with increased mortality in the surgical intensive care unit. *Am J Surg* 2001;182:481-485.

78. *Carpenter CR, Keim SM, Upadhe S, Nguyen HB*; Best evidence in Emergency Medicine investigator group. Risk stratification of the potentially septic patients in the emergency department: the mortality in the emergency department sepsis (MEDS) score. *J Emerg Med.* 2009;37(3):319-327
79. *Cullen DJ, Chernow B*. Predicting outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1994; 22:1345-1348
80. *Elebute EA, Stoner HB*. The grading of sepsis. *Br J Surg* 1983; 70:29-32
81. *Stevens LE*. Gauging the severity of surgical sepsis. *Arch Surg* 1983; 118: 1190-1196
82. *Matsusue S, Kashihara S, Koizumi S*. Prediction of mortality from septic shock in gastrointestinal surgery by probit analysis. *Jap J Surgery* 1988; 18: 22-26
83. *Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE*. APACHE Acute Physiology and Chronic Health Evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9: 591-597
84. *Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE*. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829
85. *Rowan KM, Kerr JH, Major E, McPherson K, Short A, Vessey MP*. Intensive Care Society's Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) study in Britain and Ireland: a prospective, multicenter, cohort study comparing two methods for predicting outcome for adult intensive care patients. *Crit Care Med* 1994; 22: 1392-1401
86. *Wong DT, Crofts SL, Gómez M, McGuire GP, Byrick RJ*. Evaluation of predictive ability of APACHE II system and hospital outcome in Canadian intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1995; 23: 1177-1183
87. *Berger MM, Marazzi A, Freeman J, Chioléro R*. Evaluation of the consistency of Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) scoring in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1992; 20: 1681-1687
88. *Bohnen JM, Mustard RA, Oxholm SE, Schouten BD*. APACHE II score and abdominal sepsis: a prospective study. *Arch Surg* 1988; 123: 225-229
89. *Bosscha K, Reijnders K, Hulstaert PF, Algra A, Van der Werken C*. Prognostic scoring systems to predict outcome in peritonitis and intra- abdominal sepsis. *Br J Surg* 1997; 84: 1532-1534
90. *Giangiuliani G, Mancini A, Gui D*. Validation of a severity of illness score (APACHE II) in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med* 1989; 15: 519-522
91. *Poenaru D, Christou NV*. Clinical outcome of seriously ill surgical patients with intra-abdominal infection depends on both physiologic (APACHE II score) and immunologic (DTH score) alterations. *Ann Surg* 1991; 213: 130-136

92. *Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bostos PG.* The APACHE III prognostic system-risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100: 1619-1639
93. *Le Gall JR, Loirat P, Alperovith A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, Mercier P, Thomas R, Villers D.* A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984;12:975-977
94. *Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F.* A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270:2957–2963
95. *Le Gall JR, Lemeshow S, Leleu G.* Customized probability models for early severe sepsis in adult intensive care patients. *JAMA* 1995; 273:644-650
96. *Sarmiento X, Rue M, Guardiola JJ.* Assessment of the prognosis of coronary patients: performance and customization of generic severity indexes. *Chest* 1997; 111: 1666-1671
97. *Schuster HP, Schuster FP, Ritschel P.* The ability of the Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) to predict outcome in coronary care patients. *Intensive Care Med* 1997; 23:1056-1061
98. *Féry-Lemonnier E, Landais P, Loirat P.* Evaluation of severity scoring systems in ICUs- translation, conversion and definition ambiguities as a source of interobserver variability in Apache II, SAPS and OSF. *Intensive Care Med* 1995; 21:356-360
99. *Suistomaa M, Kari A, Ruokonen E.* Sampling rate causes bias in APACHE II and SAPS II scores. *Intensive Care Med* 2000; 26:1773-1778
100. *Marik PE, Varon J.* Severity scoring and outcome assessment. Computerized predictive models and scoring systems. *Crit Care Clin* 1999; 15:633-646
101. *Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR.* SAPS 3: From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med* 2005;31:1336-1344
102. *Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR.* SAPS 3: From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med* 2005;31:1345-1355
103. *Lemeshow S, Teres D, Pastides H.* A method for predicting survival and mortality of UCI patients using objectively derived weights. *Crit Care Med* 1985; 13: 519-525
104. *Lemeshow S, Teres D, Avrunin JS, Gage RW.* Refining intensive care unit outcome prediction by using changing probabilities of mortality. *Crit Care Med.* 1988 May;16(5):470-477

105. *Lemeshow S, Teres D, Klar J.* Mortality Probability Model (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA* 1993; 270: 2478-2486
106. *Lemeshow S, Klar J, Teres D.* Mortality probability models for patients in the intensive care unit for 48 or 72 hours: A prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 1994; 22: 1351-1358
107. *Vincent JL, Moreno R, Takala J.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-710
108. *Vincent JL, De Mendonça A, Cantraine F.* Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998;26:1793-1800
109. *Moreno R, Vincent JL, Matos R.* The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med* 1999;25:686-696
110. *Ferreira FL, Bota DP, Bross A.* Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001;286:1754-58
111. *Minne L, Abu-Hanna A and Jonge E.* Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Critical Care* 2008, 12:R161
112. *Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L.* Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Critical Care* 2008, 12:R158
113. *Cabre L, Mancebo J, Solsona JF.* Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure Assessment scores in decision making. *Intensive Care Med* 2005;31:927-933
114. *Marsall JC, Cock DJ.* Multiple Organ Dysfunction Score : A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638-1652
115. *Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S.* The Logistic Organ Dysfunction System. A new way to assess organ dysfunction in the Intensive Care Unit. *JAMA* 1996;276:802-10
116. *Marshall JC, Reinhart K.* Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37:7:2290-98
117. *Gerlach H, Toussaint S.* Sensitive, Specific, Predictive. Statistical Basics: How to Use Biomarkers. *Crit Care Clin* 2011 ;27: 215–227
118. *Charles A, Adam Jr.* Sepsis Biomarkers in Polytrauma Patients. *Crit Care Clin* 27 (2011) 345-354

119. *Nast-Kolb D, Waydhas C, Gippner-Steppert C.* Indicators of the posttraumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries. *J Trauma* 1997;42:446–454
120. *Kutukculer N, Caglayan S, Aydogdu F.* Study of pro-inflammatory (TNF-alpha, IL-1alpha, IL-6) and T-cell-derived (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters. *Clin Rheumatol* 1998;17:288–292
121. *Robak T, Gladalska A, Stepien H.* Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 1998;7:347–353
122. *Malaguarnera M, Di Fazio I, Romeo MA.* Elevation of interleukin 6 levels in patients with chronic hepatitis due to hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 1997;32:211–215
123. *Kita Y, Iwaki Y, Noguchi K.* Daily serum interleukin-6 monitoring in multiple organ transplantation with or without liver allografts. *Transplant Proc.* 1996;6:28(3):1229-1234
124. *Rovira P, Mascarell L, Truffa-Bachi P.* The impact of immunosuppressive drugs on the analysis of T cell activation. *Curr Med Chem.* 2000, 7: 673-692
125. *Drewe E, Powell RJ.* Clinically useful monoclonal antibodies in treatment. *J Clin Pathol.* 2002, 55:81-85
126. *Ortin M.* Immunotherapy of hematological malignancies: what is new? *Ann Oncol.* 2005, 16: 53-62
127. *Gendrel D, Raymond J, Assicot M.* Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1240–1242
128. *Norman G and Streiner DL.* Bioestadística. Mosby/ Doyma Libros SA. 1996
129. *Grund B and Sabin C.* Analysis of biomarker data: logs, odds ratio and ROC curves. *Curr Opin HIV AIDS* 2010, 5: 473-479
130. Manual de referencia de la serie IMMULITE 2000 IL-6 (PIL2K6P-8, 2005-04-05).
131. *Ricart P, Morillas J.* Marcadores de respuesta inflamatoria sistémica. *Sepsis grave* 2002 (5) 59-64
132. *Clyne B, Olshaker JS.* The C-reactive protein. *J Emerg Med.* 1999;17:1019-1025.
133. *Gabay C, Kushner I.* Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340:448-454
134. Manual de referencia de la serie ABL-700 Radiometer medical A/S Copenhagen Dinamarca 2008

135. *Panacek EA, Kaul M.* IL-6 as a marker of excessive TNF- α activity in sepsis. *Sepsis* 1999;3:65–73
136. *Geppert A, Steiner A, Zorn G, Delle-Karth G, Koreny M, Haumer M.* Multiple organ failure in patients with cardiogenic shock is associated with high plasma levels of interleukin-6. *Crit Care Med* 2002;30:1987–1994
137. *Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL.* Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor- α and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. *Crit Care Med* 1997;25:1813–1819
138. *Weiss M, Lautenschlager F and Porzsolt F.* Surviving Sepsis Campaign Bundles Adherence and Their Limits in Surgical Patients with Septic Shock in an ICU. *British Journal of Medicine & Medical Research*, 2013; 3(1): 94-107
139. *Tschaikosky K, Hedwing-Geissing M, Braun GG, Radespiel-Troeger M.* Predictive value of procalcitonina, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care*.2010;26:54-64
140. *Varpula M, Karlsson S, Parviainen I, Ruokonen E, Pettila V, Finnsepsis Study Group.* Community-acquired septic shock: early management and outcome in a nationwide study in Finland. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51:1320-1326
141. *Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, Farcía-Astudillo L.A, Fernandez-Miret B.* Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock séptico. *Med Intensiva.* 2012;36(3):177-184
142. *Green JP, Berger T, Garg N, Shapiro NI.* Serum lactate is a better predictor of short-term mortality when stratified by C-reactive Protein in adult emergency department patients hospitalized for a suspected infection. *Ann Emerg Med* 2011; 57(3):291-295
143. *Khosravani H, Shahpori R, Stelfox HT, Kirkpatrick A W and Laupland KB.* Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactacidemia in the critically ill. *Crit. Care* 2009, 13 (3): R 90
144. *Soliman HM and Vicent JL.* Prognostic value of admission serum lactate concentrations in intensive care unit patients. *Acta Clin Belg* 2010, 65:176-181
145. *Marik PE, Varon J.* Severity scoring and outcome assessment. Computerized predictive models and scoring systems. *Crit Care Clin* 1999; 15:633-646
146. *Sculier JP, Paesmans M, Markiewicz E.* Scoring systems in cancer patients admitted for an acute complication in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:3099-3100
147. *Williams M, Simms HH.* Prognostic usefulness of scoring systems in critically ill patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 1999; 27:901-907

148. *Solomkin JS, Dellinger EP, Christou NV.* Results of a multicenter trial comparing imipenem/cilastatina to tobramycin/clindamicin for intra-abdominal infections. *Ann Surg* 1990; 212:581-591
149. *Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL.* Treatment of gram-negative bactereremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. *N Engl J Med* 1991; 329:429-436
150. *Reynolds HN, Haupt MT, Thill-Baharozian MC.* Impact of critical care physician staffing on patients with septic shock. *JAMA* 1988; 269:3446-3450
151. *Cowen JS, Kelley MA.* Errors and bias in using predictive scoring systems. *Crit Care Clin* 1994; 10:53-72
152. *Dubois RW, Brook RH.* Preventable deaths: who, how often, and why? *Ann Intern Med* 1988; 109:582-589
153. *Livingston BM, McKirdy FN, Howie JC.* Assessment of the performance of five intensive care scoring models within a large Scottish database. *Crit Care Med* 2000; 28:1820-1827
154. *Polderman KH, Girbes AR, Thijs LG.* Accuracy and reliability of APACHE II scoring in two intensive care units. Problems and pitfalls in the use of APACHE II and suggestions for improvement. *Anaesthesia* 2001; 56:47-50
155. *Suistomaa M, Kari A, Ruokonen E.* Sampling rate causes bias in APACHE II and SAPS II scores. *Intensive Care Med* 2000; 26:1773-1778
156. *Glance LG, Osler TM, Papadakos P.* Effect of mortality rate on the performance of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II: a simulation study. *Crit Care Med* 2000; 28:3424-3428
157. *Dragsted L, Jorgensen J, Jensen NH.* Interhospital comparisons of patient outcome from intensive care: importance of lead-time bias. *Crit Care Med* 1989; 17:418-422
158. *Escarce JJ, Kelley MA.* Admission source to the medical intensive care unit predicts hospital deaths independent of APACHE II score. *JAMA* 1990; 264:2389-2394
159. *Knaus WA, Draper EA, Wagner DP.* An evaluation of outcome from intensive care in major medical centers. *Ann Intern Med* 1986; 104:410-418
160. *Patel PA, Grant BJB.* Application of mortality prediction systems to individual intensive care units. *Intensive Care Med* 1999; 25:977-982
161. *Tarnow-Mordi WO, Hau C, Warden A.* Hospital mortality in relation to staff workload: a 4 year study in an adult intensive-care unit. *Lancet* 2000; 356:185-189

162. Fedullo AJ, Swinburne AJ, Wahl GW. APACHE II score and mortality in respiratory failure due to cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 1988; 16:1218-1221
163. Pollak AJ, Stong RM, Gribbon R. Lack of predictive value of the APACHE II score in hypoalbuminemic patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15: 313-315
164. Marsh HM, Krishan I, Naessens JM. Assessment of prediction of mortality by using the APACHE II scoring system in intensive care units. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:1549-1557
165. Anena OJ, Moore FA, Moore EE. Invalidation of the APACHE II scoring system for patients with acute trauma. *J Trauma* 1992; 33:504-506
166. Wilairatana P, Noan NS, Chinprasatsak S, Prodeengam K, Kityaporn D, Looareesuwan S. Scoring systems for predicting outcomes of critically ill patients in northeastern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1995; 26: 66-72
167. Glynn P, Coakley R, Kilgallen I, Murphy N, O'Neill S. Circulating IL-6 and IL-10 in CAP. *Thorax* 1999;54:51– 55
168. Biffi WL, Moore EE, Moore FA, Peterson VM. Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation? *Ann Surg* 1996; 224: 647–664
169. Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delpero JR, Houvenaeghel G, Moutardier V and Blache JL. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2005; 94 (6): 767-773
170. Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K, Nakamura M. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. *Cytokine* 2005;29: 169-175
171. Damas P, Canivet JL, Grootte DD, Vrindts Y, Albert A, Franchimont P. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997;25:405–412
172. Bozza F, Salluh J, Japiassu A, Soares M, Assis EF, Gomes RN. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Critical Care* 2007, 11:R49
173. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J, and the Geneva Sepsis Network. Diagnostic Value of Procalcitonin, Interleukin-6, and Interleukin-8 in Critically Ill Patients Admitted with Suspected Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;Vol 164: 396–402
174. Reinhart K, Wiegand-Lohnert C, Grimminger F, et al. Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med* 1996;24:733–742

175. Kellum FA, Salluh LI, Japiassu AM, Soares M, Assis EF, Gomes RN, et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis; a multiplex analysis. *Crit. Care* 2007;11:49
176. Lausevic Z, Lausevic M, Trbojevic-Stancovic J, Slobodan K and Stojimirovic B. Predicting multiple organ failure in patients with severe trauma *Can J Surg* 2008, 51: 97-102
177. Frink M, Van Griensven M, Kobbe Ph, Brin Th, Zeckey Ch, Vaske B, et al. IL-6 predicts organ dysfunction and mortality in patients with multiple injuries. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009, 17: 49-55
178. Charalambos A, Gogos, Eugenia Drosou, Harry P. Bassaris and Athanassios Skoutelis. Pro- versus Anti-inflammatory Cytokine Profile in Patients with Severe Sepsis: A Marker for Prognosis and Future Therapeutic Options. *J Infect Dis.* (2000) 181 (1): 176-180
179. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992; 79: 757-760
180. Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. *Crit Care Med* 1997; 25: 1813-1819.
181. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit. Care Med* 2006; 34:15-21
182. Martin L, Cervera C, Fililla X, Marin JL, Almela M, Moreno A. Cytokine release patterns in elderly patients with systematic inflammatory response syndrome. *Gerontology* 2007; 53:239-244
183. Martí L, Cervera C, Filella X, Marín JL, Almela M, Gatella JM y Moreno A. Respuesta inflamatoria en pacientes ancianos con bacteriemia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(3):146-149
184. Eachepati SR, Hydo L, Barie PS. Gender-based differences in outcome in patients with sepsis. *Arch Surg* 1999;134-1342-1347
185. Adrie C., Azoulay E., Francois A., Clec'h C., Darques L., Schwebel C., Nakache D., Jamali S., Goldgran-Toledano D., Garrouste-Orgeas M., Timsit JF. Influence of Gender on the Outcome of Severe Sepsis. *CHEST.* December 2007 vol. 132 nº 6: 1786-1973
186. Moxley G, Posthma D, Carlson P, Estrada E, Han J, Benson LL. Sexual dimorphism in innate immunity. *Arthritis Rheum* 2002;46:250-258
187. Imahara SD, Jelacic S, Junker CE, O'Keefe GE. The influence of gender on human innate immunity. *Surgery* 2005;138:235-282

188. *Schroder J, Kahke Staubach KH, Zabel P, Stuber F.* Gender differences in human sepsis. *Ach Surg* 1998;133:1200-1205
189. *Presterl E, Staudinger T, Pettermann M, Lassnigg A, Burgmann H, Winkler S, et al.* Cytokine profile and correlation to the APACHE III and MPM II scores in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:825–832
190. *Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R.* Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS: plasma IL-1b and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest* 1995;107:1062–1073
191. *Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A.* Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis.* 2000;180:176–180
192. *Antunes G, Evans SA, Lordan JL, Frew AJ.* Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity. *Eur Respir J* 2002;20:990– 5
193. *Kumar AT, Subir U, Punith K, Kumar R, Ravi Kumar V, Rao MY.* Cytokine profile in elderly patients with sepsis. *Indian J. Crit Care Med* 2009;13(2):74-78
194. *Fraunberge P, Wang Y, Holler E, Parhofer KG, Nagel D, Walli AK and Seidel D.* Prognostic Value of Interleukin 6, procalcitonin, and C-Reactive Protein levels in Intensive Care Unit Patients during first increased of fever. *SHOCK* 2006, Vol. 26, No. 1, 10-12
195. *Oberholzer A, Souza SM, Tachoeke SK, Oberholzer C, Abouhamze A, Pribble JP.* Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock*;2005;23:488-93
196. *Wakefield CH, Barclay GR, Fearon KC.* Proinflammatory mediator activity, endogenous antagonists and the systemic inflammatory response in intra-abdominal sepsis. *Scot- tish Sepsis Intervention Group. Br J Surg* 1998;85:818–25
197. *Barriere SL, Lowry SF.* An overview of mortality risk prediction in sepsis. *Crit Care Med.*1995;23: 376-393
198. *Plotkin LL.* Clinical significance of inflammation markers in abdominal sepsis patients. *Vestn Khir Im I I Grek.* 2007;166:40–43
199. *Prieto FM, Kilstein J., Bagilet D, Maris Pezzotto S.* Proteína C reactiva como factor de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva.* 2008;32(9):424-430
200. *Claeys R, Vinken S, Spapen H, Elst K, Decochez K, Huyghens L, Gorus FK.* Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; 30, 34-38

201. *Moreno MS, Nietmann H, Matias CM, Lobo SM.* C-reactive protein: A tool in the follow-up of nosocomial pneumonia. *Journal of Infection* 2010; 61:205-211
202. *Gonzales R, Aagaard EM, Camargo CA, Ma JO, Plautz M, Maselli JH, McCulloch CE, Levin SK and Metlay JP.* C-Reactive protein testing does not antibiotic use for acute illness when compared to a clinical algorithm. *The Journal of Emergency Medicine*, 2011;41:1-7
203. *Chen FG, Koh KF and Gog Mh.* Validation of APACHE II score in a surgical intensive care unit. *Singapore med J.* 1993;34:322-324
204. *Antonelli M, Moreno R, Vincent JL, Mendonça SA, Passariello M, Riccioni L, Osborn SOFA Group.* Application of SOFA score to trauma patients. *Intensive Care Med* 1999;25: 389-394
205. *Igonin A, Armstrong WV, Shipkova M, Lazareva NB, Kukes VG and Oellerich M.* Circulating cytokines as markers of systemic inflammatory response in severe community-acquired pneumonia. *Clinical Biochemistry* 2004; 37: 204-209
206. *Mc Nelis J, Marini CP, Jurkiewicz A, Szomstein S, Simms HH, Ritter G, Nathan IM.* Prolonged lactate clearance is associated with increased mortality in the surgical intensive care unit. *Am J Surg* 2001;182:481-485
207. *De la Paz C, Reyes-Rodríguez M, Barzaga-Hernandez E.* Lactato sérico en pacientes críticos postoperados de cirugía de abdomen. *Rev Mex Anest.* 2005 Vol 28(4) 69-73
208. *Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, Hollenberg SM, Parrillo JE.* Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med* 2007; 33:970-977
209. *Cardina PB, Olano E, Acosta C, Bertullo H, Albornoz H, Bagnulo H.* Valor pronóstico del aclaramiento de lactato en las 6 h de evolución en medicina intensiva. *Med Intensiva.* 2009;33(4):166-170
210. *Berger MM, Moráis A, Freeman J, Chilero R.* Evaluation of the consistency of acute physiology and chronic Health evaluation (APACHE II) scoring in a surgical intensive care unit. *Crit. Care Med* 1992; 20:1681-1687



12. ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 2.1: Causas de SIRS. Tomado de Bone R. Chest 1992; 101:1644-55	10
FIGURA 2.2: Resumen de la patogénesis y evolución del SIRS. Adaptado de Williams IG, Maier RV. The inflammatory response. J Int Care Med 1992; 7:53-66.	11
FIGURA 2.3: Representación gráfica de la homeostasis entre el SIRS y el CARS. Tomado de Bone RC. Chest. 1992;101:1644-55.....	12
FIGURA 2.4: Fases evolutivas de los procesos inflamatorios. En una primera fase se produce la activación de las células inflamatorias y la liberación de sus mediadores. Si el síndrome inflamatorio progresa, se inicia una segunda fase con activación de sistemas endocrino, autocrino y paracrino que conduce al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La desfavorable evolución de este síndrome da lugar a una tercera fase de disfunción y fallo orgánico múltiple. Adaptada de Bone RC. Chest. 1992;101:1644-55.....	14
FIGURA 2.5: Respuesta inflamatoria normal. Aunque se representa de forma secuencial, una vez desencadenada la reacción inflamatoria varios procesos pueden actuar de forma simultánea. Adaptado de Davis MG and Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. British Journal of Surgery 1997 (84) : 920-935	15
FIGURA 2.6: Sistema integrado de respuesta inflamatoria (CHAOS). Davis MG and Hagen. PO. Systemic inflammatory response syndrome. British Journal of Surgery 1997 (84): 920-935	16
FIGURA 2.7: Relación entre el SIRS y el SDMO. (1ª) Cualquier agente externo o “noxa” puede desencadenar un SIRS y si es consecuencia de un agente infeccioso y no se toman las medidas adecuadas, puede evolucionar hacia sepsis, sepsis severa y shock séptico. Un diagnóstico, terapéutica y resucitación adecuada favorece la evolución hacia la recuperación, en cambio una resucitación ineficaz puede desarrollar de forma precoz un SDMO. (2ª) En un segundo tiempo la perpetuidad de un estado de anergia, inmunosupresión y por tanto un aumento de la susceptibilidad a la sobreinfección puede conducir al desarrollo de una SDMO tardío.	19
FIGURA 2.8: Evolución del SIRS. Adaptado de Bone. Chest. 1992;101:1644-55	20
FIGURA 2.9: Resumen de la secuencia de acontecimientos en el SDMO. M.G. Davies and PO. Hagen. Systemic inflammatory response syndrome. British Journal of Surgery 1997 (84) : 920-935.....	22
FIGURA 2.10: Representación gráfica de la fisiopatología de la Injuria y lesión. Adaptado de Bone. Chest. 1992;101:1644-55	23
FIGURA 2.11: Representación gráfica de la migración leucocitaria en el sitio de lesión. Adaptado de Bone. Chest. 1992;101:1644-55	25
FIGURA 2.12: Representación gráfica del mecanismo de activación del sistema monocito–macrófago en la sepsis mediada por bacterias gram negativas.....	28

FIGURA 2.13: Consecuencias biológicas de la activación persistente del complemento	30
FIGURA 3.1: Acciones biológicas del factor de necrosis tumoral (TNF- α). Fuente de <i>Abbas Abul K, Lichtman Andrew H, Pillai Shiv. Inmunología Celular Y Molecular. 2010 6ª Edición. Editorial ELSEVIER. Cap 12: 267-303</i>	34
FIGURA 3.2: Representación gráfica de las principales acciones biológicas de la IL-1. Adaptado de <i>A.Suárez, L.Mozo, C.Gutiérrez Martín. Citocinas y Quimiocinas. Inmunología-online.2003; Cap 9</i>	35
FIGURA 3.3: Representación gráfica de las principales acciones biológicas de la IL-6 sobre órganos y células. Adaptado de <i>A.Suárez, L.Mozo, C.Gutiérrez Martín. Citocinas y Quimiocinas. Inmunología-online.2003; Cap 9</i>	37
FIGURA 3.4: Representación gráfica donde se muestra la secuencia de aparición de las citoquinas más relacionadas con la fase aguda en los primeros momentos de la infección. Adaptado de <i>A.Suárez, L.Mozo, C.Gutiérrez Martín. Citocinas y Quimiocinas. Inmunología-online.2003; Cap 9</i>	39
FIGURA 3.5: Representación gráfica de la evolución en el tiempo de las principales citoquinas mediadas en la respuesta inflamatoria en relación con los marcadores de infección proteína C reactiva y procalcitonina. Tomado de <i>Ricart P, Morillas J. Marcadores de respuesta inflamatoria sistémica. Sepsis grave. 2002.(5) 59-64</i>	39
FIGURA 4.1: Representación gráfica de la estimulación y síntesis de reactantes de fase aguda durante la inflamación.	44
FIGURA 8.1: Distribución gráfica por edad.....	87
FIGURA 8.2: Distribución gráfica por sexos.....	88
FIGURA 8.3: Representación gráfica de los días de estancia en UCI.....	89
FIGURA 8.4: Representación gráfica de la etiología de los pacientes del grupo control. TEA: Tromboendarterectomía carotídea, Taq. Vent: Taquicardia Ventricular, S.abd: Síndrome abdominal, MCP: Implantación de marcapasos, IAM: Infarto Agudo de Miocardio, E.Hep: Encefalopatía Hepática; EAP: Edema Agudo de Pulmón, ACVI: Accidente cerebrovascular isquémico.	90
FIGURA 8.5: Representación gráfica por sectores de la procedencia de ingreso en la UCI.	91
FIGURA 8.6: Representación gráfica entre pacientes con criterios de SIRS y no SIRS (GC) .	92
FIGURA 8.7: Porcentaje de pacientes con SIRS de etiología infecciosa y los que no.	92
FIGURA 8.8: Representación gráfica del número de pacientes sépticos y su porcentaje según el grado de sepsis.	93
FIGURA 8.9: Representación gráfica de los diagnósticos de la totalidad de la muestra	94
FIGURA 8.10: Representación gráfica de los diagnósticos de los pacientes con SIRS	95
FIGURA 8.11: Representación gráfica de los diagnósticos de los pacientes con SEPSIS	96
FIGURA 8.12: Representación gráfica por sectores de pacientes que desarrollaron SDMO	97

FIGURA 8.13: Número de pacientes con más de dos órganos disfuncionantes.....	98
FIGURA 8.14: Distribución muestral de los pacientes fallecidos UCI	98
FIGURA 8.15: Representación gráfica de la mortalidad intra-UCI expresada por diagnósticos.	99
FIGURA 8.16: Representación gráfica de la mortalidad intra-UCI durante el periodo del estudio.	100
FIGURA 8.17: Curva ROC al ingreso con representación gráfica de los valores del índice de SOFA e IL-6 en relación al desarrollo de SDMO.	116
FIGURA 8.18: Curva ROC al tercer día con representación gráfica de los valores del índice de SOFA e IL-6 en relación al desarrollo de SDMO.	118
FIGURA 8.19: Curva ROC al séptimo día con representación gráfica de los valores del índice de SOFA e IL-6 en relación al desarrollo de SDMO	120
FIGURA 8.20: Curva ROC al ingreso en relación a la mortalidad	122
FIGURA 8.21: Curva ROC al tercer día en relación a la mortalidad	124
FIGURA 8.22: Curva ROC al séptimo día en relación a la mortalidad.....	127
FIGURA 8.23: Representación gráfica del ANOVA de medidas repetidas para la IL-6 entre los pacientes que desarrollaron SDMO y los que no lo desarrollaron	130
FIGURA 8.24: Representación gráfica de la ANOVA de medidas repetidas para la PCR entre los pacientes que desarrollaron SDMO y los que no lo desarrollaron	130
FIGURA 8.25: Representación gráfica de la ANOVA de medidas repetidas, entre vivos y fallecidos, para la IL-6	131
FIGURA 8.26: Representación gráfica de la ANOVA de medidas repetidas, entre vivos y fallecidos, para la PCR.	132
FIGURA 8.27: Representación gráfica de la ANOVA de medidas repetidas de la IL 6 y su evolución en el tiempo	133
FIGURA 8.28: Representación gráfica de la ANOVA de medidas repetidas de la PCR y su evolución en el tiempo	133
FIGURA 8.29: Representación gráfica de la correlación entre la IL-6 y la PCR al ingreso.	136
FIGURA 8.30: Representación gráfica de la correlación entre la IL-6 y la PCR al tercer día.....	137
FIGURA 8.31: Representación gráfica de la correlación entre la IL-6 y la PCR al séptimo día.....	138
FIGURA 8.32: Curva de supervivencia a los 28 días en los pacientes con SIRS	140



13. ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 2.1: Definiciones: Criterios de SIRS y Sepsis.....	18
TABLA 2.2: Principales citocinas implicadas en la respuesta inflamatoria sistémica y compensadora.	27
TABLA 5.1: Relación entre el estado de salud previo del paciente y su resultado.....	52
TABLA 5.2: Probabilidades pronósticas de fallecimiento hospitalario del sistema APACHE	52
TABLA 5.3: Índice de gravedad del sistema APACHE II.....	54
TABLA 5.4: Puntuación por edad del sistema APACHE II	55
TABLA 5.5: Puntuación por enfermedad crónica del sistema APACHE II	55
TABLA 5.6: Puntuación total del APACHE II (Suma de A + B + C)	56
TABLA 5.7: Interpretación de la puntuación del APACHE II	56
TABLA 5.8: Índice de gravedad por disfunción de órganos SOFA	61
TABLA 5.9: Puntuación del sistema de disfunción de órganos MODS	62
TABLA 5.10: Puntuación del sistema MODS y su relación con la mortalidad	62
TABLA 8.1: Comparación etiológica del SIRS infeccioso-no infeccioso y desarrollo de SDMO	101
TABLA 8.2: Comparación de número de criterios SIRS y desarrollo de SDMO	101
TABLA 8.3: Comparación entre el grado de sepsis y desarrollo de SDMO.....	101
TABLA 8.4: Comparación entre la edad y mortalidad en UCI en pacientes con SIRS.....	101
TABLA 8.5: Comparación entre la edad y mortalidad en UCI en pacientes con sepsis	102
TABLA 8.6: Comparación entre el sexo y mortalidad en UCI en pacientes con SIRS.....	102
TABLA 8.7: Comparación entre el sexo y mortalidad en UCI en pacientes con sepsis.....	102
TABLA 8.8: Comparación etiológica del SIRS infeccioso - no infeccioso y mortalidad	102
TABLA 8.9: Comparación del número de criterios de SIRS y mortalidad en UCI.....	103
TABLA 8.10: Grupo de pacientes con SIRS de etiología médica (grupo PM), quirúrgica (PQ) y relación con la mortalidad en UCI	103
TABLA 8.11: Comparación entre el grado de sepsis y mortalidad en UCI.....	103
TABLA 8.12: Comparación entre el SDMO y la mortalidad en UCI.....	103
TABLA 8.13: Comparación entre el número de órganos disfuncionantes (SDMO) y mortalidad en UCI	104
TABLA 8.14: Comparación de variables cuantitativas entre pacientes que desarrollan SIRS y los que no.....	106
TABLA 8.15: Comparación de variables cuantitativas entre pacientes quirúrgicos y pacientes.....	107
TABLA 8.16: Comparación de variables cuantitativas entre pacientes con SIRS sin infección y pacientes con sepsis	108

TABLA 8.17: Comparación de variables cuantitativas según el grado de sepsis (sepsis grave-shock séptico) en pacientes con SIRS	109
TABLA 8.18: Comparación de variables entre pacientes con SIRS que desarrollaron SDMO y los que no.....	110
TABLA 8.19: Comparación de variables cuantitativas entre pacientes con SIRS en relación con la mortalidad (entre vivos y fallecidos)	111
TABLA 8.20: Análisis Multivariante siendo variable dependiente la sepsis e independientes: IL-6, edad, sexo, lactato, APACHE II, PCR y SOFA.....	113
TABLA 8.21: Análisis Multivariante siendo variable dependiente el SDMO e independientes: IL-6, edad, sexo, lactato, APACHE II, PCR y SOFA.....	114
TABLA 8.22: Análisis Multivariante siendo variable dependiente la mortalidad e independientes: IL-6, edad, sexo, lactato, APACHE II, PCR y SOFA.....	115
TABLA 8.23: Área bajo la curva al ingreso. Curva ROC en relación al desarrollo de SDMO..	117
TABLA 8.24: Área bajo la curva al tercer día. Curva ROC en relación al desarrollo de SDMO	119
TABLA 8.25: Área bajo la curva al séptimo día. Curva ROC en relación al desarrollo de SDMO	121
TABLA 8.26: Área bajo la curva al Ingreso. Curva ROC en relación a la mortalidad.....	123
TABLA 8.27: Área bajo la curva al tercer día. Curva ROC en relación a la mortalidad	125
TABLA 8.28: Comparación de la IL-6 al tercer día con valores superiores o inferiores a 124,14 pg/ml entre vivos y fallecidos	126
TABLA 8.29: Área bajo la curva al séptimo día. Curva ROC respecto a la mortalidad.....	128
TABLA 8.30: ANOVA de medidas repetidas para la IL-6 y la PCR entre pacientes que desarrollaron SDMO y los que no lo desarrollan	129
TABLA 8.31: ANOVA de medidas repetidas para la IL-6 y la PCR entre vivos y fallecidos....	131
TABLA 8.32: ANOVA de medidas repetidas de las variables biológicas IL-6 y PCR en la evolución.....	132
TABLA 8.33: Correlaciones entre el APACHE II, SOFA, PCR, IL-6 y lactato al ingreso	135
TABLA 8.34: Correlaciones entre el APACHE II, SOFA, PCR, IL-6 y lactato al tercer día.....	137
TABLA 8.35: Correlaciones entre el APACHE II, SOFA, PCR, IL-6 y lactato al séptimo día	138
TABLA 8.36: Mortalidad a los 28 días en los pacientes con criterios de SIRS	139



14. ANEXOS

I. COMPROMISO DEL INVESTIGADOR

CARTA DE PRESENTACIÓN / COMPROMISO FIRMADA POR EL INVESTIGADOR PRINCIPAL

COMPROMISO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

I.P.: *Luis Alberto Pallas Beneyto*
Hospital Universitario Dr. Peset *RESIDENTE 4º AÑO MEDICINA INTENSIVA*
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Hace constar:

Que conoce y acepta participar como investigador principal en el estudio titulado:
"INTERLEUCINA 6 - VALOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD Y FRACASO
MULTIORGANICO EN EL PACIENTE CRÍTICO"
, que se compromete a que los datos de cada sujeto sean tratados y controlados siguiendo lo
establecido en el protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica.

Que respetará las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudio y seguirá las
Normas de Buena Práctica Clínica en su realización.

En Valencia a *2 de 7* de 2009

Firmado:



II. HOJA DE APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

AV **AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT**
Departament de Salut València - Doctor Peset

A/A.: **Dr. Luis Alberto Pallás Beneyto**
UCI

Daniel Bautista Rentero, secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset.

CERTIFICA:

Que este comité en su reunión celebrada el día 27 de Enero de 2010 ha evaluado y ha aprobado las aclaraciones solicitadas del estudio titulado: "Interleukina 6. Valor pronóstico de mortalidad y Fracaso Multiorgánico en el paciente crítico.
Proyecto de investigación. Tesis Doctoral.
Código Ceic: 66/09

Valencia 28 de Enero de 2010



Fdo.: Daniel Bautista Rentero
Secretario CEIC Hospital Universitario Dr. Peset

CS 571

Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia - Tel.:96 162 23 00 - Fax 96 162 25 01

III. HOJA DE APROBACIÓN REALIZACIÓN DEL ESTUDIO EN UCI

CARTA DE AUTORIZACIÓN DEL JEFE DE SERVICIO DE

Att. Dr. D. Vicente Valentín Segura
Presidente del CEIC
Hospital Universitario Dr. Peset

Valencia a ^{16 de agosto} de 2009

Estimado Dr. D. Vicente Valentín Segura:

Por la presente le confirmo de la idoneidad tanto del investigador principal así como las instalaciones disponibles en el Servicio de ^{Med. Intensiva} del Hospital Universitario Dr. Peset, para la realización del estudio piloto titulado:

Dando por tanto mi autorización como Jefe del Servicio de ^{Med. Intensiva} para que se lleve a cabo el citado estudio.

Atentamente,

Fdo.: Dr. D

Jefe de Servicio de ^{Medicina Intensiva, en funciones}

IV. APROBACIÓN EN LA IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES EN LABORATORIO Y SERVICIO DE UCI PARA EL DESARROLLO DEL ESTUDIO POR EL RESPONSABLE DEL SERVICIO

**CONFORMIDAD DEL JEFE DE SERVICIO
IDONEIDAD DE LOS INVESTIGADORES Y SUS COLABORADORES
IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES**

El Dr.
Jefe del Servicio de:

Investigador principal: *Luis Alberto Paulás Benito*

Estudio *TESIS DOCTORAL*

Título *INTERLEUKINA 6. VALOR PRONÓSTICO DE
NORMALIDAD Y FALLO MULTIORGÁNICO EN E*

Código *PAUCUIC CODEO
265 E*

Hace constar:

1. Que da su visto bueno para la realización del ensayo un vez aprobado.
2. Que da su consentimiento en la participación del citado ensayo y que certifica la idoneidad de los investigadores y colaboradores.
3. Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el ensayo.
4. Que tras evaluar los procedimientos necesarios, las instalaciones son idóneas para la realización del ensayo.

En Valencia, a *14* de *Agosto* de 2009

Firma 
Jefe de Servicio de *Medicina Interna*
Hospital Universitario Dr. Peset

V. IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES EN UCI PARA EL DESARROLLO DEL ESTUDIO

EJEMPLAR IDONEIDAD INSTALACIONES

Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia

Para su participación en el estudio: *TESIS DOCTORAL,
Luis Alberto Pallas Beneyto*

Código de protocolo: *265 E*

Título del Protocolo: *INTERLEUKINA 6. VALOR PRONÓSTICO DE
MORTALIDAD Y FRACASO MULTIORGÁNICO EN
EL PACIENTE CRÍTICO.*

SE HACE CONSTAR:

- Que el Centro cuenta con los recursos materiales necesarios para llevar a cabo el ensayo clínico de referencia.
- Que tras evaluar los procedimientos necesarios para la realización del ensayo clínico se han considerado idóneas las instalaciones del Centro.

En Valencia a *14 Agosto* de *2009*

Firmado:



VI. CONSENTIMIENTO DE LA REALIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN EL SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS

CARTA DE AUTORIZACIÓN DEL JEFE DE SERVICIO DE

ANÁLISIS CLÍNICOS

Att. Dr. D. Vicente Valentín Segura
Presidente del CEIC
Hospital Universitario Dr. Peset

Valencia a 27 de 7 de 2009

Estimado Dr. D. Vicente Valentín Segura:

Por la presente le confirmo de la idoneidad tanto del investigador principal así como las instalaciones disponibles en el Servicio de del Hospital Universitario Dr. Peset, para la realización del estudio piloto titulado: *Análisis Clínicos*
IL-6. Valor pronóstico de Mortalidad y FMO *Análisis Clínicos*
Dando por tanto mi autorización como Jefe del Servicio de para que se lleve a cabo el citado estudio.

Atentamente,



Fdo.: Dr. D *Miguel Sancho Andreu*

Jefe de Servicio de *Análisis Clínicos*

VII. IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES EN LABORATORIO Y SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICO PARA EL DESARROLLO DEL ESTUDIO

EJEMPLAR IDONEIDAD INSTALACIONES

Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia

Para su participación en el estudio:

TESIS DOCTORAL
LUD ALBERTO PALLAS BENEYTO

Código de protocolo:

265 E

Título del Protocolo:

INTERLEUKINA 6. VALOR PRONÓSTICO DE
MORTALIDAD Y FRACASO MULTIORGÁNICO EN
EL PACIENTE CRÍTICO

SE HACE CONSTAR:

- Que el Centro cuenta con los recursos materiales necesarios para llevar a cabo el ensayo clínico de referencia.
- Que tras evaluar los procedimientos necesarios para la realización del ensayo clínico se han considerado idóneas las instalaciones del Centro.

En Valencia a 2 de 7 de 2009

Firmado:

x


VIII. APROBACIÓN EN LA IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES EN LABORATORIO Y SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICO PARA EL DESARROLLO DEL ESTUDIO POR EL RESPONSABLE DEL SERVICIO

**CONFORMIDAD DEL JEFE DE SERVICIO
IDONEIDAD DE LOS INVESTIGADORES Y SUS COLABORADORES
IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES**

El Dr. *Miguel Sanchez Andreu*
Jefe del Servicio de: *Análisis Clínicos*

Investigador principal: *LUI ALBERTO PALLAS BENEITO*

Estudio *TESIS DOCTORAL*
Título *INTERLEUKINA 6. VALOR PRONOSTICO DE*
MORTALIDAD Y FRACASO MULTIORGANICO EN EL
Código *PALENTE CRITICO*
265 E

Hace constar:

1. Que da su visto bueno para la realización del ensayo *un* vez aprobado.
2. Que da su consentimiento en la participación del citado ensayo y que certifica la idoneidad de los investigadores y colaboradores.
3. Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el ensayo.
4. Que tras evaluar los procedimientos necesarios, las instalaciones *son* idóneas para la realización del ensayo.

En Valencia, a *2* de *Julio* de 2009



Firma
Jefe de Servicio de *Análisis Clínicos*
Hospital Universitario Dr. Peset

IX. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE

Título del proyecto de Tesis Doctoral: “Interleukina 6. Valor pronóstico de mortalidad y Fracaso Multiorgánico en el paciente crítico”.

Yo _____
(Nombre y apellidos del participante)

Yo _____
representando en calidad de _____
(Nombre y apellidos del representante)

He leído y recibido toda la información sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____
(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

Cuando quiera.

Sin tener que dar explicaciones.

Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Fecha:

Firma del participante

Firma del representante

Firma del Médico.

X. PLANTILLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Proyecto de Tesis Doctoral.

Luis A. Pallás Beneyto

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS AL INGRESO, 1^{er} y 7^o DIA

Título del proyecto de Tesis Doctoral: "Interleukina 6. Valor pronóstico de mortalidad y Fracaso Multiorgánico en el paciente crítico".

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA. FACULTAD DE MEDICINA DE VALENCIA. UNIVERSIDAD DE VALENCIA.

Programa de doctorado: 678. **Código:** 265E. **Año de inicio:** 2009

Doctorando: Pallás Beneyto, Luis Alberto

Centro de Investigación: Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, Unidad de Cuidados Intensivos. 2^a Planta, Avenida Gaspar Aguilar nº 90, 46017. Valencia (España).

Teléfono de contacto: 961 62 23 00

DIA DE RECOGIDA:

VARIABLES NO MODIFICABLES AL INGRESO

NOMBRE:

Nº HISTORIA CLINICA:

DIAGNOSTICO:

FECHA DE INGRESO EN UCI:

FECHA DE ALTA EN UCI:

EDAD:

SEXO:

CRITERIOS DE SIRS/ SEPSIS/ S. SÉPTICO/ SDMO

CRITERIOS DE SIRS:

NUMERO DE CRITERIOS SIRS:

Clínicamente afirmamos que un paciente está desarrollando SIRS, cuando cumple dos o más de los siguientes criterios:

▪ Fiebre $\geq 38,3^{\circ}$ o Hipotermia $\leq 36^{\circ}$	SI	NO
▪ Taquicardia > 90 lpm	SI	NO
▪ Taquipnea > 30 rpm p o PaCO ₂ < 32 mmHg	SI	NO
▪ Leucocitosis ($> 12.000/mm^3$) o Leucopenia ($< 4000/mm^3$)	SI	NO

lpm: latidos por minuto, *rpm*: Respiraciones por minuto, *mmHg*: Milímetros de mercurio. Med Intensiva. 2007; 31(7):375-87

DESARROLLO DE SEPSIS: El término de sepsis incluye aquella situación donde el paciente cumple los criterios de SIRS, pero además está documentada con **cultivos positivos o existe una fuerte sospecha de infección**. Debemos hacer hincapié que esta situación se debe a la respuesta inflamatoria del sistema inmune del huésped frente al estímulo antigénico del microorganismo y no por efecto directo del mismo, por lo que no es necesario aislar el germen para hablar de sepsis, prueba de ello es que únicamente entre el 45-50% de los pacientes sépticos presentan hemocultivos positivos.

SEPSIS GRAVE: Situación asociada a disfunción de órganos, hipoperfusión o hipoperfusión en el contexto de un paciente con sepsis, pudiendo cursar con:

▪ Hipoxemia con PaO ₂ /FIO ₂ < 300 mmHg	SI	NO
▪ Oliguria (diuresis $< 0,5$ ml/kg/hora durante al menos 2 horas)	SI	NO
▪ Creatinina incremento $> 0,5$ mg/dl o valor > 2 mg/dl	SI	NO
▪ Trastorno de la coagulación (INR $> 1,5$ o TTPa > 60 segundos)	SI	NO
▪ Trombocitopenia $< 100.000/mm^3$	SI	NO
▪ Hiperbilirrubinemia (bilirrubina $> 2,0$ mg/dl)	SI	NO
▪ Hiperlactacidemia (> 3 mmol/l o 24 mg/dl)	SI	NO
▪ Hipotensión arterial (TAS < 90 mmHg, TAM < 70 o descenso de la TAS > 40 mmHg)	SI	NO

SHOCK SÉPTICO: Hipotensión arterial persistente que no pueda ser explicada por otras causas diferentes a la sepsis, y que no se recupera a pesar de la resucitación con volumen adecuado.

▪ Shock séptico	SI	NO
-----------------	----	----

FRACASO MULTIORGÁNICO (SÍNDROME DE DISFUNCIÓN ORGANICA)

▪ Respiratorio (Relación PO ₂ /FiO ₂)	SI	NO
▪ Renal (diuresis diaria, creatinina sérica)	SI	NO
▪ Hepático (bilirrubina)	SI	NO
▪ Cardiovascular (PAM o fármacos)	SI	NO
▪ Hematológico (plaquetas)	SI	NO
▪ Neurológico (Glasgow Coma Score)	SI	NO

AL INGRESO (primeras 24 horas)		
PCR:	APACHE II:	
LACTATO SERICO:	SOFA :	
IL-6:	EXITUS :	DIA:

TERCER DÍA		
PCR:	APACHE II:	
LACTATO SERICO:	SOFA :	
IL-6:	EXITUS :	DIA:

SEPTIMO DÍA		
PCR:	APACHE II:	
LACTATO SERICO:	SOFA :	
IL-6:	EXITUS :	DIA:

XI. HOJA DE DATOS PUNTUACIÓN APACHE II

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Ta rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: SI FIO2 ≥ 0,5 (AaDO2) SI FIO2 ≤ 0,5 (PaO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				< 6
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49	61-70		56-60	< 56
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		< 20
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRONICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)	Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)	
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5						
55 - 64	3								
65 - 74	5								
≥ 75	6								

Enfermedad crónica:
 Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático
 Cardiovascular: Distonia o angina de reposo (clase IV de la NHH)
 Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, polictemia o hipertensión pulmonar
 Renal: diálisis crónica
 Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas

(*) Creatinina: Doble puntuación si fracaso renal agudo

XII. HOJA DE DATOS PUNTUACIÓN SOFA

Puntuación SOFA					
	0	1	2	3	4
Respiratorio (pO ₂ / FIO ₂)	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Renal (Creatinina / Diuresis)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	≥ 5
Hepático (Bilirrubina)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	≥ 12
Cardiovascular (PAM o Fármacos)	No hipotensión	PAM < 70	Dopa ≤ 5 ó Dobutamina	Dopa > 5 ó NA ≤ 0,1	Dopa > 15 ó NA > 0,1
Hematológico (Plaquetas)	> 150.000	≤ 150.000	≤ 100.000	≤ 50.000	≤ 20.000
Neurológico (GCS)	15	13-14	10-12	6-9	< 6

■ **Respiratorio:** pO₂/FIO₂ en mmHg. Puntos 3-4 solo se valoraran si precisa ventilación mecánica.
 ■ **Renal:** Creatinina en mg/dl. Puntos 3-4 en caso de fracaso renal funcional u oligoanuria.
 ■ **Hepático:** Bilirrubina en mg/dl.
 ■ **Cardiovascular:** PAM (presión arterial media) en mmHg. Fármacos vasoactivos administrados durante más de 1 hora. Dopa = Dopamina. NA = Noradrenalina o Adrenalina (dosis en mcg/kg/min)
 ■ **Neurológico:** GCS=Glasgow Coma Score