



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

Presepsina: biomarcador asociado al seguimiento y pronóstico en sepsis de pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Arzobispo Loayza

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Medicina Interna

AUTOR

Jenner Erwin CHUMACERO ORTIZ

ASESOR

César Eduardo Ramón TORRES RUIZ

Lima, Perú

2012

Referencia bibliográfica

Chumacero J. Presepsina: biomarcador asociado al seguimiento y pronóstico en sepsis de pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Arzobispo Loayza [Trabajo de investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2012.

DEDICATORIA

Dedico mi trabajo a mi hijo

Jenner que es mi alegría y

motivación en mi vida....

AGRADECIMIENTOS

Al personal de salud que labora en la UCIG del
Hospital Arzobispo Loayza por sus enseñanzas.

Al personal docente de la especialidad de Medicina
Intensiva por todas las enseñanzas.

ÍNDICE

I. INTRODUCCION

1.1. Planteamiento del Problema

1.1.1. Descripción del Problema

1.1.2. Antecedentes del Problema

1.1.3. Fundamentos

1.1.3.1. Marco Teórico

1.1.3.2. Marco Referencial

1.2. Objetivos de la Investigación

1.2.1. Objetivo General

1.2.2. Objetivos Específicos

1.3. Justificación e Importancia del Problema

II. METODOLOGÍA

2.1. Tipo de Estudio

2.2. Diseño de Investigación

2.3. Muestra de Estudio

2.4. Variable de Estudio

2.4.1. Independiente

2.4.2. Dependiente

2.5. Operacionalización de las variables

2.6. Técnica y Método del Trabajo

2.7. Procesamiento y Análisis de Datos

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Análisis, interpretación y discusión de resultados

3.2. Pruebas de hipótesis

3.3. Presentación de resultados

IV. IMPACTOS (OPCIONAL)

4.1. Propuesta para la solución del problema

4.2. Costos de implementación de la propuesta

4.3. Beneficios que aporta la propuesta

V. CONCLUSIONES

VI. RECOMENDACIONES

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VIII. ANEXOS

RESUMEN:

Título: “Presepsina: Biomarcador asociado al seguimiento y pronóstico en sepsis de pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital Arzobispo Loayza“. **Autor:** Jenner Erwin Chumacero Ortiz. **Asesor:** Dr. Cesar Torres. **Objetivo General:** Determinar la utilidad de la presepsina en el pronóstico y seguimiento de pacientes sépticos hospitalizados en la UCI del Hospital Arzobispo Loayza. **Tipo de Estudio:** Analítico, descriptivo, retrospectivo, longitudinal, observacional, intrahospitalario. **Resultados y discusión:** El promedio de APACHE II fue de 17.93, en relación a SOFA el promedio fue de 7.57, el promedio de procalcitonina (PCT) en sepsis fue de 0.147 ng/ml, en sepsis severa fue de 2.61 ng/ml; en shock séptico fue de 13.77 ng/ml. El promedio de presepsina en sepsis fue de 332.67 pg/ml, en sepsis severa fue de 600 pg/ml y en shock séptico fue de 2399.3 pg/ml. **Análisis ROC de presepsin, procalcitonina, SOFA, APACHEII en relación a mortalidad al alta:** El análisis ROC comparando la exactitud en la predicción de la mortalidad al alta de la UCI muestra áreas bajo la curva (AUC) para presepsin de 0.730, PCT de 0.791, score APACHE II de 0.947, score SOFA de 0.955; nos permite concluir a un nivel de significancia del 95%, que no existen diferencias significativas entre la capacidad predictiva de las cuatro variables. **Análisis ROC de presepsin, procalcitonina, SOFA, APACHEII en relación a mortalidad a 30 días:** El análisis ROC comparando la exactitud en la predicción de la mortalidad a los 30 días, muestra áreas bajo la curva (AUC) para presepsin de 0.765, para PCT de 0.803, score APACHE II de 0.865, score SOFA de 0.888; nos permite concluir a un nivel de significancia del 95%, que no existen diferencias significativas entre la capacidad predictiva de las cuatro variables. La mortalidad al alta y a los 30 días estuvo en relación a la edad, al número de vasopresores usados, al mayor número de días con vasopresores, necesidad de ventilación mecánica y a los días con ventilador mecánico. Los scores APACHE II, SOFA se asociaron con mortalidad al alta y a los 30 días, así como también los biomarcadores procalcitonina y presepsina.

Palabras Claves: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis severa, shock séptico, biomarcadores, procalcitonina, presepsin.

SUMMARY:

Title: "Presepsina: Biomarker associated with monitoring and prognosis in sepsis patients admitted to the ICU of the Hospital Loayza Archbishop". **Author:** Jenner Chumacero Erwin Ortiz. **Advisor:** Dr. Cesar Torres. **General Objective:** To determine the usefulness of presepsina in prognosis and monitoring of septic patients hospitalized in the ICU of the Hospital Loayza. **Type of Study:** Analytical, descriptive, retrospective, longitudinal, observational, inpatient. **Results and Discussion:** The mean APACHE II score was 17.93, SOFA regarding the average was 7.57, the average of procalcitonin (PCT) in sepsis was 0.147 ng / ml, in severe sepsis was 2.61 ng / ml, in septic shock was 13.77 ng / ml. The average presepsina in sepsis was 332.67 pg / ml, in severe sepsis was 600 pg / ml in septic shock was 2399.3 pg / ml. **Presepsin ROC analysis, procalcitonin, SOFA, APACHEII regarding mortality at discharge:** ROC analysis comparing the accuracy in predicting mortality at ICU discharge shows areas under the curve (AUC) for presepsin of 0.730, PCT of 0.791, APACHE II score of 0.947, 0.955 SOFA score, we conclude with a significance level of 95%, there are no significant differences between the predictive ability of the four variables. **Presepsin ROC analysis, procalcitonin, SOFA, APACHEII regarding 30-day mortality:** ROC analysis comparing the accuracy in predicting mortality at 30 days, showing areas under the curve (AUC) for presepsin of 0.765, for PCT of 0.803, APACHE II score of 0.865, 0.888 SOFA score, we conclude with a significance level of 95%, there are no significant differences between the predictive ability of the four variables. Mortality at discharge and at 30 days was related to age, the number of vasopressor used, the greatest number of days with vasopressors, need for mechanical ventilation and mechanical ventilator days. The APACHE II scores, SOFA were associated with mortality at discharge and at 30 days, as well as biomarkers procalcitonin and presepsina.

Keywords: systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis, septic shock, biomarkers, procalcitonin, presepsin.

I. INTRODUCCION

1.1. Planteamiento del Problema:

1.1.1. Descripción del Problema:

Sepsis se define como infección más manifestaciones sistémicas. Sepsis grave se define como sepsis, más disfunción orgánica inducida por la sepsis o hipoperfusión tisular. Shock séptico se define como hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de reanimación con fluidos (1, 2).

Siendo la sepsis severa y el shock séptico un gran desafío para los médicos de cuidados intensivos debido a las tasas elevadas de morbilidad y mortalidad (3, 4).

La sepsis afecta a aproximadamente 750.000 personas en los Estados Unidos cada año, lo que representa un 2,1% a 4,3% de las hospitalizaciones y el 11% de todas las admisiones a la ICU. La sepsis presenta una alta mortalidad, del 20% al 50% y es la decima causa principal de muerte general en los Estados Unidos (3, 4).

La nueva comprensión de los mediadores de la inflamación y las vías, la inmunidad, y la variabilidad genética en la sepsis sugiere que las actuales definiciones del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis, sepsis grave y shock séptico son demasiado simplificada (5).

Estas definiciones se basan en la presencia de una respuesta del huésped a una infección inespecífica. Por lo tanto, no hay ningún gold standard que se puede utilizar para confirmar la presencia o ausencia de sepsis. Un ejemplo de esto es el uso de cultivos bacterianos como el estándar actual para la detección de infección. Los hemocultivos tienen bajos índices de resultados positivos en pacientes sépticos. Por otra parte, la detección de organismos anaerobios es difícil (5, 6).

Un biomarcador se ha definido como “una característica que es objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a la intervención terapéutica (5, 7).

Existe abundante literatura acerca de biomarcadores utilizados en sepsis, como PCR, procalcitonina siendo este último un marcador para la infección bacteriana grave con cultivos de sangre como el patrón oro y, en el contexto clínico apropiado, puede distinguir a los pacientes con sepsis de los pacientes que tienen SIRS. Sin embargo siguen siendo aún inespecíficos ya que puede elevarse cirugía mayor y trauma, quemaduras, shock cardiogénico o pacientes con inmunoterapia (5, 8).

Sin embargo actualmente se está utilizando la medición de una molécula llamada Scd14 subtipo o presepsina, siendo sus niveles

significativamente más altos en pacientes sépticos que en pacientes con SIRS, en modelos animales se observó que dicho biomarcador se eleva antes que Il-6, dímero-D o procalcitonina; y que puede ser usado como diagnóstico, pronóstico y monitoreo en sepsis (9, 10). En recientes estudios se observó en análisis ROC que presepsina tiene AUC mayor que procalcitonina y APACHE II (11, 12).

El diagnóstico precoz de sepsis en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el manejo oportuno, la antibioticoterapia precoz, así como un monitoreo adecuado disminuye la morbilidad y mortalidad (1, 13).

1.1.2. Antecedentes del Problema

El diagnóstico temprano y la intervención temprana en los pacientes críticos han llegado a ser apreciados como tal vez el principal factor determinante de buenos resultados a través de varios estados de enfermedad (14).

Cada vez más, el uso de biomarcadores en pacientes críticamente enfermos se reconoce como componentes esenciales en este proceso. También hay beneficio potencial en el uso de biomarcadores para limitar la terapia (14).

En los pacientes sépticos, lo ideal sería que los biomarcadores permitan la diferenciación entre causas infecciosas y las no infecciosas de SRIS y predecir la aparición de los signos clínicos de

disfunción de órganos y shock. Los biomarcadores son una propuesta atractiva a la atención del paciente críticamente enfermo, ya que son no invasivos, disponibles rápidamente y de fácil interpretación (14).

Herrmann W, Ecker D, et al. realizaron el año 2000 una comparación de procalcitonina, sCD14 e interleucina-6 en 35 pacientes sépticos, demostrando en los no sobrevivientes elevación de las concentraciones de procalcitonina; en contraste, las concentraciones de procalcitonina de los sobrevivientes se redujo de forma continua, siendo significativamente estadístico. Al comparar los valores de proteína C reactiva, CD14 soluble y la interleucina-6 entre los sobrevivientes y no sobrevivientes, no hubo diferencia significativa. En este estudio, las concentraciones plasmáticas de CD14 soluble y la interleucina-6 no mostraron valor predictivo en los resultados de los pacientes. Así concluyen que el monitoreo de la procalcitonina puede detectar episodios graves de sepsis y mejorar la vigilancia de laboratorio de los pacientes sépticos (15).

Carrillo, Gordon y colaboradores, en el 2001, realizó un estudio en 25 pacientes con trauma, evaluando los niveles de sCD14 soluble Y mCD14 para identificar a aquellos con alto riesgo de infección, encontrando que el sCD14 fue elevado en pacientes infectados en comparación con los controles normales, pero no hubo diferencia significativa de los pacientes no infectados. El mCD14 en pacientes

con traumatismos no presentó diferencia con los controles normales, sin embargo, mCD14 ha demostrado importancia en pacientes con trauma séptico frente a los controles normales. Por lo que concluyen que el mCD14 no diferencia a los pacientes de traumas infectados y no infectados, y los niveles altos de sCD14 pueden predecir riesgo de complicaciones infecciosas después de un trauma (16).

Yasumori Yaegashi, Kamon Shirakawa y colaboradores, en el 2005 realiza un estudio con 146 pacientes con SRIS y/o sepsis comparándolos con sujetos sanos para evaluar el subtipo CD14 soluble (sCD14-ST) como marcador de sepsis. Encontrando que el nivel de sCD14-ST en pacientes con sepsis fue mucho más alto que en pacientes con SIRS y los controles sanos. Además, cuando el nivel de sCD14-ST se utiliza como marcador diagnóstico de la sepsis, ROC fue 0,817; lo que demuestra que los niveles elevados de sCD14-ST fueron un mejor marcador de sepsis que otros marcadores que hemos probado. Los niveles de sCD14-ST también se correlacionan con la procalcitonina (PCT), puntuaciones de SOFA. Además, los cambios en la concentración de sCD14-ST se correlacionan con la gravedad de la sepsis. Estos resultados indican que sCD14-ST es un marcador útil para el diagnóstico rápido de la sepsis y para vigilar la severidad de la enfermedad (17).

Zhang YT, Ding GJy Fang P. en el 2006 investigan los niveles de la proteína de unión lipopolisacárido (LBP) y CD14 soluble (sCD14) en 41 pacientes con sepsis grave, y su relación con la gravedad y el pronóstico de los pacientes. Valores significativamente más altos de LBP y sCD14 fueron encontrados en pacientes con sepsis grave; los niveles séricos de sCD14 fueron significativamente mayores en los no sobrevivientes. Además hubo correlación positiva significativa entre los niveles séricos de sCD14 y del PCT, el APACHE II en el día 0. Por lo que concluyen que concentraciones séricas significativamente altas de sCD14 se encuentran en pacientes con sepsis grave y el nivel sérico sCD14 se puede utilizar como un marcador pronóstico en la sepsis grave, ya que puede reflejar la severidad de la sepsis en cierto grado (18).

E. Spanuth, H. Ebel y colaboradores, realizan un estudio en 146 pacientes con sepsis y 119 pacientes voluntarios sanos, acerca de la utilidad de presepsin, encontrando concentraciones elevadas de éste en pacientes sépticos, dependiendo de la gravedad de la enfermedad en comparación con la concentración de sCD14-ST en sujetos sanos Además el sCD14-ST (Presepsin) mostró mayor nivel de importancia para la discriminación entre sobrevivientes y no sobrevivientes (30 días de la mortalidad) y entre la sepsis, la sepsis severa o el shock séptico ($p < 0,0001$) siendo superior a la IL-6, proteína C reactiva y PCT y comparables a los de las puntuaciones clínicas. El análisis

ROC mostró la predicción superior del riesgo de sCD14-ST (presepsin) en la mortalidad a los 30 días en pacientes sépticos con $PCT \geq 0,5$ ng / ml, que fue confirmado por el análisis de Kaplan-Meier.

Por lo que concluyen que el sCD14-ST (presepsin) es un prometedor marcador diagnóstico para sepsis, podría ser utilizada para el diagnóstico precoz. Además es superior en la predicción de mortalidad (19).

Okamura y Yokoi, en el 2011 realizan una comparación de dos métodos para la detección de presepsina, uno a través de ELISA y un sistema basado en un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente (PATHFAST). No se observó interferencia de este último con la bilirrubina, la hemoglobina, los lípidos, triglicéridos, o el factor reumatoide; además el ensayo Pathfast® Presepsin se correlaciona bien con el ELISA y la concentración de presepsin fue significativamente mayor en el grupo con sepsis que en el grupo sano (20) .

En el 2010 Tatsuyori Shozushima, Gaku Takahashi y colaboradores evaluó la utilidad de presepsin (sCD14-ST) como un marcador para el diagnóstico y la severidad de la sepsis en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

Encontrando valores de presepsin significativamente mayores en pacientes con infección local, sepsis y sepsis severa, que en los

pacientes que no tenían la infección como una complicación. En un estudio comparativo con otros marcadores de diagnóstico de sepsis sobre la base de las curvas ROC, el área bajo la curva (AUC) de presepsin es 0.845, mayor que el AUC de la procalcitonina (PCT, 0.652), proteína C-reactiva (PCR: 0.815), o interleuquina 6 (IL-6, 0,672). Además, se encontró correlación significativa entre las puntuaciones de APACHE II, el índice de severidad de la enfermedad, y los valores presepsin, lo que sugiere que los valores presepsin puede servir como un parámetro que refleja fielmente la patología infecciosa (21).

1.1.3. Fundamentos

1.1.3.1. Marco Teórico

La sepsis severa y el shock séptico son los principales problemas de salud, que afectan a millones de personas en todo el mundo cada año, matando a uno de cada cuatro, con aumento en su incidencia. Al igual que en trauma, infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular, la velocidad y el inicio de la terapia en las primeras horas pueden influir en el resultado. Es por ello que el diagnóstico precoz es fundamental sobre todo en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Teniendo en cuenta que el gold estándar para diagnóstico de sepsis se basa en cultivos, los cuales solo un pequeño porcentaje se puede aislar gérmenes, además

de la demora de los resultados; es por ello se hace necesario el uso de marcadores con mayor especificidad y sensibilidad que ayuden en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con sepsis (1, 2, 5, 6).

Un biomarcador, se define como "una característica que es objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica." Varias características debe presentar un biomarcador ideal: ser altamente sensible y específica para el estado de la enfermedad, tener valor pronóstico, para indicar la gravedad y el curso de la enfermedad (5, 6).

Sepsis, se define como la infección, más manifestaciones sistémicas de la infección (SRIS). Sepsis severa, se define como sepsis, más disfunción orgánica o hipoperfusión tisular inducida por la sepsis. Hipotensión inducida por sepsis, se define como una presión arterial sistólica (PAS) < 90 mm Hg o presión arterial media < 70 mm Hg o reducción de la PAS > 40 mmHg o < 2 SD por debajo de lo normal para la edad, en ausencia de otras causas de hipotensión. Shock séptico, se define como la hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de una adecuada reanimación con fluidos. Hipoperfusión tisular inducida por sepsis, se define como el shock séptico, un nivel elevado de lactato, u oliguria (1, 2, 4).

Procalcitonina (PCT), es la prohormona de la hormona calcitonina. Los niveles de PCT, comenzará a aumentar a un estímulo infeccioso con cierta lentitud después de 2 horas y el pico se presenta a las 24 horas, siempre que no se sobreinfecte. Esta respuesta es considerablemente más rápida que la PCR, cuyos niveles aumentan lentamente y el pico se presenta a las 48 horas (22, 23).

PCT tiene diversas funciones inmunológicas, la modulación de la respuesta inmune durante la sepsis y la inflamación. Entre esas funciones son las de quimiotaxis, modulación de la óxido nítrico sintetasa inducible, y la inducción de citoquinas (8).

En los pacientes con sepsis, sepsis severa o shock séptico en comparación con los pacientes infectados sin signos SRIS o en pacientes con inflamación sistémica estéril, los niveles de PCT son significativamente elevados. Además se está utilizando la PCT para guiar la terapia con antibióticos en entornos tales como la sepsis grave (8, 22, 23).

Hay otras condiciones que pueden dar lugar a niveles elevados de PCT sin signos de infección, incluyendo: cirugía mayor y trauma, quemaduras severas, shock cardiogénico, el estrés del nacimiento en los recién nacidos; los diferentes tipos de terapia inmunológica, tales como transfusiones de granulocitos, administración de globulina antilinfocítica, anti-CD3, terapia con citoquinas o anticuerpos

relacionados (alemtuzumab, interleucina 2, factor de necrosis tumoral α) y los pacientes con infarto agudo del injerto contra el huésped. Del mismo modo algunas enfermedades autoinmunes (enfermedad de Kawasaki, los diferentes tipos de vasculitis) y los síndromes paraneoplásicos pueden estar asociadas con niveles elevados de PCT (8).

CD14, es una glucoproteína de la superficie celular multifuncional, que existe ya sea en un glicosilfosfatidilinositol (GPI) - anclada a la membrana, o en una forma soluble (sCD14). CD14 se expresa en la superficie de diversas células, incluyendo monocitos, macrófagos, neutrófilos, condrocitos, células B, células dendríticas, fibroblastos gingivales, queratinocitos humanos, y líneas de células epiteliales intestinales. CD14 es un receptor específico de alta afinidad para los complejos de lipopolisacáridos (LPS) y LBP y puede modular la apoptosis desencadenada por LPS y, además, CD14 está implicado en el reconocimiento de una gama de productos antibacterianos, incluyendo peptidoglicanos, el componente principal células pared de bacterias gram-positivas. Tras la unión del complejo LBP, CD14 activa el receptor de tipo toll 4 (TLR4) - cascada proinflamatoria de señalización específica, iniciando así la reacción inflamatoria del huésped frente a agentes infecciosos. El complejo LPS-LBP-CD14 se libera en la circulación por acción de CD14 de la membrana celular produciendo CD14 soluble (sCD14)). Además, sCD14 también está

directamente secretado por los hepatocitos, que conduce a la conclusión de que sCD14 debe ser considerada como una menor proteína de fase aguda. La concentración sérica de sCD14 en voluntarios adultos sanos varía desde 1,5 hasta 5 mg / L. Sin embargo, la circulación de las proteasas plasmáticas activa una división de sCD14, lo que genera una forma truncada de 64 aminoácidos llamados sCD14 subtipo (sCD14-ST), recientemente renombrada presepsin. Al utilizar el análisis: sodio dodecil sulfato-poliacrilamida electroforesis en gel (SDS-PAGE) bajo condiciones no reductoras, se demostró que sCD14-ST presepsin consiste en el fragmento N-terminal de 13KDa de la proteína CD14 (9, 10, 11,12, 24).

El papel biológico de sCD14-ST no se ha dilucidado de manera exhaustiva, es un factor regulador capaz de modular las respuestas inmunes celulares y humorales, al interactuar directamente con las células T y B (24).

Más de 5 años, se ha demostrado tanto la alta especificidad de sCD14-ST presepsin en la discriminación de los pacientes sépticos y su aumento significativo en los niveles plasmáticos de sangre en la fase temprana de la sepsis y la inflamación mediante el uso de una convencional método de ELISA. Sin embargo, este método requiere el pretratamiento de la muestra y 5-6 horas para obtener resultados, evitando la posibilidad de medir sCD14-ST presepsin en la práctica

clínica, específicamente en caso de emergencia. Muy recientemente, se ha optimizado y validado un nuevo inmunoensayo enzimático de quimioluminiscencia in vitro para la determinación cuantitativa de la concentración de presepsin en sangre total o plasma, disponible comercialmente. Este método es relativamente simple y rápida, mostrando un tiempo de ensayo total de 1,5 horas con un reproducibilidad satisfactoria. Además, el método es optimizable para sangre entera, reduciendo aún más el tiempo de análisis. Un preliminar valor de corte de 415ug /L permite obtener una sensibilidad del 80,1%. Estos resultados, junto a la disponibilidad de un método rápido, para la medición de presepsin en la rutina del laboratorio clínico (9, 10,12, 24).

1.1.3.2. Marco Referencial

Presepsin PATHFAST es un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente para la medición cuantitativa de la concentración de presepsin en sangre entera o plasma. Puede ser usada como ayuda en el diagnóstico y pronóstico de sepsis, en la evaluación del grado de severidad de la sepsis y para contribuir en la estratificación de riesgo del paciente séptico en estado crítico (11, 24).

En un modelo animal, los niveles de presepsin aumentaron antes que la Il-6 y el dímero-D con la aparición en sangre de las bacterias. La

determinación de la concentración de presepsin puede ser usada para el diagnóstico y pronóstico de sepsis y también para el monitoreo del curso de la enfermedad y la respuesta a las intervenciones terapéuticas (09, 24). Los niveles plasmáticos de sCD14-ST específicamente aumentan durante la sepsis y, con menor intensidad, durante el SRIS, con una magnitud relacionada con el proceso de fagocitosis y de la escisión con las enzimas lisosomales de las bacterias y microorganismos (11,24).

En los estudios clínicos se obtuvieron los siguientes valores de corte preliminares: exclusión de sepsis o infección < 200 pg/ml; exclusión de sepsis severa o shock séptico \leq 300 pg/ml; posible sepsis > 300 pg/ml; alta probabilidad de sepsis severa o shock séptico > 1000 pg/ml (11, 12).

1.2. Objetivos de la Investigación

1.2.1. Objetivo General

Determinar la utilidad de la presepsina en el pronóstico y seguimiento de pacientes sépticos hospitalizados en la UCI del Hospital Arzobispo Loayza.

1.2.2. Objetivos Específicos

Determinar la predicción de la mortalidad a 30 días de la presepsina en relación al score APACHE y SOFA

Determinar la predicción de la mortalidad a 30 días de la procalcitonina en relación al score APACHE y SOFA

Determinar la predicción de la mortalidad a 30 días de la presepsina, procalcitonina en relación al score APACHE y SOFA

1.3. Justificación e Importancia del Problema

La sepsis, sepsis severa y shock séptico son las principales causas de ingreso en las unidades de cuidados intensivos y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad.

La sepsis está asociada con falla multiorgánica y la mortalidad puede llegar al 80%. Por lo tanto el diagnóstico y tratamiento temprano de la sepsis es esencial para pacientes con signos y síntomas de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). El diagnóstico microbiológico de la sepsis por cultivos usualmente toma tiempo; el cual es indispensable en pacientes críticos, o es difícil aislar el germen causante, la mayoría de cultivos son negativos. Por lo que el uso de biomarcadores específicos para el diagnóstico temprano de sepsis es necesario. Estos marcadores deben ser de fácil procesamiento e interpretación.

El objetivo de este proyecto es evaluar si el uso de presepsin mejora el diagnóstico y manejo de pacientes sépticos en la unidad de cuidados intensivos, usando la determinación de sCD14-ST a través

de un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente; además de determinar la predicción de mortalidad de presepsin.

II. METODOLOGÍA

2.1. Tipo de Estudio

- Por su profundidad : Analítico, descriptivo
- Por su periodo : Retrospectivo
- Por su duración : Longitudinal
- Por su grado de intervención : Observacional
- Por su ambiente : Intrahospitalario

2.2. Diseño de Investigación:

Estudio analítico, descriptivo, observacional realizado durante el periodo de diciembre 2011-junio 2012.

2.3. Muestra de Estudio:

Población: Todos los pacientes mayores de 18 años que ingresan a la unidad de cuidados intensivos y unidad de cuidados intermedios el periodo de diciembre 2011-marzo 2012.

Muestra: Todos los pacientes mayores de 18 años que ingresan a la unidad de cuidados intensivos y unidad de cuidados intermedios el periodo de diciembre 2011-marzo 2012 con signos de respuesta inflamatoria sistémica.

Unidad de Análisis

Todos los pacientes mayores de 18 años que ingresan a la unidad de cuidados intensivos y unidad de cuidados intermedios el periodo de diciembre 2011-marzo 2012 con signos de respuesta inflamatoria sistémica, que cumpla con los criterios de inclusión.

Unidad de Muestreo

Todos los pacientes mayores de 18 años que ingresan a la unidad de cuidados intensivos y unidad de cuidados intermedios el periodo de diciembre 2011-marzo 2012 con signos de respuesta inflamatoria sistémica, que cumpla con los criterios de inclusión.

Tipo de Muestreo

Muestreo no probabilístico, intencional.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años que ingresan a UCI, UCIN con sospecha de sepsis.
- Presencia de dos o más criterios de SRIS:
 - Temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$.
 - Frecuencia cardiaca > 90 por min.
 - Frecuencia respiratoria > 20 por min. O hiperventilación ($\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$).

- Leucocitosis ($> 12000\text{mm}^3$) ó leucopenia ($< 4000\text{ mm}^3$) ó $> 10\%$ abastionados.
- Pacientes que durante la hospitalización se les realizó medición de presepsina en las primeras 24 horas.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes menores de 18 años ó historias clínicas con datos incompletos.

2.4. Variable de Estudio

2.4.1. Independiente:

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: Presencia de dos o más criterios: Temperatura corporal $> 38^\circ\text{C}$ o $< 36^\circ\text{C}$, frecuencia cardiaca > 90 por min, frecuencia respiratoria > 20 por min. O hiperventilación ($\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$), leucocitosis ($> 12000\text{mm}^3$) ó leucopenia ($< 4000\text{ mm}^3$) ó $>10\%$ abastionados (1).

Sepsis, se define como la infección, más manifestaciones sistémicas de la infección (SRIS) (1).

Sepsis severa, se define como sepsis, más disfunción orgánica o hipoperfusión tisular inducida por la sepsis (1).

Shock séptico, presión arterial sistólica (PAS) $< 90\text{ mm Hg}$ o presión arterial media $< 70\text{ mm Hg}$ o reducción de la PAS $> 40\text{ mmHg}$ o < 2 SD por debajo de lo normal para la edad, en ausencia de otras causas

de hipotensión, que persiste a pesar de una adecuada reanimación con fluidos (1).

2.4.2. Dependiente:

Presepsin (sCD14-ST): CD14 es una glicoproteína expresada en la membrana de superficie de los monocitos y macrófagos (mCD14) y sirve como un receptor para los complejos de lipopolisacáridos (LPS) y LPS unido a proteína de unión (LPBP). mCD14 co-localiza con Toll-like receptor 4 (TLR4), otro receptor del sistema inmune innato. Tras la unión del complejo LPBP al CD14 activa la cascada de señalización de TLR4 específica proinflamatoria iniciando así la reacción inflamatoria del huésped frente a agentes infecciosos. Al mismo tiempo, el complejo ternario de LPS-LPBP-CD14 se libera en la circulación por el desligamiento de CD14 de la membrana celular. Esta forma del receptor CD14 se conoce como CD14 soluble (sCD14). La actividad de la proteasa de plasma genera un subtipo sCD14 (sCD14-ST) llamado presepsin (9, 10).

Procalcitonina: es la prohormona de la hormona calcitonina. Los niveles de PCT, comenzará a aumentar a un estímulo infeccioso con cierta lentitud después de 2 horas y el pico se presenta a las 24 horas, siempre que no se sobreinfecte (8).

Score APACHE II: La determinación tiene lugar en las primeras 24 horas del ingreso, escogiendo el valor más desfavorable de cada variable durante ese periodo. Se divide en dos componentes. El primero consta de las doce variables fisiológicas. El segundo componente recoge la edad y el estado de salud previo (presencia de enfermedad crónica). La suma de los valores de ambos componentes constituye la puntuación Acute Physiology Score And Chronic Health Evaluation II o APACHE II (2, 3).

SOFA: “Sequential Organ Failure Assessment”, se trata de un sistema sencillo, diseñado específicamente para la sepsis y para ser evaluado de forma repetida a lo largo de la evolución del enfermo. Incluye la valoración de la función de 6 órganos, con puntuaciones para cada uno de ellos de 0 a 4, denominándose “disfunción” cuando se asignan 1 o 2 puntos, y “fallo” del órgano cuando alcanza la puntuación de 3 ó 4 (1, 2, 3).

2.5. Operacionalización de las variables

VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN	TIPO	ESCALA MEDICIÓN
Edad	Edad cronológica del paciente.	Cuantitativa	De Razón
Genero	Condición orgánica, de género, de los pacientes en estudio.	Categorico	Nominal
	Masculino		
	Femenino		
Comorbilidad	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Categorica	Nominal
Cultivo	Método para la multiplicación de microorganismos, tales como bacterias, hongos y parásitos, en el que se prepara un medio óptimo para favorecer el proceso deseado.	Categorica	Nominal
APACHE II	Puntuación fisiológica aguda y crónica de Evaluación de Salud II: La determinación tiene lugar en las primeras 24 horas del ingreso, escogiendo el valor más desfavorable de cada variable durante ese periodo.	Cuantitativa	Numérica
SOFA	“Sequential Organ Failure Assessment”, se trata de un sistema sencillo, diseñado específicamente para la sepsis y para ser evaluado de forma repetida a lo largo de la evolución del enfermo	Cuantitativa	Numérica
Procalcitonina	<p>Prohormona de la hormona calcitonina.</p> <p>Niveles normales: < 0,05 ng/ml.</p> <p>Interpretación de resultados:</p> <p>PCT <0.5 ng/ml : Sepsis <u>poco probable</u> Niveles más bajos no descartan infección Puede tratarse de infecciones de < de 6 horas de evolución Bajo riesgo de progresar a sepsis grave.</p> <p>PCT ≥0.5 and <2 ng/ml: Sepsis <u>posible</u>. Riesgo moderado de evolucionar a Sepsis grave. Condiciones no bacterianas que pueden aumentar niveles de PCT</p> <p>PCT ≥2 and <10 ng/ml: Sepsis es <u>probable</u>, a menos que otras causas sean conocidas. Alto riesgo de progresión a sepsis grave</p> <p>PCT ≥10 ng/ml: indica SIRS importante debida <u>casi</u></p>	Cuantitativa	Numérica

	exclusivamente a sepsis grave o shock séptico Alto riesgo de progresión a sepsis grave shock séptico.		
Presepsin	Inmunoensayo enzimático quimioluminiscente para la medición cuantitativa de la concentración de presepsin en sangre entera o plasma. Interpretación resultados: <200pg/ml: Exclusión de sepsis o infección. ≤300pg/ml: Exclusión de sepsis severa o shock séptico. >300pg/ml: Posible sepsis. >1000pg/ml: Alta probabilidad de sepsis severa o shock séptico	Cuantitativa	Numérica
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	Presencia de dos o más criterios: Temperatura corporal > 38°C o < 36°C, frecuencia cardíaca > 90 por min, frecuencia respiratoria > 20 por min. O hiperventilación (PaCO ₂ < 32mmHg), leucocitosis (> 12000mm ³) ó leucopenia (< 4000 mm ³) ó > 10% abastados.	Catégorica	Nominal
Sepsis	Infección, más manifestaciones sistémicas de la infección (SRIS).	Catégorica	Nominal
Sepsis severa	Sepsis, más disfunción orgánica o hipoperfusión tisular inducida por la sepsis.	Catégorica	Nominal
Shock séptico	Presión arterial sistólica (PAS) < 90 mm Hg o presión arterial media < 70 mmHg o reducción de la PAS > 40 mmHg o < 2 SD por debajo de lo normal para la edad, en ausencia de otras causas de hipotensión, que persiste a pesar de una adecuada reanimación con fluidos.	Catégorica	Nominal

2.6. Técnica y Método del Trabajo:

Se tomarán las historias clínicas de todos los pacientes que ingresaron a UCI/UCIN que cumplan con los criterios de inclusión, se tomaran los datos clínicos del paciente de la historia clínica, así como los resultados de laboratorio y los criterios de valoración. Se tomaran los datos de la

medición de presepsin a través de presepsin PATHFAST (un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente) y procalcitonina dentro de las 24 horas de ingreso.

Se utilizara hoja de recolección de datos donde se registrara tanto los datos clínicos como laboratoriales.

2.7. Procesamiento y Análisis de Datos

- La información obtenida se colocará en una tabla general para luego poder tabularlo en las diferentes tablas y colocarlo en gráficos.

Plan de análisis estadístico

- Terminada la recolección de datos se procederá al procesamiento de los mismos en la base de Microsoft Excel y luego analizados en el paquete estadístico SPSS versión 16.0
- Los resultados serán presentados en cuadros de doble entrada con frecuencias absolutas simples y relativas porcentuales.
- Luego se procederá al cálculo de la chi cuadrada para determinar si hay asociación significativa entre las variables propuestas.
- Se realizará el análisis ROC para cada uno de los biomarcadores, y se comparará su rendimiento diagnóstico de la sepsis.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Presentación de resultados.

Se evaluaron 30 pacientes, los cuales el 70% fueron del sexo femenino (21 pacientes) y 30% del sexo masculino. La edad promedio de los pacientes fue de 49 años, siendo la mínima edad de 17 años y la máxima de 90 años.

El promedio de estancia en UCI fue de 7.5 días, con un mínimo de 2 días y un máximo de 20 días. Todos los pacientes tienen más de dos criterios de SRIS, siendo el promedio de 3.4 criterios.

El 60% de los pacientes presentan shock séptico de diversos focos, siendo el foco más frecuente el abdominal (37% de los pacientes); el 30% presenta sepsis severa y en menor número sepsis (10%).

En cuanto a los antecedentes, el 43% tiene hipertensión arterial, el 10% enfermedad renal crónica, enfermedad coronaria crónica se encontró como antecedente en el 27%, EPOC en el 13%, el 23% presenta diabetes mellitus. Solo dos casos de pacientes con antecedente de neoplasia (7%); se encontraron como antecedente insuficiencia cardiaca en el 20%. Un solo caso de fibrosis pulmonar y hepatopatía (3%), Asma se encontró en el 13%.

Según las condiciones de ingreso, el 60% de los pacientes entraron a la UCI con vasopresores, este porcentaje aumento durante su hospitalización hasta el 70% de los pacientes evaluados. El tiempo promedio de uso de vasopresores fue de 4.4 días con un máximo de 15 días; con un promedio de 1.3 vasopresores por paciente, siendo el máximo número de 3 vasopresores.

El 70% de los pacientes ingresados a la UCI lo hicieron con ventilación mecánica, este porcentaje aumento a un 80% durante su hospitalización. Siendo la ventilación mecánica invasiva la más frecuentemente usada (70%), la ventilación mecánica no invasiva de 6.7%, y el 20% no fue necesario ventilación mecánica. El tiempo promedio de ventilación mecánica fue de 5.3 días, con un mínimo de 2 días y un máximo de 15 días.

De acuerdo a los scores usados, el promedio de APACHE II fue de 17.93 con un máximo de 45, en relación a SOFA el promedio fue de 7.57, con un máximo de 18.

En cuanto a los exámenes auxiliares, el promedio de glucosa fue de 200.6 mg/dl, el promedio de lactato fue de 3.2 mg/dl, el promedio de albumina de 2.5 mg/dl, el promedio de presepsin fue de 1653 pg/ml con un máximo de 9823 pg/ml y un mínimo de 259 pg/ml, el promedio de procalcitonina (PCT) fue de 11 ng/ml, con un máximo de 100 ng/ml y un minino de 0.02 ng/ml.

Con respecto a los biomarcadores en relación al diagnostico de ingreso, tenemos que el promedio de PCT en sepsis fue de 0.147 ng/ml, en sepsis severa fue de 2.61 ng/ml; en shock séptico fue de 13.77 ng/ml.

El promedio de presepsina en sepsis fue de 332.67 pg/ml, en sepsis severa fue de 600 pg/ml y en shock séptico fue de 2399.3 pg/ml.

En relación a las condiciones de alta, tenemos que la mortalidad al alta fue de 30%, siendo la mortalidad a los 30 días de 33.3%.

Análisis ROC de presepsin, procalcitonina, SOFA, APACHEII en relación a mortalidad al alta.

La curva ROC de presepsin resultó por encima de la línea de no discriminación, con un área bajo la curva de 0.730.

La curva ROC de procalcitonina (PCT) resultó por encima de la línea de no discriminación, con un área bajo la curva de 0.791.

La curva ROC de APACHE II resultó por encima de la línea de no discriminación, con una área bajo la curva de 0.947.

La curva ROC de SOFA resultó por encima de la línea de no discriminación, con un área bajo la curva de 0.955.

Comparando las tres variables anteriores, se observa que SOFA presenta mayor área bajo la curva, sin embargo los intervalos de confianza, al 95%, se interceptan, lo que nos permite concluir a un nivel de significancia del 95%, que no existen diferencias significativas entre la capacidad predictiva de las tres pruebas.

Análisis ROC de presepsin, procalcitonina, SOFA, APACHEII en relación a mortalidad a 30 días

La curva ROC de presepsin resultó por encima de la línea de no discriminación, con un área bajo la curva de 0.765.

La curva ROC de procalcitonina (PCT) resultó por encima de la línea de no discriminación, con un área bajo la curva de 0.803.

La curva ROC de APACHE II resulto por encima de la línea de no discriminación, con una área bajo la curva de 0.865.

La curva ROC de SOFA resulto por encima de la línea de no discriminación, con un área bajo la curva de 0.888.

Comparando las tres variables anteriores, se observa que SOFA presenta mayor área bajo la curva, sin embargo los intervalos de confianza, al 95%, se interceptan, lo que nos permite concluir a un nivel de significancia del 95%, que no existen diferencias significativas entre la capacidad predictiva de las tres pruebas.

3.2. Análisis, interpretación y discusión de resultados.

De los pacientes evaluados el mayor porcentaje es del sexo femenino (70%), lo cual se justifica porque el Hospital Arzobispo Loayza atiende mayormente a pacientes del sexo femenino, siendo menor la atención del sexo masculino. La edad promedio es de 49 años, dicha variable es estadísticamente significativa en relación a mortalidad al alta y a los 30 días ($p=0.002$ y $p= 0.019$).

Los pacientes que ingresan a UCI por sepsis, sepsis severa o shock séptico, su estancia en promedio es de 7.5 días, todos los cuales tienen más de 2 criterios de SRIS, siendo el diagnóstico más frecuente shock séptico (60%) y el foco más frecuente el abdominal (37%), lo cual coincide por lo hallado por Adrie y colaboradores, y por Jean-Ralph y colaboradores (3, 4).

Los pacientes sépticos que ingresaron a UCI, el 70% necesito de vasopresores, utilizando en promedio un vasopresores por un periodo de 4.4 días, aquellos pacientes que requirieron mayor numero de vasopresores o por mayor número de días, se asoció a mayor mortalidad, tanto al alta como a los 30 días; siendo significativamente estadístico ($p= 0.000$).

El 80% de los pacientes evaluados requirió al ingreso o durante la hospitalización de ventilación mecánica, siendo la ventilación mecánica invasiva la más usada (70%); la necesidad de ventilación mecánica y los días con ventilación mecánica está asociado a mayor mortalidad tanto al alta ($p=0.077$, $p=0.001$) como a los 30 días ($p=0.055$, $p=0.005$).

En cuanto a los scores utilizados, APACHE II y SOFA, éstos fueron altos en aquellos pacientes con shock séptico, además se asociaron con la mortalidad al alta ($p=0.000$ para los dos scores) y a los 30 días ($p=0.000$ para los dos scores); estos datos coinciden con los hallados en anteriores estudios (3, 4, 11, 18, 21).

El promedio de albumina sérica en los pacientes es de 2.5mg/dl, y esta variable es estadísticamente significativa en relación a mortalidad al alta y a los 30 días ($p=0.000$).

En relación a los biomarcadores tenemos que mayores valores tenemos en pacientes con shock séptico, tanto de procalcitonina (PCT) (13.7 ng/ml en promedio) como presepsina (2399.3 pg/ml en promedio); además estos dos biomarcadores se asociaron con la mortalidad al alta ($p=0.002$ para PCT, $p=0.003$ para presepsina) y con la mortalidad a los 30 días ($p=0.003$ para PCT, y $p=0.001$ para presepsina).

En cuanto a las condiciones de alta, tenemos que la mortalidad global al alta es de 30%, y según el diagnóstico tenemos los pacientes con sepsis la mortalidad es cero, mientras que en los pacientes con sepsis severa y shock séptico la mortalidad asciende al 50%; esto coincide con lo encontrado por Adire y col, Jean-Ralph y col., menores tasas de mortalidad fueron hallados por Spanuth y col. y Kojika y col.

La mortalidad a los 30 días es de 33.3%, mayor en pacientes con sepsis severa y shock séptico, con tasas similares a los encontrados en estudios anteriores (2, 3, 4).

Análisis ROC de presepsin, procalcitonina, SOFA, APACHEII en relación a mortalidad al alta.

El análisis ROC comparando la exactitud en la predicción de la mortalidad al alta de la UCI muestra áreas bajo la curva (AUC) para presepsin de 0.730, procalcitonina (PCT) de 0.791, score APACHE II de 0.947, score SOFA de 0.955.

Comparando las cuatro variables anteriores, se observa que SOFA presenta mayor AUC, a pesar de que presepsina tiene menor AUC en comparación con los anteriores; sin embargo los intervalos de confianza, al 95%, se interceptan, lo que nos permite concluir a un nivel de significancia del 95%, que no existen diferencias significativas entre la capacidad predictiva de las cuatro variables. Estos resultados no fueron encontrados en anteriores estudios, ya que Spanuth y col., y Kojika y col., utilizaron la mortalidad a los 30 días.

Análisis ROC de presepsin, procalcitonina, SOFA, APACHEII en relación a mortalidad a 30 días

El análisis ROC comparando la exactitud en la predicción de la mortalidad a los 30 días, muestra áreas bajo la curva (AUC) para presepsin de 0.765, para procalcitonina (PCT) de 0.803, score APACHE II de 0.865, score SOFA de 0.888

Comparando las cuatro variables anteriores, se observa que SOFA presenta mayor AUC, a pesar de que presepsina tiene menor AUC en comparación con los anteriores; sin embargo los intervalos de confianza, al 95%, se interceptan, lo que nos permite concluir a un nivel de significancia del 95%, que no existen diferencias significativas entre la capacidad predictiva de las cuatro variables. Estos datos difieren de los estudios realizados por Kojika y col. y por Spanuth y col.; los cuales encontraron que presepsin tiene mayor AUC (0.878) en comparación con APACHE II y procalcitonina (0.815 y 0.661) respectivamente; dichos

estudios utilizaron mayor número de muestras, en comparación a nuestro estudio, lo que justificaría las diferencias encontradas.

IV. CONCLUSIONES.

En este estudio de 30 pacientes ingresados a la UCI, con dos o más criterios de SRIS por sepsis, sepsis severa y/o shock séptico; la mortalidad depende del diagnóstico de ingreso, ya que mayor mortalidad se encontró en pacientes con sepsis severa y shock séptico (50%), la cual es alta comparado con otros estudios.

La mortalidad al alta y a los 30 días estuvo en relación a la edad, al número de vasopresores usados, al mayor número de días con vasopresores, necesidad de ventilación mecánica y a los días con ventilador mecánico.

Los scores APACHE II, SOFA se asociaron con mortalidad al alta y a los 30 días, así como también los biomarcadores procalcitonina y presepsina. Al realizar análisis ROC para comparar la exactitud en la predicción de mortalidad al alta y a los 30 días de estos biomarcadores con los scores mencionados, se observa que SOFA y en segundo lugar APACHEII tienen mayor AUC, seguido de procalcitonina y presepsina; sin embargo estadísticamente no existe diferencia significativa en la capacidad de predicción de mortalidad.

V. RECOMENDACIONES.

El uso de presepsina podrá beneficiar a las unidades de cuidados intensivos (UCI), por ser una prueba rápida y por presentar un AUC, comparable estadísticamente a procalcitonina, APACHE II y SOFA.

Presepsina puede ser usado en los pacientes con sepsis, sepsis severa y shock séptico para pronóstico y seguimiento de la terapéutica instaurada en las unidades de cuidados intensivos.

En aquellos pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), la presepsina puede ser usada para precisar si existe etiología infecciosa como causa de SRIS.

VI REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. R. Phillip Dellinger, MD; Mitchell M. Levy, MD et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296 –327.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American college of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101(6): 1644-1655.
3. Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, et al: Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: Age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *J Crit Care* 2005; 20:46–58.
4. Jean-Ralph Zahar, MD; Jean-Francois Timsit, MD. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: Pathogen species and infection sites are not associated with mortality. (*Crit Care Med* 2011; 39:1886 –1895.
5. Brian Casserly, MD, Richard Read, MD, Mitchell M. Levy, MD. Multimarker Panels in Sepsis. *Crit Care Clin* 27 (2011) 391–405.
6. Charles A. Adams Jr, MD. Sepsis Biomarkers in Polytrauma Patients. *Crit Care Clin* 27 (2011) 345–354.

7. Herwig Gerlach, MD, PhD, Susanne Toussaint, MD. Sensitive, Specific, Predictive. Statistical Basics: How to Use Biomarkers. *Crit Care Clin* 27 (2011) 215–227.
8. Konrad Reinhart, Michael Meisner, et al. Biomarkers in the Critically ill Patient: Procalcitonin. *Crit Care Clin* 27 (2011) 253–263.
9. Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, Takahashi T, et al. Establishment of one –step ELISA detecting presepsina (sCD14-ST): a new marker for sepsis. *Clin Chem Lab Med*. 2010 submitted for publication.
10. Naitoh K, Shirakawa K, Hirose J, et al. The new sepsis marker, sCD14-ST (PRESEPSIN), induction mechanism in the rabbit sepsis models. *SEPSIS 2010*; P19.
11. Kojika M, Takahashi G, Matsumoto N, Kikkawa T, Hoshikawa K, Shioya N, Shibata S, Suzuki Y, Aoki H, Shirakawa K, Endo S. Serum levels of soluble CD14 subtype reflect the APACHE II and SOFA Scores. *Medical Postgraduates* 2010 Jan; 48(1): 46-50.
12. Miyata M, Sato N, Takahashi G, Takahashi M, Endo S, Shirakawa K, et al. The utility of the soluble CD14 subtype for diagnosis of sepsis, the examination of the simple diagnostic kit. *J Iwate med Assoc*. 2007, 59: 325-331.

13. Cybéle L. Abad, MD, Anand Kumar, MD, Nasia Safdar, MD, PhD. Antimicrobial Therapy of Sepsis and Septic Shock—When Are Two Drugs Better Than One? *Crit Care Clin* 27 (2011) e1–e27.
14. Mitchell M. Levy, MD. Biomarkers in Critical Illness. *Crit Care Clin* 27 (2011) xiii–xv.
15. Herrmann W, Ecker D, et al. Comparison of procalcitonin, sCD14 and interleukin-6 values in septic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2000 Jan;38(1):41-62
16. Carrillo EH, Gordon L, et al. Early elevation of soluble CD14 may help identify trauma patients at high risk for infection. *J Trauma*. 2001 May; 50(5):810-6.
17. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, Takahashi G, Miyata M, Furusako S, Endo S. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother*. 2005 Oct; 11(5):234-8.
18. Zhang YT, Ding GJ, Fang Q. Clinical study of serum lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 in severe sepsis patients. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2006 Feb;18(2):78-81.
19. E. Spanuth¹, H. Ebel, B. Ivandic and K. Werdan. Diagnostic and prognostic value of presepsin (soluble CD14 subtype) in emergency patients with early sepsis using the new assay PATHFAST Presepsin. 21st International Congress of Clinical

Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC-WorldLab – EuroMedLab, Berlin, 15 - 19 May 2011.

20. Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clin Chim Acta*. 2011 Nov 20; 412(23-24):2157-61. Epub 2011 Aug 3.
21. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother*. 2011 Dec; 17(6):764-9. Epub 2011 May 12.
22. Terence Chan, Frank Gu. Early diagnosis of sepsis using serum biomarkers. *Expert Rev. Mol. Diagn*. 11(5), 487–496 (2011).
23. Rudolf Anderson, Rene Schmidt. Clinical biomarkers in sepsis. *Bioscience E2*, 504-520, January 1, 2010.
24. Michele Mussap, Antonio Noto, Marco Fravega y Vassilios Fanos. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) in neonatal sepsis. New clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *The journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2011; 24(S (2)): 12-14.

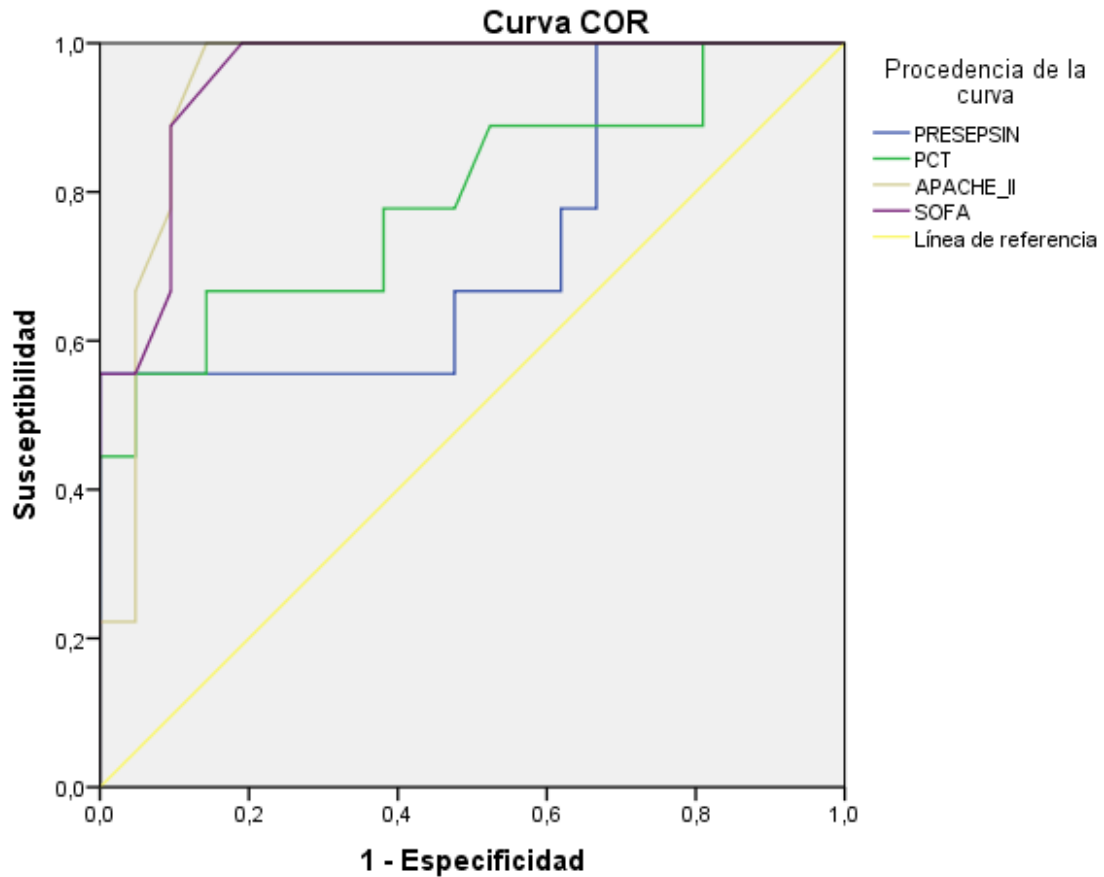
VII. ANEXOS.

ESTADISTICA DESCRIPTIVA				
	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
APACHE_II	5	45	17,93	9,236
SOFA	2	18	7,57	4,329
LINFOCITOS	365	7334	1377,03	1428,837
GLUCOSA	79	894	200,60	142,728
PLAQUETAS	10000	600000	216966,67	147817,568
PRESEPSIN	259,00	9823,00	1653,1333	2098,03032
PCT	,02	100,00	11,0625	20,66160
PVC_INGRESO	4	22	12,70	4,078
BH_24H	-4940	7000	388,93	2247,061
ALBUMINA	1,00	3,60	2,4967	,69106

ANOVA (Análisis varianza en relación mortalidad al alta de UCI)		
	F	Significancia estadística
EDAD	11,391	,002
SEXO	4,306	,047
DXINGRESO	,761	,390
APACHE_II	27,158	,000
SOFA	40,114	,000
ALBUMINA	16,336	,000
PLAQUETAS	,872	,358
GLUCOSA	,001	,975
PRESEPSIN	10,313	,003
PCT	16,509	,000
PVC_INGRESO	11,454	,002
BH_24H	5,564	,026
VASOPRESORES_INGRESO	,224	,640
VM_INGRESO	,350	,559
LINFOCITOS	,783	,384
VASOPRESORES	6,300	,018
N_VASOPRESORES	55,705	,000
DIAS_CON_VASOPRESORES	22,370	,000
VM	3,360	,077
TIPO_VM	,931	,343
DIAS_VM	12,697	,001

ANOVA (Análisis varianza en relación mortalidad a los 30 días)		
	F	Significancia estadística
EDAD	6,243	,019
SEXO	7,636	,010
DXINGRESO	1,302	,263
APACHE_II	16,147	,000
SOFA	24,993	,000
ALBUMINA	24,536	,000
PLAQUETAS	,697	,411
GLUCOSA	,001	,981
PRESEPSIN	12,502	,001
PCT	14,768	,001
PVC_INGRESO	9,918	,004
BH_24H	3,534	,071
VASOPRESORES_INGRESO	,596	,447
VM_INGRESO	,683	,416
LINFOCITOS	,798	,379
VASOPRESORES	7,636	,010
N_VASOPRESORES	42,450	,000
DIAS_CON_VASOPRESORES	16,768	,000
VM	4,000	,055
TIPO_VM	1,095	,305
DIAS_VM	9,146	,005

Análisis ROC de presepsin, procalcitonina, SOFA, APACHEII en relación a mortalidad al alta de la UCI



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área bajo la curva

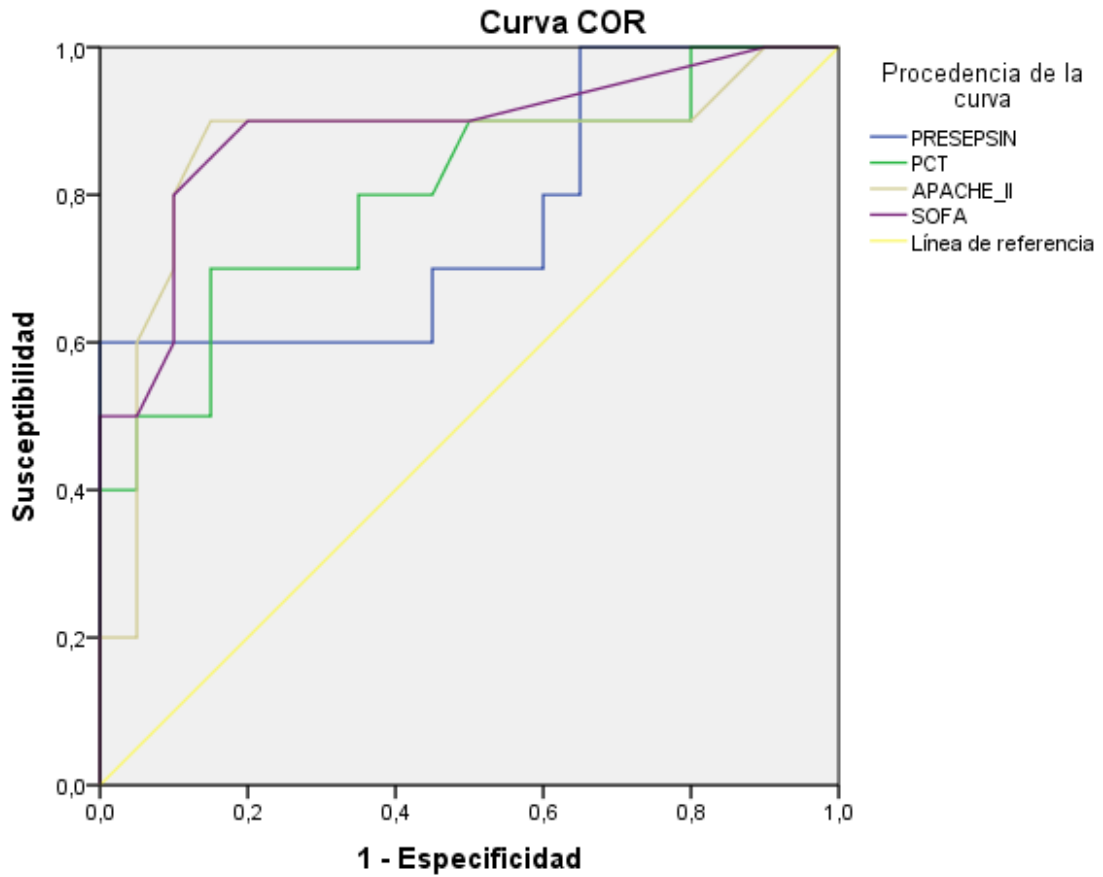
Variables resultado de contraste	Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
PRESEPSIN	,730	,112	,049	,510	,950
PCT	,791	,100	,013	,595	,987
APACHE_II	,947	,041	,000	,867	1,000
SOFA	,955	,034	,000	,888	1,000

La variable (o variables) de resultado de contraste: PCT, APACHE_II, SOFA tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Análisis ROC de presepsin, procalcitonina, SOFA, APACHEII en relación a la mortalidad a los 30 días de alta de UCI



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste	Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
PRESEPSIN	,765	,102	,020	,564	,966
PCT	,803	,091	,008	,624	,981
APACHE_II	,865	,086	,001	,697	1,000
SOFA	,888	,073	,001	,745	1,000

La variable (o variables) de resultado de contraste: PCT, APACHE_II, SOFA tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Promedio de Procalcitonina según diagnóstico

Diagnostico de INGRESO	Procalcitonina (Media)
sepsis	0,15
sepsis severa	2,61
shock septico	13,77

Promedio de Presepsina según diagnóstico

Diagnostico de INGRESO	Presepsina (Media)
sepsis	332,67
sepsis severa	600,89
shock septico	2399,33