

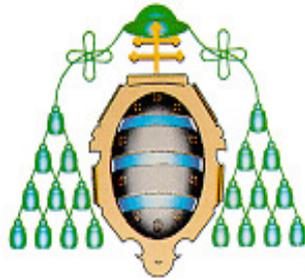


UNIVERSIDAD DE OVIEDO

PROGRAMA DE DOCTORADO: Avances en Pediatría 2005-2006

Nuevos marcadores pronósticos en el niño críticamente enfermo

Irene García Hernández



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

PROGRAMA DE DOCTORADO: Avances en Pediatría 2005-2006

Nuevos marcadores pronósticos en el niño críticamente enfermo

Irene García Hernández

Agradecimientos

Cuando me encontraba trabajando en el Hospital Universitario Central de Asturias durante el último año de residencia el Dr. Corsino Rey Galán me planteó la posibilidad de comenzar la tesis doctoral en un tema de actualidad científica como es la investigación en nuevos marcadores. El proyecto se planteó como un trabajo duro, pero la motivación y la ilusión que me transmitieron lo hizo mucho más fácil. Y con dedicación, tiempo y la gran ayuda que se me brindó, esta tesis llegó a su fin y es la muestra de que todo esfuerzo tiene su recompensa.

Por ello y en primer lugar, mi más sincero agradecimiento al Dr. Corsino Rey Galán, por su apoyo, su facilidad para colaborar en el trabajo a pesar de la distancia, sus conocimientos y su paciencia. Sin él esta tesis no habría sido posible.

Al Dr. Andrés Concha Torre, gracias por sus enseñanzas durante mis primeros pasos en los Cuidados Intensivos Pediátricos y por sus conocimientos e ideas para la realización de este trabajo.

Gracias a los Dres. D. Manuel Crespo Hernández y D. José Blas López Sastre, por hacer posible el inicio en la investigación a los residentes de pediatría mediante los Programas de Doctorado.

El análisis estadístico no hubiese sido posible sin la ayuda de D. Pablo Martínez Clambor, gracias por su paciencia, su colaboración y su disposición al trabajo.

Gracias también a todo el personal de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y a mis compañeros en la residencia de Pediatría, por colaborar en el desarrollo de esta tesis.

Mi más sincera gratitud al personal de laboratorio, y en especial a los Dres. Belén Prieto y Diego Miguel, por su colaboración.

También gracias a mis compañeras de promoción, hoy competentes pediatras, muy en especial a la Dra. Mireia Arroyo, por su amistad incondicional.

Gracias a David, por comprenderme y apoyarme en todos mis proyectos de trabajo, por ser paciente y estar a mi lado siempre.

Por último y no por ello menos importante, gracias a mi familia por su ayuda en los momentos difíciles, por su cariño y por haberme brindado la mejor educación para intentar ser una persona de la que puedan sentirse orgullosos. Sin ellos no habría conseguido llegar hasta aquí.

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1. Importancia de la estimación pronóstica en pacientes pediátricos críticos.....	9
1.2. Índices pronósticos de mortalidad: PRISM y PIM.....	9
1.3. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y fracaso de órganos.....	11
1.3.1. Variables clínicas y de laboratorio según los grupos de edad.....	12
1.3.2. SRIS, Infección, Sepsis, Sepsis grave y Shock séptico.....	12
1.3.3. Criterios de disfunción orgánica.....	15
1.4. Marcadores bioquímicos.....	16
1.4.1. Generalidades.....	16
1.4.2. Proteína C Reactiva y Procalcitonina. Utilidad clínica.....	16
1.4.3. Nuevos marcadores.....	18
1.4.3.1. <i>Pro-adenomedulina y Pro-endotelina 1. Utilidad clínica.....</i>	18
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	23
3. OBJETIVOS.....	25
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
4.1. Diseño del estudio.....	29
4.2. Sujetos de estudio.....	29
4.3. Recogida de datos.....	29
4.3.1. Datos incluidos en la hoja de recogida.....	29
4.3.2. Metodología de la recogida de datos.....	31
4.3.3. Metodología de la recogida de muestras.....	31
4.4. Grupos de estudio.....	32
4.4.1. Criterios de gravedad.....	32
4.4.2. Criterios de SRIS.....	32
4.4.3. Criterios de fracaso de órganos.....	33
4.5. Análisis bioquímico de los nuevos marcadores.....	34

4.6. Análisis de los datos.....	35
4.7. Aspectos éticos.....	38
5. RESULTADOS.....	39
5.1. Descripción de la muestra.....	40
5.2. Estudio de la gravedad.....	42
5.2.1. Criterio de gravedad según los índices pronósticos.....	42
5.2.2. Gravedad, constantes vitales y valores gasométricos.....	42
5.2.3. Gravedad y valores analíticos: plaquetas y leucocitos.....	44
5.2.4. Gravedad y marcadores: PCR, PCT, Pro-ADM y Pro-ET1.....	44
5.2.5. Correlaciones entre gravedad y marcadores.....	46
5.2.6. Utilidad de los marcadores para detectar gravedad: Curvas ROC y puntos de corte.....	47
5.3. Estudio del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.....	49
5.3.1. Descripción de los marcadores según la clasificación del SRIS.....	49
5.3.2. Análisis de la clasificación del SRIS y la gravedad.....	51
5.3.3. Correlaciones entre gravedad, clasificación del SRIS y marcadores.....	54
5.3.4. Utilidad de los marcadores para detectar pacientes sépticos: Curvas ROC y puntos de corte	55
5.4. Estudio del fracaso de órganos.....	57
5.4.1. Fracaso de órganos y gravedad.....	57
5.4.2. Fracaso de órganos y marcadores: PCR, PCT, Pro-ADM y Pro-ET1.....	58
5.4.3. Correlaciones entre gravedad, fracaso de órganos y marcadores.....	59
5.4.4. Utilidad de los marcadores para detectar el fracaso de órganos: Curvas ROC y puntos de corte.....	60
5.5. Análisis de subgrupos diagnósticos.....	62
5.5.1. Análisis de subgrupos diagnósticos según la gravedad.....	62
5.5.2. Análisis de subgrupos según la clasificación del SRIS.....	63
5.5.2.1. Descripción de los subgrupos “infeccioso” y “no infeccioso”.....	63

5.5.2.2.	<i>Estudio de la gravedad y el fracaso de órganos en los subgrupos del SRIS.....</i>	64
5.5.2.3.	<i>Estudio de los marcadores en los subgrupos del SRIS.....</i>	66
5.5.2.4.	<i>Utilidad de los marcadores para detectar gravedad en los pacientes del subgrupo “infeccioso”</i>	68
5.5.2.5.	<i>Utilidad de los marcadores para detectar gravedad en los pacientes del subgrupo “no infeccioso”</i>	69
5.5.2.6.	<i>Marcadores pronósticos de gravedad en pacientes “infecciosos” y “no infecciosos”.....</i>	71
5.5.2.7.	<i>Utilidad de los marcadores para detectar fallo de dos o más órganos en los pacientes del subgrupo “infeccioso”</i>	72
5.5.2.8.	<i>Utilidad de los marcadores para detectar fallo de dos o más órganos en los pacientes del subgrupo “no infeccioso”</i>	75
6.	DISCUSIÓN.....	78
6.1.	Pacientes y metodología.....	80
6.2.	Análisis de la muestra y gravedad.....	81
6.3.	Análisis del pronóstico en la muestra de estudio.....	84
6.3.1.	Parámetros del hemograma: leucocitos y plaquetas.....	84
6.3.2.	Parámetros analíticos: marcadores.....	85
6.3.2.1.	<i>Proteína C Reactiva</i>	85
6.3.2.2.	<i>Procalcitonina.....</i>	88
6.3.2.3.	<i>Pro-adrenomedulina.....</i>	91
6.3.2.4.	<i>Pro-endotelina 1.....</i>	96
6.4.	Análisis del pronóstico en subgrupos de pacientes.....	99
6.4.1.	Subgrupo de “SRIS infeccioso” versus “no infeccioso”.....	99
6.4.1.1.	<i>Estudio de la gravedad en los subgrupos del SRIS “infeccioso” y “no infeccioso”.....</i>	102
6.4.1.2.	<i>Estudio del fracaso de órganos en los subgrupos del SRIS “infeccioso” y “no infeccioso”.....</i>	103
6.5.	Aplicación práctica de pro-ADM y pro-ET1 para estimar pronóstico...105	
6.6.	Limitaciones del estudio.....	106
7.	CONCLUSIONES.....	108

8. BIBLIOGRAFÍA.....	110
9. ANEXOS.....	126
9.1. Hoja de recogida de datos.....	127
9.2. Documento de consentimiento informado.....	129
9.3. PIM-2.....	130
9.4. PRISM-III.....	132

Abreviaturas más frecuentemente utilizadas por orden alfabético:

ACCP/SCCM: American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine.

ADM: Adrenomedulina.

ET-1: Endotelina 1.

IC: Intervalo de confianza.

PC: Punto de corte.

PCR: Proteína C Reactiva.

PCT: Procalcitonina.

PIM: Pediatric Index of Mortality.

PRISM: Pediatric Risk of Mortality.

Pro-ADM: Pro-adrenomedulina.

Pro-ET1: Pro-endotelina 1.

SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

y cols.: y colaboradores.

1. Introducción

1.1. Importancia de la estimación pronóstica en pacientes pediátricos críticos.

Disponer de herramientas que permitan establecer el pronóstico de un niño críticamente enfermo en el momento en que ingresa en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) o durante las primeras 24 horas de ingreso constituye una necesidad asistencial de gran valor. Para ello utilizamos instrumentos clínicos y marcadores bioquímicos.

Conocer el valor de estos parámetros clínicos y bioquímicos nos proporciona información de forma precoz sobre la gravedad del paciente y su probable evolución clínica, así como una orientación acerca de las medidas terapéuticas que va a precisar durante el ingreso.

1.2. Índices pronósticos de mortalidad: PRISM y PIM.

Hasta el momento actual las herramientas mejor valoradas han sido unos índices desarrollados para cuantificar objetivamente la gravedad del paciente crítico, estimando la probabilidad de muerte que presenta según su estado clínico. Estos índices también permiten evaluar la calidad médica de los cuidados administrados mediante la comparación de la mortalidad real con la esperada por la inestabilidad clínica de los enfermos ⁽¹⁾ y se utilizan para estratificar a los pacientes en los estudios clínicos pudiendo formar parte de las guías de tratamiento ⁽²⁾. Las escalas más utilizadas son el pediatric risk of mortality (PRISM) y el pediatric index of mortality (PIM) ^(3;4).

Dichos índices están desarrollados basándose en datos obtenidos en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos de Norteamérica, Europa y Oceanía ⁽²⁾. La primera versión del PRISM se publicó en 1988, mostrando una excelente capacidad para discriminar la gravedad de los pacientes y predecir su mortalidad. Su versión más actual, el PRISM-III, está disponible desde 1996 y tiene mayor capacidad predictiva ^(2;3). No obstante este índice exige un tiempo largo para su correcta realización por lo que puede ser menos práctico a la hora del manejo rutinario en la unidad de cuidados intensivos ^(5;6). El PIM se publicó en 1997 y está basado en unas variables que son recogidas al ingreso del paciente en la unidad ⁽⁴⁾. Registrar los datos de forma precoz evita influencias de cualquier tipo de tratamiento en dichas variables y hace que el manejo del índice sea más fácil ^(7;8). La última versión de éste índice, el PIM-2, se validó en el año 2003, demostrando una buena capacidad para predecir mortalidad en los niños que ingresan en una UCIP ^(6;9). Comparada con la versión inicial, el PIM-2 parece ser más exacto y ajustarse mejor a diferentes diagnósticos ⁽⁹⁾.

Un índice pronóstico debe evaluarse por dos aspectos: la capacidad de discriminación y la potencia de calibración en diferentes niveles de riesgo de mortalidad. Estos dos aspectos son fundamentales para determinar la capacidad de ajuste del modelo ⁽¹⁰⁾. Para diferenciar individuos con alta o baja probabilidad de muerte, la capacidad de discriminación puede ser suficiente. Pero si se pretende comparar la mortalidad observada con la esperada en diferentes grados de gravedad de los pacientes, entonces es necesario el poder o potencia de calibración ⁽¹⁰⁾. Esta parece ser una debilidad del PIM-2, y se ha justificado por diferentes posibles motivos: escasa mortalidad en las muestras de estudio ^(7;11), condiciones basales de salud del individuo (estado nutricional,...) y disponibilidad de recursos ⁽¹²⁾, aspectos que no se incluyen como variables en los índices pronósticos, pero que podrían influir en ellos .

Debido a sus limitaciones los índices pronósticos deber ser considerados como una herramienta válida más, pero no la única, por lo que parece razonable buscar otros

métodos para estimar pronóstico. Los marcadores bioquímicos, como veremos a continuación, podrían suponer una ayuda importante.

1.3. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y fracaso de órganos.

En el contexto del paciente pediátrico que ingresa en una UCIP debemos considerar además de los índices pronósticos, aquellos aspectos clínicos que puedan ayudar a la hora de evaluar la gravedad del niño (al ingreso y en su evolución). La escala de gravedad del SRIS y el fracaso de órganos constituyen herramientas clínicas de gran utilidad.

En la conferencia de consenso celebrada en el año 1992 sobre las definiciones de sepsis y fracaso de órganos, la sepsis grave fue definida en pacientes adultos como aquella sepsis asociada con al menos una disfunción aguda de órgano ⁽¹³⁾. Esta definición fue mantenida en la conferencia de consenso del año 2001 ⁽¹⁴⁾. A excepción de ciertos criterios diagnósticos específicos para la sepsis pediátrica que fueron introducidos en el informe de la conferencia de 2001, existía poco acuerdo general en la literatura para definir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en pediatría y para la sepsis, el SRIS pediátrico secundario a infección. De ahí que en el año 2002, se celebrara otra conferencia de consenso con el objetivo de modificar las definiciones publicadas previamente, elaborar una definición de SRIS pediátrico con criterios diagnósticos para los distintos grados del mismo (infección, sepsis, sepsis grave y shock séptico) y adecuar asimismo la definición del síndrome de fracaso multiorgánico, con criterios de disfunción de órganos adaptados a la edad pediátrica ⁽¹⁵⁾.

1.3.1. Variables clínicas y de laboratorio según los grupos de edad.

Las variables clínicas y de laboratorio que definen el SIRS y la disfunción de órganos se afectan por los cambios fisiológicos dependientes de la edad de los niños ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Por lo tanto, las definiciones de SRIS y sepsis en pediatría se basan en los datos de normalidad según la edad para los signos vitales y los datos de laboratorio. Se propusieron seis categorías de edad fisiológicamente significativas para los signos vitales y para las variables de laboratorio que sirvieran para determinar los criterios de SIRS: recién nacido, neonato, lactante, preescolar, escolar, adolescente y adulto joven ⁽¹⁵⁾. Los valores se muestran en la Tabla 1 ⁽¹⁵⁾.

Grupo de edad	FC * (latidos/min)		FR * (respiraciones/min)	Leucocitos * (n ^o /mm ³)	TAS * (mm Hg)
	Taquicardia	Bradicardia			
< 1 semana	>180	<100	>50	>34.000	<65
1 semana - 1 mes	>180	<100	>40	>19.500 ó <5.000	<75
1 mes - 1 año	>180	<90	>34	>17.500 ó <5.000	<100
2 - 5 años	>140	NA	>22	>15.500 ó <5.000	<94
6 - 12 años	>130	NA	>18	>13.500 ó <5.000	<105
13 - 18 años	>110	NA	>14	>11.000 ó <5.000	<117

NA: no aplicable. * Valores inferiores al percentil 5 de FC (frecuencia cardiaca), recuento leucocitario y TAS (tensión arterial sistólica); valores superiores al percentil 95 de FC, FR (frecuencia respiratoria) y recuento leucocitario.

Tabla 1. Signos vitales y valores de laboratorio según la edad ⁽¹⁵⁾.

1.3.2. SRIS, Infección, Sepsis, Sepsis grave, y Shock Séptico.

La respuesta del organismo ante una agresión (infecciosa, traumática, quirúrgica, etc.) comienza con la activación de una compleja cascada inflamatoria que da lugar a distintos síntomas y signos. En esta cascada están implicadas células del sistema inmunitario, citoquinas y proteínas que interactúan entre si dando lugar a una

respuesta denominada SRIS ⁽²⁰⁾. Al mismo tiempo se produce una respuesta antiinflamatoria, mediada también por células, citoquinas y proteínas, que intenta compensar el proceso inflamatorio ^(21;22). Del balance entre la acción inflamatoria y la acción antiinflamatoria se deriva la respuesta del organismo frente a la agresión. La evolución de esta respuesta en ocasiones puede progresar de forma independiente a la causa original. El SRIS se define por la presencia de dos o más de los parámetros clínicos y analíticos que se resumen en la Tabla 2 ⁽¹⁵⁾.

Término	Definición
SRIS	Presencia de al menos dos de los siguientes 4 criterios, uno de los cuales debe ser la temperatura (T ^a) o el recuento leucocitario: <ul style="list-style-type: none"> - T^a corporal: >38,5°C ó <36°C - Taquicardia: FC mayor de 2 desviaciones estándar (DS) para la edad, en ausencia de estímulos externos, tratamientos crónicos con fármacos, estímulo doloroso o cualquier otra elevación persistente e inexplicada de la FC durante un periodo de tiempo de ½ hora a 4 horas. O para niños < 1 año de edad: bradicardia < percentil 10 para la edad en ausencia de estímulo vagal externo, tratamiento beta-bloqueante, enfermedad cardíaca congénita o cualquier otro descenso de la FC inexplicado mantenido durante al menos ½ hora. - Frecuencia respiratoria media > 2 DS o ventilación mecánica (no relacionado con enfermedad neuromuscular subyacente o anestesia general). - Recuento leucocitario mayor de 12.000/mm³, leucopenia inferior a 4.000/mm³ (no secundaria a quimioterapia) o más de un 10% de formas inmaduras.
Infección	Infección sospechada o probada* causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado con una alta probabilidad de infección**.
Sepsis	SRIS en presencia de infección sospechada o probada.
Sepsis grave	Sepsis más uno de los criterios siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Disfunción orgánica cardiovascular o - Síndrome de dificultad respiratoria aguda*** o - Dos o más disfunciones de otros órganos.
Shock séptico	Sepsis con disfunción cardiovascular.

* por cultivo positivo o test de reacción en cadena de la polimerasa.

** la evidencia de infección incluye hallazgos positivos en la exploración física, pruebas de imagen o de laboratorio (por ejemplo, leucocitos en líquido corporal estéril, víscera perforada, radiografía de tórax con imágenes de neumonía, petequias, rash purpúrico o púrpura fulminante).

*** el síndrome de dificultad respiratoria aguda se define como PaO₂/FiO₂ ≤ 200, infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax, inicio agudo y no evidencia de fallo cardíaco izquierdo.

Tabla 2. Definición de SRIS, infección, sepsis, sepsis grave y shock séptico ⁽¹⁵⁾.

La evolución progresiva del SRIS dará lugar a apoptosis celular y a un síndrome de fallo multiorgánico que puede conducir a la muerte del paciente si no se inicia un tratamiento adecuado ⁽²³⁾. El SRIS puede ser debido a distintas causas (infecciosa, traumática, intervención quirúrgica, etc). La respuesta inflamatoria inicial, independientemente de la causa desencadenante, es bastante común en todos los tipos de SRIS.

Como se ha comentado anteriormente, el SRIS causado por un agente infeccioso se denomina sepsis. La conferencia de consenso de 1991 del Colegio Americano de Medicina y la Sociedad de Cuidados Intensivos (American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine ACCP/SCCM) estableció la terminología y definiciones de infección, bacteriemia, sepsis, sepsis grave, shock séptico y síndrome de fallo multiorgánico (Tabla 3) ⁽²⁴⁾.

Término	Definición
Infección	Fenómeno microbiológico caracterizado por una respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o a la invasión por éstos de tejidos habitualmente estériles
Bacteriemia	Presencia de bacterias viables en sangre
Sepsis	SRIS de origen infeccioso
Sepsis grave	Sepsis asociada a disfunción orgánica, manifestando signos de hipoperfusión o hipotensión como acidosis láctica, oliguria o trastornos del nivel de conciencia
Shock séptico	Sepsis con persistencia de la hipotensión y signos clínicos de hipoperfusión a pesar de la administración de líquidos
Síndrome de fracaso multiorgánico	Presencia en un paciente crítico de disfunción orgánica tan grave que la homeostasis no se puede mantener sin intervención

Tabla 3. Definiciones según la conferencia de consenso del Colegio Americano de Medicina y la Sociedad de Cuidados Intensivos (ACCP/SCCM) ⁽²⁴⁾.

1.3.3. Criterios de disfunción orgánica.

En la conferencia de consenso del 2002 se revisaron los criterios de fallo de órganos en pediatría. Estos criterios se resumen en la Tabla 4 ⁽¹⁵⁾.

Órgano	Criterio de disfunción
Cardiovascular	A pesar de fluidos isotónicos ≥ 40 ml/kg en 1 hora: Hipotensión $<$ percentil 5 o T.A. sistólica $<$ 2 DS o Necesidad de drogas vasoactivas* o Dos de los siguientes: - Acidosis metabólica inexplicada (EB $>$ 5 mEq/l) - Aumento del lactato arterial $>$ 2 veces límite superior - Oliguria ($<$ 0,5 ml/kg/h) - Relleno capilar prolongado $>$ 5 segundos - Diferencia de temperatura corporal y periférica $>$ 3°C
Respiratorio	PaO ₂ /FiO ₂ $<$ 300** ó PaCO ₂ $>$ 65 mmHg o 20 mmHg por encima de la PaCO ₂ basal o Necesidad probada de FiO ₂ $>$ 95% para mantener SatO ₂ $>$ 92% ó Necesidad de ventilación mecánica no electiva
Neurológico	Glasgow $<$ 11 ó descenso ≥ 3 puntos en la puntuación de base
Hematológico	Plaquetas $<$ 80.000/mm ³ o descenso del 50% en el recuento plaquetario*** o INR (International Normalized Ratio) $<$ 2
Renal	Creatinina sérica ≥ 2 veces la normal para la edad o aumento del doble de la creatinina basal
Hepático	Bilirrubina total ≥ 4 mg/dl (no aplicable en neonatos) Alanina aminotransferasa (ALT) $>$ 2 veces la normal

* dopamina $>$ 5 mcg/kg/min, dobutamina, adrenalina o noradrenalina a cualquier dosis.

** en ausencia de enfermedad cardíaca cianósante o enfermedad pulmonar preexistente.

*** valor máximo obtenido en los últimos 3 días (enfermos crónicos oncológicos o hematológicos).

Tabla 4. Criterios de disfunción de órganos ⁽¹⁵⁾.

1.4. Marcadores bioquímicos.

1.4.1. Generalidades.

El estudio de los marcadores bioquímicos y su aplicación clínica, para ayudar en el diagnóstico, orientar en el tratamiento o discriminar a aquellos pacientes con mayor riesgo de mortalidad o secuelas está en continuo desarrollo y ha ganado en importancia en los últimos años.

Actualmente disponemos de marcadores más establecidos en la práctica clínica habitual, como la proteína C Reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT). La utilidad de estos marcadores, sobre todo de la PCT, para estimar pronóstico y gravedad de los pacientes ha sido demostrada en múltiples estudios tanto en pacientes adultos como pediátricos ⁽²⁵⁻²⁹⁾. Sin embargo en los últimos años se han descrito nuevos biomarcadores, entre los cuales se encuentran la pro-adrenomedulina (pro-ADM) y la pro-endotelina 1 (pro-ET1), cuya utilidad clínica en pacientes adultos está en estudio con buenos resultados ⁽³⁰⁻³⁴⁾ y sobre los que existen escasos estudios publicados con población pediátrica.

1.4.2. Proteína C Reactiva y Procalcitonina. Utilidad clínica.

En los últimos años han surgido varios biomarcadores utilizados inicialmente para establecer el diagnóstico de sepsis y posteriormente para ayudar a la clasificación de la gravedad de los pacientes al inicio del proceso y en su evolución. La proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT) son los dos marcadores de los que se dispone de mayor experiencia en este ámbito. Múltiples trabajos, incluyendo varios meta-análisis, han demostrado que la PCT presentaba una mayor eficacia diagnóstica para la sepsis con respecto a la PCR ⁽³⁵⁻³⁸⁾.

La utilización de biomarcadores para establecer la gravedad del SRIS en los pacientes ha sido recomendada por las conferencias de expertos como herramienta adicional para optimizar la clasificación del SRIS de acuerdo a su gravedad y también para predecir mortalidad ^(14;15). Los pacientes son estratificados de acuerdo a los criterios internacionalmente aceptados en cinco grupos de menor a mayor gravedad (SRIS no infeccioso, infección localizada, sepsis, sepsis grave y shock séptico) ⁽¹⁵⁾. Este tipo de enfermos son muy frecuentes en las unidades de cuidados intensivos ya que incluyen los grupos con infección, politraumatismo, postcirugía, quemados y cualquier otro diagnóstico en el que exista cierto grado de actividad inflamatoria. Se ha comprobado que los niveles de PCT guardan una correlación directa con la gravedad de los pacientes que padecen un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y se ha demostrado que los niveles de PCT se incrementan significativamente con la gravedad de los grupos, mientras que la PCR no ha mostrado esta cualidad ^(25-27;39).

En un estudio realizado en pacientes adultos ingresados en cuidados intensivos con distinta gravedad de SRIS se ha observado que los pacientes que progresan a fallo multiorgánico presentan un aumento de los niveles de PCT de forma precoz, y además este incremento es mayor a medida que aumenta el número de órganos afectados ⁽⁴⁰⁾.

También se han realizado estudios para utilizar la PCT como marcador pronóstico en distintos grupos de pacientes, como en pacientes postoperados. La cirugía supone una dificultad añadida a la interpretación de resultados, fundamentalmente a la hora de establecer puntos de corte en el valor de PCT para detectar a los pacientes más graves. En esta línea, se han realizado varios estudios en pacientes adultos postoperados: *Schneider y cols.* proponen un punto de corte de valor de PCT de 1.44 g/mL en su análisis de 220 pacientes postoperados que ingresan en cuidados intensivos ⁽⁴¹⁾; *Fritz y cols.*, en su estudio realizado en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea, encontró alta predicción de mortalidad con un valor de PCT de 2.5 ng/mL ⁽⁴²⁾, mientras que *Rau y cols.* propusieron un punto de corte de valor de PCT más elevado (16 ng/mL) en los pacientes con mayor porcentaje de

mortalidad que habían sido sometidos a cirugía por peritonitis ⁽⁴³⁾. La necesidad de usar puntos de corte diferentes para los distintos subgrupos de pacientes quirúrgicos puede suponer una complicación en la toma de decisiones clínicas y ha de ser uno de los objetivos a aclarar en futuros estudios tanto en los marcadores más utilizados en la práctica habitual, como son la PCT o la PCR, como en el caso de otros marcadores de más reciente aparición.

Finalmente se ha estudiado la posibilidad de que la PCT pudiera ser un predictor de mortalidad en el paciente grave, encontrándose que en aquellos pacientes en los que la PCT era muy alta y no descendía en los primeros días tras el ingreso la mortalidad era significativamente superior a los casos en los que la PCT no era tan alta o sus cifras descendían de forma importante durante los primeros días del ingreso ^(28;29;44).

1.4.3. Nuevos marcadores.

En el momento actual han surgido nuevos marcadores bioquímicos, entre ellos el segmento medio-regional de la proadrenomedulina (MR-pro-ADM o pro-ADM) y el segmento C-terminal de la proendotelina-1 (CT-pro-ET1 o pro-ET1), que están siendo evaluados como marcadores de gravedad y pronóstico en pacientes adultos con resultados muy prometedores ^(30-34;45).

1.4.3.1. Pro-adrenomedulina y Pro-endotelina 1. Utilidad clínica.

La endotelina-1 (ET-1) y la adrenomedulina (ADM), dos péptidos vasoactivos derivados del endotelio, tienen interés como mediadores en la regulación del tono vascular en situaciones de sepsis y enfermedad cardiovascular ^(33;46-48).

La ET-1 es la isoforma más importante de los péptidos que constituyen la familia de las endotelinas. Es un péptido constituido por 21 aminoácidos que actúa como potente

vasoconstrictor ^(46;49) y se sintetiza fundamentalmente en el endotelio del sistema cardiovascular humano ⁽⁵⁰⁾ (Figura 1).

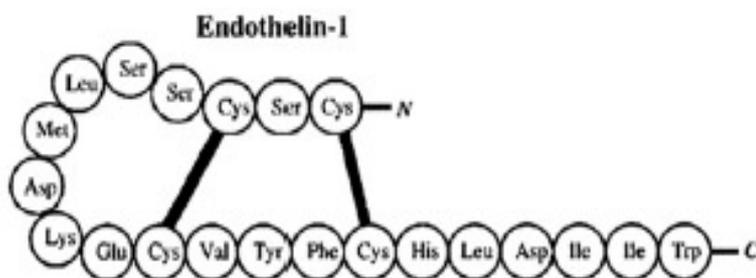


Figura 1. Secuencia de aminoácidos de la ET-1 (tomado de ref. 50).

La ET-1 ejerce fundamentalmente una acción paracrina, que parece contribuir al mantenimiento de tono vascular; además se le atribuye la capacidad de activar el sistema nervioso simpático y la participación en la remodelación vascular ⁽⁵⁰⁾ (Figura 2). Se ha demostrado también un aumento de la ET-1 en varias enfermedades, incluyendo entre otras, la sepsis y disfunción endotelial, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal ⁽⁵⁰⁾.

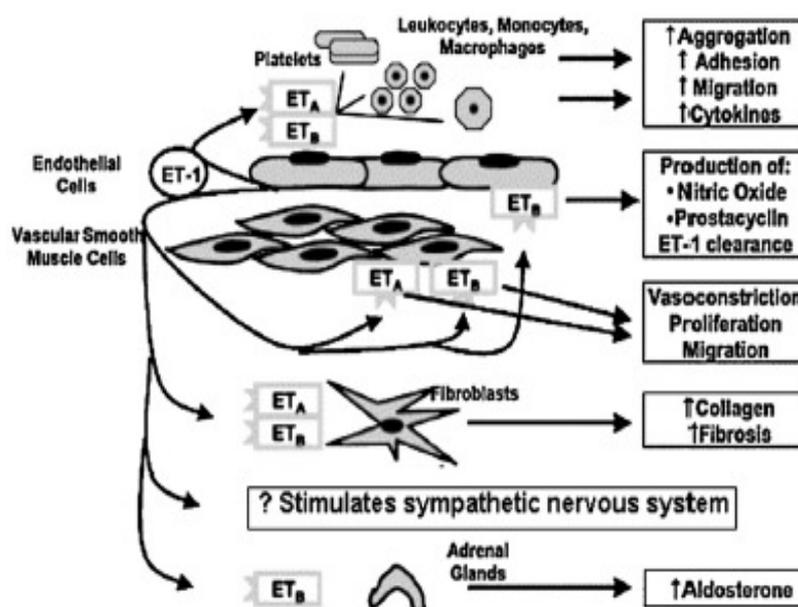


Figura 2. Mecanismos de acción de la ET-1 (tomado de ref. 50).

La ADM, un péptido de 52 aminoácidos, es un potente vasodilatador que asegura el aporte sanguíneo a los órganos, y se ha demostrado su aumento en infecciones sistémicas ^(31;33) (Figura 3). La ADM tiene además capacidad de alterar la permeabilidad del endotelio en situaciones de shock, presenta propiedades metabólicas y de modulación del sistema inmunitario y también se le han atribuido funciones bactericidas ⁽⁵¹⁻⁵³⁾. La ADM se ha encontrado en múltiples órganos, entre ellos el riñón y la médula adrenal, y su síntesis responde al estímulo de la sobrecarga de volumen y de presión en el sistema cardiovascular, desencadenándose su efecto hipotensor e inotrópico positivo y su acción natriurética ^(54;55).

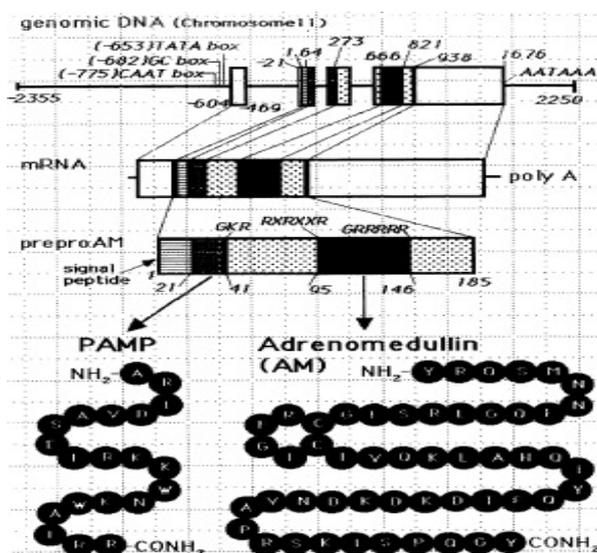
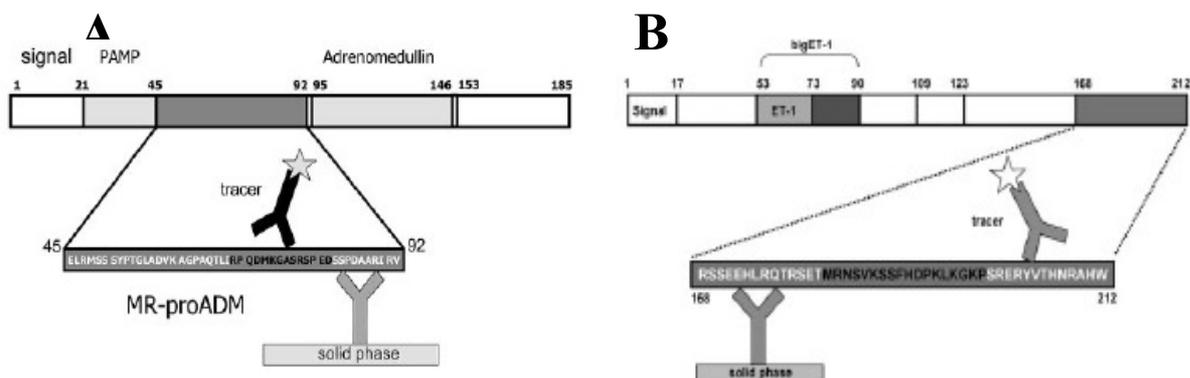


Figura 3. Estructura del gen de la ADM y síntesis de ADM (tomado de ref. 51).

La determinación de los niveles plasmáticos de ET-1 y ADM es difícil debido a su aclaramiento rápido de la circulación ^(45;47;51). Se han desarrollado nuevas técnicas de análisis tipo sándwich que miden fragmentos precursores de estas moléculas de mayor estabilidad en sangre, y por tanto más fáciles de determinar: son el fragmento C-terminal de la pro-endotelina 1 (CT-pro-ET1 o pro-ET1) y el fragmento medio-regional de la pro-adrenomedulina (MR-pro-ADM o pro-ADM) ^(45;51;56;57) (Figura 4).



Números: indican aminoácidos. **Signal** (señal): péptido señal; se muestra el principio de secuenciación del MR-pro-ADM (A) y del CT-pro-ET1 (B). **Tracer** (trazador): anticuerpo marcador. **Solid phase** (fase sólida): anticuerpos fijados al tubo. **Letras:** indican el código de los aminoácidos que forman el péptido MR-pro-ADM (A) y el péptido CT-pro-ET1 (B) y la parte en negrita corresponde a los epítomos de los anticuerpos.

Figura 4. Secuenciación de péptidos. MR-pro-ADM (A) y CT-pro-ET1 (B) (tomado de refs. 54,55).

La pro-ADM y la pro-ET1 se correlacionan con la mortalidad en pacientes adultos con endotoxemia y se han propuesto como marcadores de gravedad en la sepsis ⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾.

También se ha observado en pacientes adultos críticamente enfermos que dichos péptidos precursores de la ET-1 y de la ADM se incrementan gradualmente a medida que aumenta la gravedad del SRIS ^(45;58;59) y se ha demostrado una relación de ambos marcadores con el aumento de la mortalidad en los estadios más graves. En el estudio publicado por Schuetz y cols. se demostró además una capacidad de ambos péptidos para predecir mal pronóstico con eficacia similar al índice pronóstico APACHE-II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II*) ⁽⁴⁵⁾.

En varias publicaciones se ha concluido que la pro-ADM puede ser de utilidad a la hora de estimar el pronóstico y la gravedad en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y en las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes adultos ^(31;61-63). Asimismo en la NAC se ha demostrado una relación de la pro-ADM con la mortalidad de los pacientes a largo plazo y se apunta a la utilidad de dicho marcador para el manejo terapéutico y el seguimiento posterior de los pacientes de mayor riesgo ⁽⁶⁴⁾.

La pro-ADM también se ha asociado con una mayor mortalidad en la reagudización de la insuficiencia cardíaca ^(32;65). Por su parte, la pro-ET1 parece ayudar a predecir

mortalidad y mal pronóstico en pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica ⁽⁶⁶⁾. En adultos que desarrollaron fallo cardiaco tras un infarto agudo de miocardio, la pro-ADM ha demostrado una gran capacidad para predecir morbilidad y mortalidad a corto y largo plazo ⁽⁵⁵⁾. En el infarto de miocardio agudo sin elevación del segmento ST, la pro-ADM también se asocia con mortalidad y mal pronóstico y puede resultar útil para categorizar el riesgo de los pacientes al ingreso ⁽⁶⁷⁾.

Existen escasos estudios publicados sobre la utilidad clínica de estos nuevos marcadores en la población pediátrica. En un estudio realizado en menores de 15 años con infección grave por virus dengue (con fiebre hemorrágica o shock) se ha encontrado que la pro-ADM se eleva de forma significativa en los niños con fiebre hemorrágica, sobre todo en aquellos que desarrollan un shock ⁽⁵³⁾.

Hay varios estudios publicados sobre la aplicación de estos marcadores en la sepsis neonatal. *Miguel y cols.* publicaron unos valores de referencia en neonatos a término para pro-ADM y pro-ET1, como punto de partida a posteriores estudios para valorar la utilidad de estos marcadores en el diagnóstico y pronóstico de la sepsis neonatal precoz ⁽⁶⁸⁾. *Hagag y cols.* publicaron otro estudio en neonatos a término, en el que compararon pacientes con sepsis con recién nacidos sanos. Se observó que la pro-ADM era mayor en los neonatos con sepsis y se relacionaba el aumento de pro-ADM tanto con la gravedad de la sepsis como con la mortalidad. Sin embargo, en relación a los rangos de normalidad de los niveles de pro-ADM y pro-ET1 en neonatos se ha demostrado que estos marcadores se elevan de forma moderada en recién nacidos pretérmino y a término comparado con las cifras de normalidad en adultos sanos, lo que se atribuye a que el propio proceso del parto puede suponer un estímulo agudo que aumente la producción de ADM y ET-1 en el endotelio vascular ⁽⁶⁹⁾.

En cuanto a la pro-ET1, *Letzner y cols.* realizaron un trabajo en recién nacidos pretérmino (menores de 32 semanas de edad gestacional) con ductus arterioso persistente y apuntaron a la utilidad de este péptido precursor para detectar la necesidad de tratamiento del ductus ⁽⁷⁰⁾.

2. Hipótesis de trabajo

Múltiples estudios realizados en adultos han puesto de manifiesto que la pro-ADM y la pro-ET1 se elevan de forma significativa en los pacientes más graves.

- Hipótesis de trabajo: La pro-ADM y la pro-ET1 son útiles como marcadores de gravedad y pronóstico, con aplicación clínica, en una cohorte de niños críticamente enfermos ingresados en una UCIP.

3. Objetivos

- 3.1. Determinar los niveles sanguíneos de pro-ADM y pro-ET1 en niños críticamente enfermos.
- 3.2. Correlacionar los niveles sanguíneos de PCR, PCT, pro-ADM y pro-ET1 en las primeras 24 horas de ingreso con los sistemas de puntuación utilizados para establecer el riesgo de mortalidad de los pacientes pediátricos graves.
- 3.3. Establecer los puntos de corte más favorables en los niveles sanguíneos de los marcadores durante las primeras 24 horas de ingreso que permitan diferenciar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad.
- 3.4. Estudiar si la PCR, la PCT, la pro-ADM y la pro-ET1 estratifican a los pacientes según los criterios de la clasificación del SRIS y analizar su comportamiento a medida que aumenta la gravedad del mismo.
- 3.5. Establecer los puntos de corte más adecuados en los niveles sanguíneos de los marcadores que permitan detectar a los pacientes con SRIS grave en las primeras 24 horas.
- 3.6. Estudiar el comportamiento de la PCR, la PCT, la pro-ADM y la pro-ET1 en los pacientes según el fallo de órganos.
- 3.7. Establecer los puntos de corte más favorables en los niveles sanguíneos de los marcadores que permitan detectar pacientes con criterios de fracaso de dos o más órganos en las primeras 24 horas.
- 3.8. Analizar el comportamiento de la PCR, la PCT, la pro-ADM y la pro-ET1 en los pacientes según el tipo de SRIS y estudiar la capacidad de los marcadores para diferenciar SRIS “infeccioso” versus “no infeccioso” determinando los puntos de corte más favorables para ello.

- 3.9. Estudiar el comportamiento de la PCR, la PCT, la pro-ADM en el subgrupo de pacientes con SRIS “infeccioso” y analizar la capacidad de los mismos para detectar a los pacientes más graves dentro de ese subgrupo.
- 3.10. Estudiar el comportamiento de los marcadores en el subgrupo de pacientes con SRIS “no infeccioso” y analizar la capacidad de los mismos para detectar a los pacientes más graves dentro de ese subgrupo.

4. Material y métodos

4.1. Diseño del estudio.

Estudio prospectivo observacional, sin intervención terapéutica.

4.2. Sujetos de estudio.

Cohorte de niños (con edades comprendidas entre 0 y 18 años) críticamente enfermos que ingresaron en las UCIPs de dos hospitales universitarios desde Noviembre de 2008 hasta Noviembre de 2009. Se estudiaron un total de 254 pacientes.

Criterios de inclusión en el estudio: Niño que ingresaba en UCIP al que por motivos asistenciales y según decisión del médico encargado se le realizaba una extracción de sangre en el momento del ingreso y/o durante las primeras 24 horas.

Criterios de exclusión del estudio: Ausencia de extracción de sangre en el momento del ingreso y/o en las primeras 24 horas. Negativa de los padres o tutores, o del propio niño si era mayor de 12 años, a participar en el estudio tras haber sido informados sobre el mismo.

4.3. Recogida de datos.

4.3.1. Datos incluidos en la hoja de recogida (Ver Anexo 9.1.).

Se recogieron los siguientes datos de los pacientes incluidos en el estudio: fecha de nacimiento, peso y talla, diagnósticos, antecedentes personales de interés (enfermedades de base) y valores de los índices pronósticos de mortalidad pediátricos, incluyendo el PIM-2 al ingreso y el PRISM-III con valor más alto en las primeras 24 horas.

Coincidiendo con cada control analítico realizado, se recogían al ingreso y en las primeras 24 horas los siguientes datos clínicos, analíticos, y tratamientos administrados:

- *Datos clínicos:*
 - Temperatura.
 - Frecuencia cardíaca.
 - Frecuencia respiratoria.
 - Saturación transcutánea de oxígeno.
 - Tensión arterial: sistólica, diastólica y media.
- *Datos analíticos y estudios complementarios* (al ingreso y en las analíticas recogidas en las primeras 24 horas y al alta):
 - Recuento leucocitario y recuento de plaquetas.
 - Proteína C reactiva.
 - Procalcitonina.
 - Gasometría (arterial, venosa o capilar): pH, presión de oxígeno, presión de dióxido de carbono, bicarbonato y lactato.
 - Cultivos bacteriológicos: hemocultivo, urinocultivo, aspirado traqueal, cultivo de líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, exudados faríngeos y de heridas, catéteres centrales, etc.
 - Estudios de imagen: radiografías, ecografías y otros.
- *Tratamientos administrados:*
 - Ventilación mecánica: invasiva o no invasiva y parámetros ventilatorios.
 - Inotrópicos: tipo de inotrópico y dosis administrada.
 - Antibióticos: número, tipo de antibióticos y vía de administración.
 - Corticoterapia: tipo y dosis.
 - Expansores de volumen: número de expansiones administradas y volumen de las mismas.

- Hemoderivados (concentrados de hematíes, plasma fresco congelado y/o plaquetas): tipo y volumen de los mismos.

4.3.2. Metodología de la recogida de datos.

Se incluyeron un total de 254 pacientes en el estudio. En todos ellos se realizó la toma de los datos y las pruebas complementarias necesarias para el control de su enfermedad. La determinación de pro-ADM y pro-ET1 se obtenía, dependiendo de la evolución del paciente, en una o varias ocasiones en las primeras 24 horas de ingreso, coincidiendo con la realización de las analíticas necesarias para su diagnóstico y tratamiento. En ese mismo momento se catalogaba al paciente según la clasificación del SRIS y los criterios de fallo de órganos. También se recogía el valor de los índices pronósticos según correspondía (ver Anexo 9.3. y Anexo 9.4.). De las cifras de nuevos marcadores obtenidas en esas primeras 24 horas seleccionamos la mayor obtenida asignando dicha cifra a la clasificación de SRIS en el momento de recogida, el número de órganos que cumplían criterios de fallo y el valor de los índices pronósticos para el paciente en esas primeras 24 horas.

4.3.3. Metodología de la recogida de muestras.

Cada muestra recogida fue procesada y congelada a -80°C. Posteriormente, la determinación de pro-ADM y pro-ET1 se realizó de forma independiente. El total de muestras válidas obtenidas para la realización del análisis estadístico fue de 249 para la pro-ADM, 251 para la pro-ET1, 184 para la PCT y 190 para la PCR.

4.4. Grupos de estudio.

4.4.1. Criterios de gravedad.

Existen dos medidas con las que se ha determinado la gravedad de los pacientes en nuestra muestra: los índices pronósticos PIM-2 y PRISM-III.

Se ha definido como “niños graves” a aquellos que están en el cuartil más alto en ambas medidas. En nuestros pacientes, significa tener un porcentaje en el PIM-2 superior a 2,1 % y una puntuación en el PRISM-III superior a 8 (valor absoluto).

4.4.2. Criterios de SRIS.

En función de los datos clínicos y analíticos recogidos, la conferencia del Colegio Americano de Medicina y la Sociedad de Cuidados Intensivos (ACCP/SCCM) y la clasificación de la conferencia de consenso del 2002 para el SRIS pediátrico ^(14;15;24), con cada determinación de los marcadores estudiados, los pacientes eran catalogados de forma independiente dentro de alguno de los seis grupos siguientes:

- **Grupo negativo:** Pacientes que no cumplían criterios de SRIS de origen no infeccioso y no presentaban signos de infección activa.
- **Grupo SRIS no infeccioso:** Pacientes con criterios de SRIS de causa no infecciosa.
- **Grupo infección localizada:** Pacientes con signos de infección localizada activa pero sin cumplir los criterios de SRIS de origen infeccioso.
- **Grupo sepsis:** Pacientes con criterios de SIRS de origen infeccioso o sepsis.
- **Grupo sepsis grave:** Pacientes con sepsis que asociaron disfunción orgánica y manifestaron hipotensión arterial o signos de hipoperfusión como acidosis láctica, oliguria o trastornos del nivel de conciencia.

- **Grupo shock séptico:** Pacientes con diagnóstico de sepsis en los que persistieron los signos clínicos de hipoperfusión o hipotensión arterial a pesar de la administración de líquidos.

4.4.3. Criterios de fracaso de órganos.

También se clasificaron los pacientes según el número de fallo de órganos ⁽¹⁵⁾. Así los pacientes se incluían en el grupo de fracaso de cada órgano si cumplían los criterios correspondientes (ver Tabla 4):

- **Fallo cardiovascular:** Hipotensión a pesar de fluidos isotónicos, necesidad de drogas vasoactivas o dos de los siguientes: acidosis metabólica inexplicada, aumento del lactato arterial, oliguria, relleno capilar prolongado o presencia de gradiente térmico.
- **Fallo respiratorio:** Índice de oxigenación < 300 ó hipercapnia > 65 mmHg ó 20 mmHg por encima de la cifra basal o necesidad de $FiO_2 > 95\%$ para mantener $SatO_2 > 92\%$ o necesidad de ventilación mecánica no electiva.
- **Fallo neurológico:** Glasgow < 11 ó descenso ≥ 3 puntos en la puntuación de base.
- **Fallo hematológico:** Plaquetas $< 80.000/mm^3$ o descenso del 50% en el recuento plaquetario o INR (International Normalized Ratio o Razón Normalizada Internacional) < 2 .
- **Fallo renal:** Creatinina sérica ≥ 2 veces la normal para la edad o aumento del doble de la creatinina basal.
- **Fallo hepático:** Bilirrubina total ≥ 4 mg/dl o ALT (alanina aminotransferasa) > 2 veces la normal.

4.5. Análisis bioquímico de los nuevos marcadores.

Las determinaciones se realizaron en el Servicio de Bioquímica del HUCA mediante una nueva técnica de inmunoensayo tipo sandwich (MR-pro-ADM y CT-proET1, BRAHMS AG, Hennigsdorf-Berlin, Germany). Para la pro-ADM el límite inferior de detección es de 0.08 nmol/l y la sensibilidad funcional del ensayo es de 0.12 nmol/l ⁽⁵⁶⁾. Para el CT-pro-ET1 el límite inferior de detección es 0.4 pmol/l y no se dispone de sensibilidad funcional del ensayo ⁽⁵⁷⁾. En la determinación de la PCT se recurrió a un analizador KRYPTOR (BRAHMS, Hennigsdorf, Berlin, Germany) que utiliza la tecnología TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission). Esta técnica se basa en una transferencia no radiante de la energía entre dos marcadores fluorescentes. Las moléculas de PCT presentes en la muestra se intercalan entre los anticuerpos y la intensidad de la señal es proporcional a la cantidad de PCT. Los límites de detección con este método son de 0,02 a 5000 ng/ml. Para la determinación de PCR se utilizó un analizador Cobas 6000 modular de Roche Diagnostics, que emplea una técnica de inmunoturbidimetría potenciada por partículas. De forma resumida, la PCR humana se aglutina con las partículas de látex recubiertas con anticuerpos anti-PCR monoclonales y el precipitado se determina por turbidimetría. Los límites de detección con este método son de 7 mg/l a 400 mg/l.

4.6. Análisis de los datos.

Los datos fueron almacenados en una base de datos realizada con el programa SPSS versión 15[®] para Windows[®].

Las variables continuas son descritas mediante medias y desviaciones estándar y también se dan, en su caso, los valores medianos, mínimos y máximos. Las variables categóricas son descritas mediante frecuencias relativas y absolutas. Dada la asimetría que presentan muchas de las variables analizadas, las comparaciones entre variables continuas se realizaron mediante pruebas no paramétricas (Mann-Whitney U-test). El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

Se determinaron niveles de PCR, PCT, pro-ADM y pro-ET1 al ingreso y/o en las primeras 24 horas y para realizar el análisis se utilizó la cifra más alta de cada marcador obtenida dentro de las primeras 24 horas de ingreso, como se ha comentado previamente.

El área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) ó AUC (*Area Under Curve*) fue utilizado como medida de la eficacia diagnóstica global de los marcadores considerados. Se calcularon también los correspondientes intervalos de confianza al 95%.

Dada la asimetría de las variables, el coeficiente (no paramétrico) de correlación de Spearman fue utilizado para estudiar el grado de asociación lineal entre los distintos marcadores. Se analizó la correlación de los niveles de PCR, PCT, pro-ADM y pro-ET1 en las primeras 24 horas de ingreso con respecto a:

- La gravedad: según el criterio definido previamente para la puntuación de los índices pronósticos PIM-2 y PRISM-III.
- El fallo de órganos: pacientes agrupados según presentasen criterios de fracaso de dos o más órganos o afectación de uno o ningún órgano.

- El grado de SRIS: pacientes agrupados según su pertenencia al grupo “séptico” (incluyendo sepsis, sepsis grave y shock séptico) y “no séptico” (SRIS negativo, SRIS no infeccioso y pacientes con criterios de infección localizada).

Se realizó un análisis profundo de los datos desde el punto de vista de la calidad diagnóstica de las variables (PCR, PCT, pro-ADM y pro-ET1) para lo que se fijó como objetivo el grupo de los pacientes más graves. Para hacerlo se dividió a los pacientes en dos grupos, según los siguientes aspectos comentados previamente:

- *Clasificación según los índices pronósticos de mortalidad:* agrupando los pacientes según su puntuación en los índices PIM-2 y PRISM-III.
- *Clasificación según el grado de SRIS:* separando a los pacientes en “no sépticos” y “sépticos” (pacientes de los grupos sepsis, sepsis grave y shock séptico).
- *Clasificación según el fallo de órganos:* separando a los pacientes con criterios de fallo de dos o más órganos de los pacientes con afectación de uno o ningún órgano.

Finalmente se realizó un estudio del comportamiento de los marcadores (PCR, PCT, Pro-ADM y Pro-ET1) por subgrupos. Para ello se separó a los pacientes de la muestra según la clasificación del SRIS en:

- “No infecciosos”: incluyendo pacientes con SRIS negativo y SRIS no infeccioso.
- “Infecciosos”: incluyendo pacientes con criterios de infección localizada, sepsis, sepsis grave y shock séptico.

Se llevaron a cabo dos tipos de análisis:

- Curvas de rendimiento diagnóstico (curvas ROC):

Ya comentadas previamente, estas curvas dan una medida de la calidad diagnóstica de la variable para cada posible punto de corte, pero en si mismas, no son un método

de clasificación y no proporcionan puntos de corte concretos para los distintos diagnósticos. El área bajo la curva (AUC) es un índice usualmente utilizado como medida de calidad diagnóstica global ⁽⁷¹⁾. Toma valores entre 0,5 (aleatoriedad total, el marcador no sirve para diagnosticar la enfermedad) y 1 (el marcador determina absolutamente la enfermedad).

Existen diversos métodos para comparar las curvas ROC y los AUCs derivados tanto de pruebas dependientes como independientes ⁽⁷²⁾. La ausencia de algunos datos (o *missing values*) hace que, en el primer caso (datos dependientes), gran parte de la información no se utilice. Con el objetivo de evitar este problema los AUCs son comparados mediante métodos estadísticos específicos. En este trabajo se ha empleado el método *bootstrap* propuesto por Martínez-Cambor, en el que se utiliza toda la información disponible de manera adecuada. Los cálculos estadísticos fueron realizados con el software de libre distribución R.2.11.1 (www.r-project.org).

- **Estimación de puntos de corte, Sensibilidad y Especificidad de la prueba diagnóstica.** Para calcular estas variables se utilizó el **Índice de Youden (Y)**.

Este índice es una medida conjunta de la eficiencia de un medio diagnóstico que fue propuesta por W.J. Youden en 1950. Su estructura algebraica es la siguiente: $Y = \max(S+E-1) = \max(S-(1-E))$. Refleja la diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y la de falsos positivos. Un buen test debe tener alta esta diferencia. Teóricamente es igual a 1 sólo cuando la prueba diagnóstica es perfecta, o sea cuando $S + E = 2$, de modo que también puede decirse que cuanto más cercano a 1, mejor es la prueba diagnóstica que se está evaluando. Por lo tanto, para estimar el punto de corte de una prueba diagnóstica se elegirá aquel en el que se alcanza el índice de Youden, esto es, él que optimiza la suma de la sensibilidad y la especificidad. Si bien los puntos de corte que se han seleccionado optimizan el Y, esta no es una opción inamovible y, para determinados problemas, se puede fijar una sensibilidad asumible y ver que especificidad se consigue con ella. Este índice tiene la ventaja de no estar afectado

por la selección de la prevalencia, y es preferido por la combinación de los sencillos valores de la sensibilidad y la especificidad.

4.7. Aspectos éticos.

Se solicitó consentimiento informado a los familiares o responsables legales de los pacientes, y a ellos mismos si su edad era superior a 12 años (ver Anexo 9.2.). El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del HUCA.

5. Resultados

5.1. Descripción de la muestra.

Formaron parte del estudio un total de 254 pacientes. La edad media al ingreso fue de 63,325 meses (rango 0 - 224 meses). De ellos, 104 pacientes (40,9%) fueron mujeres. El 50% de los pacientes tenía menos de 44 meses de edad al ingreso (sin existir diferencias entre hombres y mujeres; $p = 0,126$) (Tabla 5).

Edad (meses)	Sexo	Nº	Media	Desv.típica	Mediana	Mínimo	Máximo
	mujer	104	70,504	63,331	45,000	0,000	224,000
	hombre	150	58,260	55,155	42,000	0,000	209,000
	Total	254	63,325	58,863	44,000	0,000	224,000

Tabla 5. Edad al ingreso (meses) y sexo.

El peso medio de los pacientes al ingreso fue de 21,436 kg (2,7-87 kg), sin existir diferencias entre hombres y mujeres (p -valor 0,337) (Tabla 6).

Peso (kg)	Sexo	Nº	Media	Desv.típica	Mediana	Mínimo	Máximo
	mujer	98	23,198	18,790	16,000	2,700	87,000
	hombre	140	20,202	16,538	15,000	3,000	80,000
	Total	238	21,436	15,524	15,000	2,700	87,000

Tabla 6. Peso al ingreso (kg) y sexo.

La gravedad en las primeras 24 horas de ingreso se valoró mediante los índices pronósticos PIM-2 y PRISM-III. El valor medio de los mismos fue de 2,75 % (0-86%) para el PIM-2 y de 5,05 (0-37) en valor absoluto para el PRISM-III (Tablas 7 y 8). No existieron diferencias en función del sexo de los pacientes para ninguno de los dos índices (p -valor 0,281 para PIM-2 y 0,791 para PRISM-III).

PIM-2 (%)	Sexo	Nº	Media	Desv.típica	Mediana	Mínimo	Máximo
	mujer	99	2,187	4,228	0,900	0,000	27,200
	hombre	142	3,154	9,682	1,000	0,100	86,000
	Total	241	2,757	7,912	0,900	0,000	86,000

Tabla 7. PIM-2 (%) y sexo.

PRISM-III (absoluto)	Sexo	Nº	Media	Desv.típica	Mediana	Mínimo	Máximo
	mujer	98	5,008	5,368	3,000	0,000	23,000
	hombre	140	5,085	6,127	3,000	0,000	37,000
	Total	238	5,053	5,815	3,000	0,000	37,000

Tabla 8. PRISM-III (valor absoluto) y sexo.

La patología que más frecuentemente motivó el ingreso en UCIP fue el postoperatorio seguido de la patología respiratoria y en tercer lugar la patología infecciosa (Tabla 9).

Patología al ingreso	Número Casos	Porcentaje (%)
Postoperatorio	60	23,6
Cirugía cardíaca	47	18,5
Respiratorio	45	17,7
Infeccioso	40	15,7
Politraumatismo	17	6,7
Técnica	13	5,1
Otros	12	4,7
Neurológico	10	3,9
Metabólico-Renal	9	3,6
Cardiocirculatorio	1	0,4
Total	254	100

Tabla 9. Número de casos y porcentajes según motivo de ingreso en UCIP.

5.2. Estudio de la gravedad.

5.2.1. Criterio de gravedad según los índices pronósticos.

Se definieron como “niños graves” aquellos que estaban en el cuartil más alto en ambas medidas. En nuestros pacientes, significó tener una puntuación en el PIM-2 superior a 2,1% y una puntuación en el PRISM-III superior a 8.

Siguiendo este criterio, se clasificaron como graves 33 casos (13%), de los cuales 13 (39,4%) fueron mujeres (diferencia no significativa con p-valor de 0,853) (Tabla 10).

		Gravedad		Total
		No	Si	
Recuento (n ^o)	Mujer	91	13	104
	Hombre	130	20	150
	Total	221	33	254
Sexo (%)	Mujer	87,5	12,5	100
	Hombre	86,7	13,3	100
	Total	87,0	13,0	100
Gravedad (%)	Mujer	41,2	39,4	40,9
	Hombre	58,8	60,6	59,1
	Total	100	100	100

Tabla 10. Criterio de gravedad y sexo.

5.2.2. Gravedad, constantes vitales y valores gasométricos.

En la Tabla 11 se exponen los valores de variables epidemiológicas y constantes vitales en los que se han encontrado diferencias significativas al agruparlos en función de la gravedad.

Clínica	Mediana			Mínimo			Máximo			p-valor
	Gravedad			Gravedad			Gravedad			
	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	
Edad (meses)	45,00	19,00	44,00	0,00	0,00	0,00	224,00	205,00	224,00	0,012
Peso (kg)	16,00	11,00	15,00	2,70	3,00	2,70	87,00	74,00	87,00	0,005
FiO₂ (%)	21	40	21	21	21	21	100	100	100	0,015
FC (lpm)	125	154	125	60	120	60	205	183	205	0,023

Tabla 11. Constantes vitales y gravedad.

En el resto de variables clínicas estudiadas (temperatura, frecuencia respiratoria, saturación transcutánea de oxígeno y tensión arterial) no se han encontrado diferencias entre los grupos.

En cuanto a los valores gasométricos recogidos, en la Tabla 12 se exponen los parámetros que han mostrado diferencias al agruparlos en función de la gravedad.

Gasometría	Mediana			Mínimo			Máximo			p-valor
	Gravedad			Gravedad			Gravedad			
	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	
pH ingreso	7,35	7,26	7,34	6,96	6,94	6,94	7,56	7,41	7,56	0,001
Bicarbonato Ingreso (mEq/l)	21,90	16,80	21,80	3,50	10,10	3,50	37,60	27,50	37,60	0,030
Lactato 12 h (mmol/l)	0,90	1,20	1,00	0,10	0,50	0,10	4,50	6,00	6,00	0,027

Tabla 12. Valores gasométricos y gravedad.

Cabe destacar que el lactato al ingreso no ha mostrado diferencias significativas en cuanto a la gravedad; en cambio, sí lo ha hecho el lactato a las 12 horas del ingreso.

5.2.3. Gravedad y valores analíticos: plaquetas y leucocitos.

En la Tabla 13 se presentan los valores de los estudios analíticos realizados a los pacientes en las primeras 24 horas de ingreso que han tenido diferencias significativas al agruparlos según la gravedad. Solamente las plaquetas mostraron significación estadística.

Analítica	Mediana			Mínimo			Máximo			p-valor
	Gravedad			Gravedad			Gravedad			
	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	289,0	228,5	281,0	24,0	39,0	24,0	891,0	778,0	891,0	0,043

Tabla 13. Plaquetas, leucocitos y gravedad.

No se han encontrado diferencias significativas en la cifra de leucocitos en función de la gravedad.

5.2.4. Gravedad y marcadores: PCR, PCT, Pro-ADM y Pro-ET1.

En la Tabla 14 se exponen los valores de los marcadores realizados habitualmente en la UCIP (PCR y PCT) y los de los nuevos marcadores objeto de estudio. Todos ellos, salvo la PCR, mostraron diferencias significativas al agruparlos en función de la gravedad.

Marcador	Mediana			Mínimo			Máximo			p-valor
	Gravedad			Gravedad			Gravedad			
	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	
PCR (mg/dl)	1,300	6,230	1,475	0,000	0,080	0,000	42,090	28,250	42,090	0,208
PCT (ng/ml)	0,275	7,765	0,340	0,000	0,340	0,000	107,000	552,000	552,000	<0,001
Pro-ADM (nmol/l)	0,535	1,390	0,581	0,147	0,529	0,147	3,848	12,670	12,670	<0,001
Pro-ET1 (pmol/l)	58,470	172,300	67,590	3,658	27,685	3,658	447,300	499,700	499,700	<0,001

Tabla 14. PCR, PCT, pro-ADM, pro-ET1 y gravedad.

Los gráficos de la Figura 5 representan los marcadores en las 24 primeras horas de ingreso agrupados en función de la gravedad de los pacientes.

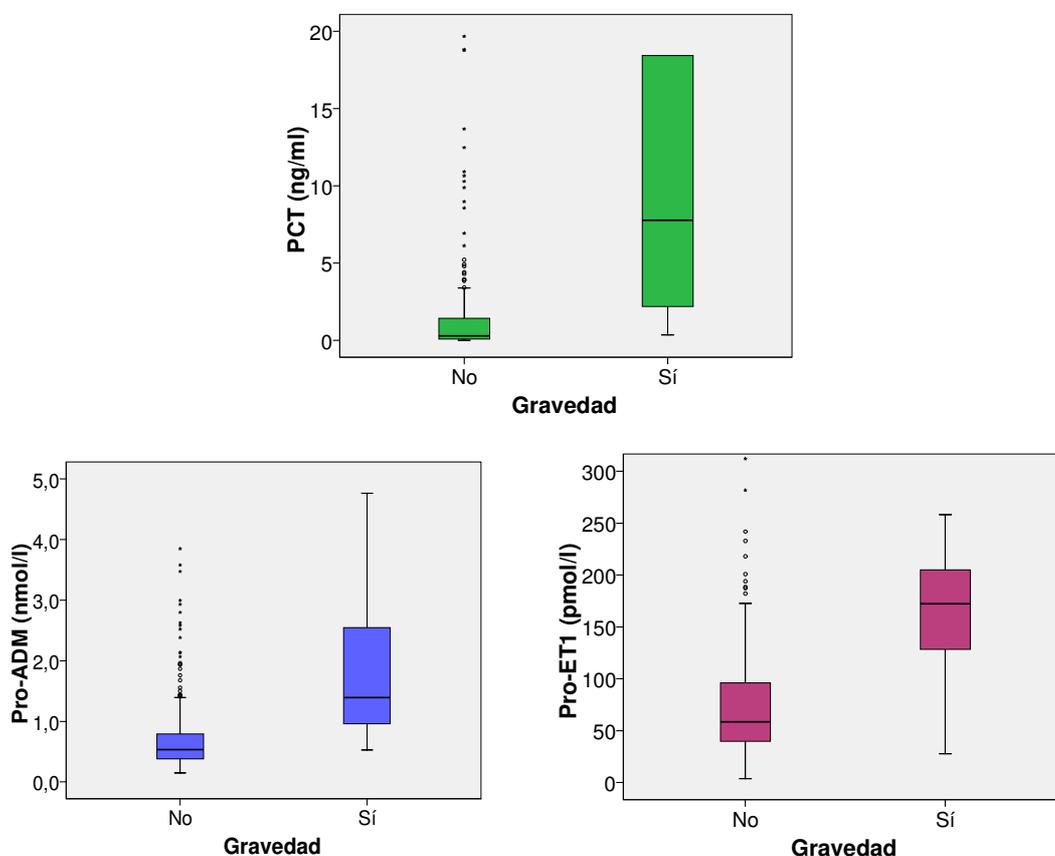


Figura 5. PCT, Pro-ADM y Pro-ET1 en las primeras 24 horas en función de la gravedad.

5.2.5. Correlaciones entre gravedad y marcadores.

En la Tabla 15 se exponen los coeficientes de correlación calculados para la gravedad y los marcadores PCR, PCT, Pro-ADM y pro-ET1.

La correlación es positiva entre la gravedad y todos los marcadores analizados, excepto la PCR que no muestra una correlación significativa. La pro-ADM presenta el coeficiente de correlación positivo más elevado en relación con el criterio de gravedad, seguido de la pro-ET1 y la PCT.

		Gravedad	PCR	PCT	Pro-ADM	Pro-ET1
Gravedad	Coeficiente	1	0,092	0,269**	0,424**	0,411**
	p-valor	-	0,205	<0,001	<0,001	<0,001
	N	254	190	184	249	251
PCR	Coeficiente	0,092	1	0,716**	0,504**	0,218**
	p-valor	0,205	-	<0,001	<0,001	0,003
	N	190	190	183	187	189
PCT	Coeficiente	0,269**	0,716**	1	0,559**	0,386**
	p-valor	<0,001	<0,001	-	<0,001	<0,001
	N	184	183	184	182	183
Pro-ADM	Coeficiente	0,424**	0,504**	0,559**	1	0,707**
	p-valor	<0,001	<0,001	<0,001	-	<0,001
	N	249	187	182	249	248
Pro-ET1	Coeficiente	0,411**	0,218**	0,386**	0,707**	1
	p-valor	<0,001	0,003	<0,001	<0,001	-
	N	251	189	183	248	251

** Existe correlación significativa con p-valor inferior a 0,01

Tabla 15. Correlación entre gravedad y marcadores.

5.2.6. Utilidad de los marcadores para detectar gravedad: Curvas ROC y puntos de corte.

En la Tabla 16 se muestran los valores del área bajo la curva ROC para la PCR, la PCT y los marcadores objeto de estudio (Pro-ADM y Pro-ET1) en las primeras 24 horas de ingreso según el criterio de gravedad, así como la significación y los intervalos de confianza estimados al 95 %.

Según los resultados presentados en la Tabla 14, la PCR no muestra utilidad para detectar gravedad en nuestros pacientes, por lo tanto no hemos estudiado su capacidad diagnóstica.

Marcador	Área bajo curva	Error típico	Significación asintótica	Intervalo de Confianza (IC) al 95%	
				Límite Superior	Límite Inferior
PCT	0,842	0,050	<0,001	0,941	0,744
Pro-ADM	0,876	0,026	<0,001	0,927	0,824
Pro-ET1	0,860	0,035	<0,001	0,928	0,793

Tabla 16. Área bajo la curva ROC e intervalo de confianza (IC) al 95 % para PCT, Pro-ADM y Pro-ET1 según la gravedad.

En la Figura 6 se muestra la representación gráfica de la curva ROC para los marcadores estudiados en función del criterio de gravedad.

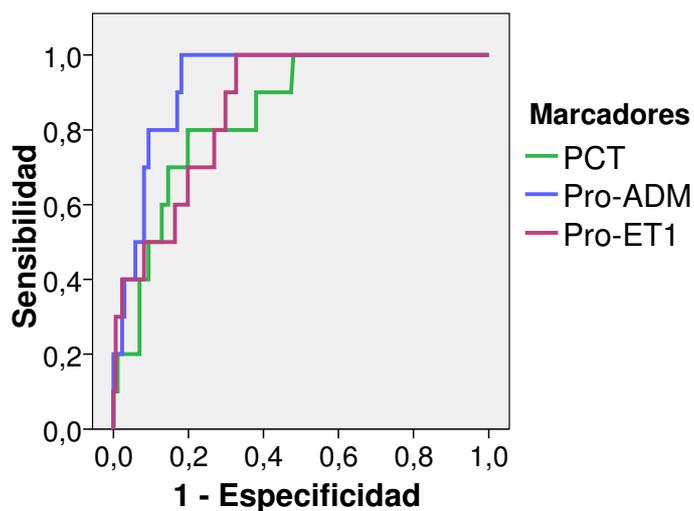


Figura 6. Curvas ROC de los marcadores según la gravedad.

Según las curvas representadas en la Figura 6 y los resultados expuestos en la Tabla 16 se observa que la pro-ADM es el marcador que muestra un mayor valor de área bajo la curva ROC, por lo que parece el más adecuado para detectar gravedad en los pacientes, seguido de la pro-ET1 y la PCT.

En la Tabla 17 se plantean los puntos de corte de los marcadores estimados para detectar la gravedad con su sensibilidad y especificidad correspondientes.

Marcador	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
PCT (ng/ml)	2,050	0,800	0,799
Pro-ADM (nmol/l)	0,796	0,933	0,758
Pro-ET1 (pmol/l)	122,900	0,774	0,841

Tabla 17. Puntos de corte, sensibilidad y especificidad para PCR, PCT, Pro-ADM y Pro-ET1 y detección de gravedad.

El punto de corte propuesto para la pro-ADM (Tabla 17), la convierte en un método especialmente sensible (detecta a los niños “graves”), aunque su especificidad es menor y con el punto de corte elegido clasificaría a un 25 % de los niños “no graves”

como “graves”. No obstante, a nivel práctico interesa más no equivocarse al clasificar a un niño grave como “no grave”, mientras que tendría menor trascendencia clínica clasificar a un niño no grave como “grave”. Le sigue en sensibilidad la PCT y por último la pro-ET1, que muestra una menor capacidad para detectar a los niños “graves” (sensibilidad aproximada del 77 %).

5.3. Estudio del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS).

5.3.1. Descripción de los marcadores según la clasificación del SRIS.

En la Tabla 18 se presentan los valores de los marcadores habituales (PCR y PCT) según la clasificación del SRIS en las 24 primeras horas de ingreso. La escasa muestra de pacientes en los subgrupos de sepsis grave y shock séptico obliga a interpretar los resultados de estos dos subgrupos con gran cautela.

Según los resultados expuestos en la Tabla 18, la mediana de PCR aumenta a medida que empeora el grado de SRIS excepto en el grupo de shock séptico, cuyos valores medianos de PCR son menores que en la sepsis y en la sepsis grave (p-valor <0,001). La cifra mediana de PCT también se incrementa a medida que aumenta la gravedad del SRIS, excepto en el subgrupo de sepsis grave, cuya cifra mediana es inferior al grupo de sepsis (p-valor <0,001). Cabe destacar la elevación importante de la cifra mediana de PCT en el shock séptico frente al resto de grupos del SRIS.

Marcadores	SRIS	N	Mediana	Mínimo	Máximo
PCR (mg/dl)	SRIS negativo	22	0,255	0,00	1,86
	SRIS no infeccioso	87	0,640	0,01	29,79
	Infección localizada	56	5,765	0,03	42,09
	Sepsis	17	16,110	1,48	41,12
	Sepsis grave	3	25,400	4,48	33,94
	Shock séptico	4	14,105	4,91	20,87
PCT (ng/ml)	SRIS negativo	19	0,060	0,00	2,84
	SRIS no infeccioso	86	0,134	0,02	18,43
	Infección localizada	55	0,810	0,02	107,00
	Sepsis	17	8,560	1,14	48,95
	Sepsis grave	3	4,300	2,18	10,92
	Shock séptico	4	50,330	4,35	552,00

Tabla 18. PCR, PCT y clasificación del SRIS a las 24 horas.

En la Tabla 19 se presentan los valores de pro-ADM y pro-ET1 en función de la clasificación del SRIS.

Según los resultados expuestos a continuación en la Tabla 19, la pro-ADM muestra una tendencia ascendente a medida que empeora el grado de SRIS y las diferencias encontradas son significativas (p -valor $< 0,001$). En cambio la pro-ET1 presenta valores medianos similares en el SRIS negativo y los grupos de sepsis y sepsis grave, mostrando el incremento mayor en el grupo de shock séptico (p -valor $\leq 0,001$).

Marcadores	SRIS	N	Mediana	Mínimo	Máximo
Pro-ADM (nmol/l)	SRIS negativo	62	0,578	0,2005	3,848
	SRIS no infeccioso	102	0,526	0,147	8,831
	Infección localizada	60	0,618	0,259	2,929
	Sepsis	18	0,909	0,463	2,995
	Sepsis grave	3	1,433	1,363	2,585
	Shock séptico	4	3,448	0,8613	12,670
Pro-ET1 (pmol/l)	SRIS negativo	62	88,2950	32,050	447,300
	SRIS no infeccioso	102	54,940	3,658	385,900
	Infección localizada	61	68,200	6,091	418,294
	Sepsis	18	80,335	24,078	200,100
	Sepsis grave	3	92,800	72,860	106,100
	Shock séptico	4	145,197	78,090	499,700

Tabla 19. Pro-ADM y Pro-ET1 y clasificación del SRIS.

5.3.2. Análisis de la clasificación del SRIS y la gravedad.

Dado que en algunos subgrupos de la clasificación del SRIS (Tablas 18 y 19) hay un escaso número de pacientes para llevar a cabo el análisis necesario, se han separado los pacientes en dos grupos:

- Grupo “no séptico”: en él se han incluido a los sujetos con SRIS negativo, SRIS de causa no infecciosa y aquellos con criterios de infección localizada.
- Grupo “séptico”: en este grupo se han incluido a los pacientes con criterios de sepsis, sepsis grave y shock séptico.

La gravedad y la clasificación SRIS (en grupo “séptico” y “no séptico”) son independientes, como se muestra en la Tabla 20.

			Grupo Séptico			p-valor
			No	Sí	Total	
Recuento	Gravedad	No	190	31	221	0,591
		Sí	26	6	32	
	Total	216	37	253		
Gravedad (%)	Gravedad	No	86,0	14,0	100	
		Sí	81,3	18,8	100	
	Total	85,4	16,2	100		
Grupo séptico (%)	Gravedad	No	88,0	83,8	87,4	
		Sí	12,0	16,2	12,6	
	Total	100	100	100		

Tabla 20. Grupo “séptico” y gravedad.

En la Tabla 21 se presentan las cifras de los marcadores (mediana, mínimo y máximo) según su pertenencia o no al grupo “séptico”:

Marcadores	N			Mediana			Mínimo			Máximo		
	No séptico	Séptico	Total	No séptico	Séptico	Total	No Séptico	Séptico	Total	No séptico	Séptico	Total
PCR (mg/dl)	153	36	190	0,860	16,60	1,475	0,00	0,12	0,00	42,09	41,12	42,09
PCT (ng/ml)	148	36	184	0,175	10,325	0,340	0,00	0,07	0,00	107,00	552,00	552,00
Pro-ADM (nmol/l)	213	36	249	0,552	0,895	0,581	0,147	0,325	0,147	8,831	12,670	12,67
Pro-ET1 (pmol/l)	213	37	250	61,69	78,47	67,590	3,658	6,091	3,658	447,30	499,70	499,70

Tabla 21. Marcadores y clasificación SRIS: grupo “séptico” y “no séptico”.

En los resultados expuestos en la Tabla 21 se observa que todos los marcadores tienen valores medianos más altos en los pacientes incluidos en el grupo “séptico” de la clasificación del SRIS. Las diferencias encontradas son estadísticamente significativas para todos ellos excepto para la pro-ET1 (Tabla 22) y se representan gráficamente en la Figura 7.

Marcador	p-valor
PCR	<0,001
PCT	<0,001
Pro-ADM	<0,001
Pro-ET1	0,169

Tabla 22. Significación estadística de los marcadores según la clasificación en grupo “séptico” y “no séptico”.

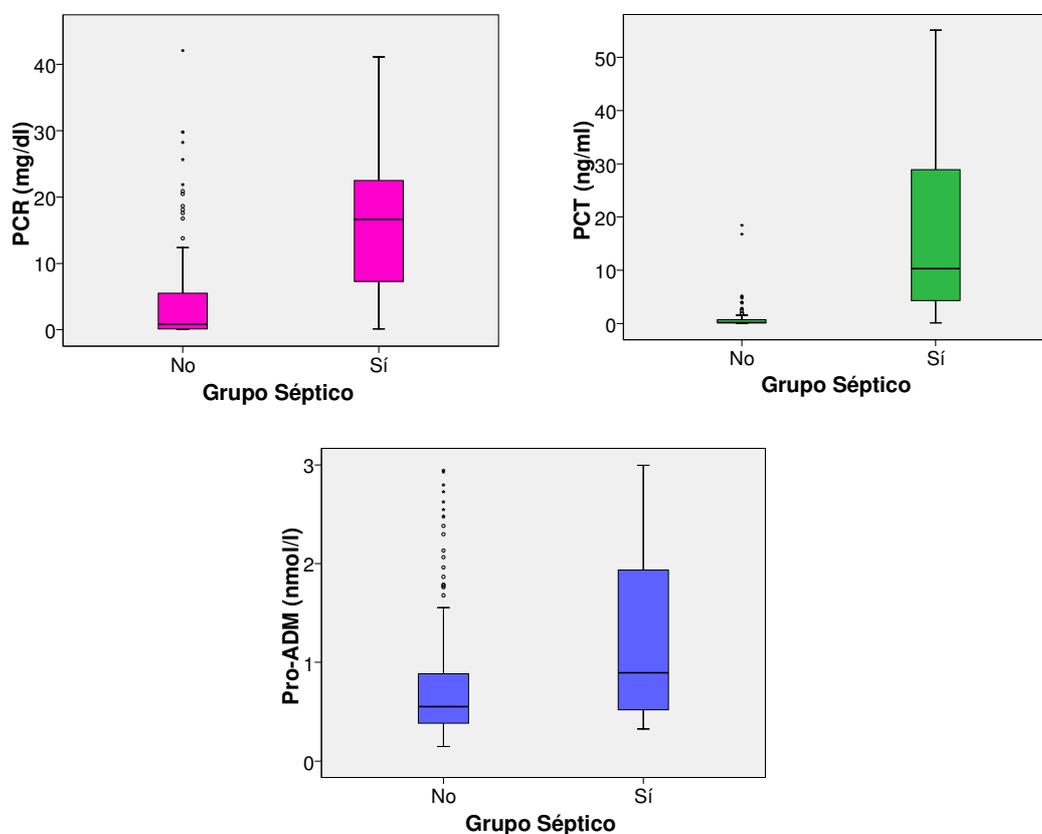


Figura 7. PCR, PCT y pro-ADM según la clasificación en grupo “séptico” y “no séptico”.

5.3.3. Correlaciones entre gravedad, clasificación del SRIS y marcadores.

En la Tabla 23 se exponen los coeficientes de correlación con su significación correspondiente para todos los marcadores estudiados.

		Gravedad	Grupo séptico	PCR	PCT	Pro-ADM	Pro-ET1
Gravedad	Coeficiente	1	0,044	0,092	0,269**	0,424**	0,411**
	p-valor	-	0,482	0,205	<0,001	<0,001	<0,001
	N	254	253	190	184	249	251
Grupo Séptico	Coeficiente	0,044	1	0,488 **	0,616 **	0,238 **	0,087
	p-valor	0,482	-	<0,001	<0,001	<0,001	0,169
	N	253	253	189	184	249	250
PCR	Coeficiente	0,092	0,488**	1	0,716**	0,504**	0,218**
	p-valor	0,205	<0,001	-	<0,001	<0,001	0,003
	N	190	189	190	183	187	189
PCT	Coeficiente	0,269**	0,616 **	0,716**	1	0,559**	0,386**
	p-valor	<0,001	<0,001	<0,001	-	<0,001	<0,001
	N	184	184	183	184	182	183
Pro-ADM	Coeficiente	0,424**	0,238**	0,504**	0,559**	1	0,707**
	p-valor	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-	<0,001
	N	249	249	187	182	249	248
Pro-ET1	Coeficiente	0,411**	0,087	0,218**	0,386**	0,707**	1
	p-valor	<0,001	0,169	0,003	<0,001	<0,001	-
	N	251	250	189	183	248	251

** Existe correlación significativa con p-valor inferior a 0,01.

Tabla 23. Correlación entre marcadores, gravedad y clasificación “séptico” y “no séptico”.

Según estos resultados (Tabla 23) la pertenencia al “grupo séptico” (pacientes que cumplen criterios de sepsis, sepsis grave o shock séptico en las primeras 24 horas de

ingreso) se correlaciona fundamentalmente con la PCT, seguido de la PCR y por último de la pro-ADM. No existe correlación significativa entre la clasificación del SRIS en “séptico” versus “no séptico” y la gravedad ni tampoco entre la clasificación del SRIS y la pro-ET1.

5.3.4. Utilidad de los marcadores para detectar pacientes sépticos:

Curvas ROC y puntos de corte.

En la Tabla 24 se muestran los valores del área bajo la curva ROC para la PCR, la PCT y los marcadores objeto de estudio (pro-ADM y pro-ET1) en las primeras 24 horas de ingreso según la clasificación en el grupo “séptico” (sepsis, sepsis grave y shock séptico) y “no séptico” (SRIS no infeccioso o negativo). Se incluyen también la significación y los intervalos de confianza estimados al 95%.

Marcador	Área bajo curva	Error típico	Significación asintótica	IC al 95%	
				Límite Superior	Límite Inferior
PCR	0,859	0,032	<0,001**	0,922	0,795
PCT	0,948	0,023	<0,001**	0,993	0,904
Pro-ADM	0,696	0,043	<0,001**	0,781	0,611

Tabla 24. Área bajo la curva ROC e IC al 95 % para PCR, PCT y Pro-ADM según el criterio “séptico”.

Según los resultados presentados en la Tabla 22, la pro-ET1 no muestra utilidad para clasificar los grupos de SRIS en nuestros pacientes, por lo que no se ha calculado su capacidad diagnóstica.

En la Figura 8 se muestra la representación gráfica de la curva ROC para los marcadores estudiados en función del criterio de “grupo séptico”.

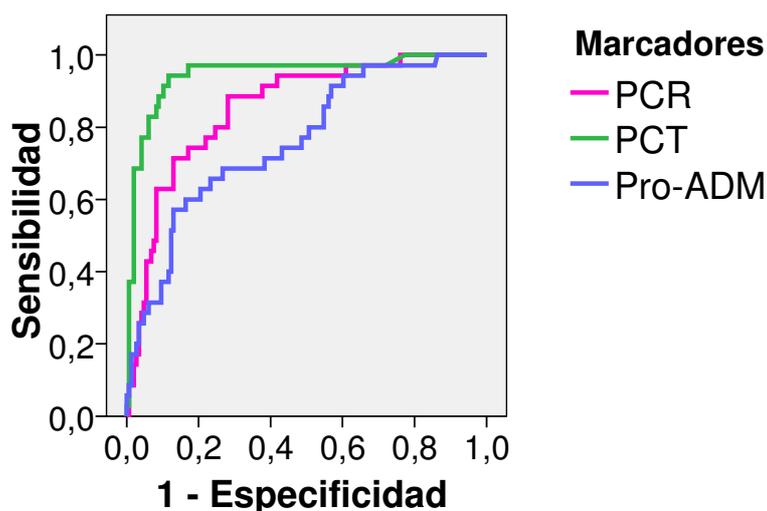


Figura 8. Curvas ROC de los marcadores según el criterio “séptico”.

En función de las curvas ROC representadas en la Figura 8 y los resultados expuestos en la Tabla 24, la PCT parece ser el marcador más adecuado para detectar sepsis, sepsis grave y shock séptico en nuestros pacientes, seguido de la PCR y la pro-ADM. En la Tabla 25 se presentan los puntos de corte estimados para detectar una mayor gravedad del SRIS (“grupo séptico”) con su sensibilidad y especificidad correspondientes.

Marcador	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
PCR (mg/dl)	4,375	0,889	0,732
PCT (ng/ml)	1,455	0,944	0,885
Pro-ADM (nmol/l)	0,825	0,583	0,728

Tabla 25. Puntos de corte, sensibilidad y especificidad para PCR, PCT y Pro-ADM y “grupo séptico”.

En función de los puntos de corte expuestos anteriormente (Tabla 25), la mejor variable es la PCT, que parece ser un método sensible (detecta a los niños con alto grado de SRIS), aunque su especificidad es algo menor. Le sigue la PCR y por último

la pro-ADM, que muestra una menor capacidad para detectar a los niños que pertenecen al “grupo séptico” (sensibilidad en torno al 58 %).

5.4. Estudio del fracaso de órganos.

5.4.1. Fracaso de órganos y gravedad.

El número de órganos fracasados (clasificados en dos grupos: pacientes con 2 o más órganos afectados o con menos de 2 órganos en fallo) está relacionado con la gravedad. Como se muestra en la Tabla 26, sólo 4 individuos de los 33 (12,1 %) clasificados como graves no tenían más de dos órganos fracasados. De los no clasificados como graves, 42 pacientes (19,1 %) tenían dos o más órganos afectados. En total, 71 pacientes (28 %) estaban en situación de fracaso de dos o más órganos. Las diferencias fueron significativas (p-valor <0,001).

	Nº órganos en fallo	Gravedad			p-valor
		No	Sí	Total	
Recuento	< 2	178	4	182	<0,001
	≥ 2	42	29	71	
	Total	220	33	253	
% Fracaso órganos	<2	97,8	2,2	100	
	≥ 2	59,2	40,8	100	
	Total	87,0	13,0	100	
% Gravedad	< 2	80,9	12,1	71,9	
	≥ 2	19,1	87,9	28,1	
	Total	100	100	100	

Tabla 26. Número de órganos con criterios de fallo y gravedad.

5.4.2. Fracaso de órganos y marcadores: PCR, PCT, Pro-ADM y Pro-ET1.

En la Tabla 27 se muestran los valores de los marcadores estudiados según el fracaso de órganos, dividiendo a los pacientes en función de que cumplieran criterios de fallo de menos de dos o de dos o más órganos.

Marcadores	N			Mediana			Mínimo			Máximo		
	Fallo órganos			Fallo órganos			Fallo órganos			Fallo órganos		
	< 2	≥ 2	Total	< 2	≥ 2	Total	<2	≥ 2	Total	< 2	≥ 2	Total
PCR (mg/dl)	165	24	190	1,070	9,570	1,475	0,00	0,03	0,00	42,09	33,94	42,09
PCT (ng/ml)	160	23	184	0,200	4,910	0,340	0,00	0,10	0,00	107,00	552,00	552,00
Pro-ADM (nmol/l)	180	68	249	0,471	1,381	0,581	0,147	0,353	0,147	2,625	12,670	12,670
Pro-ET1 (pmol/l)	181	69	251	52,650	159,095	67,59	3,658	27,685	3,658	200,100	499,700	499,700

Tabla 27. Marcadores y fracaso de órganos (<2 órganos versus ≥ 2 órganos afectados).

Las diferencias de los valores medianos fueron importantes en todos los marcadores estudiados, con significación estadística para todos ellos (p valor < 0,001) (Tabla 27). Según los resultados expuestos, las diferencias entre el valor de los marcadores en los pacientes que tenían menos de dos y dos o más órganos fracasados fueron importantes y como ya se ha comentado, estadísticamente significativas. Tales diferencias se representan gráficamente en la Figura 9.

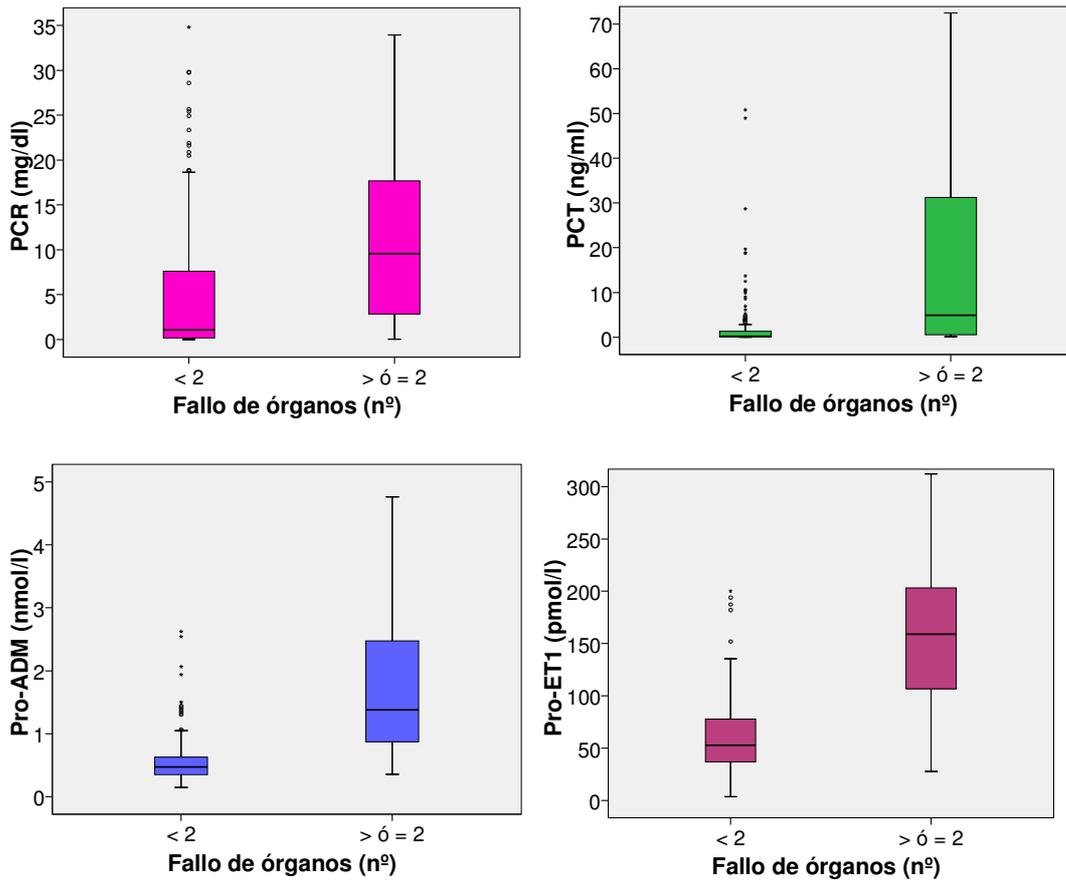


Figura 9. PCR, PCT, pro-ADM y pro-ET1 y n° de órganos en fallo.

5.4.3. Correlaciones entre gravedad, fracaso de órganos y marcadores.

En la Tabla 28 se muestran los coeficientes de correlación y su p-valor correspondiente para los marcadores estudiados según el número de órganos en fallo (menos de dos frente a dos o más).

Destaca la importante correlación positiva encontrada entre el fallo de órganos, la gravedad y todos los marcadores estudiados (siendo el más fuertemente relacionado con el fracaso de órganos la pro-ADM seguido de la pro-ET1 y la PCT) (Tabla 28).

		Gravedad	Fallo órganos	PCR	PCT	Pro-ADM	Pro-ET1
Gravedad	Coefficiente	1	0,516(**)	0,092	0,269**	0,424**	0,411**
	p-valor	-	<0,001	0,205	<0,001	<0,001	<0,001
	N	254	253	190	184	249	251
Fallo órganos	Coefficiente	0,516**	1,000	0,245**	0,349**	0,653**	0,643**
	p-valor	<0,001	-	0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	253	253	189	183	248	250
PCR	Coefficiente	0,092	0,245**	1	0,716**	0,504**	0,218**
	p-valor	0,205	0,001	-	<0,001	<0,001	0,003
	N	190	189	190	183	187	189
PCT	Coefficiente	0,269**	0,349**	0,716**	1	0,559**	0,386**
	p-valor	<0,001	<0,001	<0,001	-	<0,001	<0,001
	N	184	183	183	184	182	183
Pro-ADM	Coefficiente	0,424**	0,653**	0,504**	0,559**	1	0,707**
	p-valor	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-	<0,001
	N	249	248	187	182	249	248
Pro-ET1	Coefficiente	0,411**	0,643**	0,218**	0,386**	0,707**	1
	p-valor	<0,001	<0,001	0,003	<0,001	<0,001	-
	N	251	250	189	183	248	251

** Existe correlación significativa con p-valor inferior a 0,01.

Tabla 28. Correlaciones entre marcadores, gravedad y número de órganos en fallo.

5.4.4. Utilidad de los marcadores para detectar el fracaso de órganos:

Curvas ROC y puntos de corte.

La capacidad pronóstica de las variables estudiadas respecto a la posibilidad de presentar fallo de dos o más órganos se presenta en la Tabla 29.

Según los resultados expuestos en la Tabla 29, destaca la capacidad de la pro-ADM para pronosticar fracaso de órganos seguida de la pro-ET1 y la PCT.

Marcador	Área bajo curva	Error típico	Significación asintótica	IC al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
PCR	0,713	0,053	0,001	0,609	0,816
PCT	0,804	0,045	< 0,001	0,715	0,892
Pro-ADM	0,922	0,018	< 0,001	0,887	0,957
Pro-ET1	0,915	0,020	< 0,001	0,876	0,954

Tabla 29. Área bajo la curva ROC e IC al 95 % de los marcadores para detectar fracaso de 2 o más órganos.

En la Figura 10 se representan las curvas ROC de los marcadores respecto al número de órganos que cumplen criterios de fallo.

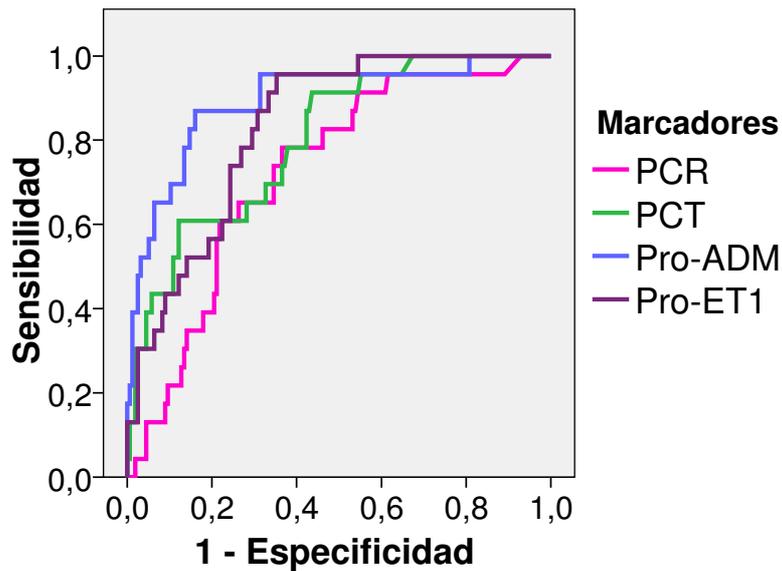


Figura 10. Curvas ROC para los marcadores y fracaso de órganos.

Los puntos de corte estimados para los marcadores con su sensibilidad y especificidad correspondiente, se exponen en la Tabla 30.

Marcador	Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad
PCR (mg/dl)	3,765	0,750	0,648
PCT (nmol/l)	4,12	0,609	0,875
Pro-ADM (nmol/l)	0,771	0,912	0,850
Pro-ET1 (pmol/l)	80,57	0,899	0,773

Tabla 30. Puntos de corte, sensibilidad y especificidad de los marcadores para detectar fracaso de órganos.

En función de los resultados presentados en las Tablas 29 y 30, el mejor marcador para detectar fallo de dos o más órganos parece ser la pro-ADM seguido de la pro-ET1, aunque la PCT y la PCR muestran valores de área bajo la curva aceptables. En cuanto a los puntos de corte estimados, la pro-ADM presenta la mejor sensibilidad y especificidad. La PCT proporciona una menor sensibilidad para detectar fracaso de órganos con el valor del punto de corte, mientras que con la PCR se detecta al 75 % de los niños con fracaso de dos o más órganos.

5.5. Estudio de subgrupos diagnósticos.

5.5.1. Análisis de subgrupos diagnósticos según la gravedad.

El grupo diagnóstico al ingreso es una variable que influye en la gravedad de los niños (p -valor < 0.001). De los 40 pacientes con diagnóstico inicial "infeccioso" (Infecc), 5 (un 15,2 %) cumplen el criterio de gravedad (Grv). Esto lo convierte en un grupo de riesgo intermedio inicialmente: el porcentaje de niños con diagnóstico de infección que están graves según el valor de los índices pronósticos es de 12,5 %, muy similar al 13 % de pacientes con criterio de gravedad en el total de la muestra, que sería lo esperado. Por

otro lado, sólo hay un niño en el grupo “post-quirúrgico” (Postqtx) clasificado como “grave”. Este grupo es especialmente favorable en cuanto al riesgo se refiere ya que sólo el 1,7 % de los pacientes post-quirúrgicos está "grave" frente al 13 % esperado. En cambio la cirugía cardíaca (Qx card) es un grupo de “alto riesgo”, ya que incluye 21 pacientes “graves” (un 44,7 %), frente al 13 % esperado (ver Tabla 31).

		Diagnóstico al ingreso											
Gravedad		PostQx	Qx card	Resp	Infec	Traum	Técn	Otros	Neuro	Metab	Renal	Hemod	Total
N	No	59	26	44	35	15	13	10	10	6	2	1	221
	Sí	1	21	1	5	2	0	2	0	0	1	0	33
Total		60	47	45	40	17	13	12	10	6	3	1	254
Grv (%)	No	26,7	11,8	19,9	15,8	6,8	5,9	4,5	4,5	2,7	0,9	0,5	100
	Sí	3,0	63,6	3,0	15,2	6,1	0	6,1	0,0	0,0	3,0	0,0	100
Total		23,6	18,5	17,7	15,7	6,7	5,1	4,7	3,9	2,4	1,2	0,4	100
Dco (%)	No	98,3	55,3	97,8	87,5	88,2	100	83,3	100	100	66,7	100	87,0
	Sí	1,7	44,7	2,2	12,5	11,8	0	16,7	0,0	0,0	33,3	0,0	13,0
Total		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Grv: gravedad; Dco: diagnóstico; PostQx: postquirúrgico; Qx card: Postcirugía cardíaca; Resp: respiratorio; Infec: infeccioso; Traum: traumatológico; Técn: técnicas; Neuro: neurológico; Metab: metabólico; Hemod: hemodinámico.

Tabla 31. Subgrupos diagnósticos y gravedad.

5.5.2. Análisis de subgrupos según la clasificación del SRIS.

5.5.2.1. Descripción de los subgrupos “infeccioso” y “no infeccioso”.

Para hacer la comparación de los pacientes dependiendo del tipo de SRIS que presentan en las primeras 24 horas de ingreso se han separado en dos subgrupos (Tabla 32):

- “No infeccioso”: incluye los pacientes que no presentan SRIS (SRIS negativo) o bien cumplen criterios de SRIS no infeccioso.
- “Infeccioso”: incluye los pacientes con criterios de infección localizada, sepsis, sepsis grave y shock séptico.

	Grado de SRIS	N	Porcentaje
“No infección”	Negativo	64	25,4
	No infeccioso	102	40,5
	Total	166	65,9
“Infección”	Infección localizada	61	24,2
	Sepsis	18	7,1
	Sepsis grave	3	1,2
	Shock séptico	4	1,6
	Total	86	34,1

Tabla 32. Subgrupos “no infeccioso” e “infeccioso” según la clasificación SRIS.

5.5.2.2. Estudio de la gravedad y el fracaso de órganos en los subgrupos del SRIS.

En la Tabla 33 se presentan los subgrupos “infeccioso” y “no infeccioso” respecto a la gravedad. De los 86 pacientes “infecciosos” solamente 8 (26 %) cumplen criterios de gravedad, mientras que 78 niños “infecciosos” no son clasificados como graves (35 %). En el subgrupo “no infeccioso” 23 niños cumplen criterios de gravedad (74 %), mientras que 143 (65 %) no son pacientes graves. Las diferencias de gravedad entre los subgrupos de SRIS no fueron significativas (p-valor 0,321).

	"Infección" SRIS	Gravedad			p-valor
		No	Si	Total	
Recuento	No	143	23	166	0,321
	Sí	78	8	86	
	Total	221	31	252	
% Infección	No	86,1	13,9	100	
	Sí	90,7	9,3	100	
	Total	87,7	12,3	100	
% Gravedad	No	64,7	74,2	65,9	
	Sí	35,3	25,8	34,1	
	Total	100	100	100	

Tabla 33. Marcadores y gravedad en los subgrupos "no infeccioso" e "infeccioso".

En la Tabla 34 se muestra la clasificación del SRIS ("infección" y "no infección") respecto al fracaso de órganos. En el subgrupo "infeccioso" un total de 19 pacientes presentó fallo de dos o más órganos (27 %), mientras que 67 de los niños "infecciosos" mostró fracaso de uno o ningún órgano (37 %). En el subgrupo "no infeccioso" 50 niños presentaron fallo de al menos dos órganos (72,5 %), mientras que 143 pacientes tuvo fracaso de uno o ningún órgano (63 %). Las diferencias encontradas no fueron significativas (p-valor 0,183).

	"Infección" SRIS	Fallo órganos (n°)			p-valor
		< 2	≥ 2	Total	
Recuento	No	115	50	165	0,183
	Sí	67	19	86	
	Total	182	69	251	
% Infección	No	69,7	30,3	100	
	Sí	77,9	22,1	100	
	Total	72,5	27,5	100	
% Fallo órganos	No	63,2	72,5	65,7	
	Sí	36,8	27,5	34,3	
	Total	100	100	100	

Tabla 34. Marcadores y fallo de órganos en los subgrupos "no infeccioso" e "infeccioso".

5.5.2.3. Estudio de los marcadores en los subgrupos del SRIS.

En la Tabla 35 se muestran los valores mediano, máximo y mínimo para los marcadores objeto de estudio.

Marcadores	N			Mediana			Mínimo			Máximo		
	Infección			Infección			Infección			Infección		
	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total
PCR (mg/dl)	109	80	190	0,40	7,545	1,475	0,00	0,03	0,00	29,79	42,09	42,09
PCT (ng/ml)	105	79	184	0,12	1,82	0,34	0,00	0,03	0,00	18,43	552,00	552,00
Pro-ADM (nmol/l)	164	85	249	0,5442	0,6442	0,581	0,1473	0,2599	0,1473	8,8310	12,670	12,670
Pro-ET1 (pmol/l)	164	86	251	59,425	74,465	67,59	3,658	6,091	3,658	447,3	499,700	499,700

Tabla 35. Marcadores en los subgrupos de SRIS "no infeccioso" e "infeccioso".

Todos los valores medianos de los marcadores mostraron cifras más elevadas en los pacientes “infecciosos” (Tabla 35). Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas para todos ellos excepto para la pro-ET1, con p-valores < 0,001, < 0,001, 0,008 y 0,317 para PCR, PCT, pro-ADM y pro-ET1 respectivamente. En la Tabla 36 se presentan los valores de curvas ROC, puntos de corte, sensibilidad y especificidad para la PCR, PCT y Pro-ADM. Según estos resultados, la PCR y la PCT parecen marcadores más adecuados que la pro-ADM para detectar a los pacientes “infecciosos” según la clasificación del SRIS. En cuanto a los valores de los puntos de corte estimados, la PCT mostró una gran capacidad para clasificar a pacientes “no infecciosos” que realmente no lo son (especificidad más elevada). La PCR presentó una sensibilidad y especificidad similares y la pro-ADM detectó al 80 % de los pacientes “infecciosos”, pero sólo clasificó correctamente como “no infecciosos” aproximadamente al 41 % de los niños.

Marcador	Área bajo curva	Error típico	Significación asintótica	IC al 95%		Punto de corte	S	E
				Límite inferior	Límite superior			
PCR (mg/dl)	0,811	0,032	<0,001**	0,749	0,873	2,82	0,763	0,789
PCT (ng/ml)	0,811	0,032	<0,001**	0,748	0,874	0,925	0,633	0,886
Pro-ADM (nmol/l)	0,606	0,036	0,006**	0,536	0,874	0,46055	0,812	0,409

Tabla 36. Área Bajo la Curva ROC, IC al 95 %, puntos de corte, S y E de los marcadores para detectar pacientes “infecciosos” según la clasificación del SRIS.

5.5.2.4. Utilidad de los marcadores para detectar gravedad en los pacientes del subgrupo “infeccioso”.

En función de los resultados expuestos en la Tabla 33, en el subgrupo “infeccioso” 8 pacientes de un total de 86 (9,3 %) se situaban en el cuarto cuartil de gravedad según el valor de los índices pronósticos. Las diferencias encontradas no fueron significativas (p-valor 1,000).

Los valores medianos de los marcadores para el subgrupo “infeccioso” respecto a la gravedad se presentan en la Tabla 37.

Marcadores	N			Mediana			Mínimo			Máximo		
	Gravedad			Gravedad			Gravedad			Gravedad		
	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total
PCR (mg/dl)	74	6	80	7,545	7,620	7,545	0,030	0,280	0,030	42,090	25,400	42,090
PCT (ng/ml)	73	6	79	1,500	7,355	1,820	0,030	0,340	0,030	107,000	552,000	552,000
Pro-ADM (nmol/l)	77	8	85	0,622	1,949	0,6422	0,259	0,7986	0,259	2,995	12,670	12,670
Pro-ET1 (pmol/l)	78	8	86	71,630	137,280	74,465	6,091	78,090	6,091	418,290	499,700	499,700

Tabla 37. Marcadores según la gravedad en el subgrupo “infeccioso”.

Los valores medianos de PCR prácticamente no se modificaron con la gravedad (p-valor 0,808). Las diferencias en la PCT, a pesar de ser importantes, no fueron significativas (p-valor 0,09). Respecto a los marcadores objeto de estudio, encontramos diferencias significativas tanto para la pro-ADM como para la pro-ET1 (p-valor < 0,001 correspondiente a ambas variables).

En la Tabla 38 se presenta el área bajo la curva de cada marcador, el error típico y su intervalo de confianza así como los puntos de corte óptimos y la sensibilidad y especificidad estimados.

Marcador	Área bajo curva	Error típico	Significación	IC al 95%		Punto de corte	S	E
				Límite inferior	Límite superior			
PCT	0,710	0,108	0,089	0,499	0,922	2,05	0,833	0,575
Pro-ADM	0,869	0,050	0,001**	0,771	0,966	0,796	1,000	0,701
Pro-ET1	0,856	0,057	0,001**	0,745	0,967	122,0	0,750	0,859

Tabla 38. PCT, Pro-ADM y Pro ET1: Área Bajo la Curva ROC, IC al 95 %, punto de corte, S y E para detectar gravedad en el subgrupo “infeccioso”.

La pro-ADM parece ser el mejor marcador para detectar a los enfermos graves en el subgrupo “infeccioso” según la clasificación del SRIS. La pro-ET1 detectó aproximadamente al 86 % de los pacientes menos graves del subgrupo “infeccioso”, pero su capacidad para diagnosticar a los pacientes “infecciosos” más graves fue menor.

5.5.2.5. Utilidad de los marcadores para detectar gravedad en los pacientes del subgrupo “no infeccioso”.

En el subgrupo “no infeccioso” un total de 23 pacientes (13,9 %) cumplían el criterio de gravedad (Tabla 33). Las diferencias encontradas no fueron significativas (p-valor 1,000).

Los valores medianos de los marcadores para el subgrupo infeccioso se presentan en la Tabla 39.

Marcadores	N			Mediana			Mínimo			Máximo		
	Gravedad			Gravedad			Gravedad			Gravedad		
	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total
PCR (mg/dl)	104	5	109	0,395	7,550	0,40	0,00	0,13	0,00	29,79	28,25	29,79
PCT (ng/ml)	101	4	105	0,110	10,965	0,120	0,00	0,59	0,00	4,91	18,43	18,43
Pro-ADM (nmol/l)	142	22	164	0,478	1,386	0,544	0,147	0,529	0,1473	3,848	8,831	8,831
Pro-ET1 (pmol/l)	142	22	164	53,90	182,5	59,425	3,658	75,06	3,658	447,3	385,90	447,3

Tabla 39. Marcadores según la gravedad en el subgrupo “no infeccioso”.

En el subgrupo “no infeccioso” los valores medianos de todos los marcadores se elevaron en los pacientes más graves (Tabla 39). Las diferencias fueron significativas para PCT, pro-ADM y pro-ET1 (p -valor $< 0,001$), en cambio no fueron significativas para la PCR (p -valor 0,055).

En la Tabla 40 se presenta el área bajo la curva ROC de cada marcador, el error típico y su intervalo de confianza así como los puntos de corte y la sensibilidad y especificidad estimados.

Marcador	Área bajo curva	Error típico	Significación	IC al 95%		Punto de corte	S	E
				Límite inferior	Límite superior			
PCT	0,955	0,041	0,002**	0,876	1,035	0,580	1,000	0,822
Pro-ADM	0,886	0,030	$<0,001$ **	0,828	0,945	0,843	0,909	0,817
Pro-ET1	0,893	0,028	$<0,001$ **	0,839	0,948	83,485	0,909	0,697

Tabla 40. PCT, Pro-ADM y Pro ET1: Área Bajo la Curva ROC, IC al 95 % y punto de corte, S y E para detectar gravedad en subgrupo “no infeccioso”.

Según los resultados presentados en la Tabla 40, la PCT parece ser el mejor marcador pronóstico de gravedad en el subgrupo “no infeccioso”, con sensibilidad y especificidad adecuadas para el punto de corte estimado. Por otra parte, la pro-ET1 mostró una elevada sensibilidad con el punto de corte elegido, similar a la pro-ADM, pero su capacidad para detectar a los niños menos graves fue menor.

5.5.2.6. Marcadores pronósticos de gravedad en pacientes “infecciosos” y “no infecciosos”.

En función de los resultados presentados en los apartados previos (Tablas 37 a 40), el marcador que mejor predijo la gravedad en los pacientes “infecciosos” fue la pro-ADM seguido de la pro-ET1, mientras que en el subgrupo “no infeccioso” la PCT fue el marcador con mayor capacidad pronóstica. Las curvas ROC de pro-ADM y PCT se representan en la Figura 11, para los subgrupos “infeccioso” y “no infeccioso”.

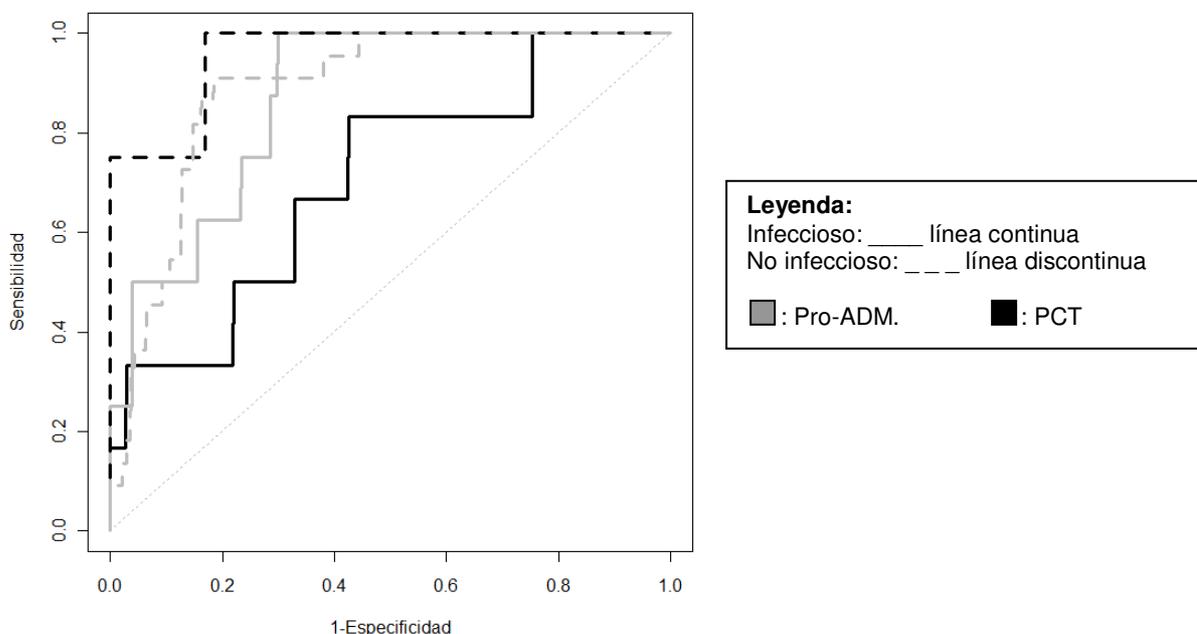


Figura 11. Nuevos marcadores y detección de gravedad en los subgrupos “infeccioso” y “no infeccioso”.

Se observa en la Figura 11 que la PCT fue el marcador con menor capacidad para detectar pacientes graves en el grupo “infeccioso”, con un área bajo la curva ROC de 0,710 frente al más adecuado que fue la pro-ADM, con un valor de área bajo la curva ROC de 0,869 para detectar individuos “infecciosos” graves (Tabla 38). En cambio, la PCT fue el marcador más adecuado para detectar a los individuos “no infecciosos” graves, con un área bajo la curva ROC de 0,955 frente a pro-ADM y pro-ET1, con valores de área bajo curva ROC de 0,886 y 0,893 respectivamente (Tabla 40). A pesar de que las diferencias en la capacidad diagnóstica para detectar gravedad fue no significativa en ambos subgrupos para pro-ADM y pro-ET1 (con p-valores de 0,379 y 0,537 respectivamente), si que se encontraron diferencias para la PCT, que clasificó significativamente mejor a los pacientes “no infecciosos” que a los “infecciosos” (p-valor 0,015).

5.5.2.7. Utilidad de los marcadores para detectar fallo de dos o más órganos en los pacientes del subgrupo “infeccioso”.

En función de los resultados expuestos en la Tabla 34 se encontraron 19 pacientes “infecciosos” con criterios de fallo de dos o más órganos (27 %). De ellos, 5 fueron clasificados como graves (62,5 %) y 14 como no graves (17,9 %). La mayoría de los individuos con afectación de uno o ningún órgano se clasificaron como menos graves (82,1 %). Las diferencias encontradas fueron significativas (p-valor de 0,012) (Tabla 41).

	Nº órganos fallo	Gravedad			p-valor
		No	Sí	Total	
Recuento	< 2	64	3	67	0,012
	≥ 2	14	5	19	
	Total	78	8	86	
% Fracaso órganos	< 2	95,5	4,5	100	
	≥ 2	73,7	26,3	100	
	Total	90,7	9,3	100	
% Gravedad	< 2	82,1	37,5	77,9	
	≥ 2	17,9	62,5	22,1	
	Total	100	100	100	

Tabla 41. Gravedad y fallo de órganos en el subgrupo “infeccioso”.

En la Tabla 42 se presentan los valores mediano, mínimo y máximo para todos los marcadores según el criterio de fallo de órganos (fracaso de uno o ningún órgano versus dos o más órganos afectados) en los pacientes del subgrupo “infeccioso” según la clasificación del SRIS.

Marcadores	N			Mediana			Mínimo			Máximo		
	Fallo órganos			Fallo órganos			Fallo órganos			Fallo órganos		
	<2	≥2	Total	<2	≥ 2	Total	<2	≥ 2	Total	<2	≥ 2	Total
PCR (mg/dl)	66	14	80	6,100	14,280	7,575	0,030	0,540	0,030	42,090	33,940	42,090
PCT (ng/ml)	65	14	79	1,410	20,020	1,820	0,030	0,170	0,030	107,00	552,00	552,00
Pro-ADM (nmol/l)	66	19	85	0,5841	1,678	0,653	0,259	0,615	0,259	2,545	12,670	12,670
Pro-ET1 (pmol/l)	67	19	86	67,590	123,30	76,650	6,090	65,210	6,091	200,100	499,700	499,700

Tabla 42. Marcadores y fallo de órganos en el subgrupo “infeccioso”.

Los valores medianos de los marcadores estaban más elevados en el grupo de fracaso de dos o más órganos. Las diferencias encontradas no fueron significativas para la PCR (p -valor 0,118) y sí lo fueron para el resto de las variables: PCT, pro-ADM y pro-ET1 (p -valores de 0,004, $< 0,001$ y $< 0,001$ respectivamente).

En la Tabla 43 se muestra la capacidad diagnóstica de los marcadores para detectar fracaso de dos o más órganos en el subgrupo de pacientes “infecciosos”, así como el punto de corte para cada uno de ellos con la sensibilidad y especificidad correspondiente.

Marcador	Área bajo curva	Error típico	Significación	IC al 95%		Punto de corte	S	E
				Límite inferior	Límite superior			
PCT (ng/ml)	0,742	0,079	0,005**	0,588	0,897	4,120	0,714	0,708
Pro-ADM (nmol/l)	0,903	0,035	$<0,001$ **	0,835	0,971	0,813	0,842	0,788
Pro-ET1 (pmol/l)	0,813	0,049	$<0,001$ **	0,716	0,910	79,580	0,789	0,657

Tabla 43. PCT, Pro-ADM y Pro ET1: Área Bajo la Curva ROC, IC al 95 % y punto de corte, S y E para detectar fallo de dos o más órganos en el subgrupo “infeccioso”.

Según los resultados de la Tabla 43, la pro-ADM parece ser el mejor marcador para detectar fracaso de dos o más órganos en el subgrupo “infeccioso”, seguido de la pro-ET1. La PCT mostró menor sensibilidad que el resto de marcadores para detectar fracaso de dos o más órganos en el subgrupo “infeccioso”, pero con especificidad superior a la pro-ET1.

5.5.2.8. Utilidad de los marcadores para detectar fallo de dos o más órganos en los pacientes del subgrupo “no infeccioso”.

Según los resultados expuestos en la Tabla 34, se encontraron 50 pacientes “no infecciosos” con criterios de fallo ≥ 2 órganos. De ellos 22 fueron clasificados como graves (95,7%) y 28 como no graves (19,7%). La mayoría de los individuos con afectación de uno o ningún órgano fueron clasificados como menos graves (80,3%). Las diferencias encontradas fueron significativas (p-valor $<0,001$) (Tabla 44).

	Nº órganos fallo	Gravedad			p-valor
		No	Sí	Total	
Recuento	< 2	114	1	115	<0,001
	≥ 2	28	22	50	
	Total	142	23	165	
% Fracaso órganos	<2	99,1	0,9	100	
	≥ 2	56,0	44,0	100	
	Total	86,1	13,9	100	
% Gravedad	<2	80,3	4,3	69,7	
	≥ 2	19,7	95,7	30,3	
	Total	100	100	100	

Tabla 44. Gravedad y fallo de órganos en el subgrupo “no infeccioso”.

En la Tabla 45 se presentan los valores mediano, mínimo y máximo de todos los marcadores según el fallo de órganos (fracaso de uno o ningún órgano versus dos o más órganos afectados) en los pacientes del subgrupo “no infeccioso” según el SRIS.

Los valores medianos de los marcadores se elevaron en los pacientes “no infecciosos” con fracaso de dos o más órganos. Las diferencias fueron significativas para todos

ellos, con p-valor 0,006 para la PCR y p-valor <0,001 para PCT, pro-ADM y pro-ET1, respectivamente.

Marcadores	N			Mediana			Mínimo			Máximo		
	Fallo órganos			Fallo órganos			Fallo órganos			Fallo órganos		
	<2	≥2	Total	<2	≥ 2	Total	<2	≥ 2	Total	<2	≥ 2	Total
PCR (mg/dl)	99	9	109	0,35	7,55	0,40	0,00	0,030	0,00	29,79	28,25	29,79
PCT (ng/ml)	95	9	105	0,10	0,85	0,12	0,00	0,10	0,00	4,79	18,43	18,43
Pro-ADM (nmol/l)	114	49	164	0,431	1,26	0,544	0,147	0,353	0,147	2,625	8,831	8,831
Pro-ET1 (pmol/l)	114	49	164	48,47	167,30	59,425	3,658	50,66	3,658	182,1	447,3	447,3

Tabla 45. Marcadores y fallo de órganos en el subgrupo “no infeccioso”.

En la Tabla 46 se muestran los resultados de los marcadores con el objeto de estudiar su capacidad para detectar fallo de dos o más órganos en el subgrupo “no infeccioso”.

Marcador	ABC	ET	Significación	IC al 95%		Punto de corte	S	E
				Límite inferior	Límite superior			
PCR (mg/dl)	0,769	0,087	0,008	0,599	0,938	0,950	0,888	0,677
PCT (ng/ml)	0,862	0,057	<0,001	0,750	0,974	0,405	0,888	0,769
Pro-ADM (nmol/l)	0,942	0,019	<0,001	0,904	0,980	0,772	0,898	0,913
Pro-ET1 (pmol/l)	0,965	0,013	<0,001	0,939	0,991	87,30	0,939	0,895

Tabla 46. PCT, Pro-ADM y Pro ET1: Área Bajo la Curva ROC, IC al 95 % y punto de corte, S y E para detectar gravedad en el subgrupo “no infeccioso”.

Según los resultados expuestos en la Tabla 46, pro-ADM y pro-ET1 parecen ser los marcadores más adecuados para predecir fracaso de dos o más órganos en los pacientes “no infecciosos” seguidos de la PCT.

6. Discusión

Establecer el pronóstico de un niño críticamente enfermo de forma precoz durante las primeras 24 horas constituye una necesidad asistencial de gran valor. Para ello disponemos actualmente de distintos métodos: por un lado existen herramientas clínicas (los índices pronósticos de mortalidad, los criterios de SRIS y el número de fracaso de órganos) y por otro datos de laboratorio como los marcadores bioquímicos de uso habitual en la práctica clínica (PCR y PCT). En este sentido, han aparecido recientemente nuevos marcadores, entre ellos la pro-ADM y la pro-ET1, que han mostrado resultados prometedores en estudios realizados en adultos ⁽³⁰⁻³⁴⁾.

Conocer el valor de estos parámetros clínicos y bioquímicos proporciona información rápida y eficaz sobre la gravedad del paciente y su probable evolución clínica, así como una orientación de las medidas terapéuticas que se van a precisar durante el ingreso. Por todo ello, se debe valorar globalmente al paciente integrando los parámetros clínicos y analíticos, lo que permitirá realizar una estratificación del riesgo y marcará la conducta a seguir, contribuyendo a mejorar la calidad de la asistencia.

El objetivo principal de nuestro estudio fue analizar el comportamiento de los nuevos marcadores pro-ADM y pro-ET1 en niños críticamente enfermos y su utilidad para detectar a los pacientes más graves. Para clasificar a los pacientes de acuerdo a su nivel de gravedad se utilizaron índices pronósticos de mortalidad previamente validados, el grado de SRIS y el fracaso de órganos. También se analizó el comportamiento de los marcadores en dos subgrupos diagnósticos: “infeccioso” y “no infeccioso” (según la clasificación del SRIS) y la capacidad de los mismos para detectar “infección”.

6.1. Pacientes y metodología.

La UCIP del Hospital Universitario Central de Asturias es una unidad médico-quirúrgica de nivel asistencial II según los criterios de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos ⁽⁷³⁾. La muestra de pacientes de nuestro estudio, tal como se recoge en la Tabla 9, supone una muestra representativa de las diversas patologías que ingresan en la unidad. Los pacientes postoperados supusieron el mayor porcentaje de los ingresos (incluyendo postoperatorio de patología traumatológica, patología abdominal infecciosa y no infecciosa y neurocirugía). Los pacientes con patología respiratoria fueron el segundo grupo (incluyendo crisis asmáticas graves, bronquiolitis, etc) seguido de un tercer grupo de pacientes infecciosos. La UCIP del Hospital Universitario Central de Asturias carece de un grupo importante de pacientes postoperados, como son los niños intervenidos de cirugía cardiaca. Esta importante limitación fue solventada con la colaboración en el estudio de la UCIP del Hospital Universitario Gregorio Marañón, que se ocupó de la inclusión de niños pertenecientes a este subgrupo de pacientes.

En la evolución clínica de un paciente que ingresa en UCIP, el resultado final más grave que podemos encontrar es su fallecimiento. En nuestra muestra de estudio la mortalidad es escasa (5 pacientes fallecidos, correspondiente al 2 % del total), lo que no permite hacer un análisis adecuado de esta situación y supone una limitación del estudio. Por tanto, para cuantificar la gravedad de los pacientes hemos usado los índices pronósticos (PIM-2 y PRISM-III), que han demostrado su utilidad tanto para discriminar gravedad como para predecir mortalidad en los pacientes pediátricos críticos ^(2;3;9). El PIM-2 y una versión previa del PRISM (PRISM-II) habían sido previamente validados en ambas Unidades ^(1;74). Sus limitaciones derivan de que son herramientas estadísticas desarrolladas a partir de datos obtenidos de otras muestras de pacientes que pueden interferirse por factores no controlados, como las propias características de los pacientes o la disponibilidad de recursos ^(7;11;12).

Otro aspecto fundamental que ayuda a definir la situación de gravedad del paciente pediátrico críticamente enfermo es la valoración clínica exhaustiva al ingreso y en su evolución. Su importancia se ha puesto de manifiesto con la definición consensuada de los criterios del SRIS y fracaso de órganos en pediatría, que se han comentado previamente. En estas definiciones se incluyen aspectos clínicos además de analíticos y de respuesta al tratamiento. Establecer el número de órganos que cumplen criterios de fallo es esencial para determinar el grado de SRIS (SRIS, infección, sepsis, sepsis grave o shock séptico) (ver Tabla 2).

6.2. Análisis de la muestra y gravedad.

En nuestro estudio la gravedad se relacionó de forma estadísticamente significativa con el fracaso de órganos pero fue independiente del grado de SRIS. Este hecho que puede resultar llamativo debe ser interpretado con cautela ya que el número de pacientes incluidos en los grupos con SRIS más intenso (sepsis grave y shock séptico) fue bajo.

En cuanto a los aspectos clínicos, en nuestra muestra encontramos diferencias significativas respecto a la gravedad en los siguientes parámetros: edad y peso, frecuencia cardíaca y necesidades de oxígeno (fracción inspirada de oxígeno, FiO_2) al ingreso. Los pacientes más graves tuvieron una mediana de edad menor que los menos graves (19 meses frente a 45 meses) y menos peso (mediana de 11 kg frente a 16 kg), sin encontrarse diferencias respecto al sexo. Este dato parece confirmar los hallazgos de estudios previos, en los que pacientes de menor edad presentaron mayor gravedad según los índices pronósticos ^(1;11;74). Además, los pacientes del grupo con mayor gravedad recibieron una FiO_2 superior al ingreso (40% frente a 21%) y estaban más taquicárdicos (mediana de 154 lpm frente a 125 lpm). En cuanto a este último dato, hemos de considerar que los pacientes más graves eran más pequeños

(mediana de edad de 2 años y medio), lo que hemos de tener en cuenta para interpretar como significativa la elevación de FC (ver Tabla 1). En este caso, para una mediana de edad de 2 años y medio consideraríamos taquicardia una cifra de FC superior a 140 lpm.

La gravedad en las primeras 24 horas de ingreso se valoró mediante los índices pronósticos PIM-2 y PRISM-III. El valor mediano de los mismos fue de 0,9 % (0-86 %) para el PIM-2 y de 3,0 (0-37) en valor absoluto para el PRISM-III y no se encontraron diferencias respecto al sexo de los pacientes. En este estudio consideramos criterio de gravedad pertenecer al cuartil superior de puntuación de ambos índices, lo que implicó en nuestro caso un valor de PIM-2 superior a 2,1% y un PRISM-III de 8 (valor absoluto), como hemos comentado previamente. La cifra mediana de ambos índices en nuestra muestra es muy inferior a esos valores, lo que implica que gran parte de nuestros pacientes pertenecerán al grupo de menor gravedad. Se ha querido ser muy restrictivo en la consideración de “paciente grave”, ya que se precisaba que se cumpliera el criterio de gravedad con ambos índices. Ello asegura que los pacientes realmente graves están incluidos en este grupo, aunque disminuya el número total de pacientes considerados graves, lo que dificulta el análisis estadístico.

De los valores gasométricos analizados, se han encontrado diferencias en el pH y el bicarbonato al ingreso: la mediana de pH fue de 7,35 en los pacientes menos graves frente a un pH de 7,26 en los más graves y el bicarbonato fue de 21,9 mmol/l frente a 16,8 mmol/l, respectivamente. Lógicamente los niños más graves presentaban acidosis metabólica con mayor frecuencia que los menos graves. El lactato también mostró diferencias entre los niños más y menos graves a las 12 horas, con medianas de 0,9 mmol/l y 1,2 mmol/l respectivamente. Sin embargo, no encontramos diferencias en la cifra de lactato al ingreso del paciente. Ello podría ser debido a un menor número de muestras válidas, a dificultades técnicas en la extracción de la muestra al ingreso, a la heterogeneidad de los pacientes y al tratamiento recibido previo al ingreso en UCIP (por ejemplo, en urgencias). En el trabajo realizado por *Jansen y cols.* no se utiliza la

cifra de lactato al ingreso, sino a partir de las 24 horas hasta los 28 días; en este estudio establecieron un periodo precoz (<2,75 días de ingreso) y uno tardío (>2,75 días) y encontraron que en ambos periodos la cifra de lactato superior a 2 mmol/l se asoció con mayor mortalidad y fracaso de órganos (lo último sobre todo en el periodo precoz), y también que el mayor riesgo de mortalidad se produjo en el caso de aumentos de lactato de larga duración ⁽⁷⁵⁾. Por otra parte, en una muestra heterogénea de pacientes ingresados en UCI, los niveles elevados de lactato podrían tener mejor capacidad pronóstica en aquellas enfermedades asociadas con disfunción de la microcirculación y producción de lactato aumentada por ello y no solamente relacionada con la hipoxia tisular, como ocurre en la sepsis grave y el shock séptico ⁽⁷⁶⁾. En otro trabajo publicado por el grupo de *Jansen y cols.* se evaluó el lactato en 394 pacientes de UCI con sepsis comparándolo con aquellos ingresados por hemorragia y otros estados con disminución del transporte de oxígeno. Los investigadores midieron el lactato en sangre al ingreso y el descenso en las siguientes 12 horas y entre las 12 y las 24 horas y lo relacionaron con la mortalidad hospitalaria. Encontraron que, independientemente de la situación hemodinámica, el descenso de lactato en las primeras 24 horas se relacionaba con buena evolución en los pacientes sépticos, pero no en el otro grupo ⁽⁷⁷⁾. Solamente hemos encontrado un trabajo en el que el lactato al ingreso no resultó ser un marcador de mal pronóstico en una cohorte de pacientes adultos ingresados por traumatismo; en este estudio no encontraron relación entre la elevación del lactato y la mortalidad, ni tampoco con la gravedad del traumatismo ⁽⁷⁸⁾. Por otra parte, el lactato tiene su aplicación como marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular, cuyos niveles con frecuencia están elevados en pacientes críticamente enfermos y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad ⁽⁷⁶⁾. Al igual que en nuestro caso, se ha encontrado relación entre la hiperlactacidemia y la mortalidad en pacientes adultos ingresados en cuidados intensivos, tanto al ingreso como en las 24 y 48 horas siguientes. En un estudio en el que se incluyeron adultos con shock séptico, el lactato mostraba una tendencia a aumentar entre el primer y segundo día de

ingreso, lo que parecía ser más útil en cuanto a relación con la mortalidad que la cifra absoluta del mismo y podía aportar ventajas en la estimación del pronóstico de los pacientes junto a otros marcadores analizados ⁽⁷⁹⁾. La elevación del lactato también se ha asociado con una mayor mortalidad en el postoperatorio precoz de niños intervenidos de cirugía cardíaca ^(80;81).

6.3. Análisis del pronóstico en la muestra de estudio.

6.3.1. Parámetros del hemograma: leucocitos y plaquetas.

Leucocitos: No hemos encontrado diferencias al analizar los leucocitos entre los niños más y menos graves en nuestra muestra.

En la conferencia de consenso del 2002 se mantuvo el recuento leucocitario para valorar el SRIS en pediatría ⁽¹⁵⁾. Se conoce que la respuesta del organismo frente a una agresión da lugar a un aumento de los niveles de leucocitos en sangre periférica que intentan controlar la agresión mediante la liberación de distintos mediadores. No obstante esta respuesta es inespecífica y común ante cualquier trauma y no se ha demostrado aumento de los leucocitos a medida que aumenta la intensidad del SRIS ^(27;82).

Plaquetas: Se observó una cifra inferior de plaquetas en los niños más graves en las primeras 24 horas de ingreso.

La plaquetopenia es un hallazgo frecuente en pacientes críticamente enfermos y que se ha relacionado con un aumento de la mortalidad. La mayoría de los estudios se plantean el impacto sobre el pronóstico de cifras inferiores a 150.000-100.000 plaquetas/mm³ ⁽⁸³⁾. No obstante, varios trabajos destacan la importancia pronóstica del descenso relativo de las plaquetas más que del valor absoluto de las mismas en los

días siguientes al ingreso en cuidados intensivos ⁽⁸³⁾. Nosotros no hemos podido analizar este descenso. La cifra de plaquetas forma parte de los datos analíticos recogidos en el índice pronóstico pediátrico PRISM-III, considerando distinta puntuación según el grado de plaquetopenia (para cifras $\leq 200.000/\text{mm}^3$ independientemente de la edad) (ver Anexo 9.4.). Este dato puede establecer cierto sesgo en la valoración de la plaquetopenia al estar incluida en una de las escalas que nos marcaban el criterio de gravedad. No obstante, de forma general, podemos concluir que nuestros resultados apoyan la utilización de la cifra de plaquetas como un marcador de gravedad.

6.3.2. Parámetros analíticos: marcadores.

Como herramienta complementaria se ha recomendado el uso de los marcadores bioquímicos PCT y PCR, como indicadores de la gravedad del SRIS y relacionados con la mortalidad ^(14;30-34;45). Se ha apuntado en varios trabajos que la PCT puede ser superior a la PCR para diagnosticar sepsis ^(35;36;38;84), pronosticar gravedad del SRIS ^(25;27;39) y predecir mortalidad ^(28;29;44).

6.3.2.1. *Proteína C Reactiva:*

La PCR es un reactante de fase aguda, que se eleva en procesos infecciosos bacterianos ^(35;85;86) pero también en otras situaciones como algunas infecciones víricas, enfermedades autoinmunes, postoperatorios, traumatismos y algunos tipos de neoplasias ⁽⁸⁷⁾. Otro aspecto a tener en cuenta es su cinética, ya que hasta 6 horas tras el inicio del estímulo no comienza a elevarse en sangre, lo que dificulta su uso en procesos con pocas horas de evolución ⁽⁸⁸⁾.

- Gravedad:

En nuestra muestra no hemos encontrado diferencias significativas en la cifra mediana de PCR entre los pacientes más y menos graves por lo que no hemos seguido estudiando su capacidad pronóstica en este aspecto. En la literatura existen estudios publicados con resultados diversos respecto a la utilidad de la PCR como marcador pronóstico, y aunque la mayoría no ha podido demostrar una correlación entre las cifras de PCR y la supervivencia de los pacientes ^(43;89-92) como en nuestro caso, existen algunos trabajos en pacientes adultos críticamente enfermos que sí la han encontrado ^(93;94).

Hemos de considerar que la cinética de la PCR puede influir en su menor capacidad para estimar pronóstico de forma precoz. Como ya se ha comentado, su secreción se inicia a las 4-6 horas tras el estímulo y su valor máximo se alcanza entre las 36-50 horas ⁽⁸⁸⁾, por lo que en las primeras 24 horas (cuando se han tomado las muestras para nuestro estudio) aún está aumentando su producción. Tras desaparecer el estímulo, la PCR disminuye rápidamente (su vida media aproximada es de 19 horas) pero en cambio si el estímulo persiste, la PCR se mantendrá elevada durante más tiempo. Se ha determinado que los valores de PCR obtenidos de forma seriada son útiles para monitorizar la evolución del proceso patológico y la respuesta al tratamiento ^(94;95).

- Grado de SRIS y fracaso de órganos:

En nuestro estudio, la PCR muestra un aumento de sus cifras medianas en las primeras 24 horas a medida que aumenta la intensidad del SRIS, excepto en grupo de shock séptico, en el que las cifras de PCR son menores que en la sepsis (p-valor <0,001). Se debe tener en cuenta que la muestra de pacientes con shock séptico es muy escasa. En cambio, al separar los pacientes en “sépticos” y “no sépticos”, la PCR sí mostró cifras significativamente mayores en el “grupo séptico” y se correlacionó significativamente con la PCT. Su área bajo la curva ROC fue de 0,859 para detectar a los individuos “sépticos” en las primeras 24 horas. El punto de corte óptimo para la

PCR fue de 4,375 (sensibilidad de 88,9 % y especificidad de 73,2 %). Existen varios estudios publicados, realizados en pacientes con sepsis, tanto en edad pediátrica como en adultos: nuestros hallazgos ofrecen un valor de área bajo la curva intermedio entre el de *Enguix y cols.* ⁽³⁵⁾ que mostró un valor de área bajo la curva ROC de 0,95 para la PCR en niños y el propuesto por *Luzzani y cols.* en adultos con un valor de área bajo la curva de 0,67 ⁽³⁶⁾. El valor tan alto del área bajo la curva ROC obtenido en el el trabajo de *Enguix y cols.*, realizado también en pacientes de la UCIP del Hospital Universitario Central de Asturias se justifica probablemente porque la muestra de niños no sépticos estaba formada mayoritariamente por niños sanos. Para cualquier marcador es fácil diferenciar a los niños sanos de niños con sepsis, siendo más problemático diferenciar a los niños con SRIS no infeccioso de los niños con sepsis. En un estudio posterior de *Rey y cols.* realizado en la misma UCIP ⁽²⁷⁾, en el que se incluyeron mayoritariamente niños con SRIS no infeccioso en el grupo no séptico, el área bajo la curva ROC obtenida para la PCR fue de 0,75, ligeramente inferior a la encontrada en nuestro trabajo.

En cuanto a los puntos de corte de la PCR para detectar sepsis, no existe consenso en la literatura: se han publicado varios trabajos en niños y adultos en los que se establecen puntos de corte que oscilan entre 2,2 y 10 mg/dl ^(27;35;85;86;96-100). Nuestro estudio ofrece un valor intermedio entre ellos, ligeramente inferior al propuesto en el trabajo antes comentado ⁽²⁷⁾ que establecía como punto de corte para la sepsis un valor de PCR de 5,65 mg/dl, con sensibilidad de 72 % y especificidad de 66 %. La sensibilidad y especificidad obtenidas por nosotros se encuentran en un valor intermedio entre los descritos en los artículos, con valores superiores a las del estudio de *Rey y cols.*, previamente comentado.

Hemos observado que la PCR se eleva significativamente en los individuos que presentaban fracaso de dos o más órganos frente a aquellos en los que se afectaba uno o ninguno. Su área bajo la curva ROC fue de 0,713 para detectar disfunción de varios órganos y su punto de corte óptimo de 3,765 (sensibilidad de 75 % y

especificidad del 65 %). *Lobo y cols.* demostraron que los pacientes con niveles de PCR al ingreso superiores a 10 mg/dl en comparación con aquellos en los que la PCR era inferior a 1 mg/dl tenían mayor incidencia de fracaso respiratorio, renal y hematológico y mayor mortalidad ⁽⁹⁴⁾. Nuestro punto de corte de corte para detectar fracaso de dos o más órganos se encuentra en ese rango de cifras.

6.3.2.2. *Procalcitonina:*

La PCT ha sido utilizada desde hace más de una década como marcador de infección bacteriana sistémica ya que su aumento en sangre se asocia con este tipo de infecciones y menos con infecciones virales, por bacterias intracelulares u hongos en las que puede existir aumento más leve de PCT ^(88;101). Su cinética es más precoz que la de la PCR, comenzando a detectarse en sangre aproximadamente a las 4 horas del estímulo, y alcanza su meseta antes de las 24 horas ^(88;101). Su producción parece estar menos influenciada por la respuesta inflamatoria, ya que sus valores en procesos no infecciosos no son tan elevados como en las infecciones. Sin embargo aún no está aclarada su utilidad en los procesos inflamatorios no infecciosos: en el postoperatorio (particularmente tras cirugía abdominal mayor y cirugía cardiaca) se ha demostrado elevación de la PCT tras el procedimiento ^(42;43;102;103); también se ha objetivado su aumento en pancreatitis ^(88;101), politraumatismos ⁽¹⁰⁴⁾ y quemados ⁽¹⁰¹⁾ y asociado a tumores neuroendocrinos ⁽¹⁰¹⁾. Algunos autores han descrito elevaciones transitorias de la PCT hasta las 12-24 horas tras la cirugía abdominal mayor que después disminuyen hasta niveles normales ⁽¹⁰⁵⁾.

- Gravedad:

En nuestra muestra la PCT presentó cifras significativamente más elevadas en los pacientes más graves. Además, tuvo una buena capacidad para predecir gravedad

(área bajo la curva ROC de 0,842). El punto de corte óptimo estimado fue de 2,05 nmol/l con sensibilidad y especificidad en torno al 80 %.

Existen varios estudios publicados tanto en adultos como en niños, en los que el aumento precoz de los niveles de PCT se ha relacionado con mayor mortalidad (43;82;106-108). *Pëttila y cols.* encontraron en adultos con sospecha de sepsis un área bajo la curva ROC para la PCT a las 24 horas de ingreso de 0,777 para predecir mortalidad, comparable al índice APACHE-II (82). En cambio, en otros trabajos realizados en pacientes adultos no se ha demostrado que el aumento precoz de la PCT se relacione con la mortalidad (33;93).

Si se tiene en cuenta la cinética de los marcadores, la PCT es “más precoz” que la PCR, alcanzando su máximo valor entre las 6-12 horas, por lo que ya puede haber aumentado hasta esa cifra máxima en las primeras 24 horas (88;101). La evolución de los niveles de PCT en los primeros días de ingreso ha demostrado tener implicaciones pronósticas: cifras persistentemente elevadas en sangre se relacionan con mal pronóstico (25-29;31;39;43;44;106;108-110) y a la inversa, la disminución de los niveles de PCT sugieren una evolución favorable (43;108;111).

- Grado de SRIS y fracaso de órganos:

La PCT se elevó en nuestros pacientes a medida que aumentó el grado de SRIS, excepto en el grupo de sepsis grave. Su aumento más importante se observó en los pacientes con shock séptico. Al separar los pacientes en grupo “séptico” y “no séptico” para estudiar el SRIS grave, la PCT mostró una cifra significativamente mayor en el primero. Su capacidad para detectar los pacientes “sépticos” fue la más adecuada respecto al resto de marcadores estudiados, con un área bajo la curva ROC de 0,948. Se estimó un punto de corte óptimo de 1,455 ng/ml que proporcionó una sensibilidad de 94,4 % y una especificidad de 88,5 % para detectar a los niños “sépticos”.

En el SRIS grave (que incluye sepsis, sepsis grave y shock séptico) es donde se han publicado más estudios sobre el comportamiento de la PCT y donde ha demostrado

una mayor utilidad ^(25-27;36;39;84;106;112-114). Nuestros datos coinciden con lo descrito en la literatura, al mostrar que la PCT es un buen marcador para el diagnóstico de sepsis ^(25;36;112;114;115). El área bajo la curva ROC que encontramos en nuestra muestra fue adecuada y bastante similar a la publicada en otros estudios ^(27;35;36;115;116). En comparación con la PCR, se aprecia un mejor rendimiento diagnóstico para la sepsis con una mayor área bajo la curva. Esto concuerda con los datos publicados en distintos trabajos donde se comparan la PCR y la PCT para el diagnóstico de sepsis ^(26;35-38;116;117). El punto de corte de la PCT para detectar a los pacientes “sépticos” es similar al propuesto en el estudio previamente comentado de *Rey y cols.* ⁽²⁷⁾. En él se plantea un valor de PCT de 1,16 ng/ml, que proporciona una sensibilidad de 92 % y una especificidad de 76 % para detectar a los niños sépticos. No obstante, existen estudios publicados previos al de *Rey y cols.* que proponen distintos puntos de corte, que oscilan desde el valor de 0,6 ng/ml obtenido por *Ugarte y cols.* ⁽⁹⁶⁾ en pacientes adultos hasta el de 20 ng/ml obtenido por *Hatherill y cols.* ⁽²⁵⁾ en niños. Esto puede deberse a la heterogeneidad en la metodología de estudio y a las características de los pacientes además de la variabilidad de la propia fisiopatología de la enfermedad ^(86;96). Por ejemplo, algunos trabajos sólo consideran las sepsis meningocócicas donde la elevación de la PCT es mucho mayor, lo que hace aumentar el valor del punto de corte. En nuestro estudio hemos incluido todos los pacientes que ingresan en la UCIP, lo que hace que la aplicación a la práctica clínica diaria de los resultados obtenidos sea fiable y real.

En cuanto al fracaso de órganos, la PCT presentó un área bajo la curva ROC de 0,804 para detectar fallo de varios órganos. El punto de corte para detectar fracaso de dos o más órganos fue 4,12 ng/ml pero proporciona una sensibilidad baja (60,9 %) con una especificidad de 87,5 %. Existe una correlación entre la gravedad del SRIS, el fracaso de órganos y la PCT, como se ha puesto de manifiesto en varios estudios ^(36;40;112;114;115). Además, en el trabajo de *Giamarellos-Bourboulis y cols.* se demostró una relación entre el aumento de la cifra de PCT a las 24 horas y el fracaso de

órganos, con un aumento mayor a medida que existen más órganos afectados ⁽⁴⁰⁾. En otro estudio realizado en pacientes con peritonitis se encontró una relación entre el aumento de PCT en los primeros dos días de postoperatorio con el desarrollo de un síndrome de fracaso multiorgánico y la persistencia de sepsis de origen abdominal pese a tratamiento quirúrgico, con valores de área bajo la curva ROC de 0,84 y 0,76 respectivamente ⁽⁴³⁾, hallazgos que no se demostraron para la PCR. La cifra de área bajo curva ROC encontrada en este estudio es similar a la nuestra, pese a tratarse de pacientes de diferentes características. Dichas diferencias sí se ponen de manifiesto en los puntos de corte estimados; son más altos en el trabajo de *Rau y cols.*: en él una PCT mayor o igual a 13 ng/ml predijo fallo multiorgánico (65 % de sensibilidad y 92 % de especificidad) ⁽⁴³⁾.

6.3.2.3. *Pro-adrenomedulina:*

La adrenomedulina es un péptido producido en el endotelio, y se considera una “hormoquina”: tiene una potente acción vasodilatadora, posee además capacidad de inmunomodulación y propiedades metabólicas y bactericidas ^(47;51;118). El mediador más estable derivado de la ADM (el MR-pro-ADM o pro-ADM) refleja directamente los niveles del péptido activo de forma fiable ⁽¹¹⁹⁾.

- Gravedad:

En nuestra muestra, la pro-ADM en las primeras 24 horas presentó cifras significativamente más elevadas en los pacientes más graves respecto a los menos graves. Este resultado concuerda con los hallazgos de otros estudios como el del *Christ-Crain y cols.* en el que los pacientes no supervivientes tenían una mediana de pro-ADM de 8,5 nmol/l frente a 1,7 nmol/l en los supervivientes ⁽³³⁾. Según nuestros resultados, la pro-ADM presentó una adecuada capacidad para predecir gravedad con

un área bajo la curva ROC de 0,876. El punto de corte óptimo estimado fue de 0,796 nmol/l, con una sensibilidad de 93,3 % y una especificidad de 75,8 %.

En patologías infecciosas como la sepsis y el shock séptico, la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y también en enfermedades cardiovasculares, los niveles de pro-ADM aumentan más en los pacientes más graves ^(31;32;45;53;55;58;61-63;65;120;121). En la sepsis, la pro-ADM se ha correlacionado con el índice pronóstico APACHE-II y ha mostrado una capacidad similar a él para predecir mortalidad ^(33;58;122). En la NAC, la pro-ADM ha demostrado ser superior a otros marcadores como la PCR y la PCT para predecir mortalidad y complicaciones graves y además mejora la capacidad pronóstica de índices como el Pneumonia Severity Index (PSI), el CRB-65 (Confusion, Respiratory Rate, Blood pressure and age over 65 years) y el CURB-65 (Confusion, Uremia, Respiratory Rate, Blood pressure and age over 65 years), proporcionando un margen de seguridad adicional ^(31;121;123).

El aumento de los niveles de pro-ADM al ingreso en pacientes críticamente enfermos se ha asociado a un aumento de la mortalidad a corto plazo en varios estudios ^(33;122). También se ha asociado con la mortalidad a largo plazo en grupos de pacientes con insuficiencia cardiaca tras infarto agudo de miocardio ⁽⁵⁵⁾ y con la mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con NAC ^(31;121). Las áreas bajo la curva ROC para la pro-ADM como detector de mortalidad oscilan entre el 0,67 del estudio de *Schuetz y cols.* ⁽⁴⁵⁾ y el 0,87 de *Wang y cols.* ⁽¹²²⁾, ambos realizados en pacientes adultos críticamente enfermos. Cifras intermedias se encontraron en el trabajo de *Christ-Crain y cols.* en pacientes sépticos ⁽³³⁾, que hallaron un área bajo la curva ROC de 0,81 para la pro-ADM, siendo superior a PCR y PCT con áreas bajo la curva de 0,60 y 0,68 respectivamente ⁽³³⁾. Se han realizado estudios del comportamiento de la pro-ADM en diferentes patologías. En enfermedades cardiovasculares, como el fallo cardiaco agudo tras infarto agudo de miocardio se ha encontrado un área bajo curva ROC para la pro-ADM de 0,81, proponiéndose valores de área bajo la curva ROC para dicho marcador de 0,708 y de 0,730 en la insuficiencia cardiaca descompensada y el fallo

cardíaco agudo respectivamente, para detectar mortalidad a medio y largo plazo ^(32;55;124). En el estudio de *Dhillon y cols.* realizado en pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del ST, se encontró que un valor de pro-ADM superior a 1,11 nmol/l al ingreso se relacionaba con alto riesgo de mortalidad a corto plazo ⁽⁶⁷⁾. En los estudios realizados en pacientes adultos con NAC, el área bajo la curva ROC obtenida para detectar mortalidad a corto plazo oscilaba entre 0,72 y 0,81 ^(31;61;121;123).

En cuanto a los valores de los puntos de corte óptimos, *Christ-Crain y cols.* proponen un punto de corte de pro-ADM de 3,9 nmol/l (sensibilidad 83,3 % y especificidad 87,8 %) para detectar mortalidad en la sepsis ⁽³³⁾. *Klip y cols.* encuentran que el punto de corte de pro-ADM para detectar mortalidad en el fallo cardíaco es de 0,965 nmol/l, con 87,1 % de sensibilidad y 76,5 % de especificidad ⁽⁵⁵⁾. En la NAC los puntos de corte óptimos para pronosticar mortalidad oscilan entre 0,959 (*Krüger y cols.*) y 1,8 nmol/l (*Huang y cols.*) ^(31;61;121). Las áreas bajo la curva son similares a las de nuestro estudio, teniendo en cuenta que en nuestro caso se detectó riesgo de mortalidad según el valor de los índices pronósticos y no supervivencia como en los estudios realizados en adultos. Nuestro punto de corte para pro-ADM es muy inferior (0,796 nmol/l, con una sensibilidad de 93,3 % y una especificidad de 75,8 %), respecto al del trabajo en adultos con sepsis y shock séptico propuesto por *Christ-Crain y cols.* Esto puede ser debido a la distinta metodología de estudio y a las diferentes características de los pacientes incluidos. En nuestro trabajo el punto de corte se establece para diferenciar pacientes por encima del percentil 75 de gravedad y en el de *Christ-Crain y cols.* se establece para diferenciar supervivientes y fallecidos ⁽³³⁾. Solamente hemos encontrado un estudio publicado respecto a la relación de los niveles de pro-ADM con la mortalidad en pediatría: en un trabajo realizado en 40 neonatos sépticos se encontró un aumento significativo de las cifras de pro-ADM en pacientes fallecidos (11,40 nmol/l) respecto a los supervivientes (5,22 nmol/l) ⁽¹²⁵⁾. Las medianas de pro-ADM encontradas en este estudio, deben ser interpretadas con precaución, dado que

existen otros factores que pueden elevar el marcador en este tipo de pacientes como el propio proceso del parto ^(68;69).

- Grado de SRIS y fracaso de órganos:

Los niveles de pro-ADM se elevan en los pacientes a medida que aumenta el grado de SRIS. Las cifras son menores en todos los grupos respecto las obtenidas en pacientes adultos críticamente enfermos, pero el comportamiento es el mismo con una tendencia ascendente a medida que aumenta el grado de SRIS ^(33;45;122) (Tabla 47).

Pro-ADM (nmol/l)	SRIS	Mediana (nosotros) N 254	Mediana (ref. 122) Wang N 51	Mediana (ref. 45) Schuetz N 95	Mediana (ref. 33) Christ-Crain N 101
	SRIS negativo	0,578	-	-	-
SRIS no infeccioso	0,526	0,34	-	1,1	
Infección localizada	0,618	-	-	-	
Sepsis	0,909	2,23	2,6	1,8	
Sepsis grave	1,433	4,57	-	2,3	
Shock séptico	3,448	8,21	8,0	4,5	

Tabla 47. Valores medianos de pro-ADM en los distintos estudios según el grado de SRIS.

Al separar los pacientes en grupo “séptico” y “no séptico” la pro-ADM mostró una cifra mayor en el grupo de pacientes “sépticos”, pero su capacidad para detectar “sepsis” en las primeras 24 horas fue menor a la de la PCT y la PCR, con un área bajo curva ROC de 0,696. Se estimó un punto de corte óptimo de 0,825, con sensibilidad del 58,3 % y especificidad del 72,8 % para detectar a los niños “sépticos”. Estos valores desaconsejan su uso como método diagnóstico para este tipo de pacientes.

Diferentes estímulos (infección, trauma, cirugía...) producen aumento de mediadores inflamatorios, sintetizados por células del sistema inmune y vasculares, lo que da lugar al SRIS. En ese contexto se sintetizan citocinas pro-inflamatorias como el TNF- α y la IL-1 β , que son mediadores del SRIS y potentes estímulos de la síntesis de ADM en las células vasculares, por lo que es posible que la ADM pueda tener su papel en la fisiopatología del proceso. No obstante, y a pesar de que se ha demostrado que la ADM aumenta a medida que lo hace la gravedad del SRIS ^(45;58), aún no se ha demostrado cual es el mecanismo por el que se produce ese aumento. En el estudio realizado por *Ueda y cols.* se encontraron niveles de ADM superiores en el shock séptico que el shock traumático, pero esta diferencia se atribuyó a la posibilidad de un mayor grado de respuesta inflamatoria en el caso del shock séptico ⁽⁵⁸⁾.

Por otra parte, en estudios realizados en adultos se han obtenido cifras muy variables de pro-ADM en la sepsis ^(33;58) y ha observado que su aumento en sangre es moderado en la sepsis, con respecto a la situación de sepsis grave y sobre todo de shock séptico ^(33;45;58;122) (Tabla 47). En el estudio de *Christ-Crain y cols.*, al igual que sucede en nuestros pacientes, el valor mediano de pro-ADM en el SRIS no infeccioso está próximo al obtenido en la sepsis (Tabla 47). En función de los resultados obtenidos por nosotros y que concuerdan con los estudios realizados en adultos, la pro-ADM parece un marcador poco adecuado para detectar pacientes sépticos, siendo superior a ella la PCT.

En cuanto al fracaso de órganos la pro-ADM presenta un área bajo la curva ROC de 0,922. El punto de corte para detectar fracaso de dos o más órganos es 0,771 nmol/l lo que proporciona una elevada sensibilidad (91,2 %) y una especificidad adecuada (85 %). En el estudio de *Ueda y cols.* se encontró correlación entre el aumento de ADM y el mayor valor del índice de fracaso de órganos Multiple organ failure (MOF score), lo que apoya la posible relación de este marcador con la predicción del fracaso de órganos ⁽⁵⁸⁾. Además, es un péptido derivado del endotelio cuya producción aumenta en situaciones de SRIS grave con disregulación del tono vascular ^(45;126;127). Por tanto,

como mediador implicado en ese proceso puede también asociarse a situaciones de fracaso multiorgánico, en las que el flujo sanguíneo sistémico está comprometido por la inestabilidad hemodinámica.

En resumen, la capacidad para detectar pacientes “sépticos” de la pro-ADM es peor que la de la PCT, mientras que su capacidad para detectar gravedad es superior. Nuestros resultados confirman los hallazgos de estudios previos en los que se ha demostrado que la PCT resulta muy útil en la práctica clínica para ayudar al diagnóstico precoz de los pacientes con sepsis ^(25-27;36;39;112;114;115), mientras que la pro-ADM podría ser de ayuda para detectar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad ^(33;45;122). Para profundizar en estos aspectos hemos realizado un análisis de gravedad en los subgrupos “infeccioso” y “no infeccioso” según la clasificación del SRIS donde hemos podido confirmar los diferentes comportamientos de ambos marcadores para detectar gravedad en cada uno de los subgrupos (ver apartado 6.4.1.).

6.3.2.4. *Pro-endotelina 1:*

La endotelina-1 se ha relacionado con la regulación del tono vascular en la sepsis y las situaciones de enfermedad cardiovascular ^(45;46). La producción endotelial de ET-1 se ha implicado en la fisiopatología del SRIS y con su acción intenta mantener una presión arterial suficiente para conservar la homeostasis, la perfusión sistémica y el adecuado flujo a los órganos ^(45;59;128).

Su precursor, la pro-ET1, es más estable y fácil de medir en sangre y se ha encontrado un aumento del mismo a medida que se incrementa el grado de SRIS y en los pacientes que no sobreviven ^(45;59).

- Gravedad:

La pro-ET1 en las primeras 24 horas presentó cifras significativamente más elevadas en los pacientes más graves respecto a los menos graves. *Brauner y cols.* demostraron una asociación entre el aumento de los niveles de pro-ET1 y la mortalidad en pacientes con shock séptico, pero solamente cuando se determinaron a las 6 horas de ingreso, por lo que proponen su utilidad como marcador precoz de mortalidad ⁽⁵⁹⁾. En nuestra muestra la pro-ET1 presentó una buena capacidad para detectar gravedad según los índices pronósticos de mortalidad con un área bajo la curva ROC de 0,860. El punto de corte óptimo estimado fue de 122,90 pmol/l, con una sensibilidad de 77,4% y una especificidad de 84,1%.

Por el contrario, en varios estudios realizados en adultos no se han encontrado diferencias significativas en los niveles de pro-ET1 según la mortalidad de los pacientes a corto plazo: tal es el caso del trabajo de *Schuetz y cols.* realizado en 95 pacientes críticamente enfermos y el de *Guignant y cols.*, en el que se incluyeron 99 pacientes con shock séptico ^(45;129). En cambio, sí se ha encontrado que la pro-ET1 predice mortalidad a los 12 meses en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y además el nivel de pro-ET1 se ha relacionado con la gravedad de la enfermedad ⁽⁶⁶⁾. En pacientes con fallo cardiaco crónico se relacionó el aumento de ET-1 con mortalidad y morbilidad a los 23 meses de seguimiento y se apuntó a la mejoría de otro marcador (BNP o brain natriuretic peptide) al añadir la ET-1 para predecir mal pronóstico ⁽¹³⁰⁾.

Nuestro valor de área bajo la curva ROC fue superior al de los estudios comentados previamente para predecir mortalidad a corto plazo: *Schuetz y cols.* encontraron un área bajo la curva ROC de 0,49 para la pro-ET1 al ingreso, que aumentó hasta 0,73 al analizar el cociente Pro-ET1/Pro-ADM (en cuyo caso su utilidad para predecir mortalidad fue comparable al índice APACHE-II) ⁽⁴⁵⁾ y *Guignant y cols.* presentaron un área bajo curva ROC de pro-ET1 de 0,635 en las primeras 48 horas tras iniciarse el shock séptico y estimaron el punto de corte óptimo en 135 pmol/l, que proporcionaba

una sensibilidad de 52% y una especificidad de 72% para detectar mortalidad ⁽¹²⁹⁾ (un punto de corte similar al encontrado por nosotros, pero con menor sensibilidad y especificidad).

- Grado de SRIS y fallo de órganos:

La pro-ET1 presentó valores similares en el SRIS negativo y los grupos de sepsis y sepsis grave, mostrando un incremento mayor en el estadio de shock séptico. Al separar los pacientes en grupo “séptico” y “no séptico” la pro-ET1 no mostró una cifra diferente en el grupo de pacientes sépticos. Por tanto, este marcador no resulta útil en la práctica clínica para ayudar a diferenciar pacientes sépticos y no sépticos.

En la Tabla 48 se presentan los valores medianos de nuestro estudio comparándolos con los del estudio de *Schuetz y cols.* En este trabajo se describe aumento de la pro-ET1 a medida que aumenta la gravedad de SRIS, separando los pacientes en tres grupos, y en su caso, las diferencias que encontraron fueron significativas, aunque se debe tener en cuenta que no han incluido pacientes con SRIS negativo.

Pro-ET1 (pmol/l)	SRIS	Mediana (nosotros) N 254	Mediana (ref. 45) Schuetz N 95
	SRIS negativo	88,295	
SRIS no infeccioso	54,940	23,1	
Infección localizada	68,200	-	
Sepsis	80,335	64,3	
Sepsis grave	92,800	-	
Shock séptico	145,197	131,6	

Tabla 48. Mediana de pro-ET1 en los estudios según el grado de SRIS.

En la sepsis, los microorganismos que alcanzan el torrente sanguíneo pueden liberar sus toxinas, lo que resulta en la activación de la cascada inflamatoria. Se conoce el papel fundamental de varias sustancias vasoactivas que provocan una disregulación del endotelio y como consecuencia de ello, el colapso circulatorio y la pérdida de la homeostasis microvascular ^(126;127). Se ha sugerido que tanto la ADM como la ET1 son dos mediadores esenciales en este proceso de regulación del tono vascular. Mientras la ADM, como ya se ha comentado, produce vasodilatación e hipotensión, la ET-1 ejerce una acción vasoconstrictora potente, que trata de contrarrestar el efecto vasodilatador y mantener la presión sanguínea suficiente y el aporte de flujo a los órganos ⁽¹²⁸⁾.

En cuanto la detección de fracaso de varios órganos, la pro-ET1 presentó un área bajo la curva ROC de 0,915. El punto de corte de pro-ET1 para detectar fracaso de dos o más órganos fue de 80,57 pmol/l lo que proporcionó una elevada sensibilidad (89,9 %) y una especificidad adecuada (77,3 %). En este sentido, ya se ha comentado que la ET-1 se produce en situaciones de disregulación endotelial que tienen lugar en el SRIS grave ^(45;46;128), por ello su producción puede aumentar en las situaciones de fracaso multiorgánico.

6.4. Análisis del pronóstico en subgrupos de pacientes.

6.4.1. Grupo de “SRIS infeccioso” versus “no infeccioso”.

Al separar los pacientes en los grupos “no infeccioso” (incluyendo SRIS negativo y SRIS no infeccioso) e “infeccioso” (incluyendo infección localizada, sepsis, sepsis grave y shock séptico), no se encontraron diferencias significativas entre los subgrupos para el criterio gravedad ni para el fracaso de dos o más órganos.

Tras analizar el comportamiento de los marcadores según esa clasificación no se encontraron diferencias en las cifras de pro-ET1, pero sí en la PCR, PCT y pro-ADM.

En función del valor de las curvas ROC, resultan de más utilidad la PCT y la PCR a la hora de detectar SRIS con infección (área bajo curva ROC para ambas de 0,811) que la pro-ADM, que no presenta un valor de área bajo curva aceptable (0,606). En cuanto a los puntos de corte óptimos los valores fueron de 0,925 ng/ml para la PCT y 2,82 mg/dl para la PCR. La PCT resultó ser el marcador más específico para SRIS “infeccioso”. La PCR fue mucho menos específica (40,9 %) para detectar SRIS “infeccioso”.

Tanto la PCR como la PCT han demostrado su capacidad para descartar la presencia de un SRIS (“infeccioso” o “no infeccioso”) en niños ⁽¹³¹⁻¹³³⁾. La dificultad se plantea a la hora de diferenciar el SRIS “no infeccioso” del SRIS “infeccioso” o sepsis en el grupo heterogéneo de pacientes que puede ingresar en una UCIP, incluyendo politraumatismos, postoperatorios más o menos complejos, etc, como ocurre en nuestra muestra. Varios estudios han valorado la utilidad de la PCR en los distintos tipos de SRIS con resultados contradictorios. *Berniost y cols.* ⁽¹¹⁷⁾ y *Mimoz y cols.* ⁽¹³⁴⁾ valoraron su comportamiento en pacientes politraumatizados y concluyeron que la PCR no es un buen marcador de infección en estos pacientes. Por el contrario, *Miller y cols.* demostraron que valores de PCR superiores a 17 mg/dl a partir del cuarto día en pacientes con SRIS, son sugestivos de infección ⁽¹³⁵⁾. Por otra parte, en los postoperatorios de cirugía cardíaca infantil, se ha descrito una elevación de la PCR durante los tres primeros días del postoperatorio con normalización posterior ⁽³⁹⁾. *Sierra y cols.* en un estudio realizado en adultos con SRIS, mostraron valores más elevados de PCR en los pacientes con SRIS complicados con infección frente a los SRIS sin complicación infecciosa ⁽¹³⁶⁾. En nuestro estudio, la mediana de la PCR en el grupo de SRIS “no infeccioso” y SRIS negativo fue inferior al encontrado en los pacientes con SRIS “infeccioso”, por lo que consideramos que, teniendo en cuenta la posible

elevación inicial, unos valores demasiado altos de PCR en pacientes con SRIS, podrían sugerir algún tipo de complicación infecciosa.

También hay estudios en la literatura sobre el comportamiento de la PCT en los distintos tipos de SRIS no infeccioso en función de su etiología. *Meisner y cols.* demostraron un aumento de los valores de PCT en los postoperatorios abdominales y de cirugía cardiorádica, siendo mayor en la cirugía abdominal más agresiva. En su trabajo, niveles de PCT inferiores a 2 ng/ml en el postoperatorio inmediato, raramente se asociaron con complicaciones ⁽¹⁰²⁾. Otros autores han demostrado su elevación en postoperatorios de cirugía cardíaca, en relación con la agresividad de la misma, e incluso la califican como marcador pronóstico ^(103;137). *Celebi y cols.* demostraron un aumento de PCT en el postoperatorio de cirugía cardíaca en niños y encontraron que niveles muy altos, la persistencia de los mismos o un segundo pico de niveles en la evolución se relacionaban con complicaciones infecciosas ⁽¹⁰³⁾. En los politraumatizados también se ha demostrado una elevación transitoria de la PCT en los primeros días, de acuerdo a la gravedad del trauma ⁽¹⁰⁴⁾. Al igual que en el caso de la PCR, hemos de tener en cuenta una posible elevación inicial de la PCT, pero cifras muy elevadas deben hacernos sospechar una posible complicación infecciosa.

En ocasiones solamente los resultados de los estudios bacteriológicos permiten diferenciar una sepsis de un SRIS no infeccioso. Esto explica el interés de disponer de un marcador temprano y específico de sepsis, que apoye y permita iniciar un tratamiento antibacteriano precoz cuanto es necesario. En nuestro estudio, el marcador más apropiado para diagnosticar sepsis fue la PCT. Ya hemos comentado los estudios publicados sobre los marcadores y su comportamiento en la sepsis con anterioridad (ver apartado 6.3.2.). La detección de niños con “infección localizada” es trascendente para diferenciarlos de aquellos pacientes con SRIS negativo o no infeccioso e iniciar un tratamiento antibiótico solamente en los casos en que sea necesario, pero la implicación en el pronóstico no es tan importante como detectar a los pacientes con sepsis de forma precoz ya que este grupo tiene mayor morbi-

mortalidad y no es aceptable retrasar su diagnóstico y tratamiento. Existen varios estudios sobre la utilidad de la PCT en diferentes tipos de infección localizada (meningitis, neumonía, infección de orina, etc.) en pacientes pediátricos ⁽¹⁰¹⁾. En nuestro trabajo no hemos analizado los datos en los distintos tipos de infecciones dada la escasez de pacientes que resultaba al fragmentar la muestra.

6.4.1.1. *Estudio de la gravedad en los subgrupos de SRIS “infeccioso” y “no infeccioso”.*

Al analizar la gravedad en el SRIS “infeccioso” encontramos que la pro-ADM presentaba la mejor capacidad para detectar a los niños graves, seguido de la pro-ET1 y por último de la PCT. Los puntos de corte óptimos fueron 0,796 nmol/l para la pro-ADM, 122,0 pmol/l para la pro-ET1 y 2,05 ng/ml para la PCT. Según nuestros resultados, la pro-ADM fue el mejor marcador para detectar los niños graves del subgrupo “infeccioso” del SRIS, y mostró una buena sensibilidad para detectarlos, pero con una especificidad limitada. La pro-ET1 también presentó buena capacidad para predecir gravedad en este subgrupo con especificidad superior a la de la pro-ADM. La PCT presentó el menor valor de área bajo la curva para detectar gravedad en niños con SRIS “infeccioso”.

Al estudiar la gravedad en el subgrupo de SRIS “no infeccioso” la PCT fue el mejor marcador pronóstico, seguido de la pro-ET1 y la pro-ADM. Según los valores de los puntos de corte obtenidos en el subgrupo “no infeccioso”, el parámetro que mostró mayor capacidad para predecir gravedad fue la PCT, seguido de pro-ET1 y pro-ADM.

Al comparar los datos en individuos con SRIS “infeccioso” y “no infeccioso” encontramos que la pro-ADM parece ser el marcador que detecta mejor la gravedad, independientemente de que el SRIS sea “infeccioso” o “no infeccioso”, mientras que la PCT parece ser un marcador más adecuado para detectar gravedad en los individuos

“no infecciosos”. Esto puede explicarse porque la elevación de PCT en este subgrupo de pacientes sin infección se produce debido a su situación de gravedad y no por el componente infeccioso asociado. Las diferencias encontradas para la PCT fueron estadísticamente significativas, mientras que no encontramos diferencias para la pro-ADM ni para la pro-ET1.

6.4.1.2. Estudio del fracaso de órganos en los subgrupos de SRIS “infeccioso” y “no infeccioso”.

Al analizar el fracaso de dos o más órganos y la gravedad se encontraron diferencias significativas en los dos subgrupos, es decir, la gravedad como parece lógico se asocia con el fallo de varios órganos.

En el subgrupo de SRIS “infeccioso”, los valores medianos de todos los marcadores excepto para la PCR estaban más elevados en el grupo de fracaso de dos o más órganos.

Al estudiar las curvas ROC, observamos que la pro-ADM fue el mejor marcador para detectar fallo de dos o más órganos en el SRIS “infeccioso”, seguido de la pro-ET1 y por último la PCT. La pro-ADM parece ser un marcador con buena capacidad para detectar fallo de dos o más órganos con el punto de corte óptimo, seguido de la pro-ET1. La PCT mostró menor sensibilidad que el resto de los marcadores para detectar a los niños con SRIS “infeccioso” y riesgo de fracaso multiorgánico, con especificidad menor que la pro-ADM pero superior a la pro-ET1.

En el subgrupo de SRIS “no infeccioso” las diferencias fueron estadísticamente significativas para todos los marcadores. Al estudiar la capacidad para pronosticar fallo de dos o más órganos, encontramos que la mayor capacidad predictiva la mostraron la pro-ET1, seguida por la pro-ADM y la PCT. El marcador más sensible para detectar

fallo de dos o más órganos en el grupo de SRIS “no infeccioso” con el punto de corte escogido fue la pro-ET1 y el más específico la pro-ADM.

6.5. Aplicación práctica de pro-ADM y pro-ET1 para estimar pronóstico.

El diagnóstico precoz y adecuado y la evaluación de los riesgos es fundamental para optimizar el tratamiento y hacer el seguimiento de los pacientes más graves. Para ello, es esencial en la práctica clínica diaria, disponer de herramientas accesibles y rápidas que permitan al médico hacer una valoración de la gravedad del paciente lo más precisa posible.

Gravedad o riesgo de mortalidad: Como ya hemos comentado, los índices pronósticos de mortalidad validados para pacientes pediátricos (PIM-2 y PRISM-III) tienen sus limitaciones. Además el PRISM-III tiene cierto grado de complejidad para su aplicación en la práctica. Por lo tanto disponer de marcadores que complementen la información proporcionada por los índices es una importante ventaja para el clínico. En nuestra muestra, la pro-ADM fue el marcador con mayor capacidad pronóstica para detectar gravedad y el que proporcionó mayor sensibilidad para detectar a los pacientes de más riesgo. También pueden resultar de utilidad la pro-ET1 y la PCT, teniendo en cuenta que el punto de corte estimado de la PCT ofrece mayor sensibilidad que la pro-ET1 para detectar a los individuos más graves.

Al estudiar los subgrupos del SRIS encontramos que la pro-ADM fue el marcador con mayor capacidad para predecir gravedad y también el más sensible en el SRIS “infeccioso”, mientras que la PCT fue el marcador con mayor capacidad para predecir gravedad y el más sensible en el SRIS “no infeccioso”.

Grado de SRIS: Además de evaluar la gravedad, otro punto esencial y dificultoso a veces en el manejo de los pacientes, es diferenciar precozmente el tipo de SRIS que presenta: infeccioso o no infeccioso. El desarrollo del SRIS y su progresión resulta en ocasiones de la evolución de una infección localizada (en el caso de la sepsis) o de otro tipo de estímulo (trauma, cirugía, etc) en el SRIS no infeccioso. La gravedad de la enfermedad influye en el consumo de recursos médicos e incluso afecta al tipo de tratamiento y a la elección de los antibióticos en el caso del SRIS infeccioso ⁽³⁰⁾. En este aspecto el marcador que demostró mayor capacidad diagnóstica en nuestra muestra para detectar sepsis fue la PCT. La PCR también puede ser útil, pero el punto de corte estimado proporciona menor sensibilidad que la PCT para detectar a los pacientes sépticos.

En la valoración inicial de un paciente con SRIS hemos de tener en cuenta que elevaciones importantes de los reactantes de fase aguda deben hacernos pensar en una posible complicación infecciosa, teniendo en consideración su probable elevación transitoria tras la agresión (cirugía, trauma,...). Para ver la evolución del paciente, resulta de interés la monitorización de la PCR y la PCT.

Fracaso de órganos: La detección precoz de los pacientes que tienen riesgo de presentar fracaso de varios órganos también aportará información relevante al clínico en cuanto al manejo de ese enfermo. El marcador con mayor capacidad pronóstica y más sensible fue la pro-ADM, aunque la pro-ET1 también podría resultar útil. La PCT presentó menor sensibilidad con el punto de corte estimado para detectar fracaso de dos o más órganos y la capacidad pronóstica de la PCR resultó limitada en nuestra muestra.

Cuando se estudiaron los subgrupos del SRIS los péptidos derivados del endotelio superaron a los reactantes de fase aguda para la detección del fracaso de varios órganos. En el SRIS "infeccioso" la pro-ADM presentó mayor área bajo la curva, pero con una sensibilidad limitada, siendo superior la de la pro-ET1, que también mostró

una buena capacidad pronóstica. En el SRIS “no infeccioso”, pro-ADM y pro-ET1 se comportaron de forma muy similar para predecir el fracaso de varios órganos.

Según nuestros hallazgos, sería razonable plantear la introducción de estos nuevos marcadores para estimar pronóstico en los pacientes pediátricos críticos, aunque se necesita realizar estudios más amplios para establecerlo y buscar puntos de corte óptimos en cada contexto clínico. Planteamos la utilización de la pro-ADM para detectar gravedad en los pacientes “infecciosos”, en los que la PCT resulta menos eficaz, mientras que en el caso de los “no infecciosos” sería suficiente con la PCT.

6.6. Limitaciones del estudio.

Nuestra muestra está constituida por pacientes ingresados en la UCIP del Hospital Universitario Central de Asturias además de los niños intervenidos de cirugía cardíaca ingresados en la UCIP del Hospital Universitario Gregorio Marañón. Pese a ser una muestra real y representativa, su mortalidad es muy escasa, lo que no permite hacer un análisis de la supervivencia. Por ello hemos analizado la gravedad según el valor de los índices pronósticos, que a pesar de ser herramientas validadas, tienen su limitación como instrumento estadístico derivado de datos recogidos en poblaciones distintas.

Para realizar el estudio del pronóstico en las primeras 24 horas de ingreso, recogimos las muestras para la determinación de los nuevos marcadores en ese periodo de tiempo coincidiendo con la realización de una analítica del paciente a criterio del médico responsable. En el caso de que tuviésemos varias muestras de un mismo paciente, seleccionamos el valor más alto de los marcadores para hacer el análisis. Esta metodología es válida para los objetivos de nuestro estudio, no obstante, no permite examinar la cinética de los nuevos marcadores.

Por otra parte, los niveles de la pro-ADM y la pro-ET1 deben aplicarse en el contexto de un manejo clínico cuidadoso. El aumento de los mismos en el paciente grave puede ser interferido por el uso de fármacos utilizados en su tratamiento; por ejemplo, se ha observado que los corticoides pueden interferir en los niveles de pro-ADM ⁽¹³⁸⁾. No obstante, en nuestra muestra no se observaron diferencias en la cifra de pro-ADM en función de que los pacientes hubieran recibido tratamiento con corticoides sistémicos o no, y tampoco se encontraron diferencias en dichos niveles al analizar por separado los pacientes menos graves y más graves según recibiesen o no tratamiento con corticoides. Además, otras situaciones del paciente o la presencia de una enfermedad de base, también pueden interferir en los niveles sanguíneos de los nuevos marcadores de forma aún no bien establecida, sobre todo en niños. En este sentido, un estudio realizado en adultos sanos demostró que la edad, el índice de masa corporal y la función renal influyen en los niveles sanguíneos de pro-ADM ⁽¹³⁹⁾. En pediatría existen estudios en neonatos que sugieren que el propio proceso del parto puede suponer un estímulo para la producción y aumento de los niveles en sangre de pro-ADM y pro-ET1 ^(68;69), lo que habría que tener en consideración a la hora de interpretar sus valores en los distintos grados de SRIS y también de valorar pronóstico. Por último, en los estudios sobre nuevos marcadores pronósticos, otra limitación a tener en cuenta es la complejidad de cada patología, lo cual contribuye a que el uso de un único marcador para estimar pronóstico no sea suficiente. En este sentido, la determinación de varios marcadores que reflejen distintos mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad puede ser importante. De ahí el interés de los péptidos derivados del endotelio como posibles candidatos a un “panel multi-marcador” ya que pueden ayudar a mejorar la toma de decisiones y optimizar los datos obtenidos con el examen clínico y con marcadores como los reactantes de fase aguda, disponibles actualmente de rutina.

7. Conclusiones

- 7.1. La pro-ADM es el marcador pronóstico con capacidad diagnóstica y sensibilidad más elevadas para detectar gravedad en las primeras 24 horas de ingreso en UCIP.
- 7.2. La PCT es el marcador con mayor capacidad para detectar pacientes sépticos (sepsis, sepsis grave y shock séptico) en las primeras 24 horas de ingreso en UCIP.
- 7.3. La pro-ADM y la pro-ET1 no son marcadores adecuados para diagnosticar pacientes sépticos.
- 7.4. La pro-ADM es el marcador con mayor capacidad pronóstica y el más sensible para detectar fracaso de varios órganos.
- 7.5. En los subgrupos del SRIS los nuevos marcadores muestran capacidad adecuada para detectar fracaso de órganos. En el SRIS “infeccioso” la pro-ADM presenta sensibilidad limitada con el punto de corte estimado, siendo mucho mayor la de la pro-ET1, mientras en el SRIS “no infeccioso” la sensibilidad obtenida con el punto de corte de la pro-ET1 es solo ligeramente superior a la pro-ADM.
- 7.6. Es razonable plantear la introducción de la pro-ADM y la pro-ET1 para estimar pronóstico en los pacientes pediátricos críticos, aunque se necesitan estudios más amplios para buscar los puntos de corte óptimos en cada contexto clínico.
- 7.7. La pro-ADM resulta especialmente útil para detectar gravedad en los pacientes con SRIS “infeccioso”, en los que la alternativa de utilizar la PCT va a resultar menos adecuada.
- 7.8. En el caso del SRIS “no infeccioso” la PCT presenta un comportamiento adecuado como marcador de gravedad por lo que no resultaría necesario utilizar la pro-ADM en este subgrupo.

8. Bibliografía

- (1) Prieto ES, Lopez-Herce CJ, Rey GC, Medina VA, Concha TA, Martinez CP. Prognostic indexes of mortality in pediatric intensive care units. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66: 345-50.
- (2) Marcin JP, Pollack MM. Review of the methodologies and applications of scoring systems in neonatal and pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med* 2000; 1:20-7.
- (3) Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med* 1996; 24:743-52.
- (4) Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K. Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med* 1997; 23:201-7.
- (5) Gemke RJ, van VJ. Scoring systems in pediatric intensive care: PRISM III versus PIM. *Intensive Care Med* 2002; 28:204-7.
- (6) Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med* 2003; 29:278-85.
- (7) Pearson GA, Stickley J, Shann F. Calibration of the paediatric index of mortality in UK paediatric intensive care units. *Arch Dis Child* 2001; 84:125-8.
- (8) Tibby SM, Taylor D, Festa M, Hanna S, Hatherill M, Jones G, et al. A comparison of three scoring systems for mortality risk among retrieved intensive care patients. *Arch Dis Child* 2002; 87:421-5.
- (9) Slater A, Shann F. The suitability of the Pediatric Index of Mortality (PIM), PIM2, the Pediatric Risk of Mortality (PRISM), and PRISM III for monitoring the quality of pediatric intensive care in Australia and New Zealand. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:447-54.
- (10) Garcia PC, Piva JP. Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2)--A prognostic tool for developing countries: Easy, efficient, and free! *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:77-8.

- (11) Eulmesekian PG, Perez A, Minces PG, Ferrero H. Validation of pediatric index of mortality 2 (PIM2) in a single pediatric intensive care unit of Argentina. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:54-7.
- (12) Wells M, Riera-Fanego JF, Luyt DK, Dance M, Lipman J. Poor discriminatory performance of the Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score in a South African intensive care unit. *Crit Care Med* 1996; 24:1507-13.
- (13) Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1992; 20:724-6.
- (14) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29:530-8.
- (15) Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8.
- (16) Johns Hopkins: The Harriet Lane Handbook: A manual for Pediatric House Officers. 16^a ed. St.Louis, MO: Mosby; 2002.
- (17) Nelson Textbook of Pediatrics. 16^a ed. Philadelphia, PA: Harcourt Brace; 2000.
- (18) Parker MM. Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in septic shock. *New Horiz* 1998; 6:130-8.
- (19) Rudolph`s Pediatrics. 21^a ed. New York: McGraw-Hill; 2002.
- (20) Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bogel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1999; 27:1814-8.
- (21) Pinsky MR. Dysregulation of the immune response in severe sepsis. *Am J Med Sci* 2004; 328:220-9.
- (22) Takala A, Nupponen I, Kylanpaa-Back ML, Repo H. Markers of inflammation in sepsis. *Ann Med* 2002; 34:614-23.

- (23) Evans TW, Smithies M. ABC of intensive care: organ dysfunction. *BMJ* 1999; 318:1606-9.
- (24) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-74.
- (25) Hatherill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2591-4.
- (26) Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004; 8:R234-R242.
- (27) Rey C, Los AM, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med* 2007; 33:477-84.
- (28) Dahaba AA, Hagara B, Fall A, Rehak PH, List WF, Metzler H. Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *Br J Anaesth* 2006; 97:503-8.
- (29) Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006; 34:2596-602.
- (30) Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13:578-85.
- (31) Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Muller C, Bingisser R, Harbarth S, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Crit Care* 2006; 10:R96.
- (32) Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler NG, et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to

predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail* 2007; 13:42-9.

- (33) Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Muller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care* 2005; 9:R816-R824.
- (34) Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med* 2010; 8:34.
- (35) Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Dieguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2001; 27:211-5.
- (36) Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:1737-41.
- (37) Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, Vincent F, Chouahi I, Hamza L, et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:102-7.
- (38) Simon L, Saint-Louis P, Amre DK, Lacroix J, Gauvin F. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:407-13.
- (39) Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Junior RR, Carcillo JA, Leone C, et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child* 2006; 91:117-20.
- (40) Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, Scarpa N, Koratzanis G, Thomopoulos G, et al. Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? *Intensive Care Med* 2002; 28:1351-6.
- (41) Schneider CP, Yilmaz Y, Kleespies A, Jauch KW, Hartl WH. Accuracy of procalcitonin for outcome prediction in unselected postoperative critically ill patients. *Shock* 2009; 31:568-73.

- (42) Fritz HG, Brandes H, Bredle DL, Bitterlich A, Vollandt R, Specht M, et al. Post-operative hypoalbuminaemia and procalcitonin elevation for prediction of outcome in cardiopulmonary bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:1276-83.
- (43) Rau BM, Frigerio I, Buchler MW, Wegscheider K, Bassi C, Puolakkainen PA, et al. Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study. *Arch Surg* 2007; 142:134-42.
- (44) Los Arcos M, Rey C, Concha A, Medina A, Prieto B. Acute-phase reactants after paediatric cardiac arrest. Procalcitonin as marker of immediate outcome. *BMC Pediatr* 2008; 8:18.
- (45) Schuetz P, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Bergmann A, Muller B. Circulating precursor levels of endothelin-1 and adrenomedullin, two endothelium-derived, counteracting substances, in sepsis. *Endothelium* 2007; 14:345-51.
- (46) Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995; 333:356-63.
- (47) Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev* 2000; 21:138-67.
- (48) Landry DW, Oliver JA. Insights into shock. *Sci Am* 2004; 290:36-41.
- (49) Tschaikowsky K, Sagner S, Lehnert N, Kaul M, Ritter J. Endothelin in septic patients: effects on cardiovascular and renal function and its relationship to proinflammatory cytokines. *Crit Care Med* 2000; 28:1854-60.
- (50) Shah R. Endothelins in health and disease. *Eur J Intern Med* 2007; 18:272-82.
- (51) Eto T. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides. *Peptides* 2001; 22:1693-711.
- (52) Fowler DE, Yang S, Zhou M, Chaudry IH, Simms HH, Wang P. Adrenomedullin and adrenomedullin binding protein-1: their role in the septic response. *J Surg Res* 2003; 109:175-81.

- (53) Michels M, Djamiatun K, Faradz SM, Koenders MM, de MQ, van d, V. High plasma mid-regional pro-adrenomedullin levels in children with severe dengue virus infections. *J Clin Virol* 2011; 50:8-12.
- (54) Yanavitski M, Givertz MM. Novel Biomarkers in Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2011.
- (55) Klip IT, Voors AA, Anker SD, Hillege HL, Struck J, Squire I, et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction. *Heart* 2011; 97:892-8.
- (56) Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem* 2005; 51:1823-9.
- (57) Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Immunoluminometric assay for measurement of the C-terminal endothelin-1 precursor fragment in human plasma. *Clin Chem* 2006; 52:1144-51.
- (58) Ueda S, Nishio K, Minamino N, Kubo A, Akai Y, Kangawa K, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:132-6.
- (59) Brauner JS, Rohde LE, Clausell N. Circulating endothelin-1 and tumor necrosis factor-alpha: early predictors of mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26:305-13.
- (60) Guignant C, Voirin N, Venet F, Poitevin F, Malcus C, Bohe J, et al. Assessment of pro-vasopressin and pro-adrenomedullin as predictors of 28-day mortality in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2009; 35:1859-67.
- (61) Huang DT, Angus DC, Kellum JA, Pugh NA, Weissfeld LA, Struck J, et al. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest* 2009; 136:823-31.
- (62) Blasi F, Stolz D, Piffer F. Biomarkers in lower respiratory tract infections. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23:501-7.

- (63) Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Miedinger D, Leuppi J, Muller C, et al. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest* 2008; 134:263-72.
- (64) Guertler C, Wirz B, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B, Schuetz P. Inflammatory responses predict long-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 37:1439-46.
- (65) Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Struck J, Adlbrecht C, Gouya G, et al. Prognostic value of emerging neurohormones in chronic heart failure during optimization of heart failure-specific therapy. *Clin Chem* 2010; 56:121-6.
- (66) Jankowska EA, Filippatos GS, von HS, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Ciccoira M, et al. Identification of chronic heart failure patients with a high 12-month mortality risk using biomarkers including plasma C-terminal pro-endothelin-1. *PLoS One* 2011; 6:e14506.
- (67) Dhillon OS, Khan SQ, Narayan HK, Ng KH, Struck J, Quinn PA, et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin levels taken on admission and discharge in non-ST-elevation myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:125-33.
- (68) Miguel D, Prieto B, Costa M, Coto D, Alvarez FV. Cord blood plasma reference intervals for potential sepsis markers: Pro-adrenomedullin, pro-endothelin and pro-atrial natriuretic peptide. *Clin Biochem* 2011; 44:337-41.
- (69) Koch L, Dabek MT, Frommhold D, Poeschl J. Stable Precursor Fragments of Vasoactive Peptides in Umbilical Cord Blood of Term and Preterm Infants. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 234-9.
- (70) Letzner J, Berger F, Schwabe S, Benzing J, Morgenthaler NG, Bucher HU, et al. Plasma C-Terminal Pro-Endothelin-1 and the Natriuretic Pro-Peptides NT-proBNP and MR-proANP in Very Preterm Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Neonatology* 2011; 101:116-24.
- (71) Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biom J* 2005; 47:458-72.

- (72) Martínez-Cambor P, Carleos C, Corral N. Powerful nonparametric statistics to compare k independent ROC curves. *Journal of applied statistics* 2011;38:1317-32.
- (73) Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP). Distribución y regionalización de la asistencia intensiva pediátrica en España. Informe técnico nº3. Majalahonda (Madrid); 2003:21-63.
- (74) Prieto Espuñes S. Índices pronósticos de mortalidad en niños críticamente enfermos. Tesis Doctoral. Universidad de Oviedo; 2005.
- (75) Jansen TC, van BJ, Woodward R, Mulder PG, Bakker J. Association between blood lactate levels, Sequential Organ Failure Assessment subscores, and 28-day mortality during early and late intensive care unit stay: a retrospective observational study. *Crit Care Med* 2009; 37:2369-74.
- (76) Okorie ON, Dellinger P. Lactate: biomarker and potential therapeutic target. *Crit Care Clin* 2011; 27:299-326.
- (77) Jansen TC, van BJ, Mulder PG, Lima AP, van der HB, Rommes JH, et al. Prognostic value of blood lactate levels: does the clinical diagnosis at admission matter? *J Trauma* 2009; 66:377-85.
- (78) Pal JD, Victorino GP, Twomey P, Liu TH, Bullard MK, Harken AH. Admission serum lactate levels do not predict mortality in the acutely injured patient. *J Trauma* 2006; 60:583-7.
- (79) Phua J, Koay ES, Lee KH. Lactate, procalcitonin, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide versus cytokine measurements and clinical severity scores for prognostication in septic shock. *Shock* 2008; 29:328-33.
- (80) Basaran M, Sever K, Kafali E, Ugurlucan M, Sayin OA, Tansel T, et al. Serum lactate level has prognostic significance after pediatric cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20:43-7.
- (81) Rocha TS, Silveira AS, Botta AM, Ricachinevsky CP, Dalle ML, Nogueira A. Serum lactate as mortality and morbidity marker in infants after Jatene's operation. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2010; 25:350-8.

- (82) Pettila V, Hynninen M, Takkunen O, Kuusela P, Valtonen M. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28:1220-5.
- (83) Moreau D, Timsit JF, Vesin A, Garrouste-Organon I, Zahar JR, et al. Platelet count decline: an early prognostic marker in critically ill patients with prolonged ICU stays. *Chest* 2007; 131:1735-41.
- (84) Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1166-9.
- (85) Povoas J, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragao A, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24:1052-6.
- (86) Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81:417-21.
- (87) Vincent JL, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin* 2011; 27:241-51.
- (88) Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: ii33-ii40.
- (89) Seller-Pérez G, H-GML-GMDT-PIM-HLP-BJA. Valor de la determinación de la proteína C reactiva como marcador pronóstico y de infección en pacientes críticos. *Med Clin (Barc)* 2005; 125:761-5.
- (90) Claeys R, Vinken S, Spapen H, Ver E, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; 30:757-62.
- (91) Pettila V, Pentti J, Pettila M, Takkunen O, Jousela I. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30:271-5.

- (92) Silvestre J, Pova P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, et al. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med* 2009; 35:909-13.
- (93) Ruiz-Alvarez MJ, Garcia-Valdecasas S, De PR, Sanchez GM, Coca C, Groeneveld TW, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. *J Intensive Care Med* 2009; 24:63-71.
- (94) Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123:2043-9.
- (95) Ho KM, Lipman J. An update on C-reactive protein for intensivists. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37:234-41.
- (96) Ugarte H, Silva E, Mercan D, De MA, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27:498-504.
- (97) Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le TY, Lavoue S, Feuillu A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 2000; 26:1232-8.
- (98) Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:977-83.
- (99) Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20:1-9.
- (100) Carrol ED, Newland P, Riordan FA, Thomson AP, Curtis N, Hart CA. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. *Arch Dis Child* 2002; 86:282-5.
- (101) Deis JN, Creech CB, Estrada CM, Abramo TJ. Procalcitonin as a marker of severe bacterial infection in children in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2010; 26:51-60.

- (102) Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24:680-4.
- (103) Celebi S, Koner O, Menda F, Balci H, Hatemi A, Korkut K, et al. Procalcitonin kinetics in pediatric patients with systemic inflammatory response after open heart surgery. *Intensive Care Med* 2006; 32:881-7.
- (104) Meisner M, Adina H, Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Crit Care* 2006; 10:R1.
- (105) Lindberg M, Hole A, Johnsen H, Asberg A, Rydning A, Myrvold HE, et al. Reference intervals for procalcitonin and C-reactive protein after major abdominal surgery. *Scand J Clin Lab Invest* 2002; 62(3):189-94.
- (106) Casado-Flores J, Blanco-Quiros A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:190-5.
- (107) Casado-Flores J, Blanco-Quiros A, Nieto M, Asensio J, Fernandez C. Prognostic utility of the semi-quantitative procalcitonin test, neutrophil count and C-reactive protein in meningococcal infection in children. *Eur J Pediatr* 2006; 165:26-9.
- (108) Han YY, Doughty LA, Kofos D, Sasser H, Carcillo JA. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:21-5.
- (109) Masia M, Gutierrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest* 2005; 128:2223-9.
- (110) Van der Kaay, De Kleijn ED, De Rijke YB, Hop WC, De GR, Hazelzet JA. Procalcitonin as a prognostic marker in meningococcal disease. *Intensive Care Med* 2002; 28:1606-12.
- (111) Becker KL, Nylen ES, White JC, Muller B, Snider RH, Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation,

infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1512-25.

- (112) Leclerc F, Leteurtre S, Noizet O, Dorkenoo A, Sadik A, Cremer R, et al. Procalcitonin as a prognostic marker in children with meningococcal septic shock. *Arch Dis Child* 2002; 87:450.
- (113) Leclerc F, Cremer R, Noizet O. Procalcitonin as a diagnostic and prognostic biomarker of sepsis in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:264-6.
- (114) Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care* 1999; 3:45-50.
- (115) Carrol ED, Newland P, Thomson AP, Hart CA. Prognostic value of procalcitonin in children with meningococcal sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33:224-5.
- (116) Fernandez LA, Luaces CC, Garcia Garcia JJ, Fernandez PJ. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:895-903.
- (117) Benoist JF, Mimoz O, Assicot M, Edouard A. Serum procalcitonin, but not C-reactive protein, identifies sepsis in trauma patients. *Clin Chem* 1998; 44:1778-9.
- (118) Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, Keller U, Muller B. Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue. *Endocrinology* 2005; 146:2699-708.
- (119) Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides* 2004; 25:1369-72.

- (120) Hirata Y, Mitaka C, Sato K, Nagura T, Tsunoda Y, Amaha K, et al. Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1449-53.
- (121) Kruger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttorp N, Welte T. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:1426-34.
- (122) Wang RL, Kang FX. Prediction about severity and outcome of sepsis by proatrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin. *Chin J Traumatol* 2010; 13:152-7.
- (123) Schuetz P, Wolbers M, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Widmer I, et al. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. *Crit Care* 2010; 14:R106.
- (124) Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2062-76.
- (125) Hagag AA, Elmahdy HS, Ezzat AA. Prognostic value of plasma proadrenomedullin and antithrombin levels in neonatal sepsis. *Indian Pediatr* 2011; 48:471-3.
- (126) Grandel U, Grimminger F. Endothelial responses to bacterial toxins in sepsis. *Crit Rev Immunol* 2003; 23:267-99.
- (127) Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovasc Res* 2003; 60:49-57.
- (128) Kedzierski RM, Yanagisawa M. Endothelin system: the double-edged sword in health and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41:851-76.
- (129) Guignant C, Venet F, Voirin N, Poitevin F, Malcus C, Bohe J, et al. Proatrial natriuretic peptide is a better predictor of 28-day mortality in septic shock patients than proendothelin-1. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48:1813-20.

- (130) Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Judd D, Salio M, et al. The prognostic value of big endothelin-1 in more than 2,300 patients with heart failure enrolled in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *J Card Fail* 2006; 12:375-80.
- (131) Lacour AG, Gervaix A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 2001; 160:95-100.
- (132) Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Jimenez O, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:963-8.
- (133) Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:735-46.
- (134) Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 1998; 24:185-8.
- (135) Miller PR, Munn DD, Meredith JW, Chang MC. Systemic inflammatory response syndrome in the trauma intensive care unit: who is infected? *J Trauma* 1999; 47:1004-8.
- (136) Sierra R, Rello J, Bailen MA, Benitez E, Gordillo A, Leon C, et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 2004; 30:2038-45.
- (137) Hammer S, Fuchs AT, Rinker C, Daebritz S, Kozlik-Feldmann R, Netz H. Interleukin-6 and procalcitonin in serum of children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Acta Cardiol* 2004; 59:624-9.
- (138) De Kruif MD, Lemaire LC, Giebelen IA, Struck J, Morgenthaler NG, Papassotiriou J, et al. The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. *Intensive Care Med* 2008; 34:518-22.
- (139) Bhandari SS, Davies JE, Struck J, Ng LL. Influence of confounding factors on plasma mid-regional pro-adrenomedullin and mid-regional pro-A-type

natriuretic peptide concentrations in healthy individuals. *Biomarkers* 2011; 16: 281-7.

9. Anexos

Nuevos marcadores pronósticos en el niño críticamente enfermo

Tratamientos

	Ingreso	12 horas	24 horas		
VM					
• Vt					
• PIP					
• Plateau					
• PEEP					
• FiO ₂					
VNI					
• IPAP					
• EPAP					
• FiO ₂					
Inotrópicos (mcg/kg/min)					
• Dopamina					
• Adrenalina					
• Noradrenalina					
• Milrinona					
•					
Antibióticos					
•					
•					
Corticoides (mg/kg)					
•					
Analgesia-sed. (mg/kg/h)					
• Midazolam					
• Fentanilo					
• Ketamina					
• Propofol					
• Vecuronio					
•					
Trasfusiones (Nº)					
• CH					
• Plasma					
• Plaquetas					

Diagnósticos finales

Fallo de órganos

Cultivos positivos

Respiratorio			
Cardiovascular			
Renal			
Neurológico			
Hematológico			
Hepático			

Evolución

Escala Estado General

	Alta UCIP	Alta Hospital	28 días
Superviviente			
Fallecido			

	Alta UCIP	Alta Hospital	28 días
Bueno			
Alteración ligera			
Alteración moderada			
Alteración severa			
Coma, vegetativo			
Muerte cerebral			

9.2. Documento de consentimiento informado.

Nuevos marcadores pronósticos en el niño críticamente enfermo

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

A. INFORMACIÓN.

El niño que ingresa en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) sufre una enfermedad grave. Es importante conocer la intensidad de la gravedad de la enfermedad y la posible evolución de la misma con el objeto de utilizar las mejores medidas de tratamiento posible y dar una información adecuada a los familiares. Actualmente utilizamos información clínica, derivada de la exploración del niño, e información derivada de los análisis de sangre que se hacen al niño.

El objetivo de este estudio es analizar el comportamiento de unos nuevos marcadores llamados proadrenomedulina y proendotelina-1 que pueden ser útiles para tener una mejor información sobre la evolución de estos pacientes

Para ello, de la primera muestra de sangre que se obtenga del niño y de otra muestra obtenida durante las primeras 24 horas del ingreso se congelará una pequeña parte para posteriormente realizar determinaciones de los niveles de estos marcadores. Solamente se realizará extracción de sangre cuando el médico encargado del paciente considere que es necesaria dentro de nuestra práctica habitual. Asimismo, se recogerán datos clínicos y analíticos que habitualmente se obtienen en el manejo del niño grave (frecuencia cardíaca y respiratoria, tensión arterial, ventilación mecánica, hemograma, procalcitonina, proteína C reactiva y cultivos)

Se guardará confidencialidad acerca de la identidad del niño. Toda la información recogida será manejada de forma estrictamente confidencial, preservando el anonimato de los resultados y solamente se utilizará de forma conjunta con los datos recogidos a otros niños para comunicación científica de resultados y diseño de mejores sistemas de atención al niño grave.

B. CONSENTIMIENTO

Yo,(nombre y apellidos)
con DNI..... en calidad de padre/madre o tutor/tutora del paciente
..... (nombre y apellidos) he leído y comprendido la información relativa al estudio "Nuevos marcadores pronósticos en el niño críticamente enfermo". He podido preguntar toda clase de dudas que he creído conveniente y me han aclarado las dudas planteadas.

En consecuencia doy mi consentimiento para participar en el estudio.

He sido informado adecuadamente de los puntos anteriores así como de los temas que de ellos se derivan por el facultativo D/D^a.....

En....., a.....de.....de 200.....

Firma del padre/tutor
Telefono contacto familia.....

Firma del facultativo
Telefono de contacto.....

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Con fecha revoco el consentimiento prestado para la realización del procedimiento propuesto.

Firma del padre / madre / tutor / responsable legal
D.N.I.

Firma del médico

9.3. PIM-2.

Calculamos el PIM-2 mediante la siguiente herramienta informatizada, proporcionada de libre acceso en el siguiente enlace: <http://www.sfar.org/scores2/pim22.html>.

PIM 2 (Paediatric Index of Mortality)		
Variables (ver Ayuda)	Valores (1 Sí, 0 otros)	Beta
Ingreso electivo	<input type="text" value="0"/>	0
Recuperación postprocedimiento	<input type="text" value="0"/>	0
Bypass cardiaco/ Circulación extracorpórea	<input type="text" value="0"/>	0
Diagnóstico de alto riesgo	<input type="text" value="0"/>	0
Diagnóstico de bajo riesgo	<input type="text" value="0"/>	0
No respuesta pupilar a la luz (> 3 mm and ambas fijas)	<input type="text" value="0"/>	0
Ventilación mecánica (en la 1ª hora de ingreso en UCI)	<input type="text" value="0"/>	0
Tensión arterial sistólica (mmHg)	<input type="text" value="120"/>	0.01395
Exceso de bases (mmHg) (arterial or capilar)	<input type="text" value="0"/>	0.1040
FiO2*100/ PaO2 (mmHg)	<input type="text" value="0"/>	0.2888
<u>Predicted Death Rate :</u>		
<input type="text" value="0"/>		
Logit = (-4.8841) + (valores * Beta) + (0.01395 * (absoluto(SBP-120))) + (0.1040 * (exceso de bases absoluto)) + (0.2888 * (100*FiO2/PaO2)) Predicted death rate = $e^{\text{Logit}} / (1 + e^{\text{Logit}})$		

Ayuda:

El PIM-2 se calcula con la información recogida al ingreso en UCIP. Describe el estado del niño previo al inicio de la terapia intensiva. Se usa el primer valor de cada variable medida en el periodo entre el primer contacto con el enfermo y la primera hora de estancia en UCIP. El primer contacto puede ser en la UCI, urgencias, planta de hospitalización etc. Si existe información perdida se recogerá el valor de cero en su lugar a excepción de para la tensión arterial sistólica, donde pondremos el valor de 120.

1. Tensión arterial sistólica, mmHg (desconocido=120)
2. Reacción pupilar a la luz (>3 mm y ambas fijas=1, otras o desconocida=0)
3. PaO2, mmHg (desconocido=0), FIO2 en el momento de la PaO2 si se administra O2 vía ETT o por otros medios (desconocido=0)
4. Exceso de bases arterial o capilar, mmol/l (desconocido=0)
5. Ventilación mecánica en la primera hora en UCIP (no=0, sí=1)
6. Ingreso electivo o programado en UCIP (no=0, sí=1)
7. Recuperación de una cirugía o procedimiento como principal razón de ingreso en UCIP (no=0, sí=1)
8. Ingresado tras circulación extracorpórea (no=0, sí=1)

9. Diagnóstico alto riesgo. Recoger el número entre paréntesis. Si duda recoger 0.

- [0] Ninguno
- [1] Parada cardiaca previa a ingreso en UCIP
- [2] Inmunodeficiencia combinada severa
- [3] Leucemia o linfoma tras primera inducción
- [4] Hemorragia cerebral espontánea
- [5] Cardiomiopatía o miocarditis
- [6] Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico
- [7] Infección por VIH
- [8] Fallo hepático como razón principal de ingreso en UCIP
- [9] Enfermedad neurodegenerativa

10. Diagnóstico bajo riesgo. Recoger el número entre paréntesis. Si duda recoger 0.

- [0] Ninguno
- [1] Asma como razón principal de ingreso en UCIP
- [2] Bronquiolitis como razón principal de ingreso en UCIP
- [3] Croup como razón principal de ingreso en UCIP
- [4] Síndrome de apnea obstructiva del sueño como razón principal de ingreso en UCIP
- [5] Cetoacidosis diabética como razón principal de ingreso en UCIP

9.4. **PRISM III.**

PRISM III				Puntos
Hemodinámico	TAS (mm Hg)	RN	40-55	3
			< 40	7
		1-12 m	45-65	3
			< 45	7
		1-12 a	55-75	3
			< 55	7
		> 12 a	65-85	3
			< 65	7
	Frecuencia cardiaca (lpm)	RN	215-225	3
			> 225	4
1-12 m		215-225	3	
		> 225	4	
1-12 a		185-205	3	
	> 205	4		
	> 12 a	145-155	3	
		>155	4	
Temperatura		Todas edades	< 33 ó > 40°	3
Reflejo fotomotor		Todas edades	Una arreactiva Fijas,dilatadas (> 3mm)	7 11
Neurológico SCG		Todas edades	SCG < 8	5
Gasometría y EAB	pH	Todas edades	< 7	6
			7-7,28	2
			7,48-7,55	2
			> 7,55	3
	Bicarbonato	Todas edades	> 34	4
pCO ₂	Todas edades	50-75	1	
		> 75	3	
pO ₂	Todas edades	42-49,9	3	
		< 42	6	
Hematológico	Leucocitos	Todas edades	< 3000	4
	Plaquetas	Todas edades	100.000-200.000	2
			50.000-99.000	4
			< 50.000	5
Tasa Protrombina	Todas edades	< 20%	3	
Bioquímica	Potasio	Todas edades	> 6,9 mmol/l	3
	Glucosa	Todas edades	> 200 mg/dl	2
	Creatinina	RN	> 0,85 mg/dl	2
		1 m-12 a	> 0,90 mg/dl	2
		> 12 a	> 1,3 mg/dl	2
BUN	RN	> 11,9 mg/dl	3	
	Otras edades	> 14,9 mg/dl	3	
TOTAL				

NOTAS:

Anotar la peor de las puntuaciones No anotar FC mientras llora o está agitado Tª en cualquier localización
Estado mental a valorar sin mediación que interfiera pCO₂ y pH pueden ser venosos o capilares

Cálculo BUN = urea (mg/dl) / 2,14