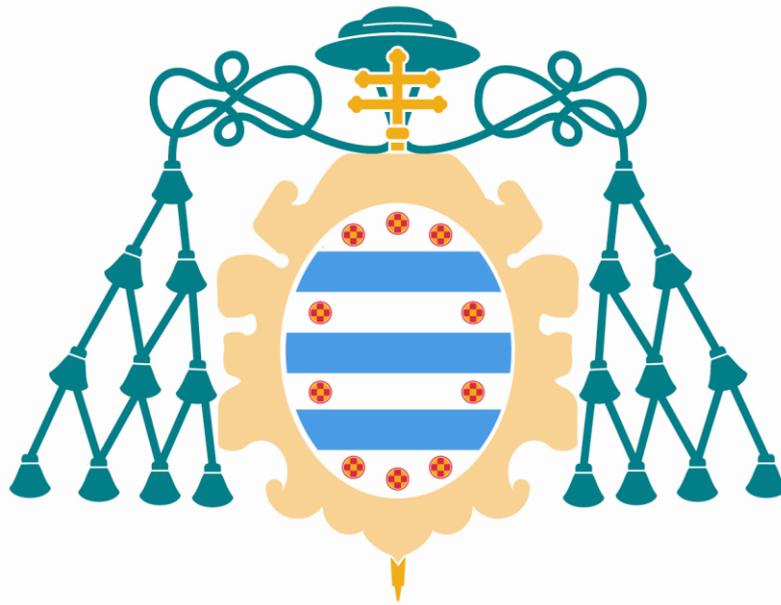


Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: AVANCES EN PEDIATRÍA

PÉPTIDO NATRIURÉTICO ATRIAL Y COPEPTINA: MARCADORES PRONÓSTICOS EN EL NIÑO CRÍTICAMENTE ENFERMO

Clara García Cendón

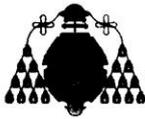


Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: AVANCES EN PEDIATRÍA

PÉPTIDO NATRIURÉTICO ATRIAL Y COPEPTINA: MARCADORES PRONÓSTICOS EN EL NIÑO CRÍTICAMENTE ENFERMO

Clara García Cendón



AUTORIZACIÓN PARA LA PRESENTACIÓN DE TESIS DOCTORAL

Año Académico: 2013/2014

1.- Datos personales del autor de la Tesis		
Apellidos: GARCIA CENDON		Nombre: CLARA
DNI/Pasaporte/NIE:	Teléfono:	Correo electrónico:

2.- Datos académicos	
Programa de Doctorado cursado: Avances en Pediatría	
Órgano responsable: Departamento de Medicina	
Departamento/Instituto en el que presenta la Tesis Doctoral: Departamento de Medicina	
Título definitivo de la Tesis	
Español: Peptido Natriurético Atrial y coceptina, marcadores pronósticos en el niño críticamente enfermo.	Inglés: Atrial Natriuretic Peptide and coceptina: prognostic markers in critically ill children
Rama de conocimiento: Ciencias de la Salud	

3.- Autorización del Director/es y Tutor de la tesis	
D/D ^a : Corsino Rey Galán	DNI/Pasaporte/NIE:
Departamento/Instituto: Medicina / Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud	
D/D ^a : Pablo Martínez Cambor	DNI/Pasaporte/NIE:
Departamento/Instituto/Institución: Departamento de Estadística e IO y DM, Universidad de Oviedo	
Autorización del Tutor de la tesis	
D/D ^a : Corsino Rey Galán	DNI/Pasaporte/NIE:
Departamento/Instituto: Medicina / Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud	

Autoriza la presentación de la tesis doctoral en cumplimiento de lo establecido en el Art.29.1 del Reglamento de los Estudios de Doctorado, aprobado por el Consejo de Gobierno, en su sesión del día 21 de julio de 2011 (BOPA del 25 de agosto de 2011)

Oviedo, 22 de marzo de 2014

Director/es de la Tesis

Tutor de la Tesis

Fdo.: Corsino Rey / Pablo Martínez- Cambor

Fdo.: Corsino Rey

SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE MEDICINA (RD. 778/1998)
SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO INVESTIGACIÓN EN MEDICINA (RD. 1393/2007)

FOR-MAT-VOA-008-BIS



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Vicerrectorado
de Internacionalización y Postgrado



CENTRO INTERNACIONAL
DE POSTGRADO
CAMPUS DE EXCELENCIA
INTERNACIONAL

RESOLUCIÓN DE PRESENTACIÓN DE TESIS DOCTORAL

Año Académico: 2013/2014

1.- Datos personales del autor de la Tesis		
Apellidos: GARCIA CENDON	Nombre: CLARA	
DNI/Pasaporte/NIE:	Teléfono:	Correo electrónico:

2.- Datos académicos	
Programa de Doctorado cursado: AVANCES EN PEDIATRIA	
Órgano responsable: DEPARTAMENTO DE MEDICINA	
Departamento/Instituto en el que presenta la Tesis Doctoral: MEDICINA	
Título definitivo de la Tesis	
Español/Otro Idioma: PEPTIDO NATRIURETICO ATRIAL y COPEPTINA: NUEVOS MARCADORES PRONOSTICO EN EL NIÑO CRITICAMENTE ENFERMO.	Inglés: ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE AND COPEPTINA: PROGNOSTIC MARKER IN CRITICALLY ILL CHILDREN
Rama de conocimiento: CIENCIAS DE LA SALUD	
Señale si procede:	
<input type="checkbox"/> Mención Internacional	
<input type="checkbox"/> Idioma de presentación de la Tesis distinto al español	
<input type="checkbox"/> Presentación como compendio de publicaciones	

3.-Autorización del Presidente/a de la Comisión Académica / Director/a del Departamento	
D/D ^a : FERNANDO SANTOS RODRÍGUEZ	DNI/Pasaporte/NIE:
Departamento/Instituto: MEDICINA	

Resolución

El Departamento MEDICINA en su reunión de fecha 30 de abril de 2014 , acordó la presentación de la tesis doctoral a la Comisión de Doctorado, previa comprobación de que la tesis presentada y la documentación que la acompaña cumplen con la normativa vigente, según lo establecido en el Art. 30.7 del Reglamento de los Estudios de Doctorado, aprobado por el Consejo de Gobierno, en su sesión del día 17 de junio de 2013 (BOPA de 25 de junio de 2013).

Además, informa:

	Favorable	Desfavorable
Mención Internacional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Idioma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Presentación como compendio de publicaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FOR-MAT-VOA-012

UNIVERSIDAD DE OVIEDO, C/ San Francisco nº 3 - 33003 - OVIEDO, C.I.F. Q - 3318001-1



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español: Peptido Natriurético Atrial y coceptina, marcadores pronóstico en el niño críticamente enfermo.	Inglés: Atrial Natriuretic Peptide and coceptina: prognostic marker in critically ill children

2.- Autor	
Nombre: Clara García Cendón	DNI/Pasaporte/NIE: .
Programa de Doctorado: 2002-2003	
Órgano responsable: DEPARTAMENTO DE MEDICINA	

RESUMEN (en español)

<p><i>Introducción:</i> Se ha descrito recientemente que los niveles de pro-peptido natriurético atrial (pro-PNA) y la coceptina, tienen relación con la gravedad y el pronóstico de los pacientes. También pueden ser útiles para valorar disfunción hemodinámicas y fracaso de órganos en pacientes graves.</p> <p><i>Objetivo:</i> Evaluación de los niveles de pro-PNA y coceptina como marcador es para predecir gravedad y disfunción hemodinámica en una cohorte de niños críticamente enfermos.</p> <p><i>Métodos:</i> Estudio prospectivo observacional realizado en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario Central de Asturias y del Hospital Universitario Gregorio Marañón desde Noviembre de 2008 hasta Diciembre de 2009. Se incluyeron niños críticamente enfermos que ingresaron en la unidad a los que se realizó una analítica dentro de las primeras 24 horas (n=258). Se determinaron niveles de pro-PNA y coceptina. Los pacientes fueron clasificados en 2 grupos, dependiendo de si presentaban disfunción hemodinámicas o no. Asimismo se clasificaron según los índices pronósticos PRISM III y PIM 2 >p75 (GrupoA= 33) y el resto (Grupo B =205). También si había fracaso de 2 ó más órganos. La determinación analítica de los niveles de pro-PNA y coceptina se llevó a cabo con una técnica de inmunoanálisis tipo sandwich.</p> <p><i>Resultados:</i> El valor mediano de pro-PNA (pmol/l) fue de 202,55 pmol/l (25,48-1415,84) en niños con disfunción hemodinámica versus 67,53pmol/l (14,62 – 867,19) en niños sin disfunción hemodinámica (p=0,000). El valor mediano de coceptina fue de 94,65pmol/l (0,0 – 460,90) en niños con disfunción hemodinámica versus 23,72pmol/l (0,0 – 460,90) en niños sin disfunción hemodinámica (p=0,000). El área bajo la curva para detectar disfunción hemodinámica fue de 0,81 para pro-PNA y de 0,74 para coceptina. Para el estudio de la gravedad, la mediana de pro-PNA (pmol/l) en niños del grupo A fue de 209,44 pmol/l (30,55-1415,84) versus 74,97 (14,62- 867,19) en niños del grupoB (p<0,001). La mediana para coceptina fue de 104,40 en el grupo A (7,45-460,90) vs 26,56 (0,00-613,10) en el grupo B (p=0,000). Pro-PNA tenía un área bajo la curva de 0,764 para detectar gravedad y coceptina 0,735 respectivamente. En el estudio de la capacidad para detectar fracaso de órganos, los valores medianos de proPNA fueron 201,82 pmol/l (30,55 – 1415, 84) para la afectación de 2 o más órganos vs 65,35 pmol/l (14,62 – 600,10) (p <0,001). Para coceptina fue 84, 47pmol/l (0,0 – 460,90) vs 23,72 pmol/l (0,0 – 613,10) (p<0,001). El area bajo la curva para pro-PNA y coceptina para detección fracasode órganos fue 0,83 y 0,73 respectivamente.</p> <p><i>Conclusiones:</i> El pro-PNA y coceptina son nuevos marcadores bioquímico, que puede ser de utilidad para predecir gravedad y pronóstico en niños críticamente enfermos.</p>
--

RESUMEN (en Inglés)

<p><i>Introduction:</i> Levels of pro - atrial natriuretic peptide (pro - ANP) and coceptin, are related to the severity and prognosis of patients. They can also be useful for evaluating hemodynamic dysfunction and organ failure in critically ill patients .</p> <p><i>Objective:</i> Evaluation of the levels of pro - ANP and coceptin is a marker for predicting severity and hemodynamic dysfunction in a cohort of critically ill children.</p> <p><i>Methods :</i> Prospective two study in the Pediatric Intensive Care Units from November 2008 until December 2009. Two-Hundred- thirty-eight were included. Levels of pro - ANP and coceptin were determined in patients with or not presented hemodynamic dysfunction. Pro - ANP and coceptin levels were compared between children with PRISM III and PIM 2> p75 (Group A = 33) and the rest (Group B = 205) . Also if there was failure of 2 or more organs. The analytical determination of the levels of pro - ANP</p>
--

FOR-MAT-VOA-010-BIS



and copeptin was conducted with a sandwich immunoassay.
Results: The median value of pro - ANP (pmol / l) was 202.55 pmol / l (25.48 - 1415.84) in children with hemodynamic dysfunction versus 67.53 pmol / l (14.62 - 867.19) in children without hemodynamic dysfunction (p = 0.000). Median copeptin value was 94.65 pmol / l (0.0 - 460.90) in children with hemodynamic dysfunction versus 23.72 pmol / l (0.0 - 460.90) in children without hemodynamic dysfunction (p = 0.000) . The area under the curve for detecting hemodynamic dysfunction was 0.81 for pro - PNA and 0.74 to copeptina. Prediction of mortality, the median pro - ANP in children of group A was 209.44 pmol / l (30.55 - 1415.84) versus 74.97 (14.62 - 867 19) in children group B (p < 0.001). The median for copeptin was 104.40 in group A (7.45 - 460.90) vs 26.56 (0.00 - 613.10) in group B (p = 0.000). The area under the curve (AUC) for differentiate of groupA and B, was 0.764 for pro-ANP and 0.735 for copeptin. In the study of the ability to detect organ failure , the median values of proANP was 201.82 pmol / l (30.55-1415 , 84) for the involvement of two or more organs vs 65.35 pmol / l (14 , 62 to 600.10) (p <0.001). To copeptin was 84,47pmol / l (0.0 to 460.90) vs 23.72 pmol / l (0.0 to 613.10) (p <0.001). The area under the curve for pro -PNA and copeptin for detection of organ failure was 0.83 and 0.73 respectively.
Conclusions: The pro-PNA and copeptin are new biochemical markers that may be useful to predict severity and prognosis in critically ill children

SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE MEDICINA
SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

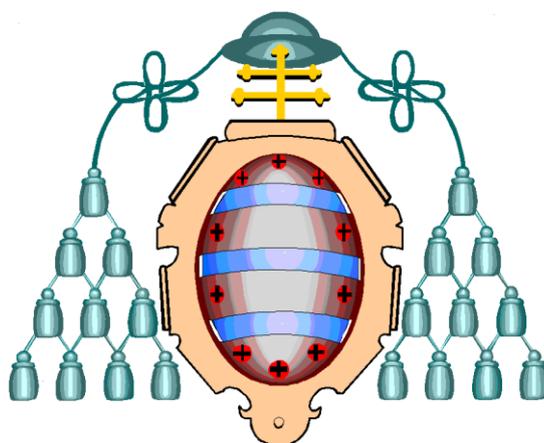
Tesis doctoral Clara García Cendón

**PEPTIDO NATRIURETICO ATRIAL Y COPEPTINA: MARCADORES
PRONÓSTICOS EN EL NIÑO CRÍTICAMENTE ENFERMO**

Directores: Prof. Dr. D. Corsino Rey Galán, Dr. D. Pablo Martínez - Camblor

Universidad de Oviedo. Departamento de Medicina

Programa de doctorado: Avances en Pediatría



Agradecimientos

En primer lugar a todo el equipo que forma y formó parte del Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario de Ourense, por enseñarme desde mis inicios como residente y apoyarme en mi formación como Pediatra. En especial, al Dr. Federico Martín Sánchez, por la confianza que depositó en mí, y por animarme siempre a progresar. Probablemente, sin sus palabras y consejos, nunca habría empezado esta tesis.

Especial agradecimiento al Dr Corsino Rey. Por ser buen jefe, buen profesional, pero por encima de todo, por su trato humano. Por apoyarme en momentos duros. Por todo su tiempo y su paciencia invertidos en la edición y corrección de esta tesis. Por su ejemplo de cómo hacer un trabajo bien hecho. Sus logros profesionales, son una continua lección. Un lujo trabajar a su lado.

Indudable agradecimiento a Pablo Martínez-Cambor, por hacer la bioestadística amigable. Porque a pesar de la distancia, hemos conseguido hacer lo difícil, fácil. Gracias a él, los resultados han sido posibles.

A mis “otros maestros”, el Dr. Tabarés y la Dra Gartner, por creer en mí.

A la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Central de Asturias, por acogerme y facilitarme el inicio de este trabajo de investigación, en especial a Alberto Medina, por sus enseñanzas sobre ventilación mecánica. Darle las gracias “por su pulmón”. Gracias a él, muchas promociones de pediatras han aprendido a cuidar el pulmón de los niños. También a Marta los Arcos, por iniciarme en los trabajos 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.

A todos mis compañeros que a lo largo de mi andadura, han contribuido a mi formación como pediatra y como persona. Todas las etapas han merecido la pena y de todas ellas he aprendido mucho. Patri, Yoli, Sonia, Carolina, Paloma y María,

gracias por las enseñanzas, ejemplo, ayuda, desahogo, risas y viajes. Sois un ejemplo para mí. Y a Chus, que me soporta día a día, gracias.

A Irene, que forma también parte de los inicios de este trabajo. Gracias por los consejos y por ir un paso por delante.

Agradecimiento al servicio de Biblioteca del Complejo Hospitalario de Vigo, en especial a Yolanda Sanmartín, por su buen hacer.

Por supuesto a todos nuestros pacientes, los que nos dan lecciones de vida cada día. Los que nos estimulan para que nuestro trabajo sea mejor y los esfuerzos parezcan menores. A todos esos niños por los que merece la pena seguir aprendiendo y mejorando en la calidad de sus cuidados.

A Fred, por el “you can” que me animaba cada día a seguir en esta tarea. Por estar a mi lado, y por la paciencia de los minutos robados.

A mi madre, por su enseñanza como paciente críticamente enfermo. Por su ánimo de superación y por dar ejemplo de que el esfuerzo merece la pena. A Luis, por ser “un ejemplo de vida”.

A mi padre y mis hermanos, esa familia que no se escoge, pero que no ha podido ser mejor. Porque son mi bastón. No hubiese llegado aquí sin ellos.

Y por último, a toda esa otra familia que si se escoge, mis amigos, por su apoyo incondicional, sus risas y su confianza en mí. Gracias a las condesas, a las “gossip girls”, a la familia ovetense y a los viernes de cañas, tengo todos los días motivos para sonreír.

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	25
1.1 Importancia de la estimación pronóstica en pacientes pediátricos críticos.	25
1.2 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y fracaso de órganos	27
1.3 Índices pronósticos de mortalidad: PRISM y PIM.....	30
1.4 Criterios de disfunción orgánica	32
1.5 Péptidos Natriuréticos	33
1.5.1 Generalidades	33
1.5.2 Peptido Natriurético Atrial	34
1.5.3 Fisiología	35
1.5.4 Péptido natriurético atrial y función cardíaca.....	37
1.6 Copeptina	39
2. HIPÓTESIS	45
3. OBJETIVOS	49
4. MATERIAL Y MÉTODOS	53
4.1 Diseño	53
4.2 Sujetos de estudio	53
4.3 Variables.....	53
4.4 Criterios de gravedad.....	54
4.5 Criterio de disfunción cardiovascular	55
4.6 Recogida de datos	55
4.7 Análisis bioquímico de los marcadores	56
4.8 Análisis de los datos	57
4.9 Aspectos éticos.....	60
5. RESULTADOS	63
5.1 Características descriptivas de los casos.....	63
5.2. Descripción de los marcadores según la clasificación del SRIS.....	67
5.2.1 Utilidad del Péptido natriurético atrial, Copeptina, Procalcitonina, Proteína C Reactiva y lactato para discriminar la gravedad del SRIS.	67

5.2.2 Utilidad del Péptido natriurético atrial, Copeptina, Procalcitonina y Proteína C Reactiva para discriminar sepsis.....	69
5.2.3 Utilidad de los marcadores para detectar pacientes sépticos: Curvas ROC y puntos de corte.....	70
5.3. Gravedad.....	72
5.3.1 Análisis general.....	72
5.3.2 Gravedad, constantes vitales y valores gasométricos.....	73
5.3.3 Gravedad y valores analíticos: plaquetas y leucocitos.....	76
5.3.4 Gravedad y marcadores: PCR, PCT, Pro-PNA, copeptina.....	77
5.3.5 Utilidad del Péptido natriurético atrial, Copeptina, Procalcitonina y Proteína C Reactiva como marcadores de gravedad: Curvas ROC y puntos de corte.....	79
5.3.6 Gravedad y ventilación mecánica.....	82
5.3.7 Gravedad: Marcadores y ventilación mecánica.....	83
5.4. Estudio de subgrupos diagnósticos.....	84
5.4.1 Grupo diagnóstico y gravedad.....	84
5.4.2 Análisis de la gravedad en el subgrupo pacientes sin cirugía cardíaca previa... 87	
5.4.3 Utilidad de los marcadores para detectar gravedad en el subgrupo de pacientes “sin cirugía cardíaca previa”: Curvas ROC y puntos de corte.....	87
5.4.4 Subgrupo diagnóstico con cirugía cardíaca previa : Gravedad y marcadores. . 89	
5.4.5 Relación de los niveles de proPNA con la gravedad en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca.....	90
5.5. Disfunción cardiovascular.....	91
5.5.1 Disfunción cardiovascular y gravedad.....	91
5.5.2 Valor de los marcadores bioquímicos para la detección de disfunción cardiovascular.....	92
5.5.3 Utilidad de los marcadores para detectar disfunción cardiovascular: Puntos de corte y curvas ROC.....	93
5.5.4. Disfunción cardiovascular y gravedad: Influencia sobre los valores de PCR y PCT.....	94
5.5.5 Disfunción cardiovascular, gravedad y cirugía cardíaca previa: influencia sobre los valores de pro-PNA.....	96
5.5.6 Disfunción cardiovascular, gravedad y cirugía cardíaca previa: influencia sobre los valores de copeptina.....	98

5.6 Estudio del fracaso de órganos.....	99
5.6.1 Fracaso de órganos y gravedad.....	99
5.6.2 Fracaso de órganos y marcadores: PCR, PCT, Pro-PNA, coceptina y lactato.	100
5.6.3 Utilidad de los marcadores para detectar el fracaso de órganos: Curvas ROC y puntos de corte.	100
5.7 Análisis de combinación de marcadores para detectar gravedad.....	102
5.8 Análisis de combinación de marcadores para detectar fracaso de órganos	103
6. DISCUSIÓN.....	107
6.1 Características de la muestra.....	107
6.2 Utilidad de marcadores para detectar infección: Marcadores bioquímicos y clasificación SRIS	110
6.2.1 PCR y SRIS	111
6.2.2 PCT y SRIS	112
6.2.3 Pro-PNA y SRIS.....	113
6.2.4 Copeptina y SRIS	113
6.2.5 Lactato y SRIS	115
6.3 Utilidad de marcadores para detectar gravedad.....	116
6.3.1 Análisis de la muestra	116
6.3.2 Parámetros gasométricos y gravedad: Lactato, pH y bicarbonato.....	116
6.3.3 Parámetros del hemograma: leucocitos y plaquetas.	119
6.3.4 Gravedad y marcadores: PCR, PCT, pro-PNA y coceptina.....	119
6.3.5 Gravedad, marcadores y ventilación mecánica	125
6.3.6 Gravedad y marcadores en el subgrupo diagnóstico de pacientes con cirugía cardíaca previa	126
6.4 Utilidad de los marcadores como factor pronóstico del fracaso de órganos	129
6.4.1 PCR como marcador de fracaso de órganos	129
6.4.2 PCT como marcador de fracaso de órganos.....	130
6.4.3 Pro-PNA como marcador de fracaso de órganos	131
6.4.4 Copeptina como marcador de fracaso de órganos.....	131
6.4.5 Lactato y fracaso de órganos	132

6.4.6 Efecto de la disfunción cardiovascular, la gravedad y la cirugía cardiaca previa sobre los marcadores	133
6.5 Combinación de marcadores para detectar gravedad y fracaso de órganos	136
6.6 Limitaciones del estudio.....	137
6.7 Posibles investigaciones futuras	138
7. Conclusiones	143
8. BIBLIOGRAFÍA.....	147
9.ANEXOS	162
9.1 Hoja de datos.....	162
9.2 PIM2	164
9.3 PRISM III	166

Abreviaturas más frecuentemente utilizadas

ACTH: Hormona adrenocorticotropa

AVP: Arginina vasopresina.

CRH: Hormona corticotropa

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FEVI: Fracción eyección ventrículo izquierdo

IAM: infarto agudo de miocardio

IECA: Inhibidor del enzima convertidor de angiotensina

PCR: Proteína C reactiva

PCT: Procalcitonina

PIM: Pediatric Index of mortality

PNA: Péptido natriurético atrial

PNB: Péptido natriurético cerebral

PNC: Péptido natriurético tipo C

PRISM: Pediatric Risk of mortality

ProPNA: pro péptido natriurético atrial

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score

SNC: sistema nervioso central

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

Y cols: y colaboradores

A mis padres,

Mira siempre el lado brillante de la vida, y si no existe, frota el oscuro hasta que brille.

Introducción

Siempre que enseñes, enseña a dudar de lo que enseñas.

José Ortega y Gasset.

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.

Hasta el momento actual las herramientas mejor valoradas han sido índices desarrollados para cuantificar objetivamente la gravedad del paciente crítico, estimando la probabilidad de muerte que presenta según su estado clínico.

Las escalas más utilizadas son el pediatric risk of mortality (PRISM) y el pediatric index of mortality (PIM)¹⁻⁵.

En el contexto del paciente pediátrico que ingresa en una UCIP debemos considerar además de los índices pronósticos, aspectos clínicos que puedan ayudar a evaluar la gravedad del niño. La escala de gravedad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y el fracaso de órganos constituyen herramientas clínicas de gran utilidad. En el caso del SRIS, los pacientes son estratificados de acuerdo con unos criterios internacionalmente aceptados^{6,7} en cinco grupos que son, de menor a mayor gravedad: SRIS no infeccioso, infección localizada, sepsis, sepsis grave y shock séptico. En el caso del fracaso de órganos podemos tener combinaciones de fracaso del sistema cardiovascular, respiratorio, neurológico, hematológico, renal y hepático.

Además, en los últimos años han surgido nuevos biomarcadores utilizados inicialmente para establecer el diagnóstico de sepsis y después para ayudar a la clasificación de la gravedad de los pacientes al inicio 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. Múltiples trabajos, incluyendo varios meta-análisis, demostraron que la PCT presentaba una mayor eficacia diagnóstica para la sepsis con respecto a la PCR^{8,9}. Posteriormente se comprobó que los niveles de PCT guardaban una correlación directa con la gravedad de los pacientes que padecían un SRIS.

La utilización de biomarcadores ha sido recomendada por las conferencias de expertos en el tema^{6,7} como una herramienta adicional para optimizar la clasificación del SRIS de acuerdo a su gravedad y para predecir la mortalidad en estos pacientes. Se ha demostrado que los niveles de PCT se incrementan significativamente a medida que avanzamos en la gravedad de los grupos. La PCR no mostraba esta cualidad^{10,11}. Finalmente se estudió la posibilidad de que la PCT pudiera ser un marcador 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 las cifras de mortalidad eran significativamente superiores a los casos en los que la PCT no era tan alta o sus cifras descendían de forma importante durante los primeros días del ingreso¹²⁻¹⁴.

En el momento actual han surgido nuevos marcadores, entre ellos el péptido natriurético atrial (PNA) y la copeptina, que están siendo evaluados como marcadores de gravedad en pacientes adultos con resultados muy prometedores¹⁵⁻¹⁷.

1.2 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y fracaso de órganos

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 sí dando lugar a una respuesta denominada Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS)¹⁸. Al mismo tiempo, se produce una respuesta anti-inflamatoria mediada también por células, citoquinas y proteínas, que intentan compensar el proceso inflamatorio^{19,20}. Del balance entre la acción inflamatoria y anti-inflamatoria 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.

La evolución progresiva del SRIS dará lugar a apoptosis celular y a un síndrome de fallo multiorgánico que conllevará a la muerte del paciente sino se inicia un tratamiento adecuado²¹.

Las variables clínicas y de laboratorio que definen el SRIS y la disfunción de órganos se afectan por los cambios fisiológicos dependientes de la edad de los niños^{22,23}. Los valores se muestran en la tabla 1⁶.

< 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 que definen el SRIS, según la edad⁶

El SRIS se define por la presencia de dos o más de los parámetros clínicos analíticos que se resumen en la Tabla 2⁶.

Término	Definición
SRIS	Presencia de al menos dos de los siguientes 4 criterios, uno de los cuales debe ser la temperatura o el recuento leucocitario: <ul style="list-style-type: none"> - <u>T^a corporal</u> >38,5°C ó <36°C - <u>Taquicardia</u> mayor de 2 desviaciones estándar (D.S.) para la edad o para niños < 1 año de edad: <u>bradicardia</u> < percentil 10 para la edad. - <u>Frecuencia respiratoria</u> media > 2 D.S. o ventilación mecánica. - <u>Recuento leucocitario</u> mayor de 12000/mm³, leucopenia inferior a 4000/mm³ 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 distrés respiratorio agudo*** o - Dos o mas 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 distrés respiratorio agudo se define como PaO₂/FiO₂ = ó <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 séptico⁶

1.3 Índices pronósticos de mortalidad: PRISM y PIM

Los índices pronósticos de mortalidad han sido desarrollados para cuantificar objetivamente la gravedad del paciente crítico, estimando la probabilidad de muerte que presenta según su estado clínico²⁴. Actualmente existen varios índices pronósticos de mortalidad disponibles para las unidades de cuidados intensivos pediátricos. El más utilizado es el Pediatric Risk of Mortality score (PRISM), publicado en 1982¹ y que constituye el patrón de referencia de los sistemas de valoración de gravedad pediátricos²⁵. Incluye 14 variables con 32 rangos, recogiendo el peor valor de cada una durante las primeras 24h de cuidados intensivos. El riesgo de mortalidad se calcula mediante una ecuación de regresión logística en la que el valor del PRISM es una de las variables, junto con la edad, y la existencia o no de intervención quirúrgica previa al ingreso. En 1996 se publicó una versión más sencilla del PRISM, el PRISM-III, que incluye 17 variables con 14 rangos² y recoge el peor valor de cada una durante las primeras 12 o 24 h de cuidados intensivos. Esta versión se actualiza periódicamente mediante el reajuste de los coeficientes de su ecuación de probabilidad de muerte.

Pueden argumentarse ciertas objeciones al PRISM debido a su planteamiento, ya que en los pacientes más graves, que fallecen en las primeras 24 horas, el peor valor de cada variable puede estar diagnosticando la muerte más que cuantificando la gravedad de la enfermedad³. Además, el PRISM no discrimina la calidad de los cuidados intensivos administrados en las primeras 24h; así, un paciente que reciba un tratamiento adecuado se recuperará más rápidamente y tendrá un PRISM menor que si recibiera un tratamiento menos correcto, lo cual empeoraría los parámetros valorados por el PRISM y éste indicaría aparentemente una mayor gravedad de su enfermedad³. Por otro lado el PRISM mide el estado del paciente sin tener en cuenta si tiene alguna enfermedad de base, lo cual puede influir en su pronóstico²⁵.

Para intentar corregir los problemas que origina el planteamiento del PRISM, en 1997 se publicó el Paediatric Index of Mortality (PIM)³. Este índice evalúa 8 variables, recogiendo el primer valor de cada una durante la primera hora del ingreso. A cada uno de estos valores se le aplica un coeficiente para determinar la probabilidad de muerte. En 2003 el PIM fue actualizado para ajustarlo a la práctica intensiva más reciente⁵. El PIM 2 incluye 3 variables más, además de modificar ligeramente las variables del PIM y los coeficientes de la ecuación de probabilidad de muerte.

El PIM resulta más sencillo de aplicar que el PRISM, pero también presenta ciertos inconvenientes. En primer lugar, la primera medida de las constantes fisiológicas al ingreso en la UCIP puede ser muy variable y no reflejar la gravedad de la enfermedad, sino un estado transitorio relacionado con el traslado del paciente a la unidad^{26,27}. Además la fórmula matemática aplicada para el cálculo de probabilidad de muerte es muy compleja.

Ambos sistemas han resultado adecuados para estimar riesgo de mortalidad en niños críticos españoles²⁵, pero debido a sus limitaciones, deben ser considerados una herramienta válida más, pero no la única.

1.4 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 3⁶

Órgano	Criterio de disfunción
Cardiovascular	<p>A pesar de fluidos isotónicos ≥ 40 ml/kg en 1 hora:</p> <p>Hipotensión < percentil 5 o T.A. sistólica < 2 DS o</p> <p>Necesidad de drogas vasoactivas* o</p> <p>Dos de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	<p>$PaO_2/FiO_2 < 300^{**}$ ó</p> <p>$PaCO_2 > 65$ mmHg o 20 mmHg por encima de la $PaCO_2$ basal o</p> <p>Necesidad probada de $FiO_2 > 95\%$ para mantener $SatO_2 > 92\%$ ó</p> <p>Necesidad de ventilación mecánica no electiva</p>
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 < 2
Renal	Creatinina sérica ≥ 2 veces la normal para la edad o aumento del doble de la creatinina basal
Hepático	<p>Bilirrubina total ≥ 4 mg/dl (no aplicable en neonatos)</p> <p>Alanina Amino Transferasa (ALT) > 2 veces la normal</p>

* 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 3. Criterios de disfunción de órganos⁶

1.5 Péptidos Natriuréticos

1.5.1 Generalidades

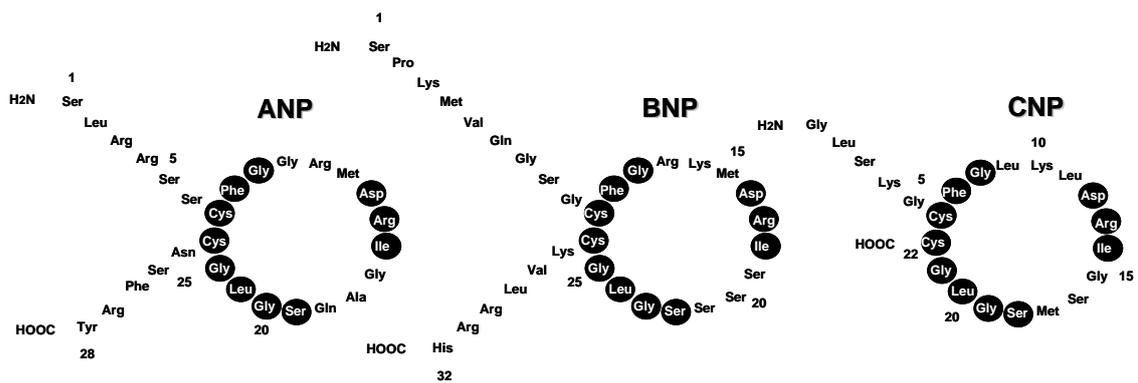
El concepto de que el corazón es un órgano con función endocrina no es nuevo. Después del descubrimiento de que la noradrenalina era sintetizada en el corazón en 1963²⁸, Braunwald y sus colaboradores²⁹ publicaron “ The heart as an endocrine organ”.

Aunque no estaba científicamente documentado antes de esta publicación, la teoría de que el corazón podía poseer funciones endocrinas, emergía mucho antes.

En la década de 1950, varios investigadores demostraban la presencia de “gránulos atriales específicos” parecidos a gránulos secretores previamente identificados en células endocrinas. Sin embargo, la fisiología y patofisiología de estos gránulos no se conoció hasta que Bold demostró que los gránulos atriales estaban asociados con cambios en el balance de líquidos y electrolitos³⁰. Según sus observaciones, Bold propuso que la respuesta natriurética estaba regulada por un “factor natriurético atrial”. Posteriormente, otros descubrimientos científicos permitieron que el péptido natriurético atrial tipo A (PNA) fuese rápidamente purificado, secuenciado y sintetizado³¹.

En 1988, investigadores de Japón identificaban otro péptido con características similares al PNA, en el cerebro porcino y lo denominaron péptido natriurético cerebral (PNB)³², investigaciones posteriores, aclararon que el corazón era la principal fuente de PNB³³ circulante.

Después del descubrimiento del PNB otro grupo identificó el tercer miembro de la familia de péptidos natriuréticos, el péptido natriurético tipo C³⁴.(Figura 1)



*Figura 1. Estructura de los péptidos natriuréticos*³⁴

Es a finales de los años 80, cuando se determinaron los fragmentos terminales de la prohormona de PNA y PNB en el plasma humano^{35,36}.

1.5.2 Peptido Natriurético Atrial

El PNA es un miembro de la familia de los péptidos natriuréticos, que regula una gran variedad de parámetros fisiológicos. Se encuentra principalmente en las aurículas cardíacas, aunque también se aísla de tejido ventricular tanto normal como hipertrofiado, así como de tejido ventricular fetal y neonatal. Se sintetiza en forma de una pre-pro-molécula de 151 aminoácidos y tras la escisión del péptido se almacena en forma de gránulos citoplasmáticos como una promolécula de 126 aminoácidos. En respuesta a diferentes estímulos, la pro-molécula es escindida en la membrana celular del cardiomiocito auricular generando dos fragmentos: el extremo aminoterminal (NT-propNA) de 98 aminoácidos, sin función biológica conocida, y el extremo carboxiterminal de 28 aminoácidos (PNA) que es la molécula biológicamente activa^{37,38}. (Figura 2)

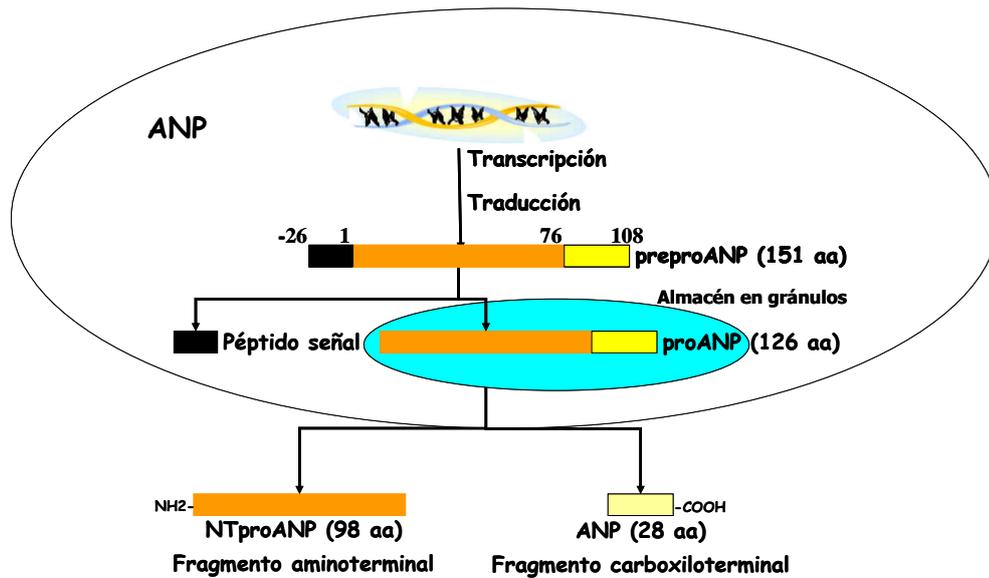


Figura 2. Síntesis y secreción de PNA.

1.5.3 Fisiología

El PNA es liberado principalmente por aumento de la presión transmural en las aurículas y a diferencia del PNB, no inicia un proceso rápido de transcripción genética tras la sobrecarga cardíaca³⁹.

Los péptidos natriuréticos actúan como antagonistas naturales del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y sus principales acciones biológicas en este sentido son promover la diuresis, la natriuresis y vasodilatación. Estas acciones se producen en diferentes órganos y sistemas que se resumen en la tabla 4.

En el riñón, el PNA ejerce sus funciones a nivel del glomérulo causando dilatación de la arteriola aferente y constricción de la arteriola eferente y aumentando, en consecuencia, la tasa de filtración glomerular⁴⁰ y a nivel del tubo colector inhibiendo la reabsorción de sodio⁴¹. Además, inhibe directamente la secreción de renina⁴².

A nivel cardiovascular, el PNA disminuye la presión vascular mediante reducción del volumen de precarga por un mecanismo de desplazamiento del departamento intravascular al extravascular⁴³ complementado con un aumento del retorno venoso y

una inducción de la natriuresis que reduce el volumen del líquido extracelular. También reducen el tono simpático en la vasculatura periférica mediante mecanismos de reducción del número de baroreceptores, supresión de la liberación de catecolaminas de las terminaciones nerviosas y supresión directa del tono simpático en el sistema nervioso central (SNC)^{44,45}. Por último, los péptidos natriuréticos ejercen efectos antimitogénicos tanto en el sistema cardiovascular como en el resto de órganos diana.

El PNA no atraviesa la barrera hemato-encefálica, pero ejerce su acción a nivel del SNC por unión a receptores situados fuera de esta barrera (hipotálamo, eminencia media, órgano subformical y área postrema). Además, los tres péptidos natriuréticos se sintetizan en el cerebro, en especial el PNC.

Órgano/Sistema	Acciones
Renal	Aumento de la filtración glomerular Aumento de la natriuresis Inhibición de la secreción de renina
Cardiovascular	Aumento de permeabilidad capilar Vasodilatación Disminución de la resistencia vascular periférica
Sistema nervioso central	Inhibición de la sed y del apetito de sal Inhibición de la secreción de vasopresina Inhibición del sistema nervioso simpático
Suprarrenal	Inhibición de la síntesis de aldosterona

Tabla 4: Acciones biológicas del PNA

1.5.4 Péptido natriurético atrial y función cardíaca

La concentración de los péptidos natriuréticos se correlaciona de forma inversa con algunos parámetros de función ventricular como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y, de forma directa, con la presión capilar pulmonar y con parámetros de llenado ventricular como el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo⁴⁶. La concentración de los péptidos natriuréticos se encuentra elevada en una serie de situaciones clínicas que provocan disfunción cardíaca o hemodinámica primaria o secundaria⁴⁷ (Tabla 5).

La edad, influye en la concentración de péptidos natriuréticos; se supone que ello es debido a la mayor prevalencia de pérdida de flexibilidad del ventrículo izquierdo (VI) y de disfunción renal con el paso de los años^{48,49}. El sexo femenino también presenta concentraciones superiores de péptidos natriuréticos debido a un posible efecto directo de las hormonas sexuales femeninas que aumentan la expresión génica de los péptidos⁵⁰. También se encuentran concentraciones elevadas de los péptidos natriuréticos tras la realización de ejercicio físico en individuos con o sin insuficiencia cardíaca⁵¹.

Diferentes enfermedades que cursan con hipervolemia como la insuficiencia renal o hepática o el hiperaldosteronismo se asocian a concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos⁵². Asimismo, individuos con enfermedades que cursan con distensión crónica o aguda del ventrículo derecho como la hipertensión pulmonar primaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o el embolismo pulmonar presentan concentraciones elevadas. En el paciente pediátrico se ha descrito, en recientes publicaciones, la utilidad diagnóstica de este marcador en las cardiopatías congénitas u otras patologías cardíacas⁵³⁻⁵⁵. También se ha descrito un importante aumento de los niveles en pacientes con sepsis grave y shock séptico⁵⁶⁻⁵⁹.

Cardiaca	Disfunción del ventrículo izquierdo Isquemia Hipertrofia Inflamación Taquicardia Cor pulmonale Infarto agudo de miocardio
Extracardiacas	Hipertensión arterial Insuficiencia renal Hemodiálisis Ascitis Hiperaldosteronismo Hiperkortisolismo Hipertiroidismo Hemorragia subaracnoidea Enfermedad pulmonar (embolismo, carcinoma, EPOC)
Fisiológicas	Edad Sexo (femenino) Ejercicio físico

Tabla 5. Causas de aumento de la concentración de péptidos natriuréticos

Por último, señalar que existen tres condiciones en que la concentración de los péptidos natriuréticos se encuentra disminuida. La primera de ellas, la obesidad (índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$), independientemente de que existan otras patologías asociadas como la hipertensión o la diabetes; esta disminución se debe probablemente a una síntesis aumentada de los receptores de aclaramiento de los péptidos natriuréticos por el tejido adiposo⁶⁰. Las otras dos circunstancias son el

hipotiroidismo⁶¹ y los tratamientos con corticosteroides, esteroides sexuales, hormona tiroidea, diuréticos, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECAs) y antagonistas beta-adrenérgicos^{62,63}.

1.6 Copeptina

La arginina vasopresina (AVP), es producida por las neuronas hipotalámicas. Es almacenada y liberada desde la glándula pituitaria posterior tras diferentes estímulos como hipotensión, hipoxia, hiperosmolaridad, acidosis e infecciones⁶⁴. La AVP tiene propiedades vasoconstrictoras y antidiuréticas y posee capacidad para restaurar el tono vascular durante la hipotensión⁶⁵. La AVP deriva de un precursor de mayor tamaño (prepro-AVP), junto con otros dos péptidos de función desconocida, neurofisiina II y copeptina, que es la parte carboxi terminal del precursor⁶⁶. (Figura 3)

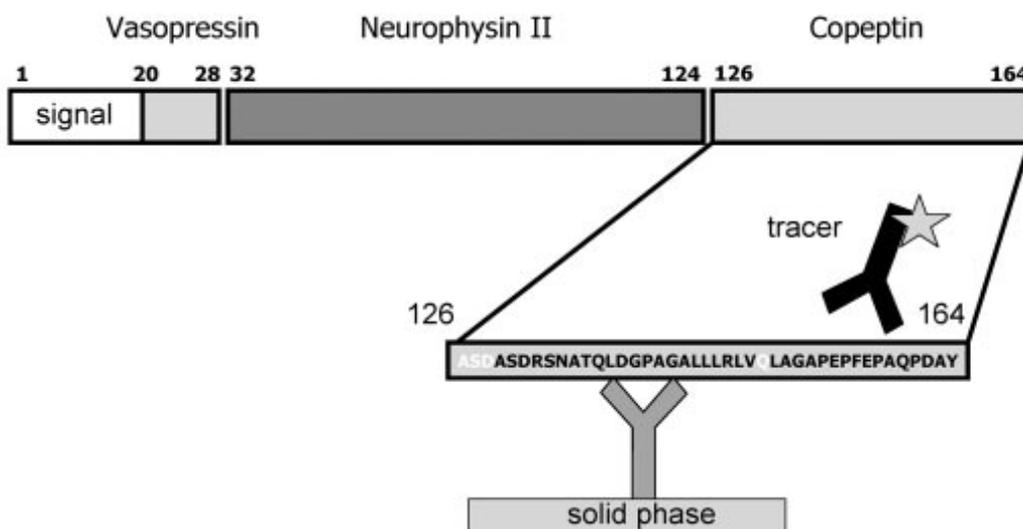


Figura 3. Estructura de Pre-provasopresina⁶⁷

La medición de AVP tiene sus limitaciones debido a su inestabilidad y su corta vida media. La copeptina es un péptido más estable y su concentración es un espejo de la concentración de AVP. En voluntarios sanos, la mediana de los niveles plasmáticos de

copeptina fue 4.2 pmol/l y los niveles plasmáticos no presentaron diferencias con la edad^{68,69}.

Se ha sugerido a la copeptina como un marcador individual del nivel de estrés⁷⁰. Es también conocida que la hiperactivación simpática está fuertemente asociada con el nivel de estrés endógeno y que las sustancias adrenérgicas estimulan la liberación de AVP⁷¹. Por otra parte, se ha descrito una acción sinérgica de AVP con la hormona corticotropa (CRH) en la adenohipófisis, para la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y la consecuente liberación de cortisol, un ya conocido marcador de respuesta humoral al estrés. La correlación entre los niveles de cortisol y copeptina se recogen en el estudio de Katan M y cols⁷⁰. Por lo tanto, la copeptina, como marcador de estrés, tiene una buena correlación con la gravedad de la enfermedad y puede ayudar a determinar estrategias terapéuticas en el paciente crítico⁷². Recientemente se ha propuesto a la copeptina como un buen marcador diagnóstico y pronóstico en pacientes valorados en el servicio de urgencias con diferentes condiciones clínicas⁷³. Otros estudios demuestran su utilidad en el diagnóstico de la diabetes insípida central y nefrogénica, basado en su principal acción antidiurética⁷⁴.

También está elevada en sepsis y shock séptico⁷⁵. En pacientes críticamente enfermos, los valores de copeptina se incrementan significativamente con la gravedad de la enfermedad⁷⁵⁻⁷⁷. Se sugiere que juega un papel importante en la correcta formación de la estructura del precursor de AVP⁷⁸. En pacientes sépticos, la copeptina estaba más elevada en pacientes no supervivientes frente a los supervivientes, lo que sugiere un papel de la copeptina como marcador pronóstico en la sepsis⁷⁵.

Stolz y cols mostraron el valor pronóstico de copeptina en la exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁷⁹. La copeptina era un predictor independiente de la edad, comorbilidad, hipoxemia y función pulmonar.

Muller y colaboradores, estudiaron el valor de la copeptina en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Demostraron valores de copeptina que se incrementaban con la gravedad de la neumonía. En los pacientes que fallecían, los niveles de copeptina eran más elevados al ingreso que en aquellos que sobrevivían⁷⁶.

En la enfermedad cardíaca, la copeptina puede servir como un marcador excelente e independiente de fallo cardíaco, ya que los niveles de copeptina se correlacionaron inversamente con la fracción de eyección del ventrículo derecho⁸⁰ y también se encontraron niveles más elevados de copeptina en no supervivientes tras infarto agudo de miocardio (IAM)⁸¹. Se encontró que era un fuerte predictor de mortalidad⁸²

Es importante tener en consideración, alguna limitación en el uso de la copeptina como un biomarcador aislado, sus niveles deben evaluarse en el contexto de la enfermedad, ya que tanto los fármacos que utilizamos, como la propia enfermedad de base, pueden alterar sus valores. Por ejemplo, en un estudio en individuos sanos voluntarios, se observó que la copeptina era inhibida de manera dosis dependiente por el tratamiento con corticoides⁸³, sugiriendo que los corticoides influían en los niveles de copeptina. También se han descrito niveles elevados en pacientes con insuficiencia renal⁸⁴. Diferentes estudios en niños no muestran datos tan concluyentes como en adultos sobre el valor de la copeptina como marcador de sepsis o shock séptico⁸⁵.

Hipotesis

La inspiración existe, pero tiene que encontrarte trabajando.

Pablo Ruiz-Picasso

2. HIPÓTESIS

Los niveles sanguíneos circulantes de pro-PNA y copeptina son marcadores de gravedad, pronóstico y disfunción cardiovascular, con aplicación clínica, en una cohorte de niños críticamente enfermos ingresados en unidades de cuidados intensivos pediátricos.

Objetivos

No hay viento favorable, para el que no sabe donde va.

Séneca

3. OBJETIVOS

- Determinar los niveles sanguíneos de pro-PNA y coceptina en niños críticamente enfermos.
- Relacionar los niveles sanguíneos de PCT, PCR, pro-PNA y coceptina durante las primeras 24 horas de ingreso con sistemas de puntuación utilizados para establecer el riesgo de muerte de los pacientes pediátricos graves.
- Establecer puntos de corte en los niveles sanguíneos de pro-PNA y coceptina durante las primeras 24 horas de ingreso que permitan diferenciar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad.
- Establecer puntos de corte en los niveles sanguíneos de pro-PNA y coceptina durante las primeras 24 horas de ingreso, que permitan optimizar la clasificación de los pacientes con SRIS.
- Comparar los niveles sanguíneos de PCT, PCR, pro-PNA y coceptina de acuerdo a la existencia o no de disfunción cardiovascular
- Establecer puntos de corte en los niveles sanguíneos de pro-PNA durante las primeras 24 horas de ingreso que permitan diferenciar a los pacientes con mayor riesgo de disfunción cardiovascular.
- Asociación entre los niveles sanguíneos de PCR, PCT, pro-PNA y coceptina con el número de fallo de órganos.

Material y métodos

La formulación de un problema es más importante que su solución.

Albert Einstein

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño

Estudio prospectivo observacional, sin intervención terapéutica.

4.2 Sujetos de estudio

Cohorte de niños (edad entre 0 y 18 años) críticamente enfermos que ingresan en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) de dos hospitales universitarios desde Noviembre de 2008 hasta Noviembre de 2009.

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

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

4.3 Variables:

En el momento del ingreso: edad, peso, motivo del ingreso en UCIP, diagnóstico, enfermedades previas, puntuación "pediatric index of mortality" (PIM 2), frecuencia respiratoria (FR), frecuencia cardiaca (FC), tensión arterial (TA), saturación de oxígeno (SatO₂), ventilación mecánica convencional, ventilación no invasiva, fracción inspirada de oxígeno (FiO₂), dióxido de carbono espirado (CO₂ espirado), tratamientos y dosis que recibe incluyendo antibióticos, inotrópicos, sedantes y analgésicos, clasificación en uno de los siguientes grupos de SRIS: negativo, SRIS no infeccioso, infección localizada, sepsis, sepsis grave, shock séptico. En la muestra de sangre extraída al

ingreso se determinará: leucocitos, plaquetas, PCR y PCT, pro-PNA y copeptina (objeto de este proyecto de investigación).

En las primeras 24 horas de ingreso: puntuación “pediatric risk of mortality” III (PRISM III), y clasificación en uno de los siguientes grupos del SRIS: negativo, SRIS no infeccioso, infección localizada, sepsis, sepsis grave, shock séptico. De forma horaria se recogerán: FR, FC, TA, SatO₂, FiO₂, CO₂ espirado, tratamiento y dosis que recibe incluyendo antibióticos, inotrópicos sedantes y analgésicos. Si por motivos asistenciales se realiza otra extracción de sangre se determinarán: leucocitos, plaquetas, PCR, PCT y pro-PNA.

Durante el ingreso en la UCIP: órganos del paciente que cumplen criterios de fallo (cardiovascular, respiratorio, neurológico, hematológico, renal, gastrointestinal, hepático) y número total de órganos en fallo.

Al alta de la UCIP: fallecido o vivo, diagnósticos finales, resultado de cultivos positivos.

Al alta del Hospital: puntuación escala de estado general (Overall Performance Categories).

4.4 Criterios de gravedad

Existen dos medidas con las que hemos determinado la gravedad de los pacientes en nuestra muestra: los índices pronósticos PIM-2 y PRISM-III. Se definen como “niños graves” aquellos que están en el cuartil más alto en ambas medidas. En nuestros pacientes, significa tener una puntuación en el PIM-2 superior a 2.1 y una puntuación en el PRISM-III superior a 8.

4.5 Criterio de disfunción cardiovascular ⁶

Definimos disfunción cardiovascular, si se producen algunas de las siguientes situaciones.

- 1) Cuando, tras la administración de fluidos isotónicos ≥ 40 ml/kg en 1h, obtenemos una presión arterial $< P5$ para su edad o PAS $< 2DE$ por debajo de P50 para su edad.
- 2) Precisa drogas vasoactivas para mantener PA en rango normal (Dopamina > 5 mcg/kg/min o cualquier dosis de Adrenalina, Noradrenalina o Dobutamina).
- 3) Dos de los siguientes:
 - Acidosis metabólica inexplicable: déficit de bases < 5 mEq/L
 - Incremento de lactato arterial > 2 veces por encima del normal
 - Oliguria $< 0,5$ ml/kg/h
 - Relleno capilar alargado > 5 seg
 - Gradiente de T^a central-periférica $> 3^{\circ}C$

4.6 Recogida de datos

Se diseñó una hoja de recogida de datos (anexo I) con las variables antes expuestas que fue incluida en la historia clínica de cada paciente que participó en el estudio. Esta hoja se cubrió en el momento del ingreso, en las primeras 24 horas, al alta de UCIP y al alta del hospital, a medida que se fueron obteniendo los datos.

4.7 Análisis bioquímico de los marcadores

Las determinaciones se realizaron en el Servicio de Bioquímica del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

Para la determinación de la PCR se utilizó VITROS 250 Dry Chemistry System (Ortho Clinical Diagnostics, Buckinghamshire, Reino Unido). Este test se basa en un inmunoanálisis enzimático heterogéneo, en el que se utiliza un anticuerpo monoclonal anti-PCR como generador de señal. La medida de la densidad de la señal es directamente proporcional a la concentración de PCR. Las unidades de medida son miligramos/decilitro (mg/dl). El límite inferior de detección es entre 0,07 a 400 mg/dl.

En la determinación de la PCT se recurrió a un analizador KRYPTOR (BRAHMS, Hennigsdorf, Alemania) 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. La intensidad de la señal es proporcional a la cantidad de PCT. Las unidades de medida son nanogramos/ mililitro (ng/ml). Los límites de detección con este método son de 0,02 a 5000 ng/ml.

Los niveles de pro-PNA se determinaron a medida que se obtenía un número de muestras suficientes para que el montaje de la técnica resultase rentable, con un nuevo inmunoensayo tipo sandwich (MR-proPNA, BRAHMS AG, Hennigsdorf, Berlin, Germany). El límite de detección es 4.3 pmol /l y la sensibilidad funcional del ensayo es de 11 pmol/l.

Los niveles de copeptina se realizaron también mediante una técnica de inmunoensayo tipo sándwich (B.R.A.H.M.S.LUMItest CT-proAVP, B.R.A.H.M.S. AG,

Hennigsdorf/Berlin, Germany), definida recientemente⁶⁷. El límite de detección es de 4,8 pmol/l y la sensibilidad funcional es de 12 pmol/L (Se trata de una técnica muy imprecisa, >20%, para valores inferiores a 12 pmol/L . Por ello es aconsejable utilizar el límite de cuantificación, de 14.1 pmol/L).

4.8 Análisis de los datos

Todos los cálculos estadísticos fueron realizados con el software de libre distribución R.2.11.1 disponible en www.r-project.org. Se desarrollaron programas específicos para aquellas rutinas no recogidas en el standard.

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, copeptina y pro-PNA al ingreso y/o en las primeras 24 horas de ingreso y para realizar el análisis se utilizó la cifra más alta de cada marcador obtenida dentro de las primeras 24 horas de ingreso.

Se realizó un análisis profundo de los datos desde el punto de vista de la calidad diagnóstica de las variables (PCR, PCT y pro-PNA) 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 grupo diagnóstico*: separándolos pacientes con o sin patología cardíaca previa al ingreso.
- *Clasificación según disfunción hemodinámica, de acuerdo a los criterios previamente establecidos.*
- *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.

Se llevaron a cabo diferentes tipos de análisis estadístico:

- Curvas de rendimiento diagnóstico (curvas ROC):

Dan una medida de la calidad diagnóstica de la variable para cada posible punto de corte, pero en sí 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 global⁸⁶. Toma valores entre 0,5 (aleatoriedad total, el marcador no sirve para diagnosticar la enfermedad; su comportamiento es el mismo en el grupo de enfermos y no enfermos) y 1 (el marcador separa completamente los grupos; su comportamiento es totalmente diferente en enfermos y no enfermos).

Existen diversos métodos para comparar las curvas ROC y los AUCs derivados tanto de pruebas dependientes como independientes^{87,88}. 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, en este trabajo, los AUCs son comparados mediante el “*general bootstrap algorithm (gBA)*” según se describe en el trabajo de Martínez-Cambor⁸⁹.

- 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 índice de Youden, esta no es una opción inamovible y, para determinados problemas, en los que el peso de la sensibilidad y la especificidad no es el mismo (por ejemplo, en pruebas de screening), se puede fijar una sensibilidad asumible y ver que especificidad se puede conseguir 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.

- **Análisis multivariante**

Con el objetivo de estudiar qué factores son los que realmente influyen en los niveles de los marcadores estudiados, se utilizan modelos lineales generales. Dada la asimetría de nuestros marcadores y con el objetivo de normalizar su distribución, se utiliza una transformación logarítmica. En el modelo lineal general se incluyen los factores: gravedad, grupo de cirugía cardíaca y tratamiento inotrópico, e inicialmente, y todas las interacciones bivariadas: Gravedad*cirugía cardíaca, Gravedad*tratamiento

inotrópico y, cirugía cardíaca*tratamiento inotrópico. El reparto de los individuos en los distintos grupos no permitió incluir en el modelo la interacción triple. Con el objetivo de mejorar la potencia de los modelos obtenidos, las interacciones no significativas, se excluyen de los modelos.

Finalmente, con el objetivo de encontrar combinaciones de marcadores que permitieran mejorar la clasificación de los individuos, se realizó un análisis de regresión logística multivariante. En ella se incluyeron todos los marcadores y se utilizó un método de inclusión por pasos hacia adelante basado en la razón de verosimilitudes. El AUC fue utilizado nuevamente como índice de la capacidad diagnóstica de las puntuaciones obtenidas.

4.9 Aspectos éticos

Se solicitó el consentimiento informado (anexo II) a los familiares o responsables legales de los pacientes, y a ellos mismos si su edad es superior a 12 años para que sus datos pudieran ser incluidos en el presente estudio. Los datos fueron tratados de forma confidencial y anónima, de modo que ningún paciente puede ser identificado por terceras personas. El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario Central de Asturias.

Resultados

Si he hecho descubrimientos invaluable ha sido más
por tener paciencia que cualquier otro talento.

Isaac Newton

5. RESULTADOS

5.1 Características descriptivas de los casos

Formaron parte del estudio 254 pacientes. La edad media al ingreso fue de 63,32 meses (rango 0-224 meses). El 50% tenía menos de 44 meses. Del total de pacientes, 104 fueron niñas (40,9%), sin existir diferencias en la distribución de la muestra, entre sexos; $p = 0,146$. (Tabla 6)

Edad (meses)	Sexo	Nº	Media	Desv.típica	Mediana	Mínimo	Máximo
	mujer	104	70,504	63,331	45,000	0,800	224,000
	hombre	150	58,260	55,155	42,000	0,700	209,000
	Total	254	63,325	58,863	44,000	0,700	224,000

Tabla 6. Edad al ingreso (meses) 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	104	2,187	4,228	0,900	0,000	27,200
	hombre	150	3,154	9,682	1,000	0,100	86,000
	Total	254	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	104	5,008	5,368	3,000	0,000	23,000
	hombre	150	5,085	6,127	3,000	0,000	37,000
	Total	254	5,053	5,815	3,000	0,000	37,000

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

La patología predominante que motivó su ingreso en la UCIP fue en primer lugar la postoperatoria, seguida de la respiratoria e infecciosa (tabla 9).

Patología	Número Casos	Porcentaje (%)
Postoperatorio	60	23,6
Cirugía cardiaca	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 porcentaje de las patologías que motivaron el ingreso en la UCIP

La estancia media en la UCIP fue de 4 días (rango 0,0 – 44 días). Del total de la muestra, fallecieron 5 niños (2%).

En estos 254 pacientes se realizó la toma de los datos y pruebas complementarias necesarias para el control de su enfermedad. Durante las primeras 24h del ingreso se realizó, al menos, una determinación de pro-PNA, PCR, PCT, coceptina y lactato.

El valor medio de pro-PNA (pmol/l) y su distribución por sexos se muestra en la tabla 10. No existieron diferencias significativas.

pro-PNA (pmol/l)	Sexo	Nº	Media	Desv.típica	Mediana	Mínimo	Máximo
	mujer	104	129,59	160,54	74,950	14,620	903,800
	hombre	150	137,63	168,17	84,32	15,49	1415,84
	Total	254	134,33	164,81	80,61	14,62	1415,84

Tabla 10. Valores de los niveles de pro-PNA y sexo

El valor promedio de la coceptina (pmol/l) y la distribución por sexos de los valores de coceptina se reflejan en la tabla 11.

coceptina (pmol/l)	Sexo	Nº	Media	Desv.típica	Mediana	Mínimo	Máximo
	mujer	95	85,75	109,79	34,42	0,00	488,70
	hombre	138	67,08	100,53	30,13	0,00	613,10
	Total	233	74,69	104,58	30,76	0,00	613,10

Tabla 11. Valores de los niveles de coceptina y sexo.

Se observó una relación inversa entre la edad y los niveles de pro-PNA, siendo las diferencias entre tres grupos de edad ascendente muy significativas ($p < 0,001$). (Tabla 12)

PNA (pmol/l)	Edad (meses)	Nº	Media	Desv. Tipica	Mediana	Mínimo	Máximo
	<=23	87	223,26	217,52	166,15	38,40	1415,84
	24-76	85	113,43	126,03	78,70	15,47	867,19
	>76	82	66,95	78,10	53,78	14,62	676,20
	Total	254	135,81	166,09	81,05	14,62	1415,84

Tabla 12. Valores de los niveles de pro-PNA y edad

En la figura 4, exponemos la representación gráfica de los valores de Pro-PNA según edad.

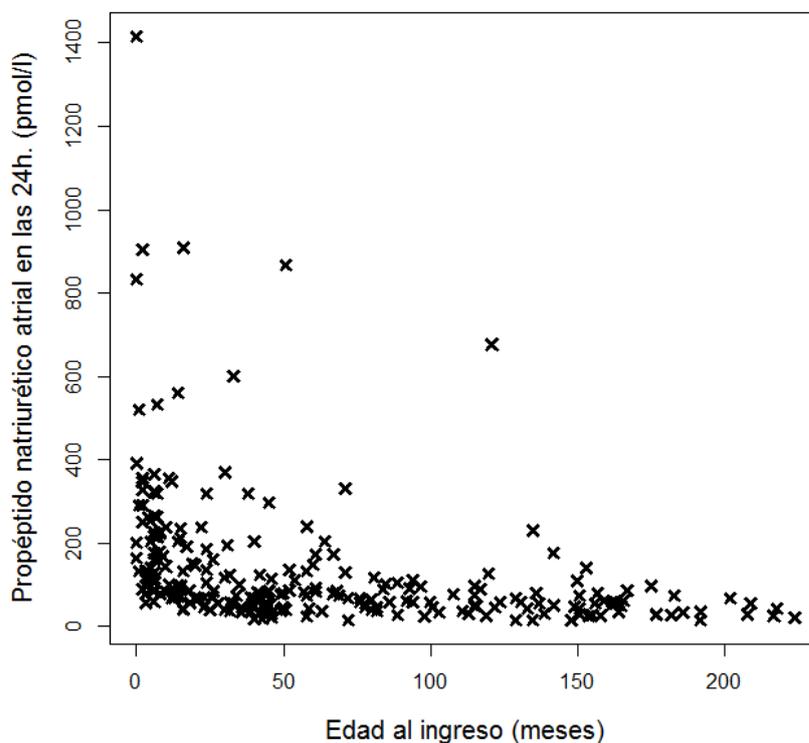


Figura 4 Valores de los niveles de pro-PNA frente a la edad.

5.2. Descripción de los marcadores según la clasificación del SRIS

5.2.1 Utilidad del Péptido natriurético atrial, Copeptina, Procalcitonina, Proteína C Reactiva y lactato para discriminar la gravedad del SRIS.

En la Tabla 13, se muestran los valores de los marcadores a estudio, según la clasificación SRIS, a las 24h del ingreso. La escasa muestra de pacientes en los subgrupos de sepsis grave y shock séptico obliga a interpretar los resultados con cautela. Los niveles de PCR aumentan a medida que empeora el grado de SRIS excepto en el grupo de shock séptico, cuyos valores son menores que en la sepsis y en la sepsis grave (p -valor $<0,001$). La PCT se incrementa a medida que aumenta la gravedad del SRIS (p -valor $<0,001$) con una importante elevación de la cifra de PCT en el shock séptico frente al resto de grupos SRIS. El marcador pro-PNA muestra una tendencia ascendente a medida que aumenta el grado de SRIS ($p < 0,001$), con el mismo comportamiento que observamos para la PCR en el grupo de shock séptico. La copeptina aumenta a medida que aumenta la gravedad del SRIS ($p < 0,001$) incluyendo en este aumento, al grupo de shock séptico, al igual que ocurría con la PCT. Sin embargo, llama la atención que tanto el pro-PNA como especialmente la copeptina muestran niveles muy elevados en el SRIS no infeccioso, comportamiento totalmente diferente al de la PCR y PCT. El lactato no mostró diferencias significativas entre los distintos 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	58	5,605	0,03	42,09
	Sepsis	16	13,625	2,11	41,12
	Sepsis grave	4	24,370	4,48	33,94
	Shock séptico	3	17,880	10,33	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	56	0,86	0,03	107,00
	Sepsis	16	6,52	1,14	48,95
	Sepsis grave	4	7,610	2,18	19,68
	Shock séptico	3	55,090	45,57	552,00
pro-PNA (ng/ml)	SRIS negativo	34	56,565	15,180	234,00
	SRIS no infeccioso	130	79,343	14,620	903,80
	Infección localizada	63	87,100	32,520	832,377
	Sepsis	17	173,400	57,110	1415,848
	Sepsis grave	4	213,850	41,820	520,200
	Shock séptico	3	78,270	48,310	908,900
Copeptina (ng/ml)	SRIS negativo	27	14,650	0,00	187,40
	SRIS no infeccioso	126	54,620	0,00	488,70
	Infección localizada	59	21,610	0,00	613,10
	Sepsis	14	31,355	8,31	164,90
	Sepsis grave	4	22,730	8,39	57,47
	Shock séptico	3	155,100	22,36	175,90

Lactato (ng/ml)	SRIS negativo	17	1,40	0,60	5,80
	SRIS no infeccioso	122	1,20	0,40	6,00
	Infección localizada	57	1,40	0,50	5,80
	Sepsis	17	1,00	0,60	2,60
	Sepsis grave	4	0,95	0,40	1,70
	Shock séptico	3	1,10	0,90	5,80

Tabla nº13. PCR, PCT, PNA, coceptina y lactato y clasificación del SRIS a las 24 horas

5.2.2 Utilidad del Péptido natriurético atrial, Copeptina, Procalcitonina y Proteína C Reactiva para discriminar sepsis.

Dado que en algunos de los subgrupos de clasificación SRIS hay un escaso número de pacientes, decidimos analizar el comportamiento de los marcadores dividiendo las muestras en dos grandes grupos:

- Grupo “no séptico”: pacientes de los grupos negativo, SRIS de causa no infecciosa e infección localizada.
- Grupo “séptico”: que incluía a todos los pacientes con infecciones graves (pacientes de los grupos sepsis, sepsis grave y shock séptico)

En ambos grupos, analizamos el comportamiento de los marcadores a estudio. (Tabla 14).

	Grupo séptico	Mediana	Minimo	Máximo	Significación
Copeptina	No	34,52	0,00	613,1	
	Si	23,35	8,31	175,9	0,182
	Total	30,760	0,00	613,1	
pro-PNA	No	75,280	14,620	903,800	
	Si	131,30	39,130	1415,848	0,001
	Total	80,610	14,620	1415,848	
PCR	No	0,865	0,00	42,0	
	Si	16,60	0,08	41,1	0,0001
	Total	1,47	0,00	42,0	
PCT	No	0,18	0,00	107,0	
	Si	10,29	0,07	552,0	0,001
	Total	0,34	0,00	552,0	
Lactato	No	1,30	0,40	6,0	
	Si	1,00	0,40	5,8	0,485
	Total	1,25	0,40	6,0	

Tabla 14: Marcadores: pro-PNA, PCR, PCT, copeptina y lactato en grupos séptico y no séptico.

Se observa en los resultados expuestos en la Tabla 14 que pro-PNA, PCR y PCT, muestran valores significativamente más altos en los pacientes incluidos en el “grupo séptico” de la clasificación SRIS. No ocurre lo mismo con la copeptina y el lactato, que no demostraron diferencias significativas para discriminar la existencia de sepsis.

5.2.3 Utilidad de los marcadores para detectar pacientes sépticos: Curvas ROC y puntos de corte.

En la tabla 15, se muestran los valores del área bajo la curva ROC para la PCR, la PCT y pro-PNA, en las primeras 24h de ingreso según la clasificación en el “grupo séptico” y “no séptico”. Dado que la copeptina y el lactato no tenían capacidad discriminativa para la gravedad de la infección, no se ha calculado su capacidad diagnóstica.

Marcador	Área bajo curva	Significación asintótica	IC al 95%	
			Límite Superior	Límite Inferior
PCR	0,849	<0,001**	0,778	0,919
PCT	0,944	<0,001**	0,898	0,990
Pro-PNA	0,668	<0,001**	0,583	0,753

Tabla 15. Área bajo la curva ROC e Intervalo de Confianza (IC) al 95% para PCR, PCT y Pro-PNA según el criterio “séptico”.

En la Figura nº 5, se muestra la representación gráfica de las curvas ROC para las tres variables estudiadas (pro-PNA, PCT y PCR) fijando como objetivo el grupo séptico, obteniéndose áreas bajo la curva de 0,668; 0,944 y 0,849 respectivamente.

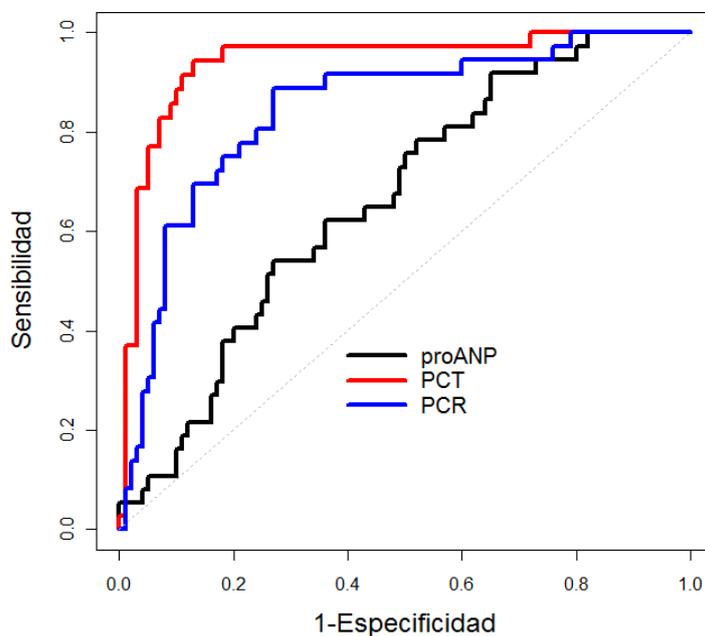


Figura 5. Curva ROC del marcador pro-PNA, PCR y PCT según el criterio “septico”

En la Tabla 16, se presentan los puntos de corte estimados para detectar a los pacientes del grupo séptico con su sensibilidad y especificidad correspondientes.

	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
PCR (mg/dl)	4,375	0,889	0,734
PCT (ng/ml)	1,455	0,943	0,88
Pro-PNA (pmol/l)	127,75	0,54	0,734

Tabla 16. Puntos de corte, sensibilidad y especificidad para PCR, PCT, Pro-ANP y detección de sepsis en las primeras 24 horas.

En función de los puntos de corte expuestos con anterioridad (tabla 16), la mejor variable es la PCT, que parece ser un marcador muy sensible para la detección de sepsis. Le sigue en validez la PCR y por último el pro-PNA, que muestra una menor capacidad para detectar a los niños que pertenecen al “grupo séptico”.

5.3. Gravedad

5.3.1 Análisis general

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 17).

		Gravedad		Total
		No	Si	
Recuento (n°)	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 17. Criterio de gravedad y sexo

5.3.2 Gravedad, constantes vitales y valores gasométricos.

En la Tabla 18 se exponen los valores de variables epidemiológicas (edad y peso), constantes vitales (FC) y medidas terapéuticas (FiO₂) en las que se han encontrado diferencias significativas al agruparlos en función de la gravedad.

Variables	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	0,80	0,70	0,70	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 18. Constantes vitales y gravedad

La estancia en UCIP, también es superior en los niños más graves (Tabla 19).

	Grav.ingreso	Media	Desv.tipica	Minimo	Mediana	Maximo	Sig.
Estancia en UCIP	No grave	5,1	4,86	0,00	4,00	31,00	0,000
	Grave	14,84	12,38	2,00	9,50	44,00	

Tabla 19. Estancia en UCIP 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 20 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	21,900	16,800	21,800	3,5	10,1	3,5	37,6	27,5	37,6	0,030

Tabla 20. Valores gasométricos y gravedad.

Lactato	N	N	Total	Mediana			Mínimo			Máximo			p-valor
				Gravedad			Gravedad			Gravedad			
	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	
Lactato a las 12h	62	25	87	0,90	1,20	1,00	0,10	0,50	0,10	4,50	6,00	6,00	0,027
Lactato a las 24h	67	22	89	0,70	0,95	0,80	0,40	0,5	0,40	3,5	3,4	3,5	0,012

Tabla 21. Lactato 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 y 24 horas del ingreso.

5.3.2.1 Gravedad y lactato. Punto de corte y curvas ROC

En la Tabla 22, se muestran los valores del área bajo la curva ROC para el lactato a las 12 y a las 24 horas del ingreso, el punto de corte, sensibilidad y especificidad. La representación gráfica de estos datos la vemos en la figura 6.

Variable	Área (IC 95%)	Punto de corte	Valores en el punto de corte	
			Sensibilidad	Especificidad
Lactato 12h.	0,652 (0,517-0,786)	1.15	0.560	0.710
Lactato 24h.	0.678 (0.547-0.809)	0.75	0.772	0.508

Tabla 22 Área bajo la curva, puntos de corte, sensibilidad y especificidad para el lactato a las 12 y a las 24 horas del ingreso

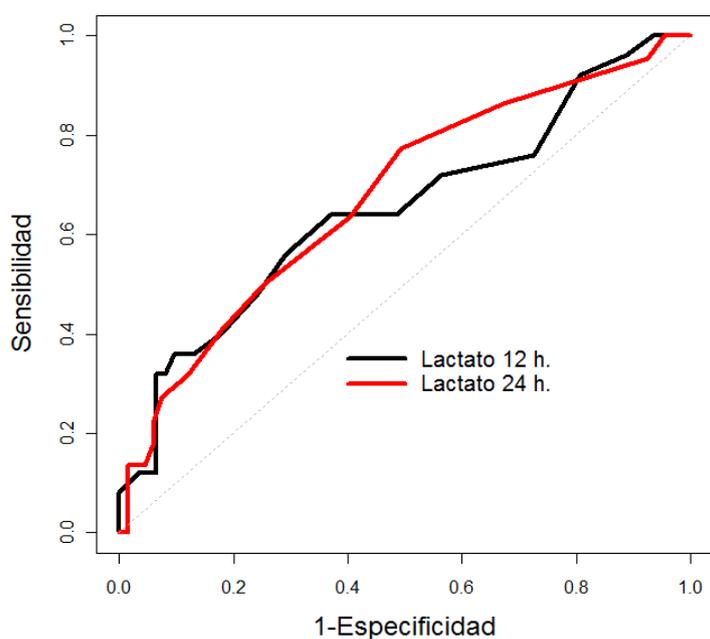


Figura nº 6 Curva ROC del lactato a las 12 y a las 24h

5.3.3 Gravedad y valores analíticos: plaquetas y leucocitos.

En la Tabla 23 se muestran los valores de las plaquetas que fue el único parámetro de los estudios analíticos realizados a los pacientes en las primeras 24 horas de ingreso que ha mostrado diferencias significativas según la gravedad.

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 23. Plaquetas y gravedad

En la figura 7 tenemos la representación gráfica de la utilidad de las plaquetas para detectar gravedad, con un área bajo la curva de 0,675.

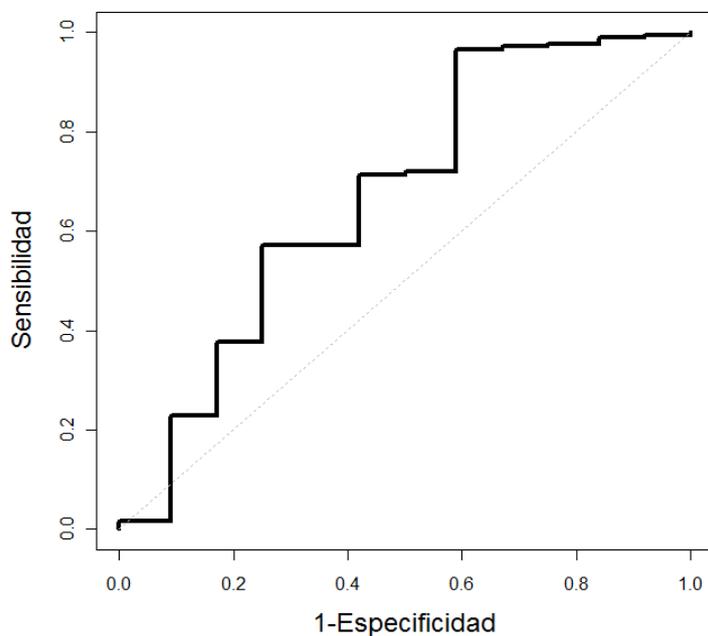


Figura 7: Curva ROC: Gravedad y plaquetas

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

5.3.4 Gravedad y marcadores: PCR, PCT, Pro-PNA, copeptina.

En la tabla 24 se muestran los valores de los marcadores realizados habitualmente en la UCIP (PCR y PCT) y 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	552,00	552,00	<0,001
Copeptina (pmol/l)	26,56	104,40	30,76	0,000	7,45	0,000	613,10	460,90	613,10	<0,001
Pro-PNA (pmol/l)	74,97	209,44	80,61	14,62	30,55	14,62	867,19	1415,84	1415,84	<0,001

Tabla 24. PCR, PCT, pro-PNA, copeptina y lactato a las 24h y gravedad

5.3.5 Utilidad del Péptido natriurético atrial, Copeptina, Procalcitonina y Proteína C Reactiva como marcadores de gravedad: Curvas ROC y puntos de corte.

En la Tabla 25 se muestran los valores del área bajo la curva ROC para la PCR, la PCT, copeptina y el Pro-PNA en las primeras 24 horas de ingreso según el criterio de gravedad, así como la significación y los intervalos de confianza estimados al 95%. La PCR, no muestran utilidad para detectar gravedad en nuestros pacientes.

Marcador	Área	Sig.asintótica	Intervalo de Confianza al 95%	
			Límite Sup.	Límite Inf.
PCR	0,610	0,213	0,453	0,766
PCT	0,842	<0,001	0,744	0,941
Copeptina	0,735	<0,001	0,642	0,827
PNA	0,764	<0,001	0,674	0,854

Tabla 25. Área bajo la curva ROC , p-valor e intervalos de confianza para PCR, PCT, Pro-PNA y copeptina en las primeras 24 horas de ingreso según el criterio de gravedad.

En la figura 8 se muestra la representación gráfica de la curva ROC para PCT, pro-PNA y copeptina en función del criterio de gravedad.

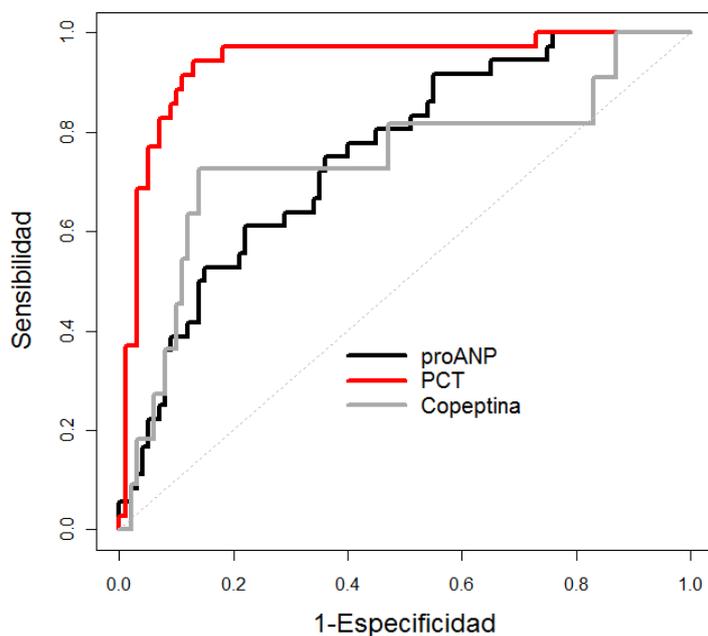


Figura 8. Curva ROC de los marcadores, PCT, pro-PNA y copeptina para diferenciar a los pacientes según el grado de gravedad.

Según las curvas representadas en la figura 8 y los resultados expuestos en la tabla 25, se observa que la PCT es el marcador que muestra un mayor valor de área bajo la curva ROC, por lo que parece el más adecuado para detectar gravedad, seguido del pro-PNA.

En la tabla 26 exponemos los puntos de corte estimados para detectar la gravedad con su sensibilidad y especificidad correspondientes. Para el pro-PNA se exponen distintos puntos de corte con las variaciones subsiguientes en los valores de sensibilidad y especificidad.

	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Copeptina (pmol/l)	64,28	0,709	0,743
PCT (ng/ml)	2,050	0,800	0,799
Pro-PNA (pmol/l)	68	0,875	0,548
Pro-PNA (pmol/l)	85,1	0,781	0,594
Pro-PNA (pmol/l)	106	0,719	0,690
Pro-PNA (pmol/l)	201	0,562	0,868

Tabla 26. Puntos de corte, sensibilidad y especificidad para PCT, Pro-PNA y copeptina y detección de gravedad en las primeras 24 horas.

En el logaritmo de densidad, del Pro-PNA (figura 9), se observa cómo hay un subgrupo de niños graves que tienen valores anormalmente elevados, y otro subgrupo con los valores normales. En los niños menos graves, esto también sucede pero es menos perceptible.

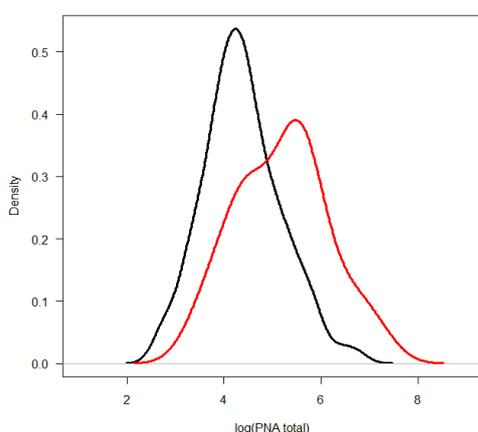


Figura 9. Estimación núcleo para la función de densidad del logaritmo.

Línea negra: Pacientes con PRISMIII o PIM2 menor p75.

Línea roja: pacientes con PRISMIII y PIM2 mayor p75.

5.3.6 Gravedad y ventilación mecánica

Todos los individuos del grupo grave, excepto uno, precisaron ventilación mecánica. Aparte de ellos, otros 98 (47% de los “no graves”) también la necesitaron (p<0,001)(tabla 27).

	Ventilación Mecánica	Gravedad			p-valor
		No	Sí	Total	
Recuento	NO	107	1	108	<0,001
	SI	98	32	130	
	Total	205	33	238	
% Ventilación Mecánica	NO	99,1%	0,9%	100%	
	SI	75,4%%	24,6%	100%	
	Total	86,1%	13,9	100%	
% Gravedad	NO	52,2%	3%	45,4%	
	SI	47,8%	97%	54,6%	
	Total	100%	100%	100%	

Tabla 27: Gravedad y ventilación mecánica

5.3.7 Gravedad: Marcadores y ventilación mecánica

La PCR no sirve para distinguir a aquellos pacientes que precisan ventilación mecánica y la PCT tiene un rendimiento bajo. El pro-PNA y la coceptina identificarían mejor a aquellos susceptibles de su uso (tabla 28).

Marcadores	N			Mediana			Mínimo			Máximo			p-valor
	Ventilacion Mecanica			Ventilacion Mecanica			Ventilacion Mecanica			Ventilacion Mecanica			
	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	
Pro-PNA (pmol/l)	121	130	251	61,11	104,13	80,51	14,62	15,37	14,62	600,10	1415,84	1415,84	0.,001
Copeptina (pmol/l)	95	30	125	38,17	103,05,	54,91	0,0	7,45	0,0	613,10	460,90	613,10	0,01
PCR (mg/dl)	107	83	190	8,70	2,75	1,47	0,0	0,1	0,0	42,09	41,12	42,09	0,084
PCT (ng/ml)	104	80	184	1,95	5,2	3,40	0,0	0,02	0,0	50,84	552,00	552,00	0,043

Tabla 28 Niveles de marcadores Pro PNA, coceptina, PCR y PCT en pacientes con ventilación mecánica.

En la tabla 29 se muestran el área bajo la curva, los puntos de corte y la sensibilidad y especificidad de los niveles de pro-PNA, coceptina y PCT para detectar a aquellos pacientes susceptibles de precisar ventilación mecánica.

Marcador	Área bajo curva	Error típico	Significación	IC al 95%		Punto de corte	S	E
				Límite inferior	Límite superior			
Pro-PNA (pmol/l)	0,684	0,034	0,001	0,618	0,750	74,97	0,70	0,63
Copeptina (pmol/l)	0,732	0,048	0,0001	0,638	0,826	58	0,63	0,77
PCT (ng/ml)	0,587	0,042	0,043	0,504	0,670	0,333	0,61	0,57

Tabla 29 Pro-PNA, copeptina y PCT: Área bajo la curva ROC, Intervalo de Confianza (IC) al 95% y punto de corte, sensibilidad (S) y especificidad (E) para detectar pacientes susceptibles de uso de ventilación mecánica.

5.4. Estudio de subgrupos diagnósticos.

5.4.1 Grupo diagnóstico y gravedad.

El grupo diagnóstico es una variable que influye en la gravedad de los niños (p -valor < 0.001). Según se refleja en la tabla 30, los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca son los que tiene el mayor índice de gravedad. De los 47 niños intervenidos de cirugía cardíaca, 21 (44,7%) cumplen el criterio de gravedad, por lo que lo convierte en un grupo de alto riesgo, frente al 13% esperado del análisis total de la muestra. En el resto de pacientes post quirúrgicos, por el contrario, el riesgo de encontrar pacientes graves es bajo. En todos los grupos, el porcentaje de “niños graves”, siguiendo los criterios descritos de gravedad, es pequeño.

Diagnóstico al ingreso													
Gravedad		PostQx	Qx card	Resp	Infec	Traum	Téc	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 cardiaca; Resp: respiratorio; Infec: infeccioso; Traum: traumatológico; Téc: técnicas; Neuro: neurológico; Metab: metabólico; Hemod: hemodinámico

Tabla 30. Grupos diagnósticos y gravedad

Se analizó la distribución de la variable pro-PNA en relación a la patología que había condicionado el ingreso en UCIP (Tabla 31).

	N	Media	Desv. Típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Respiratorio	45	119,666	98,901	34,24	84,840	520,200
Cardíaco-Hemodinámico	1	867,197		867,197	867,197	867,197
Renal	3	738,382	608,272	239,100	560,200	1415,848
Infeccioso	38	160,572	167,496	32,52	99,788	908,900
Postquirúrgico	58	56,841	34,261	14,62	45,72	160,300
Post Qx cardiaca	50	252,077	179,343	53,810	218,365	903,800
Traumático	17	66,499	31,758	23,750	58,020	147,700
Metabólico	6	42,245	30,254	15,180	37,150	96,520
Neurológico	10	94,776	59,283	37,23	83,315	237,900
Otros	12	98,679	67,598	17,470	79,250	237,400

Tabla 31. Pro-PNA y clasificación por grupo diagnóstico.

Los grupos diagnóstico con los valores más elevados de pro-PNA son el renal y el hemodinámico-cardíaco. Este último está formado por un solo paciente que presentaba insuficiencia cardíaca sin patología cardíaca previa ni sepsis, y debido a que presentaba unos niveles tan altos hemos decidido especificarlo en un grupo. El otro subgrupo con niveles elevados de pro-PNA es el de post cirugía cardíaca, que tiene los pacientes “más graves”. Los grupos con niveles más bajos son el posquirúrgico (53 niños), traumático (12) y metabólico (5). El valor máximo es elevado en casi todas las categorías, excepto en el grupo metabólico.

Para la copeptina, la distribución en los diferentes grupos diagnósticos se refleja en la Tabla 32.

	N	Media	Desv. Tipica	Mediana	Mínimo	Máximo
Respiratorio	45	63,7565	127,36052	21,4700	,00	613,10
Cardíaco-Hemodinámico	1	40,0300	.	40,0300	40,03	40,03
Renal	3	139,0500	24,11234	139,0500	122,00	156,10
Infecioso	38	47,6388	54,42578	25,2600	6,77	175,90
Postquirúrgico	58	108,0906	129,09802	56,7950	8,80	450,40
Post Qx cardíaca	50	112,8207	113,79911	97,5100	7,45	233,50
Traumático	17	178,9627	246,00418	68,0200	7,97	460,90
Metabólico	6	15,9663	10,49275	13,7800	6,74	27,38
Neurológico	10	129,9281	105,53248	102,0000	13,88	440,90
Otros	12	97,3352	117,27256	54,9100	,00	613,10

Tabla 32 Copeptina y clasificación por grupo diagnóstico

Los niveles medianos más elevados de copeptina los encontramos en el grupo con afectación renal, patología traumática y los post cirugía cardíaca. Los valores más bajos estaban en el grupo neurológico e infeccioso.

Debido al diferente comportamiento de los marcadores a estudio en los pacientes del subgrupo cirugía cardíaca, decidimos analizar la muestra diferenciando este subgrupo.

5.4.2 Análisis de la gravedad en el subgrupo pacientes sin cirugía cardíaca previa.

En el subgrupo diagnóstico “no cirugía cardíaca previa”, los niveles de los distintos marcadores, tienen relación con la gravedad, con diferencias significativas, salvo la PCR y el lactato. (Tabla 33)

Marcadores	N			Mediana			Mínimo			Máximo			p-valor
	Gravedad			Gravedad			Gravedad			Gravedad			
	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	
Pro-PNA (pmol/l)	192	12	204	67,530	220,95	68,48	14,62	30,55	14,62	560,2	1415,8	1415,8	0,011
Lactato (ng/ml)	164	8	172	1,3	1,25	1,30	0,40	1,00	0,40	5,80	5,80	5,80	0,253
Copeptina (pmol/l)	175	11	186	23,32	122,00	23,585	0,00	7,45	0,0	613,10	460,9	613,10	0,006
PCR (mg/dl)	177	12	189	1,29	6,23	1,47	0,00	0,08	0,00	42,09	28,25	42,09	0,204
PCT (ng/ml)	173	10	183	0,26	7,76	0,34	0,00	0,34	0,00	107,00	552,00	552,00	0,001

Tabla 33: Gravedad y marcadores en el subgrupo diagnóstico “sin cirugía cardíaca previa”

5.4.3 Utilidad de los marcadores para detectar gravedad en el subgrupo de pacientes “sin cirugía cardíaca previa”: Curvas ROC y puntos de corte.

Como se refleja en la tabla 34, la PCT es la que obtiene una mejor área bajo la curva para la detección de gravedad en pacientes sin cirugía cardíaca previa.

Marcador	Área (IC 95%)	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Pro-PNA	0,719 (0,536-0,902)	205	0,583	0,933
PCT	0,842 (0,743-0,940)	2,1	0,800	0,798
Copeptina	0,746 (0,564-0,928)	91,0	0,727	0,864

Tabla 34 Marcadores : Área Bajo la Curva ROC, punto de corte, Sensibilidad (S), y especificidad (E) para detectar gravedad en el subgrupo sin cirugía cardíaca previa.

La representación gráfica la tenemos en la figura 10.

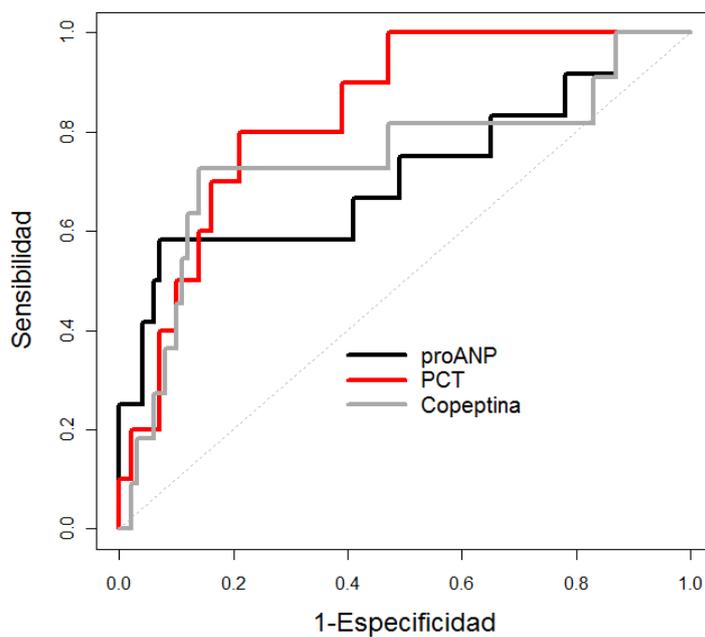


Figura 10 Curvas ROC de los marcadores para determinar gravedad en el subgrupo diagnóstico "sin patología cardíaca"

5.4.4 Subgrupo diagnóstico con cirugía cardíaca previa : Gravedad y marcadores.

En este subgrupo de pacientes no disponemos de los datos de PCR ni la PCT,

En este subgrupo, ni el pro-PNA ni la coceptina, tienen relación significativa con la gravedad (tabla 35). El lactato se mantiene en el límite de la diferencia significativa, pero el área bajo la curva (tabla 36) es muy pobre para aconsejar su utilización como marcador de gravedad.

Marcadores	N			Mediana			Mínimo			Máximo			p-valor
	Gravedad			Gravedad			Gravedad			Gravedad			
	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	
Pro-PNA (pmol/l)	27	20	47	215,53	208,47	214,39	53,81	66,45	53,81	867,19	903,80	903,80	0,729
Lactato (ng/ml)	27	21	48	1,10	1,30	1,20	0,6	0,50	0,5	4,50	6,00	6,00	0,050
Copeptina (pmol/l)	27	20	47	102,30	92,09	101,70	21,20	13,88	13,88	440,90	346,40	440,90	0,519

Tabla 35: Gravedad y marcadores en el subgrupo diagnóstico “con cirugía cardíaca previa”

Marcador	Área (IC 95%)	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Lactato	0,666 (0,505-0,826)	1,35	0,476	0,715

Tabla 36: Lactato: Curva ROC, punto de corte, sensibilidad y especificidad en el subgrupo diagnóstico de pacientes con patología cardíaca previa.

5.4.5 Relación de los niveles de proPNA con la gravedad en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca

Los pacientes con cirugía cardíaca previa, tienen los valores de pro-PNA elevados, independientemente de la gravedad. De hecho, los valores de pro PNA en aquellos pacientes cardiológicos no clasificados como graves, son tan elevados como los de los pacientes graves que no tienen enfermedad cardíaca.(Tabla 37)

Gravedad		Media		Mediana	
		Si Cardio	No Cardio	Si Cardio	No Cardio
Pro-PNA (pmol/l)	No	264,08	90,70	215,53	67,53
	Sí	248,17	349,77	208,47	220,95
Total		257,58	108,01	214,39	71,52

Tabla 37. Valores de Pro.PNA según gravedad y grupo diagnóstico con patología cardíaca o sin ella.

5.5. Disfunción cardiovascular

Analizamos el subgrupo de pacientes que presentaban disfunción cardiovascular. En nuestra muestra, definimos este subgrupo, como aquellos pacientes que han precisado administración de inotrópicos en perfusión continua en las primeras 24 horas de ingreso para mantener cifras normales de FC y TA para su edad, según criterios establecidos.

5.5.1 Disfunción cardiovascular y gravedad

Tan solo 5 individuos “graves” no tenían disfunción cardiovascular. De los “no graves”, 35 son inestables hemodinámicamente (p -valor $<0,001$) (tabla 38).

	Gravedad	Disfunción Cardiovascular			p-valor
		No	Sí	Total	
Recuento	NO	170	35	205	<0,001
	SI	5	27	32	
	Total	175	62	237	
% Gravedad	NO	82,9%	17,1%	100%	
	SI	15,6%	84,4%	100%	
	Total	73,8%	26,2%	100%	
% Gravedad	NO	97,1%	56,5%	86,5%	
	SI	2,9%	43,5%	13,5%	
	Total	100%	100%	100%	

Tabla 38 Gravedad y disfunción cardiovascular

Los valores de PRISM III y PIM II son más elevados en los pacientes con disfunción cardiovascular (p-valor < 0.001).Tabla 39

Disfunción cardiovascular	PRISM III	PIM II
Sí	10.0 (6.7-13.0)*	2.2 (1.5-4.4)*
No	2.0 (0.0-4.0)	0.8 (0.2-1.1)

*p=0.001

Tabla 39. Valores de PIM y PRISM III en el subgrupo con disfunción cardiovascular

5.5.2 Valor de los marcadores bioquímicos para la detección de disfunción cardiovascular

Hemos estudiado la capacidad de los marcadores objeto de éste estudio para detectar alteraciones hemodinámicas. En la tabla 40 presentamos sus niveles de acuerdo con la presencia o no de disfunción cardiovascular.

Marcadores	N			Mediana			Mínimo			Máximo			p-valor
	Disfunción cardiovascular			Disfunción cardiovascular			Disfunción cardiovascular			Disfunción cardiovascular			
	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	
Pro-PNA (pmol/l)	189	61	250	67,53	202,55	80,72	14,62	25,48	14,62	867,19	1415,84	1415,84	0,001
PCR (mg/dl)	174	15	189	1,080	10,33	1,47	0,0	0,3	0,0	42,09	33,94	42,09	0,001
PCT (ng/ml)	168	15	183	0,24	10,92	0,34	0,0	0,06	0,0	107,00	552,00	552,00	0,001
Lactato (ng/ml)	160	59	219	1,30	1,20	1,30	0,40	0,50	0,40	5,80	6,00	6,00	0,920
Copeptina (pmol/l)	171	61	232	23,72	94,65	30,66	0,0	0,0	0,0	613,10	460,90	613,10	0,001

Tabla 40. Valores de los marcadores a estudio y disfunción cardiovascular

Todos los valores medianos de los marcadores, excepto el lactato, mostraron cifras más elevadas en los pacientes con disfunción cardiovascular.

5.5.3 Utilidad de los marcadores para detectar disfunción cardiovascular: Puntos de corte y curvas ROC

En la tabla 41 se presenta el área bajo la curva de cada marcador, y su intervalo de confianza así como los puntos de corte y la sensibilidad y especificidad estimados. La capacidad predictiva de alteración hemodinámica del marcador pro-PNA es muy buena, pero no superior a la PCT.

Marcador	Área bajo curva	Significación	IC al 95%		Punto de corte	S	E
			Límite inferior	Límite superior			
Pro-PNA	0,810	0,001	0,748	0,873	100	0,77	0,74
PCR	0,753	0,001	0,627	0,879	4,47	0,80	0,65
PCT	0,830	0,001	0,705	0,955	4,12	0,80	0,87
Copeptina	0,746	0,001	0,673	0,819	64,02	0,65	0,79

Tabla 41. Pro PNA, PCR, PCT y copeptina.: Área Bajo la Curva ROC, Intervalo de Confianza (IC) al 95% y punto de corte, sensibilidad (S) y especificidad (E) para detectar “disfunción cardiovascular”.

En la figura 11, tenemos la representación gráfica de los resultados de la tabla anterior.

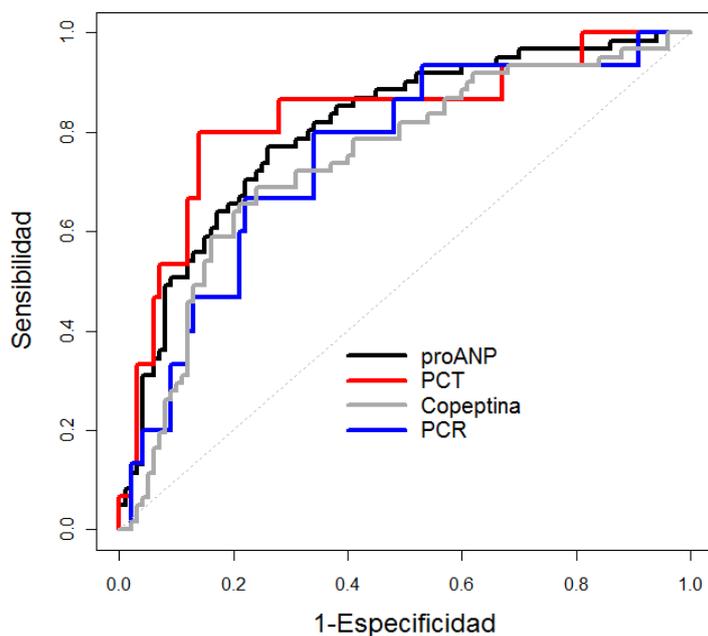


Figura11. Curvas ROC de los marcadores para detectar disfunción cardiovascular

5.5.4. Disfunción cardiovascular y gravedad: Influencia sobre los valores de PCR y PCT

Tanto los pacientes con disfunción cardiovascular, como los pacientes graves, tienen niveles elevados de PCR y PCT. Con el objeto de discriminar cual de las dos situaciones influye más en los valores de los marcadores, primero se realiza una transformación logarítmica para normalizar las variables y luego se aplica el modelo lineal general sobre la variable a estudio.

Encontramos que la disfunción cardiovascular era el parámetro que tenía influencia sobre los valores de PCR mientras que la influencia de la gravedad desaparece una vez se tiene en cuenta si el paciente tiene o no disfunción cardiovascular (tabla 42).

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Disfunción hemodinámica	41,597	1	41,597	8,178	0,005
Gravedad	0,336	1	0,336	0,66	0,797
Error	930,828	183	5,086		
Total	987,481	186			
Total corregida	978,247	185			

Tabla 42. Influencia de la gravedad y disfunción cardiovascular sobre la variable PCR.

Para PCT, sin embargo, se encuentra influencia tanto de la disfunción cardiovascular como de la gravedad, (tabla 43). En la tabla 44 podemos ver la distribución de las medias de PCT por grupos. Las diferencias se encuentran entre el grupo de pacientes no graves sin disfunción cardiovascular, y el grupo graves con disfunción cardiovascular. Las diferencias entre el resto de grupos, aunque llamativas en cuanto a los valores de logPCT no son significativas.

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Disfunción hemodinámica	54,896	1	54,896	13,992	0,001
Gravedad	21,711	1	21,711	5,534	0,020
Error	698,348	178	3,923		
Total	932,699	181			
Total corregida	842,140	180			

Tabla 43. Influencia de la gravedad y disfunción cardiovascular sobre la variable PCT

Grupos	N	Subconjunto para alfa 0.05	
		2	1
No grave/ No DC	163	-,9843	
Grave / No DC	3	,6795	,6795
No Grave/ DC	9	1,2447	1,2447
Grave/DC	6		3,1948
Significación		0,11	0,061

Tabla 44. Distribución de las medias de PCT (valores expresados como logaritmo de PCT) en función de gravedad y/o disfunción cardiovascular (DC). Se ha clasificado a los pacientes en 4 grupos.

5.5.5 Disfunción cardiovascular, gravedad y cirugía cardíaca previa: influencia sobre los valores de pro-PNA

Realizamos el mismo estudio que para PCR y PCT, pero introduciendo un tercer parámetro: la existencia de cirugía cardíaca previa. De esta forma estudiamos la influencia de disfunción cardiovascular, cirugía cardíaca previa y gravedad sobre los valores de pro-PNA.

Se observa que la gravedad influye de forma independiente en los valores de pro-PNA. La disfunción hemodinámica y la cirugía cardíaca por sí mismas, no llegan a ser significativas. Sin embargo, la interacción gravedad y cirugía cardíaca previa también muestra significación evidenciando que la gravedad afecta de forma diferente a los pacientes con vs. sin cirugía cardíaca previa (tabla 45).

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Gravedad	4,139	1	4,139	7,810	,006
Disfunción hemodinámica	1,472	1	1,472	2,777	0,097
Cirugía cardíaca previa	0,615	1	0,615	1,161	,282
Gravedad/Cirugía cardíaca	4,301	1	4,301	8,116	0,005
Error	129,322	244	0,530		
Total	5171,664	249			
Total corregida	180,178	248			

Tabla 45. Influencia de la gravedad, cirugía cardíaca previa y disfunción cardiovascular sobre la variable pro-PNA

En la tabla 46 observamos como el grupo sin cirugía cardíaca previa y no grave tiene los valores de pro-PNA significativamente más bajos. Sin embargo, vemos como el grupo no grave y con cirugía cardíaca previa tiene los valores tan altos como los dos grupos graves, corroborando que la variable cirugía cardíaca previa tiene una interacción significativa con la variable gravedad.

Cirugía cardíaca previa (CCP) y Gravedad	N	Subconjunto para alfa =0.05	
		2	1
No CCP/ No Grave	192	4,2347	
CCP / Grave	20		5,2763
CCP/ No Grave	26		5,2853
No CCP/ Grave	11		5,3483
Sig		1,000	0,943

Tabla 46. Distribución de las medias de pro-PNA (valores expresados como logaritmo de pro-PNA) en función de cirugía cardíaca previa (CCP) y/o gravedad. Se ha clasificado a los pacientes en 4 grupos.

5.5.6 Disfunción cardiovascular, gravedad y cirugía cardíaca previa: influencia sobre los valores de coeptina

En el caso de la coeptina, ninguno de los tres factores considerados, influye significativamente, sobre sus niveles (tabla 47).

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Gravedad	1,229	1	1,229	1,008	0,317
Disfunción hemodinámica	2,765	1	2,765	,267	0,134
Patología cardíaca previa	3,194	1	3,194	2,619	0,107
Error	264,668	217	1,220		
Total	3251,397	221			
Total corregida	317,011	220			

Tabla 47. Influencia de la gravedad, patología cardíaca previa y disfunción cardiovascular sobre la variable coeptina.

5.6 Estudio del fracaso de órganos

5.6.1 Fracaso de órganos y gravedad.

El número de órganos fracasados (clasificados en dos grupos: pacientes con 2 o más vs. menos de 2 órganos en fallo) está relacionado con la gravedad. Como se muestra en la Tabla 48, sólo 4 individuos de los 33 (12,1%) clasificados como graves tenían menos de dos órganos fracasados. De los clasificados como no graves, 42 pacientes (19,1%) tenían dos o más órganos en fallo. 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	
% Fracaso órganos	< 2	80,9	12,1	71,9	
	≥ 2	19,1	87,9	28,1	
	Total	100	100	100	

Tabla 48. Número de órganos con criterios de fallo y gravedad.

5.6.2 Fracaso de órganos y marcadores: PCR, PCT, Pro-PNA, copeptina y lactato.

En la tabla 49 se muestran los valores de los marcadores estudiados según el fracaso de 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	189	1,070	9,570	1,48	0,00	0,03	0,00	42,09	33,94	42,09
PCT (ng/ml)	160	23	183	0,200	4,910	0,340	0,00	0,10	0,00	107,00	552,00	552,00
Copeptina (pmol/l)	163	69	232	23,72 0	84,470	30,94 5	0,00	0,00	0,00	613,10	460,90	613,10
Lactato	152	67	219	1,300	1,200	1,200	0,40	0,50	0,40	5,80	6,00	6,00
Pro-PNA (pmol/l)	182	72	254	65,35	201,62	80,72	14,62	30,55	14,62	600,10	1415,84	1415,84

Tabla 49. Marcadores y fracaso de órganos (<2 órganos versus ≥ 2 órganos afectados).

Había diferencias en los valores medianos para todos los marcadores estudiados ($p < 0,001$), salvo para el lactato ($p = 0,591$) (Tabla 49).

5.6.3 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 50.

Destaca la capacidad del pro-PNA para pronosticar fracaso de órganos seguida de PCT, coceptina y PCR.

Marcador	Área bajo curva	Significación asintótica	IC al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
PCR (mg/dl)	0,713	0,001	0,609	0,816
PCT (ng/ml)	0,804	0,001	0,715	0,892
Copeptina (pmol/l)	0,735	0,001	0,666	0,804
Lactato	0,523	0,591	0,439	0,606
Pro-PNA (pmol/l)	0,837	0,001	0,784	0,891

Tabla 50. Área bajo la curva ROC e Intervalo de Confianza (IC) al 95% de los marcadores para detectar fracaso de 2 o más órganos.

En la Figura 12 se representan las curvas ROC de los marcadores respecto al número de órganos que cumplen criterios de fallo.

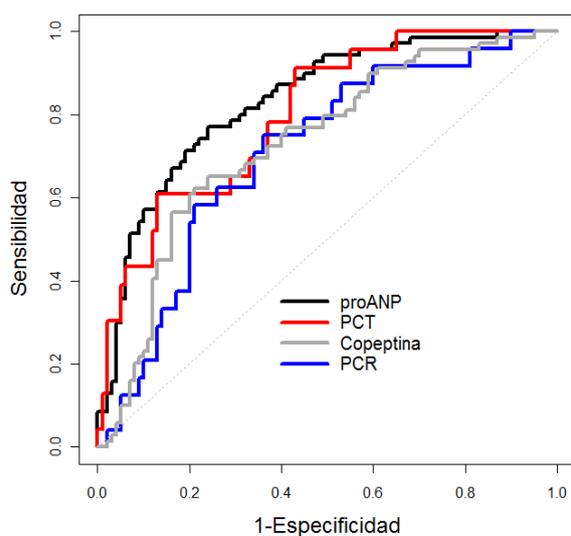


Figura 12. Curvas ROC de proPNA, procalcitonina, coceptina y proteína C reactiva para detectar fallo de dos o más órganos.

Los puntos de corte estimados para los marcadores con su sensibilidad y especificidad correspondiente, se exponen en la tabla 51.

Marcador	Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad
PCR (mg/dl)	3,22	0,750	0,637
PCT (ng/ml)	4,12	0,688	0,875
Copeptina (pmol/l)	64,02	0,623	0,798
Pro-PNA (pmol/l)	101	0,771	0,767

Tabla 51. Puntos de corte, sensibilidad y especificidad de los marcadores para detectar fracaso de órganos.

En función de los resultados presentados en las tablas 50 y 51 los mejores marcadores para detectar fallo de dos o más órganos son pro-PNA y PCT.

5.7 Análisis de combinación de marcadores para detectar gravedad

Realizando un análisis de regresión logística multivariante que incluye un método de inclusión pos pasos desarrollamos sistemas de puntuación con las mejores áreas bajo la curva obtenidas con la combinación de marcadores. Aunque lo más adecuado sería buscar combinaciones que mejoraran el área bajo la curva de PCT (0,842) que es la que mejor capacidad predictiva tiene, no encontramos ninguna combinación incluyendo PCT que mejorará su capacidad predictiva individual.

Con la combinación de pro-PNA, coceptina y PCR obtuvimos un área bajo la curva de 0,854 (0,731-0,957) cuando la decisión estaba basada en el sistema de puntuación S1 ($S1 = \text{proPNA} + 2 * \text{coceptina} + 15 * \text{PCR}$). Con un punto de corte de 450, tendríamos una sensibilidad de 0,727 y una especificidad de 0,841. Con un punto de corte de 154, tendríamos una sensibilidad de 1 y una especificidad de 0,566.

5.8 Análisis de combinación de marcadores para detectar fracaso de órganos

Para el fracaso de órganos la combinación de los marcadores pro-PNA y PCR obtiene un área bajo la curva de 0,810 (0,727-0,893) cuando la decisión se basa en el modelo $S2 = \text{pro-PNA} + 10 * \text{PCR}$.

Con un punto de corte de 147, se obtiene una sensibilidad de 0,875 y una especificidad de 0,669. Sin embargo, este modelo no mejora el AUC de pro-PNA de forma aislada.

Discusión

Desgraciados los hombres que tienen todas las ideas claras.

Louis Pasteur.

6. DISCUSIÓN

El diagnóstico precoz de las enfermedades graves ayuda a mejorar el pronóstico y evolución de los pacientes críticos pediátricos. Los datos clínicos son fundamentales, y para ello contamos con la utilización de herramientas como: los índices pronósticos de mortalidad, los criterios SRIS y el número de fracaso de órganos.

Por otro lado, determinadas pruebas analíticas pueden ser útiles para el diagnóstico precoz y el inicio de un tratamiento adecuado (marcadores bioquímicos de uso habitual en la práctica clínica: PCR y PCT). Recientemente han aparecido nuevos marcadores pronósticos, entre ellos el pro-PNA y la copeptina, que han mostrado resultados prometedores en adultos. En niños prácticamente no existe experiencia con su uso.

El objetivo principal de nuestro estudio fue analizar el comportamiento de estos nuevos marcadores en niños críticamente enfermos, y su utilidad para detectar a los pacientes más graves. Para ello, estudiamos en una muestra de pacientes pediátricos graves su comportamiento, según gravedad, grupos de SRIS, disfunción hemodinámica y fallo de órganos. Debido al comportamiento particular de los marcadores a estudio en el subgrupo de pacientes con cirugía cardíaca previa, se hizo un análisis de este grupo por separado.

6.1 Características de la muestra

El estudio se desarrolla en la UCIP del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), unidad de nivel asistencial II, según los criterios de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos⁹⁰ y en la que la cirugía cardiovascular pediátrica no está disponible. Para solventar esta limitación, dada la importancia que tienen los pacientes intervenidos de patología cardiovascular en el análisis de los marcadores a

estudio, la UCIP del Hospital Universitario Gregorio Marañón, nivel asistencia III, se ocupó de la inclusión de niños pertenecientes a este grupo de pacientes.

La mayoría de los estudios previos^{56,77,91,92}, estudian la validez de los marcadores, en función de la mortalidad. En nuestro estudio, la mortalidad es escasa, solo 5 pacientes fallecidos, lo que supone el 2% del total, lo que no permite hacer un análisis adecuado de esta situación y supone una limitación al estudio. Por ello, en lugar de estudiar la mortalidad, cuantificamos la gravedad utilizando los índices pronósticos PIM-2 y PRISM III. Estos índices pronósticos se desarrollan a partir de los datos recogidos en determinadas unidades durante determinado período de tiempo. Si la muestra de pacientes sobre la que se aplica un índice, presenta características diferentes a la muestra original, el ajuste del modelo puede no ser adecuado y por tanto la mortalidad calculada no será fiable^{93,94}. Tanto el PIM 2, como una versión previa del PRISM (PRISM-II), habían sido validados en ambas unidades²⁵. Sus limitaciones derivan de que son herramientas estadísticas que pueden interferirse por factores no controlados, como el cambio en las características de los pacientes o la disponibilidad de recursos^{25,95-97}.

Nuestra muestra estaba formada por un grupo de niños de edad baja ya que el 50% tenía menos de 44 meses. Los pacientes postoperados, excluyendo a la cirugía cardíaca que conformó un grupo propio, supusieron el mayor porcentaje de los ingresos, seguidos de aquellos con patología respiratoria.

En el análisis de los marcadores a estudio, pro-PNA y copeptina, no hubo diferencias significativas en sus niveles de acuerdo al sexo, tal y como se recoge en otros estudios^{69,98}, pero sí hallamos diferencias para el pro-PNA respecto a la distribución por edad (tabla 12 y figura 4). Observamos una correlación inversa entre pro-PNA y edad. Weil⁹⁹, en un estudio previo realizado en una población de niños sanos con enfermedades cardíacas, desde periodo neonatal hasta los 16 años, refiere que las

concentraciones de pro-PNA son más altas en neonatos hasta el 4º día de vida, debido probablemente a los cambios que se producen en la circulación después del nacimiento. Sin embargo, otros autores refieren que es poco probable se produzca una derivación de volumen lo suficientemente importante como para provocar la secreción del péptido¹⁰⁰. En el estudio de Weil, después del período neonatal los valores de PNA permanecen constantes. En otro estudio realizado por Miguel D y cols¹⁰¹, en el que estudiaban los valores de diferentes marcadores en sangre de cordón, no encontraron diferencias significativas en los valores de pro-PNA en neonatos sanos, según la edad gestacional, aunque si demostraron niveles elevados del marcador al nacimiento. Sin embargo, estudios recientes realizados en población pediátrica, corroboran nuestro resultado¹⁰²⁻¹⁰⁴. Yun Cao¹⁰³ realizó un estudio en neonatos y prematuros, en el que encontró que los niveles de pro-PNA disminuyen al aumentar la edad gestacional. Holmstrom y cols¹⁰² describieron que los niveles de pro-PNA permanecían más elevados durante el primer año de vida lo que podría ser explicado por una secreción aumentada desde los tejidos ventriculares¹⁰⁵. En estudios en animales se ha demostrado una importante producción de PNA en el miocardio en periodo fetal y embrionario¹⁰⁶ y también en fetos humanos^{105,107}. Por otro lado, muchos autores refieren correlación importante entre los niveles en plasma de PNA y los parámetros renales y hemodinámicos en el prematuro^{108,109}. Según el estudio de Holmstrom, los niveles de pro-PNA fueron elevados durante el primer mes de vida y ligeramente más elevados durante el primer año. Esto coincide con el desarrollo del filtrado glomerular que se va incrementando con la edad y que puede justificar la existencia de un menor aclaramiento de pro-PNA durante los primeros años de vida.

Otra posibilidad, puede ser un retraso en la autorregulación de la secreción del péptido. Este mecanismo todavía no está claro. Sin embargo, está establecido que la capacidad de secreción de PNA está preservada en el adulto sano y se activa durante el fallo cardíaco^{110,111}. En nuestro estudio, la mitad de la muestra tenía menos de 44

meses, con los pacientes más graves en este grupo de menor edad, otro factor a tener en cuenta a la hora de evaluar los resultados, ya que obtenemos niveles de pro-PNA más altos en los pacientes más graves.

6.2 Utilidad de marcadores para detectar infección: Marcadores bioquímicos y clasificación SRIS

Según la clasificación SRIS, podemos definir la situación de gravedad del paciente pediátrico críticamente enfermo. En este análisis se incluyen aspectos, clínicos, analíticos y de respuesta al tratamiento. La escasa muestra de pacientes de que disponemos en los subgrupos de sepsis grave y shock séptico, nos obliga a ser cautos con la interpretación de los resultados.

Todos los marcadores, excepto el lactato, muestran un incremento de sus valores a medida que aumenta la gravedad del SRIS (p -valor $<0,001$), tal y como se recoge en otros estudios^{11,17,56,112-115}. Pero el comportamiento en el grupo de sepsis grave y shock séptico, es diferente. La PCT y la coceptina tienen un incremento gradual, con valores de PCT muy elevados en el grupo de shock séptico. Sin embargo la PCR y el pro-PNA, tienen valores más elevados en el grupo de sepsis grave que en el de shock séptico. El escaso número de pacientes en el grupo de shock séptico puede explicar estos hallazgos.

El resultado más importante es que el pro-PNA y más aun la coceptina, muestran niveles muy elevados en el SRIS no infeccioso. Este hecho nos lleva a considerar que tanto el pro-PNA como la coceptina se elevan como respuesta a cualquier proceso inflamatorio, mientras que la PCR y la PCT se elevan mucho más cuando el proceso inflamatorio es producido por una infección. Por tanto, ni el pro-PNA, ni la coceptina sirven para diferenciar el SRIS infeccioso del SRIS no infeccioso.

Los resultados obtenidos al dividir la muestra en grupo “séptico” y “no séptico” confirma lo comentado previamente. La PCR y la PCT tienen un buen valor de área bajo la curva para diferenciar ambos grupos, mientras que el pro-PNA tiene un valor malo y la coceptina no llega tan siquiera a alcanzar diferencias entre ambos grupos.

6.2.1 PCR y SRIS

En nuestro estudio, la PCR muestra un aumento de las cifras medianas en las primeras 24 horas a medida que aumenta la intensidad del SRIS, excepto en el grupo de shock séptico, en el que las cifras de PCR son menores que en la sepsis (p-valor 0,001). En cambio, al separar la muestra en “grupo no séptico” y “grupo séptico”, la PCR mostró cifras significativamente mayores en el “grupo séptico” con un área bajo la curva buena para detectar a los individuos sépticos en las primeras 24 horas (tabla 15).

Muchos autores han estudiado la capacidad de PCR para diagnosticar sepsis^{8,11,116–118}, y resumimos los datos en la tabla 52. Sin embargo, su medida aislada puede no ser bastante específica. Sus niveles se elevan por otras causas, como quirúrgicas, traumáticas, quemaduras, enfermedades malignas o enfermedades inflamatorias¹¹⁹.

Estudios	N	Punto de corte PCR (mg/dl)	Sensibilidad	Especificidad
García-Cendon y cols	254	4,375	0,88	0,73
Povoa y cols ¹¹⁶	23	5	0,98	0,75
Ugarte y cols ¹¹⁷	190	7,9	0,718	0,66
Muller y cols ¹¹⁸	101	10	0,71	0,78
Rey y cols ¹¹	94	5,65	0,72	0,66
Suprin y cols ¹²⁰	101	10	0,74	0,74
Enguix y cols ⁸	116	2,2	0,88	0,81

Tabla 52. PCR: puntos de corte, sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de sepsis en distintos estudios

Nuestro valor de corte para PCR se sitúa en la zona media respecto a los descritos en otros trabajos (tabla 52)^{8,11,116,117,121,122}. La sensibilidad y especificidad obtenidas, son similares a las previamente publicadas.

6.2.2 PCT y SRIS

La PCT obtiene un área bajo la curva ROC excelente para la detección de sepsis (tabla 15).

En un metanálisis reciente¹²³ se describía que la mediana de corte de la PCT para poder discriminar los pacientes con sepsis de aquellos que presentaban otras situaciones inflamatorias estaba entre 1-2 ng/ml, lo que concuerda con nuestros resultados. En este mismo metanálisis se recoge un área bajo la curva ROC de 0,85. Había diferencias entre aquellos estudios que analizaban pacientes quirúrgicos o no. No hallaron diferencias entre estudios realizados en adultos o niños.

En nuestro trabajo, si comparamos el rendimiento diagnóstico entre PCR y PCT, se aprecia un mejor rendimiento con la PCT, lo que concuerda con otros datos publicados^{8,9,11,124,125}.

6.2.3 Pro-PNA y SRIS

El pro-PNA muestra una baja capacidad para la detección de sepsis con un área bajo la curva que no resulta aceptable. Los valores obtenidos desaconsejan su uso como método diagnóstico para pacientes sépticos. Nuestros resultados concuerdan con lo presentado en otros estudios. Morgenthal⁵⁶ y cols, a pesar de encontrar un aumento gradual de los niveles de pro-PNA desde el grupo con SRIS, hasta el grupo con shock séptico, no encuentran diferencias significativas entre pacientes con sepsis grave y shock séptico. Lipinska-Gediga¹¹², en otro estudio, realizado también en adultos con sepsis, no encontraron diferencias significativas en los valores de pro-PNA en los grupos de sepsis grave y shock séptico. El área bajo la curva ROC en el primer día del ingreso fue de 0,59, con un punto de corte de 215 pmol/l, la sensibilidad era 0,81 y la especificidad de 0,47. No incluían en el análisis a pacientes sin SRIS o con SRIS no infeccioso. En el estudio de Wang Rui-Lan¹¹³, obtuvieron niveles de pro-PNA en esos subgrupos observando que aumentaban, acorde con la gravedad de la infección desde SRIS hasta shock séptico ($p < 0.05$). Guinard-Barbier y cols¹²⁶ estudiaron la capacidad de pro-PNA para detectar bacteriemia con un área bajo la curva de 0,60 similar al obtenido en nuestro estudio. Estos resultados confirman nuestros hallazgos por lo que la medición de pro-PNA tiene poco valor para el diagnóstico de sepsis.

6.2.4 Copeptina y SRIS

Los niveles de copeptina se incrementan con la gravedad del SRIS ($p < 0,001$) tal y como se recoge en otros estudios^{17,77,127}, aunque los niveles de copeptina más elevados están en el grupo de SRIS no infeccioso y en el de shock séptico. El grupo de SRIS no infeccioso en nuestra muestra es el más numeroso mientras que tenemos muy pocos pacientes en el grupo de shock séptico, por lo que debemos interpretar con

cautela los resultados. De todas formas, muchos son los estudios que sugieren que la infección por sí misma no es el desencadenante del aumento de coceptina. En un estudio realizado en niños ingresados en UCIP por traumatismo craneoencefálico⁹², se encontraron diferencias significativas entre los niveles de coceptina al ingreso.

En el estudio de Jochberger y cols¹²⁷, realizado en un grupo de pacientes adultos ingresados en UCI con infección localizada, sepsis y shock séptico, refieren valores de vasopresina más aumentados en los pacientes con sepsis que en los que tenían infección localizada ($p < 0,001$), y también refieren correlación lineal entre los niveles de vasopresina y coceptina. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas entre los niveles de vasopresina en los grupos de sepsis y shock séptico. Concluyen que la infección en sí misma no parece ser el desencadenante de la secreción de coceptina, y sin embargo la presencia de respuesta inflamatoria sí parece que actúa como estímulo. La secreción de vasopresina parece estar inducida por otros factores como la acidosis, dolor, hipoxia o estrés neuroendocrino¹²⁸. Otros trabajos en adultos demuestran un aumento significativo de los valores de coceptina con la gravedad de la sepsis.^{17,114}

En nuestro trabajo, cuando estudiamos el comportamiento de la coceptina en el grupo séptico y no séptico, no encontramos diferencias significativas.

Existen resultados controvertidos respecto a los niveles de vasopresina en el niño crítico y los estudios con coceptina en niños, a diferencia que en adultos^{75,77}, son muy limitados. Jan Hau Lee y cols⁸⁵, realizaron un estudio en niños con sepsis y shock séptico incluyendo un grupo control que ingresó en la UCIP por otros motivos (ej, realización endoscopia, preoperatorios de circuncisión o hernias inguinales). No encontraron diferencias significativas entre los niveles de coceptina en los tres grupos estudiados, aunque sí con la vasopresina. Ellos postulan que la diferencia entre los hallazgos en los estudios en adultos y niños puede deberse a las diferencias

fisiopatológicas entre el shock séptico del adulto y del niño. Los niños tienden a preservar las resistencias vasculares sistémicas mejor que los adultos. Esta preservación del tono vascular, independiente de la circulación de vasopresina y coceptina, puede ser la razón de las diferencias encontradas. Otros estudios en niños confirman nuestros resultados¹²⁹, afirmando que la coceptina no es útil para discriminar infección.

6.2.5 Lactato y SRIS

Muchos autores describen que la determinación del lactato en sangre puede predecir el desarrollo de fallo multiorgánico o mortalidad en adultos¹³⁰⁻¹³³. Sin embargo todavía existen dificultades para interpretar la hiperlactacidemia. En nuestro trabajo, no encontramos diferencias significativas en los valores del lactato en los pacientes con o sin sepsis. En el estudio de Hatherill y cols¹¹⁵, que estudiaron el valor del aumento precoz del lactato en niños críticamente enfermos, encontraron relación entre el aumento del lactato y la gravedad de la enfermedad y la mortalidad, pero no encontraron diferencias significativas en los niveles de lactato para pacientes con o sin sepsis. Existió una tendencia hacia niveles de lactato mayores en aquellos que habían recibido adrenalina, lo cual era esperado por la hipoperfusión tisular que implica el requerimiento de inotrópicos, pero no estaba claro si era debido a la hipoxia o a la glucólisis estimulada por las catecolaminas, que excedía la capacidad oxidativa mitocondrial.

6.3 Utilidad de marcadores para detectar gravedad

6.3.1 Análisis de la muestra

Los pacientes más graves tenían una edad y peso menores sin encontrarse diferencias respecto al sexo. Estos datos confirman estudios previos en los que pacientes de menor edad presentaron mayor gravedad según los índices pronósticos^{25,134}.

Además los pacientes del grupo de mayor gravedad recibieron una FiO_2 superior al ingreso. En el estudio realizado por Nowak⁹⁸, los pacientes que fallecían estaban más hipoxémicos. Los pacientes más graves eran más jóvenes dato que debemos tener en cuenta para interpretar la elevación de FC (ver tabla 1).

La gravedad en las primeras 24 horas del ingreso se valoró mediante los índices pronósticos PIM-2 y PRISM III. Hemos sido muy restrictivos en la consideración de paciente grave, ya que se precisaba que se cumpliera el criterio de gravedad en ambos índices, lo que disminuye el número total de pacientes considerados graves pero nos asegura la inclusión de aquellos realmente graves.

Como era de esperar por los resultados hallados en estudios previos^{85,115,135}, los pacientes más graves tenían una estancia superior en UCIP.

6.3.2 Parámetros gasométricos y gravedad: Lactato, pH y bicarbonato.

La acidosis y el valor de bicarbonato al ingreso también fueron indicadores de gravedad. En nuestro estudio, el lactato mostraba diferencias significativas en cuanto a la gravedad a las 12 y a las 24h, pero no en el momento del ingreso. En el trabajo reciente de Kim y cols¹³⁶, también encuentran una correlación pobre entre el lactato al ingreso y la mortalidad, siendo los niveles de lactato a las 12 y 24h más fuertes predictores de mortalidad. El uso del lactato en la monitorización del riesgo del

paciente crítico pediátrico es muy controvertido. Su concentración refleja el balance entre la producción y su eliminación de los tejidos. El valor predictivo de mortalidad del lactato ha sido demostrado en diferentes estudios^{130,132,133,137}. Muchos autores describen una correlación entre la concentración del lactato y la mortalidad de los pacientes críticos^{115,132,133,138-140}. Un valor de lactato superior a 2 mmol/l ha sido considerado predictor de mortalidad, aunque hay estudios que encuentran significancia con valores más bajos como 0,75-1 mmol/l^{133,141,142}. Para que los niveles de lactato sean normales y el metabolismo aeróbico funcione, el cuerpo necesita que la macro y microcirculación y la función mitocondrial estén intactas. Es posible, que un estado pro-inflamatorio produzca estrés que cause aumento del lactato sin hipoxia tisular¹⁴³.

En nuestro trabajo, al estudiar el valor pronóstico del lactato encontramos un área bajo la curva pobre tanto a las 12 como a las 24 horas. Nichol y cols¹⁴¹, estudiaron una cohorte heterogénea de 7.155 pacientes adultos ingresados en UCI y encontraron un incremento del riesgo de mortalidad a partir de valores de lactato de 0,75 mmol/l, valores que coinciden con el punto de corte que proponemos en nuestro trabajo. Ellos observan, que el aumento de lactato se asocia a mortalidad independientemente del diagnóstico al ingreso.

Hatherill y cols¹¹⁵ estudiaron a 705 niños con una media de edad de 20 meses que habían ingresado en la UCIP por diferentes motivos. Encontraron que existía relación entre mortalidad y niveles elevados de lactato, y que la persistencia de lactato mayor de 2 mmol/l después de 24 horas del ingreso, se asociaba a mortalidad.

En un estudio reciente en pacientes con sepsis grave y shock séptico, Marty y cols¹³² encontraron diferencias significativas en los valores de lactato a las 12 y 24h en el grupo de supervivientes. Las concentraciones de lactato fueron menores en los supervivientes al ingreso, a las 6, 12 y a las 24 horas. Obtuvieron las áreas bajo la

curva que reflejamos, comparándolos con nuestro estudio, en la tabla 53. Lógicamente sus puntos de corte son más altos al incluir solamente pacientes con sepsis grave y shock séptico, y por lo tanto la comparación de resultados resulta solamente orientativa.

Estudios	Lactato mmol/l	AUC	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
García-Cendon y cols N 254	Lactato 12h	0,65	1,15	0,56	0,71
	Lactato 24h	0,67	0,75	0,77	0,50
Marty y cols ¹³² N 96	Lactato 12h	0,72	4,2	0,75	0,66
	Lactato 24h	0,77	2,6	0,67	0,82

Tabla 53 Área bajo la curva, puntos de corte, sensibilidad y especificidad del lactato a las 12 y 24 horas, para establecer riesgo de mortalidad en pacientes ingresados en UCIP (García-Cendón y cols) y en pacientes con sepsis grave y shock séptico (Marty y cols).

En una revisión realizada por el grupo de Jansen y cols, concluían que el lactato tiene un lugar en la estratificación del paciente crítico¹³⁷. Otra revisión más reciente realizada sobre 33 artículos¹³³, refiere que la monitorización en sangre del lactato es útil, y especialmente su medición seriada, para predicción de mortalidad. Todos los pacientes con niveles de lactato por encima de 2.5 mmol/l deberían ser seguidos estrechamente. A pesar de las dificultades para interpretar esta hiperlactacidemia, muchos clínicos continúan utilizando este parámetro como marcador de disfunción tisular. La elevación del lactato también se ha asociado con una mayor mortalidad en el postoperatorio precoz de niños intervenidos de cirugía cardíaca^{144,145}. Los niveles de lactato en el paciente crítico pueden reflejar cierto grado de hipoxia celular y también puede actuar como marcador de fallo multiorgánico y pronóstico. Muchos son los factores que pueden afectar a la producción y eliminación del mismo^{115,130}. Kim Y y

cols¹³⁶ han propuesto el área de lactato durante las primeras horas de ingreso como un parámetro pronóstico útil en casos de shock séptico pediátrico. El área de lactato combina los niveles de lactato, su aclaramiento y su elevación lo que puede implementar su uso como marcador pronóstico¹⁴⁶.

Por ello, consideramos, según lo descrito en nuestro trabajo, que el lactato puede ser un marcador de gravedad en el niño crítico, aunque debemos interpretar los resultados con cautela debido a los muchos factores que pueden influir en sus niveles.

6.3.3 Parámetros del hemograma: leucocitos y plaquetas.

No hemos encontrado diferencias al analizar los leucocitos entre los niños más y menos graves de nuestra muestra. Clásicamente el recuento leucocitario se ha utilizado para el diagnóstico de infecciones, sin embargo, como se recoge en diferentes estudios, esta respuesta es inespecífica y común ante cualquier agresión^{147,148}. Nuestros resultados confirman que la activación leucocitaria resulta inespecífica sin que guarde relación con la gravedad del paciente¹⁴⁹.

Se observó una cifra inferior de plaquetas en los niños más graves en las primeras 24 horas del ingreso. La trombocitopenia se produce frecuentemente en pacientes ingresados en las UCIs con rangos de incidencia desde 13 al 60% según diferentes series¹⁵⁰⁻¹⁵². Muchos estudios han demostrado que el desarrollo de trombocitopenia durante el ingreso en UCI está asociado con un incremento en la estancia media, morbilidad y mortalidad^{150,153-158}. Esta asociación ha sido demostrada en todo tipo de situaciones clínicas, medicas y quirúrgicas, en niños y adultos, y es aparentemente un indicador pronóstico de sepsis^{156,157}.

6.3.4 Gravedad y marcadores: PCR, PCT, pro-PNA y copeptina.

Todos ellos salvo la PCR, muestran diferencias significativas al estudiarlos en función de la gravedad, lo que concuerda con los resultados obtenidos en otros

estudios^{11,56,77,92,98,112,159}. La PCR ya se ha comentado que es un marcador poco específico de la fase aguda de la inflamación mientras que la PCT es el marcador que muestra un mayor valor de área bajo la curva ROC, por lo que parece el más adecuado para detectar gravedad.

PCR y gravedad

En nuestra muestra no hemos encontrado diferencias significativas en la cifra mediana de PCR entre los pacientes clasificados como “graves” y los “no graves”, por lo que no hemos seguido estudiando su capacidad pronóstico. En la literatura hay resultados diversos sobre PCR y pronóstico, pero en general está lejos de ser un marcador fiable de gravedad. Algunos estudios defienden su valor refiriendo valores más elevados de PCR en pacientes con sepsis grave y shock séptico pero la mayoría no han podido demostrar una correlación entre las cifras de PCR y la supervivencia de los pacientes¹⁶⁰⁻¹⁶⁴

PCT y gravedad

El área bajo la curva para predecir gravedad fue muy buena, de 0,84, mejorando al resto de los marcadores a estudio (tabla 25). La mayoría de los estudios describen el mejor punto de corte para la PCT en la detección de gravedad en 2 ng/ml, lo que coincide con nuestros datos. Muchos trabajos refieren que la medición seriada de los niveles de PCT, constituye un marcador pronóstico de gravedad y si su valor no desciende, o aumenta en el tiempo, puede asociarse infección persistente, fallo orgánico o mortalidad^{160,164,165}. Seligman y cols¹⁶⁴ describen niveles de PCT más bajos en supervivientes que en no supervivientes, y la ausencia de descenso de los niveles de PCT a lo largo de la estancia hospitalaria, se asociaba a mortalidad.

Morgenthal y cols⁵⁶, refieren un aumento de los niveles de PCT con la gravedad de la sepsis, pero no encuentran diferencias entre supervivientes y no supervivientes. El área bajo la curva fue de 0,67 y el punto de corte que ellos aportan de 1ng/ml.

En resumen, nuestros resultados y la literatura existente apoyan la conclusión de que la PCT es un buen marcador de gravedad.

Pro-PNA y gravedad

El pro-PNA obtuvo un área bajo la curva de 0,76, valor aceptable para discriminar gravedad. En nuestra muestra, todos los pacientes etiquetados como “graves” tienen niveles de pro-PNA superiores a 31 pmol/l.

Nuestros resultados coinciden con lo descrito en la literatura. En un estudio reciente de Lipinska y cols¹¹², en el que estudiaban pacientes con sepsis grave y shock séptico se describen valores de pro-PNA más bajos en el grupo de supervivientes. Con un área bajo la curva de 0,72 y un punto de corte de 220.58 pmol/l mostraba una sensibilidad de 0,917 y una especificidad de 0,538. El punto de corte es superior al que presentamos en nuestra serie, hallazgo lógico si tenemos en cuenta que en el trabajo de Lipinska no se incluyeron pacientes de los grupos menos graves (no SRIS, SRIS no infeccioso, e infección localizada). También describen una fuerte correlación entre los niveles de PCT y pro-PNA. Boeck y cols¹⁶⁶, también encontraron en un grupo de pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica, que los niveles elevados de pro-PNA se asociaban con riesgo de mortalidad. Morgenthaler y cols⁵⁶, en otro estudio realizado en pacientes con sepsis, describen niveles de pro-PNA más elevados en pacientes que fallecían. En este estudio, no encontraron significación con la gravedad ni para PCT ni para PCR. También refieren que en el grupo de SRIS no infeccioso, no había diferencias en los valores de pro-PNA entre los no supervivientes y los supervivientes. El área bajo la curva para predicción de muerte en el trabajo de Morgenthaler, era para pro-PNA 0,88 (para PCT 0,67 y para PCR 0,51). Establecían como punto de corte 530 pmol/l, con una sensibilidad de 0,867 y una especificidad de 0,886, lo cual mejora mucho la capacidad pronóstica de los resultados obtenidos en nuestra muestra. El número y edad de los pacientes, así como las diferentes

características del estudio, puede explicar las diferencias. Guignant y cols¹⁶⁷ en otra cohorte de pacientes con sepsis, relacionan también el pro-PNA con la gravedad, con una área bajo la curva de 0,88. Wang Rui –Lan¹¹³ obtuvo resultados similares.

Nowak y cols⁹⁸, observaron en 341 pacientes con sospecha de neumonía que los valores de pro-PNA se incrementaban con la gravedad de la enfermedad. El área bajo la curva fue 0,72, y con un punto de corte de 232 pmol/l, la sensibilidad era 0,74 y la especificidad de 0,64. En la tabla 54 resumimos todos los hallazgos. Hay otros estudios, en los que no encontraron asociación entre los niveles de pro-PNA con la gravedad de la enfermedad o la mortalidad en el paciente crítico. En el trabajo de Berendes y cols¹⁶⁸, todos los pacientes estudiados ingresaban en UCIP tras realizar una intervención quirúrgica. Encontraron aumento moderado de los niveles de pro-PNA respecto al grupo control (10-20 pmol/l), pero no correlación con la gravedad de la enfermedad o la mortalidad. En nuestro estudio, la mediana de pro-PNA en el grupo de postquirúrgicos fue de 45,72 pmol/l y el riesgo de encontrar pacientes graves fue muy bajo en este subgrupo, En el subgrupo post cirugía cardiaca la mediana de pro-PNA fue de 218,365 pmol y era el grupo en donde encontrábamos el mayor porcentaje de niños graves, sin embargo, tampoco encontramos relación entre los niveles de pro-PNA y gravedad en este subgrupo.

Estudios	AUC	Punto de corte Pro-PNA (pmol/l)	Sensibilidad	Especificidad
García-Cendon y cols N 254	0,764	106	0,71	0,69
Wang y cols ¹¹³ N 51	0,89	150	0,87	0,86
Lipinska-Gediga y cols ¹¹² N 55	0,59	215,38	0,81	0,74
Nowak y cols ⁹⁸ N 341	0,72	232	0,74	0,64

Tabla 54 Gravedad y pro-PNA: Área bajo la curva, punto de corte, sensibilidad y especificidad en diferentes estudios clínicos

Como resumen de nuestros datos y de la revisión de la literatura podemos concluir que el pro-PNA es un marcador pronóstico aceptable.

Copeptina y gravedad

La copeptina mostró un área bajo la curva de 0,73, pero no superó en capacidad pronóstico ni a la PCT ni al pro-PNA. Nuestros resultados coinciden con estudios previos, tal y como vemos en la tabla 55

Estudios	AUC	Punto de corte Copeptina (pmol/l)	Sensibilidad	Especificidad
García-Cendon y cols N 254	0,735	64,28	0,709	0,743
Seligman y cols ¹⁶⁹ N 71	0,70	64,8	0,69	0,69
Jian.Min Du y cols ¹⁷⁰ N 165	0,87	62,7	0,77	0,81
Chao Lin y cols ⁹² N126	0,83	52,7	0,85	0,64
Morghenthaler ⁷⁷ N101	0,75	-	-	-

Tabla 55 Copeptina: área bajo la curva ROC, punto de corte, sensibilidad y especificidad para determinar gravedad en distintos estudios.

Seligman y cols¹¹⁴, estudiaban la copeptina en adultos con neumonía, encontrando aumento de copeptina asociado a mortalidad. También refieren una asociación entre infección y estrés pudiendo ser la copeptina un marcador de la activación de la regulación neuroendocrina durante la sepsis.

El estudio de Jian Min Du¹⁷⁰ fue realizado en niños ingresados en UCIP por neumonía. En dicho trabajo se encontraron niveles de copeptina elevados en aquellos pacientes que presentaban complicaciones. Estos pacientes presentaban también menor edad. La capacidad pronóstica de la copeptina era alta y el punto de corte era similar al nuestro. El estudio de Chao Lin⁹², fue realizado en niños ingresados en UCIP tras traumatismo craneoencefálico en el que encontraron niveles de copeptina elevados asociados a mal pronóstico al alta, a mortalidad y a una baja puntuación en la escala de Glasgow. En ambos dan la hipótesis de la relación estrecha y reproducible que

tiene la coceptina con el grado de activación del eje de estrés, en la que se basa su posible utilidad como biomarcador pronóstico.

Morgenthal y cols⁷⁷ estudiaron 101 adultos que ingresaron en UCI. Las concentraciones de coceptina se incrementaron con la gravedad de la enfermedad y fue muy superior en los no supervivientes. También encontraron un aumento de coceptina en el grupo de shock séptico, entre 10 a 30 veces superior al resto. Asociaron este aumento de la liberación de coceptina a una insuficiente respuesta hemodinámica evidente durante la sepsis grave y shock séptico. En este estudio la capacidad pronóstico de la coceptina fue superior a la PCT, lo que difiere de nuestros resultados.

En resumen, la coceptina puede ser otro marcador aceptable que permita mejorar la estratificación de los pacientes en riesgo.

6.3.5 Gravedad, marcadores y ventilación mecánica

Todos los pacientes sometidos a ventilación mecánica excepto uno pertenecían al grupo de mayor gravedad lo que puede constituir un sesgo claro en nuestros resultados. Según nuestro estudio, el pro-PNA y la coceptina identifican mejor a los pacientes sometidos a ventilación mecánica, pero ninguno de los marcadores alcanza un buen rendimiento diagnóstico. La PCR no sirve para distinguir a los pacientes que precisarían ventilación mecánica y la PCT tiene un bajo rendimiento. No obstante, es bien conocido que la ventilación mecánica altera la situación hemodinámica de los pacientes pudiendo constituir un estímulo para la secreción tanto de pro-PNA como de coceptina¹⁷¹. Boeck y cols¹⁶⁶ valoran la hipótesis de que la liberación de pro-PNA en pacientes con ventilación mecánica sea debida a la respuesta inflamatoria mediada por citoquinas, que estimula la liberación de los péptidos natriuréticos.

Seligman y cols¹⁶⁴ refieren aumento de PCT en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica, y demuestran que es un buen marcador pronóstico en estos pacientes. Sin embargo, otro estudio más reciente¹⁷¹, describe que los marcadores inflamatorios como PCR y PCT no son útiles en la predicción de mortalidad en este tipo de pacientes y que, sin embargo, marcadores cardiovasculares, como pro-PNA y coceptina sí se asocian a alto grado de mortalidad. No obstante, advierten, que se debe tener en cuenta que hay muchos factores que pueden inducir la elevación de estos marcadores y no la ventilación mecánica en sí misma. Por ejemplo, esos marcadores se elevan durante la sepsis, una causa frecuente de muerte en neumonía, y también están elevados si hay fallo cardíaco. Tanto la enfermedad cardíaca, renal o la respuesta inflamatoria, puede estar induciendo la activación de estos marcadores.

Lacoma y cols¹⁷², describen que pro-PNA es más útil para predecir complicaciones en los pacientes que presentan neumonía que la PCT, que tiene una mayor utilidad en el diagnóstico etiológico.

6.3.6 Gravedad y marcadores en el subgrupo diagnóstico de pacientes con cirugía cardíaca previa

Los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca son los que tienen el mayor índice de gravedad. Cuando estudiamos la capacidad para detectar gravedad del pro-PNA y la coceptina en el subgrupo con cirugía cardíaca previa, nos encontramos que ni el pro-PNA ni la coceptina tienen relación con la gravedad.

Péptido Natriurético Atrial

En la tabla 37 podemos ver como los valores medianos de pro-PNA en aquellos pacientes postoperados de cirugía cardíaca no clasificados como graves, son tan elevados como los de los pacientes graves que no tienen enfermedad cardíaca. En el estudio de Agnoletti¹⁷³ afirman que los niveles de pro-PNA en plasma de niños con

patología cardíaca congénita son elevados tengan o no fallo cardíaco. Estudiaban 2 grupos de pacientes, con edades entre 6 meses y 14 años, con enfermedad congénita cardíaca, el primero, eran 11 niños con defecto septal ventricular, canal atrio ventricular completo o retorno pulmonar venoso anómalo, y todos tenían signos de fallo cardíaco congestivo y habían sido tratados con inotrópicos y diuréticos; el segundo grupo a estudio, tenían defecto septal auricular, comunicación interauricular, estenosis pulmonar o coartación aórtica, y no tenía signos de fallo cardíaco; el tercer grupo era un grupo control. En los niños sanos, la concentración media de PNA fue de 88,47 pmol/l. En los niños con enfermedad cardíaca congénita, los valores de PNA eran de 515,40 pmol/l, pero había diferencias entre los que tenían fallo cardíaco (valores medios: 853,507 pmol/l) frente a los que no tenían fallo (valores medios: 177,67 pmol/l). Tras la intervención, en el grupo con fallo cardíaco, los niveles de PNA descendían en las primeras 24 horas, hasta niveles de 342,87 pmol/l. En el segundo grupo, los niveles aumentaron tras la circulación extracorpórea, desde 177.67 pmol/l a 508 pmol/l, para volver a los niveles basales en las primeras 24 horas tras la cirugía. En el estudio confirman las elevadas concentraciones de PNA en plasma de niños con enfermedad cardíaca congénita, incluso en ausencia de fallo cardíaco. Encontraron correlación entre los niveles de PNA y la presión en aurícula derecha e izquierda, la presión arterial pulmonar media y las resistencias pulmonares. Esto apoya la hipótesis de que el aumento de la presión y el volumen, que está presente en la mayoría de los pacientes con enfermedad cardíaca congénita, produce liberación de péptido natriurético como consecuencia de la dilatación atrial. En nuestro trabajo, los valores medianos de pro-PNA son de 214,39 pmol/l en los pacientes postoperados de cirugía cardíaca. La muestra de sangre ha sido tomada después de la cirugía cardíaca. Desconocemos los valores de pro-PNA previos a la cirugía. Otros autores refieren valores de pro-PNA elevados hasta 35 horas después de la intervención de niños durante el procedimiento de Fontan^{174,175}. Esto puede explicarse por la prolongada manipulación durante la intervención lo cual probablemente incrementa el daño tisular

que ocurre durante la circulación extracorpórea. En otro estudio¹⁷⁶ también se había observado un aumento de PNA en pacientes adultos con enfermedad coronaria sin fallo cardíaco, tras la cirugía, que había sido explicado por el daño isquémico o la estimulación adrenérgica.

Kotby y cols¹⁷⁷ en una cohorte de 48 niños que presentaban sobrecarga de volumen en ventrículo derecho, encontraron niveles elevados de pro-PNA, independientemente de la etiología. Y en aquellos que presentaban cardiomiopatía dilatada idiopática, establecieron la hipótesis de que el incremento de pro-PNA se deba a la presencia de problemas en sus mecanismos de producción y degradación y de que exista un síndrome de resistencia a los efectos natriuréticos del pro-PNA en estos pacientes por lo que necesitan aumentar su producción para producir los mismos efectos.

En resumen, el pro-PNA, se encuentra elevado en todos los niños tras el postoperatorio de cirugía cardíaca independientemente de la gravedad que presenten.

Copeptina

Al igual que en nuestro estudio, Jochberger y cols¹⁷ en un trabajo en el que incluían pacientes con sepsis, SRIS y otro grupo de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, encontraron niveles de copeptina más elevados en los post cirugía cardíaca (101+- 82 pmol/l) que en los que tenía sepsis (52 +- 30pmol/l) o SRIS (88+-89 pmol/l). En este estudio, encontraron correlación en todos los grupos, entre los niveles de copeptina y vasopresina.

Mastropietro y cols¹⁷⁸, también refieren una buena correlación de copeptina y vasopresina en pacientes post cirugía cardíaca . Concluyen que la copeptina puede ser útil para identificar a aquellos pacientes que tengan una deficiencia relativa de vasopresina.

En resumen, la coceptina no parece ser un marcador aceptable de gravedad tras el postoperatorio de cirugía cardíaca en niños pero puede ser de utilidad en determinados casos para beneficiarse de algunos tratamientos.

6.4 Utilidad de los marcadores como factor pronóstico del fracaso de órganos

En nuestro trabajo, el número de órganos en fallo tiene relación con la gravedad ya que sólo 4 pacientes de los 33 que fueron considerados como graves no tenían más de 2 órganos en fallo ($p = 0.001$). Respecto a los marcadores a estudio, se encontraron diferencias significativas en todos ellos, salvo el lactato. El pro-PNA es el que tiene mejor capacidad pronóstico para detectar fallo de órganos, seguido de PCT, coceptina y PCR.

Numerosas células y mediadores que intervienen en la respuesta inflamatoria han sido evaluados por su papel como potenciales marcadores en la presencia y gravedad de la respuesta inflamatoria y el fallo de órganos^{179,180}.

6.4.1 PCR como marcador de fracaso de órganos

En nuestro estudio, el área bajo la curva para la PCR fue solamente aceptable. En el trabajo de Rau y cols¹⁶⁰, tampoco se encontró buena correlación entre los niveles de PCR y fracaso multiorgánico, con un área bajo la curva de 0,59. Meisner y cols¹⁸¹, aportan los mismos resultados, donde evidencian que es frecuente encontrar niveles de PCR elevados en pacientes sin fracaso de órganos, que se elevan en los estados menos graves de enfermedad, y muchas veces persisten elevados a pesar de la mejoría clínica. Celebi y cols¹⁸², estudiaron un grupo de pacientes pediátricos después de ser intervenidos de cirugía cardíaca y refieren también que, al contrario que la PCT, la PCR no tiene valor para la predicción de mortalidad ni fallo multiorgánico.

6.4.2 PCT como marcador de fracaso de órganos

El área bajo la curva para la PCT fue buena, 0,80. La PCT ha sido descrita como marcador precoz de desarrollo de fallo multiorgánico^{9,181,183-185}. Los niveles de PCT han sido correlacionados con la gravedad de la enfermedad con valores más elevados en pacientes no supervivientes^{117,163} por lo que se acepta su uso como marcador de gravedad y pronóstico.

Meisner y cols¹⁸¹ encontraron asociación entre los sistemas de puntuación del fracaso de órganos y los niveles de PCT, pero la correlación entre ambos fue débil, por lo que proponen la valoración de ambos de forma conjunta para el diagnóstico de fallo multiorgánico.

Boeck y cols¹⁶⁶, también comunicaron aumento de PCT asociado a mortalidad. Sin embargo, al igual que en nuestro estudio no se ha mostrado superior al pro-PNA, para diagnosticar fallo de órganos. Si sugieren que la medición de ambos parámetros, PCT y pro-PNA de forma conjunta puede superar la validez de los sistemas de puntuación.

Giamarellos-Bourboulis y cols¹⁸⁶, demostraron relación entre el aumento de la cifra de PCT a las 24h y el fracaso de órganos; Rau y cols¹⁶⁰, también referían que la PCT aporta mayor ventaja que la PCR en la predicción de fracaso multiorgánico.

Celebi y cols, evaluaron la capacidad de PCT para predecir desarrollo de fallo multiorgánico después de cirugía cardíaca en niños, y demostraron niveles de PCT más elevados en aquellos niños que presentan fallo multiorgánico.

Sablotzki y cols¹⁸⁷, estudiaron a un grupo de pacientes con síndrome de disfunción multiorgánica y midieron los niveles de distintas citoquinas proinflamatorias y de PCT. PCT, IL-6 e IL-8, estaban elevados en pacientes con fallo multiorgánico. La mayoría de estos pacientes tenía un mayor tiempo de duración de la intervención quirúrgica, mayor tiempo de isquemia, y de duración de la circulación extracorpórea. La estancia

en UCI y el tiempo de ventilación mecánica también fue mayor. Ninguno de estos pacientes presentaba signos de infección previa.

6.4.3 Pro-PNA como marcador de fracaso de órganos

En nuestro trabajo fue el marcador con mejor capacidad para detectar fallo de órganos con un área bajo la curva de 0,83. En el trabajo de Lipinska y cols¹¹², encontraron puntuaciones más elevadas en los sistemas de valoración de fallo orgánico y en los niveles de pro-PNA, en el grupo de no supervivientes ($p = 0,001$). El área bajo la curva era de 0,72. Un punto de corte de 220,58 pmol/l, ofrecía una sensibilidad de 0,91 y una especificidad de 0,58. Encontraron correlación entre los niveles de pro-PNA y los sistemas de puntuación de fallo multiorgánico.

Aunque los sistemas de puntuación de fallo orgánico¹⁸⁸, han mostrado ser buenos predictores de mortalidad, no se pueden calcular rápidamente y requieren de muchos datos clínicos. Los marcadores, pueden ser herramientas de diagnóstico más rápido en las UCIs. Nos pueden ayudar a establecer la gravedad y el pronóstico, permitiendo adaptar el tratamiento de forma individual.

Boeck y cols¹⁶⁶, en un trabajo sobre pacientes con neumonía a tratamiento con ventilación mecánica, identificaron a pro-PNA como el mejor predictor de supervivencia, seguido de los sistemas de puntuación SOFA. El área bajo la curva de pro-PNA conjuntamente con el SOFA, para predecir fallo de órganos, era de 0,84. En este trabajo también estudiaban la PCT, y al igual que en nuestro estudio, el pro-PNA superaba la capacidad de PCT para detectar fallo de 2 o más órganos. El área bajo la curva para pro-PNA era 0,80 y para PCT 0,71.

6.4.4 Copeptina como marcador de fracaso de órganos

La copeptina mostró un área bajo la curva aceptable, 0,73.

No hay trabajos en la literatura que estudien la capacidad de la coceptina como marcador de fracaso de órganos.

En nuestro trabajo, la coceptina es un marcador válido de fracaso de órganos, pero no supera la capacidad pronóstica del pro-PNA o de PCT

6.4.5 Lactato y fracaso de órganos

No se encontraron diferencias significativas en el lactato para pronosticar fallo de órganos. Otros trabajos corroboran estos resultados. Mikkelsen y cols¹⁴⁰, estudiaron un grupo de 830 pacientes con sepsis y encontraron que el lactato no era un marcador de disfunción orgánica. Los niveles de lactato se relacionaban con mortalidad independientemente de la presencia de shock. Hatherill y cols¹¹⁵, aunque evidenciaban que la mortalidad aumentaba al incrementarse la puntuación con la que medían el fallo de órganos, no encontraron relación significativa entre el fallo de órganos y los niveles de lactato. Para explicar los hallazgos, sugieren que los factores fisiológicos y patológicos que intervienen en la producción y eliminación del lactato durante el fallo multiorgánico pueden ser de la suficiente magnitud para actuar de factor de confusión en la interpretación de una medición aislada del lactato, y aconsejan que los datos de medición del lactato deben interpretarse conjuntamente con otros marcadores.

6.4.6 Efecto de la disfunción cardiovascular, la gravedad y la cirugía cardíaca previa sobre los marcadores

Debido a que los niveles de PCT y PCR están elevados tanto en los pacientes más graves como en los que presentan disfunción cardiovascular tratamos de estudiar cuál de estos factores influía más en su aumento.

En nuestro estudio, la disfunción cardiovascular parece influir más que la gravedad, sobre los valores de PCR (tabla 42). Ya hemos descrito previamente que la PCR no puede ser considerada un marcador de gravedad¹⁶⁰⁻¹⁶³. Este reactante se eleva en muchos procesos inflamatorios, por lo que tiene una baja especificidad. Durante el proceso de disfunción cardiovascular se produce una activación de la inflamación que puede inducir a la elevación de la PCR lo que puede justificar nuestros resultados¹⁹⁰.

Respecto a la PCT, hemos encontrado una influencia significativa tanto de la disfunción cardiovascular, como de la gravedad sobre los valores del marcador (tabla 43). La capacidad de la PCT para detectar gravedad está previamente documentada^{160,164,165}. Sin embargo, la significancia de la PCT en la disfunción cardiovascular está pobremente descrita. Existe algún estudio en pacientes adultos con disfunción relacionada con el infarto agudo de miocardio. Remskar y cols¹⁹¹, mostraron que los niveles de PCT permanecen bajos en el infarto agudo de miocardio no complicado, y sin embargo se eleva en aquellos sujetos que lo presentan conjuntamente con edema pulmonar, shock cardiogénico o infección bacteriana concomitante. Kelly y cols¹⁹² estudiaron un grupo de pacientes que había presentado infarto agudo de miocardio excluyendo a aquellos con enfermedades concomitantes que pudiesen alterar los niveles de PCT. Encontraron una débil relación entre los niveles de PCT y la disfunción del ventrículo izquierdo. Otros autores encuentran concentraciones de PCT elevadas en pacientes con infarto agudo de miocardio pero no encuentran correlación entre los niveles de PCR y PCT, ni con la gravedad ni con el pronóstico de la enfermedad coronaria^{193,194}.

Picariello y cols¹⁹⁵, describen que el grado de disfunción miocárdica y la respuesta inflamatoria inducida, es reflejado mejor por PCR que por PCT. Otra revisión reciente del mismo grupo¹⁹⁶, concluye que el papel de la PCT en el shock cardiogénico o en los síndromes coronarios agudo sigue siendo controvertido.

Los niveles de pro-PNA estaban elevados tanto en los pacientes más graves, como en los que presentaban disfunción cardiovascular, como en los post cirugía cardíaca. Analizamos cual de los tres influía más sobre los valores de pro-PNA. A pesar de que los niños graves y con disfunción cardiovascular son los que tienen los valores más altos, no existe influencia independiente de la disfunción cardiovascular. La gravedad influye en los niveles de pro-PNA de forma independiente. La interacción gravedad y cirugía cardíaca previa también tiene influencia significativa (tabla 45). Como vemos en la tabla 46 el grupo de pacientes sin gravedad y sin cirugía cardíaca previa es el único que muestra valores de pro-PNA significativamente más bajos. Los otros 3 grupos influenciados bien por la gravedad o bien por la interacción gravedad/cirugía cardíaca previa elevan sus valores.

Los efectos del pro-PNA han sido bien investigados en fallo cardíaco, infarto de miocardio y fallo renal agudo. Es un buen marcador de disfunción cardíaca en el fallo cardíaco congestivo. Y un buen marcador pronóstico en el infarto de miocardio^{38,197,198}. Sin embargo, su papel en los cambios hemodinámicos que se producen durante la sepsis está menos claro. En el trabajo de Mazul-Sunko¹⁹⁹ donde estudian la correlación de pro-PNA con la disfunción cardíaca en pacientes con sepsis, encuentran una correlación negativa entre la concentración plasmática de pro-PNA y el índice cardíaco. Concluyen que pro-PNA puede ser un marcador de depresión cardíaca durante la sepsis. Witthaut y cols²⁰⁰ estudian la relación entre la IL-6 y la sepsis asociada a disfunción de ventrículo izquierdo, con los niveles de pro-PNA. Demuestran niveles de pro-PNA elevados en los pacientes con sepsis y confirman disfunción del ventrículo izquierdo. La distensión de la aurícula derecha ha sido

descrita como uno de los mayores determinantes de la liberación de pro-PNA. Sin embargo en este estudio no encontraron relación entre los niveles de pro-PNA y la presión de llenado de la aurícula, lo que es un argumento en contra de que la distensión auricular es el único factor responsable de la liberación de pro-PNA al plasma. Los niveles de IL-6 estaban elevados en plasma con fuerte correlación con pro-PNA, lo que hace pensar en que la IL-6 promueve la secreción y transcripción de pro-PNA en pacientes con sepsis. El incremento de citoquinas pro-inflamatorias puede contribuir más que los cambios hemodinámicos, a la liberación de pro-PNA. En nuestro trabajo, aunque no medimos parámetros hemodinámicos de forma directa, encontramos mayor influencia de la gravedad de la enfermedad que de la disfunción cardiovascular, sobre los valores del pro-PNA (tabla 45). Lerman y cols²⁰¹ describieron la capacidad de pro-PNA para identificar pacientes asintomáticos con disfunción ventricular derecha, con una sensibilidad y especificidad alrededor del 90%. Wang⁴⁹ realiza un estudio en pacientes sin fallo cardiaco y evalúa la capacidad de pro-PNA de predecir riesgo de muerte por eventos cardiovasculares. Encontraron que niveles elevados de pro-PNA predecían el riesgo de padecer fallo cardiaco, fibrilación auricular e ictus. También sugirieron la posibilidad de usar pro-PNA para detectar enfermedad vascular subclínica.

Claessens y cols²⁰², encontraron que el pro-PNA, la PCT y la PCR estaban elevados en pacientes ingresados con neumonía. El pro-PNA y la PCT, diferenciaron los diferentes grupos de gravedad ($p = 0,01$), mientras que la PCR no tuvo esa capacidad. El área bajo la curva para detectar gravedad era de 0,76 para pro-PNA, más alta que para PCT, 0,65 o PCR, 0,59. El área bajo la curva de pro-PNA, era muy superior al estudiar a los pacientes que tenía antecedentes de insuficiencia cardiaca respecto al resto (0,84 vs 0,61, $p = 0,001$). El punto de corte que establecieron para pro-PNA fue de 135 pmol/l. También asocian el aumento de pro-PNA, a la respuesta inflamatoria mediada por citoquinas que estimula su liberación.

Con los resultados de nuestro estudio, podemos afirmar que los niveles de pro-PNA están más elevados en los pacientes que presentan disfunción cardiovascular, aunque la gravedad parece influir mucho más en la elevación del marcador, así como la interacción gravedad y cirugía cardíaca previa. Esta elevación puede deberse a los cambios hemodinámicos que se producen por sobrecarga del corazón derecho, vasoconstricción pulmonar, hipertensión pulmonar, hipoxia o por efecto de toda una cascada de sustancias proinflamatorias que se activa en determinadas situaciones.

La coceptina también estaba elevada en los pacientes con disfunción cardiovascular, Sin embargo ninguna de las tres variables, gravedad, disfunción cardiovascular o cirugía cardíaca previa, tienen influencia significativa sobre la coceptina. Esto puede explicarse por la fisiopatología de la propia hormona ya que son muchos los factores que determinan su liberación.

Potocki y cols¹⁵⁹, en un grupo de pacientes con disnea encontraron valores de coceptina más elevados en aquellos que presentaban insuficiencia cardíaca. Ellos explican el aumento de liberación de coceptina en la insuficiencia cardíaca por el bajo gasto que se produce, que activa baroreceptores en seno carotideo y arco aórtico. La sobrecarga de volumen y la hiponatremia pueden estimular la liberación de vasopresina. Nuestros resultados no permiten apoyar esta hipótesis.

6.5 Combinación de marcadores para detectar gravedad y fracaso de órganos

En un último paso del estudio tratamos de buscar la mejor combinación de marcadores para detectar gravedad y fracaso de órganos. La PCT fue el marcador con capacidad más elevada para detectar gravedad en las primeras 24 horas del ingreso en UCIP. Por tanto nuestra primera intención fue tratar de lograr una combinación que mejorase esa capacidad predictiva de la PCT. Sin embargo, ningún marcador añadido a la misma consiguió mejorar su área bajo la curva individual. Utilizando combinaciones

con el resto de marcadores (proPNA + coceptina + PCR) conseguimos un modelo ($S1 = \text{proPNA} + 2 \cdot \text{coceptina} + 15 \cdot \text{PCR}$) que mejora muy discretamente la capacidad pronóstica de la PCT (Área la curva de 0,854 frente a 0,842). Por tanto, sería muy discutible la determinación de tres marcadores para poder obtener el valor final de la ecuación con el objetivo de mejorar muy poco la predicción conseguida individualmente por un solo marcador.

Pro-PNA fue el marcador con mayor capacidad para detectar fracaso de varios órganos, y ninguna combinación de marcadores ha superado su capacidad pronóstica.

6.6 Limitaciones del estudio

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones:

1. 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.
2. 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. Esta metodología es válida para los objetivos de nuestro estudio, no obstante, al no tener mediciones seriadas durante los primeros días del ingreso no permite examinar la cinética de los nuevos marcadores.

3. Tenemos muy pocos pacientes en los grupos de sepsis grave y shock séptico, comparado con el resto de los grupos a estudio, por lo que debemos tenerlo en cuenta a la hora de extraer conclusiones.
4. Nuestro estudio no ha sido diseñado específicamente para la medición de parámetros hemodinámicos lo que también limita los hallazgos relativos a este aspecto.
5. No se han tenido en cuenta variables como dolor, ansiedad y otros tratamientos que pueden influir en los valores de las variables a estudio.
6. La patología de este tipo de pacientes es muy compleja y está influenciada por multitud de factores, lo cual contribuye a que la utilización de un único marcador pueda resultar insuficiente.
7. Al no disponer de los datos de PCR y PCT en el grupo de pacientes con cirugía cardíaca, los resultados no son totalmente comparables entre marcadores.

6.7 Posibles investigaciones futuras

Los ensayos clínicos son una plataforma para el descubrimiento y validación de nuevos biomarcadores que pueden aumentar la comprensión de los mecanismos de la enfermedad, la estratificación del riesgo y/o la toma de decisiones clínicas.

Los biomarcadores nos han servido para la selección de pacientes, y los ensayos clínicos han sido el campo de pruebas de biomarcadores individuales. La aplicación de la informática moderna y nuevas técnicas moleculares, marcará el comienzo de la medicina estratificada y personalizada.

Sería necesario un estudio multicéntrico para alcanzar un número adecuado de pacientes en todas las categorías y extraer conclusiones del mismo. Debido a la complejidad de las enfermedades con las que cada día nos enfrentamos en las UCIP,

el diseño de una estrategia basada en la determinación de varios marcadores a la vez, podría mejorar la estratificación del riesgo. Sin embargo, en nuestro estudio hemos visto que la combinación de marcadores no supone un beneficio significativo sobre la capacidad predictiva del mejor marcador. Un nuevo biomarcador no debe simplemente proporcionar una nueva forma de diagnosticar la enfermedad o predecir el riesgo, más bien debe proporcionar información que aumente los estudios clínicos y de laboratorio de rutina estándar, y debe hacerlo de tal manera que la prueba altere la práctica clínica y conducir a la mejora de resultados que justifiquen los gastos.

El manejo de los marcadores del endotelio conjuntamente con las escalas de gravedad de las que disponemos, deberá ser motivo de nuevas investigaciones clínicas.

Aunque la incorporación de bancos biológicos a los ensayos clínicos no es una rutina, deberíamos tenerlo en cuenta ya que podrían generar un recurso único para futuras investigaciones de la patogenia de la enfermedad, desarrollo y descubrimiento de biomarcadores, así como identificación de nuevas dianas de tratamiento.

La medicina estratificada se define como clave para el futuro de la medicina. Debemos continuar tratando de extrapolar los resultados del laboratorio al contexto clínico.

Conclusiones

La única cosa que sé, es saber que nada sé; y esto cabalmente me distingue de los demás filósofos, que creen saberlo todo.

Sócrates.

7. Conclusiones

- La PCT, con un punto de corte de 2,05 ng/ml, fue el marcador pronóstico con capacidad más elevada para detectar gravedad en las primeras 24 horas de ingreso en UCIP mientras que el pro-PNA, con un punto de corte de 106 pmol/l, demostró una capacidad aceptable para este mismo objetivo.
- La PCT y la PCR, con puntos de corte de 1,45 ng/ml y 4,37 mg/dl, respectivamente, fueron los marcadores con mayor capacidad para detectar pacientes sépticos en las primeras 24 horas de ingreso en UCIP mientras que el pro-PNA, la coceptina y el lactato no fueron marcadores adecuados para diagnosticar pacientes sépticos.
- Los valores de pro-PNA se correlacionaron inversamente con la edad del paciente.
- El pro-PNA y la PCT, con puntos de corte de 101 pmol/l y de 4,12 ng/ml, respectivamente, fueron los marcadores que demostraron mayor capacidad para detectar fracaso de varios órganos.
- El pro-PNA y la coceptina no fueron útiles para detectar gravedad en el subgrupo de pacientes postoperados de cirugía cardíaca.
- El pro-PNA tuvo niveles elevados en los pacientes postoperados de cirugía cardíaca independientemente de la gravedad de los mismos.
- La PCT y el pro-PNA, con puntos de corte de 4,12 ng/ml y 100 pmol/l, respectivamente, demostraron una capacidad aceptable como marcadores de disfunción cardiovascular

- El panel de marcadores pro-PNA + coceptina + PCR, no superó significativamente la capacidad pronóstica de la PCT para detectar gravedad.
- Ninguna combinación de marcadores superó la capacidad pronóstica de pro-PNA para detectar fracaso de órganos.

Bibliografía

Cualesquiera que sean nuestros logros, alguien
nos ayudará siempre a alcanzarlos.

Althea Gibson

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988;16(0090-3493):1110–6.
2. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med* 1996;24(5):743–52.
3. 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(2):201–7.
4. Pearson GA, Stickley J, Shann F. Calibration of the paediatric index of mortality in UK paediatric intensive care units. *ArchDisChild* 2001;84(2):125–8.
5. 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. *PediatrCrit Care Med* 2004;5(5):447–54.
6. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *PediatrCrit Care Med* 2005;6(1):2–8.
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29(4):530–8.
8. Enguix A, Rey C, Concha A, et al. 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(1):211–5.
9. 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(6):1737–41.
10. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuardi A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004;8(4):R234–R242.
11. Rey C, Los AM, Concha A, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med* 2007;33(3):477–84.
12. Los AM, 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.
13. 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. *BrJ Anaesth* 2006;97(4):503–8.

14. 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(10):2596–602.
15. Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care* 2007;13(5):578–85.
16. Westermann I, Dunser MW, Haas T, et al. Endogenous vasopressin and copeptin response in multiple trauma patients. *Shock* 2007;28(6):644–9.
17. Jochberger S, Morgenthaler NG, Mayr VD, et al. Copeptin and arginine vasopressin concentrations in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4381–6.
18. 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(9):1814–8.
19. Pinsky MR. Dysregulation of the immune response in severe sepsis. *Am J Med Sci* 2004;328(4):220–9.
20. Takala A, Nupponen I, Kylanpaa-Back ML, Repo H. Markers of inflammation in sepsis. *Ann Med* 2002;34(7-8):614–23.
21. Evans TW, Smithies M. ABC of intensive care: organ dysfunction. *BMJ* 1999;318(7198):1606–9.
22. Parker MM. Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in septic shock. *New Horiz* 1998;6(2):130–8.
23. C.D. R, A.M. R, editors. *Rudolph's Pediatrics*. New York: McGraw-Hill; 2002.
24. Gunning K, Rowan K. ABC of intensive care: outcome data and scoring systems. *BMJ* 1999;319(7204):241–4.
25. Prieto Espuñes S, López-Herce Cid J, Rey Galán C, Medina Villanueva A, Concha Torre A, Martínez Cambor P. [Prognostic indexes of mortality in pediatric intensive care units]. *An Pediatr (Barc)* 2007;66(4):345–50.
26. García Sanz C, Rupérez Lucas M, López-Herce Cid J, Vigil Escribano D, Garrido Cantarero G. [Prognostic value of the pediatric index of mortality (PIM) score and lactate values in critically-ill children]. *An españoles pediatría* 2002;57(5):394–400.
27. 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(1):20–7.
28. Chidsey CA, Kaiser GA, Braunwald E. Biosynthesis of norepinephrine in isolated canine heart. *Science* 1963;139(3557):828–9.

29. Braunwald E, Harrison DC, Chidsey CA. The Heart as an Endocrine Organ. *Am J Med* 1964;36:1–4.
30. De Bold AJ. Heart atria granular effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;161(4):508–11.
31. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47(3):287–96.
32. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168(2):863–70.
33. Kone BC. Molecular biology of natriuretic peptides and nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 2001;51(3):429–41.
34. Barr CS, Rhodes P, Struthers AD. C-type natriuretic peptide. *Peptides* 1996;17(7):1243–51.
35. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. *J Hypertens* 1992;10(10):1111–4.
36. Suzuki T, Yamazaki T, Yazaki Y. The role of the natriuretic peptides in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2001;51(3):489–94.
37. Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Nicholls MG. Natriuretic hormones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24(3):481–509.
38. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339(5):321–8.
39. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004;6(3):261–8.
40. Weidmann P, Hasler L, Gnädinger MP, et al. Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. *J Clin Invest* 1986;77(3):734–42.
41. Zeidel ML, Kikeri D, Silva P, Burrowes M, Brenner BM. Atrial natriuretic peptides inhibit conductive sodium uptake by rabbit inner medullary collecting duct cells. *J Clin Invest* 1988;82(3):1067–74.
42. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(6):1134–9.
43. Wijeyaratne CN, Mould PJ. The effect of alpha human atrial natriuretic peptide on plasma volume and vascular permeability in normotensive subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(2):343–6.

44. Schultz HD, Gardner DG, Deschepper CF, Coleridge HM, Coleridge JC. Vagal C-fiber blockade abolishes sympathetic inhibition by atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* 1988;255(1 Pt 2):R6–13.
45. Yang RH, Jin HK, Wyss JM, Chen YF, Oparil S. Pressor effect of blocking atrial natriuretic peptide in nucleus tractus solitarii. *Hypertension* 1992;19(2):198–205.
46. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(19):1921–9.
47. Bayes-Genis A, Lopez L, Zapico E, et al. NT-ProBNP reduction percentage during admission for acutely decompensated heart failure predicts long-term cardiovascular mortality. *JCard Fail* 2005;11(5 Suppl):S3–S8.
48. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 2002;288(10):1252–9.
49. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;350(7):655–63.
50. Gerbes AL, Dagnino L, Nguyen T, Nemer M. Transcription of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide genes in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(6):1307–11.
51. McNairy M, Gardetto N, Clopton P, et al. Stability of B-type natriuretic peptide levels during exercise in patients with congestive heart failure: implications for outpatient monitoring with B-type natriuretic peptide. *Am Heart J* 2002;143(3):406–11.
52. Jensen KT, Carstens J, Ivarsen P, Pedersen EB. A new, fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma. Reference values in healthy subjects and in patients with different diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57(6):529–40.
53. Cantinotti M, Storti S, Crocetti M, Assanta N, Murzi B, Clerico A. Decision levels for plasma B-type natriuretic peptide assay to diagnose significant cardiovascular disease in children. *JAmCollCardiol* 2010;55(11):1166–7.
54. Favilli S, Frenos S, Lasagni D, et al. The use of B-type natriuretic peptide in paediatric patients: a review of literature. *JCardiovascMed(Hagerstown)* 2009;10(4):298–302.
55. Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 2002;110(6):e76.
56. Morgenthaler NG, Struck J, Christ-Crain M, Bergmann A, Müller B. Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. *Crit Care* 2005;9(1):R37–45.

57. Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med* 2002;30(5 Suppl):S302–S312.
58. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B, et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. *AmJCardiol* 2007;99(10):1429–33.
59. Costello JM, Goodman DM, Green TP. A review of the natriuretic hormone system's diagnostic and therapeutic potential in critically ill children. *PediatrCrit Care Med* 2006;7(4):308–18.
60. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004;109(5):594–600.
61. Evrard A, Hober C, Racadot A, Lefebvre J, Vantghem MC. [Atrial natriuretic hormone and endocrine functions]. *Ann Biol Clin (Paris)* 57(2):149–55.
62. Clerico A, Iervasi G, Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res* 1999;31(9):487–98.
63. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003;24(3):341–56.
64. Itoi K, Jiang YQ, Iwasaki Y, Watson SJ. Regulatory mechanisms of corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene expression in the hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 2004;16(4):348–55.
65. Asfar P, Hauser B, Radermacher P, Matejovic M. Catecholamines and vasopressin during critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35(1):839–857, x.
66. De Bree FM, Burbach JP. Structure-function relationships of the vasopressin prohormone domains. *Cell Mol Neurobiol* 1998;18(2):173–91.
67. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006;52(1):112–9.
68. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* 2008;19(2):43–9.
69. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A, Papassotiriou J. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *ClinChem* 2006;52(0009-9147 (Print)):112–9.
70. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29(3):341–6.
71. Chatterjee K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin. *Am J Cardiol* 2005;95(9A):8B–13B.

72. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly* 2010;140:w13101.
73. Nickel CH, Bingisser R, Morgenthaler NG. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Med* 2012;10:7.
74. Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, et al. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome--revisiting the direct and indirect water deprivation tests. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(5):1506–15.
75. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides* 2005;26(0196-9781):2500–4.
76. Müller B, Morgenthaler N, Stolz D, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest* 2007;37(2):145–52.
77. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, et al. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 2007;28(1073-2322):219–26.
78. Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry* 2004;43(25):8191–203.
79. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007;131(4):1058–67.
80. Kelly D, Squire IB, Khan SQ, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction. *J Card Fail* 2008;14(9):739–45.
81. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007;115(16):2103–10.
82. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *JAmCollCardiol* 2008;52(4):266–72.
83. De M.D. K, Lemaire LC, Giebelen IA, et al. The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. *Intensive Care Med* 2008;34(0342-4642):518–22.
84. Bhandari SS, Loke I, Davies JE, Squire IB, Struck J, Ng LL. Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clin Sci (Lond)* 2009;116(3):257–63.

85. Lee JH, Chan YH, Lai OF, Puthuchery J. Vasopressin and copeptin levels in children with sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2013;
86. Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *BiomJ* 2005;47(4):458–72.
87. Martínez-Cambolor P, Carleos C, Corral N. General nonparametric ROC curve comparison. *J Korean Stat Soc* 2013;42(1):71–81.
88. Martínez-Cambolor P, Carleos C, Corral N. Powerful nonparametric statistics to compare k independent ROC curves. *J Appl Stat* 2011;38(7):1317–32.
89. Martínez-Cambolor P. Area under the ROC curve comparison in the presence of missing data. *J Korean Stat Soc* 2013;42(4).
90. Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP). Distribución y regionalización de la asistencia intensiva pediátrica en España. Informe técnico nº3. Majadahonda (Madrid). 2003;:21–63.
91. Maisel A, Xue Y, Shah K, et al. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circ Heart Fail* 2011;4(5):613–20.
92. Lin C, Wang N, Shen Z-P, Zhao Z-Y. Plasma copeptin concentration and outcome after pediatric traumatic brain injury. *Peptides* 2013;42C:43–7.
93. Murphy-Filkins R, Teres D, Lemeshow S, Hosmer DW. Effect of changing patient mix on the performance of an intensive care unit severity-of-illness model: how to distinguish a general from a specialty intensive care unit. *Crit Care Med* 1996;24(12):1968–73.
94. Moreno R, Apolone G, Miranda DR. Evaluation of the uniformity of fit of general outcome prediction models. *Intensive Care Med* 1998;24(1):40–7.
95. Imamura T, Nakagawa S, Goldman RD, Fujiwara T. Validation of pediatric index of mortality 2 (PIM2) in a single pediatric intensive care unit in Japan. *Intensive Care Med* 2012;38(4):649–54.
96. Canonero I, Figueroa A, Cacciamano A, Olivier E, Cuestas E. [Validation of PRISM and PIM2 scores of mortality in a pediatric intensive care unit in Cordoba]. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(5):427–33.
97. Salamati P, Talaei S, Eghbalkhah A, Chaman R, Mokhtari Z, Azarshahin M. Validation of pediatric index of mortality-2 scoring system in a single pediatric intensive care unit in Iran. *Iran J Pediatr* 2012;22(4):481–6.
98. Nowak A, Breidthardt T, Christ-Crain M, et al. Direct comparison of three natriuretic peptides for prediction of short- and long-term mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2012;141(4):974–82.
99. Weil J, Bidlingmaier F, Döhlemann C, Kuhnle U, Strom T, Lang RE. Comparison of plasma atrial natriuretic peptide levels in healthy children from birth to

adolescence and in children with cardiac diseases. *Pediatr Res* 1986;20(12):1328–31.

100. Holmström H, Hall C, Stokke O, Lindberg H, Thaulow E. Elevation of atrial natriuretic peptide prohormone. Hemodynamic background of the elevation of N-terminal natriuretic peptide prohormone in children with congenital heart disease. *Cardiol Young* 1999;9(2):141–9.
101. Miguel D, Prieto B, Costa M, Coto D, Alvarez F V. Cord blood plasma reference intervals for potential sepsis markers: pro-adrenomedullin, pro-endothelin, and pro-atrial natriuretic peptide. *Clin Biochem* 2011;44(4):337–41.
102. Holmstrom H, Hall C, Stokke TO, Thaulow E. Plasma levels of N-terminal proatrial natriuretic peptide in children are dependent on renal function and age. *ScandJClinLab Invest* 2000;60(2):149–59.
103. Cao Y, Xia Q, Chen C, Yang Y. Precursors of adrenomedullin, endothelin and atrial natriuretic peptide as diagnostic markers of neonatal infection. *Acta Paediatr* 2012;101(3):242–6.
104. Klar A, Haver E, Lichtstein D, Hurvitz H, Foah-Shauli T. Atrial natriuretic Peptide in young and elderly children with mild gastroenteritis. *Gastroenterol Res Pract* 2009;2009:623871.
105. Kikuchi K, Nakao K, Hayashi K, et al. Ontogeny of atrial natriuretic polypeptide in the human heart. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987;115(2):211–7.
106. Chien R. Signaling mechanisms for the activation of an embryonic gene program during the hypertrophy of cardiac ventricular muscle. *Basic Res Cardiol* 1992;87 Suppl 2:49–58.
107. Jougasaki M, Yasue H, Okumura K, et al. Atrial natriuretic peptide in the ventricles of patients with dilated cardiomyopathy and human fetuses. *Histochem J* 1989;21(12):715–20.
108. Ekblad H, Kero P, Vuolteenaho O, Arjamaa O, Korvenranta H, Shaffer SG. Atrial natriuretic peptide in the preterm infant. Lack of correlation with natriuresis and diuresis. *Acta Paediatr* 1992;81(12):978–82.
109. Ikemoto Y, Nogi S, Teraguchi M, Kojima T, Hirata Y, Kobayashi Y. Early changes in plasma brain and atrial natriuretic peptides in premature infants: correlation with pulmonary arterial pressure. *Early Hum Dev* 1996;46(1-2):55–62.
110. Edwards BS, Ackermann DM, Lee ME, Reeder GS, Wold LE, Burnett JC. Identification of atrial natriuretic factor within ventricular tissue in hamsters and humans with congestive heart failure. *J Clin Invest* 1988;81(1):82–6.
111. Yasue H, Obata K, Okumura K, et al. Increased secretion of atrial natriuretic polypeptide from the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1989;83(1):46–51.

112. Lipinska-Gediga M, Mierzchala M, Durek G. Pro-atrial natriuretic peptide (pro-ANP) level in patients with severe sepsis and septic shock: prognostic and diagnostic significance. *Infection* 2012;40(3):303–9.
113. Wang R, Kang F. Prediction about severity and outcome of sepsis by pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin. *Chin J Traumatol* 2010;13(3):152–7.
114. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Meisner M, Teixeira PJZ. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2008;12(1):R11.
115. Hatherill M, McIntyre AG, Wattie M, Murdoch IA. Early hyperlactataemia in critically ill children. *Intensive Care Med* 2000;26(3):314–8.
116. Pova P, Almeida E, Moreira P, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998;24(10):1052–6.
117. 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(3):498–504.
118. Muller B, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28(4):977–83.
119. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111(12):1805–12.
120. Suprin E, Camus C, Gacouin A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 2000;26(9):1232–8.
121. 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 DisChild* 1999;81(5):417–21.
122. 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 DisChild* 2002;86(4):282–5.
123. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13(5):426–35.
124. Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med* 2006;34(0090-3493):102–7.
125. 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(4):407–13.

126. Guinard-Barbier S, Chenevier-Gobeaux C, Grabar S, et al. Bacteremia and MR-proANP changes in mild community-acquired pneumonia. *Biomarkers* 2011;16(8):637–41.
127. Jochberger S, Dörler J, Luckner G, et al. The vasopressin and copeptin response to infection, severe sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2009;37(2):476–82.
128. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001;120(3):989–1002.
129. Schlapbach LJ, Frey S, Bigler S, et al. Copeptin concentration in cord blood in infants with early-onset sepsis, chorioamnionitis and perinatal asphyxia. *BMC Pediatr* 2011;11:38.
130. Bakker J, Nijsten MW, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2013;3(1):12.
131. Jansen TC, van Bommel J, Mulder PG, Rommes JH, Schieveld SJM, Bakker J. The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study. *Crit Care* 2008;12(6):R160.
132. Marty P, Roquilly A, Vallée F, et al. Lactate clearance for death prediction in severe sepsis or septic shock patients during the first 24 hours in Intensive Care Unit: an observational study. *Ann Intensive Care* 2013;3(1):3.
133. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011;19:74.
134. Eulmesekian PG, Pérez 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(1):54–7.
135. Meynaar IA, Droog W, Batstra M, Vreede R, Herbrink P. In Critically Ill Patients, Serum Procalcitonin Is More Useful in Differentiating between Sepsis and SIRS than CRP, IL-6, or LBP. *Crit Care Res Pract* 2011;2011:594645.
136. Kim YA, Ha E-J, Jhang WK, Park SJ. Early blood lactate area as a prognostic marker in pediatric septic shock. *Intensive Care Med* 2013;39(10):1818–23.
137. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med* 2009;37(10):2827–39.
138. Jansen TC, van BJ, Mulder PG, et al. Prognostic value of blood lactate levels: does the clinical diagnosis at admission matter? *JTrauma* 2009;66(2):377–85.
139. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med* 2007;33(6):970–7.

140. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;37(5):1670–7.
141. Nichol AD, Egi M, Pettila V, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care* 2010;14(1):R25.
142. Smith I, Kumar P, Molloy S, et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 2001;27(1):74–83.
143. Fuller BM, Dellinger RP. Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2012;18(3):267–72.
144. Basaran M, Sever K, Kafali E, et al. Serum lactate level has prognostic significance after pediatric cardiac surgery. *JCardiothoracVascAnesth* 2006;20(1):43–7.
145. Rocha TS da, Silveira AS da, Botta AM, et al. Serum lactate as mortality and morbidity marker in infants after Jatene's operation. *Rev BrasCirCardiovasc* 2010;25(3):350–8.
146. Rey C, Fortenberry JD. Prognostic markers for pediatric septic shock: which ones, when, and how? *Intensive Care Med* 2013;39(10):1851–3.
147. Procop GW, Hartman JS, Sedor F. Laboratory tests in evaluation of acute febrile illness in pediatric emergency room patients. *Am J Clin Pathol* 1997;107(1):114–21.
148. Akenzua GI, Hui YT, Milner R, Zipursky A. Neutrophil and band counts in the diagnosis of neonatal infections. *Pediatrics* 1974;54(1):38–42.
149. Nussler AK, Wittel UA, Nussler NC, Beger HG. Leukocytes, the Janus cells in inflammatory disease. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384(2):222–32.
150. Hui P, Cook DJ, Lim W, Fraser GA, Arnold DM. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review. *Chest* 2011;139(2):271–8.
151. Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med* 2002;30(8):1765–71.
152. Priziola JL, Smythe MA, Dager WE. Drug-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2010;38(6 Suppl):S145–54.
153. Cawley MJ, Wittbrodt ET, Boyce EG, Skaar DJ. Potential risk factors associated with thrombocytopenia in a surgical intensive care unit. *Pharmacotherapy* 1999;19(1):108–13.

154. Sharma B, Sharma M, Majumder M, Steier W, Sangal A, Kalawar M. Thrombocytopenia in septic shock patients--a prospective observational study of incidence, risk factors and correlation with clinical outcome. *Anaesth Intensive Care* 2007;35(6):874–80.
155. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 2000;28(6):1871–6.
156. Krishnan J, Morrison W, Simone S, Ackerman A. Implications of thrombocytopenia and platelet course on pediatric intensive care unit outcomes. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9(5):502–5.
157. Olmez I, Zafar M, Shahid M, Amarillo S, Mansfield R. Analysis of significant decrease in platelet count and thrombocytopenia, graded according to NCI-CTC, as prognostic risk markers for mortality and morbidity. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(8):585–8.
158. Parker RI. Etiology and significance of thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit Care Clin* 2012;28(3):399–411, vi.
159. Potocki M, Breidthardt T, Mueller A, et al. Copeptin and risk stratification in patients with acute dyspnea. *Crit Care* 2010;14(6):R213.
160. Rau BM, Frigerio I, Büchler MW, et al. Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study. *ArchSurg* 2007;142(2):134–42.
161. Silvestre J, Pova P, Coelho L, et al. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med* 2009;35(5):909–13.
162. 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(2):271–5.
163. Claeys R, Vinken S, Spapen H, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002;30(4):757–62.
164. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006;10(5):R125.
165. Reynolds SC, Shorr AF, Muscedere J, Jiang X, Heyland DK. Longitudinal changes in procalcitonin in a heterogeneous group of critically ill patients. *Crit Care Med* 2012;40(10):2781–7.
166. Boeck L, Eggimann P, Smyrnios N, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide and procalcitonin improve survival prediction in VAP. *Eur Respir J* 2011;37(3):595–603.
167. Guignant C, Venet F, Voirin N, et al. Proatrial natriuretic peptide is a better predictor of 28-day mortality in septic shock patients than proendothelin-1. *ClinChemLab Med* 2010;48(12):1813–20.

168. Berendes E, Van Aken H, Raufhake C, Schmidt C, Assmann G, Walter M. Differential secretion of atrial and brain natriuretic peptide in critically ill patients. *Anesth Analg* 2001;93(3):676–82.
169. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Meisner M, Teixeira PJ. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2008;12(1466-609X (Electronic)):R11.
170. Du J-M, Sang G, Jiang C-M, He X-J, Han Y. Relationship between plasma copeptin levels and complications of community-acquired pneumonia in preschool children. *Peptides* 2013;45C:61–5.
171. 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. *AmJRespirCrit Care Med* 2010;182(11):1426–34.
172. Lacombe A, Rodríguez N, Prat C, et al. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(5):825–33.
173. Agnoletti G, Scotti C, Panzali AF, et al. Plasma levels of atrial natriuretic factor (ANF) and urinary excretion of ANF, arginine vasopressin and catecholamines in children with congenital heart disease: effect of cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7(10):533–9.
174. Stewart JM, Gewitz MH, Clark BJ, et al. The role of vasopressin and atrial natriuretic factor in postoperative fluid retention after the Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102(6):821–9.
175. Burch M, Shinebourne EA, Rigby ML, et al. Plasma atrial natriuretic peptide after the Fontan procedure and total cavopulmonary connexion. *Int J Cardiol* 1990;27(2):161–5.
176. Curello S, Ceconi C, De Giuli F, et al. Time course of human atrial natriuretic factor release during cardiopulmonary bypass in mitral valve and coronary artery diseased patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5(4):205–10.
177. Kotby AA, Taman KH, Sedky HTA, Habeeb NMM, El-Hadidi ES, Yosseif HS. Atrial natriuretic peptide as a marker of heart failure in children with left ventricular volume overload. *J Paediatr Child Health* 2013;49(1):43–7.
178. Mastropietro CW, Mahan M, Valentine KM, et al. Copeptin as a marker of relative arginine vasopressin deficiency after pediatric cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2012;38(12):2047–54.
179. Marty C, Misset B, Tamion F, Fitting C, Carlet J, Cavillon JM. Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit Care Med* 1994;22(4):673–9.
180. Roumen RM, Redl H, Schlag G, et al. Inflammatory mediators in relation to the development of multiple organ failure in patients after severe blunt trauma. *Crit Care Med* 1995;23(3):474–80.

181. 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(1):45–50.
182. Celebi S, Koner O, Menda F, et al. Procalcitonin kinetics in pediatric patients with systemic inflammatory response after open heart surgery. *Intensive Care Med* 2006;32(6):881–7.
183. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, et al. Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? *Intensive Care Med* 2002;28(9):1351–6.
184. Leclerc F, Leteurtre S, Noizet O, et al. Procalcitonin as a prognostic marker in children with meningococcal septic shock. *Arch DisChild* 2002;87(5):450.
185. Carrol ED, Newland P, Thomson AP, Hart CA. Prognostic value of procalcitonin in children with meningococcal sepsis. *Crit Care Med* 2005;33(1):224–5.
186. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsangaris I, Kanni T, et al. Procalcitonin as an early indicator of outcome in sepsis: a prospective observational study. *J Hosp Infect* 2011;77(1):58–63.
187. Sablotzki A, Friedrich I, Mühling J, et al. The systemic inflammatory response syndrome following cardiac surgery: different expression of proinflammatory cytokines and procalcitonin in patients with and without multiorgan dysfunctions. *Perfusion* 2002;17(2):103–9.
188. Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, Nguyen Ba V, Vincent J-L. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med* 2002;28(11):1619–24.
189. Boeck L, Eggimann P, Smyrniotis N, et al. The Sequential Organ Failure Assessment score and copeptin for predicting survival in ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2012;27(5):523.e1–9.
190. Baeza V R, Corbalán H R, Castro G P, Acevedo B M, Quiroga G T, Viviani G P. [Coronary biomarkers and long-term clinical outcome in acute coronary syndrome without ST segment elevation]. *Rev Med Chil* 2005;133(11):1285–93.
191. Remskar M, Horvat M, Hojker S, Noc M. Procalcitonin in patients with acute myocardial infarction. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114(5-6):205–10.
192. Kelly D, Khan SQ, Dhillon O, et al. Procalcitonin as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *Biomarkers* 2010;15(4):325–31.
193. Kafkas N, Venetsanou K, Patsilinos S, et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction. *Acute Card Care* 2008;10(1):30–6.
194. Sentürk T, Cordan J, Baran I, et al. Procalcitonin in patients with acute coronary syndrome: correlation with high-sensitive C-reactive protein, prognosis and severity of coronary artery disease. *Acta Cardiol* 2007;62(2):135–41.

195. Picariello C, Lazzeri C, Chiostrì M, Gensini G, Valente S. Procalcitonin in patients with acute coronary syndromes and cardiogenic shock submitted to percutaneous coronary intervention. *Intern Emerg Med* 2009;4(5):403–8.
196. Picariello C, Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Gensini GF. Procalcitonin in acute cardiac patients. *Intern Emerg Med* 2011;6(3):245–52.
197. Witthaut R. Science review: natriuretic peptides in critical illness. *Crit Care* 2004;8(5):342–9.
198. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2006;69(2):318–28.
199. Mazul-Sunko B, Zarkovic N, Vrkic N, et al. Pro-atrial natriuretic peptide hormone from right atria is correlated with cardiac depression in septic patients. *J Endocrinol Invest* 24(7):RC22–4.
200. Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med* 2003;29(10):1696–702.
201. Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ, et al. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1993;341(8853):1105–9.
202. Claessens Y-E, Mathevon T, Kierzek G, et al. Accuracy of C-reactive protein, procalcitonin, and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide to guide site of care of community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010;36(5):799–809.

9. ANEXOS

9.1 Hoja de datos

Nombre **Nº historia** **Nº caso**
Teléfonos **Fecha nacimiento** **Peso**
Fecha ingreso **Antecedentes personales** **Longitud**

PIM 2 (/)

PRISM III (/)

Diagnósticos ingreso

Clasificación

Ingreso 12 horas 24 horas

Negativo			
SRIS no infeccioso			
Infección localizada			
Sepsis			
Sepsis grave			
Shock séptico			

Datos

	Ingreso	12 horas	24 horas			Alta
Tª						
FC						
FR						
Sat O ₂						
FiO ₂						
TA (S/D/M)						
CO ₂ esp.						
Gases (v/a/c)						
• Ph						
• PCO ₂						
• PO ₂						
• HCO ₃						
• Lactato						
• SvO ₂						
Leucocitos						
Plaquetas						
PCR						
PCT						
Copeptina						
MR-proPNA						

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 PIM2

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"/>
Recuperación postprocedimiento		<input type="text" value="0"/>
Bypass cardiaco/ Circulación extracorpórea		<input type="text" value="0"/>
Diagnóstico de alto riesgo		<input type="text" value="0"/>
Diagnóstico de bajo riesgo		<input type="text" value="0"/>
No respuesta pupilar a la luz (> 3 mm and ambas fijas)		<input type="text" value="0"/>
Ventilación mecánica (en la 1ª hora de ingreso en UCI)		<input type="text" value="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
Predicted Death Rate :		
<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 PIM2 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 cardíaca 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

9.3 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

