

ORIGINAL

Nomograma para predecir mal pronóstico en pacientes procedentes de urgencias con sepsis y bajo riesgo de daño orgánico evaluado mediante SOFA

Eva García-Villalba¹, Alfredo Cano-Sánchez¹, Antonia Alcaraz-García¹, César Cinesi-Gómez², Pascual Piñera-Salmerón², Irene Marín¹, Ángeles Muñoz¹, Tomás Vicente Vera³, Enrique Bernal-Morell³

Objetivo. Elaborar un nomograma que permita predecir el mal pronóstico (mortalidad durante el ingreso o estancia media > 15 días) en pacientes procedentes de urgencias con sepsis y baja probabilidad de daño orgánico evaluado por SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment).

Método. Estudio observacional prospectivo realizado en un único hospital. Se incluyeron de forma consecutiva pacientes del servicio de urgencias con sepsis y SOFA igual o inferior a 6 puntos. Se realizó un análisis de regresión logística binaria y se elaboró un nomograma predictivo.

Resultados. Se incluyeron 174 pacientes. Diecisiete (9,8%) pacientes fallecieron durante la hospitalización y 29 (16,7%) tuvieron una estancia media prolongada. En total, 42 (24,1%) pacientes tuvieron mal pronóstico. Las variables independientes de mal pronóstico fueron: la puntuación SOFA (OR 1,3; IC 95% 1,06-1,71; $p < 0,05$), las concentraciones de proteína C reactiva (PCR) (OR 1,04; IC 95% 1-1,09; $p < 0,05$), NT-proBNP > 1.330 ng/ml (OR 2,64; IC 95% 1,17-6,22; $p < 0,05$) y la presencia de shock séptico (OR 8,3; IC 95% 1,16-166,5; $p < 0,05$). Si tenemos en cuenta el índice SOFA ≥ 2 , la OR cruda fue 4,44 (IC 95% 1,91-10,34) y ajustada por el resto de variables fue de 3,08 (IC 95% 1,24-7,69).

Conclusiones. Una elevada proporción de pacientes con baja probabilidad de tener daño orgánico tuvieron mal pronóstico en relación con la puntuación en la escala SOFA, la presencia de shock séptico, concentraciones de PCR y NT-proBNP. La utilización de la escala pronóstica SOFA en pacientes con bajo riesgo es insuficiente para predecir el pronóstico en estos pacientes y se hace necesario complementarla con otras variables clínicas y analíticas.

Palabras clave: Sepsis. Mal pronóstico. Predicción.

Nomogram to predict a poor outcome in emergency patients with sepsis and at low risk of organ damage according to Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)

Objective. To develop a nomograph to predict a poor outcome (death during hospitalization or a hospital stay longer than 15 days) in emergency patients with sepsis and at low risk of organ damage according to Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA).

Methods. Prospective, observational study carried out in a single university hospital. All patients admitted from the emergency department with sepsis and SOFA scores of 6 or lower were enrolled. We used bivariate logistic regression analysis to develop a predictive nomogram.

Results. A total of 174 patients were included. Seventeen patients (9.8%) died during hospitalization and the average hospital stay was greater than 15 days in 29 (16.7%) patient. The outcome was poor in a total of 42 patients (24.1%). Independent variables that were significantly associated with a poor outcome were SOFA score (odds ratio [OR], 1.3; 95% CI, 1.06–1.71; $P < .05$), C-reactive protein (CRP) concentration (OR, 1.04; 95% CI, 1.0–1.09; $P < .05$), N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentration over 1330 ng/mL (OR, 2.64; 95% CI, 1.17–6.22; $P < .05$), and septic shock (OR, 8.3; 95% CI, 1.16–166.5; $P < .05$). For a SOFA score of 2 or more the crude OR was 4.44 (95% CI, 1.91–10.34) and the OR adjusted for other variables was 3.08 (95% CI, 1.24–7.69).

Conclusions. A high percentage of patients predicted to be at low risk of organ failure had poor outcomes, associated with SOFA score, the presence of septic shock, CRP concentration, and elevated NT-proBNP concentration. The SOFA score by itself is an inadequate prognostic tool in patients at low risk of organ damage. Other clinical and analytical variables are required to complement the SOFA score.

Keywords: Sepsis. Poor prognosis. Prediction.

Introducción

Los pacientes ingresados con sepsis tienen hoy en día una elevada mortalidad y morbilidad a pesar de dis-

poner de un arsenal terapéutico muy amplio, eficaz y bien tolerado¹. En la actualidad existen una serie de escalas pronóstico que nos ayudan a reconocer aquellos pacientes más graves y por lo tanto con mayor proba-

Filiación de los autores:

¹Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, España.

²Servicio de Urgencias, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España.

³Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia, España.

Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:

Enrique Bernal Morell
Sección de Enfermedades Infecciosas
Hospital General Universitario Reina Sofía
Avda. Intendente Jorge Palacios, 1
30003 Murcia, España

Correo electrónico:

ebm.hgurs@gmail.com

Información del artículo:

Recibido: 13-10-2016

Aceptado: 21-12-2016

Online: 15-3-2017

Editor responsable:

Oscar Miró, MD, PhD

bilidad de presentar complicaciones o fallecer^{2,4}. Estos pacientes son subsidiarios de recibir tratamientos más agresivos y llevar una monitorización estrecha de su evolución clínica. Aunque todas las escalas tienen un excelente valor predictivo positivo, fallan cuando dan puntuaciones bajas, de tal forma que no son capaces de descartar con una elevada fiabilidad el fatal desenlace de estos pacientes^{2,4}. Es decir, tienen un valor predictivo negativo bajo. Por esta razón, surge la necesidad de encontrar marcadores tanto clínicos como analíticos que ayuden a los facultativos a reconocer a estos pacientes de alto riesgo y poder administrar así las medidas necesarias para minimizar los daños que pueda ocasionar en ellos la sepsis.

Los marcadores analíticos más frecuentemente utilizados en los servicios de urgencias son la procalcitonina (PCT), la proteína C reactiva (PCR), el ácido láctico y el NT-proBNP (*N-terminal fragment brain natriuretic peptide*). La PCT es una prohormona de la calcitonina que se ha relacionado como un marcador precoz de sepsis, infección bacteriana y se ha asociado a mortalidad^{5,6}. La PCR se produce en el hígado en respuesta a una inflamación. Es un marcador sensible de infección bacteriana y su elevación se ha asociado con un incremento de la mortalidad en pacientes con sepsis grave⁷. El ácido láctico es un marcador de isquemia tisular y se ha relacionado con la mortalidad⁸. Por último, el NT-proBNP se segrega en la sangre en respuesta a una tensión sobre la pared auricular o ventricular y, aunque es un marcador de insuficiencia cardíaca, también se ha estudiado como marcador predictor de mortalidad en los pacientes con sepsis⁹.

Por ello, nuestro estudio trata de evaluar la capacidad predictora que tienen la utilización de una serie de marcadores, tanto clínicos como analíticos, de uso cotidiano y elaborar un nomograma sencillo que nos permita predecir con alta fiabilidad aquellos pacientes ingresados por sepsis con baja puntuación en la escala pronóstico SOFA (≤ 6 puntos)² que puedan tener una mala evolución clínica, entendida esta como presentar una estancia media hospitalaria prolongada (más de 15 días) o bien acabar en fallecimiento durante el ingreso.

Método

Se ha realizado un estudio observacional prospectivo de los pacientes ingresados por sepsis en el Hospital Reina Sofía de Murcia con 350 camas y que presta servicio a una población de 250.000 personas. Este centro atiende a unos 1.600 casos de sepsis anuales. El comité ético local aprobó el estudio.

Se incluyeron de forma consecutiva aquellos pacientes (mayores de 11 años) que presentaran signos y síntomas compatibles con sepsis grave, de acuerdo con la definición de la Campaña de Sobrevivir a la Sepsis⁸. Por lo tanto, se eligieron aquellos pacientes que tuvieron hipotensión inducida por la sepsis, lactato por encima de los límites normales del laboratorio (1,5 mmol/L), diuresis inferior a 0,5 ml/kg/h durante más de dos horas a

pesar de una adecuada administración de fluidos, insuficiencia respiratoria aguda con $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 250$ en ausencia de neumonía como foco de infección, insuficiencia respiratoria aguda con $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$ en presencia de neumonía como foco de infección, creatinina > 2 mg/dl, bilirrubina > 4 mg/dl, plaquetas < 100.000 cels/ml o coagulopatía (INR $> 1,5$). La hipotensión inducida por la sepsis fue definida como una presión arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg o presión arterial media (PAM) < 70 mmHg o descenso de la presión arterial sistólica > 40 mmHg o menos de dos desviaciones estándar por debajo del valor normal para la edad en ausencia de otras causas de hipotensión. La hipoperfusión inducida por la sepsis fue definida como hipotensión inducida por la sepsis, elevación de ácido láctico u oliguria. El *shock* séptico fue definido como la persistencia de la hipotensión a pesar de una adecuada administración de fluidos, entendida esta como la infusión de 30 ml/kg de cristaloides. Se han recogido variables demográficas (edad y sexo), presencia de comorbilidad (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica, demencia, ictus, hemiplejía, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia renal, hepatopatía, úlcera péptica, enfermedad del tejido conectivo, neoplasia o infección por el VIH), factores predisponentes para infección (catéter vascular, sonda vesical, transfusión, diálisis, úlcera de decúbito, estancia previa en una unidad de cuidados intensivos (UCI), uso de marcapasos u otros dispositivos, infecciones, uso de antibióticos e ingreso hospitalario en el mes previo), foco de la sepsis, presencia de bacteriemia, concentraciones de biomarcadores (PCR, procalcitonina, lactato, NT-proBNP) y días de estancia.

Además de cumplir estos criterios, todos los pacientes debían presentar una puntuación baja en la escala SOFA. Se consideró que el paciente era de bajo riesgo si la puntuación era ≤ 6 puntos (riesgo de mortalidad del 10%)^{2,3}.

Los pacientes fueron seguidos hasta el momento del alta médica o bien hasta su fallecimiento si ocurría durante el ingreso. Se consideró como estancia prolongada si esta era igual o superior a 15 días. Por lo tanto, se consideró como mal pronóstico si el paciente fallecía durante el ingreso o presentaba una estancia prolongada.

La inclusión de los pacientes se realizó desde enero a abril de 2014. Después de firmar el consentimiento informado por parte de los pacientes, se obtuvieron las muestras de sangre en las primeras 72 horas del ingreso. Todos fueron monitorizados durante el ingreso hasta el alta o bien hasta el fallecimiento.

Los resultados se expresan como media y desviación estándar. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas. Para evaluar la asociación entre las variables cualitativas se utilizó la prueba de la ji al cuadrado o la exacta de Fisher según procediera. Para evaluar la asociación con las variables cuantitativas se utilizó la T de Student o la U de Mann Whitney dependiendo de la normalidad o no de la distribución de la variable estudiada.

Para la estimación del mejor punto de corte del NT-proBNP para predecir mal pronóstico se ha usado la curva COR (curva operativa del receptor). Se eligió el punto de corte de NT-proBNP de 1.330 mg/dl por ser el que mayor capacidad discriminativa tuvo.

Se utilizó un análisis de regresión logística binaria para evaluar aquellos factores que se asociaron de forma independiente con la variable dependiente (mal pronóstico). Se incluyeron aquellos factores significativos en el análisis univariado (PCR, NT-proBNP > 1.330 ng/ml, *shock* séptico y puntuación SOFA) y otros factores que podrían estar relacionados como la edad, foco de la sepsis y comorbilidad. Se consideró como significativo si la *p* era inferior a 0,05.

Posteriormente se elaboró un nomograma en el que se asignó una puntuación a aquellas variables que habían sido significativas en el análisis de regresión logística. Para su realización se empleó el software libre R (The R Project for Statistical Computing). Se utilizó la librería "rms" y los comandos "lrm", "datadist" y "nomogram". Además para la realización del análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 174 pacientes. El criterio principal de inclusión fue la presencia de disfunción orgánica y la elevación del ácido láctico debida a la infección (64,5%), seguido de la existencia de disfunción orgánica múltiple (21,9%) y la hipotensión (8,7%).

El principal foco de infección fue el respiratorio (67,2%), seguido de la existencia de varios focos y del foco urinario (12% y 9,8%, respectivamente). El microorganismo que apareció con más frecuencia fue un bacilo gram negativo (8,5%). Hubo un 6% de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, un 8% de bacterias no fermentadoras y un 1% de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM).

El 70% de las infecciones eran de origen comunitario, el 20% de origen nosocomial y el 10% asociado a cuidados intermedios. El 83% de los pacientes recibieron suero terapia de forma adecuada. El 4% precisaron de la administración de fármacos intravenosos y el tratamiento antibiótico fue adecuado en el 87% teniendo en cuenta el foco, el resultado final del cultivo y el antibiograma.

En la Tabla 1 se representan los pacientes distribuidos por buen y mal pronóstico: 17 (9,8%) pacientes fallecieron durante la hospitalización y la mayoría (83,3%) en los 30 primeros días, 29 (16,7%) tuvieron una estancia media prolongada. En total, 42 (24,1%) pacientes tuvieron mal pronóstico.

En la Tabla 2 se representan los parámetros alterados en la evaluación del SOFA en los pacientes ingresados por sepsis y *shock* séptico.

En el análisis de regresión logística binaria, las variables que mantuvieron su independencia para predecir mal pronóstico fueron: la puntuación SOFA (OR 1,3;

Tabla 1. Distribución de los pacientes ingresados por sepsis de acuerdo con el pronóstico

| | Buen pronóstico N = 132 n (%) | Mal pronóstico N = 42 n (%) | Valor de p |
|---|-------------------------------------|-----------------------------------|------------|
| Sexo varón | 79 (59,8) | 23 (54,8) | 0,687 |
| Edad, años [media (DE)] | 73 (17) | 74 (14) | 0,552 |
| Hipertensión | 94 (71,2) | 31 (73,8) | 0,897 |
| Diabetes mellitus | 58 (43,9) | 20 (47,6) | 0,811 |
| Dislipemia | 51 (38,6) | 16 (38,1) | 1,000 |
| Fumador | 22 (16,7) | 3 (7,1) | 0,201 |
| Etilismo | 20 (15,2) | 3 (7,1) | 0,283 |
| Comorbilidad | 115 (87,1) | 40 (95,2) | 0,236 |
| Cardiopatía isquémica | 20 (15,2) | 7 (16,7) | 1,000 |
| Insuficiencia cardíaca | 35 (26,5) | 9 (21,4) | 0,648 |
| Enfermedad vascular | 7 (5,3) | 3 (7,1) | 0,948 |
| Demencia | 34 (25,8) | 14 (33,3) | 0,448 |
| Ictus | 24 (18,2) | 8 (19,0) | 1,000 |
| Hemiplejía | 2 (1,5) | 3 (7,1) | 0,17 |
| Enfermedad pulmonar crónica | 54 (40,9) | 17 (40,5) | 1,000 |
| Insuficiencia renal | 2 (1,5) | 1 (2,4) | 1,000 |
| Hepatopatía | 12 (9,1) | 3 (7,1) | 0,939 |
| Úlcus | 11 (8,3) | 6 (14,3) | 0,405 |
| Enfermedad tejido conectivo | 5 (3,8) | 1 (2,4) | 1,000 |
| Neoplasia | 18 (13,6) | 6 (14,3) | 1,000 |
| VIH-Sida | 0 (0,0) | 2 (4,8) | 0,091 |
| Charson | 2,36 (1,59) | 2,64 (1,51) | 0,305 |
| Factores predisponentes | 77 (58,3) | 27 (64,3) | 0,614 |
| Catéter vesical | 2 (1,5) | 1 (2,4) | 1,000 |
| Sonda vesical | 4 (3,0) | 3 (7,1) | 0,465 |
| Transfusión | 0 (0,0) | 1 (2,4) | 0,544 |
| Dialísis | 2 (1,5) | 1 (2,4) | 1,000 |
| Úlcera. decúbito | 2 (1,5) | 1 (2,4) | 1,000 |
| Estancia previa UCI | 1 (0,8) | 0 (0,0) | 1,000 |
| Marcapasos | 2 (1,5) | 1 (2,4) | 1,000 |
| Infecciones previas | 50 (37,9) | 23 (54,8) | 0,08 |
| Antibióticos previos | 52 (39,4) | 23 (54,8) | 0,116 |
| Ingreso hospitalario previo | 57 (43,2) | 19 (45,2) | 0,956 |
| <i>Shock</i> séptico | 2 (1,5) | 5 (11,9) | 0,011 |
| Foco de la sepsis | | | 0,008 |
| Respiratorio | 97 (73,5) | 23 (54,8) | |
| Urinario | 10 (7,6) | 6 (14,3) | |
| Abdominal | 8 (6,1) | 0 (0,0) | |
| Sistema nervioso central | 1 (0,8) | 0 (0,0) | |
| Catéter vascular | 1 (0,8) | 0 (0,0) | |
| Óseo | 0 (0,0) | 1 (2,4) | |
| Cutáneo | 4 (3,0) | 0 (0,0) | |
| Varios | 10 (7,6) | 11 (26,2) | |
| Otros | 1 (0,8) | 1 (2,4) | |
| Disfunción orgánica | | | < 0,001 |
| Hipotensión | 13 (9,8) | 3 (7,1) | |
| pO ₂ /FiO ₂ < 250 (si el foco no es neumonía) | 2 (1,5) | 1 (2,4) | |
| Oliguria (< 0,5 mg/kg/h más de 2 h a pesar de fluidos) | 1 (0,8) | 0 (0,0) | |
| Creatinina > 2 mg/dl | 0 (0,0) | 4 (9,5) | |
| Plaquetas < 100.000/mm ³ | 1 (0,8) | 0 (0,0) | |
| Lactato elevado | 97 (73,5) | 18 (42,9) | |
| Varios criterios | 18 (13,6) | 16 (38,1) | |
| Bacteriemia (%) | 6 (9,7) | 7 (29,2) | 0,054 |
| Proteína C reactiva (mg/dl) | | | |
| [media (DE)] | 7,01 (7,31) | 11,05 (9,53) | 0,005 |
| Procalcitonina (mg/dl) | | | |
| [media (DE)] | 3,01 (9,27) | 5,22 (10,77) | 0,198 |
| Lactato (mg/dl) | 1,90 (0,87) | 1,94 (0,60) | 0,792 |
| NT-proBNP (ng/dl) | | | |
| [media (DE)] | 2.708 (5.003) | 6.960 (10.664) | 0,001 |
| Días de estancia [media (DE)] | 7,86 (3,4) | 20,86 (15,3) | < 0,001 |
| SOFA [media (DE)] | 1,83 (1,42) | 2,83 (1,82) | < 0,001 |
| SOFA ≥ 2 | 64 (48,4) | 33 (78,5) | < 0,001 |

pO₂: presión arterial de oxígeno; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; NT-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; SOFA: Sepsis - related Organ Failure Assessment. UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 2. Parámetros alterados en la evaluación del SOFA en los pacientes ingresados por sepsis y *shock* séptico

| Variable | Total N = 174 n (%) |
|---|---------------------------|
| Hipotensión | 20 (11,5) |
| pO ₂ /FiO ₂ < 250 si el foco no es neumonía | 3 (1,7) |
| Oliguria (< 0,5 mg/kg/h más de 2 h a pesar de fluidos) | 1 (0,5) |
| Creatinina > 2 mg/dl | 4 (2,2) |
| Plaquetas < 100.000/mm ³ | 1 (0,5) |
| Lactato elevado | 115 (66,1) |
| Varios criterios | 34 (19,5) |
| <i>Shock</i> séptico | 16 (9,1) |
| Puntuación SOFA | 2 (1-3) |

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno; SOFA: Sepsis - related Organ Failure Assessment.

IC 95% 1,06-1,71; p < 0,05), las concentraciones de PCR (OR 1,04; IC 95% 1-1,09; p < 0,05), tener un NT-proBNP > 1.330 ng/ml (OR 2,64; IC 95% 1,17-6,22; p < 0,05) y la presencia de *shock* séptico (OR 8,3; IC 95% 1,16-166,5; p < 0,05). Si tenemos en cuenta el índice SOFA ≥ 2, la OR cruda fue 4,44 (IC 95% 1,91-10,34) y ajustada por el resto de variables fue de 3,08 (IC 95% 1,24-7,69).

En las Tablas 3 y 4 se representa la puntuación que se les da a cada variable y el valor pronóstico que alcanza acorde con la puntuación. La Figura 1 representa el nomograma de variables y su valor pronóstico.

Discusión

La sepsis tiene una alta prevalencia en los servicios de urgencias. Es importante identificar precozmente a estos pacientes, especialmente a los de alto riesgo de mala evolución clínica. En este estudio se demuestra que los pacientes ingresados por sepsis con índice SOFA bajo tienen un riesgo elevado de mal pronóstico (24,1%) a lo largo del ingreso hospitalario, entendido este como la probabilidad de presentar una estancia media prolongada (superior a 15 días) o muerte. Los factores que se asociaron de forma independiente con mal pronóstico fueron el índice SOFA, las concentraciones de PCR, el ingresar con un *shock* séptico y tener unas concentraciones de NT-proBNP superiores a 1.330 ng/ml. De todos ellos, el factor más importante fue el *shock* séptico, de tal forma que por el hecho de ingresar en esta situación, el riesgo de mal pronóstico fue superior al 30%. Los siguientes fueron tener una puntuación SOFA de 5 o 6 y unas concentraciones de PCR superiores a 35 mg/dl, que suponían un riesgo de mal pronóstico superior al 20%. Por último la elevación aislada del NT-proBNP por encima de 1.330 ng/dl suponía riesgo de mal pronóstico próximo al 20 %. Además, la probabilidad de mal pronóstico aumentó de forma considerable por cada punto obtenido en la escala SOFA. Así, los pacientes con 1 o 2 puntos presentaban un riesgo inferior al 10% en comparación con los pacientes con 5 o 6 puntos cuyo riesgo fue superior al 20%. Atendiendo a las recomendaciones actuales de la sepsis que tienen como punto de corte te-

Tabla 3. Puntuación de cada variable en los pacientes con sepsis

| | Valor | Puntuación |
|---------------------------------|-------|--------------|
| PCR (mg/dl) | 0 | 0 |
| | 5 | 10 |
| | 10 | 20 |
| | 15 | 30 |
| | 20 | 40 |
| | 25 | 50 |
| SOFA | 30 | 60 |
| | 35 | 70 |
| | 0 | 0 |
| | 1 | 14 |
| | 2 | 28 |
| | 3 | 42 |
| | 4 | 56 |
| | 5 | 71 |
| | 6 | 85 |
| Shock séptico | | 100 |
| NT-proBNP > 1.330 ng/ml | | 46 |
| Puntuación total (rango) | | 0-301 |

PCR: proteína C reactiva; NT-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; SOFA: Sepsis - related Organ Failure Assessment.

Tabla 4. Puntuación y pronóstico de cada variable en los pacientes con sepsis

| Puntuación total | Riesgo de mal pronóstico (%) |
|------------------|------------------------------|
| 6 | 5 |
| 29 | 10 |
| 68 | 20 |
| 93 | 30 |
| 114 | 40 |
| 133 | 50 |
| 153 | 60 |
| 174 | 70 |
| 199 | 80 |
| 238 | 90 |
| 273 | 95 |

Interpretación: Para conocer el riesgo de mal pronóstico en un paciente concreto deberá sumar la puntuación obtenida en la Tabla 3. Por ejemplo un paciente con una PCR de 15 mg/dl (puntuación = 30), SOFA de 2 (puntuación = 28), en *shock* séptico (puntuación = 100) y con un NT-proBNP elevado (puntuación = 46), tendrá una puntuación final de 204 y por lo tanto un riesgo de mal pronóstico superior al 80%. PCR: proteína C reactiva; NT-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; SOFA: Sepsis - related Organ Failure Assessment.

ner un SOFA ≥ 2 como mayor mortalidad^{4,10}, en nuestro estudio estos pacientes tuvieron también mayor probabilidad de presentar un mal pronóstico en comparación con los que tuvieron un SOFA inferior. Los niveles de PCR aumentaron el riesgo de forma proporcional, de tal forma que un valor inferior a 5 se asoció a un riesgo inferior al 1% y un valor superior a 15 se asoció a un riesgo superior al 10%. El riesgo de mal pronóstico aumentaba de forma considerable a medida que se sumaban variables.

Es interesante destacar que aunque la puntuación SOFA fuera muy baja y el paciente no presentase *shock* séptico, alcanzar niveles de PCR superiores a 35 mg/dl y tener un NT-proBNP > 1.330 ng/ml supone un riesgo de mal pronóstico superior al 40%. Por otro lado, alcanzar una puntuación de 6 en el índice SOFA e ingresar en *shock* séptico supone un riesgo superior al 70% de mal pronóstico, independientemente de las concen-

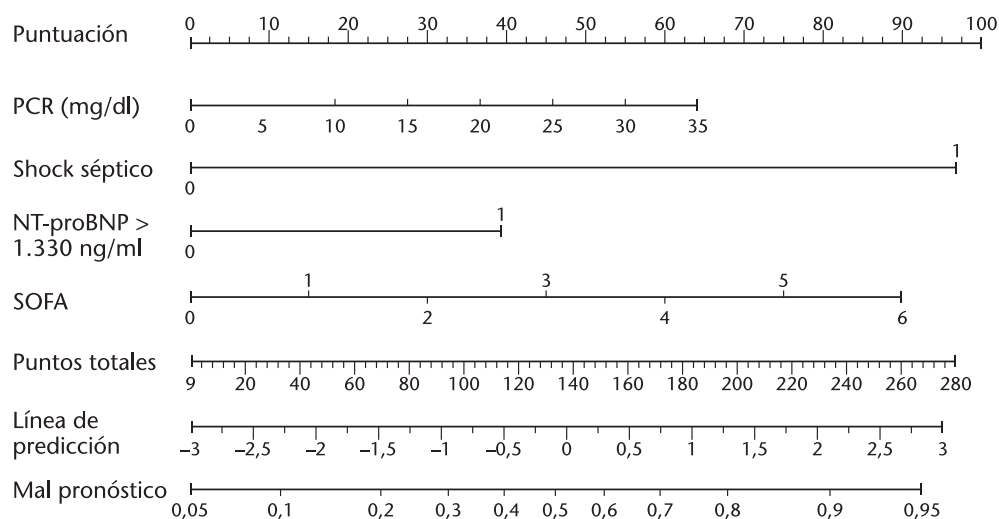


Figura 1. Nomograma para predecir mal pronóstico en pacientes con sepsis y baja probabilidad de daño orgánico. PCR: proteína C reactiva; NT-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; SOFA: Sepsis - related Organ Failure Assessment.

traciones de los biomarcadores. Por otro lado en aquellos casos en los que el paciente ingresa con una puntuación de 0 o 1 en el índice SOFA, que implicaría una probabilidad de mal pronóstico inferior al 10%, esta se incrementa cerca del 90% si alcanza la máxima puntuación con la PCR, tuviera un *shock séptico* y concentraciones de NT-proBNP elevadas.

El NT-proBNP es un biomarcador que se encuentra elevado en pacientes con sepsis probablemente como consecuencia de la liberación de citoquinas¹¹⁻¹⁴, la existencia de una disfunción sistólica y diastólica biventricular^{15,16}, la alteración en el aclaramiento de la liberación de NT-proBNP¹⁶, insuficiencia renal¹⁷ y el daño pulmonar asociado a la sepsis o el síndrome de distrés respiratorio agudo¹⁸. Además, varios tratamientos empleados en el manejo de la sepsis podrían estimular su liberación¹⁹.

Existen varios estudios^{9,20} donde se demuestra que las elevaciones de NT-proBNP se asocian a un incremento de la mortalidad en los pacientes con sepsis. Sin embargo, estos estudios se han realizado en pacientes con sepsis grave o con *shock séptico* y puntuaciones elevadas en las escalas pronósticas SOFA o APACHE II a diferencia de nuestro estudio.

La PCR es un marcador tradicional de sepsis y actualmente se utiliza de forma muy frecuente en la práctica clínica. Se ha sugerido su valor predictivo de respuesta terapéutica y pronóstico en estos pacientes. La no reducción de su concentración a lo largo del tiempo se ha asociado con infección persistente, fracaso multiorgánico o mortalidad a corto plazo (habitualmente menos de 28 días)²¹.

En nuestro estudio ni la PCT ni el ácido láctico mantuvieron su independencia como predictores de mal pronóstico en estos pacientes. La PCT es un buen marcador de infección bacteriana, sin embargo no está claro cuál es su papel como predictor de complicaciones o mortalidad⁶. Por otro lado, la elevación del ácido láctico es un marcador de daño tisular y se ha relacionado con

un aumento de la mortalidad a corto plazo^{10,22}. Sin embargo, en nuestro estudio no ha mantenido la independencia como marcador predictor de mal pronóstico, a pesar que la mayoría de los pacientes incluidos tenían concentraciones superiores al límite de detección del laboratorio. Probablemente se deba a que el peso del resto de variables ha sido significativamente mayor que el propio ácido láctico y a que muy pocos pacientes tuvieron valores superiores a 4 mmol/L (solo 4), punto de corte a partir del cual se ha visto realmente un aumento de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes críticos²².

En la actualidad existen varias escalas para evaluar el pronóstico en pacientes con sepsis como son APACHE II ("Acute Physiology and Chronic Health Evaluation"), LOGS ("Logistic Organ Dysfunction System") y SOFA ("Sequential Organ Failure Assessment")⁴. Todas las escalas son excelentes en la identificación de pacientes más graves, sin embargo fallan para descartar mal pronóstico en pacientes con menores puntuaciones. En las últimas guías del manejo de los pacientes con sepsis, se recomienda el uso del SOFA y qSOFA. Esta última tiene en cuenta solo la escala de coma de Glasgow, la frecuencia respiratoria y la PAS para detectar aquellos pacientes con sepsis, por mostrar mayor capacidad discriminativa⁴. Se indica que con $SOFA \geq 2$ la mortalidad intrahospitalaria fue superior al 10%, sin embargo, no se tuvieron en cuenta otros factores pronósticos^{4,10}. Como hemos observado en nuestro estudio, la escala SOFA es útil pero insuficiente para predecir un mal pronóstico en los pacientes con sepsis y hace necesario complementarla de otras valoraciones como la presencia o no de *shock séptico* y las concentraciones de PCR y NT-proBNP.

Una limitación de nuestro estudio ha sido que la obtención de la muestra sanguínea fue en las primeras 72 horas del ingreso, por lo que las concentraciones de los biomarcadores pudieron verse influidas por el manejo inicial del paciente. Sin embargo, el 80% de las

muestras se obtuvieron en las primeras 24 horas y, de estas, el 90% en las primeras 6 horas desde su llegada a urgencias. Por otro lado, para establecer el valor pronóstico de los marcadores se ha usado una única determinación y no se ha tenido en cuenta el efecto que podría tener en el desenlace del paciente el cambio a lo largo del tiempo. Sin embargo, con esta única determinación se ha conseguido elaborar un nomograma que permite predecir de forma fiable la evolución de estos pacientes con SOFA bajo y esto es muy importante en los servicios de urgencias, donde es complicado realizar un seguimiento. Por otro lado, el bajo número de pacientes con ácido láctico superior a 4 mmol/L hace que no podamos descartar a este parámetro como marcador pronóstico. Por ello, creemos que esta escala pronóstica sería más útil en pacientes con concentraciones de ácido láctico bajas y habría que sopesar el efecto negativo que pudiera tener en aquellos pacientes con concentraciones elevadas. En este sentido, creemos necesario el diseño de estudios con mayor número de pacientes que nos permitan confirmar estos hallazgos.

En conclusión, con este estudio hemos desarrollado un nomograma que permite identificar de forma fiable aquellos pacientes con puntuación igual o inferior a 6 puntos en la escala SOFA con elevado riesgo de presentar una estancia media prolongada o fallacer. Creemos que sería recomendable complementar la valoración del SOFA con el peso que puedan tener otras variables como la presencia de *shock* y concentraciones elevadas de PCR y/o NT-proBNP en la valoración de estos pacientes. De esta manera servirán para alertar al *urgenciólogo* de la gravedad del paciente y así se podrán adoptar medidas terapéuticas oportunas que permitan revertir este mal pronóstico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

Financiación

Los autores declaran la no existencia de financiación externa en relación con el presente artículo.

Responsabilidades éticas

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Reina Sofía de Murcia evaluó y aprobó la realización del estudio.

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para participar en el estudio.

Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares

Bibliografía

- 1 Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303-10.
- 2 Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on «sepsis-related problems» of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998;26:1793-800.
- 3 Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286:1754-8.
- 4 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10.
- 5 Ruiz-Álvarez MJ, García-Valdecasas S, De Pablo R, Sánchez García M, Coca C, Groeneveld TW, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. *J Intensive Care Med*. 2009;24:63-71.
- 6 Hoeboer SH, Groeneveld ABJ. Changes in circulating procalcitonin versus C-reactive protein in predicting evolution of infectious disease in febrile, critically ill patients. *PLoS One*. 2013;8:e65564.
- 7 Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutiérrez-Pizarra A, López I, Márquez-Vácaro JA, Macher H, et al. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2014;18:R116.
- 8 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41:580-637.
- 9 Wang F, Wu Y, Tang L, Zhu W, Chen F, Xu T, et al. Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 2012;16:R74.
- 10 Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:762-74.
- 11 Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, Walli A, Seidel D, Pilz G, 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;29:1696-702.
- 12 Tomaru Ki K, Arai M, Yokoyama T, Aihara Y, Sekiguchi Ki K, Tanaka T, et al. Transcriptional activation of the BNP gene by lipopolysaccharide is mediated through GATA elements in neonatal rat cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2002;34:649-59.
- 13 Kuwahara K, Saito Y, Harada M, Ishikawa M, Ogawa E, Miyamoto Y, et al. Involvement of cardiotrophin-1 in cardiac myocyte-nonmyocyte interactions during hypertrophy of rat cardiac myocytes in vitro. *Circulation*. 1999;100:1116-24.
- 14 Charpentier J, Luyt C-E, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004;32:660-5.
- 15 Wu C-K, Lee J-K, Chiang F-T, Yang C-H, Huang S-W, Hwang J-J, et al. Plasma levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 are associated with diastolic heart failure through downregulation of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase. *Crit Care Med*. 2011;39:984-92.
- 16 Pirracchio R, Deye N, Lukaszewicz AC, Mebazaa A, Cholley B, Matéo J, et al. Impaired plasma B-type natriuretic peptide clearance in human septic shock. *Crit Care Med*. 2008;36:2542-6.
- 17 Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, Stewart KJ, Shapiro EP. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1667-71.
- 18 Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest*. 2006;129:1349-66.
- 19 Zhang Z, Zhang Z, Xue Y, Xu X, Ni H. Prognostic value of B-type natriuretic peptide (BNP) and its potential role in guiding fluid therapy in critically ill septic patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2012;20:86.
- 20 Papanikolaou J, Makris D, Mpaka M, Palli E, Zygoulis P, Zakyntinos E. New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients. *Crit Care Lond Engl*. 2014;18:R94.
- 21 Ryu J-A, Yang JH, Lee D, Park C-M, Suh GY, Jeon K, et al. Clinical Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Outcome Predictors in Critically Ill Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *PLoS One*. 2015;10:e0138150.
- 22 Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med*. 2015;43:567-73.