

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**VALOR DE LOS BIOMARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO
DIFERENCIAL ENTRE SÍNDROME DE RESPUESTA
INFLAMATORIA SISTÉMICA Y SEPSIS EN EL PACIENTE
GRAN QUEMADO**

**Memoria para optar al grado de doctor presentada por Natalia Valero González
Madrid, mayo de 2017**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**VALOR DE LOS BIOMARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO
DIFERENCIAL ENTRE SÍNDROME DE RESPUESTA
INFLAMATORIA SISTÉMICA Y SEPSIS EN EL PACIENTE
GRAN QUEMADO**

Directores de Tesis:

Dr. José Ángel Lorente Balanza

Dr. Abelardo García de Lorenzo Mateos

Memoria para optar al grado de doctor presentada por Natalia Valero González

Madrid, mayo de 2017

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de tesis es el resultado de un gran esfuerzo en el que han participado, directa o indirectamente, una gran cantidad de personas a las que me gustaría agradecer su granito de arena.

En primer lugar, este trabajo no hubiera salido adelante sin los enfermos y sus familias que decidieron participar en él de manera completamente altruista. Espero que esta investigación pueda aportar algo al manejo de los enfermos quemados.

La idea original, diseño y desarrollo de la investigación parten de Miguel de la Cal, a quien debo gran parte de mi formación en quemados y sin cuya paciencia, sabiduría, predisposición y ganas me hubiera resultado muy difícil llevar la tesis a buen puerto. Es un ejemplo a seguir en ese sentido, junto su pasión por la investigación y por la medicina basada en la evidencia.

A mis directores, cada uno en su papel, por sus consejos, su tiempo y su disponibilidad: al Dr. José Ángel Lorente, a quien también debo mi formación y mi interés por los pacientes quemados y al Dr. Abelardo García de Lorenzo. Sus carreras en el ámbito del enfermo quemado son una inspiración para todos los que nos dedicamos a esto.

A mis compañeros de la UCI del Hospital Universitario de Getafe, adjuntos y residentes, por sus ánimos durante estos años, por aguantarme las quejas y el mal humor, por ayudarme con programas, gráficas, cursos y terapias en las guardias. Además, Inmaculada Alía y Fernando Frutos también me ayudaron con aspectos del diseño y el análisis. Y, por supuesto, a Pilar.

A todo el personal de las Unidades de Quemados participantes, especialmente a las enfermeras y enfermeros (sobre todo a Emilio Lillo y Marcos Varela, quienes obtuvieron las muestras), auxiliares y celadores de la Unidad de Quemados del Hospital Universitario de Getafe.

A Rita Galeiras de la Unidad de Quemados del Hospital de La Coruña y Marta Ugalde de la Unidad de Quemados del Hospital de Cruces, que me recibieron en sus unidades, me facilitaron el trabajo y me hicieron sentir como en casa.

En la Fundación de Investigación del Hospital de Getafe se encargaron de recibir, procesar y realizar las determinaciones de sTREM-1 (especialmente la Dra. Raquel Herrero), la parte fundamental de esta tesis.

Hubo un antes y un después de Sonia. La ayuda y los consejos que me ha dado en este último año me han traído hasta aquí con menos angustia y más seguridad.

He tenido la inmensa suerte de contar con mis amigas y amigos, más cerca o más lejos, pero sintiéndoles a mi lado en este camino tan largo y tortuoso: Charo, Amalia, Alejandro, Jorge, Lorena, M^a Ángeles, Cristina, Sonia y los que me faltan o se me olvidan (no me lo tengáis en cuenta, tengo muchas cosas en la cabeza).

A la familia Pérez-aloe Mateos, sobre todo y especialmente por el apoyo que habéis supuesto para Dani.

Sí ha habido alguien que siempre ha creído en mí, en todos y cada uno de los proyectos que he emprendido en la vida, han sido mis padres. El sentir su apoyo incondicional y el entusiasmo de mi madre ha sido la parte más reconfortante de este proyecto. Espero que se sientan orgullosos de este trabajo, sería uno de mis mayores premios.

Esta tesis ha sido como correr un maratón. Desde el primer kilómetro he tenido a la mejor persona corriendo conmigo y que me ha llevado de la mano hasta la meta: Dani. Desde que me acompañó a hacer la matrícula hasta la defensa ha estado conmigo en todos los pasos que he ido dando, en los buenos y en los muy malos momentos, dictándome datos o haciendo tortillas. Esto es tuyo más que de nadie, te mereces el Cum Laude.

The storm will pass, it won't be longer.

Paul Hewson

ÍNDICE

1. Introducción

- Evolución del concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis.
- Inflamación, fracaso multiorgánico y sepsis en el enfermo gran quemado.
 - o Infecciones en los enfermos quemados graves.
- La dificultad de la diferenciación entre infección, respuesta inflamatoria sistémica y sepsis.
El tratamiento antibiótico.
 - o El valor de los marcadores biológicos en el enfermo crítico
 - Proteína C reactiva.
 - Procalcitonina.
 - sTREM-1.
 - o El valor de los marcadores biológicos en el enfermo quemado grave.
- La descontaminación digestiva selectiva.
 - En el paciente crítico.
 - En el enfermo gran quemado.

2. Pregunta de investigación e hipótesis

- Hipótesis general.
- Hipótesis operativa.

3. Objetivos

- Generales.
- Específicos.

4. Material y métodos

- Tipo de estudio.
- Ámbito y período de estudio.
- Criterios de inclusión y exclusión.
- Tamaño muestral.

- Variables.
- Determinación muestras hematológicas:
 - o Determinación de sTREM-1.
 - o Determinación de procalcitonina.
 - o Determinación de PCR.
- Definiciones operativas de infecciones.
- Ceguera.
- Análisis.
 - o Descripción de la población.
 - o Análisis estadístico.
- Aspectos éticos.

5.- Resultados

- Características demográficas y clínicas de los pacientes.
 - o Según hospital.
 - o Según el uso de Descontaminación Digestiva Selectiva.
 - o Según la supervivencia.
- Parámetros de inflamación.
- Infecciones y tratamientos.
- Test diagnósticos Infección *versus* SIRS sin infección (valores absolutos).
 - o Análisis multivariante.
 - Particiones recursivas.
 - Regresión logística.
 - o Valoración global de la procalcitonina.
- Test diagnósticos Infección *versus* SIRS sin infección (variaciones).

6.- Discusión

- Características de la población.
- Análisis de los biomarcadores.
- Implicaciones para la práctica clínica.
- Implicaciones para la investigación.
- Fortalezas.
- Debilidades.

7. Conclusiones

8. Resumen

- Introducción.
- Objetivos.
- Material y métodos.
- Resultados.
- Conclusiones.

9. Anexo

- Listado de abreviaturas.
- Listado de tablas.
- Listado de figuras.
- Consentimiento informado.
- Hojas de recogida de datos.

INTRODUCCIÓN

El enfermo gran quemado se define por la superficie corporal afectada: superficie total quemada (STQ) $\geq 20\%$, que incluye las quemaduras de segundo o tercer grado (quemaduras de espesor parcial o completo), STQ $\geq 10\%$ en menores de 10 años o mayores de 50 años o superficie profunda quemada (SPQ) $> 5\%$ en cualquier grupo de edad, que incluye a las quemaduras de tercer grado o las de espesor completo^{1, 2}. Estos pacientes desarrollan un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) como consecuencia de la agresión sufrida³, que además puede ver aumentada su intensidad si al daño térmico se asocia lesión por inhalación de humo⁴.

Además, se trata de enfermos que presentan un riesgo elevado de desarrollar infecciones durante su evolución. Los factores que se asocian a este aumento del riesgo de infección son: la inmunosupresión secundaria al trauma; la herida de la quemadura, que proporciona un lecho favorable a la invasión bacteriana^{5, 6}, o el uso de técnicas invasivas (cateterización intravascular e intravesical, ventilación mecánica invasiva)⁷. También se ha sugerido que la translocación bacteriana de la flora intestinal puede ser un factor de riesgo de infección^{8, 9, 10}. Tanto la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica (expresada como fracaso multiorgánico)^{11, 12} como la incidencia de infección se relacionan con un aumento de la mortalidad^{13, 14}.

1. EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO DE SIRS Y SEPSIS

El enfermo crítico, y el enfermo quemado grave lo es², presenta frecuentemente signos de inflamación acompañados o no de infección, con evidencia de disfunción de órganos más o menos grave. La necesidad de estandarizar estos síndromes está condicionada, entre otros, por intentar establecer guías de práctica clínica homogéneas¹⁵, clasificar a los enfermos para los ensayos clínicos y otros estudios epidemiológicos y para establecer el pronóstico¹⁶.

Los criterios para definir la respuesta inflamatoria sistémica y sepsis han ido evolucionando con el paso del tiempo desde el año 1992, conforme se ha modificado el conocimiento de estos síndromes. La Primera Conferencia de Consenso organizada por diferentes sociedades científicas (*American College of Chest Physician (ACCP)*, *Society of Critical Care Medicine (SCCM)*, entre otras)¹⁶ definió los conceptos de SIRS, sepsis, sepsis grave, shock séptico, hipotensión y síndrome de disfunción multiorgánica (MODS).

Se consideró que un enfermo tenía SIRS si mostraba más de una de las siguientes manifestaciones clínicas que se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1. Criterios de SIRS	
Temperatura corporal	> 38°C o < 36°C
Frecuencia cardíaca	> 90 lpm
Taquipnea	Frecuencia respiratoria (FR) > 20 rpm o hiperventilación (pCO ₂ < 32 mmHg)
Alteración del recuento leucocitario	> 12000/mm ³ , < 4000/mm ³ o > 10% de formas inmaduras

Lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto; pCO₂: presión parcial de CO₂; mmHg: milímetros de mercurio.

El término SIRS implica un proceso inflamatorio independientemente del origen del mismo, mientras que sepsis implica una respuesta del sujeto a una infección (Figura 1).

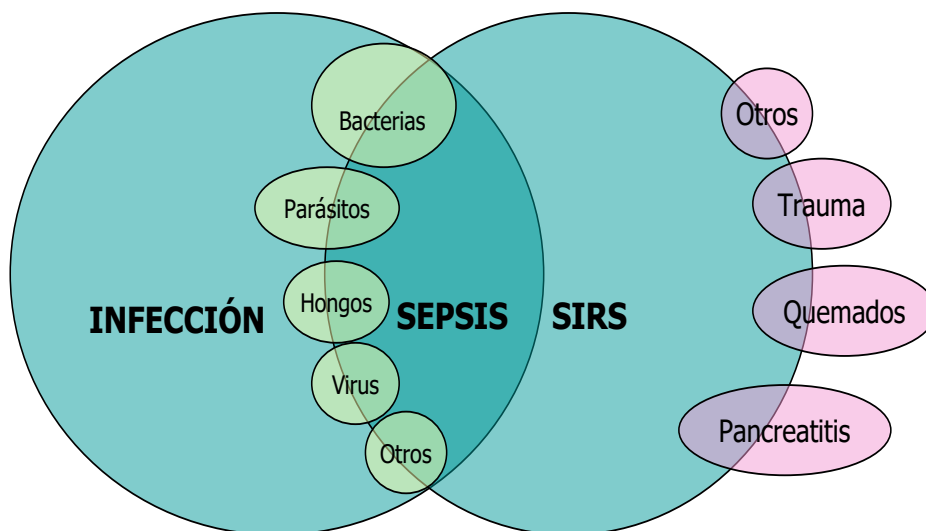


Figura 1. Interrelación entre el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis e infección¹⁶

El SIRS, por tanto, puede aparecer asociado, además de a una infección, a numerosas condiciones clínicas como la pancreatitis, la isquemia, el trauma y la lesión tisular (quemados) o el shock hemorrágico. La patogénesis y la fisiopatología subyacente

son similares en todas ellas. Una de las principales complicaciones del SIRS es el desarrollo de disfunción de órganos y sistemas, MODS, que incluye condiciones clínicas bien establecidas. Asimismo, esta Conferencia de Consenso instó a que se dejaran de utilizar términos como septicemia o síndrome séptico y estableció las definiciones operativas de las diferentes situaciones clínicas. Se realizó una nomenclatura con las definiciones de los términos más habituales, que se muestra en la Tabla 2:

Tabla 2. Definiciones de la Conferencia de Consenso¹⁶.	
Infección	Fenómeno microbiológico caracterizado por respuesta inflamatoria ante la presencia de microorganismos e invasión de tejidos del huésped habitualmente estériles por estos microorganismos
Bacteriemia	Presencia de bacterias viables en la sangre
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	Respuesta inflamatoria sistémica a una variedad de insultos clínicos.
Sepsis	Respuesta inflamatoria sistémica a la infección
Sepsis grave	Sepsis asociada con disfunción de órganos, hipoperfusión o hipotensión. Hipoperfusión y alteraciones de la perfusión pueden incluir, pero no están limitadas a, acidosis láctica, oliguria y alteración aguda del estado mental
Shock séptico	Sepsis con hipotensión a pesar de una adecuada resucitación con fluidos junto con la presencia de alteraciones de la perfusión que pueden incluir, pero no están limitadas a, acidosis láctica, oliguria y alteración aguda del estado mental. Pacientes que reciben agentes inotrópicos o vasopresores pueden no estar hipotensos en el momento en que se detectan las alteraciones de la perfusión.
Hipotensión	Presión arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg o reducción de > 40 mmHg sobre el basal en ausencia de otras causas de hipotensión
Síndrome de disfunción orgánica múltiple	Presencia en un enfermo agudo de una función orgánica alterada en la que la homeostasis no puede ser mantenida sin intervención

PAS: presión arterial sistólica.

Con respecto al MODS, en la Conferencia de Consenso se llamó la atención sobre su evolución bimodal, primario y secundario. El MODS primario es el resultado directo de un insulto bien definido, la disfunción orgánica se produce de manera temprana y puede ser atribuida directamente al insulto en sí mismo (por ejemplo, MODS como resultado directo de un trauma). En el secundario, el MODS no se produce en respuesta directa a un insulto en sí mismo sino como consecuencia de la respuesta del huésped, que se caracteriza por una activación generalizada de la reacción inflamatoria en órganos remotos al insulto inicial, como consecuencia de la agresión inicial o del tratamiento inicial recibido. Se desarrolla después de un período latente tras el evento o lesión inicial.

En el año 2001 se llevó a cabo una nueva Conferencia Internacional de Definiciones de Sepsis, patrocinada por la ACCP, la SCCM, la *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), la *American Thoracic Society* (ATS) y la *Surgical Infection Society* (SIS)¹⁷. Los objetivos de esta conferencia fueron tres: evaluar las fortalezas y debilidades de las definiciones de sepsis y sus condiciones asociadas, identificar la manera de mejorar dichas definiciones e identificar metodologías que incrementen la precisión, fiabilidad y/o utilidad clínica del diagnóstico de sepsis. En síntesis, sus conclusiones de resumen son que mientras las definiciones de sepsis, sepsis grave y shock séptico se consideran útiles en la práctica y en la investigación clínicas, la definición de SIRS debe complementarse con otros parámetros clínicos y bioquímicos para mejorar su especificidad. En la Tabla 3 se muestran los criterios desarrollados en esta Conferencia de Consenso:

Tabla 3. Criterios diagnósticos de sepsis de la Conferencia de Consenso de 2001¹⁷

Infección, documentada o sospechada, y alguno de los siguientes:	
Variables generales	Fiebre (T^a central $> 38,3$ °C)
	Hipotermia (T^a central < 36 °C)
	FC > 90 lpm o > 2 DE por encima del valor normal según la edad
	Taquipnea FR > 20 rpm
	Alteración nivel de conciencia
	Edema significativo o balance hídrico positivo (> 20 ml/kg en 24 h)
	Hiperglucemia en ausencia de diabetes (glucosa en plasma > 120 mg/dl)
Variables inflamatorias	Leucocitosis (recuento leucocitario $> 12.000/mm^3$)
	Leucopenia (recuento leucocitario $< 4.000/mm^3$)
	Recuento leucocitario normal con $> 10\%$ de formas inmaduras
	Proteína C reactiva (PCR) en plasma > 2 DE por encima del valor normal
	Procalcitonina (PCT) en plasma > 2 DE por encima del valor normal
Variables hemodinámicas	Hipotensión arterial (PAS < 90 mmHg, presión arterial media (PAM) < 70 mmHg, descenso de PAS > 40 mmHg en adultos o < 2 DE según la edad)
	SvO ₂ $> 70\%$
	Índice cardíaco $> 3,5$ L/min/m ²
Variables de disfunción de órganos	Hipoxemia arterial (PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg)
	Oliguria aguda (diuresis horaria $< 0,5$ ml/kg durante al menos 2 horas)
	Aumento de creatinina $> 0,5$ mg/dl.
	Alteración de la coagulación (INR $> 1,5$ o TTPa > 60 seg)
	Íleo (ausencia de ruidos intestinales)
	Trombocitopenia (recuento plaquetario $< 100.000/mm^3$)
	Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 4 mg/dl)
Variables de perfusión tisular	Hiperlactacidemia > 1 mmol/L
	Disminución del relleno capilar

T^a : temperatura; FC: frecuencia cardíaca; DE: desviación estándar; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; PAM: presión arterial media; SvO₂: saturación venosa central; INR: international normalized ratio; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada.

En el año 2016 la Tercera Conferencia de Consenso para reexaminar las definiciones previas¹⁸, sistematiza los puntos clave que hay que tener en cuenta a la hora de abordar el problema de SIRS y sepsis (ver Tabla 4) y se proponen nuevas definiciones que incluyen la evaluación del fracaso orgánico mediante *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*¹⁹ y se sugiere que los enfermos con sospecha de infección sean identificados precozmente mediante el denominado *quick SOFA (qSOFA)*.

Tabla 4. Conceptos clave de la sepsis¹⁸

Es la principal causa de muerte por infección, especialmente si no se diagnostica y se trata con prontitud. Su reconocimiento requiere una atención urgente

Es un síndrome compuesto por factores patógenos y factores del huésped (por ejemplo, sexo, raza y otros determinantes genéticos, edad, comorbilidades, medio ambiente) con características que evolucionan con el paso del tiempo. Lo que establece la diferencia entre sepsis e infección es una respuesta del huésped aberrante o desregulado y la presencia de disfunción orgánica.

La disfunción orgánica inducida por sepsis puede ser oculta por lo que su presencia debe ser considerada en cualquier paciente que presente infección. Por el contrario, la infección no diagnosticada puede ser causa de disfunción de órganos de nueva aparición. Cualquier disfunción de órganos no explicada debe aumentar la sospecha de infección subyacente.

El fenotipo clínico y biológico de la sepsis se puede modificar por una enfermedad aguda preexistente, comorbilidades crónicas, tratamiento farmacológico e intervenciones.

Las infecciones específicas pueden provocar disfunción orgánica local sin generar una respuesta sistémica desregulado en el huésped.

En la Tabla 5 se muestran los criterios *quick SOFA*, requiriendo al menos dos de ellos para considerar que el paciente está en riesgo de infección:

Tabla 5. Criterios qSOFA¹⁸

Parámetros	Criterios
Frecuencia respiratoria	≥ 22 rpm
Alteración del estado mental	Glasgow Coma Score (GCS) ≤ 13 puntos
Presión arterial sistólica	≤ 100 mmHg

GCS: *Glasgow Coma Score*.

A continuación, se muestran las principales diferencias entre los criterios de las diferentes Conferencias de Consenso.

Tabla 6. Diferencia entre los criterios previos y los desarrollados en la Tercera Conferencia de Consenso¹⁸.		
	Previos^{16, 17}	Actuales¹⁸
Sepsis	SIRS + sospecha de infección	Infección sospechada o documentada + Puntuación qSOFA de 2 o 3: Hipotensión PAS < 100 mmHg Estado mental alterado (GCS < 13) Frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm o Aumento de SOFA en 2 o más puntos
Sepsis grave	SEPSIS + PAS < 90 mmHg o PAM < 65 mmHg Láctico > 2 mmol/L INR > 1,5 o TTPa > 60 seg Bilirrubina > 4 mg/dl Diuresis < 0,5 ml/kg/h durante 2 horas Aumento de creatinina > 0,5 mg/dl Plaquetas < 100000/ mm ³ PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg	
Shock séptico	SEPSIS + HIPOTENSIÓN a pesar de adecuada resucitación con fluidos	SEPSIS + Hipotensión que no responde a fluidos + Necesidad de vasopresores para mantener PAM > 65 mmHg + Láctico > 2 mmol/L después de adecuada resucitación con fluidos

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA: quick SOFA.

En la Tabla 7 se realiza una comparativa de los scores evaluados en la Tercera Conferencia de Consenso.

Tabla 7. Comparativa de las principales escalas pronósticas de disfunción multiorgánica

Características	LODS	MODS	SOFA
Selección de variables	Regresión logística	Revisión de la literatura y regresión logística	Consenso de expertos
Cardiovascular	FC y PAS	PAS (ajustada a FC)	PAM y uso de vasoactivos
Respiratorio	PaO2/FiO2 y ventilación mecánica	PaO2/FiO2	PaO2/FiO2 y ventilación mecánica
Renal	Creatinina, urea y diuresis	Creatinina	Creatinina y diuresis
Neurológico	GCS	GCS	GCS
Hepático	Bilirrubina y tiempo de protrombina	Bilirrubina	Bilirrubina
Hematológico	Leucocitos y plaquetas	Plaquetas	Plaquetas

LODS: *Logistic Organ Dysfunction Score*; MODS: *Multiple Organ Dysfunction Syndrome*.

2. INFLAMACIÓN, FRACASO MULTIORGÁNICO Y SEPSIS EN EL ENFERMO GRAN QUEMADO

Se considera que aproximadamente el 60 % de los enfermos grandes quemados fallecen con MODS grave^{20, 21} que se ha puesto en relación principalmente con la gravedad de la lesión inicial¹¹ y la infección²². La lesión inicial responsable del MODS primario es frecuentemente responsable de la mortalidad precoz en los enfermos gravemente quemados. De hecho, los factores de riesgo de MODS²³ son también los que se asocian con la mortalidad y permiten estimar la mortalidad esperada^{24, 25} en los enfermos quemados, edad, extensión de la lesión y la inhalación de humo.

Tabla 8. Odds Ratio del riesgo de desarrollar MODS en el enfermo quemado²³

Factor de riesgo	Odds ratio (IC 95%)
Edad ≥50 años	4,4 8(1,9-10,6)
Superficie Total Profunda ≥50 %	7,6 (3,2-17,9)
Lesión por Inhalación	2,6 (1,1-6,9)

IC 95%: intervalos de confianza al 95%.

El SIRS es una consecuencia de la lesión térmica. La progresión del SIRS y del MODS depende frecuentemente más de la intensidad y persistencia de la respuesta inflamatoria

que de la invasión bacteriana y se asocia a la mortalidad¹¹, ver Figura 2. A favor de esta afirmación están los hallazgos de que la administración de antibióticos en ausencia de infección comprobada no modifica los desenlaces del SIRS y que la mortalidad en estos enfermos es independiente de la presencia del diagnóstico de infección^{26, 27}. De la Cal et al encontraron que la única infección asociada a un incremento de la mortalidad en los enfermos quemados graves es la neumonía primaria endógena o neumonía precoz (RR 2,25 [1,21 a 4,17; p = 0,02])¹⁴ que puede ser la primera manifestación del MODS secundario.

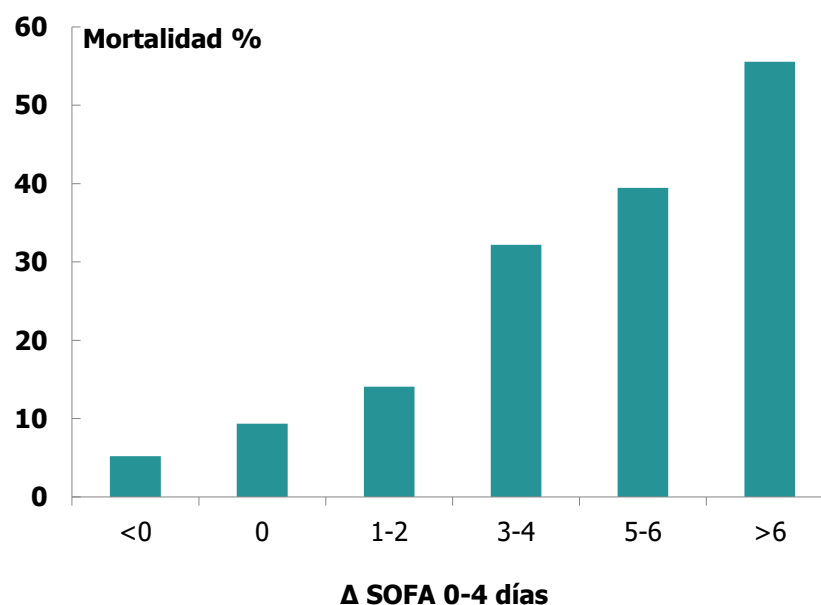


Figura 2. Mortalidad según incremento de SOFA en los 4 primeros días¹¹

La lesión inicial induce un estado inflamatorio cuya fisiopatología es similar a la descrita en otras situaciones que inducen SIRS y MODS^{28, 29}, aunque conviene resaltar la especificidad de la pérdida de la cubierta cutánea en los enfermos quemados, que induce pérdida masiva de líquidos, libera mediadores inflamatorios y favorece la infección local al proporcionar una superficie apta para la colonización/infección por microorganismos. Allgöwer et al³⁰ demostraron que en la piel quemada se genera un complejo lipoproteico (CLP) cuyo homogeneizado al inyectarse en ratones sanos induce SIRS grave. Este CPL es inhibido por el nitrato de cerio. La capacidad proinflamatoria de la superficie quemada es la razón invocada para la escisión precoz de la superficie quemada³¹. Se ha demostrado que la aplicación tópica de nitrato de cerio permite retrasar la escisión precoz en enfermos con grave riesgo quirúrgico^{32, 33}.

En el año 2007 la *American Burn Association* (ABA) en su "Conferencia de Consenso para definir los criterios de sepsis e infección en los enfermos quemados" llamó la atención sobre el hecho de que "los enfermos con quemaduras extensas presentan un estado de inflamación sistémica persistente, por lo que los criterios de SIRS en enfermos críticos son de escaso valor en los enfermos quemados y, por tanto, no deben usarse"³ y propuso adaptar los criterios de sepsis a los enfermos quemados, basándose en el consenso de expertos. Por tanto, estos criterios requieren su validación con estudios epidemiológicos, que aún no se han completado.

La sepsis se definió como un cambio en el estado del paciente quemado que desencadena la sospecha de una infección subyacente. Es un diagnóstico de presunción a partir del cual iniciar la búsqueda de la fuente y etiología de la posible infección. El desencadenante que debe hacer sospechar infección incluye al menos tres signos de los que se muestran en la Tabla 9:

Tabla 9. Criterios de infección de la <i>American Burn Association</i> ³	
Temperatura	> 39°C o < 36,5°C
Taquicardia progresiva	Adultos > 110 lpm Niños > 2 desviaciones estándar (DE) por encima de la correspondiente según edad.
Taquipnea progresiva	Adultos: - > 25 rpm en pacientes no ventilados. - > 12 rpm en pacientes ventilados. Niños > 2 DE por encima de la correspondiente según edad.
Trombocitopenia (no se aplica hasta 3 días después de la resucitación inicial)	Adultos < 100000/mm ³ . Niños < 2 DE por debajo de la correspondiente según edad.
Hiperglucemia (en ausencia de diabetes mellitus previa)	Glucosa plasmática > 200 mg/dl sin tratamiento. Resistencia significativa a la insulina (>25% de incremento en los requerimientos de insulina en 24 horas).
Imposibilidad de mantener nutrición enteral continua más de 24 horas	Distensión abdominal. Intolerancia a la nutrición enteral (residuo >150 ml/h en niños o dos veces la velocidad de nutrición en adultos). Diarrea incontrolable (>2500 ml/día en adultos o >400 ml/día en niños).

Además, se requiere la presencia de una infección documentada mediante alguno de los siguientes criterios:

- Cultivo positivo para infección.
- Origen de tejido patológico identificado.
- Respuesta clínica a los antibióticos.

Hogan et al³⁴ estimaron la capacidad de los criterios sugeridos por la Conferencia de Consenso de la ABA para discriminar sobre la presencia o no de bacteriemia. La elección de esta infección se hizo por ser su definición independiente de criterios subjetivos, lo que ocurre con el diagnóstico de neumonía o infección de quemadura. En una cohorte de 196 pacientes y 202 episodios sugestivos de sepsis los criterios de sepsis no discriminaron adecuadamente entre bacteriemia y no bacteriemia (área bajo la curva ROC [AUROC] 0,638 [IC 95% 0,573-0,704]).

2.1. INFECCIONES EN LOS ENFERMOS QUEMADOS GRAVES

Los enfermos quemados son los que tienen mayor incidencia de infección asociada a dispositivos entre los enfermos críticos, tal como aparece en los sistemas de vigilancia de infección en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)⁷. En la Tabla 10 se comparan los datos de infecciones asociadas a dispositivos en Unidades de Quemados con otro tipo de UCIs.

Tabla 10: Incidencia de infecciones asociadas a dispositivos en enfermos quemados (media) ⁷			
	Bacteriemias (x 1.000 días CIV)	Neumonía (x 1.000 días de VM)	Infección Tracto Urinario (x 1.000 días de SV)
Quemados	3,4	4,4	4,7
UCI médica	1,3	1,0	2,9
UCI quirúrgica	1,2	2,2	3,2
UCI trauma	1,6	3,5	4,1

CIV: catéteres intravasculares; VM; ventilación mecánica; SV: sondaje vesical

Se ha considerado que la definición de infección de quemadura inicialmente aplicada en este sistema de vigilancia no se corresponde con la práctica clínica actual para el tratamiento de las quemaduras (escisión precoz, uso de apósitos antimicrobianos) por lo

que en 1997 se propusieron nuevas definiciones con el fin de armonizar los sistemas de vigilancia y otros estudios epidemiológicos³⁵. Dichas definiciones son cuatro: impétigo de quemadura, infección de la herida expuesta tras intervención quirúrgica, celulitis de la herida, infección invasiva de la quemadura no escindida.

Es relevante indicar que seis tipos de infecciones (bacteriemias, neumonía, celulitis e infección de la herida, infección del tracto urinario y otras infecciones sistémicas) están entre las diez complicaciones más frecuentes en los 200.867 enfermos quemados recogidos en el repositorio de la ABA³⁶, lo que da una idea de la relevancia de estas complicaciones y la importancia de su diagnóstico.

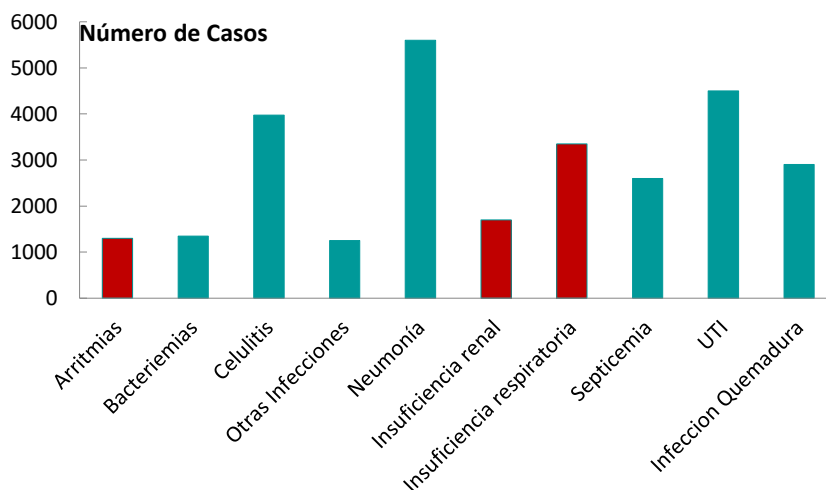
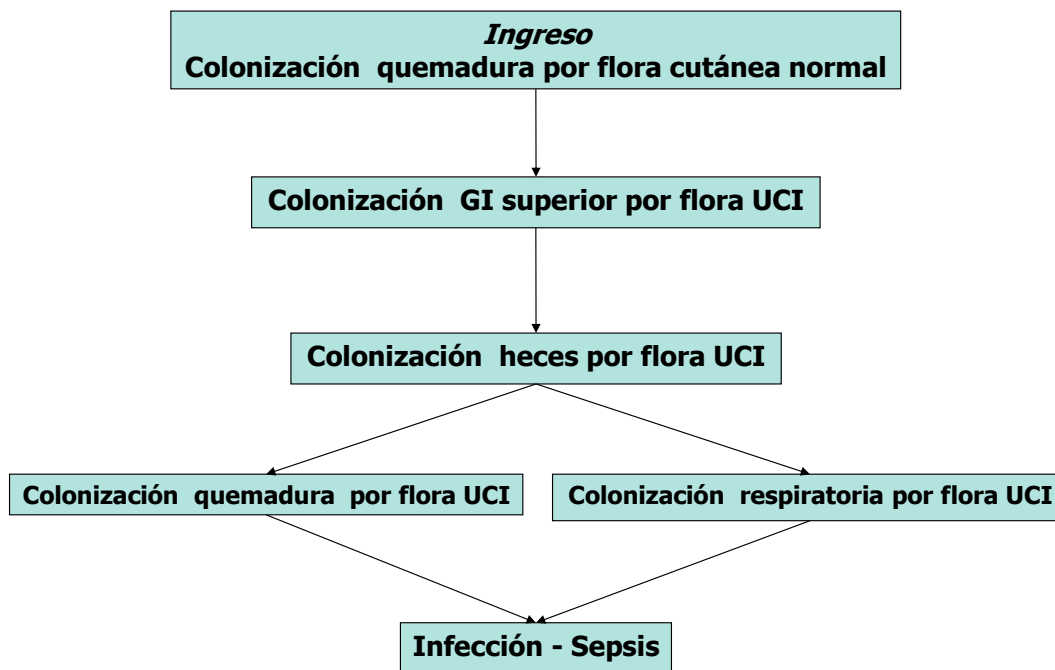


Figura 3. Complicaciones más frecuentes en el enfermo gran quemado (n = 200.867)³⁶

La patogenia de las infecciones en el enfermo quemado es similar a la de los otros enfermos críticos. El 90 % de las infecciones son secundarias, están causadas por flora que coloniza previamente el aparato digestivo de los enfermos¹⁴. La secuencia temporal de adquisición de la flora que coloniza/infecta al enfermo quemado ha sido adecuadamente descrita por Barret³⁷.



Modificada de Barret³⁷

Figura 4. Cronología de la colonización-infección bacteriana en el enfermo crítico quemado

3- LA DIFICULTAD DE LA DIFERENCIACIÓN ENTRE INFECCIÓN, SIRS Y SEPSIS. EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

En 1990 Marshall et al mostraron que en una serie de 210 enfermos con SIRS sólo el 42 % fueron diagnosticados de infección y la mortalidad del total de los enfermos no estaba condicionada por tener o no tener infección sino por la gravedad del MODS que presentaron los enfermos³⁸. El valor máximo del MODS el día del fallecimiento fue similar en los enfermos con o sin infección.

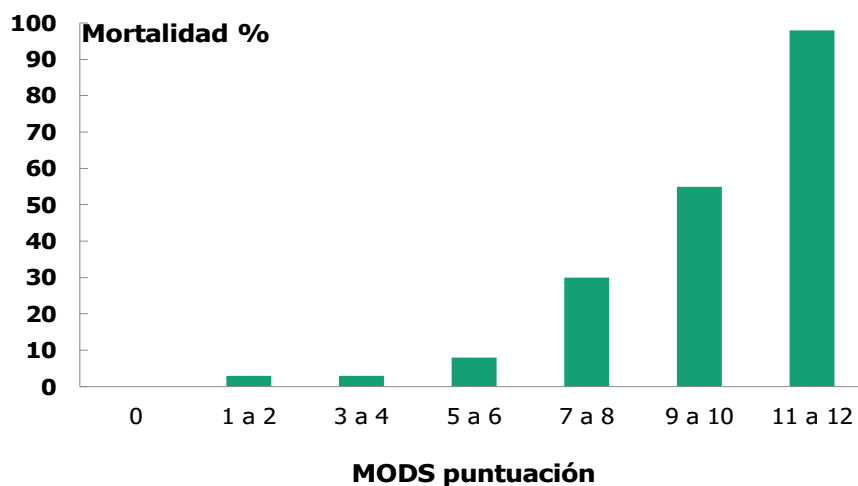


Figura 5. Mortalidad según MODS.

La dificultad diagnóstica de sepsis frente a SIRS, cuando ambas pueden presentar MODS de características similares provoca incertidumbre en la UCI a la hora de realizar un diagnóstico de las infecciones, cuya dificultad aumenta porque no existe un "gold standard" para la mayoría de ellas, si exceptuamos la presencia de microorganismos en órganos estériles (como es el caso de las bacteriemias). El examen clínico, la radiología convencional o las pruebas de laboratorio más rutinarias tienen una utilidad limitada³⁹.

Probablemente, la razón que condiciona el uso habitual y frecuentemente excesivo de antibióticos en la UCI es el temor al inicio tardío del tratamiento de una infección, que puede poner en peligro la vida del paciente⁴⁰. Como resultado de esta incertidumbre en los pacientes críticamente enfermos hay una tendencia al uso excesivo de antibióticos, que se prescriben con frecuencia sin un diagnóstico definitivo y se prolongan durante un tiempo que puede considerarse excesivo⁴⁰.

En una revisión sistemática para estimar la asociación entre el uso de las maniobras recomendadas en los "bundles" de la *Surviving sepsis campaign 2004*⁴¹ y la mortalidad, Barochia et al⁴² concluyeron que sólo se apreció consistentemente una reducción de la mortalidad cuando la administración de antibióticos fue apropiada en cobertura y tiempo de administración.

En las más recientes guías de la *Surviving sepsis campaign*¹⁵ se recomienda la administración de antimicrobianos intravenosos tan pronto como sea posible después de

establecer el diagnóstico de sepsis y shock séptico, con un grado de recomendación fuerte, aunque con un grado de evidencia moderada. Se sugiere además el uso de los niveles de procalcitonina con el fin de acortar la duración del tratamiento antibiótico con un grado de recomendación débil y un nivel de evidencia bajo. Ya en estas guías se llama la atención sobre el hecho de que los enfermos quemados presentan un estado inflamatorio persistente que no debe ser tratado con antibióticos.

Kumar et al⁴³ describieron la asociación entre el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico y la mortalidad en 2.731 enfermos adultos con shock séptico y establecieron que cada hora de retraso en administrar antibióticos se asocia a un incremento de la mortalidad (odds ratio 1,67; IC 95%: 1,12-2,48). Por tanto, no cabe duda de que los enfermos con shock séptico deben ser tratados con antibióticos de amplio espectro precozmente. Sin embargo, recientemente se ha llamado la atención sobre el hecho de que la aplicación estricta de las recomendaciones de las guías de la *Surviving sepsis campaign* puede inducir efectos indeseables. Así, por ejemplo, la aplicación precoz, en las primeras 4 horas, de antibióticos ante la sospecha de neumonía implica un uso excesivo de antibióticos. De hecho, la aplicación estricta de este protocolo no se asocia a cambios en la mortalidad en algunos estudios observacionales⁴⁴.

Hranjec et al⁴⁵ compararon el uso de un protocolo de inicio precoz de tratamiento antibiótico ante la sospecha de infección vs. un tratamiento conservador en que el inicio del tratamiento antibiótico fue diferido a la espera de la confirmación de la infección en una UCI quirúrgica. En los 1.483 enfermos con sepsis grave sin shock estudiados, el tratamiento conservador se asoció a menor mortalidad (13 % vs 27%; p=0,015), odds ratio ajustada 0,4 (IC 95% 0,25- 0,67) y a menor duración del tratamiento. La diferencia entre el tiempo de la sospecha diagnóstica y el inicio del tratamiento antibiótico⁴⁶. Estos hallazgos sugieren que en el momento actual la administración de antibióticos en los enfermos críticos sin shock sigue siendo un problema no resuelto.

Existen diferentes estrategias que han demostrado reducir el consumo de antibióticos a través de programas, *stewardship*, de administración de antibiótico. El principal objetivo de estos programas es optimizar el desenlace de los enfermos infectados minimizando las consecuencias indeseadas del uso de antibióticos, tales como toxicidad, selección de microorganismos patógenos, por ejemplo, *Clostridium difficile*, y la aparición de resistencia. Otro objetivo sería reducir el coste del uso inapropiado de antibióticos⁴⁷. Entre las

recomendaciones de estos programas merecen ser destacadas: la colonización rara vez requiere tratamiento antibiótico, tratar con antibióticos solo las infecciones significativas y no la fiebre, suspender el tratamiento antibiótico cuando la probabilidad de infección sea baja y tratar de desescalar⁴⁸. La experiencia de estos programas en las UCIs es todavía muy limitada, aunque su implementación se ha considerado como una prioridad⁴⁹. En las Unidades de Quemados no existe experiencia actualmente, a pesar de la elevada prevalencia de resistencia antibiótica⁵⁰.

3.1. EL VALOR DE LOS MARCADORES BIOLÓGICOS EN EL ENFERMO CRÍTICO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define un biomarcador como una característica objetivamente medida que se utiliza como un indicador de un proceso biológico normal o patológico o una respuesta farmacológica³⁹.

Tabla 11: Características ideales de un biomarcador⁵¹

Fácil de usar e interpretar.
Objetivo.
Rápidamente disponible.
Reproducibile.
Buena sensibilidad (S) y especificidad (E)
Dinámico: incremento y disminución rápidos
Independientes de comorbilidades como el fracaso renal o la disfunción hepática
Variable continua y no discreta.
Correlación con la gravedad clínica y la mortalidad.
No debe mostrar fenómenos de agotamiento o fatiga en infecciones prolongadas o sucesivas.
Bajo coste.
Fácilmente disponible

Los biomarcadores pueden ser herramientas auxiliares beneficiosas y han mostrado resultados prometedores. Sin embargo, la sepsis es un proceso fisiopatológico altamente complejo. La respuesta del huésped implica vías y cascadas diferentes tales como el sistema del complemento, la cascada de la coagulación, las vías de activación leucocitaria y los patrones moleculares asociados a la lesión, que finalmente conduce a un estado

proinflamatorio. Pero simultáneamente existen signos de una respuesta antiinflamatoria mediada por la regulación neuroendocrina y la apoptosis de las células inmunes. Esto obliga a hacerse una pregunta: puede ser que la sepsis sea un proceso demasiado complejo para ser reflejado por biomarcadores individuales^{39, 51}.

Entre diferentes etiologías infecciosas (bacterianas, víricas, parasitarias) y no infecciosas existe una gran superposición de valores de los biomarcadores. Esto se ha demostrado tanto para los biomarcadores comúnmente empleados en la sepsis y ampliamente disponibles (PCT, PCR, leucocitos o recuento de neutrófilos) como para los biomarcadores que todavía son experimentales y no disponibles en la mayoría de los casos (forma soluble del receptor del activador del plasminógeno tipo urokinasa [suPAR], forma soluble del receptor expresado en las células mieloides-1 [sTREM-1] o el factor inhibidor de macrófagos [MIF])⁵².

En una revisión de biomarcadores de sepsis, Pierrakos et al concluyen⁵³: “hay muchos biomarcadores que pueden utilizarse en la sepsis, pero ninguno de ellos tiene la suficiente especificidad o sensibilidad para emplearse de manera rutinaria en la práctica clínica. La PCT y la PCR son los más utilizados, pero incluso estos tienen limitaciones para diferenciar entre sepsis y otras situaciones de inflamación. En vista de la complejidad de la respuesta en la sepsis, resulta improbable que se encuentre un único biomarcador ideal y puede que una combinación de biomarcadores resulte más eficaz”.

3.1.1. Proteína C reactiva

La PCR se describió por primera vez en 1930, en un estudio realizado por Tillet et al⁵⁴ que observaron que el suero de individuos con neumonía lobar precipitaba una sustancia derivada del polisacárido C de *Streptococcus pneumoniae*, a la que llamaron fracción C. Describieron que cuando el paciente se encontraba en la fase aguda de la enfermedad se producía una fuerte precipitación, que disminuía a medida que los pacientes se recuperaban. Posteriormente se observó que esta precipitación no era específica para la infección neumocócica, sino que también estaba presente en pacientes con endocarditis bacteriana, fiebre reumática aguda e infección por Gram negativos. Por lo tanto, no podía derivarse de la bacteria específica sino del huésped en respuesta o como consecuencia de la infección.

La PCR es un miembro de la familia de las pentraxinas. Es sintetizada principalmente por los hepatocitos y su vida media plasmática es de aproximadamente 19 horas⁵⁵. Su secreción comienza de 4 a 6 horas tras el estímulo inflamatorio/infeccioso y su concentración se duplica cada 8 horas, alcanzando el máximo a las 36-50 horas⁵¹. La depuración plasmática de la PCR es similar en individuos sanos y en aquellos con enfermedad, y la tasa de síntesis es el único determinante significativo de su nivel plasmático, no siendo modificado por ninguna terapia o intervención como la terapia de reemplazo renal o los corticoides, haciendo de la medición de los niveles de PCR un índice objetivo útil de la respuesta de fase aguda⁵¹.

Los niveles plasmáticos de PCR se incrementan en la mayoría de enfermedades inflamatorias, tanto agudas como crónicas por lo que su uso se ha generalizado en patologías no infecciosas^{56, 57}.

La PCR es uno de los biomarcadores de infección más utilizado en pacientes críticos. Una revisión sistemática de los estudios con menor riesgo de sesgo sobre su uso en el diagnóstico de sepsis vs SIRS mostró que con diferentes puntos de corte es una prueba con sensibilidad y especificidad moderadas, además de presentar una amplia heterogeneidad entre los estudios⁵¹.

Tabla 12. Sensibilidad y Especificidad de PCR para diagnóstico de Sepsis vs SIRS

Estudio	N	Punto de corte (mg/L)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Castelli (2004)⁵⁸	150	128	67	82
Balci (2003)⁵⁹	33	145	58	58
Du (2003)⁶⁰	51	75	80	29
Harbarth (2001)⁶¹	78	150	68	73
Müller (2000)⁶²	101	100	71	78
Suprin (2000)⁶³	95	100	74	74
Povoa (1998)⁶⁴	23	50	98,5	75

Se ha estudiado también la validez y utilidad de la PCR para tratar de distinguir entre diferentes tipos de infección. Las concentraciones plasmáticas de PCR son generalmente más altas en infecciones bacterianas que en infecciones de otras causas, pero no discriminan entre unas y otras infecciones⁶⁵.

3.1.2. Procalcitonina

La procalcitonina es una proteína descrita por primera vez en 1993 como proteína asociada a la sepsis⁶⁶. Está compuesta por 114-116 aminoácidos y en la parte central se encuentra la secuencia de aminoácidos de la calcitonina, de la que es precursora. La inducción de su producción, que tiene lugar en las células C del tiroides y otros órganos parenquimatosos (sobre todo el hígado) y en monocitos circulantes, está regulada, por través de endotoxinas, citoquinas y procesos de adhesión y contacto intercelular⁶⁷.

La PCT puede ser detectada en plasma 2 a 6 horas después de un estímulo apropiado, alcanzando valores máximos a las 14-48 horas. Su vida media es de aproximadamente 22 a 35 horas⁶⁷. Las posibles ventajas que se han descrito de la PCT sobre la PCR incluyen: un aumento más rápido tras el estímulo, alcanza la concentración máxima antes y que, a pesar de una mayor vida media de la PCT (22-35 horas)⁶⁷ que de la PCR⁵⁵, los niveles de PCT disminuyen más rápidamente cuando la infección se resuelve³⁹. La medición de los niveles de PCT se realiza mediante inmunoensayo, en un tiempo que oscila de 19 minutos a 2 horas⁶⁷.

Una revisión sistemática⁶⁸ que incluye enfermos ingresados en UCI y estudios con moderado riesgo de sesgos muestra la amplia variabilidad de puntos de corte escogidos y de su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de sepsis.

Existen diversos estudios en los que se ha encontrado que la PCT tiene mayor precisión diagnóstica que otros biomarcadores como la PCR, la interleuquina-6 (IL-6), la IL-8 o el lactato para establecer el diagnóstico diferencial entre y SIRS de etiología no infecciosas^{61, 80}. Se ha descrito la utilidad de la PCT para el diagnóstico diferencial entre infección bacteriana y otras etiologías infecciosas. La PCT no suele aumentar en las infecciones por hongos⁸¹. En las infecciones de origen viral, la concentración plasmática de PCT generalmente no aumenta o aumenta levemente⁶⁷.

Tabla 13. Sensibilidad y Especificidad de PCT para diagnóstico de sepsis vs SIRS

Estudio	N	Punto de corte (ng/mL)	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)
Castelli (2004) ⁵⁸	150	1,2	62 (44 a 78)	87 (60 a 98)
Dorizzi (2006) ⁶⁹	83	1	82 (69 a 92)	81 (64 a 93)
Du (2003) ⁶⁰	51	1,6	80 (856 a 94)	74 (55 a 88)
Gibot (2004) ⁷⁰	76	0,6	83 (69 a 92)	69 (49 a 85)
Harbarth (2001) ⁶¹	78	1,1	97 (88 a 100)	78 (52 a 94)
Hsu (2011) ⁷¹	66	2,2	56 (42 a 70)	100 (72 a 100)
Latour (2010) ⁷²	114	0,5	74 (62 a 83)	88 (74 a 96)
Meynaar (2011) ⁷³	76	2 10	97 (84 a 100) 66 (48 a 84)	80 (65 a 90) 93 (85 a 100)
Ruiz-Álvarez (2009) ⁷⁴	103	0,32	83 (73 a 91)	64 (43 a 82)
Sakr (2008) ⁷⁵	327	2	69 (60 a 77)	56 (23 a 83)
Selberg (2000) ⁷⁶	33	3,3	86 (65 a 97)	55 (23 a 83)
Suprin (2000) ⁶³	95	2	65 (53 a 76)	70 (46 a 88)
Tsanharis (2009) ⁷⁷	50	1	70 (50 a 86)	91 (72 a 99)
Tugrul (2002) ⁷⁸	85	1,31	73 (0,62 a 83)	80 (44 a 97)
Gibot (2012) ⁷⁹	300	1,55	83 (76 a 89)	85 (78 a 90)

3.1.3. sTREM-1

Las respuestas inflamatorias mediadas por neutrófilos y monocitos-macrófagos pueden estimularse a través de muchos receptores con diferentes estructuras y funciones. Estos incluyen receptores ligados a proteína G, mediadores de lípidos, factores de complemento o quimiocinas, receptores de complemento, receptores de CD14, así como receptores de citoquinas para interferón- γ (INF- γ) y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α). Los neutrófilos y los macrófagos expresan otros receptores activadores, pero su función en la inflamación era desconocida hasta hace unos años.

Bouchon et al en el año 2000, al cribar una base de datos de secuencias de ADN con el polipéptido NKp44, identificaron nuevos receptores de pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas, expresados exclusivamente en células mieloides, que se denominaron

TREM (*triggering receptor expressed on myeloid cells*). Uno de ellos, el TREM-1, estimula las respuestas inflamatorias mediadas por neutrófilos y monocitos⁸².

La distribución celular y las propiedades funcionales de TREM-1 sugieren que puede tener un papel en las inflamaciones agudas, que se caracterizan por un exudado de neutrófilos y monocitos. Las respuestas proinflamatorias mediadas por TREM-1 se potencian mediante activación de neutrófilos y monocitos con lipopolisacáridos. Además, los lipopolisacáridos, las bacterias y los hongos regulan positivamente la expresión de TREM-1. El homólogo TREM-2 que se expresa en macrófagos, pero no en granulocitos o monocitos, puede tener un papel en las inflamaciones crónicas. Por lo tanto, los distintos receptores TREM pueden regular las respuestas inflamatorias agudas y crónicas, permitiendo a las células mieloides iniciar distintos tipos de respuestas a diferentes antígenos⁸².

En 2004, Gibot et al⁸³ demostraron que el TREM-1 también se produce en la membrana de fagocitos activados y puede encontrarse una forma soluble en los fluidos corporales, sTREM-1. En un estudio prospectivo de 148 pacientes en ventilación mecánica con sospecha de neumonía se realizó una medición de sTREM-1 en el lavado broncoalveolar con técnica *immunoblot* con 21C7. Los niveles de sTREM-1 en el lavado broncoalveolar fueron mayores en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad 23,2 pg/ml (DE 2,8) y aquellos con neumonía asociada a ventilación mecánica 36,6 pg/ml (DE 5,1) que en pacientes sin neumonía 1,8 pg/ml (DE 0,9), $p < 0,001$, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes con neumonía. Un valor de corte sTREM-1 de 5 pg/ml en el lavado broncoalveolar tuvo una sensibilidad del 98 % (IC95% 95-100%) y una especificidad del 90% (IC95% 84-96%).

El valor diagnóstico de los niveles plasmáticos de sTREM-1 para diferenciar entre sepsis e inflamación sistémica grave de origen no infeccioso se ha investigado en menos estudios^{72, 79, 83} que otros biomarcadores, en parte debido a la inexistencia actualmente de un test simple. Los resultados muestran, al igual que con la PCR y la PCT, que existe una amplia variabilidad en puntos de corte, sensibilidad y especificidad (ver Tabla 14).

Tabla 14. Sensibilidad y Especificidad de sTREM-1 para diagnóstico de sepsis vs SIRS

Estudio	N	Punto de corte (pg/mL)	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)
Gibot (2004) ⁸³	73	60	96 (92-100)	89 (82-95)
Latour (2010) ⁷²	114	463,2	49 (37-61)	79 (63-90)
Barati (2010) ⁸⁴	95	725	70 (57-83)	60 (45-75)
Gibot (2012) ⁷⁹	300	755	53 (45-61)	86 (80-91)

La concentración de sTREM-1 puede aumentar en fluidos biológicos en ausencia de infección, debido a que la expresión del TREM-1 depende de la activación de receptores (tipo *Toll*) inducible por moléculas que se producen durante trastornos inflamatorios no infecciosos⁸⁵. El TREM-1 puede estar implicado en la patogénesis de numerosos procesos inflamatorios como el shock hemorrágico, los procesos de isquemia-reperfusión, enfermedades inflamatorias intestinales o pancreatitis aguda.

De momento, ninguno de los biomarcadores estudiados como prueba única tiene sensibilidad y especificidad suficientes para discriminar entre sepsis y SIRS no secundario a infección en pacientes críticos adultos. Por ello Gibot et al han valorado la hipótesis de que una combinación de varios marcadores puede mejorar la precisión en el diagnóstico de la sepsis⁷⁹. En este estudio estimaron el comportamiento de una combinación de PCT, sTREM-1 y expresión de CD64 en polimorfonucleares para el diagnóstico diferencial entre sepsis y SIRS de etiología no infecciosa (Tablas 13 y 14). Para ello, desarrollaron un *Bioscore*. Los datos individuales de cada biomarcador se puntuaron como 0 o 1 dependiendo de si se encontraban por debajo o por encima de un umbral previamente determinado: PCT 1,55 ng/mL; sTREM-1.755 pg/ml; *PMN CD64 Index* 1,62. Por lo tanto, la puntuación global oscilaba entre 0 (los tres marcadores por debajo de sus respectivos umbrales) y 3 (los tres marcadores por encima). La probabilidad de sepsis aumentaba conforme se incrementaba la puntuación del *Bioscore*: para un *Bioscore* de 0 la probabilidad de sepsis fue 3,8% y para una puntuación de 3 100%. Este *score* clasificó adecuadamente al 88 % de la población estudiada (n=300).

3.2. EL VALOR DE LOS MARCADORES BIOLÓGICOS EN EL ENFERMO QUEMADO GRAVE

Al igual que en los pacientes críticos, la eficacia de los biomarcadores a la hora de diferenciar entre SIRS y sepsis en el paciente quemado también es discutida. Los estudios realizados para estimar el valor de PCR y PCT para discriminar entre sepsis y SIRS muestran una amplia variabilidad (Tablas 15 y 16).

Tabla 15. Sensibilidad y Especificidad de PCR para diagnóstico de sepsis*

Estudio	N	Punto de corte (mg/L)	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	AUC ROC
Bargues (2007)⁸⁶	25	102	79 (74 a 84)	89 (82 a 95)	0,75 (0,66-0,84)
Lavrentieva (2007)⁸⁷	43	ND	ND	ND	0,46 (0,16-0,76)
Cakir Madenci (2014)⁸⁸	37	65	92 (88 a 95)	58 (53 a 63)	81,9 (77,9-85,4)

* Diagnóstico por criterios clínicos, sin criterio de infección demostrada.

Tabla 16. Sensibilidad y Especificidad de PCT para diagnóstico de sepsis *

Estudio	N	Punto de corte (ng/L)	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	AUC ROC
Bargues (2007)⁸⁶	25	0,53	42 (36-48)	89 (82-96)	0,66 (0,59-0,72)
Lavrentieva (2007)⁸⁷	43	1,5	82 (77-87)	91 (86-97)	0,95 (0,9-1)
		2	67 (71-73)	97 (93-100)	
		2,5	67 (71-73)	98 (94-100)	
Barati (2008)⁸⁹	60	0,25	100 (98-100)	90 (78-100)	0,97 (93-100)
Lavrentieva (2012)⁹⁰	145	1,5	88 (79-96)	93 (83-100)	0,97 (0,94-0,99)
Cakir Madenci (2014)⁸⁸	37	0,76	75 (70-81)	79 (74-83)	0,85 (0,81-0,88)
Seoane (2014)⁹¹	34	1,7	ND	ND	0,55 (0,33-0,77)
Paratz (2014)⁹²	54	1,4	20 (12-34)	64 (59-69)	0,62 (0,54-0,70)

En general los estudios realizados tienen un pequeño tamaño muestral, por los que es altamente probable la posibilidad de sesgos^{93, 94} y existe una enorme heterogeneidad de los resultados que ha sido estimada en 2 meta-análisis en torno a I² del 90%^{93, 94}, lo que

confirma no sólo la variabilidad entre los estudios, sino la de los enfermos quemados graves.

Conviene resaltar que Seoane et al⁹¹ encontraron que, aunque no existen diferencias en los valores de PCT entre los enfermos con sepsis con infección documentada y los enfermos con sepsis sin infección demostrada (basados sólo en los criterios clínicos de la ABA³), los valores extremos se dan en los enfermos con infección documentada: sepsis con infección demostrada mediana 0,47 (IQ 0,10-20,07); sepsis sin infección demostrada mediana 0,61 (IQ 0,13-1,15).

Con respecto al uso de TREM-1 o sTREM-1 en los pacientes quemados graves, la bibliografía es muy escasa^{95, 96}. Min et al⁹⁵ es un estudio descriptivo en el que se realiza la determinación de TREM-1 en 3 grupos: voluntarios sanos, pacientes con quemaduras leves o moderadas y pacientes con quemaduras graves, observando un incremento progresivo de la expresión de TREM-1 de un grupo a otro, con niveles mayores en los quemados graves. Burmistrova et al⁹⁶, determinaron la concentración de sTREM-1 en 60 quemados en los días 3-6 y 10-17. Sugieren que en los primeros 3 días carece de valor la determinación de sTREM-1 para sospecha de infección y que posteriormente valores de 300 pg/ml pueden sugerirla.

4. LA DESCONTAMINACIÓN DIGESTIVA SELECTIVA

La descontaminación digestiva selectiva (DDS) es una medida de prevención de la infección introducida en la UCI por Stoutenbeek et al⁹⁷ en la que se emplea una serie de antimicrobianos tópicos junto con un antibiótico parenteral.

La filosofía subyacente es que el tratamiento tópico erradica y previene la colonización de microorganismos potencialmente patógenos (MPP) y el ciclo corto sistémico se dirige a tratar la infección por flora respiratoria comensal que se estuviera incubando en el momento del ingreso en UCI⁹⁸. El objetivo de la DDS es eliminar la flora de bacilos aerobios Gram negativos, *Staphylococcus aureus* y hongos del tracto digestivo sin influir en la flora anaerobia, así como impedir la aparición de flora multirresistente⁹⁹.

Se trata de una combinación de antibióticos no absorbibles (normalmente tobramicina, polimixina E o colisitina y anfotericina B) que se aplica en orofaringe y aparato digestivo en forma de pasta y solución, junto con un ciclo corto (4 días) de tratamiento antibiótico sistémico con cefalosporinas de segunda generación (normalmente cefotaxima).

Para la prevención del *Staphylococcus aureus*, endémico en muchos hospitales, se añade a la fórmula tradicional de la DDS la administración de vancomicina al 4% en la pasta orofaríngea y vancomicina 500 mg/6 horas en la solución digestiva.

El tratamiento debería acompañarse de una política de vigilancia habitual de la flora de la orofaringe, aparato digestivo y otras localizaciones como quemaduras o heridas quirúrgicas, obtenidas al ingreso del paciente y una o dos veces por semana. Estas muestras permiten conocer la existencia de flora potencialmente patógena en el principal reservorio humano, el tracto digestivo. Existen 14 microorganismos con mayor capacidad infectante que el resto de la flora humana. Entre la flora comunitaria, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y especies de *Candida*. Tras el ingreso hospitalario de los pacientes o en enfermos crónicos que se han agudizado y reingresan se puede observar el cambio de flora en las muestras de vigilancia o clínicas, siendo más frecuente la aparición de la flora hospitalaria como *Klebsiella*, *Proteus*, *Morganella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter* y *Pseudomonas spp*¹⁰⁰⁻¹⁰¹.

Otra parte fundamental asociada al uso de DDS y de la prevención de infecciones exógenas son las medidas de higiene estrictas.

En la actualidad la DDS no se ha convertido en una herramienta masiva de prevención de la infección por diversos motivos como la insuficiente evidencia en el aspecto coste-efectividad, reducción de la mortalidad heterogénea en los diferentes ensayos clínicos y la preocupación por el riesgo de aparición a largo plazo de flora resistente a los antibióticos⁹⁹.

4.1. LA DDS EN EL PACIENTE CRÍTICO

Desde los inicios de la DDS se han realizado unos 60 ensayos clínicos con asignación aleatoria, lo que la convierte en una de las técnicas más extensamente evaluada en las UCIs. La mejor estimación de su efecto en la población general de enfermos críticos es que la administración del protocolo completo previene una neumonía por cada 5 enfermos tratados y una muerte por cada 21 enfermos tratados¹⁰².

Uno de los principales es el que presentaron De Smet et al¹⁰³ realizado en 13 centros de los Países Bajos, que incluye a 6.000 pacientes. Sus objetivos fueron comparar el impacto en la mortalidad y la resistencia antibiótica de la aplicación del protocolo completo

de DDS contra la descontaminación sólo orofaríngea (polimixina E, tobramicina, anfotericina B) y contra placebo. Una de las características más significativas es que la asignación aleatoria se realiza por *clusters* y además es el que presenta mayor tamaño muestral.

La odds ratio para los enfermos con DDS frente a los tratados con placebo es 0,835 (IC 95% 0,72-0,968, p 0,016) y para los tratados con descontaminación orofaríngea, 0,858 (IC 95% 0,739-0,996, p 0,045). El número necesario para tratar (NNT) de evitar una muerte es 28 y 34, respectivamente, para una mortalidad basal del 27,5%. La reducción de la mortalidad de DDS frente a placebo es mayor y más precisa que la descontaminación orofaríngea (SDD, p 0,016; descontaminación orofaríngea, p 0,045), aunque la diferencia entre ambas no alcance significación estadística.

En el metaanálisis de referencia sobre DDS¹⁰² la odds ratio para la mortalidad es 0,78 (IC 95% 0,68-0,89) y el número necesario que hay que tratar para evitar una muerte es 21 (IC 95% 14-43), asumiendo una mortalidad basal del 29%.

Se ha intentado establecer la relación entre la reducción de la mortalidad y los diferentes factores de riesgo de la población estudiada siendo el más consistentemente relacionado el *score* de gravedad al ingreso⁹⁹. En un estudio retrospectivo de los enfermos incluidos en 23 ensayos clínicos sobre DDS, Sun et al¹⁰⁴ llamaron la atención sobre el hecho de que la reducción de la mortalidad sólo se producía en enfermos con una mortalidad esperada mayor del 20%. La reducción de la mortalidad mostraba una relación lineal positiva: a mayor mortalidad esperada, mayor reducción de la mortalidad en los enfermos tratados con DDS. Krueger et al¹⁰⁵ no observaron una reducción significativa de la mortalidad en los enfermos tratados con DDS con un valor de *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* (APACHE) II al ingreso inferior a 20. De Jonge et al¹⁰⁶ también apreciaron el mismo fenómeno: en los pacientes con un valor de APACHE II en el percentil inferior no se observó ningún efecto de la DDS en la mortalidad. En el ensayo clínico holandés los enfermos con valor APACHE II por debajo de 20 suponen el 54%. En esa población no es esperable un descenso de mortalidad con ninguna intervención, salvo los cuidados generales. El impacto esperable del uso de DDS en esa población será en la reducción de la incidencia de neumonías, bacteriemias y en el control de la flora resistente⁹⁹.

4.1.2. La resistencia antibiótica y la DDS

En el ensayo clínico de Smet et al, la administración de DDS conlleva una menor prevalencia de resistencia antibiótica de bacilos Gram negativos en comparación con el grupo placebo (descenso relativo del 50 al 75% en muestras rectales). Este efecto no se observa con la administración de descontaminación orofaríngea¹⁰³.

En un estudio de Alía et al¹⁰⁷ se ha evaluó el resultado de la administración continuada de la DDS a los pacientes intubados más de 72 horas, durante dos años, sobre la aparición de microorganismos multirresistentes, tanto en las muestras microbiológicas clínicas como en las muestras de vigilancia. Se estudió la evolución de la flora existente en la Unidad y la aparición de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), enterococo resistente a vancomicina (ERV), enterobacteriáceas resistentes a cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos, o ciprofloxacino, *Pseudomonas spp* resistentes a cefalosporinas antipseudomónicas, aminoglucósidos o ciprofloxacino, *Acinetobacter spp*, y microorganismos con resistencia no intrínseca a colistina. La población de pacientes estudiada fue de 431 con una estancia media del de 11 días y, sobre una mortalidad prevista de 35% de acuerdo al SAPS II, se observó un 26% de fallecimientos. El 25% de los pacientes estudiados desarrollaron una colonización por uno o más organismos resistentes durante el tiempo de estudio, tardando un promedio de 10 días en producirse la colonización desde el ingreso. El microorganismo que más frecuentemente colonizó a los pacientes fue *Pseudomonas spp* (37 pacientes en muestras clínicas y 53 en muestras de vigilancia con 23 pacientes infectados, 5,3% del total). Los bacilos Gram negativos colonizaron a 8 pacientes en muestras clínicas y 34 en muestras de vigilancia, con 5 pacientes infectados (1,2 %). El SARM colonizó a 2 pacientes en muestras clínicas y 6 en muestras de vigilancia sin infectar a ninguno y el *Acinetobacter spp* tampoco produjo infecciones y colonizó a 1 paciente en muestras clínicas y 2 en muestras de vigilancia. Globalmente, las infecciones producidas por los microorganismos resistentes fueron 31 en 24 pacientes (5,6% del total y 22% de los colonizados) y en su mayoría fueron urinarias (17). Las conclusiones del estudio fueron que el nivel de colonización por el microorganismo más frecuentemente aislado es intermedio, el nivel de colonización por bacilos Gram negativos es bajo y no tiene impacto clínico, y la colonización con SARM es muy baja con el uso de la DDS.

4.2. LA DDS EN EL ENFERMO GRAN QUEMADO

En el ensayo clínico aleatorizado y doble ciego de De la Cal et al⁵⁰ se administró DDS a un grupo de enfermos quemados ingresados y se comparó con otra población de pacientes similar a los que se les administró placebo. Se observó una reducción absoluta del riesgo de muerte de 17% en el grupo tratado (mortalidad del grupo placebo de 26% frente a 9% en el grupo DDS). El riesgo relativo de muerte fue de 0,36 (IC 95% 0,14-0,92), precisando tratar a 6 enfermos para conseguir salvar una vida. Se observó una disminución significativa también de las neumonías de 32,6 neumonías por 1.000 días de ventilación mecánica en el grupo placebo frente a 17,8 en el grupo DDS ($p < 0,05$). Este resultado se obtuvo debido a la desaparición de las neumonías primarias endógenas en el grupo tratado, concluyéndose que en los pacientes grandes quemados la DDS reduce la mortalidad y la incidencia de neumonías primarias endógenas.

Cerdá et al¹⁰⁸ evaluaron la dinámica de SAMR en una Unidad de Quemados durante un período de nueve años. Los primeros cinco años fueron seguidos por un período de cuatro años en el que todos los pacientes recibieron DDS en combinación con gel de vancomicina 4% nasal, pasta de vancomicina 4% en la orofaringe y 500 mg de vancomicina solución por sonda nasogástrica. El número de pacientes portadores de SAMR fue del 6,2% en el primer período y del 2,7% en el segundo. Teniendo en cuenta esta reducción, la densidad de incidencia de la colonización por SAMR se redujeron en un 75% en el segundo período. Estos datos sugieren que, de hecho, la adición de vancomicina tópica a la fórmula tradicional de la DDS no solo previene la aparición de SAMR, sino que en gran medida también controla su propagación.

López-Rodríguez et al¹² realizaron un ensayo aleatorizado controlado con placebo y analizaron los pacientes con STQ $> 20\%$ o sospecha de lesión por inhalación para determinar la relación entre el tratamiento recibido (placebo o DDS) y la gravedad de la disfunción orgánica (SOFA) en los siete primeros días de ingreso. El principal hallazgo es que la DDS se asocia con una atenuación de la disfunción orgánica, específicamente respiratoria, y la disfunción hematológica en enfermos quemados: la supervivencia fue significativamente superior en los pacientes tratados con DDS (90,6%) que en los pacientes tratados con placebo (72,2%, $p 0,013$). En la regresión logística, el tratamiento con DDS se asoció independientemente con la disfunción total ($p < 0,01$), respiratoria ($p 0,02$) y hematológica ($p < 0,01$) durante la primera semana tras la quemadura.

**PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN,
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS

Para la presente tesis doctoral se establece como pregunta de investigación la siguiente: *¿En la población de enfermos quemados graves es el s-TREM un marcador más, menos o igualmente preciso que los marcadores biológicos PCR o PCT o los marcadores clínicos SOFA o recuento plaquetario, para diferenciar entre SIRS sin infección o Sepsis?*

1. HIPÓTESIS GENERAL

La determinación de la concentración sérica de sTREM-1 es útil para el diagnóstico de infección en el enfermo gran quemado.

2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- La determinación de la concentración sérica de sTREM-1 presenta propiedades diagnósticas útiles para el diagnóstico de infección.
- La determinación de la concentración sérica de sTREM-1 presenta mayor precisión para el diagnóstico de infección que otros biomarcadores como PCR o procalcitonina.
- Las variaciones (delta) en los niveles de sTREM-1, PCR, procalcitonina, recuento plaquetario y así como en la puntuación SOFA presentan mejores propiedades para el diagnóstico de infección que la estimación puntual (cut-off).
- Es posible definir puntos de corte de los biomarcadores en estudio para el diagnóstico de infección.
- Es posible definir un modelo predictivo de infección basado en biomarcadores de infección.

OBJETIVOS

1. GENERAL

Demostrar el valor de la determinación de la concentración sérica de sTREM-1 para el diagnóstico de infección en pacientes grandes quemados.

2. ESPECÍFICOS

- Definir las propiedades diagnósticas (sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, cociente de probabilidad positivo [likelihood ratio positiva] y cociente de probabilidad negativo [likelihood ratio negativa] y validez) de la determinación de la concentración sérica de sTREM-1 para el diagnóstico de infección en el enfermo gran quemado.
- Comparar las propiedades diagnósticas de la concentración sérica de sTREM-1 con las de la concentración sérica de PCR y PCT, el recuento de plaquetas y SOFA.
- Estimar las propiedades diagnósticas de la variación de la concentración sérica de sTREM-1, PCR y PCT, así como del recuento de plaquetas y SOFA obtenidos antes y después de la sospecha de infección.
- Establecer las propiedades discriminativas y los puntos de corte de la concentración sérica de sTREM-1, PCR y PCT, el recuento de plaquetas y SOFA.
- Establecer modelos predictivos de infección mediante análisis multivariante: regresión logística y particiones recursivas¹⁰⁹.
- Comparar las propiedades diagnósticas de los biomarcadores en función del uso de descontaminación digestiva selectiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional prospectivo de todos los enfermos consecutivos que cumplieran los criterios de inclusión. Es un proyecto FIS (Fondos de Investigación Sanitaria) identificado como PS09/02571.

Se considera en estudio pragmático en el que se ha respetado la práctica clínica habitual de cada centro participante. No se proporcionaron recomendaciones sobre cómo tratar a los enfermos con el fin de valorar apropiadamente el posible impacto de los tests diagnósticos en diferentes ámbitos¹¹⁰.

2. ÁMBITO Y PERÍODO DE ESTUDIO

Este estudio se ha realizado en cuatro Unidades de Grandes Quemados de referencia nacional, desde mayo de 2010 a enero de 2014. Dichas unidades junto con los responsables de la recogida de datos (iniciales) son:

- Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña): RGV.
- Hospital Universitario de Cruces (Barakaldo): MUB.
- Hospital Universitario La Paz (Madrid): AGLM.
- Hospital Universitario de Getafe (Madrid): NVG.

A la hora de realizar las bases de datos, el análisis estadístico y la presentación de los resultados, se procede a enmascarar los hospitales participantes de forma que los investigadores no conozcan qué grupo de pacientes pertenece a cada hospital. De esta forma cada uno de ellos es recibe un número del 1 al 4, siendo conocido el número asignado únicamente por el investigador principal.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.1. Criterios de inclusión

Se incluirán todos los enfermos consecutivos que cumplan los siguientes criterios:

- Edad \geq 18 años.
- Superficie total quemada \geq 20% o superficie total profunda \geq 10%.
- Estancia prevista \geq 3 días.

3.2. Criterios de exclusión

- Enfermos que previamente a su ingreso en la Unidad de Grandes Quemados recibieran tratamiento con glucocorticoides o inmunosupresores.
- VIH en estadio de SIDA.
- Pacientes con neutropenia ($\leq 500/\mu\text{L}$)
- Testigos de Jehová.

Estos criterios de exclusión se fundamentan en que la respuesta inflamatoria que se produce habitualmente con elevación del recuento leucocitario ante un insulto o lesión, pueda verse artefactuada en los pacientes con tratamiento corticoideo y en los pacientes inmunodeprimidos. En los testigos de Jehová hay que limitar las extracciones para analíticas para favorecer el ahorro de sangre y establecer un plan de tratamiento quirúrgico de las quemaduras mucho más conservador que en el paciente quemado no testigo de Jehová.

4. TAMAÑO MUESTRAL

El criterio para su cálculo ha sido el de conveniencia, basado en la capacidad de reclutamiento de enfermos que permitiera poca variabilidad en la práctica clínica durante el período de estudio. No se pudo establecer ningún criterio basado en las diferencias esperables, ni en la precisión de los estimadores por la ausencia de estudios previos sobre sTREM-1 en los enfermos quemados y la variabilidad en otros enfermos críticos. Se estimó que un tamaño muestral de 120 pacientes (110 para análisis más 10 por las posibles pérdidas) podría proporcionar estimaciones precisas

5. VARIABLES

Los datos incluidos en el estudio se recogen en un formulario de registro diseñado para tal fin (Anexo 5). Las variables se han registrado en el momento del ingreso y diariamente o cada 3 días como se especifica a continuación:

- Variables demográficas:
 - o En el momento del ingreso se registran las siguientes: edad y fecha de nacimiento, sexo, STQ, STP, presencia de síndrome de inhalación, necesidad de ventilación mecánica, Baux score y comorbilidades asociadas relevantes.

- Al finalizar el ingreso se registran el número de días del mismo, el número de días de ventilación mecánica y la supervivencia.
- Parámetros clínicos diarios:
 - SOFA: los parámetros que permiten su cálculo se registraron diariamente: PAM, necesidad de drogas vasoactivas, PaO₂/FiO₂, bilirrubinemia, diuresis total diaria y/o urea, Escala de Coma de Glasgow y recuento plaquetario.
 - Las temperaturas máxima y mínima se registraron a diario en tres de los hospitales participantes y cada tres días en un hospital.
- Parámetros analíticos:
 - Los leucocitos se registraron a diario en tres hospitales y cada tres días en un hospital.
 - Los niveles de PCR se recogieron a diario en dos de los hospitales y cada tres días en los otros dos. Las determinaciones de PCT se realizaron en cada hospital según su rutina.
 - Los niveles de sTREM-1, por necesidades operativas y de financiación se determinaron cada tres días en todos los hospitales y su determinación estuvo centralizada en el Hospital Universitario de Getafe.
- Variables quirúrgicas: se registraron las intervenciones realizadas y la fecha en la que se realizaron.
- Variables relacionadas con la infección: se desarrolló un formulario de registro para la recogida de los datos correspondientes a los cultivos, cuyas muestras se obtuvieron de acuerdo con los criterios de los médicos que tratan a los pacientes:
 - Tipo de cultivo: hemocultivo (obtenido por punción de vena periférica), aspirado traqueal no invasivo en enfermos intubados (cultivo cuantitativo o semicuantitativo), catéteres intravasculares (cultivo cuantitativo), urocultivo (cultivo cuantitativo) y quemadura y/o superficie donante (cultivo semicuantitativo)¹¹¹.
 - Fecha de obtención del cultivo.

- Microorganismo aislado.
- Tratamiento antibiótico realizado y duración del mismo.

6. DETERMINACIÓN DE LAS MUESTRAS HEMATOLÓGICAS

Las muestras para la determinación de los recuentos leucocitario y plaquetario y para la determinación de PCR y PCT se enviaron al laboratorio de cada centro. Una alícuota de 5 ml fue congelada y almacenada para posteriormente remitirse, manteniendo la cadena de frío, al Servicio de Investigación del Hospital de Getafe, donde se realizó la determinación de los niveles de sTREM-1.

6.1. sTREM-1

La sangre obtenida del paciente se centrifugó a 4°C para la obtención del suero, que posteriormente se congeló a -80°C hasta su uso en el Servicio de Investigación del Hospital de Getafe. La determinación de la fracción soluble de la proteína TREM-1 se realizó mediante ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*), concretamente *con Human TREM-1 ELISA (R&D system. Cat N. DY1278B.)* En cada muestra de plasma se realizaron dos determinaciones.

6.2. PROCALCITONINA

Una vez obtenido el suero la muestra se procesó inmediatamente. En los casos en los que se retrasó el procesamiento 24 horas, la muestra se mantuvo congelada a -20°C. La cuantificación de los valores se hizo mediante inmunoanálisis en membrana *Brahms Diagnóstica GmbH* (Berlín) o similar⁶⁷.

6.3. PROTEÍNA C REACTIVA

Al igual que en caso de la PCT las muestras en las que se retrasó el procesamiento 24 horas se mantuvieron congeladas a -20°C. La determinación se lleva a cabo en nefelómetro *Dade Behring II* (BNII) o similar con reactivos de la misma firma comercial.

7. DEFINICIONES OPERATIVAS DE INFECCIONES

Las definiciones de infección seguirán las recomendaciones de la *American Burn Association*^{3, 35}.

7.1. GOLD STANDARD

La definición de SIRS se hizo según los criterios de la *International Sepsis Definitions Conference* publicada en el año 2003¹⁷.

La definición de SEPSIS aplicada en este estudio es la de SIRS con diagnóstico de infección con cultivo microbiológico positivo. En el caso de la infección de quemadura se consideró el criterio clínico y un cultivo microbiológico de superficie con crecimiento de microorganismos patógenos. En la Tabla 17 se muestran las definiciones seguidas para cada proceso infeccioso.

Se consideró un nuevo episodio de sepsis el empeoramiento de los criterios de SIRS después de >3 días del episodio anterior acompañado de un nuevo episodio de infección en otra localización o en la misma localización, pero causada por un microorganismo patógeno diferente al anterior.

Tabla 17. Criterios diagnósticos de las infecciones

Tipo de infección	Criterios Clínicos	Criterios microbiológicos
Neumonía	Presencia en RX de infiltrados alveolares nuevos y progresivos que persistan >48 horas y: - Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ o hipotermia $\leq 36^{\circ}\text{C}$ - Leucocitosis $\geq 12.000/\text{mm}^3$ o leucopenia $\leq 4.000/\text{mm}^3$.	Aislamiento de un patógeno potencial en el aspirado traqueal en concentración $\geq 10^5/\text{ml}^3, 99$.
Bacteriemia		Hemocultivo con crecimiento de: - Microorganismo patógeno no contaminante habitual de la piel. - Dos cultivos con crecimiento de un microorganismo patógeno contaminante habitual de la piel.
Quemadura	- Quemadura no escindida cambios de coloración y características - Impétigo: signos de infección con pérdida de zona epitelizada sobre quemadura escindida o zona donante. - Infección de la herida quirúrgica: signos de infección en zona quirúrgica (escisión, donante) no epitelizada. - Celulitis: signos de infección en el tejido que rodea a la quemadura.	
Infección tracto urinario	- Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ o hipotermia $\leq 36^{\circ}\text{C}$ - Leucocitosis $\geq 12.000/\text{mm}^3$ o leucopenia $\leq 4.000/\text{mm}^3$.	Aislamiento de un patógeno potencial en la orina en concentración $\geq 10^5/\text{ml}$.

8. CEGUERA (*BLINDING*)

En principio, la clasificación inicial de las infecciones la realizó el investigador encargado de recoger los datos de los pacientes incluidos en cada hospital, de acuerdo con las definiciones del protocolo. Pudo conocer los resultados de PCR, PCT, leucocitos y recuento plaquetario. En todos los casos fue ciego a las determinaciones de sTREM-1. La clasificación de las infecciones fue realizada por una investigadora (NVG) sin conocer las

determinaciones de los marcadores biológicos. En el caso de incertidumbre se alcanzó un acuerdo con otro investigador. Los investigadores responsables de las determinaciones de los marcadores no conocieron los datos clínicos de los enfermos.

9. ANÁLISIS

El análisis de los datos se ha hecho global y por hospital, cuando existía un tamaño muestral apto para obtener resultados precisos.

También se han hecho estimaciones según que los hospitales usaran o no DDS⁵⁰.

Con el fin de homogeneizar los resultados entre todos los hospitales y ajustarlo a la determinación cada 3 días del sTREM-1, los valores de PCR, PCT, recuento plaquetario y SOFA utilizados son los obtenidos cada 3 días.

Se han excluido del análisis los 3 primeros días que corresponden a la fase de resucitación^{3, 11} y que muestran alteraciones importantes de los parámetros que revierten posteriormente. Se pueden observar ejemplos de estas alteraciones en las siguientes Figuras, correspondientes a diferentes pacientes incluidos en el estudio:

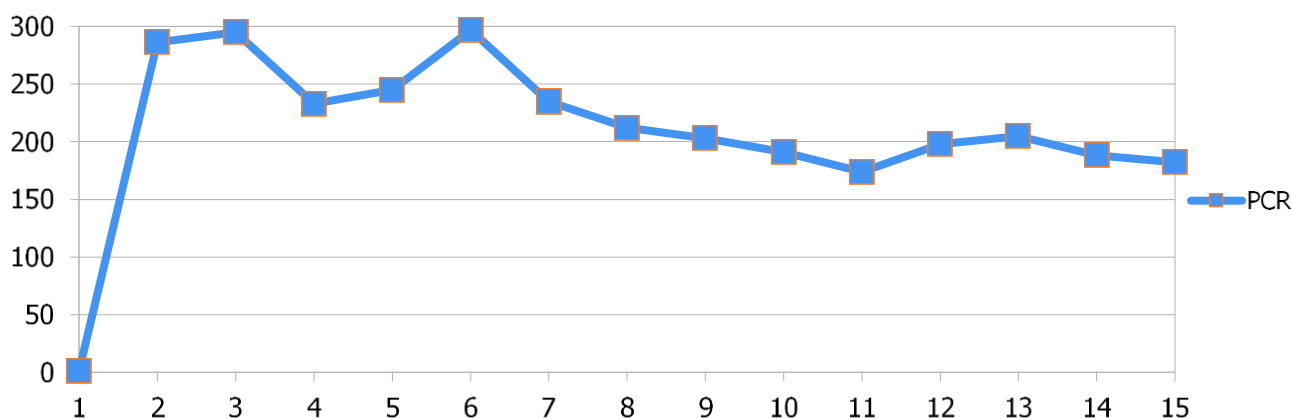


Figura 6. Ejemplo de evolución de PCR.

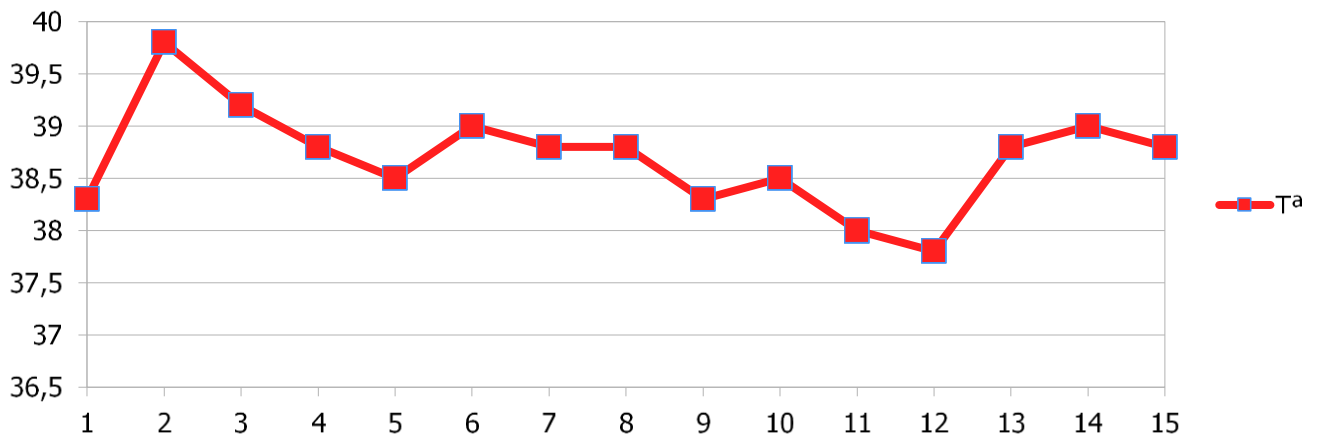


Figura 7. Ejemplo de evolución de temperatura.

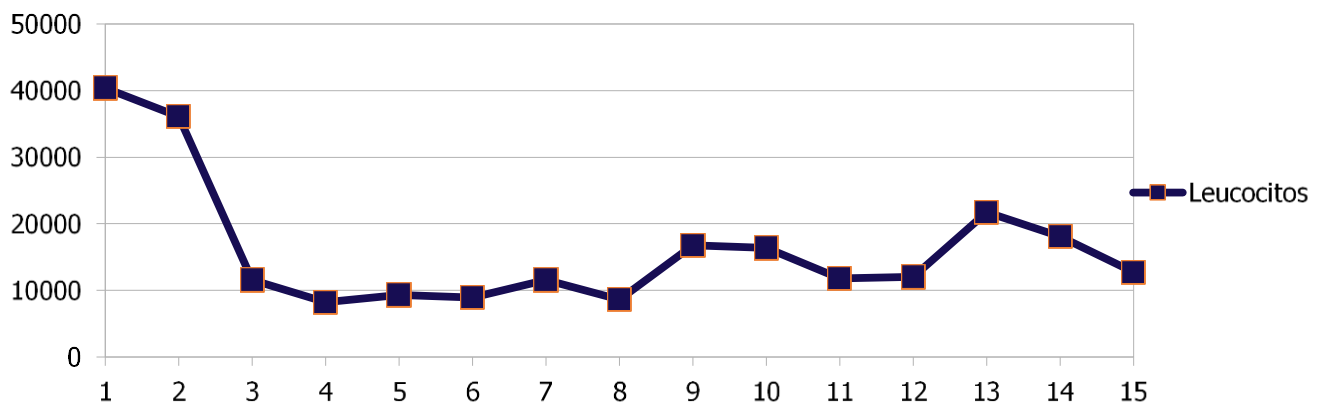


Figura 8. Ejemplo de evolución de leucocitos.

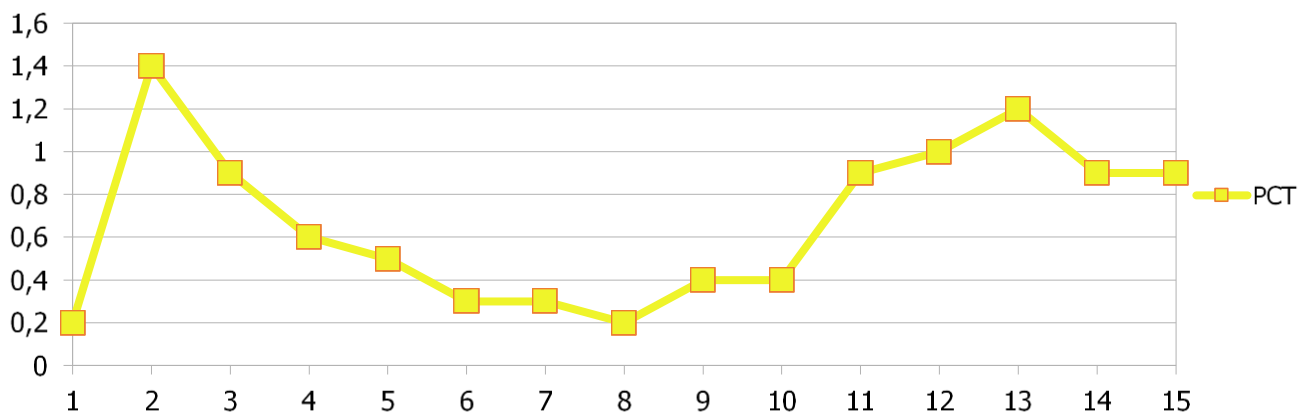


Figura 9. Ejemplo de evolución de procalcitonina.

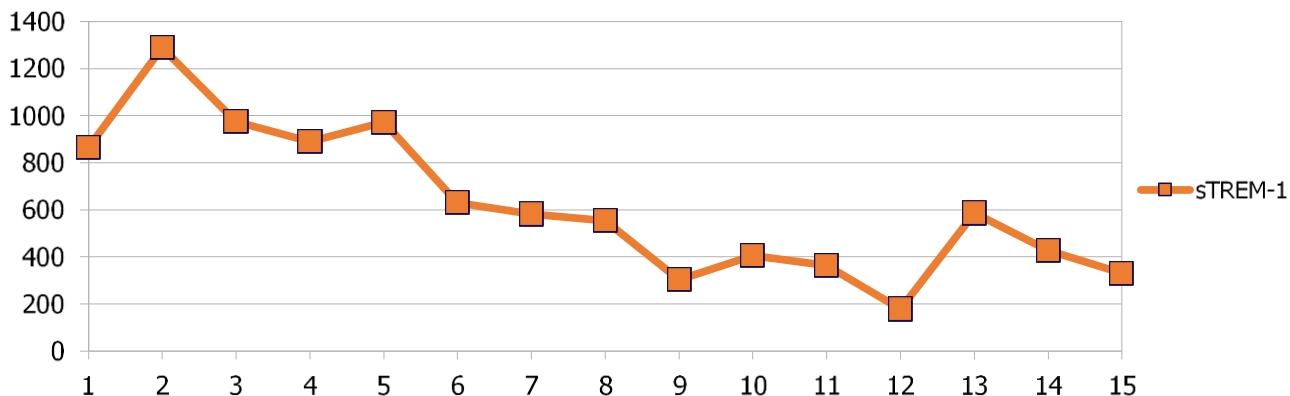


Figura 10. Ejemplo de evolución de sTREM-1.

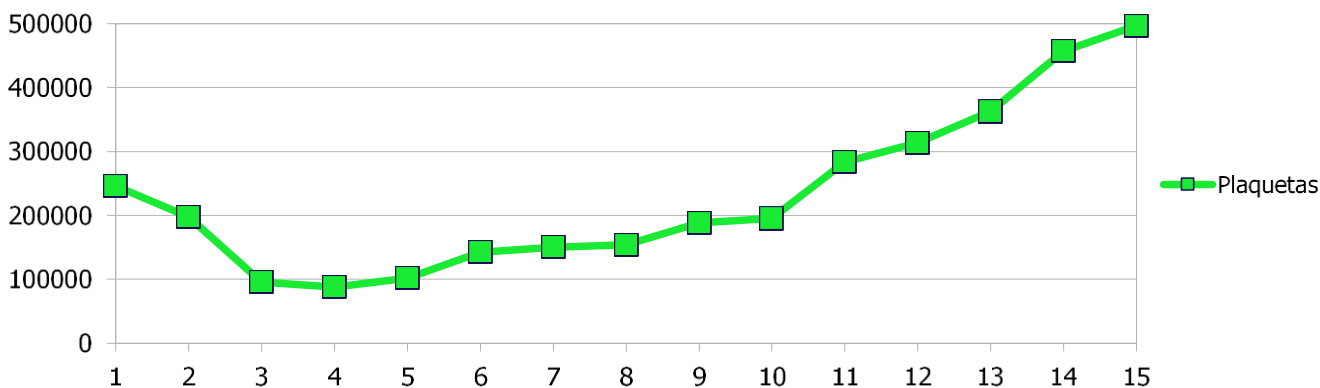


Figura 11. Ejemplo de evolución de plaquetas.

9.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

- Edad: expresada en años.
- Sexo: porcentaje de mujeres.
- Estancia: número de días ingresado en la Unidad de Quemados.
- Tipo de quemadura: mecanismo de producción de la quemadura: llama, eléctrica, química o combinaciones.
- Superficie total quemada y superficie total profunda²: expresadas como porcentaje de la superficie corporal total.
- Síndrome de inhalación: porcentaje de pacientes a los que se les diagnostica inhalación de humo¹¹².

- Ventilación mecánica: porcentaje de pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva.
- Duración de la ventilación mecánica: número de días que los enfermos permanecen intubados o con traqueostomía.
- Días de uso de antibióticos por cada 1.000 días de estancia.
- La mortalidad esperada se ha calculado de acuerdo al *Baux score* revisado¹¹³: se trata de una fórmula que actualiza la fórmula previamente descrita¹¹⁴ incluyendo la variable inhalación en el modelo predictivo. El motivo de la actualización es que la mortalidad de los enfermos quemados se ha reducido en los últimos años y los modelos predictivos previos sobreestiman la mortalidad actual. El modelo se desarrolló sobre 39.888 enfermos extraídos del repositorio de la ABA³⁶. La nueva fórmula, aplicada en este estudio, es:

Baux score revisado = Edad (años) + Superficie Total Quemada (%) + 17* Inhalación (Si/No)

$$\text{Logit mortalidad} = \frac{e^{-8.8163+(0,00775*\text{Baux score revisado})}}{1 + e^{-8.8163+(0,00775*\text{Baux score revisado})}}$$

$$\text{Probabilidad de muerte} = \frac{\text{Logit}}{1 + \text{Logit}}$$

El modelo muestra una capacidad discriminante medida por área bajo la curva ROC 0,956 (IC 95 %: 0,949 a 0,963)

9.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO¹¹⁵

- Descriptivo: las variables continuas se expresan en media y desviación típica o mediana con intercuartiles. Las variables categóricas se expresan en porcentajes con IC 95%.
- Comparación: las variables continuas se han comparado mediante ANOVA cuando la varianza fue homogénea o por Kruskal-Wallis cuando la varianza no fue homogénea. Las variables categóricas fueron comparadas mediante los tests chi cuadrado o Fisher, según procedía.

- La capacidad discriminante de cada uno de los biomarcadores, recuento plaquetario y del SOFA se ha comparado mediante la realización de las curvas ROC y obtención del área bajo la curva¹⁰⁴.
- Estimación de las características de los test diagnósticos: se han utilizado los valores puntuales y los intervalos de confianza al 95%. Los parámetros estimados han sido: sensibilidad, especificidad, cociente de probabilidades positivo (CPP) y negativo (CPN), valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) y la validez. Se han calculado las estimaciones correspondientes a los deciles de cada parámetro¹¹⁷.
- Análisis multivariante: se ha realizado regresión logística y análisis de particiones recursivas¹⁰⁹.

Los programas utilizados han sido *IBM SPSS Statistics* versión 20 y *EPIDAT* versión

4.2. La estimación meta-analítica de los valores de PCT se ha hecho utilizando el programa *Metadisc*¹¹⁸.

10. ASPECTOS ÉTICOS

- Comité ético: el estudio fue aprobado inicialmente por el Comité Ético para la Asistencia Sanitaria del Hospital Universitario de Getafe y posteriormente por el de cada Hospital participante.
- Consentimiento Informado y obtención de muestras: la atención rutinaria de los grandes quemados durante las primeras semanas exige la extracción de sangre a diario, que suele hacerse a través de un catéter arterial o de un catéter venoso central, por lo que no se requirió punción directa. Se extrajeron 5 ml adicionales 3 veces por semana.
- Se solicitó autorización al paciente o a sus familiares mediante una hoja formalizada de consentimiento informado (Anexo 4).
- Confidencialidad: cada paciente se ha identificado por un número de protocolo. Todos los datos clínicos y bioquímicos se identificarán con ese número. Se siguió la ley orgánica 15/1999 sobre protección de datos de carácter personal y la ley 14/2007 sobre investigación biomédica.
- La identificación de los hospitales es conocida únicamente por la investigadora (NVG).

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

Durante el período de estudio ingresaron en las unidades participantes 385 pacientes, de los que se excluyen a 270 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión: rechazo a ser incluidos en el estudio (6,3%), STQ < 20% o SPQ < 10% (8,5%), fallecidos en las primeras 24 horas del ingreso (1,6%) y por otros motivos (patologías cutáneas diferentes de las quemaduras, postoperatorios de otras patologías diferentes de las quemaduras, ingresos desde planta de hospitalización de Cirugía Plástica). Finalmente, el número total de pacientes incluidos en el estudio fue de 115, con la siguiente distribución: 61 en el Hospital 1 (53%), 16 en el Hospital 2 (14%), 16 en el Hospital 3 (14%) y 22 en el Hospital 4 (19%).

El número de muestras analizadas fue de 890.

Las poblaciones estudiadas en cada hospital son similares, lo que favorece la hipótesis de que los resultados del estudio pueden ser aplicados a otros servicios que traten enfermos quemados graves. Los datos clínicos iniciales también confirman que los criterios de inclusión han sido respetados.

Los enfermos son adultos jóvenes (mediana edad 45 años) que han sufrido quemadura por llama (90%), con una superficie total quemada del 36 % y una superficie quemada profunda del 25 %. Llama la atención de que la lesión por inhalación se diagnostica entre el 40% y 50% en tres hospitales, mientras en un hospital sólo se ha diagnosticado en el 19 % de los enfermos. Esta menor proporción de lesión por inhalación se corresponde con una menor proporción de enfermos que fueron tratados con ventilación mecánica; superior al 70 % en los tres hospitales con mayor incidencia de inhalación frente al hospital con menor incidencia.

Los enfermos tienen estancias prolongadas (media 36 días) y una duración prologada de ventilación mecánica (media 16 días)

Como índices pronósticos se calcularon el Baux score, que fue de 82,2 puntos y el Baux score revisado, que fue de 89,5 puntos. Se calculó la mortalidad esperada según la fórmula establecida por Osler¹¹³, siendo ésta de 23,6%. La mortalidad observada en el total de pacientes sin embargo fue inferior a la predicha, del 15,7% (n = 18).

Del total de pacientes, únicamente 11 reciben corticoides intravenosos (9,6%). En la mayoría de los casos (81%) se trata de hidrocortisona administrada en situación de shock considerado refractario a las maniobras iniciales de resucitación; únicamente se administra metilprednisolona como tratamiento de broncoespasmo a 2 enfermos.

Por último, con respecto al tratamiento quirúrgico, se llevan a cabo 153 intervenciones en el período de tiempo estudiado, siendo la media por paciente de 1,4 cirugías y con 75,4 intervenciones por cada 1000 días de estancia.

1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN HOSPITAL

En la Tabla 18 se muestran los datos correspondientes a las características demográficas y clínicas de los pacientes en conjunto y desglosados por hospitales participantes.

Además, hemos realizado una comparación entre los distintos hospitales participantes para establecer si las características de estos dos grupos de pacientes son homogéneas y las diferencias existentes entre ellos. Esta comparación se lleva a cabo mediante ANOVA y mediante pruebas no paramétricas (test de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney).

La mortalidad esperada es similar en todos los hospitales con amplios intervalos de confianza debido al pequeño tamaño muestral. Tres de los hospitales tienen una mortalidad dentro de los IC 95% de la mortalidad esperada, mientras que en un hospital la mortalidad observada es muy superior a la esperada. Este estudio no está diseñado para poder valorar las causas de esta diferencia.

Tabla 18. Características demográficas y clínicas de los pacientes por hospitales

	GLOBAL	HOSPITAL 1	HOSPITAL 2	HOSPITAL 3	HOSPITAL 4	p
Edad (años)						0,393
Media (DT)	46,4 (17)	45,7 (16,1)	48,6 (20,6)	49,6 (11,7)	44,5 (20,2)	
Mediana (P25-P75)	45 (32-57)	44 (33,5-56)	45 (30,2-66,2)	52,5 (38,7-57,5)	46 (24,8-58,5)	
Sexo (%)						0,405
Mujer	27,8	24,6	18,8	31,2	40,9	
Hombre	72,2	75,4	81,2	68,8	59,1	
Estancia (días)						0,600
Media (DT)	36 (35,6)	37,4 (42,3)	33,7 (20,9)	40 (32)	30,8 (26,2)	
Mediana (P25-P75)	26 (15-45)	25 (15-46,5)	29,5 (20-42)	30,5 (20,2-51,8)	21 (9-47,5)	
Tipo de quemadura (%)						0,111
Llama	89,6	90,2	75	100	91	
Eléctrica	6	8,2	6,3	0	4,5	
Química	0,9	1,6	0	0	4,5	
Llama + eléctrica	2,6	0	12,4	0	0	
Llama + química	0,9	0	6,3	0	0	
Superficie total quemada (%)						0,542
Media (DT)	35,8 (20)	37 (17,9)	32,8 (21,1)	33,5 (23)	36,6 (23,4)	
Mediana (P25-P75)	27,5 (22-48)	30 (23-47)	25 (15,5-50)	25 (20-45,3)	31,5 (20,7-48)	
Superficie profunda (%)						0,227
Media (DT)	24,6 (20,6)	22,5 (19,7)	31 (20,9)	22,7 (22)	26,9 (22)	
Mediana (P25-P75)	17,5 (10-35)	16 (8-32,5)	24,5 (14-47,5)	17,5 (10-25)	18 (10-36,2)	

Tabla 18. Características demográficas y clínicas de los pacientes por hospitales

Síndrome de inhalación (%)						0,112
Sí	42,6	49,2	50	18,8	36,4	
No	57,4	50,8	50	81,2	63,6	
Ventilación mecánica (%)						0,102
Sí	73	75,4	100	43,8	68,2	
No	27	24,6	0	56,2	31,8	
Duración VM (días)						0,090
Media (DT)	16,3 (27,6)	18,2 (35)	16,5 (7,7)	8,2 (11)	17 (20,2)	
Mediana (P25-P75)	10 (0-20)	8 (0,5-18)	17,5 (9,5-21,5)	0 (0-19,3)	11,5 (0-30)	
Baux Score revisado						0,577
Media (DT)	89,5 (24,6)	91,1 (24,5)	89,8 (27,1)	86,3 (24,7)	87,2 (24,4)	
Mediana (P25-P75)	88 (72-108)	88 (74-109,5)	89,5 (63,7-111,5)	85,5 (69,5-102,5)	91,5 (68,5-105)	
Mortalidad esperada (%)						0,559
	23,6	24,9	25,7	20,6	21,1	
Mortalidad observada (%)						0,004*
	15,7	9,8	12,5	6,3	40,9	
Intervenciones quirúrgicas (x 1.000 días de estancia)						

DT: desviación típica; P25-P75: percentil 25-percentil75. * Diferencias estadísticamente significativas

1.1.1. Hospital 1

La edad media fue de 45,7 años. Del total de pacientes, un 24,6% son mujeres. La duración media del ingreso fue de 37,3 días.

En este caso, el mecanismo lesional más frecuente también es la quemadura por llama, en el 90,2% de los enfermos. La media de superficie corporal total quemada fue de un 37% y la media de superficie profunda quemada del 22,5%. El 50,8% de los pacientes incluidos sufrió síndrome de inhalación (n = 31). El 75,4% requirió ventilación mecánica (n = 46). La media de duración de la ventilación mecánica fue de 18 días.

Según la fórmula anteriormente mencionada¹¹³ la mortalidad esperada se calculó en un 24,8%. La mortalidad observada en este grupo de pacientes fue del 9,8% (n = 6). Con respecto a los índices pronósticos, el Baux score fue de 82,7 puntos y el Baux score revisado fue de 91 puntos.

1.1.2. Hospital 2

En los pacientes incluidos por este hospital, la media de edad fue de 48,5 años. De ellos, un 81,3% son varones y un 18,7% mujeres. La media de días de ingreso fue de 33,7 días.

El mecanismo de producción de la quemadura más frecuente es la llama, en el 75% de los casos. En cuanto a la superficie afectada, la media de superficie corporal total fue de un 32,7% y la media de superficie profunda quemada fue del 31%. El 50% de estos quemados sufrió síndrome de inhalación y el 100% requirió ventilación mecánica con una media de duración de la misma de 16,5 días.

La mortalidad predicha se calculó en un 25,7% mientras que la mortalidad observada en estos pacientes fue del 12,5%. El Baux score fue de 81,3 puntos y el Baux score revisado de 89,8 puntos.

1.1.3. Hospital 3

En el subgrupo de pacientes del Hospital 3 la media de edad fue de 49,5 ± 11,7 años. Un 68,8% de ellos son varones y un 31,2% son mujeres con una duración media del ingreso de 40 días.

Las quemaduras se producen por llama en el 100% de los casos. La media de superficie corporal total quemada fue de un 33,5% y la media de superficie profunda quemada fue del 22,7%. El 81,3% fue diagnosticado de síndrome de inhalación pero solo el 43,7% requirió ventilación mecánica, siendo la duración media de ésta de 8,2 días.

La mortalidad esperada se calculó con el mismo método, en este caso siendo de un 20,6%. La mortalidad observada aquí fue del 6,3%. El Baux score fue de 83,1 \pm 23,3 puntos y el Baux score revisado fue de 86,3 \pm 24,7 puntos.

1.1.4. Hospital 4

Por último, en los pacientes de este hospital la media de edad fue de 44,4 años, siendo un 59,1% varones y un 40,9% mujeres. La duración media de la estancia fue de 30,8 días.

En el 91% de los casos el mecanismo de producción de la lesión fue la llama. Con respecto a la superficie corporal total quemada, la media fue de un 36,6% % y la media de superficie profunda quemada fue del 27% %. Se produjo síndrome de inhalación en el 36,4% de los pacientes y un 68,2% requirió ventilación mecánica. La media de duración de la ventilación fue de 17 días.

La mortalidad predicha se establece en un 21%. La mortalidad observada de este subgrupo fue del 40,9%. El Baux score fue de 81 puntos y el Baux score revisado fue de 84,2 puntos.

1.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES SEGÚN EL USO DE DESCONTAMINACIÓN DIGESTIVA SELECTIVA

De los hospitales participantes, dos ellos utilizan en su práctica clínica habitual descontaminación digestiva selectiva. Al comparar las variables en función del uso de DDS se aprecian diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) en cuanto a la mortalidad observada, mayor en hospitales donde no se emplea DDS. La duración de la ventilación mecánica también es significativamente menor ($p < 0,05$) en los hospitales que utilizan DDS. El resto de las variables son homogéneas en los dos grupos. La distribución de las características y de los desenlaces en función de que la Unidad de Quemados utilice o no rutinariamente la descontaminación digestiva selectiva refleja diferencias explicables por el peso relativo en los grupos de la

Unidad con menor incidencia de lesión por inhalación y ventilación mecánica y la Unidad con una mortalidad observada superior a la esperada.

Tabla 19. Características demográficas y clínicas según el uso de DDS			
	DDS	NO DDS	p
Nº pacientes (N)	77	38	
Edad (años)			
Media (DT)	46,5 (15,2)	46,2 (20,2)	0,940
Mediana (P25-P75)	46 (34,5-56)	45 (28,5-60,2)	
Sexo (% mujeres)	26	31,6	0,530
Estancia (días)			
Media (DT)	37,9 (40,2)	32 (23,9)	0,484
Mediana (P25-P75)	26 (15,5-46,5)	27 (13,2-42,2)	
Tipo de quemadura (%)			
Llama	92,2	84,2	0,156
Eléctrica	6,5	5,3	
Química	1,3	0	
Llama + eléctrica	0	7,9	
Llama + química	0	2,6	
Superficie total quemada			
Media (DT)	36,3 (19)	35 (22,2)	0,748
Mediana (P25-P75)	29 (23-47)	25 (17-50)	
Superficie profunda			
Media (DT)	22,6 (20)	28,6 (21,3)	0,138
Mediana (P25-P75)	16 (8,5-26,5)	24,5 (14-47,5)	
Síndrome de inhalación (%)	42,9	42,1	0,835
Ventilación mecánica (%)	68,8	81,6	0,808
Duración VM (días)			
Media (DT)	16,1 (31,8)	16,8 (15,7)	0,041*
Mediana (P25-P75)	7 (0 -18)	13,5 (7,2-21,5)	
Baux Score revisado			
Media (DT)	90,1 (24,4)	88,3 (25,2)	0,722
Mediana (P25-P75)	86 (73,7-108)	90 (69,2-108,2)	
Mortalidad esperada (%)	24	23	0,852
Mortalidad observada (%)	9,1	28,9	0,060*

* Diferencias estadísticamente significativas

1.3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES SEGÚN LA SUPERVIVENCIA

Al realizar el análisis de las características demográficas de los pacientes que no sobreviven se observa que el porcentaje entre hombres y mujeres se equilibra al 50%, siendo la edad media 56 años. Se trata de pacientes con una mayor STQ (49,6 vs 33,3) y mayor SPQ (42 vs 21,3). El porcentaje de diagnosticados de síndrome de inhalación sin embargo fue menor (50% vs 58,8%) aunque el 100% de no supervivientes necesitó ventilación mecánica y la duración de esta fue mayor (27,3 días vs 14,2 días). Este dato contrasta con la duración del ingreso, que es menor en pacientes fallecidos (29,2 días vs 37,2 días). Por último, la puntuación alcanzada en el Baux score revisado de los pacientes que no sobreviven es superior a la de los supervivientes (114 vs 85).

Se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, STQ, SPQ, número de días de ventilación mecánica, Baux score y Baux score revisado en el grupo de no supervivientes con $p < 0,05$.

Se confirma que existen diferencias significativas en todas las variables asociadas a un peor pronóstico, pero llamativamente el porcentaje de enfermos diagnosticados de lesión por inhalación es similar en ambos grupos, 50% y 60%. El grupo con alta mortalidad es responsable de que la mortalidad esperada en los enfermos que fallecen sea sólo del 40%.

Tabla 20. Características demográficas y clínicas según supervivencia			
	SUPERVIVIENTES	NO SUPERVIVIENTES	p
Nº pacientes (N)	97	18	
Edad (años)			
Media (DT)	44,6 (15,5)	55,9 (21,5)	0,008*
Mediana (P25-P75)	44 (32-56)	54 (42,2-76,7)	
Sexo (% mujeres)	23,7	50	0,022*
Estancia (días)			
Media (DT)	37,2 (34,3)	29,2 (42,4)	0,010
Mediana (P25-P75)	27 (17,5-46,5)	13,5 (8,7-34,2)	
Tipo de quemadura (%)			
Llama	87,6	100	0,154
Eléctrica	7,2	0	
Química	1	0	
Llama + eléctrica	3,2	0	
Llama + química	1	0	
Superficie total quemada			
Media (DT)	33,3 (17,2)	49,6 (27,8)	0,019*
Mediana (P25-P75)	26,5 (21-43,7)	42 (25-72,5)	
Superficie profunda			
Media (DT)	21,3 (20)	42 (29)	0,008*
Mediana (P25-P75)	15 (9,5-25)	35 (17,4-68,7)	
Síndrome de inhalación (%)	58,8	50	0,547
Ventilación mecánica (%)	68	100	0,002*
Duración VM (días)			
Media (DT)	14,2 (25,5)	27,3 (25,8)	0,018*
Mediana (P25-P75)	8 (0 -19)	14,5 (8,7-34,2)	
Baux Score revisado			
Media (DT)	85 (22)	114 (23)	0,001*
Mediana (P25-P75)	84 (69,5-104)	116,7 (97,7-130)	
Mortalidad esperada (%) (IC 95%)	7,7 (5,8 a 10,0)	30,9 (21,2 a 39,0)	0,001*

* Diferencias estadísticamente significativas

2. PARÁMETROS DE INFLAMACIÓN

Los valores de los parámetros analizados (PCR, PCT, sTREM-1, recuento plaquetario y SOFA) se muestran en la tabla distribuidos según correspondieran a 3 situaciones: No SIRS, SIRS sin infección o SIRS con infección (SEPSIS). Se han excluido de este análisis la temperatura y los leucocitos por ser estos parámetros parte integrante de la definición de SIRS y Sepsis

Se observa que no existen diferencias en los niveles de leucocitos y temperatura de los episodios con SIRS o Sepsis, por lo que estos parámetros no aportan información que permita discriminar entre las dos situaciones que son objeto del estudio. Por ello, en los siguientes análisis no se incluirán el recuento leucocitario, ni la temperatura en las estimaciones.

En la columna "p" se exponen los valores globales de cada parámetro correspondientes a las 3 situaciones analizadas, según los resultados proporcionados por ANOVA o Kruskal-Wallis: La comparación post-hoc de los grupos muestra:

- *PCR*: diferencias significativas entre No SIRS y SIRS sin infección, No SIRS y Sepsis y SIRS sin infección y Sepsis.
- *PCT*: diferencias significativas entre No SIRS y Sepsis y entre SIRS sin infección y Sepsis, pero no entre No SIRS y SIRS sin infección.
- *sTREM-1*: diferencias significativas entre No SIRS y Sepsis y entre SIRS y Sepsis.
- *Recuento Plaquetario*: diferencias significativas entre No SIRS y Sepsis y entre SIRS sin infección y Sepsis.
- *SOFA*: diferencias significativas No SIRS y Sepsis y entre SIRS sin infección y Sepsis, pero no entre No SIRS y SIRS sin infección.

A nivel global se observa elevación de todos los parámetros, presentando leucocitosis con una media de 13396/mm³, PCR 175 mg/l, PCT 3,1 ng/ml, sTREM-1 648,5 pg/ml, SOFA de casi 3 puntos y una media de temperatura de 38,3°C.

Tabla 21. Parámetros según SIRS/Sepsis

	NO SIRS	SIRS SIN INFECCIÓN	SEPSIS	p
Leucocitos (/mm³)				
Media (DT)	----	14.061 (5.706)	16.262 (8.275)	0,18
Mediana (P25; P75)		13.670 (9.890; 16.845)	16.150 (10.735; 19.540)	
Temperatura (°C)				
Media (DT)	----	38,5 (0,84)	38,6 (1,17)	0,32
Mediana (P25; P75)		38,6 (38; 39)	(38; 39,5)	
PCR (mg/L)				
Media (DT)	112 (92)	172 (77)	241(81)	< 0,001*
Mediana (P25; P75)	92,4 (39; 155)	173,8 (116; 229)	250 (180; 301)	
PCT (ng/mL)				
Media (DT)	1,6 (8,8)	2,0 (7,8)	6,7 (14,4)	0,018*
Mediana (P25; P75)	0,5 (0,2; 0,8)	0,5 (0,2; 1,2)	2,2 (0,78; 4,4)	
sTREM-1 (pg/mL)				
Media (DT)	520 (625)	581,9 (763,4)	1189 (1195)	< 0,001*
Mediana (P25; P75)	295 (188; 646)	394 (211; 673)	732,5 (385; 1615)	
PLAQUETAS (/mm³)				
Media (DT)	447965 (265880)	370005 (213139)	294222 (180126)	< 0,001*
Mediana (P25; P75)	422000 (247000; 594000)	327000 (189000; 506000)	248000 (156000; 425000)	
SOFA				
Media (DT)	1,4 (2,1)	2,5 (2,3)	4,9 (3,4)	< 0,001*
Mediana (P25; P75)	1 (0; 1)	2 (1; 4)	5 (2; 7)	

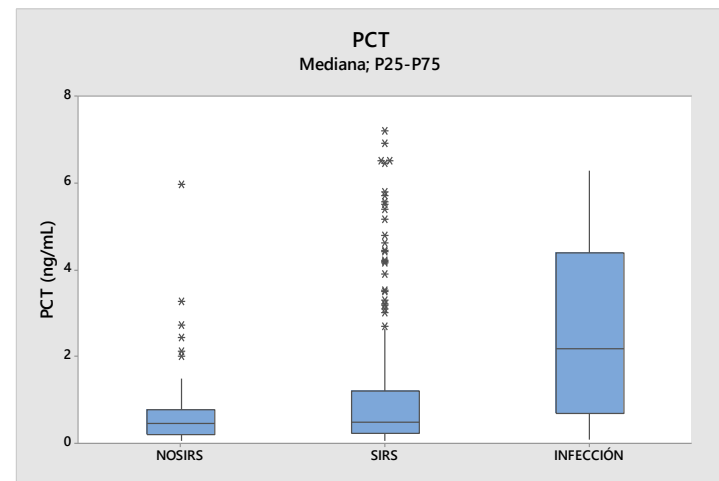
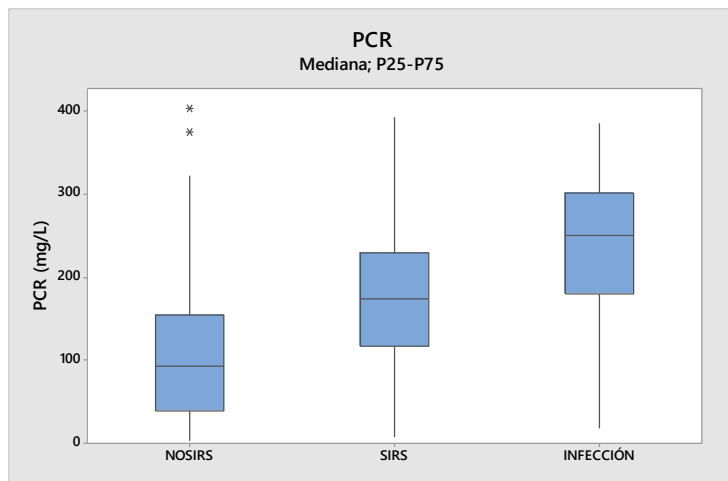
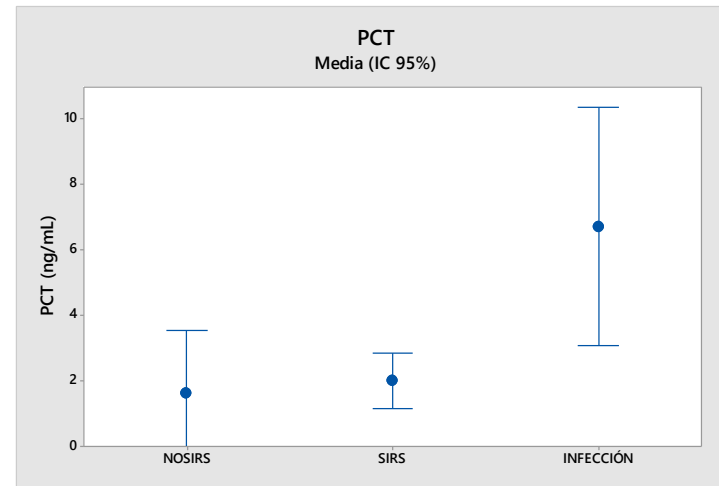
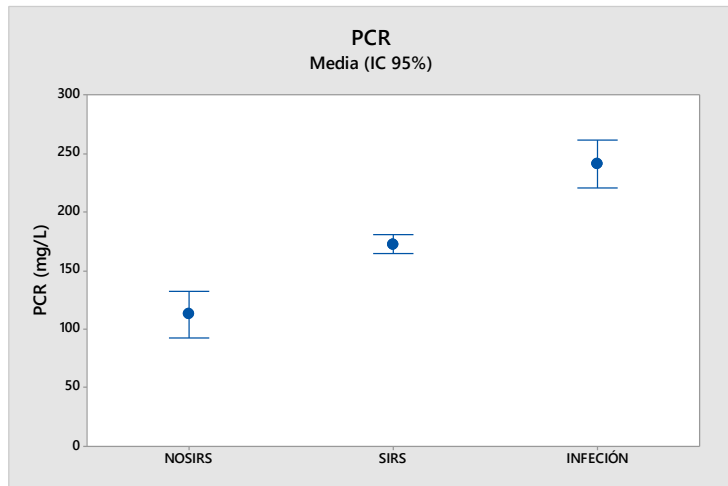


Figura 12. Media y mediana de PCR según No SIRS, SIRS e Infección.

Figura 13. Media y mediana de PCT según No SIRS, SIRS e Infección

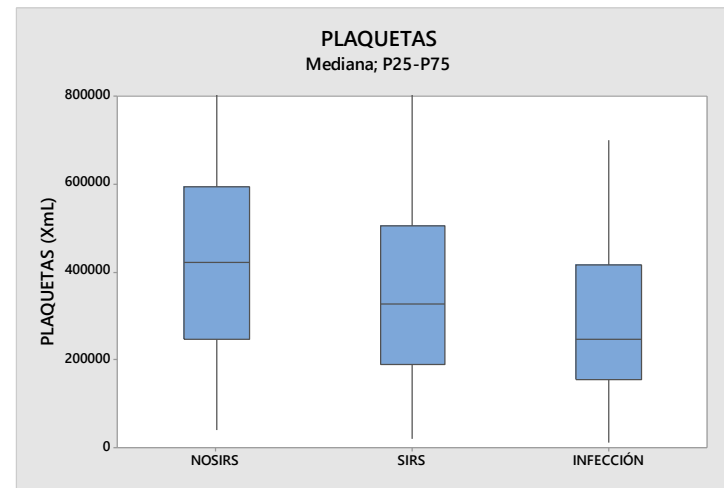
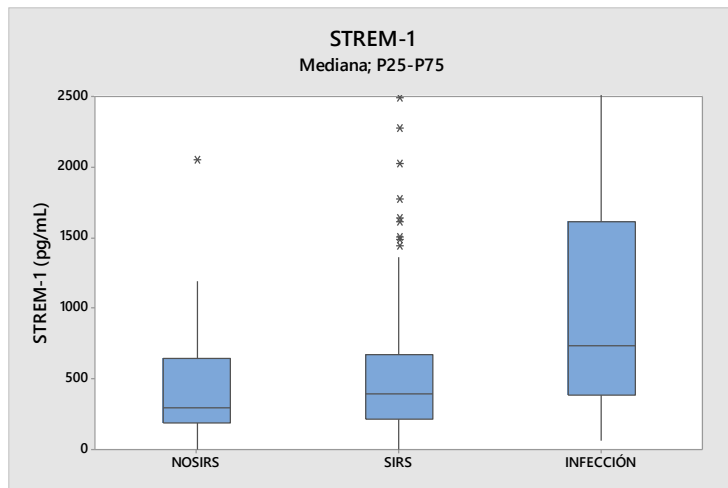
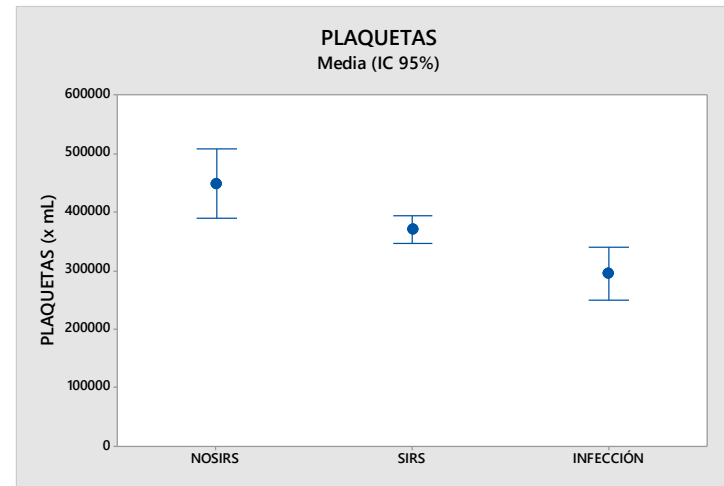
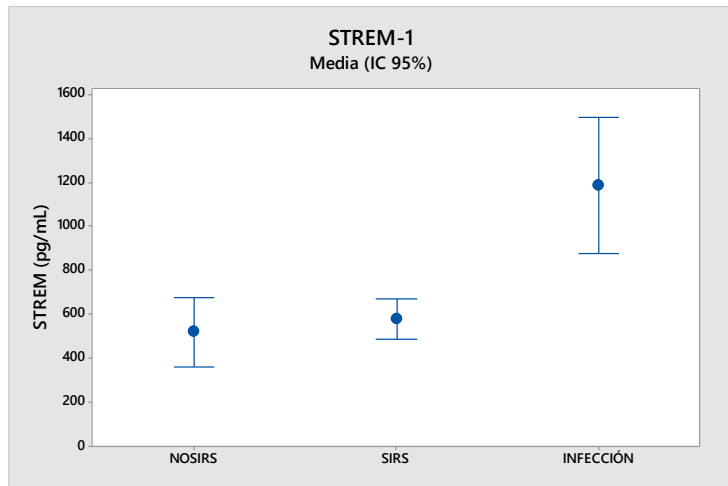


Figura 14. Media y mediana de sTREM-1 según No SIRS, SIRS e Infección.

Figura 15. Media y de plaquetas según No SIRS, SIRS e Infección.

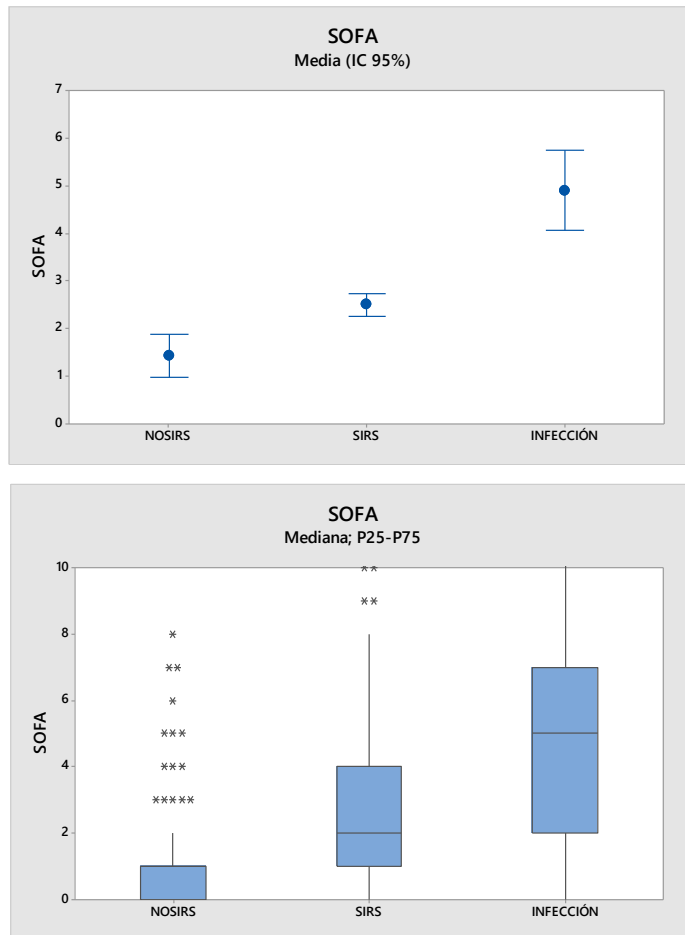


Figura 16. Media y de plaquetas según No SIRS, SIRS e Infección.

2.1. PARÁMETROS SEGÚN EL TIPO DE INFECCIÓN

Se analizan las posibles diferencias en función del tipo de infección mediante ANOVA y test de Duncan (post-hoc): únicamente se encuentran diferencias que sean estadísticamente significativas en el SOFA de la infección urinaria con respecto al resto de infecciones (ANOVA, $p < 0,05$). Se pueden observar los resultados en la Tabla

22.

Tabla 22. Parámetros según tipo de infección

	BACTERIEMIA	NEUMONÍA	ITU	QUEMADURA	p
LEUCOCITOS (/mm³)					0,065
Media (DT)	16.133 (9.734)	16.971 (8.450)	11.025 (3.028)	17.402 (8.563)	
Mediana (P25; P75)	13.505 (8.680; 18.500)	16.100 (9.200; 245.00)	11.075 (9.000; 13.862)	18.300 (12.100; 24.880)	
PCR (mg/L)					0,138
Media (DT)	254,4 (58,4)	248,6 (81)	198,8 (100,4)	257,2 (93)	
Mediana (P25; P75)	257,5 (217,4; 297,5)	266 (179,7; 309,5)	230 (119,7; 276,4)	279 (163; 338)	
PCT (ng/mL)					0,246
Media (DT)	10 (21)	6,3 (10,8)	1,9 (1,8)	4,3 (6,9)	
Mediana (P25; P75)	2,3 (0,5; 5,7)	2,2 (0,6; 4,4)	0,8 (0,4; 4,1)	2,1 (0,4; 4,8)	
sTREM-1 (pg/mL)					0,057
Media (DT)	1315 (1283)	1468,7 (1561,7)	598 (512,7)	1478 (1189,5)	
Mediana (P25; P75)	930 (491,9; 1775,4)	706,5 (392,2; 1940,7)	238,4 (99,4; 558,3)	1096,6 (573,1; 2630,5)	
PLAQUETAS (/mm³)					0,256
Media (DT)	289.450 (156.077)	271.962 (175.736)	397.250 (245.160)	268.333 (173.812)	
Mediana (P25; P75)	264.000 (170.750; 416.500)	247.000 (133.000; 319.000)	325.000 (202.750; 604.500)	210.000 (154.000; 328.000)	
SOFA					0,044*
Media (DT)	5,6 (3,3)	5,2 (3)	1,1 (1,3)	4,6 (3,5)	
Mediana (P25; P75)	5 (3; 8)	5 (3; 7)	1 (0; 1,8)	4 (1; 7)	
TEMPERATURA (°C)					0,122
Media (DT)	38,8 (0,9)	38,5 (1)	38,4 (0,9)	38,2 (1,3)	
Mediana (P25; P75)	38,7 (38; 39,6)	38,6 (38; 39,5)	38,8 (38,1; 38,9)	38,5 (37; 38,9)	

3. INFECCIONES Y TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Durante el período de estudio se diagnosticaron 70 infecciones en 48 pacientes. En conjunto la incidencia de las infecciones es superior a la publicada por el *National Healthcare Safety Network* (NHSN) report salvo en el caso del Hospital 3 que tiene valores próximos a la mediana de los hospitales americanos y el del Hospital 1 con valores de correspondientes al percentil 75⁷.

La incidencia de infecciones es fuertemente dependiente de la práctica clínica. Así, por ejemplo, las diferentes frecuencias en la petición de cultivos pueden resultar en una menor incidencia del diagnóstico de infección. En la Tabla 23 se muestra la frecuencia de petición de cultivos ajustada a mil días de estancia. Así las diferencias en la incidencia de ITU y quemaduras son dependientes de la frecuencia de petición de cultivos. Posiblemente esta misma explicación sirva para explicar la escasa incidencia del diagnóstico de neumonía en el Hospital 3.

Si observamos la incidencia de bacteriemias, cuyo diagnóstico tiene un bajo riesgo de sesgos³⁴, se aprecia que los Hospitales 3 y 4 tienen una frecuencia de petición de hemocultivos muy inferior a la de los Hospitales 1 y 2, lo que puede afectar a la frecuencia de diagnóstico de bacteriemias. De hecho, el Hospital 3 con una baja frecuencia de petición de hemocultivos y de bacteriemias tiene una proporción de hemocultivos positivos similar a la de los Hospitales 1 y 2.

Otro apartado que resulta de interés es la diferencia en el uso de antibióticos sistémicos entre las unidades que usan DDS y las que no, 141 y 830 días de tratamiento antibiótico por 1.000 días de estancia, respectivamente. En un grupo de unidades los enfermos reciben antibióticos sistémicos durante el 80 % de su estancia, lo que refuerza el interés del estudio para buscar marcadores que pudieran ser útiles para reducir el uso de antibióticos y así reducir los costes, la posible emergencia de resistencia antibiótica y los efectos adversos⁴⁷.

**Tabla 23: Infecciones y Tratamiento Antibiótico
(excluyendo cefotaxima de la Descontaminación Digestiva Selectiva)**

	Total	1*	2	3*	4	p
Pacientes con infección	48 (41,7)	19 (31)	13 (81,3)	5 (31,3)	11 (50)	0,03
Bacteriemias						
- Enfermos n (%)	17 (14,8)	5 (8,2)	5 (31,2)	2 (12,5)	5 (22,7)	
- Episodios						
n	20	7	5	2	6	
x 1.000 días CIV.	9,85	5,0	7,7	1,4	9,2	<0,05
Neumonías						
- Enfermos n (%)	22 (19,1)	8 (13,1)	8 (50)	2 (12,5)	4 (18,2)	
- Episodios						
n	27	8	10	3	6	
x 1.000 días VM	24	5,8	15,3	2,2	9	<0,05
ITU						
- Enfermos n (%)	8 (7,0)	4 (6,5)	2 (12,5)	2 (12,5)	0 (0)	
- Episodios						
n	8	4	2	2	0	
x 1.000 días SV	4,0	3	3	1,4	0	<0,05
Quemaduras						
- Enfermos n (%)	14 (12,2)	3 (5)	4 (25)	0 (0)	7 (31,8)	
- Episodios						
n	15	3	4	0	8	
x 1.000 días estancia	7,4	2,2	6	0	12,2	<0,05
Colonización de CIV						---
n	3	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
x 1000 días CIV	1,5	2,2	0	0	0	

**Tabla 23: Infecciones y Tratamiento Antibiótico
(excluyendo cefotaxima de la Descontaminación Digestiva Selectiva)**

	Total	1*	2	3*	4	p
Colonización de quemaduras						---
n	7	1	2	0	4	
x 1000 días estancia	3,5	0,7	3	0	6	
Cultivos n (por 1000 días estancia)						
Hemocultivos						
-Positivos n (%)	207 (102)	99 (71,8)	69 (106)	23 (16,7)	16 (24,5)	0,0001
		7 (11,5)	7 (7,2)	2 (8,7)	5 (31,2)	0,03
Aspirado Traqueal	147 (72,4)	69 (50)	38 (58,3)	13 (9,4)	27 (41,4)	0,0001
Orina						
-Positivos (%)	140 (69)	77 (55,7)	37 (56,8)	21 (15,2)	5 (7,7)	0,001
		8 (13,1)	2(5,4)	2 (9,5)	0	0,06
Catéter intravascular	16 (57,2)	68 (49,3)	29 (44,5)	11 (8)	8 (12,3)	--
Quemadura (superficie)						--
	446 (219,8)	335 (243)	74 (113,7)	6 (4,4)	31 (47,6)	----
Antibióticos Sistémicos						
Enfermos tratados n (%)	57 (49,6 %)	18 (29,5)	14 (87,5)	7 (43,7)	18 (81,8)	0,000
Días de AB x 1000 días de estancia	361,7	194	868	121	792	0.000

* Hospitales que utilizan DDS.

Tabla 24. Síntesis de hallazgos de las infecciones

Hallazgos significativos	
Números de enfermos infectados	El Hospital 2 tuvo más enfermos diagnosticados de infección que los otros 3 hospitales
Bacteriemias	<p>El Hospital 3 tuvo una incidencia inferior a la de los otros 3 hospitales.</p> <p>El Hospital 1 tuvo menor incidencia de bacteriemias que los Hospitales 2 y 4.</p> <p>Los Hospitales 3 y 4 solicitan notablemente menos hemocultivos por días de estancia de los enfermos que los Hospitales 1 y 2.</p> <p>El porcentaje de hemocultivos positivos es superior en el Hospital 4 con respecto a los otros 3 hospitales.</p>
Neumonías	<p>El Hospital 3 tuvo una incidencia inferior a los otros 3 hospitales.</p> <p>El Hospital 2 tuvo mayor incidencia de neumonía que los Hospitales 1 y 4.</p> <p>El Hospital 3 tiene una notable diferencia con los otros hospitales con respecto a la frecuencia de tomas de cultivos de aspirado traqueal.</p>
Infecciones del tracto urinario	<p>El Hospital 3 tiene menor incidencia que los hospitales 1 y 2.</p> <p>Los Hospitales 1 y 2 obtienen muestras para urocultivo con mayor frecuencia que los hospitales 3 y 4.</p> <p>El porcentaje de cultivos positivos es igual en todos los hospitales</p>
Infección de la Quemadura	<p>El Hospital 1 tiene menor incidencia de infección de la quemadura que los Hospitales 2 y 4.</p> <p>El Hospital 3 no ha comunicado ninguna infección de quemadura.</p>
Uso de antibióticos sistémicos	<p>Los Hospitales 2 y 4 mantienen tratamiento antibiótico sistémico el 80% de los días de estancia de los enfermos en la Unidad.</p> <p>Los Hospitales 1 y 3 mantienen tratamiento antibiótico aproximadamente 15 % de los días de estancias.</p>

Los microorganismos considerados responsable de las infecciones diagnosticadas son principalmente Gram negativos como ha sido descrito reiteradamente en los enfermos críticos, incluyendo los enfermos quemados^{37, 103}. Entre esta flora Gram negativa llama la atención el predominio de bacilos no fermentadores *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas sp.* La distribución entre las unidades que utilizan DDS y las que no la usan rutinariamente es diferente, se observa en las primeras un fuerte descenso del número de infecciones causadas por Gram negativos, confirmando el efecto ya descrito consistentemente en los ensayos clínicos que han estudiado el efecto de la DDS en los enfermos críticos^{50, 103}

En la Tabla 25 se expone la información relativa a la microbiología de las infecciones y la distribución según el uso de DDS:

Tabla 25. Microbiología			
	Total	Con DDS	Sin DDS
Bacteriemias/Candidemia (n)	17	7	10
GRAM negativos	13	3	10
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	1	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	--	2
<i>Serratia marcescens</i>	2	--	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	--	1
<i>Leuconostoc sp</i>	1	--	1
GRAM positivos	7	4	3
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	2	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	2	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1		1
Hongos			
<i>Candida parapsilosis</i>			1
Neumonías (n)	27	11	16
GRAM negativos	22	7	15
<i>Pseudomonas sp</i>	9	4	5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	7	2	5
<i>Serratia marcescens</i>	2	0	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	0	2
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	1	1	0
<i>Escherichia coli</i>	1	0	1

Tabla 25. Microbiología

	Total	Con DDS	Sin DDS
GRAM positivos	4	2	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1	2
<i>Streptococcus viridans</i>	3	3	0
Infección Tracto Urinario	8	6	2
GRAM negativos	4	3	1
<i>Escherichia coli</i>	3	3	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0	1
GRAM positivos	2	2	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	0
<i>Enterococcus sp</i>	1	1	0
Hongos	2	1	1
<i>Candida albicans</i>	1	0	1
<i>Candida kefyr</i>	1	1	0
Quemaduras	14	3	11
GRAM negativos	23	4	21
<i>Pseudomonas sp.</i>	9	2	7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	0	4
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	1	4
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0	2
<i>Klebsiella sp</i>	2	0	2
<i>Escherichia coli</i>	1	1	0
<i>Serratia marcescens</i>	1	0	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0	1
GRAM positivos	2	1	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1	1
Hongos			
<i>Mucor circinelloides</i>	1	0	1

4. TEST DIAGNÓSTICOS INFECCIÓN VS SIRS

A continuación, se muestran los resultados de los test diagnósticos para cada biomarcador y SOFA (valores absolutos). Se han calculado la sensibilidad, especificidad, cocientes de probabilidad (*likelihood ratio*) positivo y negativo, valores predictivos positivo y negativo y validez o exactitud para el valor correspondiente a cada percentil. Los datos se acompañan de los correspondientes intervalos de confianza al 95%.

Aunque tal como se observa en las tablas (valores NO SIRS, SIRS sin infección, SEPSIS) existen diferencias significativas en los parámetros estudiados entre tener SIRS sin infección o SEPSIS, ninguno de ellos tiene unas características apropiadas como test diagnóstico ya que únicamente muestran capacidad para discriminar en sus valores extremos.

Se observa que los valores más extremos (tanto superiores como inferiores) son los que tienen una mejor sensibilidad o especificidad, no consiguiendo que los dos parámetros ofrezcan buen rendimiento de manera simultánea en un mismo percentil.

4.1. PCR

Tabla 26. Test diagn3sticos PCR								
Percen.	Valor (mg/L)	S (%) (IC 95%)	E (%) (IC 95%)	CPP (IC 95%)	CPN (IC 95%)	VPP (%) (IC 95%)	VPN (%) (IC 95%)	Validez (%) (IC 95%)
P10	68	98,4 (94,5-100)	11,4 (7,8-15,0)	1,1 (1,1-1,2)	0,1 (0,0-1,0)	17,4 (13,3-21,5)	97,4 (91,2-100)	25 (21-30)
P20	110	93,6 (86,8-100)	23,8 (19,1-28,5)	1,2 (1,1-1,3)	0,3 (0,1-0,7)	18,9 (14,4-23,4)	95,2 (90,0-100)	35 (30-40)
P30	139	90,5 (82,4-98,5)	31,9 (26,8-37,1)	1,3 (1,2-1,5)	0,3 (0,1-0,6)	20,1 (15,3-25,0)	94,6 (90,0-99,3)	41 (36-46)
P40	160	84,1 (74,3-93,9)	44,9 (29,4-50,4)	1,5 (1,3-1,8)	0,3 (0,2-0,6)	22,5 (16,9-30,0)	93,7 (89,6-97,8)	51 (46-56)
P50	180	71,4 (59,5-83,4)	54,5 (49,1-60,0)	1,6 (1,3-1,9)	0,5 (0,3-0,8)	23,0 (16,8-29,1)	90,9 (86,7-95,2)	57 (52-62)
P60	204	68,2 (56,0-80,5)	65,1 (59,8-70,3)	1,9 (1,6-2,4)	0,5 (0,3-0,7)	27,0 (19,8-34,3)	91,5 (87,8-95,3)	66 (61-70)
P70	230	60,3 (47,4-73,2)	75,6 (70,8-80,4)	2,5 (1,9-3,3)	0,9 (0,4-0,7)	31,9 (23,1-40,7)	90,9 (87,4-94,5)	73 (69-78)
P80	251	47,6 (34,5-60,7)	82,2 (84,6-91,9)	4,0 (2,7-6,0)	0,6 (0,5-0,7)	43,5 (31,1-55,9)	89,9 (86,4-93,3)	82 (78-86)
P90	286	30,2 (18,0-42,3)	94,3 (91,8-96,9)	5,3 (3,1-9,4)	0,7 (0,6-0,9)	48,7 (31,7-65,7)	88,3 (84,9-91,7)	85 (81-88)

Percen: percentil; S: sensibilidad; E: especificidad; CPP: cociente de probabilidad positivo; CPN: cociente de probabilidad negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; IC: intervalo de confianza.

4.2. PCT

Tabla 27. Test diagnósticos PCT								
Percen.	Valor (ng/mL)	S (%) (IC 95%)	E (%) (IC 95%)	CPP (IC 95%)	CPN (IC 95%)	VPP (%) (IC 95%)	VPN (%) (IC 95%)	Validez (%) (IC 95%)
P10	0,14	98,4 (94,4-100)	11,5 (7,8-15,1)	1,1 (1,1-1,2)	0,1 (0,0-1,0)	17,6 (13,5-21,8)	97,4 (91,0-100)	26 (21-30)
P20	0,22	96,8 (91,6-100)	24,5 (19,7-29,4)	1,3 (1,2-1,4)	0,1 (0,0-0,5)	19,8 (15,1-24,4)	97,5 (93,5-100)	36 (31-41)
P30	0,31	90,3 (82,2-98,5)	35,1 (29,7-40,5)	1,4 (1,2-1,6)	0,3 (0,1-0,6)	21,1 (16,0-26,2)	95,0 (90,6-99,3)	44 (39-49)
P40	0,40	88,7 (80,0-97,4)	28,9 (24,5-33,3)	1,2 (1,1-1,4)	0,4 (0,2-0,8)	15,5 (11,6-19,4)	94,6 (20,3-98,9)	37 (32-41)
P50	0,60	77,4 (66,2-68,6)	54,0 (48,4-59,6)	1,7 (1,4-2,0)	0,4 (0,3-0,7)	24,5 (18,2-30,8)	92,6 (88,5-96,6)	58 (53-63)
P60	0,80	71,0 (58,0-83,1)	66,2 (60,1-71,5)	2,1 (1,7-2,6)	0,4 (0,3-0,6)	28,8 (21,3-36,3)	92,2 (88,5-95,9)	67 (62-72)
P70	1,29	62,9 (50,1-75,7)	76,4 (71,6-81,2)	2,7 (2,0-3,5)	0,5 (0,3-0,7)	33,9 (24,8-43,0)	91,4 (87,9-95,0)	74 (70-79)
P80	2,19	50,0 (36,7-63,2)	84,8 (80,7-88,9)	3,3 (2,3-4,7)	0,6 (0,5-0,8)	38,7 (27,4-50,0)	89,8 (86,2-93,4)	79 (75-83)
P90	4,53	22,6 (11,4-33,8)	92,6 (89,5-95,6)	3,0 (1,7-5,5)	0,8 (0,7-1,0)	36,8 (20,2-53,5)	86,1 (82,3-89,9)	81 (77-85)

Percen: percentil; S: sensibilidad; E: especificidad; CPP: cociente de probabilidad positivo; CPN: cociente de probabilidad negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; IC: intervalo de confianza.

4.3. sTREM-1

Tabla 28. Test diagnósticos sTREM-1

Percen.	Valor (pg/ml)	S (%) (IC 95%)	E (%) (IC 95%)	CPP (IC 95%)	CPN (IC 95%)	VPP (%) (IC 95%)	VPN (%) (IC 95%)	Validez (%) (IC 95%)
P10	108	94,1 (86,7-100)	11,1 (7,1-15,0)	1,1 (1,0-1,1)	0,5 (0,2-1,7)	16,6 (12,1-21,1)	90,9 (79,6-100)	24 (19-29)
P20	193	90,0 (80,7-99,3)	22,1 (17,0-27,3)	1,2 (1,0-1,3)	0,4 (0,2-1,1)	17,6 (12,7-22,4)	92,3 (85,1-99,6)	33 (27-38)
P30	289	84,3 (73,3-95,3)	33,2 (27,4-39,0)	1,3 (1,1-1,5)	0,5 (0,2-0,9)	19,2 (13,8-24,6)	91,8 (85,9-97,8)	41 (36-47)
P40	363	80,0 (67,9-92,1)	44,3 (38,2-50,4)	1,4 (1,2-1,7)	0,4 (0,3-0,8)	20,9 (14,9-27,0)	92,3 (87,3-97,3)	50 (44-55)
P50	440	70,0 (56,3-83,7)	54,2 (48,1-60,4)	1,5 (1,2-1,9)	0,6 (0,4-0,9)	22,0 (15,3-28,8)	90,7 (86,0-95,5)	57 (51-62)
P60	555	64,0 (49,7-78,3)	65,3 (59,5-71,2)	1,8 (1,4-2,4)	0,6 (0,4-0,8)	25,4 (17,4-33,4)	90,8 (86,4-95,0)	65 (60-70)
P70	668	50,0 (35,1-64,8)	74,5 (69,2-79,9)	2,0 (1,4-2,8)	0,7 (0,5-0,9)	26,6 (17,1-36,1)	89,0 (84,7-93,4)	71 (66-76)
P80	1.020	38,0 (23,6-52,4)	84,1 (79,6-88,7)	2,4 (1,5-3,7)	0,7 (0,6-0,9)	30,6 (18,4-42,9)	88,0 (83,9-92,2)	77 (72-82)
P90	1.347	28,0 (14,6-41,4)	94,1 (91,1-88,0)	4,7 (2,5-9,1)	0,8 (0,6-0,9)	46,7 (27,2-66,2)	87,6 (83,7-91,6)	84 (80-88)

Percen: percentil; S: sensibilidad; E: especificidad; CPP: cociente de probabilidad positivo; CPN: cociente de probabilidad negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; IC: intervalo de confianza.

4.4. PLAQUETAS

Tabla 29. Test diagnósticos plaquetas.

Percen.	Valor (/mm ³)	S (%) (IC 95%)	E (%) (IC 95%)	CPP (IC 95%)	CPN (IC 95%)	VPP (%) (IC 95%)	VPN (%) (IC 95%)	Validez (%) (IC 95%)
P10	126.500	85,7(76,3-95,1)	8,9 (5,7-12,2)	0,9 (0,8-1,0)	1,6 (0,8-3,2)	15,4 (11,5-19,4)	76,3 (61,5-91,1)	21 (17-26)
P20	169.500	71,4 (59,5-83,4)	18,1 (13,8-22,5)	0,9 (0,7-1,0)	1,6 (1,0-2,5)	14,5 (10,4-18,5)	76,6 (66,5-86,7)	27 (22-31)
P30	209.500	63,5 (50,8-76,2)	28,0 (23,0-33,0)	0,9 (0,7-1,0)	1,3 (0,9-1,9)	14,6 (10,2-19,0)	79,8 (72,0-87,6)	34 (29-39)
P40	259.500	49,2 (36,1-62,3)	37,5 (32,1-43,0)	0,8 (0,6-1,0)	1,3 (1,0-1,8)	13,2 (8,7-17,8)	79,2 (72,5-85,9)	39 (34-44)
P50	314.500	38,1 (25,3-50,9)	48,0 (42,4-53,6)	0,7 (0,5-1,0)	1,3 (1,0-1,6)	12,4 (7,5-17,3)	80,0 (74,1-85,9)	46 (41-51)
P60	374.000	25,4 (13,8-36,9)	57,1 (51,6-62,6)	0,6 (0,4-0,9)	1,3 (1,1-1,6)	10,3 (5,2-15,4)	79,7 (74,3-85,1)	52 (47-57)
P70	456.500	19,0 (8,6-29,5)	68,0 (62,8-73,2)	0,6 (0,3-1,0)	1,2 (1,0-1,4)	10,3 (4,4-16,3)	81,2 (76,4-86,1)	60 (55-65)
P80	525.500	14,3 (4,8-23,7)	79,1 (74,5-83,6)	0,7 (0,4-1,3)	1,1 (1,0-1,2)	11,7 (3,9-19,5)	82,6 (78,3-87,0)	69 (64-73)
P90	660.000	4,8 (0,0-10,8)	89,2 (85,7-92,7)	0,4 (0,1-1,4)	1,1 (1,0-1,1)	7,9 (0,0-17,8)	82,9 (78,8-90,0)	75 (71-80)

Percen: percentil; S: sensibilidad; E: especificidad; CPP: cociente de probabilidad positivo; CPN: cociente de probabilidad negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; IC: intervalo de confianza.

4.5. SOFA

Tabla 30. Test diagn3sticos SOFA.

Percen.	Valor	S (%) (IC 95%)	E (%) (IC 95%)	CPP (IC 95%)	CPN (IC 95%)	VPP (%) (IC 95%)	VPN (%) (IC 95%)	Validez (%) (IC 95%)
P10-P 20	0	95,3 (89,2-100)	23,2 (18,4-27,9)	1,2 (1,1-1,3)	0,2 (0,1-0,6)	19,2 (14,7-27,8)	96,2 (91,3-100)	35 (30-40)
P30-P40	1	82,5 (72,4-92,7)	44,8 (39,3-50,3)	1,5 (1,3-1,7)	0,4 (0,2-0,7)	22,3 (16,8-27,9)	93,0 (88,7-97,3)	51 (46-56)
P50	2	74,6 (63,1-86,1)	55,2 (49,7-60,7)	1,7 (1,4-2,0)	0,5 (0,3-0,7)	24,2 (17,9-30,5)	91,9 (87,8-95,9)	58 (53-63)
P60	3	63,5 (50,8-76,2)	72,9 (67,9-77,8)	2,3 (1,8-3,0)	0,5 (0,4-0,7)	31,0 (22,6-39,4)	91,2 (87,6-94,8)	71 (67-76)
P70	4	50,8 (37,6-63,9)	80,5 (76,0-84,9)	2,6 (1,9-3,6)	0,6 (0,5-0,8)	33,3 (23,4-43,3)	89,5 (85,8-93,2)	76 (71-80)
P80	5	34,9 (22,4-47,5)	86,6 (82,7-90,4)	2,6 (1,7-4,0)	0,7 (0,6-0,9)	33,3 (21,2-45,5)	87,4 (83,6-91,1)	78 (74-82)
P90	7	22,2 (11,2-33,3)	96,9 (94,9-100)	7,3 (3,4-15,7)	0,8 (0,7-0,9)	58,3 (36,5-80,1)	86,6 (83,0-90,3)	85 (81-89)

Percen: percentil; S: sensibilidad; E: especificidad; CPP: cociente de probabilidad positivo; CPN: cociente de probabilidad negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; IC: intervalo de confianza.

Los valores de los CP con una capacidad para obtener una probabilidad postprueba significativamente superior (CPP) o inferior (CPN) a la probabilidad preprueba deben ser ≥ 5 o $\leq 0,2$ ¹¹⁷. Una estimación de esa variación de las probabilidades condicionadas por los CP fue elaborada por McGee¹¹⁸.

Tabla 31. Cambios aproximados de la probabilidad según CP ¹¹⁸			
CPP	Cambio de probabilidad	CPN	Cambio de probabilidad
10	+45	0,1	-45
9	+40	0,2	-30
8	--	0,3	-25
7	--	0,4	-20
6	+35	0,5	-15
5	+30		
4	+25		
3	+20		
2	+25		
1	Sin cambios		

Los valores con CP + ≥ 5 ó CP - $\leq 0,2$ de los diferentes marcadores se muestran en la Tabla 32. Se subraya que sólo los valores extremos proporcionan la posibilidad de que los marcadores estudiados tengan utilidad diagnóstica.

Tabla 32. Cocientes de probabilidad Infección vs SIRS sin infección					
	PCR (mg/L)	PCT (ng/mL)	sTREM-1 (pg/mL)	Plaquetas (/mm ³)	SOFA
CPP ≥ 5	258	8,6	1310	42.500	7,5
CPN $\leq 0,2$	106	0,24	101	699.500	0,5

4.6. COMPARACIÓN DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO

La comparación del rendimiento diagnóstico entre Sepsis y SIRS sin infección de los marcadores en el enfermo gran quemado se realiza mediante la comparación de las áreas bajo la curva ROC. Los intervalos de confianza se solapan entre sí por lo que

no hay ninguna que sea significativa y, por tanto, no se ha encontrado que un marcador tenga una capacidad discriminante superior o inferior a otro.

Tanto la PCR como la PCT y el SOFA tienen un área bajo la curva muy similar, de 0,73, 0,75 y 0,72 respectivamente. El área bajo la curva ROC del sTREM-1 es de 0,69 y de las plaquetas 0,6.

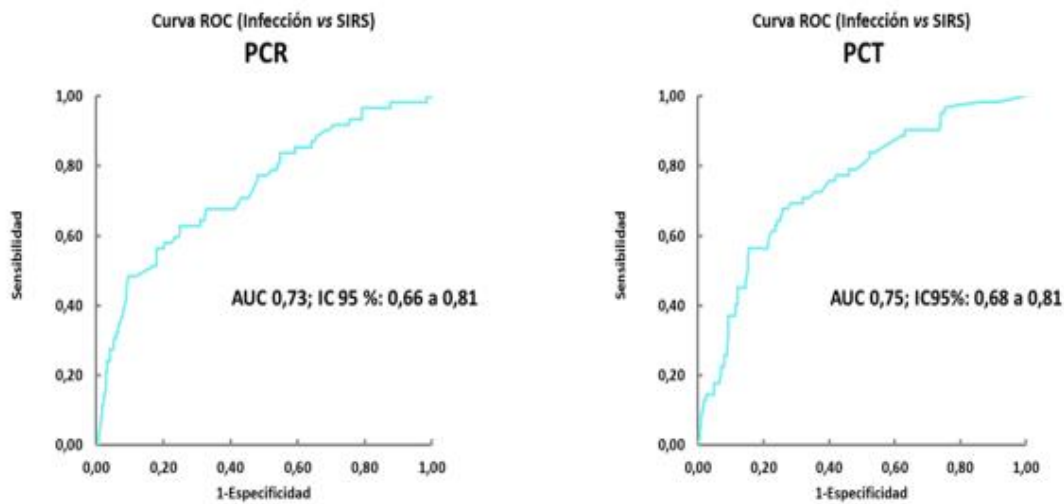


Figura 17. Curvas ROC PCR y PCT (Infección vs SIRS sin infección)

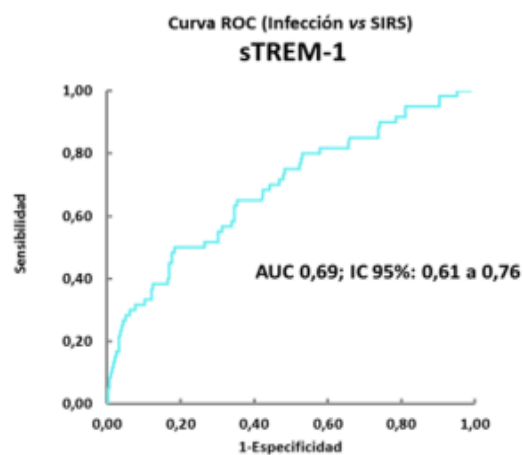


Figura 18. Curva ROC sTREM-1 (Infección vs SIRS sin infección)

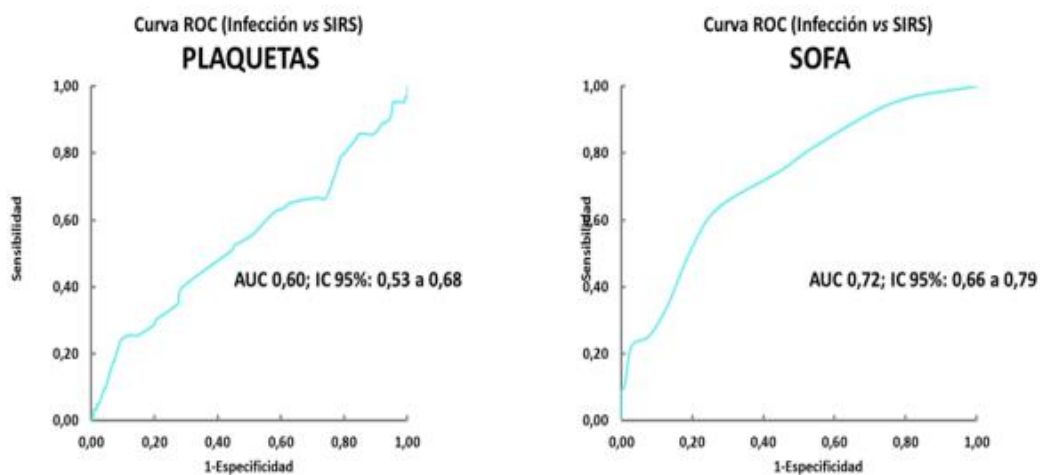


Figura 19. Curvas ROC plaquetas y SOFA (Infección vs SIRS sin infección)

4.7. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se ha explorado el posible rendimiento diagnóstico de la combinación de marcadores mediante análisis multivariante con dos métodos: particiones recursivas y regresión logística. En ambos casos los marcadores que se incluyen en el modelo final son sTREM-1; PCT y SOFA y su capacidad de clasificar adecuadamente es 85 % de los casos.

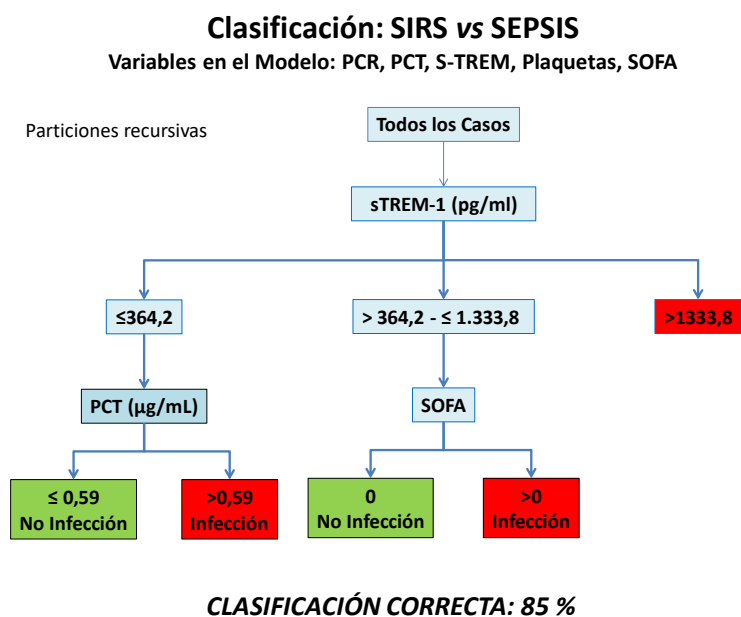


Figura 20. Particiones recursivas Sepsis vs SIRS sin infección.

4.7.1. Regresión logística

Las variables introducidas en el modelo se han considerado como dicotómicas con los valores correspondientes a la mediana.

Tabla 33. Regresión logística			
Marcador	Exp β	IC 95% Exp β	p
SOFA ≥ 1	7,63	1,78 a 32,64	0,006
STREM-1 $\geq 295,0$ pg/mL	2,62	1,16 a 5,91	0,02
PCT $\geq 0,5$ ng/mL	2,80	1,33 a 5,91	0,007

Variables en el modelo (PCR, PCT, sTREM-1, Plaquetas, SOFA, cirugía).

$$\text{Logit} = -4,98 + 1,03 \text{ PCT} + 0,96 \text{ sTREM1} + 2,03 \text{ SOFA}$$

Ajuste Hosmer-Lemeshow. p= 0,84

Tabla 34. Clasificación de Hosmer-Lemeshow				
Intervalos	SIRS		SEPSIS	
	Observado	Esperado	Observado	Esperado
1	31	31,48	1	0,526
2	27	26,52	1	1,48
3	35	33,83	1	2,17
4	43	43,68	8	7,32
5	31	31,37	6	5,63
6	89	89,12	42	41,88

4.7.2. Análisis de sensibilidad

Se ha estudiado el comportamiento de los marcadores como tests diagnósticos en diferentes escenarios: comparando los valores en el caso de Sepsis frente a no infección (SIRS sin infección + No SIRS) y Sepsis frente a SIRS sin infección.

Se observa que los CP de los diferentes marcadores son muy similares en la comparación de los episodios de sepsis con SIRS como en la comparación de Sepsis frente ausencia de infección, con SIRS o sin él (Tabla 35).

Tabla 35. Comparación de los cocientes de probabilidad					
	PCR (mg/L)	PCT (ng/mL)	STREM-1 (pg/mL)	Plaquetas (/mm³)	SOFA
<i>Sepsis vs SIRS sin Infección</i>					
CP ≥ 5	258	8,6	1.310	42.500	7,5
CP ≤ 0,2	106	0,24	101	699.500	<1
<i>Sepsis vs No Infección (SIRS sin Infección+No SIRS)</i>					
CP ≥ 5	255	7,1	1.286	78.500	7
CP ≤ 0,2	140	0,2	98	699.500	1

Tampoco se encuentran diferencias cuando se comparan las áreas bajo la curva ROC en ambas circunstancias (Tabla 36). Se observa que la curva ROC del recuento plaquetario es muy próxima a la diagonal y que pierde su significación estadística al disminuir el tamaño muestral. Cuando se comparan los episodios que ocurren en los enfermos tratados o no con DDS se observa que el valor de las áreas bajo la curva de sTREM-1 en los enfermos tratados con DDS es significativamente inferior al de los enfermos no tratados con DDS. También existen diferencias en las áreas bajo la curva de SOFA en estos subgrupos, siendo superior en el caso de los enfermos tratados con DDS. Estos hallazgos son difíciles de interpretar ya que esos subgrupos identifican diferentes hospitales que pueden tener diferentes prácticas clínicas.

El modelo multivariante de *particiones recursivas* muestra las mismas variables seleccionadas y con coeficientes similares (Figura 21).

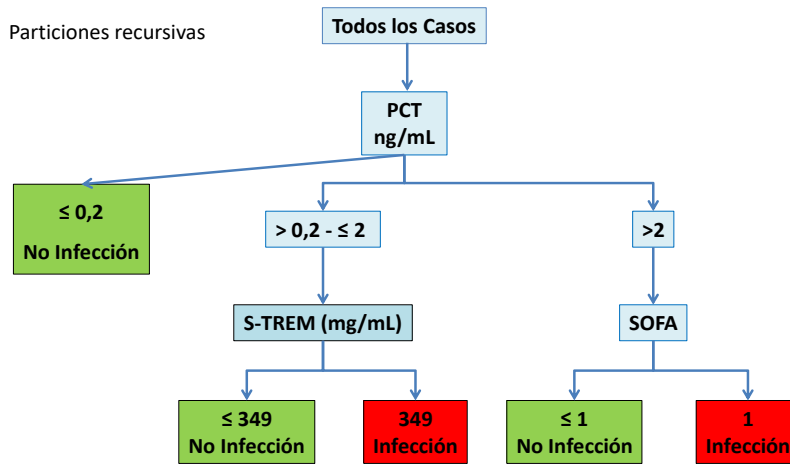
Por tanto, en este estudio los marcadores muestran un comportamiento similar al comparar Sepsis frente a SIRS o frente a No Infección, sin SIRS o sin SIRS.

Tabla 36. Comparación de los valores del área bajo la curva ROC

	PCR	PCT	S-TREM- 1	Plaquetas	SOFA
Sepsis vs SIRS sin infección					
Todos los casos	0,73 (0,66-0,81)	0,75 (0,68-0,81)	0,71 (0,62-0,79)	0,60 (0,53-0,68)	0,72 (0,66-0,79)
Con DDS	0,72 (0,61-0,80)	0,75 (0,67-0,83)	0,60 (0,49-0,71)	0,57 (0,46-0,68)	0,74 (0,64-0,83)
Sin DDS	0,73(0,62-0,85)	0,76 (0,67-0,85)	0,76 (0,65-0,88)	0,56 (0,45-0,67)	0,64 (0,52-0,76)
Sepsis vs No Infección (SIRS sin Infección +No SIRS)					
Todos los casos	0,76 (0,69-0,82)	0,76 (0,70-0,83)	0,71 (0,64-0,79)	0,62 (0,54-0,69)	0,75 (0,68-0,81)
Con DDS	0,73 (0,65-0,82)	0,76 (0,68-0,84)	0,61 (0,50-0,72)	0,59 (0,48-0,69)	0,76 (0,67-0,85)
SIN DDS	0,75 (0,65-0,85)	0,77(0,69-0,87)	0,78 (0,67-0,88)	0,59 (0,48-0,69)	0,68 (0,57-0,79)

Clasificación: Sepsis vs No Infección

Variables en el Modelo: PCR, PCT, S-TREM, Plaquetas, SOFA



CLASIFICACIÓN CORRECTA: 82 %

Figura 21. Particiones recursivas Sepsis vs No infección

4.7.3. Valoración global de procalcitonina

El impacto de este estudio sobre la utilidad de los niveles de PCT para el diagnóstico diferencial entre Sepsis y SIRS sin infección en los enfermos quemados se puede estimar añadiendo los sus resultados a los de los estudios previamente publicados. En la Tabla 37 se muestran los valores de los CP para los puntos de corte definidos en cada estudio, El punto de corte escogido para este estudio ha sido 2 ng/mL, que clasifica adecuadamente el 80% de los enfermos.

Tabla 37. Estimación global de los cocientes de probabilidades de PCT			
	Punto de Corte	CP positivo (IC 95%)	CP negativo (IC 95%)
Bargues (2007)⁸⁶	0,534	3,89 (2,56 a 5,91)	0,65 (0,54 a 0,77)
Lavrentieva (2007)⁸⁷	1,5	3,63 (2,91 a 4,52)	0,24 (0,16 a 0,35)
Barati (2008)⁸⁹	0,5	8,80 (3,28 a 23,63)	0,01 (0,00 a 0,10)
Lavrentieva (2012)⁹⁰	1,5	12,62 (5,40 a 29,53)	0,13 (0,07 a 0,24)
Cakir-Madenci (2014)⁸⁸	0,759	3,54 (2,87 a 4,36)	0,31 (0,249 a 0,39)
Seoane (2014)⁹¹	1,7	10,06(0,58 a 173,47)	0,76 (0,56 a 1,01)
Paratz (2014)⁹²	1,4	1,23 (1,04 a 1,46)	0,58 (0,33 a 1,03)
NVG (2017)	2	0,56 (2,55 a 4,97)	0,52 (0,39 a 0,69)
Global		4,03 (2,31 a 7,04)	0,367 (0,23 a 0,57)

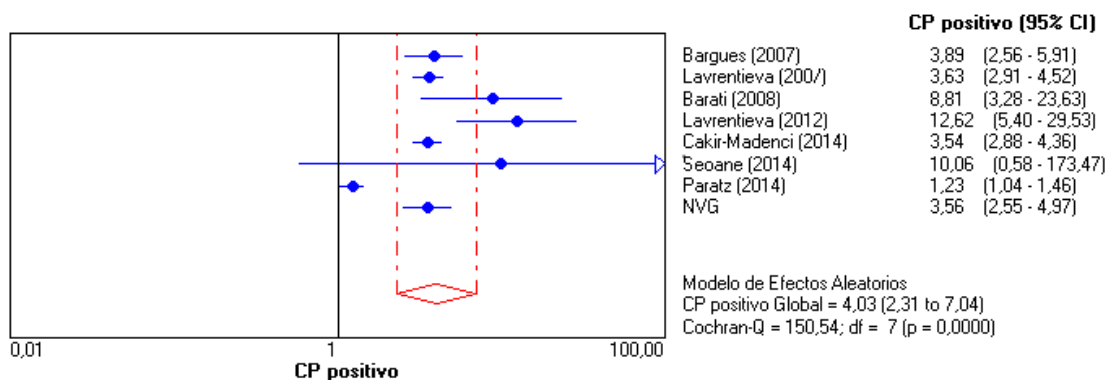


Figura 22. Metaanálisis de los CPP de la procalcitonina.

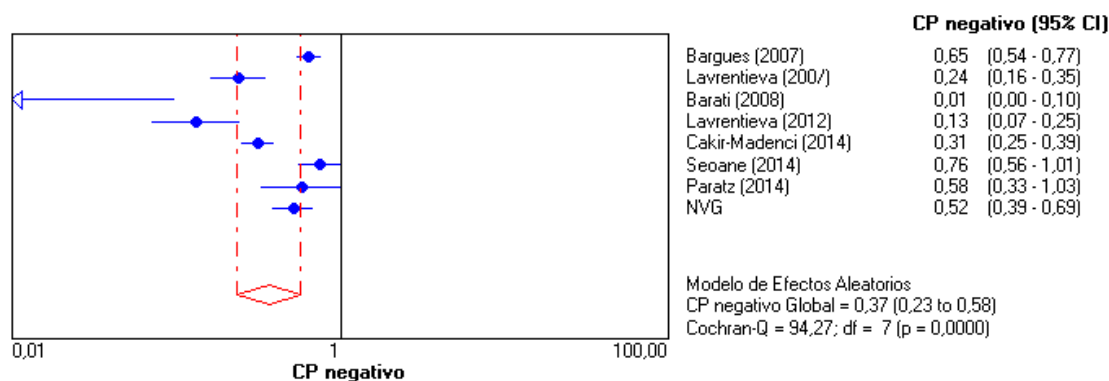


Figura 23. Metaanálisis de los CPN de la procalcitonina.

5. TEST DIAGNÓSTICOS DE LAS VARIACIONES (DELTAS) INFECCIÓN VS SIRS

Se han comparado los valores anteriores al diagnóstico de infección con los de los de la infección con el fin de establecer unos posibles valores de variación que permitieran diferenciar entre tener infección o no tenerla ante la sospecha de padecerla por los signos de SIRS.

Los resultados muestran (Tablas 39 a 43) que, en general, la ausencia de cambio de los valores de los biomarcadores tiene una probabilidad elevada de excluir una infección (CP negativo). De igual modo, ante la sospecha de infección, elevaciones moderadas de los biomarcadores (PCR 102 mg/L, PCT 1,5 ng/ml, sTREM-1 512 pg/ml), favorecen el diagnóstico de infección (CP positivo). Elevaciones moderadas de SOFA (2 a 3 puntos) también tiene capacidad de aumentar la probabilidad preprueba (Tabla 38).

Tabla 38. Cocientes de probabilidad de las variaciones

	Δ PCR (mg/L)	Δ PCT (ng/mL)	Δ sTREM-1 (pg/mL)	Δ Plaquetas (/mm ³)	Δ SOFA
CPP \geq 5	102,5	1,5	512,2	Indet.	2 a 3
CPN \leq 0.2	-13,6	-1,1	30,5	Indet.	Indet.

5.1. PCR

Tabla 39. Test diagn3sticos de las variaciones de PCR

Percen.	Valor (mg/L)	S (%) (IC 95%)	E (%) (IC 95%)	CPP (IC 95%)	CPN (IC 95%)	VPP (%) (IC 95%)	VPN (%) (IC 95%)	Validez (%) (IC 95%)
P10	-38	97,2 (85,8-99,5)	10 (5,2-18,7)	1,08 (1-1,2)	0,27 (0,04-2)	33 (24,8-42,4)	89 (56,5-98)	37 (29-46,5)
P20	-6	86,1 (71,3-93,9)	21,5 (13,9-31,8)	1,1 (0,9-1,3)	0,65 (0,3-1,6)	33 (24,6-43,4)	77 (56,6-90)	42 (33-51)
P30	3,5	80,6 (65-90,2)	36,7 (26,9-47,7)	1,3 (1-1,6)	0,53 (0,3-1,1)	37 (26,9-47,7)	81 (65-90,2)	50 (41,4-59,4)
P40	13	72,2 (56- 84,2)	45,5 (35-56,5)	1,3 (1-1,8)	0,61 (0,3-1,1)	38 (27,2-49,5)	78 (64,4-87,7)	54 (44,8-62,7)
P50	31	66,7 (50,3-79,8)	58,2 (47,2-68,5)	1,6 (1,1-2,3)	0,57 (0,3-0,95)	42 (30,2-55)	79 (67,2-87,7)	61 (51,7-69,3)
P60	43,3	58,3 (42,2-72,9)	68,3 (57,5-77,6)	1,8 (1,2-2,8)	0,61 (0,4-0,94)	46 (32,2-59,8)	78 (67,2-86,4)	65 (56-73,3)
P70	66,5	52,8 (37-68)	81 (71-88)	2,8 (1,6-4,8)	0,58 (0,4-0,85)	56 (39,5-71,1)	79 (87,4-94,5)	72 (69-78)
P80	82	38,9 (24,8-55,1)	87,3 (78,2-93)	3 (1,5-6,2)	0,7 (0,5-0,95)	58 (38,8-75,5)	76 (66,1-83,5)	72 (63,4-79,5)
P90	135,5	22,2 (11,7 -38)	96,2 (89,4-98,7)	5,85 (1,6-21)	0,81 (0,6-1)	73 (43,4-90,3)	73 (63,8-80,7)	73 (64,3-80,3)

Percen: percentil; S: sensibilidad; E: especificidad; CPP: cociente de probabilidad positivo; CPN: cociente de probabilidad negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; IC: intervalo de confianza.

5.2. PCT

Tabla 40. Test diagnósticos de las variaciones de PCT

Percen.	Valor (ng/mL)	S (%) (IC 95%)	E (%) (IC 95%)	CPP (IC 95%)	CPN (IC 95%)	VPP (%) (IC 95%)	VPN (%) (IC 95%)	Validez (%) (IC 95%)
P10	0,09	91,4 (77,6-97)	16,4 (9,3-25,6)	1,1 (0,9-1,2)	0,5 (0,2-1,8)	34 (24,7-43,2)	81 (54,8-93)	40 (31-49)
P20	0	71,4 (55-83,7)	40,8 (30,4-53)	1,2 (0,7-1,3)	0,7 (0,4-1,3)	36 (25,5-47,4)	76 (60,7-86,2)	50 (41,3-59,6)
P30	0,03	71,4 (54,9-83,7)	43,4 (32,9-54,6)	1,3 (0,7-1,4)	0,7 (0,4-1,2)	37 (26,3-48,6)	77 (62,3-86,8)	52 (43-61,3)
P40	0,25	65,7 (49,2-79,2)	69,7 (58,7-78,9)	2,2 (1,4-3,3)	0,5 (0,3-0,8)	50 (36-64)	82 (70,4-89)	68 (59,3-76,4)
P50	0,6	51,4 (35,6-67)	85,5 (76-91,7)	3,5 (1,8-6,7)	0,6 (0,4-0,8)	62 (44-67,3)	79 (69,3-86,6)	75 (66-82)
P60	0,95	42,8 (28-59)	90,8 (82,2-95,5)	4,6 (2,1-10,4)	0,6 (0,5-0,8)	68 (47,3-83,6)	78 (67,8-85)	76 (67-82,7)
P70	2,1	28,5 (16,3-45,1)	94,7 (87,2-98)	5,4 (1,8-16)	0,7 (0,6-0,9)	71 (45,4-88,3)	74 (64,7-82)	74 (65-81)
P80	4,5	22,8 (12-39)	96 (89-98,6)	5,8 (2,3-4,7)	0,8 (1,6-20,5)	73 (43,4-90,3)	73 (63,6-80,7)	73 (64-80,4)
P90	15,6	8,5 (3-22,4)	100 (95,2-100)	Indet.	0,9 (0,8-1)	100 (43,8-100)	70 (61,2-78,2)	71 (62-78,8)

Percen: percentil; S: sensibilidad; E: especificidad; CPP: cociente de probabilidad positivo; CPN: cociente de probabilidad negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negative; IC: intervalo de confianza.

5.3. sTREM-1

Tabla 41. Test diagnósticos de las variaciones de sTREM-1

Percen.	Valor (pg/mL)	S (%) (IC 95%)	E (%) (IC 95%)	CPP (IC 95%)	CPN (IC 95%)	VPP (%) (IC 95%)	VPN (%) (IC 95%)	Validez (%) (IC 95%)
P10	30,5	91 (76,4-97)	44,2 (31,6-57,7)	1,6 (1,2-2,1)	0,2 (0,1-0,6)	51 (38,4-63,2)	88 (71-96)	62 (51,7-77,2)
P20	59,6	81,8 (65,6-91,4)	48 (35,1-61,3)	1,6 (1,2-2,1)	0,4 (0,2-0,8)	50 (37,1-63)	81 (63,7-90,8)	61 (50,5-70,8)
P30	128	69,6 (52,7-82,6)	69,2 (55,7-80,1)	2,3 (1,4-3,6)	0,4 (0,2-0,8)	59 (43,4-73)	78 (64,4-87,7)	69 (59-78,2)
P40	183,9	60,6 (43,7-75,3)	77 (63,9-86,3)	2,6 (1,5-4,6)	0,5 (0,3-0,8)	63 (45,3-77)	75 (62,4-85)	71 (60,2-79,2)
P50	262,4	51,5 (35,2-67,5)	86,5 (74,7-93,3)	3,8 (1,8-8,2)	0,6 (0,4-0,8)	71 (50,8-85)	74 (61,6-83,2)	73 (62,7-81,2)
P60	424,2	39,4 (24,7-56,3)	88,5 (70-94,6)	3,4 (1,4-8)	0,7 (0,5-0,9)	68 (46-84,6)	70 (57,8-79,4)	69 (59-78,2)
P70	479,5	30,3 (17,4-47,3)	92,3 (81,8-97)	4,0 (1,3-11,5)	0,8 (0,6-1)	71 (45,4-88,3)	68 (56-77,3)	68 (57,7-77,2)
P80	709,3	18,2 (8,6-34,4)	100 (93-100)	Indet.	0,8 (0,7-1)	100 (61-100)	66 (54,8-75,3)	68 (57,7-77,2)
P90	1250	9 (3-23,6)	100 (93,1-100)	Indet.	0,9 (0,8-1)	100 (43,8-100)	63 (52,6-73)	65 (54-74)

Percen: percentil; S: sensibilidad; E: especificidad; CPP: cociente de probabilidad positivo; CPN: cociente de probabilidad negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; IC: intervalo de confianza.

5.4. PLAQUETAS

Tabla 42. Test diagn3sticos de las variaciones de plaquetas

Percen.	Valor (/mm3)	S (%) (IC 95%)	E (%) (IC 95%)	CPP (IC 95%)	CPN (IC 95%)	VPP (%) (IC 95%)	VPN (%) (IC 95%)	Validez (%) (IC 95%)
P10	-3.400	92 (78,7-97,2)	5,2 (2-12,6)	1 (0,9-1,1)	1,6 (0,4-6,4)	32 (23,7-41)	57 (25-84,2)	33 (25,3-42,4)
P20	31.000	81,1 (65,8-90)	7,8 (3,6-16)	0,9 (0,7-1)	2,4 (0,9-6,2)	30 (21,7-39,2)	46 (23,2-71)	32 (23,8-40,6)
P30	87.000	70,2 (54,2-82,5)	14,3(8,2-23,8)	0,8 (0,65-1,3)	2,1 (1-4,2)	28 (20-38,2)	50 (30,7-69,3)	32 (24,6-41,5)
P40	122.500	59,5 (43,5-73,7)	24,6 (16,4-35,4)	0,8 (0,6-1)	1,6 (1-2,8)	28 (19-38)	56 (39,5-71,1)	36 (27,7-45)
P50	138.500	51,3 (35,9-66,6)	37,6 (27,7-48,8)	0,8 (0,6-1,2)	1,3 (0,8-2,3)	28 (19-40)	62 (47,4-74,2)	42 (33,4-51,3)
P60	160.500	40,5 (26,3-56,5)	46,7 (36-57,8)	0,8 (0,5-1,2)	1,3 (0,9-1,9)	27 (17-39,6)	62 (49,2-73,4)	45 (35,9-53,9)
P70	225.500	29,7 (17,5-45,8)	66,2 (51-75,8)	0,8 (0,5-1,6)	1,1 (0,8-1,5)	30 (17,5-45,8)	66 (55-75,8)	54 (45,2-63,2)
P80	350.000	19 (9,5-34,2)	87 (77,7-92,8)	1,5 (0,6-3,5)	0,9 (0,7-1,2)	41 (21,6-64)	69 (59,3-77,4)	65 (55,8-73)
P90	421.500	8,1 (2,8-21,3)	92,2 (84-96,4)	1 (0,3-3,9)	1 (0,8-1,2)	33 (12-64,6)	68 (58,2-75,8)	65 (55,8-73)

Percen: percentil; S: sensibilidad; E: especificidad; CPP: cociente de probabilidad positivo; CPN: cociente de probabilidad negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; IC: intervalo de confianza.

5.5. SOFA

Tabla 43. Test diagnósticos de las variaciones de SOFA

Percen.	Valor	S (%) (IC 95%)	E (%) (IC 95%)	CPP (IC 95%)	CPN (IC 95%)	VPP (%) (IC 95%)	VPN (%) (IC 95%)	Validez (%) (IC 95%)
P10	-1,5	94,7 (82,7-98,5)	1,3 (0,2-6,7)	0,9 (0,9-1)	4,2 (0,5-34,8)	31 (23,5-40,3)	33 (6-79,2)	31 (23,7-40,2)
P20-P30	0,5	63,2 (47,3-76,6)	56,2 (45,3-66,6)	1,4 (1-2)	0,7 (0,4-1)	41 (29-53,4)	76 (64-85,3)	58 (49,5-67)
P40	1,5	58 (42,2-72)	76,2 (66-84,2)	2,4 (1,5-3,9)	0,5 (0,4-0,8)	54 (38,7-67,9)	79 (69-86,8)	70 (61,6-77,8)
P50	2,5	44,7 (30-60,3)	91,2 (83-95,7)	5,1 (2,3-11,3)	0,6 (0,4-0,8)	71 (50,8-85)	78 (68,2-94,9)	76 (67,8-83)
P60-P70	3,5	29 (17-44,8)	96,2 (89,5-98,7)	7,7 (2,3-26)	0,7 (0,6-0,9)	79 (52,4-92,4)	74 (65-81,5)	75 (66-81,6)
P80	5,5	13 (5,8-27,3)	100 (95,4-100)	Indet.	0,9 (0,8-1)	100 (56,6-100)	71 (62-78,4)	72 (63,3-79,3)
P90	6,5	2,6 (0,5-13,5)	100 (95,4-100)	Indet.	1 (0,9-1)	100 (20,7-100)	68 (59,5-76)	69 (59,8-76,3)

Percen: percentil; S: sensibilidad; E: especificidad; CPP: cociente de probabilidad positivo; CPN: cociente de probabilidad negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; IC: intervalo de confianza.

5.6. COMPARACIÓN DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO

En la Tabla 44 se muestra el área bajo la curva de ROC de las variaciones de cada biomarcador y SOFA. Se puede observar que el área bajo la curva del Δ sTREM-1 es significativamente superior a las de Δ PCR (AUROC 0,69) y Δ PCT (AUROC 0,681). En las Figuras se muestran las curvas ROC de cada uno de los biomarcadores excluyendo los siete primeros días.

Tabla 44. Área bajo la curva ROC de las variaciones.

	Δ PCR	Δ PCT	Δ sTREM- 1	Δ Plaquetas	Δ SOFA
Global (IC 95%)	0,69 (0,58-0,80)	0,68 (0,57-0,797)	0,78 (0,69-0,88)	0,58 (0,42-0,73)	0,67 (0,55-0,79)

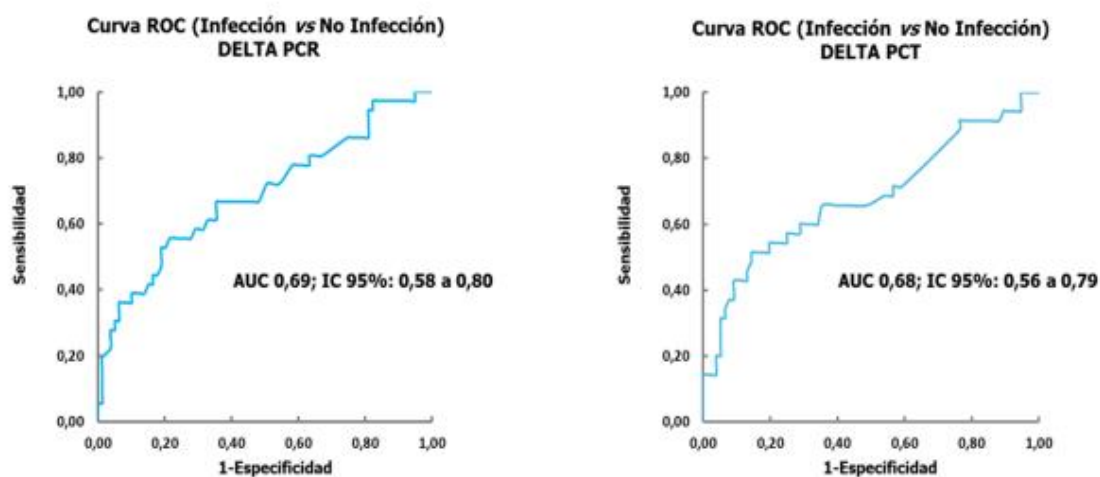


Figura 24. Curvas ROC de las variaciones de PCR y PCT.

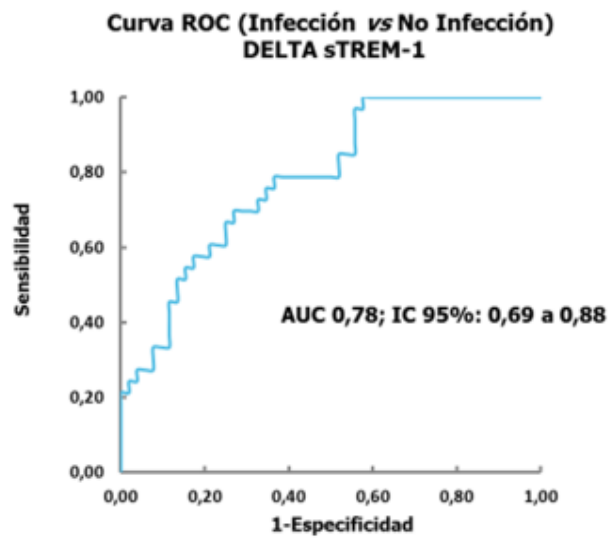


Figura 25. Curva ROC de las variaciones de sTREM-1.

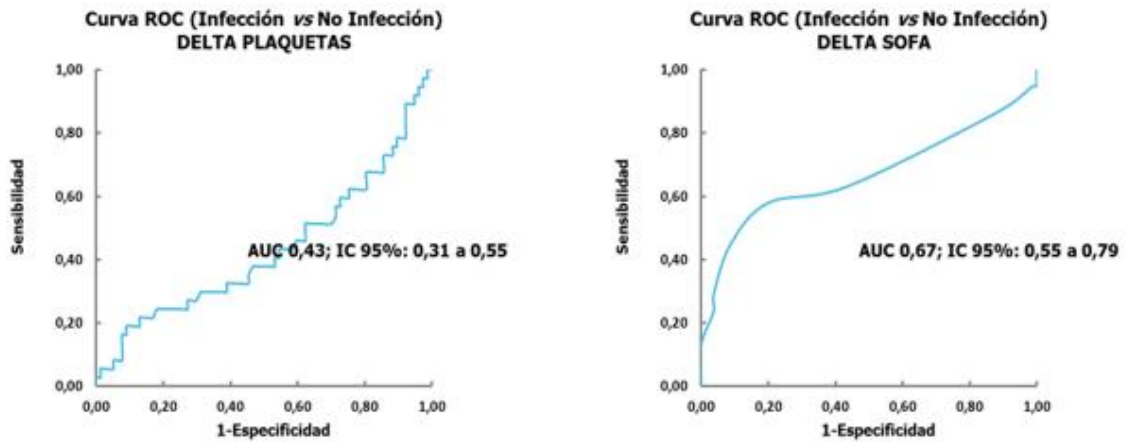


Figura 26. Curvas ROC de las variaciones de plaquetas y SOFA.

DISCUSIÓN

El uso de marcadores biológicos para diferenciar entre la inflamación sin infección (SIRS) o con infección se ha justificado por la necesidad de iniciar el tratamiento antibiótico en los enfermos que cumplen criterios de SIRS⁷⁰. Se asume que los criterios de sepsis desarrollados en las diferentes Conferencias de Consenso^{16, 17, 18} basadas en criterios clínicos no permiten diferenciar ambas situaciones. A esa dificultad se añade las limitaciones diagnósticas que presenta el diagnóstico de infecciones en los enfermos críticos con un uso elevado de dispositivos invasivos, intubación traqueal, catéteres intravasculares, catéteres intravesicales. En estos enfermos el diagnóstico de neumonía sigue siendo dependiendo en gran medida de la interpretación de los signos y de los resultados de los cultivos microbiológicos que hagan los médicos que tratan a los enfermos³⁴.

Una vez comenzado el tratamiento antibiótico se ha sugerido que se debe desescalar el tratamiento antibiótico, retirándolo cuando no se haya confirmado la infección o acortándolo cuando los signos de inflamación desciendan. También se ha recomendado escalar, aumentando el espectro de la cobertura antibiótica cuando persisten los signos de inflamación o haya un deterioro multiorgánico. La dificultad de la desescalación del tratamiento antibiótico ha sido estudiada en la práctica clínica y es escasa. Álvarez-Lerma et al. comunicó que en 6 UCIs españolas el porcentaje de tratamiento desescalados fue del 23%¹²⁰.

Se trata de un *estudio prospectivo, multicéntrico, pragmático, con evaluación "ciega" de los desenlaces y del resultado de las determinaciones de sTREM-1 que tiene como objetivo valorar la capacidad diagnóstica del sTREM-1 en el diagnóstico diferencial de sepsis y SIRS sin inflamación en una población de enfermos quemados graves.*

Según nuestro conocimiento es el **primer estudio** que valora este biomarcador en los enfermos quemados. Asimismo, se ha estimado el valor diagnóstico de otros biomarcadores previamente estudiados en otros estudios, PCR y PCT, y el recuento plaquetario y el valor del SOFA. También en este estudio **se estima por primera vez el valor de la variación (Δ) de los marcadores** para diferenciar entre sepsis y SIRS sin infección entre el período previo a presentar signos de SIRS y el periodo en que los desarrolla.

1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

La población de estudio es representativa de los enfermos quemados graves^{121, 122, 123} compuesta mayoritariamente por varones, con una edad media de 46,4. El **mecanismo lesional más habitual** es la quemadura por llama seguida por la quemadura eléctrica^{36, 121, 122, 123}, y la menos habitual, la quemadura química. La media de STQ es de un 35,8% y la media de SQP 24,6%. En los estudios consultados de grandes quemados en España la media de STQ está en torno al 40%^{121, 122}.

Se diagnosticó **síndrome de inhalación** en el 49,6% de los casos y el 73% de los pacientes requirió ventilación mecánica invasiva, con una duración media de 16,3 días. En otros registros el porcentaje pacientes con síndrome de inhalación oscila entre 3% y 43%^{121, 122, 124-126}. Esta disparidad se debe a la variabilidad existente en el diagnóstico de síndrome de inhalación. Dicho diagnóstico puede realizarse basándose en datos del mecanismo de producción (generación de humo en entorno cerrado, existencia de combustibles relacionados con el síndrome de inhalación, bajo nivel de conciencia), de la exploración física (quemadura facial, vibras, pestañas y/o cejas chamuscadas, disnea, estridor, esputo carbonáceo), de las pruebas de imagen (infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax) o en los hallazgos de la fibrobroncoscopia, el método más fiable para el diagnóstico de inhalación^{127, 128}. Con respecto al porcentaje de pacientes que necesitaron **ventilación mecánica**, es similar al registrado por otros grupos^{112, 122}.

La **mortalidad esperada** calculada con el Baux score revisado¹¹³ fue similar en las cuatro unidades lo que refuerza el hecho de que las **poblaciones son similares**. Tres hospitales tuvieron una mortalidad dentro de los intervalos de confianza de la mortalidad esperada y un hospital tuvo una mortalidad muy elevada por encima de la esperada, lo que a nuestro juicio permite deducir que las prácticas clínicas entre las Unidades no son homogéneas. Para enfatizar las diferencias en las prácticas clínicas, el análisis de las infecciones demuestra que la frecuencia de toma de muestras para cultivos microbiológicos es muy diferente entre las unidades, incluso excluyendo las tomas de muestras de la superficie de la quemadura que en las dos unidades que utilizan rutinariamente DDS se considera que deben hacerse

con una frecuencia determinada para vigilar la flora colonizante presente en el enfermo y su patrón de sensibilidad/resistencia antibiótica⁵⁰.

Tanto el tamaño muestral como el período de estudio, especialmente en tres de los hospitales participantes, son limitados por lo que sería necesario ampliar el número de pacientes incluidos en un período mayor para confirmar estos resultados, junto con un análisis exhaustivo de las complicaciones y de otros aspectos del manejo de estos pacientes.

Por tanto, la población estudiada es representativa de la población objeto del estudio y la variabilidad de la práctica clínica también representa diferentes aproximaciones al tratamiento del enfermo quemado

2. ANÁLISIS Y VALOR DIAGNÓSTICO DE LOS BIOMARCADORES

Al realizar un análisis del *pool* de todas las muestras obtenidas, los resultados obtenidos a nivel global tienen más interés en el aspecto biológico. Se confirma la situación de inflamación persistente de este tipo de enfermos.

En función del uso de DDS se observa que los pacientes que la reciben presentan valores significativamente más bajos de PCR, sTREM-1 y SOFA y significativamente superiores de plaquetas y temperatura. Aunque no se alcance la significación estadística, también son inferiores los valores de PCT. La DDS puede tener un papel modulador sobre la respuesta inflamatoria inducida por la quemadura y mejora la disfunción de órganos como se ha visto en otros estudios^{11, 12, 14, 50}.

En los pacientes no supervivientes existe una elevación significativa de todos los marcadores, así como una disminución de plaquetas y temperatura. Es decir, son pacientes que presentan una mayor respuesta inflamatoria y disfunción multiorgánica (lo que incluye una disminución del recuento plaquetario) junto con menor temperatura (tendencia a la hipotermia). En el artículo de Lavrentieva et al en el que se analizan distintos biomarcadores en pacientes quemados sépticos⁸⁷, los niveles de PCT se mantienen persistentemente elevados en no supervivientes. En el estudio de López-Rodríguez¹², el SOFA de los no supervivientes es significativamente superior al de los supervivientes.

En conjunto los marcadores estudiados sólo ofrecen una capacidad de incrementar o disminuir la probabilidad de sepsis frente a SIRS o frente a SIRS más No SIRS en los valores extremos.

Hemos aceptado valores de CP positivos o negativos con una capacidad moderada de modificar la probabilidad preprueba¹¹⁸, de $CP \geq 5$ ó $\leq 0,2$ cuya representación gráfica se presenta en el nomograma de Fagan¹²⁹.

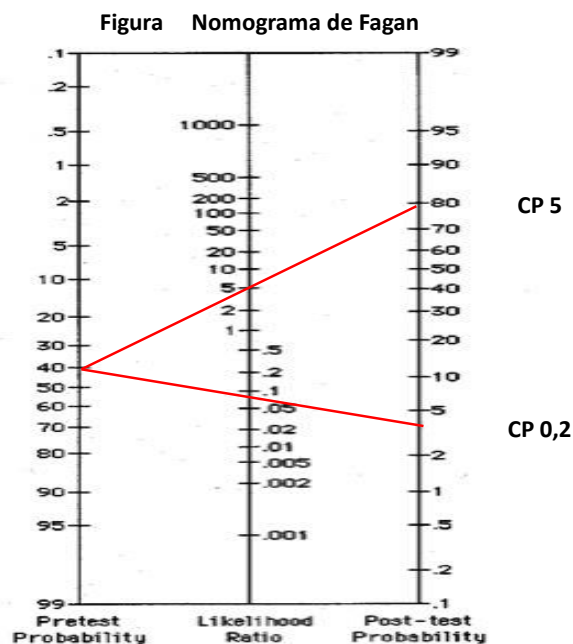


Figura 27. Nomograma de Fagan

Los valores correspondientes al CP positivo ≥ 5 son notablemente más elevados de los publicados para el biomarcador más estudiado PCT (8,6 ng/ml). La trombocitopenia correspondiente al diagnóstico de sepsis es marcada $42.500/mm^3$ y el SOFA elevado a unos niveles indicativos de fracaso vascular. Los CP negativo $\leq 0,2$ son similares a los descritos previamente con esos biomarcadores, ausencia de fracaso orgánico y trombocitopenia >650.000 . Se han proporcionado las estimaciones por deciles con el fin de que se valore el valor proporcionado en el laboratorio con sus CP.

Las curvas ROC muestran que la capacidad discriminativa de los parámetros estimados es similar en todo el espectro de los enfermos estudiados.

Los análisis multivariantes muestran que los marcadores asociados con el diagnóstico diferencial entre sepsis y SIRS son PCT, sTREM-1 y SOFA. Su capacidad de predicción es del 85%.

El análisis de los parámetros en función del tipo de infección muestra que el diagnóstico de infección del tracto urinario es la que tiene una menor repercusión a nivel analítico lo que se corresponde con la percepción de los clínicos que tratan

estos enfermos. Posiblemente también influya que en ocasiones se diagnostique infección donde solo existe colonización del tracto urinario. Entre bacteriemia, neumonía e infección de la quemadura encontramos pocas diferencias, lo que favorece la presunción de que estas infecciones han sido diagnosticadas con criterios homogéneos.

Los hallazgos de este estudio son congruentes con los encontrados en otros estudios del sTREM-1 en enfermo críticos, no quemados. Así Gibot et al tras su artículo inicial⁷⁰ con un valor de área bajo la curva de 0,97 (0,94 a 1,00), en un artículo posterior⁷⁹ encontró un valor de área bajo la curva en los enfermos críticos con sospecha de sepsis de 0.73 (0,66 a 0,78), proponiendo un valor de *cut-off* de 755 pg/ml, notablemente inferior al que proporciona nuestro modelo de particiones recursivas (1.388 pg/ml). Latour-Pérez et al encuentran en los enfermos críticos valores de área bajo la curva de 0,62 (0,51 a 0,72) y propone un *cut-off* de 463.2 pg/mL⁷². Las razones de las discrepancias son difíciles de establecer, posiblemente el enfermo con sospecha de sepsis presenta una amplia variabilidad en su momento de diagnóstico, tales como la gravedad, momento de evolución, etc. También la heterogeneidad de los resultados puede estar condicionada por la calidad de los estudios.

Existen estudios sobre la utilidad de las determinaciones de PCT en el diagnóstico diferencial de SIRS y sepsis en los enfermos quemados por lo que los resultados de este estudio se pueden comparar con los ya publicados. También se puede estimar el valor global mediante la suma metaanalítica de los resultados de todos los estudios incluidos.

Tal como mostramos en el metaanálisis de los estudios de calidad más elevada, incluyendo el presente estudio, los resultados muestran una amplia variabilidad en la selección de *cut-off* y una heterogeneidad muy elevada en los resultados obtenidos con la PCT. Es posible que también exista un sesgo de publicación⁹⁴. Actualmente no se puede afirmar que la PCT es un biomarcador que permita establecer la diferencia entre sepsis y SIRS sin infección. Es razonable pensar que las mismas causas responsables de la variabilidad y heterogeneidad del sTREM-1 en el enfermo crítico sean aplicables a la PCT en el enfermo quemado.

Además de los valores absolutos de los marcadores también se ha explorado la utilidad diagnóstica de las *variaciones de los valores antes de la sospecha del episodio* y en el diagnóstico de sepsis o SIRS. Al igual que con los valores absolutos, los CP aceptables para variar la probabilidad preprueba son los extremos. La ausencia de modificación de los valores de los parámetros analizados reduce la prolijidad de sepsis y las variaciones moderadas de PCT (1,5 ng/ml) o SOFA (2 a 3 puntos) favorecen el diagnóstico

3. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

El marco conceptual en el que se pretende valorar el valor de los biomarcadores en la sepsis es doble:

- El diagnóstico diferencial entre sepsis y SIRS para iniciar y/o retirar un tratamiento ya iniciado ante la sospecha de infección
- La utilidad para escalar/desescalar y reducir la duración de los tratamientos antibióticos.

Este estudio se encuentra en el primer supuesto.

Existe evidencia de que los criterios clínicos para diferenciar sepsis de SIRS en los enfermos críticos y más específicamente en los enfermos quemados graves son insuficientes. Con el fin de mejorar las definiciones se han desarrollado tres conferencias de consenso en enfermos críticos^{16, 17, 18} y una en enfermos quemados³, que no has sido validadas adecuadamente. Recientemente Hogan et al han validado el valor de las definiciones de sepsis en 90 enfermos quemados con sospecha de sepsis bacteriemia³⁴. Ninguno de los factores sugeridos en la edición de la ABA³ resultó significativo en la regresión logística.

Se ha sugerido que el uso de los biomarcadores, PCR, PCT, IL-6 etc. podrían ser útiles para afirmar o negar el diagnóstico de sepsis. Los estudios realizados han mostrado una amplia variabilidad y tomados conjuntamente carecen de la calidad suficiente para favorecer o no el diagnóstico de sepsis con una ganancia sustancial.

Bajo el punto de vista clínico se pretende reducir el uso de antibióticos bien para retirarlos si no se demostrar una infección o bien para iniciarlos una vez conocido si existe o no infección, salvo en el caso de shock séptico⁴³ cuando el retraso, medido en horas, en la administración de antibióticos apropiados aumentaba la mortalidad.

El desescalamiento, retirar el tratamiento antibiótico o ajustarlo a la sensibilidad de los microorganismos aislados es una práctica poco habitual. Álvarez-Lerma et al¹²⁰ en un estudio en seis Unidades observó que solo en el 23 % de las neumonías en los enfermos críticos se hizo desescalamiento. En una revisión sistemática posterior de nuevo se pone en evidencia de que los programas de *stewardship* antibiótico, que incluyen desescalamiento, son todavía insuficientes para sacar conclusiones¹³⁰.

En la última revisión de la *Surviving sepsis campaign*¹⁵ se recomienda el uso inmediato de antibióticos en presencia de los criterios clínicos de sepsis, basados en *best practice statements*. Esta práctica ha sido considerada en algunos estudios como inadecuada porque induce un mayor consumo de antibióticos, puede favorecer la aparición de patología asociada a *Clostridium perfringens*¹³¹ o puede no tener un impacto positivo en los desenlaces de los enfermos⁴⁵. No obstante, la retirada del tratamiento antibiótico sin infección bacteriana o fúngica demostrada no es una práctica extendida. De hecho, en el presente estudio los enfermos de dos unidades participantes reciben tratamiento antibiótico el 80 % de los días de su estancia.

Investigar para disponer de un instrumento que permita mejorar la práctica clínica en los enfermos quemados graves con persistencia de una situación inflamatoria es pertinente. En el momento actual no parece adecuado proponer la investigación de la eficacia y seguridad de prácticas clínicas para guiar el inicio o la retirada del tratamiento antibiótico en los enfermos quemados graves basados en los biomarcadores disponibles, que sería la investigación necesaria¹³² en el caso de disponer de marcadores con capacidad de discriminar adecuadamente entre sepsis y SIRS sin infección.

4. IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

Es necesario continuar con la investigación de nuevos biomarcadores que puedan mejorar las características y valores de los ya conocidos y estudiados. Existen nuevos biomarcadores que se están estudiando en pacientes críticos como la proadrenomedulina, que aún no ha sido analizada en quemados.

Probablemente el futuro de la investigación en este aspecto pase por el hallazgo de nuevos microRNA (miRNA). Los miRNA son un grupo de secuencias largas de ácido ribonucleico (RNA) de una sola cadena compuesta por 18 a 25

nucleótidos, que regulan la expresión génica post-transcripcional¹³³. se encuentran en suero o plasma, y sus niveles son estables y reproducibles. Se ha demostrado que la alteración en los niveles de expresión de algunos miRNAs puede ser utilizada como biomarcador de detección de diversas enfermedades, incluida la sepsis¹³⁴. Se han propuesto como marcadores sustitutivos que podrían ser útiles en los siguientes aspectos: diferenciar entre inflamación estéril y sepsis, diagnóstico de sepsis, influencia en la respuesta farmacológica en la sepsis y, además, pueden tener una utilidad pronóstica potencial. Por ejemplo, el miR-150, el miR-223 y el miR-146a han demostrado ser biomarcadores de sepsis, todos ellos relacionados con respuestas inflamatorias^{135, 136}. También se ha demostrado que un aumento en el miR-4772-5 humano-específico tiene el potencial para discriminar inflamación estéril e infectada. Cuando se este aumento se combinó con la reducción de los niveles de miR-150, el área bajo la curva fue 0,89 con una especificidad de 92,9% y una sensibilidad de 81,8% para el diagnóstico de sepsis^{134, 137}. Será necesario definir las vías inflamatorias e infecciosas que regulan los miRNAs, la vida media de miRNAs específicos y la utilidad de mediciones repetidas para mejorar la precisión diagnóstica y la utilidad clínica. El impacto clínico más probable será por su capacidad para diagnosticar la respuesta inflamatoria secundaria a infección, convirtiéndose en marcadores de triaje para mejorar el manejo temprano^{134, 137}.

5. DEBILIDADES

Este estudio presenta ciertas limitaciones que es necesario mencionar. En primer lugar, el tamaño muestral finalmente ha resultado limitado, especialmente por el reducido número de infecciones que se han registrado. El reclutamiento de pacientes se dio por finalizado por necesidades operativas antes de haber podido alcanzar el número calculado en un principio (aunque se logró incluir un número muy próximo de pacientes al que se había establecido).

Por otra parte, las infecciones documentadas en la población de pacientes estudiada también han sido relativamente escasas, por lo que el tamaño muestral de alguno de los grupos de estudio no ha permitido alcanzar la potencia estadística necesaria. Se han incluido en el estudio las infecciones que cumplían los criterios determinados por la American Burn Association, descartando episodios que, aunque

diagnosticados y tratados como tal, podían dar lugar a una interpretación dudosa. Este problema, que es la base en la que se sustentan todos los estudios de biomarcadores realizados en pacientes críticos, se produce debido a que los *gold standard* para el diagnóstico de infección (especialmente neumonía e infección de la quemadura) pueden ser borrosos o dependientes de interpretaciones subjetivas. Además, como se ha mencionado previamente se observa que la infección urinaria produce un escaso impacto clínico y analítico.

El hecho de tratarse de un estudio multicéntrico puede ser en parte una debilidad debido a la variabilidad observada en la práctica clínica. Al no tratarse del objetivo del estudio no se han recogido datos sobre otros aspectos del manejo del paciente quemado como volumen de fluidos empleados en la resucitación, objetivos que puedan guiar dicha resucitación (diuresis horaria, tensión arterial, reducción de los niveles de lactato), etc. Tampoco se han registrado otras complicaciones que pueden desarrollar estos pacientes además de las infecciones y que pueden asociarse con una elevada mortalidad, como son el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y el fracaso renal. Podría existir un sesgo potencial derivado de las peculiaridades en las características demográficas y la gravedad de los pacientes incluidos. El sesgo de espectro es un fenómeno en el que la realización de una prueba diagnóstica (en este caso, la utilidad de los valores de diferentes biomarcadores) puede variar en diferentes contextos clínicos porque cada situación tiene una mezcla diferente de pacientes.

6. FORTALEZAS

Se trata de uno de los estudios sobre biomarcadores en enfermos grandes quemados con mayor número de pacientes incluidos. Con respecto al sTREM-1 como ya se ha visto previamente, los estudios realizados son de escasa calidad metodológica, hecho que hemos tratado de subsanar con el diseño y realización de este estudio. Al tratarse de un estudio multicéntrico además se aumenta la validez externa.

Por otra parte, las determinaciones del principal biomarcador a estudio, el sTREM-1, se han realizado en un solo centro y por una sola investigadora lo que aumenta la precisión de las determinaciones bioquímicas. Las determinaciones del

resto de biomarcadores son frecuentes en el tiempo y no se emplea una sola determinación para el análisis.

Hemos tratado de seguir unas definiciones objetivas y estrictas tanto de infección como de los diferentes tipos de infección, lo que nos ha permitido establecer grupos bien definidos y rigurosos de pacientes.

A diferencia de otros estudios, se ha realizado el cálculo de las propiedades diagnósticas de cada uno de los biomarcadores incluyendo aquellas como los cocientes de probabilidad que no son dependientes de la prevalencia del evento.

En el análisis multivariante incluimos una técnica, las particiones recursivas, que puede tener mayor aplicabilidad en la práctica clínica debido a su mayor facilidad de interpretación que otros métodos de regresión logística.

CONCLUSIONES

- En conjunto, los marcadores estudiados sólo ofrecen una capacidad de incrementar o disminuir la probabilidad de sepsis frente a SIRS o frente a SIRS más No SIRS en los valores extremos.
- Las curvas ROC muestran que la capacidad discriminativa de los parámetros estimados en valores absolutos es similar en todo el espectro de los enfermos estudiados.
- El sTREM-1 no mejora el rendimiento de otros biomarcadores a la hora de establecer un diagnóstico diferencial entre episodios de sepsis y SIRS sin infección o sepsis y no infección.
- Los análisis multivariantes muestran que los marcadores asociados con el diagnóstico diferencial entre sepsis y SIRS son PCT, sTREM-1 y SOFA. Su capacidad de predicción es del 85%.
- El análisis de los parámetros en función del tipo de infección muestra que el diagnóstico de infección del tracto urinario es la que tiene una menor repercusión a nivel analítico.
- Las variaciones de los valores de los biomarcadores antes y después de la sospecha de infección solo ofrecen una capacidad de incrementar o disminuir la probabilidad de sepsis frente a SIRS o frente a SIRS más No SIRS en los valores extremos.
- Las curvas ROC de las variaciones tampoco muestran capacidad discriminante. La ausencia de modificación de los valores de los parámetros analizados reduce la probabilidad de sepsis y las variaciones moderadas de PCT (1,5 ng/ml) o SOFA (2 a 3 puntos) favorecen el diagnóstico.
- La DDS puede tener un papel modulador sobre la respuesta inflamatoria inducida por la quemadura, reduce la colonización por flora Gram negativa y atenúa la disfunción de órganos.

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN

Los enfermos grandes quemados desarrollan una respuesta inflamatoria sistémica como consecuencia del daño térmico, la cual se agrava si se asocia inhalación de humo. Este tipo de pacientes tienen un alto riesgo de sufrir infecciones por diversos factores, como inmunosupresión o uso de técnicas invasivas (mayor incidencia de infección asociada a dispositivos entre los enfermos críticos, tal como aparece en los sistemas de vigilancia de infección en las UCIs). Tanto la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica como la incidencia de infección se asocian con un aumento de la mortalidad.

En la última Conferencia de Consenso para definir sepsis y shock séptico se resaltan una serie de conceptos clave:

- Es la principal causa de muerte por infección, especialmente si no se diagnostica y se trata con prontitud. Su reconocimiento requiere una atención urgente.
- Es un síndrome compuesto por factores patógenos y factores del huésped con características que evolucionan con el paso del tiempo. Lo que establece la diferencia entre sepsis e infección es una respuesta del huésped aberrante o desregulado y la presencia de disfunción orgánica.
- La disfunción orgánica inducida por sepsis puede ser oculta por lo que su presencia debe ser considerada en cualquier paciente que presente infección. Cualquier disfunción de órganos no explicada debe aumentar la sospecha de infección subyacente.
- El fenotipo clínico y biológico de la sepsis se puede modificar por una enfermedad aguda preexistente, comorbilidades crónicas, tratamiento farmacológico e intervenciones.

Se considera que aproximadamente el 60 % de los enfermos grandes quemados fallecen con disfunción multiorgánica grave, que se ha puesto en relación principalmente con la gravedad de la lesión inicial y la infección. Es importante resaltar la especificidad de la pérdida de la cubierta cutánea en los enfermos quemados, que induce pérdida masiva de líquidos, libera mediadores inflamatorios y favorece la infección local. El diagnóstico de infección es crucial para administrar un tratamiento antibiótico precoz y adecuado, siempre y cuando se haya demostrado la existencia de infección y no administrarlo si ésta no existe.

En el año 2007 la American Burn Association en su "Conferencia de Consenso para definir los criterios de sepsis e infección en los enfermos quemados" propuso adaptar los criterios de sepsis a los enfermos quemados, basándose en el consenso de expertos. La sepsis se definió como un cambio en el estado del paciente quemado que desencadena la sospecha de una infección subyacente. Es un diagnóstico de presunción a partir del cual iniciar la búsqueda de la fuente y etiología de la posible infección.

La dificultad diagnóstica de sepsis frente a SIRS provoca incertidumbre a la hora de realizar un diagnóstico de las infecciones, cuya dificultad aumenta porque no existe un *gold standard* para la mayoría de ellas (si exceptuamos la presencia de microorganismos en órganos estériles). Los biomarcadores pueden ser herramientas auxiliares beneficiosas en la práctica clínica para tratar de establecer un diagnóstico diferencial entre una respuesta inflamatoria sistémica debida a una agresión (cirugía, trauma, quemadura, etc.) o a la debida a una infección.

La PCR es uno de los biomarcadores de infección más utilizado en pacientes críticos, aunque es una prueba con sensibilidad y especificidad moderadas en el diagnóstico entre SIRS y sepsis.

La PCT muestra una gran variabilidad de sensibilidad y especificidad en función de los puntos de corte elegidos. Existen diversos estudios en los que se ha encontrado que la PCT tiene mayor precisión diagnóstica que otros biomarcadores.

El TREM-1 fue identificado en el año 2000, pertenece a un grupo de receptores expresados exclusivamente en células mieloides, también se produce en la membrana de fagocitos activados y puede encontrarse una forma soluble en los fluidos corporales, el sTREM-1. El valor diagnóstico de los niveles plasmáticos de sTREM-1 para diferenciar entre sepsis e inflamación sistémica grave de origen no infeccioso se ha investigado menos, en parte debido a la inexistencia actualmente de un test simple. Los resultados muestran también que existe una amplia variabilidad en puntos de corte, sensibilidad y especificidad.

Estos marcadores biológicos no han sido adecuadamente evaluados en la población de grandes quemados. En el caso del sTREM-1 no se ha demostrado su utilidad en pacientes quemados graves.

2. OBJETIVOS

Estimar el valor de sTREM-1 en el diagnóstico diferencial entre inflamación y sepsis en el enfermo quemado. Comparar su posible utilidad diagnóstica en comparación con PCR, PCT, recuento de plaquetas y SOFA.

Estimar a diferentes niveles la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, cociente de probabilidad positivo, cociente de probabilidad negativo y validez de los valores absolutos y variaciones de PCR, PCT, sTREM-1, recuento de plaquetas y SOFA ante la sospecha de infección.

Establecer modelos predictivos mediante dos modelos de análisis multivariante: regresión logística y particiones recursivas.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional prospectivo de todos los enfermos consecutivos que cumplieran los criterios de inclusión, llevado a cabo entre abril de 2010 y mayo de 2014 en 4 Unidades de Grandes Quemados.

Criterios de inclusión:

- Edad \geq 18 años.
- Superficie total quemada (STQ) \geq 20% o superficie profunda (SPQ) \geq 10%.
- Estancia prevista \geq 3 días.

Criterios de exclusión:

- Neutropenia $<$ 500/ μ L.
- Tratamiento previo con inmunosupresores.
- Enfermedad por VIH en fase de SIDA.
- Testigos de Jehová.

En el momento del ingreso se registran las variables demográficas como edad y sexo junto con STQ, SPQ, síndrome de inhalación y necesidad de ventilación mecánica. También se registra la supervivencia o no del paciente, el número de días de ventilación mecánica y la estancia total. También se registran parámetros clínicos (variables que permiten el cálculo del SOFA) y analíticos (leucocitos, plaquetas, PCR, PCT)

Se realiza un registro de las cirugías e infecciones. Los cultivos microbiológicos se tomarán según criterio clínico, así como el inicio del tratamiento antibiótico.

La definición de SIRS se hizo según los criterios de la *International Sepsis Definitions Conference* publicada en el año 2003 y la definición de sepsis aplicada es la de SIRS con diagnóstico de infección con cultivo microbiológico positivo. En el caso de la infección de quemadura se consideró el criterio clínico y un cultivo microbiológico de superficie con crecimiento de microorganismos patógenos.

El análisis de los datos se ha hecho global y por hospitales, cuando existía un tamaño muestral apto para obtener resultados precisos. También se han hecho estimaciones en función del uso de DDS y de la supervivencia. El análisis estadístico se realiza mediante el programa *IBM SPSS* versión 20 y *Epidat* versión 4.2.

4. RESULTADOS

El número total de pacientes incluidos en el estudio fue de 115, con la siguiente distribución: 61 en el Hospital 1 (53%), 16 en el Hospital 2 (14%), 16 en el Hospital 3 (14%) y 22 en el Hospital 4 (19%).

Los enfermos son adultos jóvenes (mediana edad 45 años) que han sufrido quemadura por llama (90%), con una superficie total quemada del 36 % y una superficie quemada profunda del 25 %. La lesión por inhalación se diagnostica entre el 40% y 50% en tres hospitales, mientras en un hospital sólo se ha diagnosticado en el 19 % de los enfermos. Esta menor proporción de lesión por inhalación se corresponde con una menor proporción de enfermos que fueron tratados con ventilación mecánica; superior al 70 % en los tres hospitales con mayor incidencia de inhalación frente al hospital con menor incidencia. Los enfermos tienen estancias prolongadas (media 36 días) y una duración prolongada de ventilación mecánica (media 16 días). Como índices pronósticos se calcularon el Baux score, que fue de 82,2 puntos y el Baux score revisado, que fue de 89,5 puntos. Se calculó la mortalidad esperada según la fórmula establecida por Osler¹¹³, siendo ésta de 23,6%. La mortalidad observada en el total de pacientes sin embargo fue inferior a la predicha, del 15,7% (n = 18).

Al comparar las variables en función del uso de DDS se aprecian diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) en cuanto a la mortalidad observada, mayor en hospitales donde no se emplea DDS. La duración de la ventilación mecánica también es significativamente menor ($p < 0,05$) en los hospitales que utilizan DDS. El resto de las variables son homogéneas.

Durante el período de estudio se diagnosticaron 70 infecciones en 48 pacientes. Los hospitales 3 y 4 tienen una frecuencia de petición de hemocultivos muy inferior a la de los hospitales 1 y 2, lo que puede afectar a la frecuencia de diagnóstico de bacteriemias. Existen diferencias en el uso de antibióticos sistémicos entre las unidades que usan DDS y las que no, 141 y 830 días de tratamiento antibiótico por 1.000 días de estancia, respectivamente.

Existen diferencias significativas en los parámetros estudiados entre tener SIRS sin infección o Sepsis, pero ninguno de ellos presenta características apropiadas como test diagnóstico ya que únicamente muestran capacidad para discriminar en sus valores extremos. Estos valores (tanto superiores como inferiores) son los que tienen una mejor sensibilidad o especificidad, pero no se consigue que los dos parámetros ofrezcan buen rendimiento de manera simultánea en un mismo percentil.

Con respecto a las variaciones de los parámetros estudiados los resultados obtenidos muestran que, en general, la ausencia de cambio de los valores de los biomarcadores tiene una probabilidad elevada de excluir una infección. Ante la sospecha de infección, elevaciones moderadas de los biomarcadores (PCR 102 mg/L, PCT 1,5 ng/ml, sTREM-1 512 pg/ml, SOFA 2-3 puntos), favorecen el diagnóstico de infección.

5. CONCLUSIONES

Los biomarcadores estudiados, tanto en valores absolutos como en su variación ante la sospecha de sepsis sólo ofrecen una capacidad de incrementar o disminuir la probabilidad preprueba de sepsis frente a SIRS o frente a SIRS más No SIRS en los valores extremos.

Las curvas ROC muestran que la capacidad discriminativa de los parámetros estimados es similar entre ellos en todo el espectro de los enfermos estudiados. Las curvas ROC de las variaciones tampoco muestran capacidad discriminante.

El sTREM-1 no mejora el rendimiento en comparación con PCR y PCT.

Los análisis multivariantes muestran que los marcadores asociados con el diagnóstico diferencial entre sepsis y SIRS son PCT, sTREM-1 y SOFA. Aunque los modelos tienen una capacidad de clasificar adecuadamente el 85 % de los casos no permiten establecer un score con aplicación clínica.

La ausencia de modificación de los valores de los parámetros analizados reduce la probabilidad de sepsis y las variaciones moderadas de PCT (1,5 ng/ml) o SOFA (2 a 3 puntos) favorecen el diagnóstico.

Este estudio refuerza la evidencia de que la DDS reduce la incidencia de la colonización e infección por flora Gram negativa.

BIBLIOGRAFÍA Y ANEXOS

BIBLIOGRAFÍA

1. American Burn Association. Hospital and prehospital resources for optimal care of patients with burn injury: guidelines for development and operation of burn centers. *J Burn Care Rehabil* 1990; 11(2): 98-104.
2. Kagan RJ, Peck MD, Ahrenholz DH, Hickerson WL, Holmes J, Korentager R, Kraatz J, Pollock K, Kotoski G. Surgical management of the burn wound and use of skin substitutes: an expert panel white paper. *J Burn Care Res.* 2013; 34(2): e60-79.
3. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH, Gamelli RL, Palmieri TL, Horton JW et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res* 2007; 28(6): 776-90.
4. Sheridan R. Fire-related inhalation injury. *N Engl J Med* 2016; 375(5): 464-9.
5. Bath S, Milner S. Antimicrobial peptides in burns and wounds. *Curr Protein Pept Sci* 2007; 8(5): 506-20.
6. Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19(2): 403-34.
7. Dudeck MA, Edwards JR, Allen-Bridson K, Gross C, Malpiedi PJ, Peterson KD, Pollock DA, Weiner LM, Sievert DM. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2013, Device-associated Module. *Am J Infect Control* 2015; 43(3): 206-21.
8. De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine. *Crit Care Med* 2005; 33(5): 1125-35.
9. Gun F, Salman T, Gurler N, Olgac V. Effect of probiotic supplementation on bacterial translocation in thermal injury. *Surg Today.* 2005; 35(9): 760-4.
10. Lorente JA, Ezpeleta A, Esteban A, Gordo F, de la Cal MA, Diaz C. Systemic hemodynamics, gastric intramucosal PCO₂ changes, and outcomes in critically ill burn patients. *Crit Care Med.* 2000; 28(6): 1728-35.
11. Lorente JA, Vallejo A, Galeiras R, Tomicic V, Zamora J, Cerda E, de la Cal MA, Esteban A. Organ dysfunction as estimated by the sequential organ failure assessment score is related to outcome in critically ill burn patients. *Shock.* 2009; 31(2): 125-31.

12. López-Rodríguez L, de la Cal MA, García-Hierro P, Herrero R, Martins J, van Saene HK, Lorente JA. Selective Digestive Decontamination attenuates organ dysfunction in critically ill burn patients. *Shock*. 2016; 46(5): 492-7.
13. Shirani JA, Pruitt BA Jr, Mason AD. The influence of inhalation injury and pneumonia on burn mortality. *Ann Surg* 1987; 205(1): 82-87.
14. De la Cal MA, Cerdá E, García-Hierro P, Lorente JA, Sánchez-Concheiro M, Díaz C, van Saene HK. Pneumonia in patients with severe burns: a classification according to the concept of the carrier state. *Chest* 2001; 119(4): 1160-5.
15. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, et al. International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45(3): 486-552.
16. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992 Jun; 20(6):864-74.
17. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003; 29(4): 530-8.
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 801-10.
19. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mondic A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996; 22 (7): 707-10.
20. Bloemsma GC, Dokter J, Boxma H, Oen IM. Mortality and causes of death in a burn centre. *Burns*. 2008; 34(8): 1103-7.

21. Williams FN, Herndon DN, Hawkins HK, Lee JO, Cox RA, Kulp GA, Finnerty CC, Chinkes DL, Jeschke MG. The leading causes of death after burn injury in a single pediatric burn center. *Crit Care*. 2009; 13(6): R183.
22. Kallinen O, Maisniemi K, Böhling T, Tukiainen E, Koljonen V. Multiple organ failure as a cause of death in patients with severe burns. *J Burn Care Res*. 2012; 33(2): 206-11.
23. Fitzwater J, Purdue GF, Hunt JL, O'Keefe GE. The risk factors and time course of sepsis and organ dysfunction after burn trauma. *J Trauma*. 2003; 54(5): 959-66.
24. Smith DL, Cairns BA, Ramadan F, Oalston JS, Fakhry SM, Rutledge R, Meyer AA, Peterson HD. Effect of inhalation injury, burn size, and age on mortality: a study of 1447 consecutive burn patients. *J Trauma*. 1994; 37(4): 655-9.
25. Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, Sheridan RL, Cassem EH, Tompkins RG. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *N Engl J Med*. 1998. 338 (6): 362-66.
26. Chipp E, Milner CS, Blackburn AV. Sepsis in burns. A review of current practice and future therapies. *Ann Plast Surg*. 2010; 65(2): 228-36.
27. Sheridan RL, Ryan CM, Yin LM, Hurley J, Tompkins RG. Death in the burn unit: sterile multiple organ failure. *Burns*. 1998; 24(4): 307-11.
28. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Eng J Med*. 2003; 348(2): 138-50.
29. Munford RS. Severe sepsis and septic shock: the role of gram-negative bacteremia. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2006; 1(9): 467-96.
30. Allgöwer M, Schoenenberger GA, Sparkes BG. Pernicious effectors in burns. *Burns* 2008; 34 Supl: S1-S55.
31. Silver GM, Klein MB, Herndon DN, Gamelli RL, Gibran NS, Altstein L, McDonald-Smith GP, Tompkins RG, Hunt JL. Inflammation and the host response to trauma, Collaborative Research Program. Standard operating procedures for the clinical management of patients enrolled in a prospective study of Inflammation and the Host Response to Thermal Injury. *J Burn Care Res*. 2007; 28(2): 222-30.

32. Vehmeyer-Heeman M, Tondu T, Van den Kerckhove E, Boeckx W. Application of cerium nitrate-silver sulphadiazine allows for postponement of excision and grafting. *Burns*. 2006; 32(1): 60-3.
33. Scholten-Jaegers SM, Nieuwenhuis MK, van Baar ME, Niemeijer AS, Hiddingh J, Beerthuizen GI; and the Dutch Burn Repository group, Martini Hospital. Epidemiology and outcome of patients with burns treated with cerium nitrate silversulfadiazine. *J Burn Care Res*. 2017; 38(1): e432-e442.
34. Hogan BK, Wolf SE, Hospenthal DR, D'Avignon LC, Chung KK, Yun HC, Mann EA, Murray CK. Correlation of American Burn Association sepsis criteria with the presence of bacteremia in burned patients admitted to the intensive care unit. *J Burn Care Res*. 2012; 33(3): 371-8.
35. Peck MD, Weber J, McManus A, Sheridan R, Heimbach D. Surveillance of burn wound infections: a proposal for definitions. *J Burn Care Rehabil*. 1998; 19(5): 386-9.
36. National Burn Repository 2016. Disponible en: www.ameriburn.org.
37. Barret JP. Cronología de la colonización bacteriana en grandes quemados: ¿es el aislamiento estricto necesario? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003; 21(10): 552-6.
38. Marshall J, Sweeney D. Microbial infection and the septic response in critical surgical illness. Sepsis, not infection, determines outcome. *Arch Surg*. 1990; 125(1): 17-22.
39. Albrich WC, Harbarth S. Pros and cons of using biomarkers versus clinical decisions in start and stop decisions for antibiotics in the critical care setting. *Intensive Care Med*. 2015; 41(10): 1739-51.
40. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, Shofer FS, Goyal M. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis and septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med*. 2010; 38(4): 1045-53.
41. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe

- sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004; 32(3): 858-73. Erratum in: *Crit Care Med.* 2004; 32(10): 2169-70. *Crit Care Med.* 2004; 32(6): 1448.
42. Barochia AV, Cui X, Eichacker PQ. The Surviving Sepsis Campaign's Revised Sepsis Bundles. *Curr Infect Dis Rep.* 2013; 15(5): 385-93.
43. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34(4): 1589-96.
44. Quattromani E, Powell ES, Khare RK, Cheema N, Sauser K, Periyamayagam U, Pirotte MJ, Feinglass J, Mark Courtney D. Hospital-reported data on the pneumonia quality measure "Time to First Antibiotic Dose" are not associated with inpatient mortality: results of a nationwide cross-sectional analysis. *Acad Emerg Med.* 2011; 18(5): 496-503.
45. Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson BL, et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12(10): 774– 80.
46. Girardis M, Bassetti M, Lewis RE, Viale P. Aggressive versus conservative initiation of antibiotics. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(5):387.
47. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(2): 159-77.
48. Levy Hara G, Kanj SS, Pagani L, Abbo L, Endimiani A, Wertheim HF, Amabile-Cuevas C, Tattavin P, Mehtar S, Lopes Cardoso F, Unal S, Gould I. Ten key points for the appropriate use of antibiotics in hospitalised patients: a consensus from the Antimicrobial Stewardship and Resistance Working Groups of the International Society of Chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2016; 48(3): 239-46.

49. Kollef MH, Bassetti M, Francois B, Burnham J, Dimopoulos G, Garnacho-Montero J, Lipman J, Luyt CE, Nicolau DP, Postma MJ, Torres A, Welte T, Wunderink RG. The intensive care medicine research agenda on multidrug-resistant bacteria, antibiotics, and stewardship. *Intensive Care Med.* 2017 (Epub ahead of print).
50. De la Cal MA, Cerdá E, García-Hierro P, van Saene HK, Gómez-Santos D, Negro E, Lorente JA. Survival benefit in critically ill burned patients receiving selective decontamination of the digestive tract: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Surg.* 2005; 241(3): 424-30.
51. Póvoa P, Salluh JI. Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review. *Ann Intensive Care.* 2012; 2(1): 32-41.
52. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, Larsen K. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care.* 2007; 11(2): R38.
53. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010; 14(1): R15.
54. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 1930; 52(4): 561-71.
55. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure.* 1999; 7(2): 169-77.
56. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. High sensitivity C-reactive protein as a disease activity marker in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31(6): 1095-7.
57. Pongprasobchai S, Jianjaroonwong V, Charatcharoenwitthaya P. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the prediction of severity of acute pancreatitis. *Pancreas.* 2010; 39(8): 1226-30.
58. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care.* 2004; 8(4): 234-42.

59. Balci C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care*. 2003;7(1): 85-90.
60. Du B, Pan J, Chen D, Li Y. Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin. *Chin Med J*. 2003; 116(4): 538-42.
61. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J; Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(3): 396-402.
62. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000; 28(4): 977-83.
63. Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, Thomas R. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med*. 2000; 26(9): 1232-8.
64. Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, Sabino H. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med*. 1998; 24(10): 1052-6.
65. Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27(2): 95-9.
66. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohoun C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993; 341 (8844): 515-8.
67. Meisner, M. *Procalcitonin-Biochemistry and Clinical Diagnosis*. 1st edition- Bremen: UNI-MED, 2010.
68. 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.
69. Dorizzi RM, Polati E, Sette P, Ferrari A, Rizzotti P, Luzzani A. Procalcitonin in the diagnosis of inflammation in intensive care units. *Clin Biochem*. 2006; 39(12): 1138-43.

70. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Cravoisy A, Levy B, Faure GC, Bollaert PE. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med.* 2004; 141(1): 9-15.
71. Hsu KH, Chan MC, Wang JM, Lin LY, Wu CL. Comparison of Fc-gamma receptor expression on neutrophils with procalcitonin for the diagnosis of sepsis in critically ill patients. *Respirology.* 2011; 16(1): 152–60.
72. Latour-Perez J, Alcalá-Lopez A, García-García MA, Sánchez-Hernández JF, Abad-Terrado C, Viedma-Contreras JA, Masiá M, González-Tejera M, Arizo-León D, Porcar MJ, Bonilla-Rovira F, Gutiérrez F. Diagnostic accuracy of sTREM-1 to identify infection in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem.* 2010; 43(9): 720-24.
73. 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.
74. Ruiz-Alvarez MJ, Garcia-Valdecasas S, De Pablo R, Sanchez García M, Coca C, Groeneveld TW, Roos A, Daha MR, Arribas I. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. *J Intensive Care Med.* 2009; 24(1): 63-71.
75. Sakr Y, Burgett U, Nacul FE, Reinhart K, Brunkhorst F. Lipopolysaccharide binding protein in a surgical intensive care unit: a marker of sepsis? *Crit Care Med.* 2008; 36(7): 2014–22.
76. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Kohl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med.* 2000; 28(8): 2793-98.
77. Tsangaris I, Tsantes A, Bagos P, Nikolopoulos G, Kroupis C, Kopterides P, Dimopoulou I, Orfanos S, Kardoulaki A, Chideriotis S, Travlou A, Armaganidis A. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin among febrile critically ill patients with prolonged ICU stay. *BMC Infect Dis.* 2009; 9(5): 213.
78. Tugrul S, Esen F, Celebi S, Ozcan PE, Akinci O, Cakar N, Telci L. Reliability of procalcitonin as a severity marker in critically ill patients with inflammatory response. *Anaesth Intensive Care.* 2002; 30(6): 747-54.

79. Gibot S, Béné MC, Noel R, Massin F, Guy J, Cravoisy A, Barraud D, De Carvalho Bittencourt M, Quenot JP, Bollaert PE, Faure G, Charles PE. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(1):65-71.
80. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(2): 206-17.
81. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev*. 2012; 25(4): 609-34.
82. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol*. 2000 May 15; 164(10):4991-5.
83. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med*. 2004; 350(5): 451-8.
84. Barati M, Bashar FR, Shahrami R, Zadeh MH, Taher MT, Nojomi M. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and the diagnosis of sepsis. *J Crit Care*. 2010; 25(2): 362. e1-6.
85. Barraud D, Gibot S. Triggering receptor expressed on myeloid cell 1. *Crit Care Clin*. 2011; 27(2): 265-79.
86. Bargues L, Chancerelle Y, Catineau J, Jault P, Carsin H. Evaluation of serum procalcitonin concentration in the ICU following severe burn. *Burns* 2007; 33(7): 860-4.
87. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Lazaridis L, Tsotsolis N, Koumis J, Kyriazis G. Inflammatory markers in patients with severe burn injury. What is the best indicator of sepsis? *Burns*. 2007; 33(2): 189-94.
88. Cakir Madenci Ö, Yakupoğlu S, Benzonana N, Yücel N, Akbaba D, Orçun Kaptanağası A. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis. *Burns*. 2014; 40(4): 664-9.
89. Barati M, Alinejad F, Bahar MA, Tabrisi MS, Shamshiri AR, Bodohui N. Comparison of WBC, ESR, CPR and PCT serum levels in septic and non-septic burn cases. *Burns*. 2008; 34(86): 770-774.

90. Lavrentieva A, Papadopoulou S, Kioumis J, Kaimakamis E, Bitzani M. PCT as a diagnostic and pronostic tool in burn patients. Whether time course has a role in monitoring sepsis treatment. *Burns*. 2012; 38(3): 356-63.
91. Seoane L, Pértega S, Galeiras R, Astola I, Bouza T. Procalcitonin in the Burn Unit and the diagnosis of infection. *Burn.s* 2014; 40(2): 223-29.
92. Paratz JD, Lipman J, Boots RJ, Muller MJ, Paterson DL. A new marker of sepsis post burn injury? *Crit Care Med*. 2014; 42(9): 2029-36.
93. Ren H, Li Y, Han C, Hu H. Serum procalcitonin as a diagnostic biomarker for sepsis in burned patients: a meta-analysis. *Burns*. 2015; 41(3): 502-9.
94. Cabral L, Afreixo V, Almeida L, Paiva JA. The use of procalcitonin (PCT) for diagnosis of sepsis in burn patients: a Meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(12): e0168475.
95. Min AJ, Zhang PH, Xiao MZ, Ren LC, Zhang MH, Yue LQ, Huang XY. Expression of myeloid cell triggering receptor-1 in monocytes at early post-burn stage. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2007; 23(4): 276-9.
96. Burmistrova AL, Filippova I. Soluble form of trigger receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of burn wound mixed infection. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2013; (6): 63-8.
97. Stoutenbeek CP, Van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF. A new technique of infection prevention in the intensive care unit by selective decontamination of the digestive tract. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1983; 34(3): 209-21.
98. De Smet AM, Bonten MJ. Selective decontamination of the digestive tract. *Curr Opin Infect Dis*. 2008; 21(2): 179-83.
99. García-Hierro P, De la Cal MA, Van Saene HK, Silvestri L. Un nuevo ensayo clínico con descontaminación digestiva selectiva. *Med Intensiva*. 2009; 33(6): 297-300.
100. De la Cal MA, Cerdá E, Garcia Hierro P. Classification of micro-organisms according to their pathogenicity. En: Van Saene HK, de la Cal MA y Silvestri L, *Infection control in the Intensive Care Unit*. Ed. Springer Milano-Berlin 1998. 9-16.
101. Bonten MJM, Kullberg BJ, van Dalen R. Selective digestive decontamination in patients in intensive care. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(5): 351-362.

102. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 7(4): CD000022.
103. De Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, van der Hoeven JG et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med.* 2009; 360(1): 20-31.
104. Sun X, Wagner DP, Knaus WA. Does selective decontamination of the digestive tract reduce mortality for severely ill patients? *Crit Care Med.* 1996; 24(4): 753-5.
105. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(3): 1029-37.
106. De Jonge E. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and antibiotic resistance in the intensive-care unit. *Curr Opin Crit Care.* 2005; 11(7): 144-9.
107. Alía I, de la Cal MA, Cerdá E. Acquired colonization by resistant microorganisms in an ICU that uses SDD. *Intensive Care Med.* 2004; 30: Supp.1.
108. Cerdá E, Abella A, de la Cal MA, Lorente JA, García-Hierro P, van Saene HK, Alía I, Aranguren A. Enteral vancomycin controls methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endemicity in an intensive care burn unit: a 9-year prospective study. *Ann Surg.* 2007; 245(3):397-407.
109. Feinstein AR. *Multivariable Analysis. An Introduction.* Eds. Yale University Press New haven and London. 1996.
110. Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med.* 2016; 375(5): 454-63.
111. Leonard EM, van Saene HK, Shears P, Walker J, Tam PK. Pathogenesis of colonization and infection in a neonatal surgical unit. *Crit Care Med.* 1990; 18(3): 264-9.
112. Woodson LC. Diagnosis and grading of inhalation injury. *J Burn Care Res.* 2009; 30(1):143-5.

113. Osler T, Glance LG, Hosmer DW. Simplified estimates of the probability of death after burn injuries: extending and updating the Baux scores. *J Trauma*. 2010; 68(3): 690-7.
114. Baux S. Contribution a l'étude du traitement local des brûlures thermiques étendues. Paris: These; 1961.
115. Rosner B. *Fundamental of Biostatics*. 8th edition. Eds: Publisher: Cengage Learning. 2016.
116. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988; 44(3): 837-45.
117. Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. *Clinical Epidemiology*. 5th Edition. Wolters Kluwer. 2014.
118. McGee S. Simplifying likelihood ratios. *J Gen Intern Med*. 2002; 17(8): 646-9.
119. Zamora J, Abaira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol*. 2006; 12(6):31.
120. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan JM, Quintana E, Sanz-Rodriguez C; ADANN Study Group. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care*. 2006; 10(3): R78.
121. Curiel-Balsera E, Prieto-Palomino MA, Fernández-Jiménez S, Fernández-Ortega JF, Mora-Ordoñez J, Delgado-Amaya M. Epidemiología, manejo inicial y análisis de morbilidad y mortalidad del gran quemado. *Med Intensiva*. 2006; 30(8): 363-9.
122. Cachafeiro L, Sánchez M, Herrero E, Camacho J, Hernández M, Agrifolio A, García de Lorenzo A. Epidemiological study of critical burn patients in an ICU. *Critical Care*. 2012; 16: 463.
123. Brusselselaers N, Monstrey S, Vogelaers D, Hoste E, Blot S. Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. *Critical Care*. 2010; 14(5): R188
124. Santos JV, Oliveira A, Costa-Pereira A, Amarante J, Freitas A. Burden of burns in Portugal, 2000-2013: a clinical and economic analysis of 26447 hospitalizations. *Burns*. 2016; 42(4): 891-900

125. Dokter J, Vloemans AF, Beerthuizen GI, van der Vlies CH, Boxma H, Breederveld R, Tuinebreijer WE, Middelkoop E, van Baar ME. Epidemiology and trends in severe burns in the Netherlands. *Burns*. 2014; 40(7): 1406-14
126. Veeravagu A, Yoon BC, Jiang B, Carvalho CM, Rincon F, Maltenfort M, Jallo J, Ratliff JK. National trends in burn and inhalation injury in burn patients: results of analysis of the Nationwide Inpatient Sample Database. *J Burn Care Res*. 2015; 36(2): 258-65.
127. Ikonomidis C, Lang F, Radu A, Berger MM. Standardizing the diagnosis of inhalation injury using a descriptive score based on mucosal injury criteria. *Burns*. 2012; 38(4): 513-19
128. Mosier MJ, Pham TN, Park DR, Simmons J, Klein MB, Gibran NS. Predictive value of bronchoscopy in assessing the severity of inhalation injury. *J Burn Care Res*. 2012; 33(1): 65-73.
129. Fagan TJ. Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med*. 1975; 293(5): 257.
130. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(6): 1223-30.
131. Klompas M, Rhee C. The CMS Sepsis Mandate: Right Disease, Wrong Measure. *Ann Intern Med*. 2016; 165(7): 517-8.
132. Lord SJ, Irwig L, Simes RJ. When is measuring sensitivity and specificity sufficient to evaluate a diagnostic test, and when do we need randomized trials? *Ann Intern Med*. 2006; 144(11): 850-5
133. Shankar-Hari M, Lord GM. How might a diagnostic microRNA signature be used to speed up the diagnosis of sepsis? *Expert Rev Mol Diagn*. 2014; 14(3):249-51.
134. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs-microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006; 6(4): 259-69.
135. Wang HJ, Zhang PJ, Chen WJ, Feng D, Jia YH, Xie LX. Four serum microRNAs identified as diagnostic biomarkers of sepsis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012; 73(4): 850-4.
136. Vasilescu C, Rossi S, Shimizu M, Tudor S, Veronese A, Ferracin M, Nicoloso MS, Barbarotto E, Popa M, Stanciulea O. MicroRNA fingerprints identify miR-

150 as a plasma prognostic marker in patients with sepsis. PLoS One. 2009; 4(10): e7405.

137. Ma Y, Vilanova D, Atalar K. Genoma-wide sequencing of celular microRNAs identifies a combinatorial expression signature diagnostic of sepsis. PLoS One. 2013; 8(10): e79518.

ANEXOS

1. LISTADO DE ABREVIATURAS

- STQ: superficie total quemada.
- SPQ: superficie profunda quemada.
- SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- ACCP: *American College of Chest Physicians.*
- SCCM: *Society of Critical Care Medicine.*
- MODS: Multiple Organ Dysfunction Syndrome.
- LPM: latidos por minuto.
- FR: frecuencia respiratoria.
- RPM: respiraciones por minuto.
- pCO₂: presión parcial de CO₂.
- mmHg: milímetros de mercurio.
- PAS: presión arterial sistólica.
- ESICM: *European Society of Intensive Care Medicine.*
- ATS: *American Thoracic Society.*
- SIS: *Surgical Infection Society.*
- T^a: temperatura.
- FC: frecuencia cardíaca.
- FR: frecuencia respiratoria.
- DE: desviación estándar.
- PCR: proteína C reactiva.
- PCT: procalcitonina.
- PAM: presión arterial media.
- SvO₂: saturación venosa central.
- INR: international normalized ratio.
- TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada.
- SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment.*
- qSOFA: quick SOFA.
- GCS: *Glasgow Coma Score.*
- LODS: *Logistic Organ Dysfunction System.*

IC: intervalo de confianza.

RR: riesgo relativo.

CLP: complejo lipoproteico.

ABA: *American Burn Association*.

AUROC: área bajo la curva ROC.

ROC: *receiver operating characteristic*.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

CIV: catéter intravascular.

VM: ventilación mecánica.

SV: sondaje vesical.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

S: sensibilidad.

E: especificidad.

suPAR: *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor* (forma soluble del receptor del activador del plasminógeno tipo urokinasa).

sTREM-1: *soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1* (trigger del receptor expresado en células mieloides soluble).

MIF: factor inhibidor de macrófagos.

IL: interleuquina.

IFN- γ : interferón gamma.

TNF: factor de necrosis tumoral.

TREM: *triggering receptor expressed on myeloid cells*.

IQ: rango intercuartílico.

DDS: descontaminación digestiva selectiva.

MMP: microorganismos potencialmente patógenos.

NNT: número necesario a tratar.

APACHE: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*.

SAMR: *staphylococcus aureus* meticilín resistente.

ERV: enterococo resistente a vancomicina.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

ELISA: *Enzyme-linked ImmunoSorbent Assay*.

ANOVA: análisis de la varianza.
NHSN: *National Healthcare Safety Network*.
CPP: cociente de probabilidad positivo.
CPN: cociente de probabilidad negativo.
VPP: valor predictivo positivo.
VPN: valor predictivo negativo.
ITU: infección del tracto urinario.
AB: antibiótico.
miRNA: micro RNA.
RNA: ácido ribonucleico.
SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

2. LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de SIRS.
Tabla 2. Definiciones de la Conferencia de Consenso.
Tabla 3. Criterios diagnósticos de sepsis de la Conferencia de Consenso.
Tabla 4. Conceptos clave de la sepsis.
Tabla 5. Criterios qSOFA.
Tabla 6. Diferencia entre los criterios previos de sepsis y los desarrollados en la Tercera Conferencia de Consenso.
Tabla 7. Tabla comparativa de las principales escalas pronósticas de disfunción multiorgánica.
Tabla 8. Odds ratio de desarrollar MODS en el enfermo quemado.
Tabla 9. Criterios de infección de la *American Burn Association*.
Tabla 10. Incidencia de infección por dispositivos.
Tabla 11. Características ideales de un biomarcador.
Tabla 12. Sensibilidad y especificidad de PCR.
Tabla 13. Sensibilidad y especificidad de PCT.
Tabla 14. Sensibilidad y especificidad de sTREM-1.
Tabla 15. Sensibilidad y especificidad de PCR.
Tabla 16. Sensibilidad y especificidad de PCT.
Tabla 17. Criterios diagnósticos de infección.
Tabla 18. Características demográficas y clínicas por hospitales.

Tabla 19. Características demográficas y clínicas según el uso de DDS.

Tabla 20. Características demográficas y clínicas según la supervivencia.

Tabla 21. Biomarcadores según criterios de SIRS e infección.

Tabla 22. Biomarcadores según el tipo de infección.

Tabla 23. Infecciones globales y por DDS.

Tabla 24. Infecciones por hospitales.

Tabla 25. Microbiología.

Tabla 26. Test diagnósticos de PCR (SIRS vs Infección).

Tabla 27. Test diagnósticos de PCT (SIRS vs Infección).

Tabla 28. Test diagnósticos de sTREM-1 (SIRS vs Infección).

Tabla 29. Test diagnósticos de plaquetas (SIRS vs Infección).

Tabla 30. Test diagnósticos de SOFA (SIRS vs Infección).

Tabla 31. Cambio de probabilidad según el cociente de probabilidad.

Tabla 32. Cocientes de probabilidad SIRS vs Infección.

Tabla 33. Regresión logística SIRS vs Infección.

Tabla 34. Clasificación de Hosmer-Lemeshow.

Tabla 35. Comparación de los cocientes de probabilidad.

Tabla 36. Comparación de los valores del área bajo la curva ROC.

Tabla 37. Estimación global de los cocientes de probabilidades de PCT.

Tabla 38. Cocientes de probabilidad de las variaciones SIRS vs Infección.

Tabla 39. Test diagnósticos de las variaciones de PCR (SIRS vs Infección).

Tabla 40. Test diagnósticos de las variaciones de PCT (SIRS vs Infección).

Tabla 41. Test diagnósticos de las variaciones de sTREM-1 (SIRS vs Infección).

Tabla 42. Test diagnósticos de las variaciones de plaquetas (SIRS vs Infección).

Tabla 43. Test diagnósticos de las variaciones de SOFA (SIRS vs Infección).

Tabla 44. Comparación de los valores del área bjo la curva ROC (variaciones)

3. LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Interrelación entre el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis e infección.

Figura 2. Mortalidad según incremento de SOFA en los cuatro primeros días.

Figura 3. Complicaciones más frecuentes en el enfermo gran quemado

Figura 4. Cronología de la colonización-infección bacteriana en el enfermo crítico quemado.

Figura 5. Mortalidad según MODS.

Figura 6. Ejemplo de evolución de PCR.

Figura 7. Ejemplo de evolución de temperatura.

Figura 8. Ejemplo de evolución de los niveles de leucocitos.

Figura 9. Ejemplo de evolución de PCT.

Figura 10. Ejemplo de evolución de sTREM-1.

Figura 11. Ejemplo de evolución de plaquetas.

Figura 12. Media y mediana de PCR según No SIRS, SIRS e Infección.

Figura 13. Media y mediana de PCT según No SIRS, SIRS e Infección.

Figura 14. Media y mediana de sTREM-1 según No SIRS, SIRS e Infección.

Figura 15. Media y mediana de plaquetas según No SIRS, SIRS e Infección.

Figura 16. Media y mediana de SOFA según No SIRS, SIRS e Infección.

Figura 17. Curvas ROC de PCR y PCT (Infección vs SIRS sin Infección).

Figura 18. Curvas ROC de sTREM-1 (Infección vs SIRS sin Infección).

Figura 19. Curvas ROC de plaquetas y SOFA (Infección vs SIRS sin Infección).

Figura 20. Particiones recursivas (Infección vs SIRS sin Infección).

Figura 21. Particiones recursivas (Infección vs No infección).

Figura 22. Metaanálisis de los CPP de la procalcitonina.

Figura 23. Metaanálisis de los CPN de la procalcitonina.

Figura 24. Curvas ROC de las variaciones de PCR y PCT (Infección vs SIRS sin infección).

Figura 25. Curva ROC de las variaciones de sTREM-1 (Infección vs SIRS sin infección).

Figura 26. Curva ROC de las variaciones de plaquetas y SOFA (Infección vs SIRS sin infección).

Figura 27. Nomograma de Fagan.

4. CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTUDIO: VALOR DE LA FRACCIÓN SOLUBLE DEL TREM-1 EN EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS EN EL PACIENTE GRAN QUEMADO.

INTRODUCCIÓN

El objeto de este documento es que usted reciba la información necesaria y suficiente para que pueda juzgar si quiere o no participar en este estudio: Valor de la fracción soluble del TREM-1 en el diagnóstico de sepsis en el paciente gran quemado.

Le rogamos que lea esta hoja informativa con atención. Por nuestra parte, estamos a su disposición para aclararle todas las dudas que puedan surgirle. Además, puede Ud. consultar con las personas que considere oportuno. Si tiene alguna duda diríjase a

Dr/Dra

¿EN QUÉ CONSISTE EL ESTUDIO?

Los enfermos quemados tienen con frecuencia fiebre. Las causas más frecuentes de tener fiebre son: la inflamación general provocada por las lesiones de la piel o alguna infección en cualquier parte del organismo (pulmón, orina, piel, sangre), ya que los enfermos quemados tienen mucho riesgo de infectarse. ES importante poder diferenciar entre las dos causas con la mayor rapidez posible ya que el tratamiento es diferente. Cuando hay infección hay que dar antibióticos lo antes posible y cuando solo es inflamación provocada por las lesiones de la piel no hay que dar antibióticos. Si se dan antibióticos cuando no se necesitan, las infecciones que se puedan producir más adelante son más graves porque están provocadas por bacterias resistentes a muchos antibióticos.

Hasta ahora no existe una prueba que permita diferenciar rápidamente cuál es la causa de la fiebre. Hay que esperar generalmente más de tres días para tener resultados definitivos.

El estudio que estamos desarrollando en la Unidad de Grandes Quemados del Hospital Universitario de Getafe consiste en hacer un análisis de sangre para saber si la determinación de una sustancia en sangre (fracción soluble del TREM-1) de los

enfermos quemados con fiebre es útil para conocer, en horas, si el enfermo tiene una infección o no.

La prueba consiste en separar una muestra de 5 ml de la sangre que se le extrae al enfermo para hacer otros análisis. Esa muestra se guarda para hacer el análisis de la sustancia que estamos estudiando.

En ningún caso se sacará sangre al enfermo que no se precise para hacer otras pruebas necesarias para su tratamiento.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación en el estudio es totalmente voluntaria. Puede Ud. decidir no participar sin que ello tenga ninguna influencia en el tratamiento que debe recibir el enfermo.

También puede cambiar su decisión y retirar en cualquier momento el consentimiento para seguir en el estudio sin que por ello se altere la relación con su médico. Si Ud. decide revocar su consentimiento, no se realizarán nuevos análisis de las muestras, pero esta revocación no afectará a las investigaciones realizadas hasta el momento.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

El enfermo no obtendrá ningún beneficio para su salud por la donación de la muestra, ya que todavía no sabemos si la determinación de esa sustancia en la sangre es útil para saber si hay infección o no en los enfermos quemados. Sin embargo, otras personas podrán beneficiarse en el futuro de los resultados de las investigaciones que puedan realizarse con su sangre.

La obtención de estas muestras no supone ningún riesgo adicional para el enfermo ya que todas ellas serán obtenidas durante la práctica de pruebas que el enfermo precisa por su enfermedad.

CONFIDENCIALIDAD

Si firma Ud. este documento debe saber que:

- 1) De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 8 de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos y el artículo 12 del Real Decreto 1720/1999, Ud.

consiente expresamente que todos sus datos personales sean recogidos y tratados de forma confidencial.

- 2) Podrá Ud. ejercitar los derechos reconocidos en dicha Ley y, en particular, los de acceso, rectificación, cancelación y oposición dirigiéndose al médico que solicitó su participación.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto ni beneficio económico. El Hospital Universitario de Getafe tampoco obtendrá ningún beneficio económico con ella.

ACEPTACIÓN

Don/Doña

....., mayor de edad,
con DNI, en pleno uso de sus facultades, declara:

- 1) Haber leído y entendido la información anterior sobre la finalidad del estudio cuya participación se me solicita.
- 2) Acceder libre, voluntaria y gratuitamente a participar en el estudio.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio VALOR DE LA FRACCIÓN SOLUBLE DEL TREM-1 EN EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS EN EL PACIENTE GRAN QUEMADO, y para que así conste firmo el presente consentimiento informado junto con la persona que me ha informado, que también firma este documento.

Getafe, a de de 20.....

Paciente:

Informador

Don/Doña

Don/Doña

5. FORMULARIOS DE RECOGIDA DE DATOS

5.1. Formulario de recogida de datos demográficos y clínicos

Fecha de Nacimiento Fecha de Ingreso Fecha de Alta
 Mecanismo de Lesión Lesión por Inhalación
 Superficie Total Quemada Superficie Profunda Quemada Supervivencia

FECHA												
SOFA												
PaO₂/FiO₂												
Plaquetas x1000/ μ L												
Bilirrubina (mg/dL)												
Creatinina (mg/dL)												
Diuresis 24 horas (ml)												
TA media mínima (mmHg)												
Noradrenalina (μ g/k/min)												
Dopamina (μ g/k/min)												
Dobutamina (μ g/k/min)												
Arginina-Vasopresina (U/min)												
Glasgow Coma Score												
VARIABLES CLÍNICAS												
Temperatura Máxima												
Temperatura mínima												
Leucocitos x1000												

Instrucciones:

SOFA: se reseñará el valor que corresponda según los parámetros recogidos.

VARIABLES

Reseñar el valor inferior en las 24 horas

PaO₂/FiO₂

Plaquetas x1000: no es necesaria su determinación diaria si las cifras permanecen estables por encima de 150.000/ μ L.

Bilirrubina (mg/dL): no es necesaria su determinación diaria si las cifras permanecen estables < 1,2 mg/mL.

Creatinina (mg/dL): no es necesaria su determinación diaria si las cifras permanecen estables.

Diuresis 24 horas (ml).

TA media mínima (mmHg): considerar las cifras inferiores o las dosis con una duración mínima de 1 hora, excluyendo cambios transitorios por un episodio intercurrente, p. ej. sedación.

Noradrenalina (μ g/kg/min).

Dopamina (μ g/kg/min).

Dobutamina (μ g/kg/min).

Arginina-vasopresina (U/min)

Glasgow Coma Score: si el enfermo está sedado reseñar el valor anterior a la sedación.

Temperatura máxima

Temperatura mínima

Leucocitos

Comorbilidad significativa para el estudio: reseñar cualquier comorbilidad que, a juicio del investigador, sea significativa en SOFA o mortalidad.

5.2. Formulario de recogida de datos microbiológicos y quirúrgicos.

FECHA (dd/mm/aaaa)					
CIRUGÍA					
Superficie Escindida (%)					
Superficie Donante (%)					
Homoinjertos (SÍ/NO)					
MICROBIOLOGÍA MUESTRAS DIAGNÓSTICAS					
Hemocultivo					
Sospecha Neumonía (SÍ/NO)					
Aspirado Traqueal					
Urocultivo ($\geq 10^5$ ufc/ml)					
Sospecha Sepsis Catéter (SÍ/NO)					
Catéter Intravascular					
Sospecha Infección Quemadura (No/Esc/Cirug/Celul)					
CULTIVO SUPERFICIE ($\geq 10^5$ ufc/ml)					

5.3. Formulario de recogida de datos de vigilancia microbiológica.

MICROBIOLOGÍA				
<i>MUESTRAS VIGILANCIA</i>				
Exudado faríngeo				
Torunda rectal				
Exudado traqueostoma				
Exudado de quemadura				
Otros				

Otros

5.4. Formulario de recogida de marcadores de inflamación.

FECHA (dd/mm/aaaa)										
PCR (mg/L)										
PROCALCITONINA (ng/mL)										

FECHA (dd/mm/aaaa)										
PCR (mg/L)										
PROCALCITONINA (ng/mL)										

INSTRUCCIONES: Reseñar el valor correspondiente a la fecha.

5.5. Formulario de recogida de tratamiento antibiótico y corticoides.

FECHA (dd/mm/aaaa)									
ANTIBIÓTICOS									
GLUCOCORTICOIDES SISTÉMICOS									

FECHA (dd/mm/aaaa)									
ANTIBIÓTICOS									
GLUCOCORTICOIDES SISTÉMICOS									

Instrucciones:

ANTIBIÓTICOS: Escribir en la primera columna el nombre del antibiótico. En las columnas sucesivas poner Sí o No.

GLUCOCORTICOIDES SISTÉMICOS: poner en cada columna Sí o No.