

Departamento Ciencias Médicas y Quirúrgicas
Universidad de Cantabria

Patrones analíticos predictivos de sepsis en pacientes intervenidos mediante procedimientos de cirugía abdominal electiva.

“Analytical scores predictors of septic complications in patients undergoing abdominal surgery with elective procedures”

Carmen Cagigas Fernandez
2013



Manuel Gómez Fleitas, Catedrático de Cirugía y Juan Carlos Rodríguez Sanjuán,
Profesor Asociado de la Universidad de Cantabria,

Certifican:

Que el trabajo titulado “Patrones analíticos predictivos de sepsis en pacientes intervenidos mediante procedimientos de cirugía abdominal electiva”, que presenta Dña. Carmen Cagigas Fernández para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizado bajo nuestra dirección.

Para que conste y surta los efectos oportunos expedimos el presente certificado en Santander, 14 de Octubre de dos mil trece.

Para Emilio y Esther

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1. Inmunidad e Infección	8
a. Respuesta inmune en la infección	10
b. Relación entre inmunidad y coagulación	11
c. Anergia e inmunosupresión	12
2. Respuesta inflamatoria en cirugía	13
3. Definiciones de consenso	19
a. Definiciones	19
b. Aplicación clínica de los conceptos	21
4. Cirugía e infección	25
a. La infección intra-abdominal (IAA)	25
b. Clínica	29
c. Pruebas diagnósticas	30
d. Microbiología	31
e. Tratamiento	32
f. “Sepsis quirúrgica”	37
5. Biomarcadores de sepsis	41
a. Proteína C reactiva (PCR)	
a. Estructura	43
b. Estados de salud/enfermedad	44
c. Significación clínica	47
d. Significación patológica	48
b. Procalcitonina (PCT)	
a. Estructura	49
b. Interpretación de los valores de PCT	50
c. PCT y cirugía	52
d. PCT y sepsis	52
c. Lactato	
a. Estructura	56
b. Lactato y sepsis	58
6. Detección clínica de complicaciones	59
7. Conclusión	60
HIPÓTESIS	61
OBJETIVOS	63

MATERIAL Y MÉTODOS	
1. Definiciones	68
2. Metodología	69
3. Pacientes	70
4. Test Analíticos	72
4. Análisis de datos	72
RESULTADOS	
1. Variables categóricas	78
2. Variables a estudio	80
3. Valores Extremos	89
4. Comparación de medias y medianas	92
5. Curvas ROC puntos de corte	111
6. Curvas ROC en comparaciones	121
7. Sensibilidad y Especificidad	124
8. Combinación de pruebas discriminantes	132
DISCUSIÓN	138
CONCLUSIONES	148
AGRACECIMIENTOS	150
BIBLIOGRAFÍA	151

I NTRODUCCIÓN:

La infección es uno de los mayores problemas de salud en los hospitales a nivel mundial. Muchos de los pacientes en los que inicialmente la infección pasa desapercibida, pueden evolucionar a estados de sepsis o shock séptico, ambos estadios están asociados a una elevada morbi-mortalidad. La sepsis es la causa principal de muerte en pacientes en estado crítico a pesar del uso de los antibióticos y las avanzadas terapias de reanimación.

La respuesta del organismo ante la sepsis es una cadena compleja de diferentes reacciones que van desde procesos que implican reacciones inflamatorias y antiinflamatorias, reacciones humorales y celulares así como alteraciones circulatorias⁽¹⁾. Por ello es de vital importancia el diagnóstico temprano de las infecciones graves y los estadios iniciales de la sepsis.

1. LA INMUNIDAD Y LA INFECCION:

La respuesta inflamatoria del organismo a la infección ha sido tradicionalmente clasificado en cuatro fases distintas⁽²⁾:

- a. El reconocimiento de la infección.
- b. El reclutamiento de células en el lugar de la infección.
- c. La eliminación del agente infeccioso.
- d. La resolución de la inflamación y el restablecimiento de la homeostasis del organismo.

La inflamación es un complejo proceso inducido por la infección microbiana o el daño tisular. Dicho mecanismo localiza y controla la invasión bacteriana, mientras se inicia la reparación del tejido dañado, lo cual tanto incluye la activación de la circulación, las células fagocíticas así como la liberación de los mediadores pro y antiinflamatorios. El balance entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios regula este complejo proceso. Si ambos permanecen equilibrados y la agresión inicial es superada, la homeostasis del organismo se restaura. Cuando este balance no se mantiene y existe una respuesta exagerada a la infección nos encontramos ante el desarrollo de un proceso de Sepsis.

Básicamente, el sistema inmune puede describirse como dos grandes ramas interconectadas: Inmunidad humoral e inmunidad celular.

Las células del sistema inmune innato usan receptores invariables para detectar la señal de infección microbiana. Esta señal presenta dos grandes funciones:

1. La iniciación de la cascada inflamatoria, ayudando a contener la infección.
2. La activación de la respuesta inmune adaptativa.

Elementos Celulares de la respuesta inmune:

La respuesta inmune intacta incluye la actuación de varios tipos de leucocitos, diferenciados entre sí por los antígenos que presentan en sus membranas celulares. Estos antígenos son detectados por su unión a anticuerpos monoclonales específicos. Los antígenos que determinan el fenotipo celular son conocidos como CD.

La dotación completa de células del sistema inmune tiene su origen en las células madre hematopoyética pluripotente, que posteriormente se diferencia en célula madre mieloide o linfoide. Asimismo la célula madre linfoide da lugar a las cuatro poblaciones principales de linfocitos maduros: las células B, células T, *Natural Killer* (NK) y células NK-T. (figura 1.)

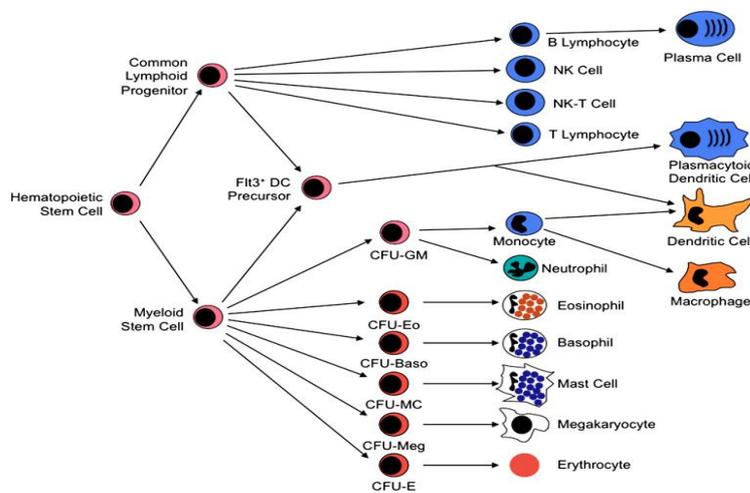


Figura 1. líneas celulares derivadas de las células madre hematopoyéticas⁽³⁾.

LINFOCITOS T:

TIPO 1 (Th 1) segregan citocinas proinflamatorias

TIPO 2 (Th 2) segregan citocinas antiinflamatorias.

LINFOCITOS B: Producen inmunoglobulinas que se unen a los microorganismos facilitando su presentación a los NK y neutrófilos para su destrucción.

NATURAL KILLER (NK): Células capaces de distinguir entre los elementos del huésped y las células dañadas. Liberan interferón y otras citocinas para desencadenar la respuesta inflamatoria innata o inespecífica.

NK-T: Células que co-expresan receptores de células T y marcadores específicos de NK.

Las células madres mieloides (progenitores mieloides comunes) dan lugar a diferentes formas: los granulocitos, los megacariocitos que posteriormente dan lugar a las plaquetas, y los eritrocitos.

a. Respuesta inmune en la infección:

La fisiopatología de la infección se inicia mediada por los componentes de la membrana de bacterias Gram negativas (ejemplo: lipopolisacáridos, lípido A, endotoxina), organismos Gram positivos o también por componentes de los hongos, virus o parásitos. (fig 2⁽⁴⁾) El objetivo principal de este proceso es el reconocimiento de los microorganismos por los receptores del sistema inmune innato, gracias a los patrones de reconocimiento (PPRs). Los PPRs son el enlace entre el reconocimiento de estructuras microbianas con las señales proinflamatorias.

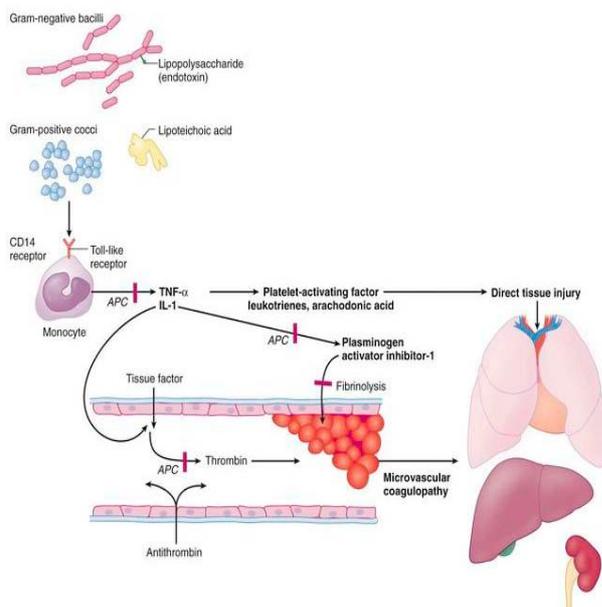


Figura 2: Fisiopatología de la infección

El mejor ejemplo de estos son los TLRs, familia de las proteínas transmembrana.⁽⁵⁾ Todos los TLRs contienen un dominio extracelular con una serie de repeticiones ricas en leucina (LRR) y un dominio intracelular con un módulo de señalización llamado receptor de dominio Toll/IL-1 (TIR). Los TLRs son expresados por las células fagocíticas: los macrófagos, neutrófilos y células dendríticas, vinculando el reconocimiento de los componentes de las bacterias, virus, hongos, y protozoos (PAMP) a la activación de estas células.

La activación de los PRRs, inicia una cascada de señalización que culmina con la activación de NF- κ B y de Factor regulador-IFN (IRF), conocidos factores de transcripción. Esto conduce a la expresión de genes proinflamatorios (tales como TNF- α e IL-1) y el inicio de la producción de señales que inician la respuesta inmune adaptativa.

Las citocinas proinflamatorias y otros mediadores inducen cambios en células endoteliales de los vasos sanguíneos que promueven la conversión del tejido infectado a un estado inflamatorio. En particular, el TNF- α , la interleuquina IL-1, y los mediadores lipídicos, causando una serie de cambios morfológicos y moleculares que incrementan la migración de leucocitos y el flujo de plasma en la zona de infección (figura 3⁽⁶⁾). Conducen también a la producción de mediadores tóxicos, incluyendo prostaglandinas, leucotrienos, factor activador plaquetario y fosfolipasa A2. Estos mediadores dañan la capa endotelial, dando lugar a un aumento de la permeación capilar.

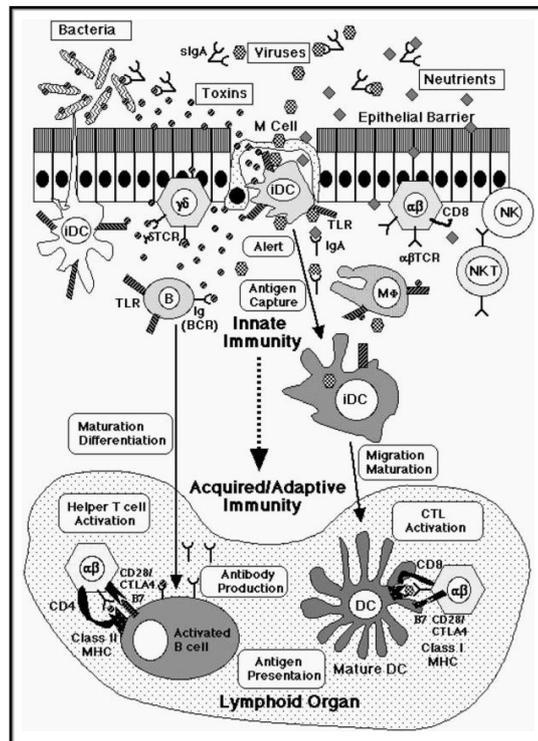


figura 3: Inmunidad innata/ adquirida.

Las citocinas proinflamatorias conducen a la producción de moléculas de adhesión en las células endoteliales y neutrófilos, la interacción endotelial con los neutrófilos conduce a más daño endotelial a través de la liberación de los componentes de estos.

Finalmente, los neutrófilos activados liberan óxido nítrico, un potente vasodilatador que lleva al shock séptico. En la mayoría de los casos, los neutrófilos llegan cuando ya han transcurrido unas horas, seguidos por una afluencia más tardía de los monocitos. Los neutrófilos entran en el área inflamatoria armados con una batería de mecanismos que causan estragos en los organismos microbianos aunque también afectan a los tejidos del huésped ⁽⁷⁾. No sólo poseen gránulos cargados con proteasas capaces de degradar el material fagocitado, sino que además producen especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS) que desnaturalizan proteínas, alteran los lípidos y dañan en el DNA. Después de entrar en el área de estado inflamatorio, los neutrófilos fagocitan los microbios restantes y envían el contenido de sus gránulos a estos fagosomas.

Si los neutrófilos detectan el TNF- α , pero no encuentran partículas al acudir a la zona de inflamación, liberan el contenido de sus gránulos al espacio extracelular para crear un ambiente inhóspito que afectara los patógenos más cercanos. El contenido de estos gránulos no es exclusivamente tóxico para los organismos microbianos sino que genera un daño significativo en los tejidos del huésped y de las células.

Los gránulos presentan: Elastasa, Cathepsina G y proteasa 3, todas ellas con capacidad para separar los componentes de la matriz extracelular, destruyendo las células del huésped, produciendo la licuefacción del tejido⁽⁸⁾. Esta toxicidad permite contener la infección en la primera fase, antes de la respuesta inmune completa.

Si la respuesta inflamatoria es capaz de contener la infección microbiana, se inician las señales antiinflamatorias para favorecer la resolución de la inflamación. Cuando falla la respuesta innata, entra en acción la inmunidad adaptativa, que elabora una respuesta específica humoral y celular adaptativa para cada agente infeccioso la cual queda memorizada.

b. Relación entre inflamación y coagulación:

La interleuquina IL-1 y el TNF- α tienen también un efecto directo sobre la superficie endotelial. Como resultado de la producción de citocinas inflamatorias, el factor tisular, el primer paso de la vía extrínseca de la coagulación (*figura 4⁽⁹⁾*), se expresa en la superficie del endotelio y los monocitos. El factor tisular conduce a la producción de trombina, que en sí misma es una sustancia pro-inflamatoria. La

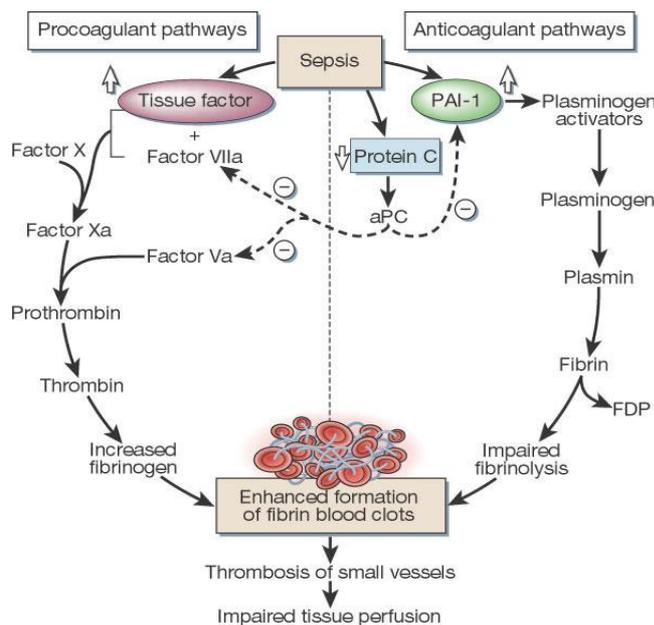


Figura 4: coagulación y sepsis

fibrinólisis se ve también afectada durante la infección. La IL-1 y el TNF - α producen PAI 1, un potente inhibidor de la fibrinólisis. Las citocinas pro-inflamatorias también actúan alterando los moduladores de la coagulación y la inflamación, la proteína C activada (PCA) y la antitrombina. La PCA circula en forma de una enzima pero en presencia de trombina y de la proteína unida a la superficie endotelial, trombomodulina, se transforma en su forma activa. La proteína C y su co-factor, la proteína S, detienen la producción de trombina mediante la degradación de los factores de la coagulación Va y VIIIa. La PCA también restaura, a su vez, el potencial fibrinolítico mediante la inhibición de AIP 1⁽¹⁰⁾.

La Antitrombina es el segundo regulador endotelial afectado durante la sepsis. Esta molécula inhibe la producción de trombina en múltiples estados de la cascada de la coagulación, así como mediante su unión directa a la trombina. La Antitrombina, unida a los glicosaminoglicanos de la superficie de la célula endotelial (GAGs), conduce a la producción de prostaciclina antiinflamatoria (prostaglandina I₂ [PGI₂]). Existe evidencia de que la elastasa producida por los neutrófilos escinde los glicopolisacáridos de la superficie endotelial, limitando las propiedades anti-inflamatorias de la antitrombina.

c. Anergia e inmunosupresión (inmunoparalís):

Los Linfocitos CD4 juegan un papel clave en la respuesta inflamatoria en la sepsis. Al principio del proceso, estas células asumen un fenotipo TH1, produciendo grandes cantidades de los mediadores proinflamatorios, que incluyen, interferón gamma, TNF α e IL-2. Los linfocitos CD4 pueden evolucionar con el tiempo a un fenotipo Th2, produciendo citocinas anti-inflamatorias, que incluyen IL-10, IL-4 e IL-13. ⁽¹¹⁾

Esto está a menudo impulsado por la liberación de hormonas de estrés, como las catecolaminas y cortico-esteroides. Estas citocinas disminuyen la respuesta inmune y pueden conducir a la desactivación de los monocitos. Además, el TNF liberado a tiempo puede provocar la apoptosis de los linfocitos en el intestino, lo que conduce a una posterior inmunosupresión.

2. LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN CIRUGÍA:

La cirugía causa una respuesta inflamatoria en el organismo, cuya magnitud suele corresponderse con la extensión del trauma quirúrgico⁽¹²⁾, pero esto no se limita únicamente al sitio quirúrgico, afecta a todos los sistemas: sistemas cardiovascular, respiratorio, urinario etc.

Esta agresión induce un estado inflamatorio caracterizado por la liberación de citocinas inflamatorias y reactantes de fase aguda. El trauma quirúrgico también deprime la inmunidad mediada por células, lo cual se manifiesta con la alteración del reclutamiento, la activación y la función de los linfocitos circulantes, monocitos y otras células inmunes. En un postoperatorio normal estas alteraciones se resuelven en un corto espacio de tiempo, a menos que aparezcan complicaciones postoperatorias⁽¹³⁾.

La respuesta inflamatoria que sigue al trauma quirúrgico parece depender de una red de respuesta pro y antiinflamatoria que ocurren simultáneamente, tras cirugías mayores, en términos generales la respuesta generada parece pro-inflamatoria, induciendo el desarrollo del el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) que puede desencadenar en un temprano Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (MODS) (*figura 5*⁽¹⁴⁾). A pesar de esto, durante el curso de esta respuesta se produce un estado hipo-inflamatorio conocido como Síndrome compensatorio de respuesta antiinflamatoria (CARS), durante el cual, la aparición de infecciones o sepsis podrían contribuir al desarrollo de Fallo multitorgánico tardío. Una alteración en el sistema de compensación antiinflamatorio puede dar lugar a anergia e inmunosupresión, lo cual predispone el desarrollo de infecciones oportunistas.

Numerosos estudios sugieren que el SIRS que se da tras un traumatismo/cirugía aparece tras unas 6-12 horas, por lo tanto la respuesta antiinflamatoria debe iniciarse tempranamente. El SIRS es complejo e incluye múltiples cascadas e involucra gran número de células efectoras, pero un SIRS leve/moderado es beneficioso para la resolución del trauma mientras que claramente la forma severa es perjudicial.⁽¹⁵⁾

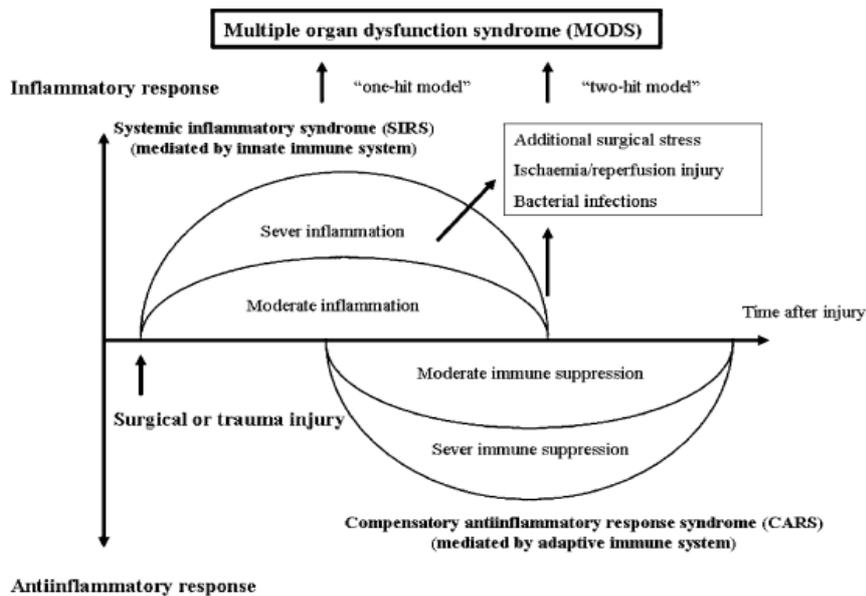


Figura 5: Respuesta del sistema inmune tras trauma quirúrgico

Citocinas, quemoquinas, hormonas de stress y otros mediadores humorales están implicados en la patogénesis del SIRS, CARS y MODS en pacientes con cirugías mayores o trauma grave, como factores pro y anti-inflamatorios ⁽¹⁶⁾. En respuesta a esta agresión las células endoteliales y epiteliales, así como los neutrófilos macrófagos y linfocitos provocan una intensa respuesta pro-inflamatoria mediada por las citocinas, especialmente los factores de necrosis tumoral α (TNF- α), interleuquina IL -1 β e IL-6.⁽¹⁷⁾ Los polimorfonucleares y macrófagos responden a muchos de estos mediadores produciendo radicales libres (ROS). Todo ello establece la magnitud de la respuesta de fase aguda que se relaciona con el potencial desarrollo de complicaciones sistémicas y fallo orgánico.

Esta respuesta no está únicamente relacionada con un aumento o disminución de las proteínas plasmáticas, también se ve afectada por la síntesis de proteínas intracelulares como moléculas reguladoras, proteínas estructurales y enzimas.

Las citocinas inducen la respuesta de fase aguda mediante la modulación de la transcripción genética, que a su vez esta modulada por la actividad y/o los niveles de factores de transcripción. Durante la RFA el nivel de algunos factores se ve aumentado, (NF-KB, AP-1) mientras que otros disminuyen (HNF-1, PPAR α) (tabla 1) ⁽¹⁸⁾ alterando así la transcripción de genes y a su vez la producción de proteínas y el metabolismo de lípidos y carbohidratos que caracteriza el RFA.

Cambios en la concentración de las proteínas plasmáticas en la respuesta de fase aguda.		
	Aumenta	Disminuye
Inhibidores proteínasa	α 1- antitripsina α 1- antiqumotripsina	Inter- α - antitripsina
Proteínas coagulación	Fibrinógeno Protrombina Factor VIII Plasminógeno	
Proteínas complemento	C1s C2 B C3 C4 C5 C1 Inhibidora	Properdina
Proteínas transportadoras	Haptoglobina Hemopexina Ceruloplasmina	
Miscelanea	PCR SAA Fibronectina α 1- acido glicoproteina Gc globulina	Albumina HDL LDL Transtiretina

Tabla 1: Cambios en la concentración de proteínas plasmáticas en la respuesta de fase aguda.

La agresión quirúrgica afecta a la respuesta innata y adaptativa, está marcada supresión de la inmunidad celular seguida de una excesiva respuesta inflamatoria parece ser la responsable del aumento de la susceptibilidad al desarrollo de sepsis.

Se ha demostrado en humanos que se liberan IL-6, IL-10, IL-8, MCP-1, cortisol y leptina tras una resección hepática en respuesta al estrés quirúrgico y que esto puede estar relacionado con la infección postoperatoria y la disfunción orgánica.⁽¹⁹⁾

Citocinas antagonistas aparecen también en circulación así como receptores de TNF (p55) que se correlacionan con infección posoperatoria.⁽²⁰⁾ En estos estudios, el incremento en las concentraciones plasmáticas de mediadores pro y anti-inflamatorios se observa en el primer día postoperatorio y aparece por igual en ambos. Se han observado también similares reacciones en las citocinas/inhibidores en modelos animales con sepsis. Esto nos lleva a pensar que la simple medición de citocinas proinflamatorias podría clasificar el estado inflamatorio de los pacientes con complicaciones sépticas⁽²¹⁾.

3. DEFINICIONES DE CONSENSO:

Cuando la infección progresa en un enfermo inmunocompetente desencadena una respuesta en el huésped: la sepsis; cuya finalidad es evitar el paso y la progresión de los microorganismos. La sepsis se caracteriza por una serie de estadios progresivos en los que la respuesta inflamatoria sistémica sigue a la activación de diferentes mediadores inflamatorios, que pueden llevar a la disfunción orgánica,⁽²²⁾ como resultado de un respuesta excesiva o inadecuada de los mecanismos de defensa del huésped.

En 1991 “*The American College of Chest Physicians*” (ACCP) y “*The Society of Critical Care Medicine*” (SCCM) celebró una conferencia de consenso para proporcionar un trabajo de campo práctico y conceptual que defina la respuesta inflamatoria sistémica a la infección, un proceso progresivo y perjudicial incluido dentro del término general sepsis y disfunción orgánica asociada a la sepsis ⁽²³⁾. En 1992, en la conferencia de consenso de ACCP/SCCM se introdujo el término “Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica”(SIRS). El término hace referencia a los hallazgos resultantes de la activación del sistema inmune independientemente de la causa que lo produce⁽²⁴⁾.

a. Definiciones de consenso

1. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS, SIRS): presencia de dos o más de los siguientes:

- Fiebre mayor de 38° C o hipotermia menor de 36° C (temperatura central).
- Taquicardia (frecuencia cardiaca superior a 90 lpm).
- Taquipnea (más de 20 rpm, o paCO2 menor de 32 mmHg), o necesidad de ventilación mecánica.
- Alteración del recuento de leucocitos: (más de 12.000 o menos de 4.000 leucocitos por mm3, o más del 10% de cayados.

2. Síndromes sépticos (estadios de la sepsis):

a) Sepsis: SRIS debido a infección documentada, clínica y/o microbiológicamente.

b) Sepsis grave: sepsis con disfunción de órganos asociada esta, hipotensión o hipoperfusión. Sepsis grave de alto riesgo: Sepsis con fallo de dos o más órganos, o con puntuación APACHE-II en las últimas 24 horas de más de 24 puntos.

c) Shock séptico: Hipotensión debida a la sepsis: presión arterial sistólica menor de 90 mmHg, o disminución de la presión arterial sistólica en 40 mmHg o más con respecto a los valores basales del paciente, en ausencia de otras causas de hipotensión, no revierte con la resucitación hidroelectrolítica adecuada.

Cada uno de los síndromes sépticos se puede considerar estadios de la sepsis y cada uno presenta una morbilidad y mortalidad mayores que el anterior. (figura 6⁽²³⁾)

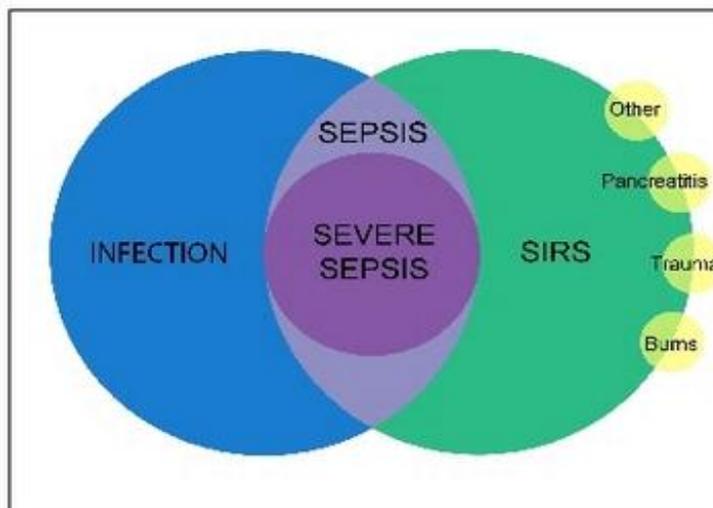


Figura 6: SIRS- sepsis

b. Aplicación clínica de los conceptos:

I. SIRS:

Respuesta orgánica, adaptativa, que aparece tras una agresión de suficiente intensidad para desplazar el organismo de su estado de homeostasis a un nuevo estado de inflamación sistémica. Hay que tener en cuenta que este concepto es válido en la medida que la respuesta inflamatoria puede ser debida tanto a factores infecciosos como no infecciosos.

Los signos de inflamación sistémica pueden y aparecen en pacientes sin signos de infección como: quemados, pancreatitis, traumatismos, etc. por lo que la prevalencia de SIRS es muy elevada, afectando a un tercio de todos los pacientes hospitalizados, a más de la mitad de los pacientes ingresados en UCI y a más del 80% de los pacientes de UCIs quirúrgicas y traumatológicas ⁽²⁵⁾. Su activación conlleva la liberación de sustancias pro/antiinflamatorias con el consiguiente impacto en órganos y tejidos.

II. INFECCIÓN:

Proceso patológico causado por la invasión de un tejido, líquido o cavidad corporal normalmente estéril por un microorganismo patógeno o potencialmente patógeno.

III. SEPSIS:

Síndrome clínico definido por la presencia de infección y un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Los criterios de sepsis deben ser lo suficientemente sensibles como para identificar a la mayoría de los pacientes con el menor sacrificio de su especificidad (tabla). Normalmente la infección presenta una alta sospecha sin una confirmación microbiológica, por lo que la sepsis puede ser sospechada sin confirmación microbiológica ⁽²⁴⁾

Criterios diagnósticos de sepsis:

Infección documentada o alta sospecha y algunos de los siguientes parámetros

Variables generales:

Temperatura mayor de 38.3°C o menor de 36°C.
Frecuencia Cardíaca mayor de 90 lpm.
Frecuencia respiratoria mayor de 20 rpm (en adultos).
Estado mental alterado.

Parámetros inflamatorios:

Leucocitosis: mayor de 12.000/ μ L
Leucopenia: menor de 4000/ μ L
Recuento normal de leucocitos con > 10% de formas inmaduras.
PCR en plasma >2 DE por encima del valor normal.
Procalcitonina en plasma >2 DE por encima del valor normal.

Parámetros hemodinámicos:

Hipotensión arterial (tensión Sistólica <90, PAM < 70 o descenso de >40mmHg de TAS)
Saturación de O₂ venoso >70%
Índice Cardíaco mayor de 3,5 L/min/m².

Parámetros de disfunción orgánica

Hipoxemia arterial: PaO₂/FIO₂ <300.
Oliguria aguda: <0,5ml /kg/ h. o 45mM/l durante al menos 2 horas.
Aumento de la creatinina \geq 0,5 mg /dl.
Alteración de la coagulación: INR >1,5 o Ttpa > 60 sg.
Íleo.
trombocitopenia: <100.000/ μ L.
Hiperbilirrubinemia: bilirrubina plasmática total >4 mg/dl.

Variables de perfusión tisular:

Hiperlactatemia: >3 mmol/l.
retardo del relleno capilar o lívideces.

Tabla 2: criterios diagnósticos de Sepsis.

Debemos hacer una clara distinción entre sepsis e infección. Esta última es un proceso relacionado con la presencia de microorganismos, anteriormente, mientras que la sepsis es un proceso relacionado con la respuesta orgánica del huésped a la infección.

IV. SEPSIS GRAVE:

Se refiere a estadios de sepsis en los que se presenta disfunción orgánica. En 2001 la sepsis grave era la causa más frecuente de muerte en las UCIs no cardiológicas⁽²⁶⁾ La disfunción multiorgánica puede ser definida por el Score **Secuencial Organ Failure Assessment. (SOFA)**⁽²⁷⁾ (Tabla 3) o por el desarrollado por Marshall et al. (**MOD**).⁽²⁸⁾ (Tabla 4), aunque no hay consenso sobre el tipo de indicador que debe emplearse.

Tabla 3: SOFA Score

Órgano/sistema.	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratorio: PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Renal: creatinina (μmol/l)	≤110	110–170	171–299	300–440; diuresis ≤500 ml/día	>440; diuresis <200 ml/día
Hepático: bilirrubina (μmol/l)	≤20	20–32	33–101	102–204	>204
Cardiovascular: hipotensión	No hipotensión	PAM <70 mmHg	Dopamina ≤5 ^a , dobutamina (cualquier dosis)	Dopamina >5 ^a o epinefrina ≤0.1 ^a o norepinefrina ≤0.1 ^a	Dopamina >15 ^a o epinefrina >0.1 ^a o norepinefrina >0.1 ^a
Hematológico: Recuento plaquetario	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Neurológico: Escala de coma de Glasgow.	15	13–14	10–12	6–9	≤6

^a Agentes adrenérgicos administrados durante, al menos 1 hora. (Dosis en μg/kg por minuto). FiO₂, fracción inspirada de oxígeno; PAM, presión arterial media; PaO₂, Presión arterial de oxígeno; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.⁽²⁹⁾

Puntuaciones de 1 a 2 indican deterioro moderado y puntuaciones de 3 a 4 fallo grave.

Tabla 4: MODS score

Órgano/sistema	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratorio: PaO ₂ /FiO ₂	>300	226-300	151-225	76-150	≤75
Renal: Creatinina (μmol/l)	≤100	101-200	201-350	251-500	>500
Hepático: bilirrubina (μmol/l)	≤20	21-60	61-120	121-240	>240
Cardiovascular: PAR ^a	<10.0	10.1-15	15.1-20.0	20.1-30.0	>30.0
Hematológico: recuento plaquetario.	>120	81-120	51-80	21-50	≤20
Neurológico: escala de coma de Glasgow.	15	13-14	10-12	7-9	≤6

^aPAR es la frecuencia cardíaca ajustada por presión = FC x PVC / PAM. FiO₂, fracción inspirada de oxígeno; MOD, Disfunción orgánica Múltiple; PaO₂, presión arterial de oxígeno;⁽²⁹⁾

Tabla 5: Mortalidad según puntuación MODS⁽²⁸⁾

PUNTUACIÓN	MORTALIDAD (%)
0	0
1-4	1
5-8	3
9-12	25
13-16	50
17-20	75
>20	100

V. SHOCK SÉPTICO:

Estado de fallo agudo circulatorio caracterizado por la hipotensión mantenida sin otra causa aparente. Como hipotensión se define TAS < 90 mmHg, PAM <60 mmHg o bien una disminución de 40mmHg de la TAS basal, a pesar de la adecuada resucitación y en ausencia de otra causa de hipotensión⁽²⁴⁾

4. CIRUGÍA E INFECCIÓN.

La Cirugía mayor puede ser definida como aquél procedimiento que es extenso implica la resección la totalidad o parte de órganos y/o amenaza la vida del paciente. Ha sido también definida como el conjunto de procedimientos con más de 1% de mortalidad⁽³⁰⁾.

Independientemente de los avances en los cuidados críticos del paciente quirúrgico, la sepsis en dichos pacientes continúa siendo un común y serio problema. Se estima que en USA hay más de 1,1 millones de casos de sepsis anuales que presentan un coste de 24,3 billones de dólares. La sepsis lidera las causas de muerte en Ucis no cardíacas, 200.000 pacientes mueren de sepsis severa al año en EEUU y en Europa están recogidas alrededor de 150.000 muertes al año ⁽²⁶⁾. Al mismo tiempo, en pacientes quirúrgicos, la sepsis es la primera causa de morbi-mortalidad y en EEUU representa 1/3 de los casos de sepsis. Una revisión reciente del colegio americano de cirujanos demuestra que la sepsis y el shock séptico son 10 veces más frecuentes que el infarto peri operatorio y el embolismo pulmonar ⁽³¹⁾. Estos resultados subrayan la importancia del estudio de la sepsis en pacientes postoperatorios. En las guías expuestas se ha establecido que 5 de las infecciones más comunes en pacientes con sepsis incluyen: neumonía, bacteriemia, sepsis urinaria, infección del sitio quirúrgico (SSI), y la infección relacionada con el catéter).

a. La infección Intra-abdominal (IAA).

El término infección abdominal comprende una amplia diversidad de infecciones localizadas entre el diafragma y la pelvis, así como una etiología poco clara en algunas circunstancias. Desde la peritonitis bacteriana primaria en pacientes cirróticos, pasando por la apendicitis hasta los abscesos multiloculados en el postoperatorio de un trasplante hepático la infección intra-abdominal requiere un abordaje a medida en función de la etiología, microbiología y la evolución de la patología.

Incluye una gran variedad de patologías, desde una apendicitis hasta una peritonitis fecaloidea. La infección intra-abdominal es la causa más frecuente de sepsis en los pacientes quirúrgicos, representando 2/3 de todas las sepsis en dichos pacientes. Cuando la sepsis evoluciona a shock séptico, existe un 39% de mortalidad en pacientes de urgencia y de hasta un 30% en cirugía programada. Se estima que uno de cada diez pacientes quirúrgicos desarrolla una infección postoperatoria. Del conjunto de 1,7 millones de las infecciones postoperatorias intrahospitalarias documentadas en EEUU en 2002, un 22% fueron infecciones del sitio quirúrgico (ISQ) ⁽³²⁾.

Las IIA pueden ser divididas en dos grupos, complicadas y no complicadas.

1. La IAA no complicada es aquella que afecta a un órgano y no se ha diseminado al peritoneo, los pacientes que presentan este tipo de infección pueden ser tratados tanto de manera quirúrgica como con antibióticos.

2. En el caso de IAA complicadas, el proceso infeccioso se disemina más allá de un único órgano, causando peritonitis localizada o generalizada. El tratamiento de estos pacientes pasa por una combinación de cirugía y terapia antibiótica.

La infección abdominal complicada es un problema común teniendo en cuenta que la apendicitis solamente afecta a unos 300.000 pacientes al año en USA, y supone más de 1 millón de días de ingreso. Asimismo la infección intra-abdominal es considerada la segunda causa más común de mortalidad en unidades de cuidados intensivos.

Como principio general, toda causa verificada de infección debe ser controlada tan pronto como sea posible. El nivel de urgencia en el tratamiento queda determinado por los órganos afectados, los síntomas clínicos y la estabilidad fisiológica del paciente.

Cuando un paciente desarrolla una sepsis como resultado de una infección intra-abdominal un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado son cruciales para la adecuada evolución. La sepsis en el paciente quirúrgico continúa, hoy en día, siendo un problema letal.

La comunidad quirúrgica ha adoptado las definiciones de Infección publicadas por la CDC, centro de enfermedades infecciosas de los Estados Unidos. Adoptándose la nomenclatura de infección del sitio quirúrgico (SSI), esta se define como aquella infección relacionada con el procedimiento operatorio que ocurre en la incisión quirúrgica o cerca de ella en los 30 días postoperatorios (o hasta un año si hay presencia de material protésico). La SSI incluye las siguientes categorías de infección (*Tabla 6*): Incisional superficial (afecta a piel y tejido subcutáneo), incisional profunda (tejidos blandos profundos), y órgano/cavitaria (cualquier estructura anatómica manipulada durante la intervención, siendo distinta de la incisión).

INFECCIÓN DEL SITIO QUIRURGICO (ISS)	DEFINICIONES
INFECCIÓN INCISIONAL SUPERFICIAL	<ul style="list-style-type: none"> • Secreción de pus por la infección superficial. • Aislamiento de microorganismos en una muestra de la incisión superficial. • Al menos uno de los siguientes signos de infección: dolor, edema localizado, eritema. • Diagnóstico de infección incisional por un cirujano.
INFECCION INCISIONAL PROFUNDA	<ul style="list-style-type: none"> • Supuración purulenta desde partes más profundas de la incisión, sin ser desde el órgano o espacio intervenido. • Dehiscencia espontánea de la incisión profunda o apertura deliberada, cuando el paciente presenta al menos uno de los siguientes signos: fiebre >38°, dolor localizado o a la presión excepto si el cultivo es negativo. • Diagnóstico de infección incisional profunda por un cirujano.
INFECCIÓN ORGANO/CAVITARIA	<ul style="list-style-type: none"> • Drenaje purulento del órgano o cavidad intervenidos a través de una incisión independiente. • Aislamiento de microorganismos en un cultivo de la muestra. • Absceso u otra evidencia de infección afectando el órgano o espacio, diagnosticado mediante la exploración física, re intervención, o estudio radiológico. • Diagnóstico de infección órgano/cavitaria por un cirujano.

Tabla 6: Definiciones de infección del sitio quirúrgico ⁽³³⁾.

El diagnóstico clínico de abdomen agudo depende de la respuesta del organismo a la agresión, uno de los más característicos es la irritación peritoneal. Tal irritación puede producirse por diversas causas: el daño en las estructuras peritoneales producido por secreciones ácidas o básicas, pus, o la diseminación de contenido entérico resultan en inflamación peritoneal. Aunque los antibióticos son un aspecto importante en el tratamiento, en ocasiones es necesaria una intervención quirúrgica para reparar la causa de origen.

La intervención quirúrgica inmediata para un control adecuado de la causa y un lavado peritoneal se han considerado el protocolo más importante en el tratamiento para prevenir infecciones intra-abdominales complicadas tras una contaminación intra-peritoneal. El uso de los antibióticos está limitado a la profilaxis de la infección de herida, o el tratamiento de infecciones establecidas de la cavidad abdominal en combinación con drenaje del foco. La fuente de contaminación bacteriana asociada a la peritonitis secundaria es la flora entérica endógena, como alternativas a ésta pueden considerarse el tracto biliar o genitourinario. A pesar de que estos fluidos son normalmente estériles, pueden contener bacterias originarias de la flora intestinal ⁽³⁴⁾. El gradiente normal de las concentraciones bacterianas desde el estómago al recto puede no estar presente en algunos estados de la enfermedad. Normalmente el ácido del estómago mantiene una baja concentración de bacterias, pero el uso de antagonistas histamínicos o IBP así como la obstrucción pueden incrementar marcadamente la concentración bacteriana a este nivel. Lo mismo ocurre en las obstrucciones prolongadas de intestino delgado, que permiten el sobrecrecimiento bacteriano entérico en las áreas de yeyuno proximal, por lo que complicaciones de cirugía a este nivel pueden derivar en el vertido de significantes concentraciones de bacterias. En el colon, se ha demostrado que la concentración de bacterias es superior a 10^{12} por gramo de heces, aunque aerobios facultativos como *E. Coli*, están presentes en mayor número más del 99% de la flora colónica son especies anaerobias como *Bacteriodes*, *Fusobacterium*, *Clostridium* y cocos anaerobios ⁽³⁵⁾. Una microbiología detallada de la flora del colon puede llegar a mostrar 500 especies microbianas diferentes.

Cuando se produce una complicación y el contenido intraluminal se disemina, sólo un pequeño grupo de especies sobrevive. La mayoría de las series indica q una media de 2 ó 3 especies de bacterias aerobias y sobre unas 9 bacterias anaerobias sobreviven. El proceso de selección no es randomizado ya que ciertas especies tienden a emerger como patógenos dominantes, de esta manera bacterias Gram negativas aeróbicas como *E. coli* y otros coliformes así como *Bacterioides Fragilis* si la complicación se ha producido en tramos finales del tracto gastrointestinal ⁽³⁶⁾. Inmediatamente después del vertido incontrolado de bacterias colónicas, la consiguiente respuesta séptica es causada por los coliformes Gram negativos mediante sus endotoxinas.

Si el organismo sobrevive a esta agresión inicial, y el sistema inmune está intacto, normalmente se produce la formación de un absceso localizado. Al mismo tiempo, la cápsula de polisacáridos de las especies anaerobias y la liberación de ácidos grasos volátiles de cadena corta dificultan la fagocitación de estas bacterias dando como resultado la aparición de abscesos con pared.

La detección de complicaciones intra-abdominales aparece inicialmente como un diagnóstico clínico. Una historia adecuada del paciente, el examen físico y las pruebas de laboratorio serán capaces de identificar a la mayoría de pacientes con una infección intra-abdominal. Sin embargo, en pacientes en estado crítico puede ser difícil una evaluación adecuada del origen de la infección, teniendo en cuenta que dichos pacientes pueden presentar fallo respiratorio, obnubilación, u otras comorbilidades.

b. Clínica:

A diferencia de la infección abdominal de origen comunitario, la infección abdominal postoperatoria (IAP) tiene un comienzo insidioso, donde los signos y síntomas del abdomen agudo están atenuados por los mecanismos de contra-regulación originados por el trauma quirúrgico. El dolor en estos pacientes es sordo y mal localizado (por afectación de peritoneo visceral) antes de progresar hacia un dolor severo más localizado (peritoneo parietal).

Datos de hipoperfusión como oliguria, mala perfusión periférica o alteración aguda del estado mental, son signos de la evolución del paciente a un estado de sepsis. Cuando nos encontramos ante un paciente con una exploración abdominal que sugiera peritonitis debe procederse a iniciar una resucitación temprana y una cirugía de urgencia.

C. Pruebas diagnósticas:

Ante un paciente con sospecha clínica de infección intra-abdominal podemos realizar una batería de pruebas diagnósticas y de imagen. Normalmente en un paciente con sospecha de infección intra-abdominal no originada tras una intervención quirúrgica, el test inicial en el diagnóstico suele consistir en radiografías simples, pudiendo identificar una serie de signos que ayudan a encaminar el diagnóstico, como la presencia de gas extra-peritoneal que indicará perforación de víscera hueca. O en otros casos, signos de obstrucción intestinal secundarios a una infección intra-abdominal. Sin embargo, en el caso de la sospecha de complicación postoperatoria de cirugía mayor, la prueba más frecuentemente de las realizadas es la ecografía abdominal o el TC abdomino-pélvico, dependiendo de la gravedad de la situación del enfermo y la cirugía realizada, aunque también tendremos en cuenta que la realización de más pruebas diagnósticas es innecesaria en aquellos pacientes con signos obvios de peritonitis, y en aquellos en los que se va a realizar una intervención quirúrgica emergente.

El valor del TC abdomino-pélvico y la ecografía abdominal en el diagnóstico de infecciones intra-abdominales ha sido estudiado en el contexto de la apendicitis, algunos meta-análisis ⁽³⁷⁾ demostraron que el TC presenta una mayor sensibilidad y resolución que los estudios de ultrasonidos en estudios con niños adultos que presentaban apendicitis. Tales resultados pueden ser extrapolados al diagnóstico de infecciones postoperatorias de cirugía mayor. También debemos tener en cuenta a la hora de seleccionar la prueba de imagen su disponibilidad, el riesgo de radiación presente en pacientes jóvenes y la experiencia del radiólogo, aunque la prueba de elección sea el TC.

d, Microbiología:

Las Bacterias que podemos encontrar como origen de la infección intra-abdominal comunitaria son derivadas de la flora endógena del tracto gastrointestinal, por lo que la flora normal es clave para entender el espectro de infecciones intra-abdominales que pueden resultar en función de que órgano del tracto gastrointestinal se vea afectado (figura 7⁽³⁸⁾).

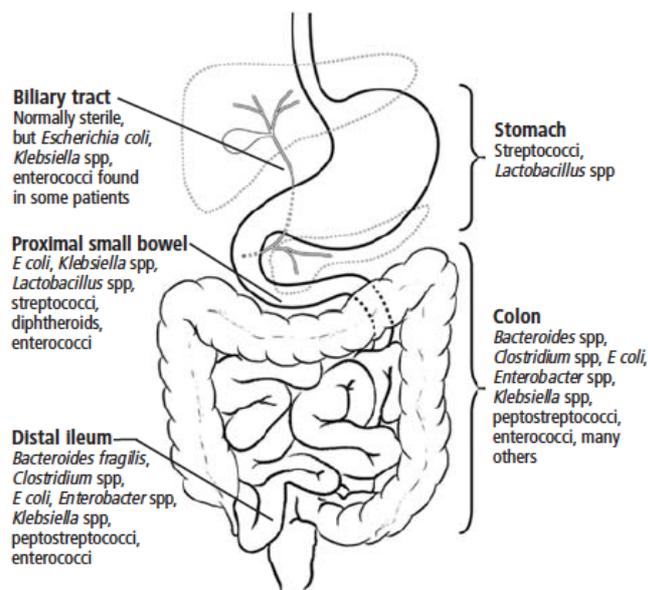


Figura 7 bacterias tracto gastro-intestinal

Por lo general, las infecciones polimicrobianas son las más características en el abdomen.

La bacteria aerobia más frecuentemente aislada es

Escherichia Coli (25–30%), seguido a distancia de *Klebsiella Spp.* y *Pseudomonas Aeruginosa* (3–6%) y la anaerobia *Bacteroides Fragilis* (8,6–14,3%), otros bacteriodes pueden ser aislados incluyendo *Bacteroides Distasonis*, *Bacteroides Ovatus*, *Bacteroides Thetaiotaomicron*, y *Bacteroides Vulgatus*. Los cocos Gram positivos también son relevantes en la IIA, destacando los *Streptococcus Spp.* (16%), *Staphylococcus Spp.* (5,2%) y en menor medida, *Enterococcus Spp.* (4,7%), fundamentalmente *Enterococcus Faecalis*.^(39, 40)

En la IIA de inicio nosocomial, principalmente peritonitis y abscesos postoperatorios, *E. Coli* sigue siendo la enterobacteria más frecuentemente implicada (22%) junto a *Enterobacter spp.* (12%). La frecuencia de aislamiento de *B. Fragilis* (5,5%) es menor que en la IIA comunitaria y la presencia de *Enterococcus spp.* es más elevada (17%) incluyendo a *Enterococcus Faecium* (*E. Faecalis* y *E. Faecium* están presentes en un 90% y 10% respectivamente). La prevalencia de bacilos Gram negativo no fermentadores como *Pseudomonas Aeruginosa* y otras bacterias Gram negativas como *Acinetobacter Spp.* son potenciales patógenos que deben preocuparnos por el alto índice de resistencias.

Tanto en la IIA comunitaria como nosocomial, la incidencia de cultivos peritoneales positivos para *Staphylococcus Aureus* resistentes a la Meticilina (SARM) y *Enterococcus spp* resistente a la Vancomicina, es por ahora anecdótica. En el diagnóstico del origen bacteriológico de la infección intra-abdominal, es importante tener en cuenta que uno de los factores determinantes depende del tratamiento antibiótico previo. Así, en pacientes con infección posoperatoria que hayan recibido cobertura antibiótica previa a la reintervención, se ha observado que presentaban cultivos positivos para microorganismos con un patrón de resistencia muy elevado, como *E. Coli* y *Klebsiella Spp.* resistentes a los B-lactámicos (productores de b-lactamasas), SARM, *Acinetobacter Spp.*, *E. Faecium* y *Candida Spp.*, entre otros.

Pseudomonas aeruginosa y otras bacterias Gram negativas como *Acinetobacter Sp.* son potenciales patógenos que deben preocuparnos por el alto índice de resistencias. La infección por *Pseudomona* se observa en pacientes que presentan infección nosocomial y que han recibido previamente terapia antibiótica, varias reintervenciones o ambas situaciones por lo que está presente en las complicaciones graves de cirugía mayor; presentando un patrón de resistencias mayor.

e. Tratamiento:

Las complicaciones postoperatorias pueden equipararse a las infecciones intra-abdominales de causa no quirúrgica pudiendo ir desde infecciones de herida quirúrgica o abscesos que evolucionan favorablemente con tratamiento antibiótico, hasta peritonitis que requieran cirugía urgente y terapia intensiva.

Las infecciones posoperatorias complicadas van asociadas a altas tasas de fallo orgánico y mortalidad. EL tratamiento de estos pacientes requiere terapia de soporte al daño multiorgánico además del control de la infección (cirugía/drenaje) y terapia antimicrobiana intensiva.

Los estudios randomizados de estos pacientes son difíciles de realizar por lo que no existe mucha literatura al respecto sobre cuál es la mejor manera de proceder.

1. Abscesos intra-abdominales postoperatorios sin signos de peritonitis generalizada.
 - a. El drenaje percutáneo parece ser la forma más óptima de tratamiento asociada a una terapia antimicrobiana adecuada.
 - b. El control del foco infeccioso debe ser iniciado tan pronto como sea posible ya que el control inefectivo está asociado a significativa elevación de la mortalidad.
2. Peritonitis postoperatoria: al igual que en el caso anterior tiene en común el temprano control del foco infeccioso, en este caso se ha demostrado que las re intervenciones tempranas parecen ser el tratamiento más efectivo.

Antibioterapia:

En la era pre-antibiótica, la mortalidad de las complicaciones infecciosas postquirúrgicas era superior al 90%. Actualmente la terapia antibiótica unida a las actitudes intervencionistas en el tratamiento de la infección postoperatoria ha disminuido de forma progresiva esta tasa hasta un 5-20%. La selección de la antibioterapia adecuada pasa por un conocimiento de la causa de la complicación, los patógenos prevalentes en cada foco y región anatómica, las características de los antimicrobianos así como la política de utilización de antibióticos de cada hospital.

La elección inadecuada de un agente antimicrobiano puede ser una causa de fallo terapéutico. En el momento en el que se sospecha una complicación intra-abdominal infecciosa, está indicado comenzar con una terapia antimicrobiana empírica, antes de que se establezca un diagnóstico exacto y de que los cultivos realizados den su resultado definitivo.

I. Estratificación del riesgo.

Los pacientes con infección intra-abdominal han sido clasificados en dos grupos: alto y bajo riesgo. La definición de “alto riesgo” define pacientes con un alto riesgo de fracaso del tratamiento. En estos pacientes, las infecciones intra-abdominales pueden ir asociadas a patógenos resistentes de origen intra-abdominal. El manejo adecuado de estos pacientes requiere el uso temprano y adecuado de terapia antimicrobiana de amplio espectro.

El aumento de la mortalidad asociada con el tratamiento empírico inadecuado no se evita con cambios posteriores en dicho tratamiento por lo tanto, el conocimiento del riesgo del paciente es esencial comenzar el tratamiento tan pronto como sea posible con el régimen más apropiado.

Son muchos factores los que pueden contribuir a poner en riesgo a un paciente para el aislamiento de patógenos resistentes. (*tabla 7*)

<i>Factores de riesgo para patógenos resistentes.</i>
Infecciones nosocomiales
Enfermos críticos (APACHE II > 15)
Comorbilidades y grado de disfunción multitorgánico
Pobre estado nutricional. Bajos niveles de albumina.
Presencia de malignidad en la patología de origen

Tabla7: Factores de riesgo para patógenos resistentes.

Los pacientes de bajo riesgo son aquellos con infecciones comunitarias y sin los factores de riesgo predisponentes previamente citados. Las infecciones intra-abdominales de bajo riesgo están asociadas a patógenos conocidos de los que conocemos sus antibiogramas esperados.

Los antibióticos empíricos en estos casos deben dirigirse a cubrir *E. Coli*, otras bacterias Gram negativas facultativas y *B. fragilis*. Los regímenes antibióticos de amplio espectro no se recomiendan para pacientes de bajo riesgo con infecciones intra-abdominales ya que pueden conllevar riesgo de toxicidad y un incremento en las resistencias bacterianas.

Centraremos el tratamiento de aquellos casos con infecciones de alto riesgo ya que son las que se presentan mayoritariamente en las complicaciones postoperatorias. Debemos tener en cuenta que las infecciones intra-abdominales pueden ser manejadas con mono terapia o bien con múltiples regímenes antimicrobianos. Recientemente se han publicado nuevas guías en el manejo de la infección intraabdominal complicada.

La terapia empírica⁽³⁸⁾ para la infección intra-abdominal nosocomial debería ser dirigida por los espectros antimicrobianos locales. Para alcanzar una cobertura empírica de los patógenos más comunes, los regímenes antibióticos deben incluir agentes con espectros ampliados de actividad para bacilos gram negativos aerobios y facultativos entre ellos se incluyen Meropenem, Imipenem, Doripenem, Piperazilina- tazobactan o Ceftazidima/ Cefepime en combinación con Metronidazol. Aminoglicósidos o Colistina pueden también ser necesarios⁽⁴¹⁾. (*tabla 8*)

	Regímenes Antibióticos				
Organismos asociados a infección nosocomial en las instituciones locales	Carbapenem	Piperazilina/tazobactan	Ceftazidima/ Cefepime + Metronidazol	Aminoglicosidos	Vancomicina
<20% <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente. Enterobacterias productoras de betalactamasas., <i>Acinetobacter</i> , o otras bacilos gran negativos multiresistentes.	Recomendado	Recomendado	Recomendado	NR	NR
Enterobacterias productoras de betalactamasas	Recomendado	Recomendado	NR	Recomendado	NR
>20% <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a ceftazidima	Recomendado	Recomendado	NR	Recomendado	NR
MRSA	NR	NR	NR	NR	Recomendado

MRSA: *Staphilococo Aureus* metilicilin resistente. NR no recomendado.

Tabla 8: regímenes antibióticos

La Terapia de amplio espectro debe ser adaptada al organismo causante de la infección tan pronto el cultivo y el antibiograma estén disponibles, para reducir el espectro y el número de antimicrobianos.

Reintervenciones:

En determinados enfermos, la infección intra-abdominal puede evolucionar y llegar a derivar en una sepsis grave, shock séptico o fallo multiorgánico (MODS). Estos pacientes se benefician de un agresivo tratamiento que puede incluir reintervención quirúrgica. Tomar la decisión de realizar una reintervención en casos de peritonitis secundaria es normalmente subjetivo y suele estar basado en la experiencia profesional.

f. La sepsis quirúrgica:

Con idea de definir de una manera más específica las categorías de sepsis , sepsis severa y shock séptico en el ámbito quirúrgico, los autores han modificado las definiciones de la conferencia de consenso ACCP/SCCM. La definición modificada de sepsis es SIRS junto con una infección que requiere intervención quirúrgica para su control, o bien SIRS junto con una infección que se presenta en los 14 días posteriores a una intervención de cirugía mayor ⁽⁴²⁾. La sepsis grave es definida como SIRS asociada a infección y a disfunción orgánica.

Los factores de riesgo para el desarrollo de sepsis y/o muerte incluyen una edad mayor de 60 años, la necesidad de cirugía de urgencia y la presencia de comorbilidades. La infección intra-abdominal es la causa más frecuente de sepsis en pacientes quirúrgicos (aproximadamente 2/3 de los casos). Dentro de las causas abdominales de sepsis, la perforación de colon es la más predominante de sepsis intra-abdominal. Cuando el shock séptico sigue a la sepsis, existe un 39% de mortalidad en pacientes en los que se acometió una cirugía de urgencia, mientras que un 30% en los que la cirugía fue programada ⁽⁴³⁾.

Disfunción Orgánica:

1. Neurológica: El grado de afectación neurológica en la sepsis lo mediremos mediante la escala de coma de Glasgow (ECG), consideramos que existe afectación neurológica cuando la puntuación es menor de 13 en presencia de sepsis o bien un deterioro de ECG menor de 13 durante las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas.

2. Respiratoria: La disfunción pulmonar incluye una PaO₂ en fracción inspirada de oxígeno menor de 250 (<200 si el foco de infección es pulmonar) así como una presión capilar pulmonar no sugestiva de balance hídrico positivo.

3. Renal: La disfunción renal se define cuando incluye uno de los siguientes elementos.

a. El paciente orina menos de 0,5 mL/Kg durante al menos una hora o más después de comenzar la resucitación.

b. Aumento en la creatinina plasmática mayor o igual a 0.5mg/dL de su basal (medida a las 24 horas de comenzar la resucitación).

c. Incremento de la creatinina plasmática mayor o igual a 0.5mg/dL durante las primeras 24 horas a pesar de una adecuada resucitación (Se considera un adecuado volumen de resucitación).

4. Alteraciones de la coagulación: Cuando Incluye uno o más de los siguientes criterios.

a. INR 1.5.

b. Plaquetas <80.000 o un descenso mayor o igual de 50% comparado con las 24 horas previas a la instauración de la resucitación del proceso séptico (en ausencia de afectación hepática crónica).

5. Hipoperfusión: Niveles de Lactato por encima de 4 mmol/L.

6. Disfunción Cardíaca: Cuando a pesar de una resucitación adecuada se requieren vasopresores para incrementar la presión arterial media (igual o mayor 65mm Hg).

Resucitación inicial en la sepsis quirúrgica:

La resucitación inicial de un enfermo séptico debe comenzar en el momento en que se diagnostica la sepsis y no debe retrasarse a la espera de que el paciente sea trasladado a una unidad de cuidados intensivos.

El *Gold estándar* para resucitación de pacientes con sepsis incluye la restauración del volumen intravascular, diagnóstico de la causa de la infección, inicio de terapia antibiótica de amplio espectro y control del foco.

La resucitación hidroelectrolítica se debe guiar por los siguientes estándares:

- PVC (si se dispone de ella) 8-10mm Hg en pacientes no intubados, 12-15 mm Hg en pacientes sujetos a ventilación mecánica.
- PAM mayor o igual a 65mmHg.
- Micción: Mayor o igual a 0,5mL/Kg/h.
- Saturación de O₂ >70%.

Estos estándares deben alcanzarse en las primeras 6 horas tras el diagnóstico de sepsis (*tabla 9*).

Otro componente crucial de la resucitación inicial del paciente séptico es la administración de terapia antibiótica de amplio espectro, los antibióticos deben ser administrados tras la toma de muestras para cultivo en la primera hora del diagnóstico de la sepsis. El tiempo para la administración de antibioterapia es crucial en la supervivencia de pacientes con sepsis, Kumar et al, recalca en un reciente estudio que un retraso en la instauración de la terapia antimicrobiana puede disminuir la supervivencia en un 7,6% (44). Las guías de “*Surviving sepsis*” recomiendan iniciar la terapia antimicrobiana en la primera hora del diagnóstico de la sepsis o shock séptico.

Paquete de medidas 6h

1. Medición de lactato lo más pronto posible desde la presentación de la sepsis.

2. Obtención de hemocultivos antes de la administración de antibióticos.

3. Desde el inicio de los síntomas de sepsis: antibióticos de amplio espectro administrados en las primeras 3 h de la admisión de los enfermos en urgencias o 1h en los enfermos ya hospitalizados.

En caso de hipotensión:

4. Inicio de la resucitación con 500-1000mL de cristaloides (o coloide equivalente) en un periodo de 30 min.

Persistencia de hipotensión a pesar de reposición hidroelectrolítica:

5. Alcanzar y mantener un PAM 65 mmHg.

6. Alcanzar y mantener una PVC de 8 mmHg

7. Alcanzar y mantener una Presión venosa de oxígeno de 70%

Se considera alcanzado el cumplimiento de intervención 1 cuando se ha alcanzado dentro de las primeras 6 horas de la presentación de la sepsis.

Se considera alcanzado el cumplimiento de intervención 2 y 3 si se llevan a cabo dentro de los plazos descritos, desde el momento de presentación de la sepsis.

El cumplimiento de las intervenciones 4, 5, 6, y 7 se considerará que se ha logrado si se llevó a cabo dentro de las 6 horas de la presentación de la hipotensión.

El cumplimiento del paquete reanimación de 6 horas se considerará alcanzado si las intervenciones descritas se llevaron a cabo dentro del tiempo que especifica cada intervención individual.

Tabla 9: Paquete de medidas de resucitación temprana

Se ha demostrado que la aplicación de estos paquetes de medidas en las 6 primeras horas está asociado con una disminución de la mortalidad y disminución de la estancia en pacientes con shock séptico, dependiendo los beneficios del número de medidas aplicadas; siendo la probabilidad más alta de supervivencia que se ha observado en aquellos enfermos que recibieron seis o más intervenciones en el paquete de resucitación de 6 horas^(45, 46).

5. BIOMARCADORES DE SEPSIS.

La sepsis grave sigue siendo hoy en día una de las causas más frecuentes de muerte. En presencia de shock séptico, la mortalidad se incrementa en al menos un 60 %. Los costes del tratamiento de este proceso son altos. Por todo ello el objetivo de '*Surviving sepsis Champaign*⁽⁴⁷⁾ es reducir la mortalidad y mejorar el tratamiento en pacientes con sepsis. Las estrategias de tratamiento son más efectivas, cuando se realiza un diagnóstico temprano, que puede ser mucho más efectivo desde un punto de vista global, que el tratamiento específico.

Con frecuencia los primeros signos de la sepsis no son específicos (fiebre, leucocitosis), y los parámetros de laboratorio o síntomas más típicos (hipotensión, lactato) parecen frecuente más tarde en el curso de la sepsis, y están asociados al fallo multiorgánico.

Los biomarcadores facilitan un diagnóstico precoz y un mejor manejo de la sepsis. Se han propuesto más de 100 moléculas distintas que podrían utilizarse como marcadores de sepsis. Para que un biomarcador se considere útil debe cumplir ciertos requisitos como el que fácilmente medible y accesible y asimismo proporcionar un pronóstico evolutivo dentro del curso de la enfermedad. Estas características dan al médico la oportunidad de intervenir rápidamente en un intento de mejorar la supervivencia pudiendo ser, tan o más precisos que los scores clínicos de gravedad⁽⁴⁸⁾

Un biomarcador, sea cual sea su propósito, puede ser utilizado para uno o más propósitos, que se pueden a su vez combinar (*tabla 10*). Puede identificar un paciente con alta probabilidad de padecer una enfermedad o efecto adverso, y también servir como *screening*, identificar el riesgo antes de que se desarrolle la enfermedad clínicamente, o detectar un paciente en el que se justifique una evaluación diagnóstica más definitiva, cara o invasiva.

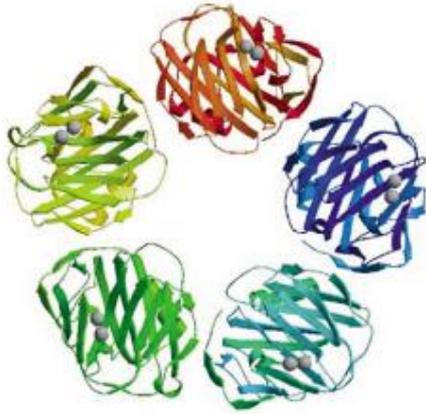
Tabla : Uso de los biomarcadores	
1. <i>Screening.</i>	Identificar pacientes con un alto riesgo de desarrollar resultados adversos para informar de una intervención profiláctica u otros test diagnósticos.
2. Diagnóstico.	Establecer un diagnóstico para informar de la decisión de tratamiento más fiable, rápida o más barata que los medios disponibles.
3. Estratificación del riesgo.	Identificar subgrupos de pacientes dentro de un grupo especial de diagnóstico que pueden experimentar mayor beneficio o daño con la intervención terapéutica
4. Monitorización.	Para medir la respuesta a la intervención y permitir la valoración de la dosis o la duración del tratamiento
5. Objetivo alternativo	Proporcionar una medida más sensible de las consecuencias de un tratamiento pudiendo sustituir éste por una medida más directa y adecuada al paciente.

Tabla 10: Guía de Uso biomarcadores.

Por lo general, en los pacientes con procesos sépticos , se ha venido usando el recuento de leucocitos como marcador, tiene una baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la infección ⁽⁴⁹⁾. La proteína C-reactiva proporciona un valor diagnóstico mayor que la fiebre en los pacientes en estado crítico⁽⁵⁰⁾ . Sin embargo, revisiones sistemáticas sugieren que la procalcitonina (PCT) es superior a Proteína C-reactiva, por mayor sensibilidad y un mayor valor predictivo positivo ⁽⁵¹⁾

A. PROTEINA C REACTIVA (PCR):

Tillet y Francis descubrieron la Proteína C Reactiva (PCR) en 1930, fue descrita como la primera proteína de fase aguda ⁽⁵²⁾. La proteína C reactiva recibe su nombre de su capacidad para precipitar el polisacárido-C del *Streptococcus Pneumoniae*. Es una proteína de fase aguda, de síntesis hepática, que presenta su mayor expresión en fases tempranas de la respuesta inmune, después de su unión a células en estados terminales o ciertas bacterias. La PCR activa el sistema complemento. Macleod and Avery en 1941 aislaron por primera vez el “material” C reactivo y lo calificaron como una proteína que requería iones calcio para su reacción con el Polisacárido-C. (PSC) e introdujeron el término "Fase aguda" ⁽⁵³⁾.



Estructura:

La mayoría de las células del sistema inmune presentan receptores de reconocimiento de Patrones (RRP) que reconocen patógenos a través de los “Patrones moleculares asociados a patógenos” (PAMP), activando una serie de mecanismos de eliminación para éstos. Las principales proteínas RRP incluyen la Pentatraxina, la cual forma los componentes prototipo de la inmunidad innata humoral. La PCR es miembro de la familia de las Pentraxinas, siendo el primer RRP descrito. La estructura molecular es un disco de forma anular pentamérica.

La PCR es una de las proteínas de fase aguda mejor estudiadas. Fue cristalizada en 1947 ⁽⁵⁴⁾, sintetizada primariamente en el hígado, también puede presentar expresión extrahepática. Asimismo puede ser sintetizada por macrófagos y *smooth-muscle-like cells* presentes en las placas ateromatosas, sin embargo aunque esta producción puede ser significativa localmente, no representa una contribución sustancial a la concentración plasmática ⁽⁵⁵⁾.

Las células epiteliales del tracto respiratorio así como las células epiteliales tubulares de la cortical renal (TEC) de riñones en estado inflamatorio también pueden expresar mRNA de PCR siendo capaces de la expresión de PCR, aunque puede que esta reacción de fase aguda no sea parte de la vía del sistema inflamatorio tanto como parte de la respuesta inmune local. ⁽⁵⁶⁾

El gen de PCR está localizado en el primer cromosoma (1q21-q23). La síntesis de PCR está estimulada por IL-6, IL-1 y TNF, ésta se une al polisacárido bacteriano y activa la vía del complemento. ⁽⁵⁷⁾

Aunque está ampliamente asumido que la mayor fuente de IL6 son los leucocitos activados, con contribuciones de los fibroblastos y células endoteliales, se sospecha que existen otras fuentes productoras de esta citocina como el tejido celular subcutáneo. La producción de IL-6, así como la concentración sistémica, aumenta con la cantidad de tejido graso. Se estima que alrededor de un 30% de las concentraciones circulantes de IL-6 son producidas por tejido celular subcutáneo en individuos sanos ⁽⁵⁸⁾.

A pesar de las diferencias estructurales con la molécula de la inmunoglobulina (Ig), las PCR comparte propiedades similares, tales como, la capacidad de promover la aglutinación, la fijación del complemento, la encapsulación o la fagocitosis. Características distintivas de la PCR son su especificidad de unión y su lugar de síntesis.

La PCR en salud y enfermedad:

En un adulto joven la concentración media de PCR es menor de 10 mg/L, pero tras un estímulo de fase aguda los valores se pueden incrementar desde menos de 50 µg/l hasta más de 500 mg/L. La síntesis hepática de PCR comienza rápidamente tras un estímulo, y las concentraciones séricas de PCR aumentan a 5 mg/L en 6 horas, la concentración pico se da a las 48 horas. La vida media plasmática de la PCR es de unas 18 horas, el complejo PCR es catabolizada por los hepatocitos y rápidamente aclarada de la circulación plasmática.

En respuesta a infección bacteriana severa y grandes quemados (200mg/L), infecciones virales (10-40 mg/L), trauma, necrosis tisular, envejecimiento, la mayorías de formas de inflamación, infestación parasitaria y neoplasias malignas; los niveles de PCR aumentan rápidamente entorno a unas 1000 veces en unas 48 horas después del evento agudo⁽⁵⁹⁾.

La concentración plasmática suele mantenerse constante tanto en condiciones de salud como de enfermedad, de modo que el único determinante de la concentración de PCR plasmática es la tasa de síntesis de la misma, lo que pone de manifiesto que está directamente relacionada con la intensidad de la patología. Cuando el estímulo, que ha provocado la producción de PCR cesa, la concentración de esta disminuye rápidamente.

La PRC tiende a aumentar con la edad, presumiblemente por la incidencia, subclínica de patologías⁽⁶⁰⁾, aunque sorprendentemente en vista de la sensibilidad, velocidad y el alcance de respuesta, la población general tiende a tener concentraciones estables y características de PCR para cada individuo, si no tenemos en cuenta los picos ocasionales relacionados con infecciones subclínicas, inflamación o trauma.

La insuficiencia hepática altera la producción de PCR, pero no otras patologías intercurrentes. Muy pocos fármacos reducen los valores de PCR a menos que afecten a la patología de base que proporciona el estímulo de fase aguda. La concentración de PCR es por lo tanto un marcador bioquímico de inflamación sensible, pero no específicamente, útil para el diagnóstico de la enfermedad orgánica y para el seguimiento de la respuesta al tratamiento de la inflamación/infección⁽⁶¹⁾.

Tabla. Respuesta de la PCR .	
Incremento de PCR en respuesta de fase aguda	
Infecciones	Bacterianas Fúngicas (severas/sistémicas) Virales Micobacterias
Complicaciones alérgicas infecciosas	Fiebre reumática Eritema nodoso
Enfermedades inflamatorias	Artritis reumatoide Artritis crónica juvenil Espondilitis anquilosante Artritis psoriásica Vasculitis sistémica Polimialgia reumática Enf. Reiter Enf.Crohn
Necrosis	Infarto miocárdio. Pancreatitis Embolismo tumoral
Trauma	Cirugía Quemaduras Fracturas
Malignidad	Linfoma Carcinoma Sarcoma
Ligero aumento o ausencia de PCR	
	Lupus Esclerodermia Dermatomiositis Colitis ulcerosa Leucemia Enfermedad injerto contra huésped.

Tabla 11: Variaciones séricas de la Proteína C reactiva.

Significación clínica de la PCR:

Los niveles plasmáticos de PCR muestran un marcado aumento en varias condiciones de enfermedad tales como: infecciones bacterianas, abscesos, enfermedad de Crohn, conectivopatías, neoplasias (excepto leucemia), trauma y necrosis. También ha presentado un ligero aumento, aunque no tan evidente y marcado, en infecciones virales, tratamiento con esteroides y estrógenos, Colitis ulcerosa y esclerodermia.

El aumento de la producción de PRC es un marcador temprano y sensible de la mayoría de infecciones microbianas y ha servido como diagnóstico útil de sepsis neonatal y meningitis así como diagnóstico temprano de osteomielitis, cuando las alteraciones radiográficas y leucocitosis aún no están presentes. Es conocido que la agresión quirúrgica se presenta con una elevación de la PCR, pero la ausencia de una normalización de la misma en los 7-10 días posteriores puede alarmar ante una complicación postoperatoria o un evento tromboembólico. Asimismo la PCR tiene importancia a la hora de valorar la evolución clínica y la respuesta al tratamiento en conectivopatías y desórdenes tisulares.

A pesar de la falta de especificidad en el diagnóstico, la PCR presenta una gran importancia clínica, ya que sus cambios en los niveles plasmáticos reflejan la presencia y la intensidad del proceso inflamatorio, así como diferencian procesos inflamatorios de los no inflamatorios, lo cual ayuda al establecimiento del diagnóstico de enfermedad, tratamiento, pronóstico e incluso futuros riesgos. Por otra parte, el nivel de PCR sérico no se ve afectado por las terapias antiinflamatorias o los fármacos inmunosupresores, a menos que afecten a la actividad de la enfermedad subyacente. Por todo ello, recientemente se ha establecido la PCR como uno de los marcadores primordiales de reacción de fase aguda frente a los utilizados anteriormente.

Significación patológica:

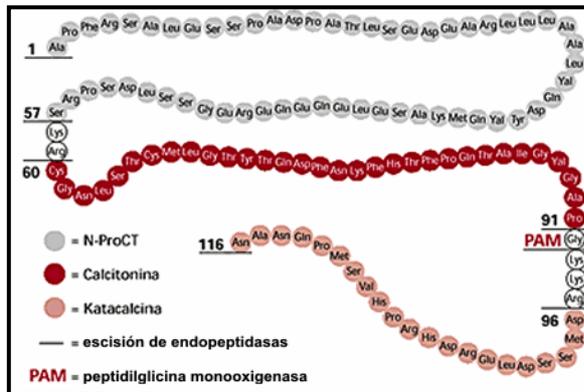
Ha quedado expuesto que la PCR aparece en el plasma asociada a diferentes tipos de procesos inflamatorios y en respuesta a gran variedad de estímulos. Más comúnmente se relaciona con la infección bacteriana, el daño isquémico tisular (infarto de miocardio, embolismo pulmonar), neoplasias malignas (particularmente cuando se asocian a necrosis tisular), el trauma (fracturas óseas, cirugía o grandes quemados) y una gran variedad de condiciones clínicas (fiebre reumática, artritis reumatoide, vasculitis...). Todo ello nos hace preguntarnos cuál es el mecanismo por el que se estimula la síntesis de PCR y cuál es su función biológica.

Múltiples estudios han demostrado la evidencia que sugiere que la magnitud en la respuesta de la PCR varía directamente con la extensión de tejido afectado, con el tipo de estímulo inflamatorio, y con el órgano/tejido afectado. Los niveles de PCR han sido relacionados directamente con la extensión o magnitud del trauma quirúrgico y se ha visto que la PCR responde más frecuentemente a una infección bacteriana que a una vírica, el hecho observado de que existiera mucha alteración en los niveles séricos de PCR tras neumonías virales, miocarditis, meningitis asépticas hepatitis infecciosas; nos permite utilizar la PCR como herramienta de diagnóstico diferencial.

Las infecciones bacterianas, sin embargo, inducen elevados niveles de PCR en plasma, lo que nos permite afirmar, en algunos casos, que una alteración llamativa de la PCR en el 4 día postoperatorio se relaciona con una infección de herida u otras complicaciones mayores.

La respuesta de la PCR también nos permite monitorizar el efecto antiinflamatorio de los diferentes tratamientos (salicilatos, esteroides, AINEs, agentes citotóxicos etc.) Estudios recientes evidencian el uso de la PCR en la evaluación de la efectividad del tratamiento antibiótico en procesos infecciosos.

B. PROCALCITONINA (PCT):



La procalcitonina fue originalmente descrita en 1984 como una proteína de 116 aminoácidos con una masa molecular de 14.5 KDa. El gen de la PCT es conocido como Calc-1 y está localizado en el cromosoma 11p5.4, secuenciado en 1989. El gen CALC-I da lugar, por *splicing* alternativo, al CGRP (*calcitonin gene related peptide*) en células del sistema nervioso central, y a la pre-pro-calcitonina en las células C del tejido tiroideo. Así pues, la procalcitonina, procedente de la escisión de la pre-pro-calcitonina se sintetiza, en condiciones normales, en las células C de la glándula tiroides, para dar lugar a la calcitonina hormonalmente activa, la katalcalcina y el segmento N-terminal.

Desde el punto de vista endocrino, la calcitonina (CT) es producida mayoritariamente por las células neuroendocrinas –C del tiroides, en ausencia de infección, la transcripción extra-tiroidea del gen CALC-I está suprimida y confinada a la expresión selectiva en las células neuroendocrinas localizadas en tiroides y pulmón. En estas células la hormona madura es procesada y acumulada en las glándulas secretoras⁽⁶²⁾. La PCT es el péptido precursor de la calcitonina.

Desde el punto de vista endocrino, la calcitonina (CT) es producida mayoritariamente por las células neuroendocrinas –C del tiroides, en ausencia de infección, la transcripción extra-tiroidea del gen CALC-I está suprimida y confinada a la expresión selectiva en las células neuroendocrinas localizadas en tiroides y pulmón. En estas células la hormona madura es procesada y acumulada en las glándulas secretoras⁽⁶²⁾. La PCT es el péptido precursor de la calcitonina.

Las infecciones microbianas inducen un aumento ubicuo de la expresión del gen CALC-I, con la consecuente liberación de PCT en la mayoría de tejidos y tipos celulares del organismo⁽⁶³⁾. Por lo tanto, en circunstancias sépticas, todo el cuerpo puede ser visto como una glándula endocrina⁽⁶⁴⁾.

En efecto, la expresión transcripcional de CT-RNAm es mayor que la expresión de los mRNAs de las citocinas clásicas (por ejemplo, TNF- α e IL-6). La mayor inducción del CT-RNAm y la liberación de PCT de las células parenquimatosas comparadas con las células circulantes resultan indicativos de un mecanismo de defensa tisular frente al leucocitario.

Algunos autores han expuesto la hipótesis de que los productos del gen CALC-I son prototipos de mediadores *hormocinos*, pudiendo seguir tanto la vía clásica de la expresión hormonal como la vía de expresión de las citocinas. La producción de hormocinas es mediada por factores como todavía desconocidos y puede ser inducida a través de las toxinas microbianas o indirectamente a través de la respuesta humoral /celular del huésped.

Durante el proceso séptico, su síntesis está ligada a la producción de endotoxinas bacterianas y a las citocinas proinflamatorias, como el TNF, IL1, IL2 e IL6. El incremento de la PCT plasmática frente a valores normales de calcitonina durante el proceso séptico es indicativo de una vía alternativa dentro de las células. En estas circunstancias, las citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α y la interleucina-6 alterarían el *triage* del aparato de Golgi y darían preferencia a la síntesis de precursores de la calcitonina de alta masa molar. La Procalcitonina sintetizada en los estados sépticos no se une a los receptores celulares de la calcitonina y su papel en el metabolismo del calcio y fósforo durante este estado no está claro, aunque algunos autores afirman que a lo largo de los estados sépticos la PCT presenta principalmente una función pro-inflamatoria, jugando un papel clave en la regulación de la producción de citocinas⁽⁶⁵⁾.

La vía intracelular por la que se mueve la PCT en estos casos carece de gránulos de secreción por lo tanto evitan el paso del procesamiento enzimático y por consiguiente, como en la mayoría de las citocinas existe muy poco almacenamiento intracelular de PCT en la sepsis.

Interpretación de los valores de PCT.

Los pacientes con sospecha de infección bacteriana o sepsis presentan valores que pueden indicar otra causa del estado del paciente, aunque la infección local puede estar presente.

Una vez establecida la sepsis, el valor inicial de PCT puede tener importancia pronóstica (niveles extremadamente altos se correlacionan con una mayor tasa de mortalidad)⁽⁶⁶⁾. Del mismo modo, una elevación tardía puede presagiar un desenlace fatal⁽⁶⁷⁾. A pesar de que la PCT se asocia a infecciones bacterianas, altos niveles de PCT pueden aparecer en enfermos con SIRS severo y sospecha de infección a pesar de hemocultivos negativos. En pacientes con sepsis demostrada, un descenso de la Procalcitonina tras un valor inicial alto indica una respuesta al tratamiento, una mejora clínica y un resultado favorable ⁽⁶⁸⁾.

Debemos tener en cuenta los beneficios de los biomarcadores en pacientes ancianos, ya que la sepsis se puede presentar de una manera aún más inadvertida: con recientes episodios de confusión, anorexia, descoordinación, la PCT debe ser analizada ya que dichos pacientes, normalmente normo/hipotérmicos, pueden no presentar leucocitosis u otros signos de SIRS como taquicardia o taquipnea. Asimismo, pueden presentar cultivos de orina positivos y/o colonizaciones bacterianas del árbol traqueo-bronquial en ausencia de sepsis, pero si ésta está presente los niveles de PCT deberían ser elevados.

En los pacientes febriles, la determinación de PCT facilita el diagnóstico diferencial de la infección bacteriana con otras causas (fiebre medicamentosa, sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar, vasculitis, leucemia, tumores sólidos, hipernefoma, tiroiditis granulomatosa, fiebre de origen desconocido), aunque el diagnóstico y utilidad predictiva de la PCT en pacientes con fiebre neutropénica es incierto ⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾

En el enfermo traumatizado existe un aumento transitorio temprano de la PCT en suero. Los picos de nivel se presentan dentro de los días 1-3 y son proporcionales a la gravedad de la lesión de los tejidos. Por otra parte, un aumento posterior secundario en CTPR es muy sugestivo de infección bacteriana. Lo mismo ocurre tras el trauma quirúrgico, la PCT en suero presenta un aumento en los primeros 1-2 días, lo que se correlaciona positivamente con la extensión de la cirugía⁽⁷²⁾.

Tras algunos procedimientos quirúrgicos, una elevación de la PCT en suero de día-uno postoperatorio es un factor predictivo de la mortalidad ⁽⁷³⁾, sin embargo, se ha observado que tras un bypass cardiopulmonar, hay una cascada inflamatoria particularmente rigurosa y una determinación temprana de PCT no indica necesariamente presencia de complicación infecciosa; aunque es este caso, como en cualquier postoperatorio, un continuado nivel elevado de PCT debe sugerirnos la presencia de una infección bacteriana sistémica⁽⁷⁴⁾.

PCT y cirugía:

Un estudio realizado sobre 117 pacientes con postoperatorio normal demostró que la inducción de la producción de PCT en el postoperatorio normal depende del tipo de cirugía. La cirugía intestinal y cirugía mayor presentan más frecuentemente elevaciones de PCT (98%) mientras que ésta puede presentar concentraciones normales tras cirugía menor e inicialmente aséptica ⁽⁷²⁾, pudiendo también ser utilizada como marcador postoperatorio para el diagnóstico de complicaciones sépticas, siempre y cuando las concentraciones del postoperatorio normal sean consideradas y las determinaciones sean seriadas.

PCT y sepsis:

Junto con el recuento leucocitario, la proteína C reactiva ha sido hasta hace poco el parámetro más ampliamente utilizado para apoyar el diagnóstico de infección. Recientemente, la concentración de Procalcitonina plasmática ha sido propuesta como indicador de la presencia de infección. Las concentraciones de PCT son normalmente bajas en individuos sanos ⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾, pero se ha visto que se produce un llamativo aumento de esta tras la administración de endotoxinas en voluntarios sanos o durante procesos de sepsis severa y shock séptico. La elevación de las concentraciones de PCT se evidencia a las primeras 3-6 horas de la endotoxemia, más tarde que las citocinas proinflamatorias IL-6, IL-8, pero considerablemente antes que la PCR. Además, las concentraciones de PCT se normalizan más rápidamente que las de PCR, es decir, la PCT tiene una cinética muy relacionada con el inicio y la evolución de la infección ^(77, 78)

La secreción sistémica de PCT en infecciones bacterianas es un componente de la respuesta inflamatoria que parece ser relativamente específico de este tipo de infecciones. La función de la procalcitonina durante la sepsis y las infecciones severas es aún objeto de estudio. Se ha planteado la hipótesis de su posible papel en el metabolismo del fósforo y del calcio, como la hormona a la que da lugar cuando se sintetiza en condiciones normales, pero parece más probable su intervención como mecanismo regulador en la síntesis de óxido nítrico, responsable de la hipotensión durante la sepsis. La producción de procalcitonina y su función biológica es un mecanismo complejo y tiempo dependiente. Los monocitos producen PCT durante un tiempo limitado y la sustancia actúa como quimiocina durante este periodo inicial. El efecto quimiotáctico de la procalcitonina en las células monocíticas y la producción en los monocitos dura sólo unas horas ^(75, 79). Las células tisulares, empiezan a producir procalcitonina sólo después del contacto con monocitos adherentes. La inflamación local o sistémica que afecta a los tejidos y la adhesión de los monocitos resulta un estímulo para producción de procalcitonina. Esto explica por qué la procalcitonina no sólo es inducida por infección bacteriana local y sistémica, sino también después de un trauma tisular.

Tras múltiples estudios revisados, se concluyó que el valor “normal” plasmático para la PTC en un adulto sano es $<0,5\mu\text{g/L}$, pudiéndose encontrar valor incluso por debajo de $0,05\mu\text{g/L}$, pero las concentraciones de PCT pueden incrementar hasta por encima de $1000\mu\text{g/L}$ en pacientes con sepsis (suelen ser en esta caso valores por encima de $1-2\mu\text{g/L}$ llegando a alcanzar valores entre 10 and $100\mu\text{g/L}$), sepsis grave o shock séptico (figura 8⁽⁸⁰⁾). Los niveles de PCT suelen estar en un rango bajo en infecciones víricas, desordenes inflamatorios crónicos o procesos autoinmunes⁽⁸¹⁾

Dentro de las características de la PCT existen evidencias de que las bacterias Gram- negativas incrementan los niveles de PCT más que las Gram positivas ⁽⁸²⁾ También hay que tener en cuenta que los niveles de PCT en respuesta a la sepsis no se ven alterados por el uso de corticoides⁽⁸³⁾.

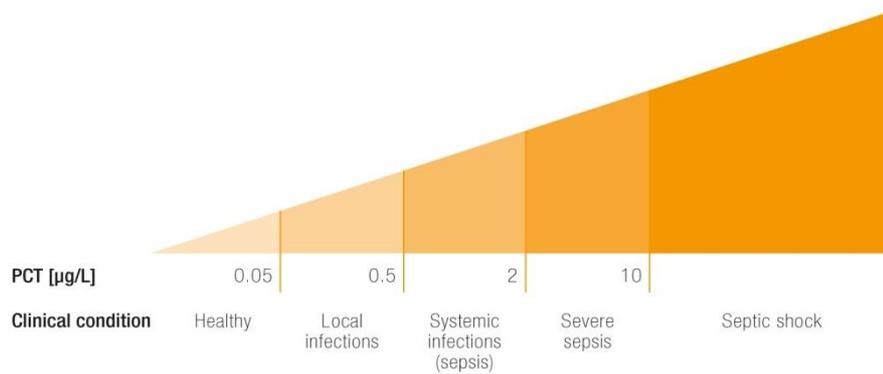


Figura 8: valores PCT según la condición clínica.

Dentro de los parámetros de laboratorio utilizados para el diagnóstico de la sepsis, la PCT es uno de los más útiles, habiendo demostrado ser el mejor marcador para diferenciar pacientes con sepsis de aquellos que presentan una reacción inflamatoria sistémica de causa no infecciosa.

Más aún, la procalcitonina ha demostrado ser el único parámetro de laboratorio que parece tener una contribución apreciable en el diagnóstico clínico de la sepsis, en comparación con otros como IL-6, IL-8, and CRP.

En infecciones bacterianas, la procalcitonina plasmática comienza a elevarse 4 horas después del inicio de la infección bacteriana presentando el pico entre las 8 y 24 horas. En contraste con esto la PRC incrementa su valor lentamente y alcanza su pico a las 36 horas⁽⁸⁴⁾. Sin embargo, algunos autores revelan que los valores de PCT se ven alterados transitoriamente entre 12 y 24 horas después de una cirugía, disminuyendo posteriormente en ausencia de infección al contrario de la PCR y glóbulos blancos, que pueden mantenerse elevados días después de la cirugía sin presencia de infección⁽⁸⁵⁾

Numerosos estudios han evaluado la procalcitonina como marcador de sepsis y a su vez la comparación entre la procalcitonina y la PCR⁽⁸⁶⁾ (figura 9). Se ha visto que la PCT distingue infecciones virales y bacterianas, siendo más discriminativa que la PCR e IL6 mientras que la PCR. También se ha demostrado que la PCT puede ser la más discriminativa, pero posibles combinaciones con otros biomarcadores aumentan la sensibilidad y especificidad⁽⁸⁷⁾.

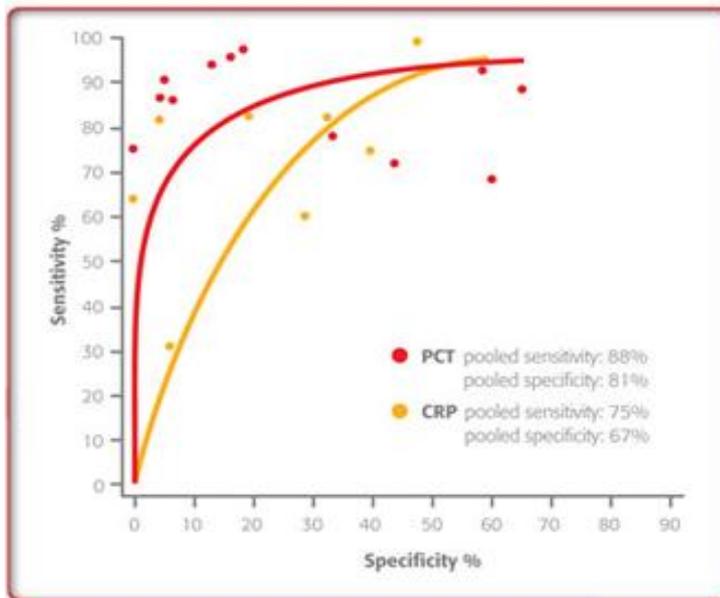


Figura 9: Comparación curva PCT y PCR

Una revisión realizado por Mitaka ⁽⁸⁸⁾ concluye que la capacidad diagnóstica de la PCT es superior a la PCR debido a una mejor correlación entre los niveles de procalcitonina y la gravedad de la sepsis. En referencia a esto, un meta-análisis que combina 12 estudios en pacientes pediátricos con SIRS demuestra que la procalcitonina fue más sensible y más específica que la PCR en la diferenciación de la causa bacteriana o no de la inflamación. Asimismo aparece en otro meta-análisis realizado en adultos, que incluye 33 estudios y concluye que la Procalcitonina es un buen marcador biológico en el diagnóstico de sepsis, sepsis grave y shock séptico. , siendo superior a la PCR⁽⁵¹⁾.

C. LACTATO:

EL ácido láctico o Lactato es un compuesto químico que aparece en diferentes procesos bioquímicos. Fue aislado por primera vez en 1780 por el químico sueco Carl Wilhelm Scheele. En 1808 Jöns J Berzelius descubrió que el ácido láctico (actualmente L-lactato) también era producido en los músculos durante el esfuerzo.

El Lactato es el producto del metabolismo anaerobio de la glucosa en los tejidos. Se produce en las células, desde donde es transportado al hígado para convertirse nuevamente en glucosa tras la oxigenación. En caso de situaciones con baja oxigenación de los tejidos, el ácido láctico producido de forma anaerobia es utilizado para la producción de energía en el organismo ^(89, 90).

Estructura:

La estructura del ácido láctico fue definida por Johanes Wislicenus en 1873. Es un ácido carboxílico, con un grupo hidróxilo en el carbono adyacente al grupo carboxilo, lo que lo convierte en un ácido α -hidroxílico (AHA) de fórmula $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{COOH}$ ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$). En solución puede perder el hidrógeno unido al grupo carboxilo y convertirse en el anión lactato.

El ácido láctico es quiral, por lo que se pueden encontrar dos enantiómeros (isómeros ópticos). Uno es el dextrógiro ácido **D-(-)-láctico** o **d-ácido láctico** y el otro es el levógiro ácido **L-(+)-láctico** o **ℓ-ácido láctico** que es el que tiene importancia biológica. La mezcla racémica (cantidades idénticas de estos isómeros) se llama d,ℓ-ácido láctico.

El L – lactato es la forma más comúnmente medida ya que es la única forma producida por el metabolismo humano. Su exceso representa un aumento del metabolismo anaerobio así como hipoperfusión tisular.

La forma D- lactato es un producto del metabolismo bacteriano que puede estar presente en formas de síndrome de intestino corto o en aquellos enfermos con historia de bypass gástrico o resecciones intestinales⁽⁹¹⁾.

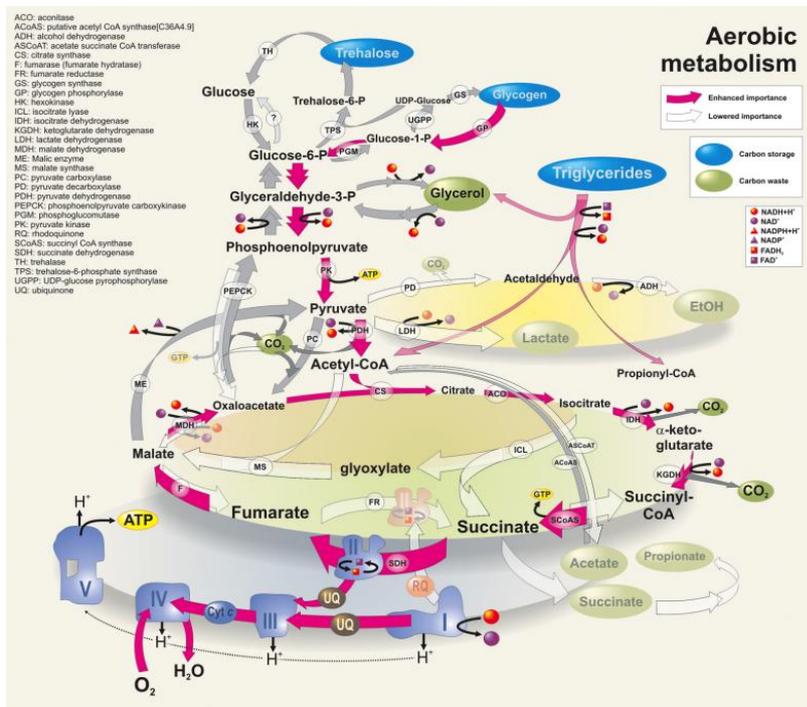
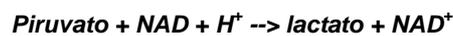


Figura 10: Metabolismo anaerobio

El aumento de la concentración de lactato ocurre generalmente cuando la demanda de energía en tejidos sobrepasa la disponibilidad de oxígeno en sangre. En estas condiciones la piruvato deshidrogenasa no es capaz de transformar el piruvato a Acetil-CoA lo suficientemente rápido y este comienza a acumularse. Esto generalmente inhibiría la glucólisis y reduciría la producción de Adenosín trifosfato (el ATP sirve para acumular energía), si no fuera porque el lactato deshidrogenasa reduce el piruvato a lactato:



La función de la producción de lactato es oxidar $\text{NADH} + \text{H}^+$ para regenerar la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD^+) necesaria para la glucólisis, y por tanto para que continúe la producción de ATP. (figura 10⁽⁹²⁾)

Lactato y sepsis:

El concepto de Shock, en cualquiera de sus formas viene definido como un síndrome resultado del desbalance entre la demanda y el aporte de oxígeno a los tejidos. El aporte de oxígeno a los tejidos es el principal problema en el shock hipovolémico, carcinogénico y distributivo (séptico) así como el obstructivo (taponamiento cardíaco, neumotórax). Cuando la hipoxia tisular aparece, la oxidación del piruvato disminuye, la producción de lactato aumenta y la formación de ATP continúa vía glicolisis. Se considera que la cantidad de lactato producida está en relación con el déficit total de oxígeno, la magnitud de la hipoperfusión y la severidad del shock.

Aquellos pacientes que desarrollan estados graves de sepsis o shock séptico, presentan normalmente hiperlactemia y acidosis láctica. Incluso después del tratamiento inicial de resucitación del shock, algunos pacientes presentan cifras elevadas de lactato con pH normal o incluso alcalosis. Estos pacientes han manifestado un incremento del consumo de oxígeno, resistencia a la insulina, excreción de nitratos en orina y un ratio lactato- piruvato normal, este tipo de hiperlactemia ocurre debido a un aumento en la producción de piruvato y su equilibrio con el lactato y es denominada Hiperlactemia de stress.

Clínicamente, el lactato sérico es un biomarcador potencialmente útil para estadificar el riesgo de los pacientes con sepsis grave. En los procesos sépticos, un nivel elevado de lactato sérico puede deberse a una alteración del aclaramiento, una producción excesiva del mismo, o una combinación de ambas, es por lo tanto, plausible que un elevado nivel de lactato sea una manifestación de la disfunción orgánica, dado que el aclaramiento de este depende de la función hepática y renal.

Numerosos estudios han demostrado la utilidad del lactato como indicador pronóstico de los estados de shock, y ha ganado fiabilidad en las unidades de cuidados intensivos como útil indicador de hipoperfusión tisular. La medición de lactato sérico, ha sido demostrada como beneficiosa como método de estadificación de riesgo y pronóstico en pacientes hemodinámicamente estables, bajo sospecha de infección ⁽⁹³⁾.

Mikkelsen et al ⁽⁹⁴⁾ presentaron un estudio retrospectivo realizado en pacientes del departamento de urgencias con sepsis severa, investigando la asociación entre el lactato sérico inicial, la disfunción orgánica y el shock. Se encontró que cuando los valores de lactato son agrupados, (bajo < 2, intermedio = 2–3.9, y alto >3.9 mmol/L),^(46, 95) los niveles intermedio y alto se asocian a un incremento significativo de la mortalidad en comparación con los niveles bajos. Actualmente, valores séricos por encima de 4 mmol/L son usados como punto de partida tras el cual se inician los protocolos de resucitación. Howell et al ⁽⁹⁶⁾ demostraron en un estudio realizado que pacientes hemodinámicamente estables con valores intermedios de lactato (2-3,9 mmol/L) duplicaban la tasa de mortalidad frente a los del grupo de valores de lactato < de 2mmol/L; constituyendo dichos pacientes, por lo tanto, un grupo de riesgo que podría beneficiarse de esta aplicación temprana de medidas de resucitación.

6. DETECCIÓN ANALÍTICA DE COMPLICACIONES.

Desde hace tiempo se ha buscado la manera de diagnosticar tempranamente las complicaciones posoperatorias y así poder reducir el tiempo entre su aparición y el diagnóstico y tratamiento adecuado.

En la práctica clínica habitual se han venido usando los signos clínicos de infección como temperatura, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, y analíticos como recuento plaquetario o recuento de leucocitos. La PCR ha sido usada durante años como biomarcador de sepsis⁽⁹⁷⁾, pero su especificidad es cuestionable. La Procalcitonina ha sido propuesta como un marcador más específico y con una mejor capacidad pronóstica en comparación con la PCR⁽⁹⁸⁾, pero igualmente cuestionable⁽⁹⁹⁾. A pesar de la dificultad que existe para encontrar marcadores que diferencien la sepsis de otras causas no inflamatorias de SIRS, existe una continua búsqueda de nuevos y mejores marcadores de sepsis.

Una revisión realizada por Pierrakos et al. ⁽¹⁰⁰⁾ encontró un total de 3370 estudios en los que se estudiaban 178 tipos de biomarcadores, de ellos tan sólo 34 biomarcadores fueron identificados como específicos en el diagnóstico de sepsis y de ellos sólo 5 demostraron una sensibilidad y especificidad mayor del 90%.

Entre los biomarcadores estudiados están las proteínas de fase aguda como la Procalcitonina y PCR por su fácil accesibilidad. Otro grupo de biomarcadores ampliamente estudiado han sido las citocinas, importantes mediadores en la fisiopatología de la sepsis, aunque sus concentraciones son normalmente erráticas y su evolución en el tiempo no está en clara relación con la sepsis, lo que hace difícil su interpretación.

Se cree que los biomarcadores pueden ser más útiles para excluir la sepsis que para diagnosticarla, entre todos ellos tres biomarcadores fueron identificados con el mayor valor predictivo negativo (VPP) la PCT, con un 99%, el tiempo de tromboplastina total activada (TTpa) (96%) y productos de degradación de fibrina.

Aunque hay que tener en cuenta que el *gold* estándar para comparar estas pruebas eran los cultivos positivos y es sabido que muchos enfermos con sepsis pueden presentar cultivos negativos.

La revisión de la literatura mostro que, a pesar de existir numerosos biomarcadores que pueden ser utilizados en el diagnóstico de la sepsis tanto local como generalizada, ninguno mostro una sensibilidad y especificidad suficiente para ser empleados de manera rutinaria en la práctica clínica. La PCT y PCR han sido los biomarcadores más ampliamente utilizados, pero incluso estos tienen una capacidad limitada para distinguir la sepsis de otras condiciones inflamatorias o para predecir la progresión de la sepsis. En vista de la complejidad de la respuesta de la sepsis, es improbable que se encuentre un único marcador ideal, siendo probablemente la combinación de varios la forma más eficaz de diagnóstico.

En resumen...

La respuesta inflamatoria consiste en la activación del sistema de proteínas de fase aguda en respuesta a un estímulo que actúa sobre células del sistema retículo-endotelial dando lugar, básicamente, a la liberación de citocinas. Cuando el estímulo que desencadena la respuesta inflamatoria es un microorganismo causante de infección, las citocinas se elevan en múltiples magnitudes, pero muy pocas diferencian infección bacteriana aguda de otros tipos de infección, como la vírica, así como de respuesta inflamatoria de origen no infeccioso. La transición desde SIRS a sepsis severa y shock séptico implica una serie de cambios patológicos, incluyendo trastornos circulatorios que resultan en una hipoxia tisular global⁽⁴⁶⁾.

A pesar de que la sepsis define la respuesta del cuerpo a la infección, los pacientes críticos normalmente presentan signos inespecíficos de ésta como fiebre, taquicardia, hiperventilación, y leucocitosis incluso cuando no puede demostrarse la presencia de infección. El tratamiento temprano de estos enfermos con medidas empíricas podría conducir a problemas de resistencias antibióticas, toxicidad y aumento en el coste sanitario. Existe por tanto la necesidad de llevar a cabo ensayos biológicos o bioquímicos eficaces y precisos para apoyar, o excluir, el diagnóstico de la infección.

HIPÓTESIS:

“La presencia de alteraciones analíticas tempranas en los marcadores relacionados con la sepsis –tales como PCR, procalcitonina y lactato - en un paciente sometido a cirugía mayor abdominal de manera programada es capaz de predecir complicaciones mayores antes de la aparición de síntomas clínicos”.

OBJETIVOS

1. Descripción de la curva evolutiva de los biomarcadores relacionados con la sepsis (PCR, Procalcitonina y Lactato) en el postoperatorio normal, tras cirugía mayor abdominal programada.

2. Identificación analítica temprana de pacientes con complicaciones sépticas graves.

3. Comparación entre el tiempo de diagnóstico clínico/radiológico y el diagnóstico analítico de las complicaciones aplicando los biomarcadores.

4. Elaboración de un score analítico como factor excluyente de complicaciones sépticas en el paciente postoperado.

MATERIAL Y METODOS.

DEFINICIONES:

Tipos de cirugía incluidos en el estudio:

Fueron recogidos para este estudio aquellos pacientes sometidos a resecciones mayores tanto de víscera hueca, que requirieron reconstrucción primaria como resecciones de órgano sólido.

Complicaciones sépticas posoperatorias:

Consideramos como complicación posoperatoria todas aquellas infecciones intra-abdominales acompañadas de síntomas clínicos o bien probados mediante hallazgos microbiológicos, radiológicos o quirúrgicos (reintervenciones). Entre los síntomas/signos clínicos incluimos fiebre, dolor abdominal/pélvico y/o drenajes anormales. Las complicaciones fueron clasificadas según la clasificación de Clavien-Dindo⁽¹⁰¹⁾, considerando aquellas mayores de II. (tabla 12)

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas y radiológicas. Los regímenes terapéuticos aceptables son los medicamentos como los antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos y electrolitos y la fisioterapia. Este grado también incluye las infecciones de la herida abierta en la cabecera del paciente
II	Requiere tratamiento farmacológico con medicamentos distintos de los autorizados para las complicaciones de grado I. También se incluyen las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total
III	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica
IIIa	Intervención que no se da bajo anestesia general.
IIIb	Intervención bajo anestesia general.
IV	Complicación potencialmente mortal (incluidas las complicaciones del sistema nervioso central: hemorragia cerebral, infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea, pero con exclusión de los ataques isquémicos transitorios) que requiere de la gestión de la Unidad de Cuidados Intermedios/Intensivos
IVa	Disfunción de un solo órgano (incluyendo la diálisis)
IVb	Disfunción multiorgánica.
V	Muerte de un paciente
Sufijo "d"	Si el paciente padece una complicación en el momento del alta se añade el sufijo "d" (de discapacidad) al respectivo grado de complicación. Esta etiqueta indica la necesidad de seguimiento para evaluar la complicación al completo

Tabla 12: Clasificación de complicaciones postoperatorias Clavien-Dindo

METODOLOGIA:

Estudio prospectivo de pacientes sometidos a cirugía mayor, de forma programada, en el servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, entre septiembre de 2010 y diciembre de 2011.

Los pacientes fueron seguidos hasta el momento del alta, realizándose analíticas programadas en los días 1, 3, 5 y 7 del postoperatorio de las cirugías mayores. Las analíticas denominadas “perfil de sepsis”, incluyen hemograma completo, bioquímica y marcadores inflamatorios (PCR), de infección bacteriana (Procalcitonina) y de hipoperfusión (lactato), todos ellos sugestivos de complicación inflamatoria/infecciosa. Los resultados obtenidos se correlacionaron con la evolución del paciente estableciéndose un estudio comparativo en los pacientes con complicación mayor y aquellos que no la sufrieron, mediante análisis de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, con construcción de curvas ROC.

Se realizó un registro de:

- Tipo de cirugía.

- Inicio del cuadro clínico en caso de complicaciones.

- Complicaciones según la clasificación Clavien – Dindo.

- Diagnóstico; parámetros empleados y eficacia diagnóstica:

 - Parámetros analíticos

 - Evaluación del cuadro clínico.

 - Pruebas complementarias solicitadas:

 - Radiológicas: ecografía, TAC.

 - Microbiológicas: hemocultivos, cultivos de drenajes.

- Adopción de medidas terapéuticas efectivas: sueroterapia, momento del inicio de antibioterapia y tipo, drenaje del foco séptico.

- Resultado (curación, necesidad de cirugía o drenaje percutáneo, estancia, exitus).

- Comparación de resultados de los pacientes con complicación séptica con los que presentaron un postoperatorio normal.

PACIENTES:

Un total de 215 pacientes fueron analizados en el período comprendido entre septiembre de 2010 y diciembre de 2011.

Se realizó un registro de comorbilidades de los pacientes incluidos en los que se incluyó: Diabetes Mellitus (DM), Hipertensión arterial (HTA) inmunosupresión, Cardiopatía y cirugía abdominal previa; 47 de los pacientes analizados padecían DM (2 de ellos tipo 1 y 45 tipo II), asimismo se recogieron los datos de pacientes que padecían hipotensión arterial (n=99), inmunosupresión, tanto médica como orgánica) (n = 9) y presencia de cardiopatías (n= 48) en función del tipo, según muestra la tabla 13.

		Cardiopatía tipo			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No cardiopatía	167	77,7	78,4	78,4
	AcxFA y otras arritmias	14	6,5	6,6	85,0
	Cardiopatía Isquémica	21	9,8	9,9	94,8
	Bloqueo	4	1,9	1,9	96,7
	Valvulopatía	5	2,3	2,3	99,1
	Otras	2	,9	,9	100,0
	Total	213	99,1	100,0	
Perdidos	Sistema	2	,9		
Total		215	100,0		

Tabla 13: clasificación de los pacientes en función de su cardiopatía.

Se recogieron las cirugías abdominales previas realizadas sobre los pacientes a estudio: 64 de ellos habían presentado algún tipo de cirugía en su historia antigua y 151 no.

De los 215 pacientes incluidos en el estudio, 169 fueron sometidos a cirugía colo-rectal (78%), 15 procedimientos gastro-esofágicos (6,98%); 23 procedimientos hepato-bilio-pancreáticos (10,7%) y 1 paciente fue sometido a resección de glándula suprarrenal (0,46%). Detallado como muestra la siguiente tabla.

PROCEDIMIENTOS	N	%
Bypass gástrico (o. Mórbida)	7	3,25%
Esofagectomía	3	1,39%
Gastrectomía	11	5,11%
Derivación bilio-digestiva	3	1,39%
Duodenopancreatectomía cefálica	4	1,86%
Resección pancreática	3	1,39%
Ampliación Puestow	1	0,46%
Metastasectomía/segmentectomía	14	6,51%
Hepático yeyunostomía	2	0,93%
Amputación abdomino-perineal.	8	3,72%
Cierre de colostomía	2	0,93%
Cierre de ileostomía	5	2,32%
Colectomía segmentaria	69	32,09%
Colectomía subtotal	3	1,39%
Colectomía total	2	0,93%
Exenteración pélvica	1	0,46%
Resección anterior recto	60	27,90%
Resección ileocecal	3	1,39%
Resección intestinal	5	2,32%
TEM (microcirugía endoscópica transanal)	2	0,93%
Suprarrenalectomía	1	0,46%
Reconstrucción tránsito	6	2,79%

Tabla 14: Clasificación de los procedimientos quirúrgicos.

Fueron recogidos tanto la intervención realizada como el tipo de abordaje:

- 81 procedimientos se realizaron por vía abierta.
- 68 por vía laparoscópica.
- 66 robóticos.

Como muestra la siguiente tabla.

Abordaje	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Laparoscópico	68	31,6 %	31,6%	31,6
Abierto	81	37,7 %	37,7%	69,3
Robótico	66	30,7 %	30,7%	100
TOTAL	215	100%	100%	

Tabla 15: clasificación en función de la técnica de abordaje.

TEST ANALITICOS:

Las muestras de sangre de los pacientes fueron recogidas en los días 1, 3, 5 y 7 del postoperatorio. Se realizó un hemograma completo y bioquímica rutinaria. Los biomarcadores de sepsis fueron medidos con las siguientes técnicas:

Procalcitonina: Su determinación se realizó mediante electroquimioluminiscencia. (Test Elecsys BRAHMS PCT, equipo eCobas411 (Roche)). El intervalo de medición va desde 0.02-100 ng/ml.

PCR: Fue medida usando tecnología inmunturbidimetría, en el equipo Dimension Rxl (Siemens) con una sensibilidad de 0,05mg/dl.

Lactato: Para su medición se utilizó tecnología espectrofotometría, El método del ácido láctico es una modificación del método de Marbach y Weil, (102) que utiliza la oxidación del lactato en piruvato en el equipo Dimension Rxl (Siemens). Rango de medición analítico (AMR): 0.3 – 15 mmol/L.

ANÁLISIS DE DATOS

1. Análisis descriptivo

- a. La descripción de las variables categóricas se realizó por su distribución de frecuencias.
- b. La descripción de las variables continuas se realizó por sus medias, medianas, modas, desviaciones estándar, máximos, mínimos, percentiles y rangos intercuartiles. Se realizó representación gráficas y comprobación del tipo de distribución. Se comprobó previamente la distribución normal de las variables continuas, concentración de procalcitonina, PCR, lactato, creatinina y número de leucocitos por medio del test de Kolmogorov–Smirnov (K–S test).

- c. Métodos para la identificación de valores extremos, atípicos, aberrantes o inconsistentes (outliers). El análisis de valores extremos se realizó para una mayor precisión y fiabilidad de los resultados y que pudieran tener un comportamiento muy diferente frente al análisis que se desea realizar.

Para ello se exploraron los errores de variabilidad de los datos cuantitativos a estudio, es decir, las concentraciones de procalcitonina, PCR, lactato, creatinina y número de leucocitos. El estudio de estas variables identifica las observaciones atípicas, es decir, la variabilidad de tipo inherente al comportamiento natural de los datos y las posibles observaciones erróneas, es decir, tanto los posibles errores de determinación como la inclusión de casos clínicos de características muy dispares al resto de las observaciones muestrales. Estos valores además pueden ser indicativos de datos que pertenecen a una población diferente del resto de la muestra establecida.

Existen autores que opinan que un valor muy extremo o atípico debe considerarse la alta probabilidad de ser un valor erróneo y por lo tanto debe eliminarse de la serie. Esto no es compartido por otros autores y existen otras líneas de opinión en el manejo de estos datos que dicen que se debe hacer una investigación de una causa plausible que nos oriente a la obtención del valor extremo. Tras esta investigación, son excluidos del análisis los casos en que los valores extremos están justificados por otras causas a la del estudio. Los casos en los que la investigación no ha encontrado la causa probable, se realiza un análisis de datos con los valores atípicos y sin ellos. Si las conclusiones son diferentes, se considerará que los valores atípicos tienen influencia y esto se indicará en los resultados del informe. Por otro lado, se han utilizado estimadores más precisos para caracterizar los grupos de datos, tal como la mediana de la muestra en lugar de la media.

En primer lugar se identificaron los valores extremos, ya sean atípicos o erróneos, por medio del método basado en el rango o recorrido intercuartílico ($IQR=Q_3-Q_1$ considerando vallas o límites interiores valores de más de 1,5 rango intercuartil desde la Q_3 y menos de 1,5 rango intercuartil desde la Q_1 y vallas o límites exteriores cuando superan 3 rangos intercuartiles), que aunque tenga más precisión se basa más en los valores en las frecuencias de aparición de los valores

y en este caso interesó una mejor valoración de los promedios, de ahí que se eligiera otro método clásico como es el método de la Desviación Típica. Este método además nos identifica mejor los valores muy extremos, cuando valoramos datos separados más de 4DE. El método basado en la desviación típica (desigualdad de Chebyshev), considera valor extremo a todo dato fuera del intervalo que determina 3 o 4 desviaciones típicas respecto a la media. Se consideraron valores extremos a 3 desviaciones típicas y muy extremos a 4 desviaciones típicas (media +/- 3 ó 4 desviaciones típicas). Se presentan tablas con el análisis completa de los valores extremos de procalcitonina, PCR, lactato, creatinina y número de leucocitos

Los muy extremos detectados, es decir fuera del intervalo que determina 4 desviaciones típicas respecto a la media, fueron tabulados y estudiados para determinar la existencia de observaciones o inclusiones erróneas. Estos errores fueron corregidos y los casos de error de inclusión fueron eliminados. Se revisan y se describen todos los casos eliminados y sus causas.

Si se excluyen algún valor, quedan anulados todos los que las otras determinaciones de los marcadores analíticos, para evitar influencias del motivo que justifica el valor extremo en las determinaciones anteriores o posteriores.

2. Análisis bivariable

- a. Se realizó representación gráficas de los valores medios y medianas de los valores del perfil de sepsis, es decir, las concentraciones de procalcitonina, PCR, lactato, creatinina y número de leucocitos para cada periodo de exploración (extracción a 1, 3, 5 y 7 días tras la intervención) y grupos de pacientes con y sin cuadro de sepsis. Los valores representados fueron los valores reales u obtenidos y los valores válidos, es decir, los que se disponen datos para todos los periodos de exploración. Se comprueba la existencia de diferencias en la distribución de los datos a lo largo del tiempo.
- b. La valoración de las diferencias de medias en las concentraciones de los diferentes puntos de exploración, de procalcitonina, PCR, lactato, número de

leucocitos y combinación de parámetros de los pacientes con sepsis, con los diferentes factores de riesgo y según los distintos niveles de la escala diagnóstica SIRS, se realizó por medio de los test de t de Student y Análisis de la Varianza (ANOVA), con test de Bonferroni para la valoración de la homogeneidad de varianzas y los pre y post-test (test de Scheffé) correspondientes.

Se comprobó previamente la distribución normal de las variables continuas, concentración de procalcitonina, PCR, lactato, creatinina y número de leucocitos por medio del test de Kolmogorov–Smirnov (K–S test). En el caso de no seguir una distribución normal se usaron los test no paramétricos de U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis para la comparación de medias de muestras independientes para dos o más de dos categorías respectivamente. Cuando se comparen medias de muestras apareadas de utilizarán los test no paramétricos y si la distribución de estas variables fuera asimétrica o exponencial, se realizó su conversión logarítmica antes de su inclusión en los modelos de regresión.

Se representaron gráficamente los diagramas de dispersión de los niveles de procalcitonina, PCR, lactato y número de leucocitos en los diferentes grupos y variables de riesgo/pronósticas. Se calcularon los índices de correlación de Spearman.

3. Análisis de procalcitonina, PCR, lactato, número de leucocitos y combinaciones de parámetros como predictor de sepsis.

Para el estudio de las concentraciones procalcitonina, PCR, lactato, número de leucocitos y combinación de parámetros como predictores de sepsis, se utilizaron técnicas de evaluación de pruebas diagnósticas. Se calculó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos, usando como método de referencia el registro de confirmación de sepsis postquirúrgica. La valoración de la potencial relevancia clínica se realizó por medio de las razones de verosimilitud positiva y negativa. Los contrastes de hipótesis de estos parámetros, al ser muestras apareadas, se realizaron por medio del test de McNemar.

Para la determinación del punto de corte idóneo del parámetro estudiado para discriminar el riesgo de complicación infecciosa postoperatoria, se representó una curva Receiver Operating Characteristic (ROC) y se utilizó la técnica visual de la bisectriz.

Se ha realizado un contraste de hipótesis de las curvas COR, considerando que la hipótesis nula (H_0) afirma que el marcador no es capaz de discriminar entre pacientes con o sin complicación infecciosa posoperatoria, es decir, la curva es la diagonal y por tanto el área bajo la curva (ABC) es 0,5. La curva COR se ha considerado significativa cuando el valor “p” de la significación asintótica es menor de 0,05, por lo que se rechaza la hipótesis nula, afirmando, por lo tanto, que el biomarcador si discrimina entre enfermos con complicación postoperatoria de aquellos que no la presentaban. Es decir, el ABC es significativamente diferente del ABC de la diagonal, cuanto mayor es el ABC mayor es la discriminación, ya que se distancia de esta. Explicado de otra manera, una curva COR se considera discriminante, cuando los intervalos de confianza del 95% inferior y superior del ABC no incluyen al valor 0,5.

Para comparar la capacidad predictiva de complicación infecciosa de los diferentes parámetros analíticos y de la escala diagnóstica SIRS, se trazaron sus correspondientes curvas ROC y se calcularon las respectivas áreas bajo la curva (ABC) por medio del método sumatorio de las áreas de los rectángulos y trapecios y se expresaron en base 1. Para el contraste de hipótesis de las comparaciones de las ABC se usó el test de Wilcoxon.

Valores de $p < 0,05$ serán considerados estadísticamente significativos. El análisis fue realizado utilizando los paquetes estadísticos SPSS para Windows versión 20.0 y Stata SE versión 9.0.

RESULTADOS

1. VARIABLES CATEGORICAS:

De los pacientes recogidos en el estudio (215 casos) 44 presentaron una complicación intra-abdominal relacionada con su cirugía (complicación postoperatoria séptica) lo que representa una incidencia del 20,5 %.

Sobre los pacientes que presentaron complicaciones sépticas se recogieron las siguientes variables.

Prueba de imagen y resultado de la misma. En la mayoría de los casos, se realizó un TC abdominal (n: 24) aunque también fueron utilizados para el diagnóstico la ecografía (n: 4) y el tránsito gastrointestinal (TGI) (n: 1). Los resultados obtenidos de las pruebas radiológicas se muestran en la siguiente tabla.

Resultado Prueba de Imagen en el Diagnóstico de Sepsis (categórica)					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Dehiscencia	14	6,5	50,0	50,0
	Colección intrabdominal	2	,9	7,1	57,1
	Hematoma / sangrado	2	,9	7,1	64,3
	Isquemia	2	,9	7,1	71,4
	Líquido intrabdominal	4	1,9	14,3	85,7
	Otras	4	1,9	14,3	100,0
	Total	28	13,0	100,0	
Perdidos	Sistema	187	87,0		
Total		215	100,0		

Tabla 16: Pruebas de imagen en los pacientes con sospecha de sepsis

Una vez establecida la sospecha de complicación postoperatoria fue instaurado el tratamiento de la misma en función de la gravedad, pudiendo ser éste: médico (antibiótico) en un total de 24 casos, drenaje percutáneo en 2 casos o tratamiento quirúrgico (antibiótico + reintervención quirúrgica) en un total de 18 casos.

Las complicaciones fueron agrupadas siguiendo la clasificación de Clavien-Dindo como se muestra en la *tabla 16*

Clasificación <i>Clavien-Dindo</i>	Número total	%
II	22	50%
IIIa	2	4,54%
IIIb	13	29,54%
IVa	1	2,27%
IVb	2	4,54%
V	4	9,09%

Tabla 16: Clasificación de las complicaciones en función índice Clavien.

Los resultados microbiológicos de los cultivos recogidos fueron negativos en 1 de los casos, evidenciándose la complicación mediante prueba de imagen y reintervención quirúrgica que evidencio una dehiscencia de sutura, en caso de los positivos los siguientes microorganismos fueron los más frecuentes:

<i>Microorganismo</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
E Coli.	3	15%
E. Faecalis	6	30%
E. Cloacae	2	10%
Klebsiella Pneuminae	1	5%
Bacterioides Fragilis	1	5%
Pseudomona Aerguginosa	2	10%
Staphilococo coag neg	2	10%
S. Aureus	1	5%
Levaduras	1	5%
Acinetobacter	1	5%

Tabla 17: Incidencia de los microorganismos

Dentro de los pacientes que presentaron complicaciones sépticas, seis de ellos (2,8%) precisaron ingreso en una unidad de cuidados intensivos. Cuatro de los pacientes (1,9%) fallecieron por la complicación séptica.

2. VARIABLES A ESTUDIO:

a. Procalcitonina:

La Procalcitonina fue medida en todos los pacientes en los días indicados.

I. Pacientes sin sepsis.

Los pacientes con un postoperatorio sin complicación séptica mayor, presentaron unos valores medios de PCT en el primer día postoperatorio de 0,665 ng/mL 0,635 ng/mL el tercer día postoperatorio; 0,2865 ng/mL el quinto día postoperatorio y 0,226 ng/mL el séptimo día postoperatorio. Como se muestra en la tabla a continuación.

		Procalcitonina 1°	Procalcitonina 3°	Procalcitonina 5°	Procalcitonina 7°
N	Válidos	148	165	148	65
	Perdidos	23	6	23	106
Media		,6654	,6355	,2865	,2262
Mediana		,3050	,2300	,1450	,1200
Moda		,08	,12 ^a	,08	,12
Desv. típ.		1,06105	1,67407	,49421	,45657
Varianza		1,126	2,802	,244	,208
Asimetría		3,576	7,604	4,871	6,227
Error típ. de asimetría		,199	,189	,199	,297
Curtosis		14,735	69,628	26,848	43,665
Error típ. de curtosis		,396	,376	,396	,586
Mínimo		,04	,02	,02	,02
Máximo		7,02	17,64	3,76	3,52
Percentiles	10	,0800	,0600	,0690	,0500
	20	,1180	,1000	,0800	,0800
	25	,1300	,1200	,0925	,0850
	30	,1570	,1300	,1070	,0900
	40	,2060	,1800	,1200	,1100
	50	,3050	,2300	,1450	,1200
	60	,4300	,2960	,1800	,1400
	70	,5800	,3920	,2330	,1700
	75	,7125	,4800	,2675	,1800
	80	,9320	,5980	,3120	,2060
90	1,4600	1,4160	,5210	,3580	

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 16: valores de PCT en enfermos sin sepsis.

II. Pacientes con sepsis:

En pacientes que sí presentaron complicación séptica se recogieron los siguientes valores: primer día postoperatorio: 1,15 ng/mL, el tercer día postoperatorio la media de los valores hallados fue 1,41 ng/mL, el quinto día postoperatorio: 2,43 ng/mL y el séptimo día postoperatorio 0,34 ng/mL. Como se muestra en la siguiente tabla.

		Procalcitonina 1°	Procalcitonina 3°	Procalcitonina 5°	Procalcitonina 7°
N	Válidos	39	40	36	27
	Perdidos	5	4	8	17
Media		1,1541	1,4073	2,4328	,3407
Mediana		,5000	,5600	,3000	,2000
Moda		,07	,08 ^a	,14 ^a	,13
Desv. típ.		1,66336	1,90905	10,23927	,39232
Varianza		2,767	3,644	104,843	,154
Asimetría		2,214	1,900	5,916	2,244
Error típ. de asimetría		,378	,374	,393	,448
Curtosis		4,948	2,922	35,291	5,383
Error típ. de curtosis		,741	,733	,768	,872
Mínimo		,03	,06	,05	,03
Máximo		7,37	7,86	61,89	1,66
Percentiles	10	,0700	,0810	,0970	,0400
	20	,1000	,1860	,1400	,0620
	25	,1300	,2525	,1500	,0700
	30	,1500	,2830	,1620	,1180
	40	,2700	,4280	,2280	,1320
	50	,5000	,5600	,3000	,2000
	60	,6900	,8260	,4680	,3160
	70	1,0600	1,1730	,7600	,4380
	75	1,2400	1,4325	1,0300	,5000
80	2,1800	2,2960	1,4960	,5100	
90	3,8600	4,7790	2,2050	,8520	

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 17: Valores de PCT en enfermos con complicación infecciosa.

EL siguiente grafico presenta una comparativa entre los valores agrupados de enfermos con y sin sepsis postoperatoria para la Procalcitonina.

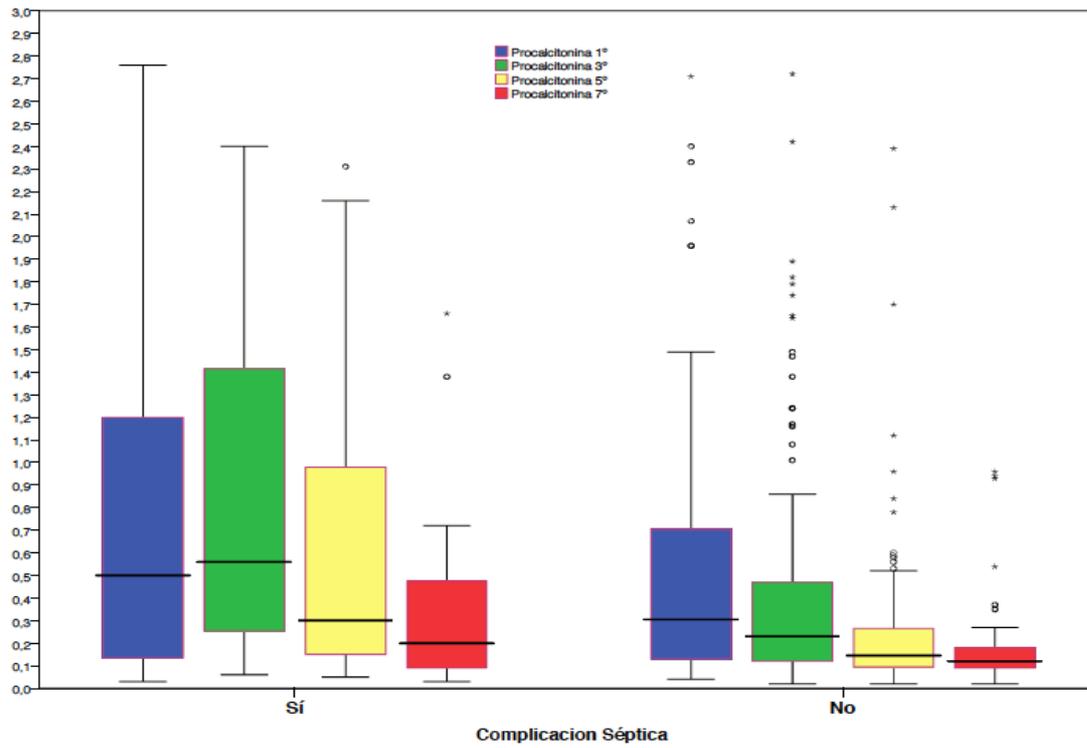


Figura 11: comparación de valores de PCT entre enfermos con/sin complicaciones.

b. PCR:

I. Casos sin sepsis:

La PCR para los casos que no presentaron sepsis presentó los siguientes media de valores: el primer día postoperatorio: 10,260 mg/ dL, el tercer día postoperatorio: 12,067 mg/ dL, el quinto día postoperatorio: 7,330 mg/ dL y el séptimo día postoperatorio: 7,225 mg/ dL, con los datos de mediana, desviación típica que se muestran en la siguiente tabla:

		PCR 1°	PCR 3°	PCR 5°	PCR 7°
N	Válidos	150	169	152	67
	Perdidos	21	2	19	104
Media		10,260	12,067	7,330	7,225
Mediana		9,850	10,500	5,950	5,900
Moda		5,7 ^a	5,4	3,6	2,2 ^a
Desv. típ.		5,0449	6,9377	6,2330	5,8134
Varianza		25,451	48,131	38,851	33,796
Asimetría		,800	,828	3,220	1,897
Error típ. de asimetría		,198	,187	,197	,293
Curtosis		,953	,172	19,304	6,641
Error típ. de curtosis		,394	,371	,391	,578
Mínimo		,2	,9	,2	,4
Máximo		27,8	33,1	53,5	35,1
Percentiles	10	4,620	4,500	1,830	1,460
	20	6,100	6,400	2,960	2,580
	25	6,475	7,000	3,350	3,000
	30	7,130	7,500	3,600	3,300
	40	8,140	9,300	4,520	4,340
	50	9,850	10,500	5,950	5,900
	60	11,300	11,900	7,080	7,660
	70	11,970	15,200	8,800	9,780
	75	13,200	16,150	10,175	10,500
	80	14,420	18,400	11,000	12,180
90	16,780	21,600	14,670	13,880	

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 18: Valores de PCR en enfermos sin complicaciones infecciosas.

II. Casos con sepsis:

La PCR para los casos que presentaron sepsis presentó los siguientes valores: el primer día postoperatorio: 11,09 mg/ dL, el tercer día postoperatorio: 19,46 mg/ dL, el quinto día postoperatorio: 16,21 mg/ dL y el séptimo día postoperatorio: 12,66 mg/ dL, con los datos de mediana, moda y varianza que se muestran en la siguiente tabla.

		PCR 1°	PCR 3°	PCR 5°	PCR 7°
N	Válidos	39	41	36	28
	Perdidos	5	3	8	16
Media		11,085	19,461	16,214	12,657
Mediana		9,100	19,500	15,150	10,200
Moda		5,1 ^a	21,1	4,0 ^a	1,3
Desv. típ.		5,6932	8,3458	10,0091	9,0107
Varianza		32,413	69,653	100,182	81,193
Asimetría		1,144	,151	,270	,463
Error típ. de asimetría		,378	,369	,393	,441
Curtosis		,446	-,486	-,211	-,178
Error típ. de curtosis		,741	,724	,768	,858
Mínimo		3,7	3,8	1,8	1,3
Máximo		24,8	39,4	36,6	29,2
Percentiles	10	5,100	7,600	3,970	1,660
	20	6,400	10,400	6,000	3,920
	25	7,500	11,700	6,625	5,675
	30	8,000	15,280	7,590	6,110
	40	8,700	18,240	12,340	7,700
	50	9,100	19,500	15,150	10,200
	60	10,500	20,940	18,820	13,400
	70	12,300	24,640	23,890	18,120
	75	13,200	26,800	25,650	22,175
80	14,800	27,740	27,780	23,920	
90	21,800	29,520	30,030	26,540	

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 19: Valores de PCR en enfermos con complicaciones infecciosas.

Los datos obtenidos para la PCR en enfermos con complicaciones sépticas y los que no las presentaron han sido agrupados y se comparan en el siguiente gráfico.

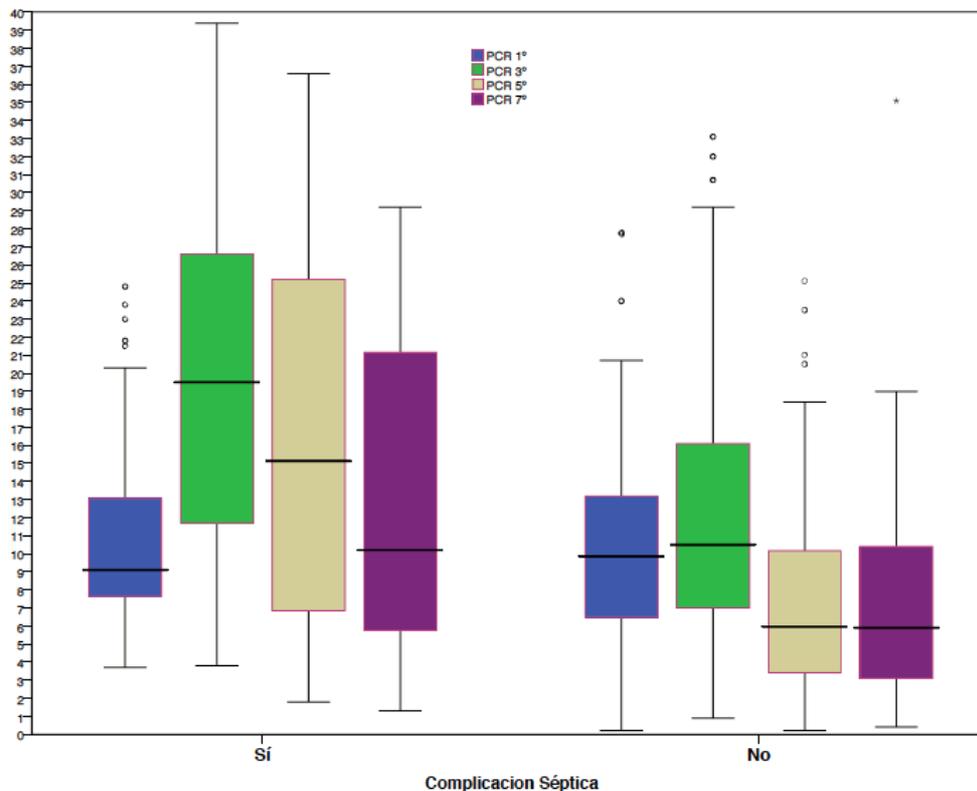


Figura 12: Comparación de valores de PCR entre enfermos con/sin complicaciones.

c. Lactato:

I. Datos pacientes sin sepsis:

Los pacientes con un postoperatorio sin complicación séptica mayor, presentaron unos valores medios de Lactato en el primer día postoperatorio de 8,18 mg/dL. 7,68 mg/dL el tercer día postoperatorio; 8,51 mg/dL el quinto día postoperatorio y 8,14 mg/dL el séptimo día postoperatorio. Como se muestra en la tabla a continuación.

		Lactato 1°	Lactato 3°	Lactato 5°	Lactato 7°
N	Válidos	147	165	148	63
	Perdidos	24	6	23	108
Media		8,18	7,68	8,51	8,14
Mediana		8,00	7,00	8,00	8,00
Moda		6	6	6	8
Desv. típ.		3,948	3,566	4,171	2,928
Varianza		15,585	12,719	17,395	8,576
Asimetría		,994	,877	1,975	,292
Error típ. de asimetría		,200	,189	,199	,302
Curtosis		1,137	,764	6,984	,003
Error típ. de curtosis		,397	,376	,396	,595
Mínimo		1	1	2	1
Máximo		21	19	29	15
Percentiles	10	4,00	3,00	4,00	5,00
	20	5,00	5,00	5,80	5,80
	25	6,00	6,00	6,00	6,00
	30	6,00	6,00	6,00	6,20
	40	7,00	6,00	7,00	7,00
	50	8,00	7,00	8,00	8,00
	60	8,00	8,00	9,00	8,40
	70	10,00	9,00	10,00	9,00
	75	10,00	9,00	11,00	10,00
	80	11,00	10,00	11,00	10,20
90	13,20	12,00	12,10	12,00	

Tabla 20: Valores de Lactato en enfermos sin complicaciones infecciosas.

II. Datos pacientes con sepsis:

El lactato para los casos que presentaron sepsis presentó los siguientes valores: el primer día postoperatorio: 8,65 mg/dL , el tercer día postoperatorio: 9,95 mg/dL, el quinto día postoperatorio: 9,91 mg/dL y el séptimo día postoperatorio: 7,96 mg/dL, con los datos de mediana, moda y varianza que se muestran en la siguiente tabla.

		Lactato 1°	Lactato 3°	Lactato 5°	Lactato 7°
N	Válidos	37	38	34	28
	Perdidos	7	6	10	16
Media		8,65	9,95	9,91	7,96
Mediana		8,00	10,00	9,00	7,50
Moda		7	4	7	6
Desv. típ.		3,974	5,676	4,744	3,512
Varianza		15,790	32,213	22,507	12,332
Asimetría		,601	,836	,863	,723
Error típ. de asimetría		,388	,383	,403	,441
Curtosis		-,192	,463	,251	,001
Error típ. de curtosis		,759	,750	,788	,858
Mínimo		3	1	3	2
Máximo		18	25	22	16
Percentiles	10	3,00	3,90	4,50	4,00
	20	5,00	4,00	6,00	5,00
	25	6,00	4,75	7,00	6,00
	30	6,40	6,70	7,00	6,00
	40	7,00	8,00	8,00	6,00
	50	8,00	10,00	9,00	7,50
	60	9,60	10,40	10,00	8,00
	70	11,00	12,00	12,00	9,30
	75	11,00	12,00	12,00	10,00
	80	11,40	13,20	12,00	11,00
90	15,20	19,20	18,00	14,10	

Tabla 21: Valores de Lactato en enfermos con complicaciones infecciosas.

La comparación entre los valores de lactato obtenidos en los enfermos sépticos y no sépticos se muestra en el siguiente gráfico.

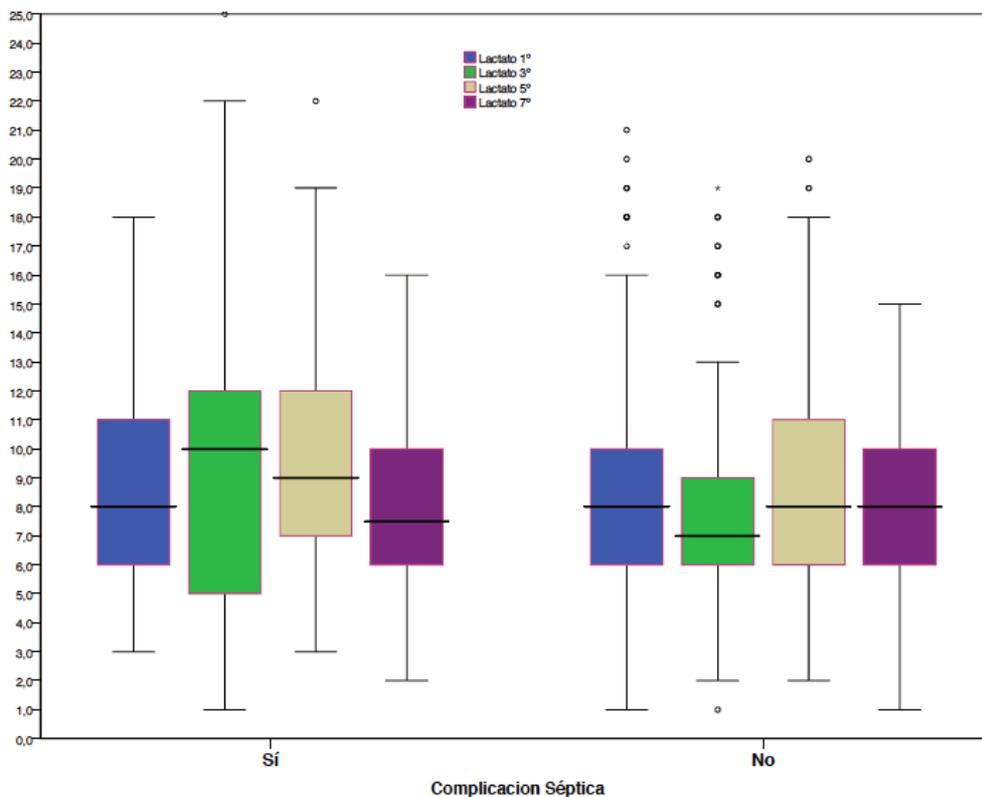


Figura 13: Comparación de valores de Lactato entre enfermos con/sin complicaciones.

d. Leucocitos.

I. Casos sin sepsis:

Los valores medios del recuento leucocitario para los pacientes que no presentaron complicación séptica mayor fueron para el primer día postoperatorio: 9421/mm³ para el día 3 postoperatorio: 7933/mm³, para el día 5 postoperatorio: 7196/mm³ y para el día 7 postoperatorio 8176/mm³. Los valores de mediana moda y varianza se muestran en la siguiente tabla.

		Leucocitos 1°	Leucocitos 3°	Leucocitos 5°	Leucocitos 7°
N	Válidos	165	171	153	69
	Perdidos	6	0	18	102
Media		9421,21	7933,92	7196,08	8176,81
Mediana		8600,00	7300,00	6900,00	7900,00
Moda		10800	6000	5300 ^a	6900 ^a
Desv. típ.		3701,726	3005,997	2583,421	2820,104
Varianza		13702779,01	9036019,264	6674063,467	7952983,802
Asimetría		1,344	1,252	,601	,449
Error típ. de asimetría		,189	,186	,196	,289
Curtosis		3,650	1,740	,277	-,154
Error típ. de curtosis		,376	,369	,390	,570
Mínimo		1200	3200	1600	2700
Máximo		26900	18500	15000	15600
Percentiles	10	5800,00	4700,00	4140,00	4900,00
	20	6820,00	5440,00	5100,00	5700,00
	25	7000,00	5800,00	5300,00	6150,00
	30	7200,00	6060,00	5620,00	6500,00
	40	7900,00	6700,00	6300,00	6900,00
	50	8600,00	7300,00	6900,00	7900,00
	60	9600,00	7900,00	7500,00	8500,00
	70	10800,00	8800,00	8260,00	9700,00
	75	10950,00	9100,00	9000,00	10250,00
	80	11280,00	9860,00	9400,00	10600,00
90	13980,00	12320,00	10860,00	12400,00	

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 22: Valores de Leucocitos en enfermos sin complicaciones infecciosas

II. Casos son sepsis:

En los pacientes que presentaron complicación séptica postoperatoria se recogieron los siguientes valores medios: Día 1 postoperatorio: 9750/mm³, día 3 postoperatorio: 8692/mm³; Día 5 postoperatorio: 11.383/mm³ y día 7 postoperatorio: 9422/mm³. Los valores de mediana, moda y varianza hallados se muestran en la tabla a continuación.

		Leucocitos 1º	Leucocitos 3º	Leucocitos 5º	Leucocitos 7º
N	Válidos	40	42	36	27
	Perdidos	4	2	8	17
Media		9750,00	8692,86	11383,33	9422,22
Mediana		8950,00	9000,00	7750,00	8200,00
Moda		6300 ^a	6100 ^a	5700 ^a	7200
Desv. tip.		3641,006	3310,102	15204,501	4165,826
Varianza		13256923,08	10956777,00	231176857,1	17354102,56
Asimetría		1,143	,284	5,380	1,235
Error típ. de asimetría		,374	,365	,393	,448
Curtosis		1,220	,044	30,843	1,434
Error típ. de curtosis		,733	,717	,768	,872
Mínimo		4200	1900	3300	3900
Máximo		19600	17000	97000	21400
Percentiles	10	5940,00	4730,00	4840,00	5120,00
	20	6820,00	5900,00	5700,00	6320,00
	25	7000,00	6325,00	5925,00	6700,00
	30	8230,00	6490,00	6060,00	7200,00
	40	8480,00	7600,00	7260,00	7380,00
	50	8950,00	9000,00	7750,00	8200,00
	60	9860,00	9760,00	8300,00	8960,00
	70	10690,00	10220,00	9280,00	10620,00
	75	11075,00	10725,00	13150,00	12000,00
	80	11580,00	11080,00	14280,00	12960,00
90	16190,00	13300,00	16680,00	16620,00	

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 23: Valores de Leucocitos en enfermos con complicaciones infecciosas.

El siguiente gráfico representa la comparación de valores de leucocitos agrupados para los enfermos que presentaron complicación séptica y aquellos que no.

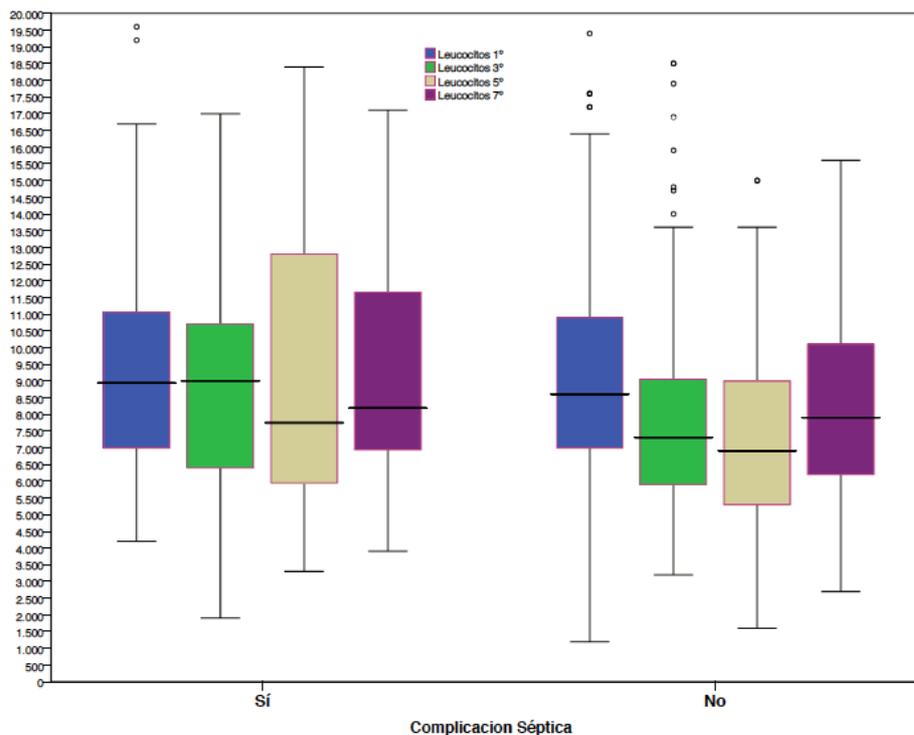


Figura 14: Comparación de valores de Leucocitos entre enfermos con/sin complicaciones.

3. EXPLORACIÓN DE VALORES EXTREMOS:

a. Valores extremos de Procalcitonina:

Es muy llamativo que las Desviación Típica de los cuatro grupos de determinaciones sean muy superiores a las medias (de 3 a 7 veces la media). Esto hace que la distribución además de no ser normal, sea muy asimétrica, con un enorme peso hacia la derecha, lo que determina una muy importante influencia en el análisis. Esta interferencia es motivada fundamentalmente por la existencia de muy pocos casos, pero con unos valores enormemente extremos que han sido adecuadamente valorados.

Como se aprecia en las tablas de cálculo de valores extremos, estos sólo están en los límites superiores, los valores extremos inferiores son todos negativos, lo que nos indica que no son considerados extremos inferiores y no hay que analizar ningún caso. Este hecho se aprecia bien en la curva con asimetría a la derecha anteriormente comentada.

Todos los cálculos se han realizado para los pacientes con y sin sepsis y para las 4 determinaciones seriadas.

Análisis de valores muy extremos de procalcitonina:

- Caso N° 2: Valor muy extremo al 5º día (61,89 ng/ml). Paciente que presentó shock séptico con ingreso en UCI y posteriormente reintervención por dehiscencia de sutura y peritonitis generalizada, con posterior exitus por esta causa. El valor extremo queda justificado por esta causa. Los valores de procalcitonina quedan incluidos en el análisis.
- Caso N° 9: Valor muy extremo al 7º día (31,10 ng/ml). Paciente sin sepsis con TEP bilateral. Se ha evidenciado elevación de los valores de procalcitonina en estos casos lo que justifica niveles extremos. Los valores de procalcitonina quedan excluidos del análisis.

- Caso N° 197: Valor muy extremo al 1º día (32,18 ng/ml). Paciente sin sepsis pero con tumoración perforada con muy intensa reacción inflamatoria. Los valores de procalcitonina quedan excluidos del análisis.
- Caso N° 214: Valor muy extremo al 3º y 5º día (104,00 y 25,66 ng/ml). Paciente sin sepsis pero con tumoración exteriorizada y perforada. Los valores de procalcitonina quedan excluidos del análisis.
- Caso N° 194: Valor muy extremo al 7º día (3,52 ng/ml). Paciente sin sepsis y sin causa aparente de elevación de la procalcitonina. Los valores de procalcitonina quedan incluidos en el análisis

b. Valores extremos de Lactato

La DE es elevada, pero más bajas que para la procalcitonina. No llega a los valores de las medias (sobre 8), se queda en la mitad de su valor, lo que es más razonable.

Valores muy extremos de lactato:

- Caso N° 104: Valor muy extremo al 5º día (49 mg/dL). Paciente con sepsis que presentó episodio de fallo isquémico generalizado con SCASEST, infartos isquémicos cerebrales múltiples, infartos esplénicos e hipertensión endocraneal. Posterior éxitus. Los valores de lactato quedan excluidos del análisis.(103, 104)
- Caso N° 118: Valor muy extremo al 3º día (44 mg/dL). Paciente con sepsis que presentó Isquemia masiva postoperatoria. Posterior éxitus. Los valores de lactato quedan excluidos del análisis.(105)
- Caso N° 63: Valor muy extremo al 3º día (21 mg/dL). Paciente sin sepsis que presentó descompensación de su patología cardiaca con insuficiencia cardiaca coincidiendo con fecha de valor extremo. Los valores de lactato quedan excluidos del análisis.
- Caso N° 109: Valor muy extremo al 3º día (19 mg/dL). Paciente sin sepsis que presentó lesiones isquémicas cardiacas. Los valores de lactato quedan excluidos del análisis.

- Caso N° 207: Valor muy extremo al 1º día (29 mg/dL). Paciente sin sepsis que presentó hematoma de grandes dimensiones que requirió transfusiones. Los valores de lactato quedan excluidos del análisis⁽¹⁰⁶⁾

c. Valores extremos de la PCR

Pasa algo parecido a lactato, pero más sesgado. Los valores más altos son pacientes sin sepsis. Aunque no extremos, los valores altos se repiten en los mismos pacientes. Es posible la existencia de factor o razón persistente (entre el 1º y 7º día) que haga aumentar la PCR. Se deben estudiar los casos y valorar causa que haga aumentar este valor tan inespecífico.

Los *outliers* de PCR son igual de importantes que en las anteriores. Si explicamos causas, aumentan más claramente las diferencias.

Valores muy extremos de PCR:

- Caso N° 149: Valor muy extremo al 5º día (30,1 mg/dL). Paciente con sepsis que presentó dehiscencia de sutura al 5º día, coincidiendo con el valor extremo. Los valores de la PCR quedan incluidos del análisis.
- Caso N° 97: Valor muy extremo al 3º día (39,4 mg/dL). Paciente con sepsis al 3º día, coincidiendo con el valor extremo. Los valores de la PRC quedan incluidos del análisis.
- Resto de casos con valores extremos sin causa aparente que lo justifique. Todos los valores quedan incluidos en el análisis.

d. Valores extremos de leucocitos

- No se encuentran causas evidentes que justifique la eliminación de los casos por los valores extremos de estos parámetros.

4. COMPARACION DE MEDIAS Y MEDIANAS.

Al ser determinaciones seriadas en el tiempo, pero del mismo paciente, las muestras son relacionadas pero al no ser todas ellas normales, se utilizó la prueba de Friedman para la comparación (por incluir pruebas no paramétricas), realizándose posteriormente la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Comparación de determinaciones en el tiempo: Se han considerado casos válidos para el estudio sólo aquellos en los que se tomaron las 4 determinaciones en el tiempo.

A. Procalcitonina.

1. Datos de los pacientes que no presentaron sepsis:

El número de determinaciones considerado fue de 57. El día 1 postoperatorio la media fue 0,8412; el día 3 postoperatorio: 0,6288 ng/mL; el día 5 postoperatorio: 0,3465 ng/mL y el día 7: 0,1793 ng/mL, los datos de desviación típica y percentiles 25, 50 y 75 se muestran en la siguiente tabla.

	N	Media	Desv típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (moda)	75
Proc 1º	57	0,8412	1,35066	0,06	7,02	0,1350	0,3500	0,9650
Proc 3º	57	0,6288	0,95836	0,04	4,82	0,1250	0,2300	0,6650
Proc 5º	57	0,3465	0,52785	0,02	3,18	0,1100	0,1800	0,4000
Proc 7º	57	0,1793	0,20060	0,02	0,96	0,0900	0,1200	0,1800

Estadísticos de contraste^a

N	57
Chi-cuadrado	90,522
gl	3
Sig. asintót.	,000

a. Prueba de Friedman

2. Datos de los pacientes sin sepsis para los días 1,3 y 5.

Cuando sólo tuvimos en cuenta los datos recogidos para las 3 primeras determinaciones (días 1, 3 y 5 del postoperatorio) el tamaño muestra aumento a 126 pacientes y los datos obtenidos de medias para dichos días fueron los siguientes. Día 1: 0,6428 ng/mL, Día 3: 0,6748 ng/mL; Día 5: 0,3017 ng/mL.

	N	Media	Desv típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (moda)	75
Proc 1º	126	0,6428	1,08110	0,04	7,02	0,1400	0,3050	0,5875
Proc 3º	126	0,6748	1,87636	0,02	17,64	0,1200	0,2050	0,4425
Proc 5º	126	0,3017	0,53092	0,02	3,76	0,0800	0,1450	0,2725

Estadísticos de contraste

N	126
W de Kendall ^a	,443
Chi-cuadrado	111,569
gl	2
Sig. asintót.	,000

a. Coeficiente de concordancia de Kendall

3. Datos de pacientes sépticos para los días 1, 3,5 y 7:

En aquellos enfermos que presentaron complicación séptica los valores de media de sus determinaciones presentaron su mayor valor el tercer día, disminuyendo paulatinamente en las dos determinaciones siguientes. Sigüentes. Día 1 postoperatorio: 0,4185 ng/mL; día 3 postoperatorio: 1,3040 ng/mL, día 5 postoperatorio 0,6150 ng/mL y día 7 postoperatorio 0,3050 ng/mL.

	N	Media	Desv típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (moda)	75
PCT 1º	20	0,4185	0,56107	0,03	2,19	0,0725	0,1800	0,5100
PCT 3º	20	1,3040	2,11436	0,06	7,86	0,1150	0,4600	1,1675
PCT 5º	20	0,6150	0,69298	0,05	2,16	0,1425	0,2500	1,0300
PCT 7º	20	0,3050	0,37438	0,03	1,66	0,0700	0,1700	0,4625

Estadísticos de contraste^a

N	20
Chi-cuadrado	18,628
gl	3
Sig. asintót.	,000

a. Prueba de Friedman

4. Cuando sólo incluimos los datos de los días 1,3 y 5 :

Cuando sólo tuvimos en cuenta los datos recogidos para las 3 primeras determinaciones (días 1, 3 y 5 del postoperatorio) el tamaño muestral aumento a 29 pacientes y los datos obtenidos de medias para dichos días evidenciándose una alteración de la curva con el valor mayor en el día 5 postoperatorio. Día 1: 1,0407 ng/mL, Día 3: 1,4972 ng/mL; Día 5: 2,9107 ng/mL.

	N	Media	Desv típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (moda)	75
PCT1º	29	1,0407	1,77934	0,03	7,37	0,0950	0,2700	0,9400
PCT 3º	29	1,4972	2,00154	0,06	7,86	0,2500	0,5600	1,6650
PCT 5º	29	2,9107	11,39399	0,05	61,89	0,1450	0,2700	1,4950

Estadísticos de contraste^a

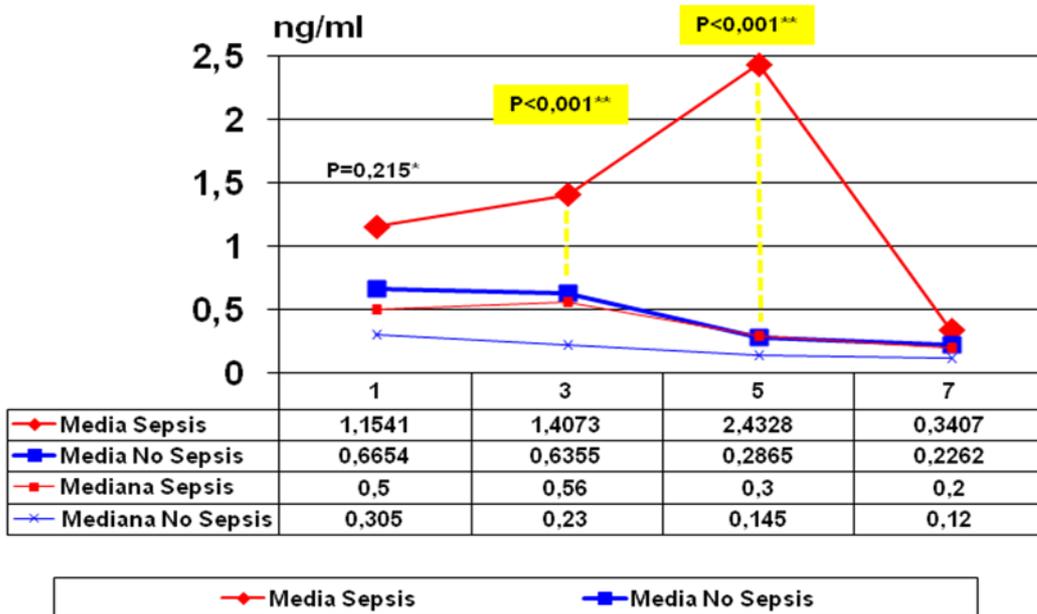
N	29
Chi-cuadrado	3,526
gl	2
Sig. asintót.	,172

a. Prueba de Friedman

La representación gráfica de los datos permitió crear una curva y asimismo comparar dichas curvas entre enfermos sépticos y no sépticos.

La Procalcitonina en aquellos pacientes que no acontecieron ninguna complicación presenta una curva descendente desde la primera determinación, al contrario que en aquellos que si presentaron complicaciones, la que se evidencia un aumento en la determinación del tercer y quinto día postoperatorio. La comparación entre las curvas fue significativa para las determinaciones tomadas en los días 3 y 5 del postoperatorio. Como se muestra la figura a continuación.

Procalcitonina



* Valor «p» prueba U de Mann-Whitney
 ** Valor «p» prueba U de Mann-Whitney con corrección de Bonferroni

Figura 15: comparación grafica de medias entre enfermos con/sin complicaciones para PCT.

Sólo 20 casos de los 44 que presentaron sepsis tienen recogidas las 4 determinaciones (Válidos: Se entendió por enfermos válidos aquellos que presentaron las 4 determinaciones) pero a pesar del tamaño de la muestra, está resultó estadísticamente significativa en cuanto a la comparación de los valores de casos con sepsis y sin ella. No siendo significativa cuando sólo se utilizaron valores de los días 1, 3 y 5. Como se indica la tabla a continuación.

Prueba de Friedman 4 muestras (días 1º, 3º, 5º y 7º)	Sepsis		No sepsis	
	N Válidos	p	N Válidos	p
	20	<0,0001	57	<0,0001

Prueba de Friedman 3 muestras (días 1º, 3º y 5º)	Sepsis		No sepsis	
	N Válidos	p	N Válidos	p
	29	0,172	126	<0,0001

Tabla 25: Prueba de Friedman para 3 y 4 determinaciones para la PCT en enfermos con/sin complicaciones.

Se realizaron también comparaciones múltiples entre los resultados de los diferentes días, al realizar estas comparaciones múltiples de las 4 etapas, la estatificación estadística se ve alterada por qué se debe corregir el aumento del riesgo, perdiendo la significación algunas de las determinaciones.

En el caso de la Procalcitonina (PCT), la comparación de valores entre los diferentes días sólo fue significativa en caso de los enfermos no complicados y al comparar las determinaciones de los días 5 y 7, la comparación entre los días 3 y 7 pierde su significación al aplicar la corrección de Bonferroni, pero queda cerca de esta. Según se indica la tabla.

PCT	COMPLICACION			NO COMPLICACION		
	N	P	Corrección de BONFERRONI	N	P	Corrección de BONFERRONI
1-3	39/40	0,356		148/165	<0,0001	0.0006
1-5	39/36	0,732		148/148	<0,0001	0.0006
1-7	39/27	0,280		148/65	<0,0001	0.0006
3-5	40/36	0,084		165/148	<0,0001	0.0006
3-7	40/27	0,002	0.012	165/65	<0,0001	0.0006
5-7	36/27	<0,0001	0.0006	148/65	<0,0001	0.0006

Tabla 26: Comparación de los valores de PCT entre los diferentes días en enfermos con/sin complicaciones.

B. PCR.

1. Datos de los pacientes que no presentaron sepsis para los días 1, 3, 5 y 7:

Cuando se estudiaron los valores de PRC en los cuatro días postoperatorios el número de casos recogidos fue 57 pacientes. Los valores medios fueron los siguientes: Día 1: 11,386 mg/ dL ; día 3 : 13,161 mg/ dL; día 5: 8,193 mg/ dL y día 7: 7,296 mg/ dL. Los valores de desviación típica y percentiles quedan registrados en la tabla a continuación.

	N	Media	Desv típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (moda)	75
PCR 1º	57	11,386	5,4830	2,5	27,8	7,5000	10,300	14,800
PCR 3º	57	13,161	7,8115	0,9	33,1	6,5000	10,900	19,000
PCR 5º	57	8,193	5,7851	0,8	23,5	3,550	6,300	12.900
PCR 7º	57	7,296	6,0313	0,4	35,1	2,900	5,900	10,500

Estadísticos de contraste^a

N	57
Chi-cuadrado	56,979
gl	3
Sig. asintót.	,000

a. Prueba de Friedman

2. Datos de los pacientes sin sepsis para los días 1,3 y 5.

Cuando sólo analizamos los casos en las tres primeras determinaciones, el número de pacientes asciende a 130. Las medias halladas fueron: Día 1: 10,138 mg/ dL; día 3: 11,877 mg/ dL; día 5: 7,342 mg/ dL. Los valores de desviación típica y percentiles se recogen en la tabla a continuación.

	N	Media	Desv típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (moda)	75
PCR 1º	130	10,138	5,0228	1,6	27,8	6,475	9,450	12,850
PCR 3º	130	11,877	6,8747	0,9	33,1	6,925	10,350	15,925
PCR 5º	130	7,342	6,5800	0,2	53,5	3,250	5,600	10,100

Estadísticos de contraste^a

N	130
Chi-cuadrado	93,209
gl	2
Sig. asintót.	,000

a. Prueba de Friedman

3. Datos de pacientes sépticos para los días 1,3,5 y 7:

Quando se trata de enfermos sépticos, los valores de las 4 determinaciones se recogieron en 21 pacientes, siendo las medias de los mismos: día 1: 11,519 mg/ dL ; día 3: 18,819 mg/ dL; día 5: 15,814 mg/ dL, día 7: 13,576. mg/ dL Con los datos de desviación típica y percentiles recogidos en la tabla a continuación.

	N	Media	Desv típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (moda)	75
PCR 1º	21	11,519	5,6662	4,6	23,8	7,900	10,500	14,150
PCR 3º	21	18,819	9,6551	3,8	39,4	10,250	18,300	26,400
PCR 5º	21	15,814	9,8826	1,8	31,8	6,850	15,200	24,100
PCR 7º	21	13,576	9,2973	1,3	29,2	5,750	12,600	23,550

Estadísticos de contraste^a

N	21
Chi-cuadrado	12,029
gl	3
Sig. asintót.	,007

a. Prueba de Friedman

4. Cuando sólo incluimos los datos de los días 1,3 y 5.

Cuando sólo analizamos los casos en las tres primeras determinaciones, el número de pacientes asciende a 29. Las medias halladas fueron: Día 1: 10,786 mg/dL; día 3: 18,793 mg/dL; día 5: 17,190 mg/dL. Los valores de desviación típica y percentiles se recogen en la tabla a continuación.

	N	Media	Desv típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (moda)	75
PCR 1º	29	10,786	5,1572	3,7	23,8	7,650	9,900	13,050
PCR 3º	29	18,793	8,8289	3,8	39,4	11,200	18,400	25,400
PCR 5º	29	17,190	10,0049	1,8	36,6	7,950	15,200	26,850

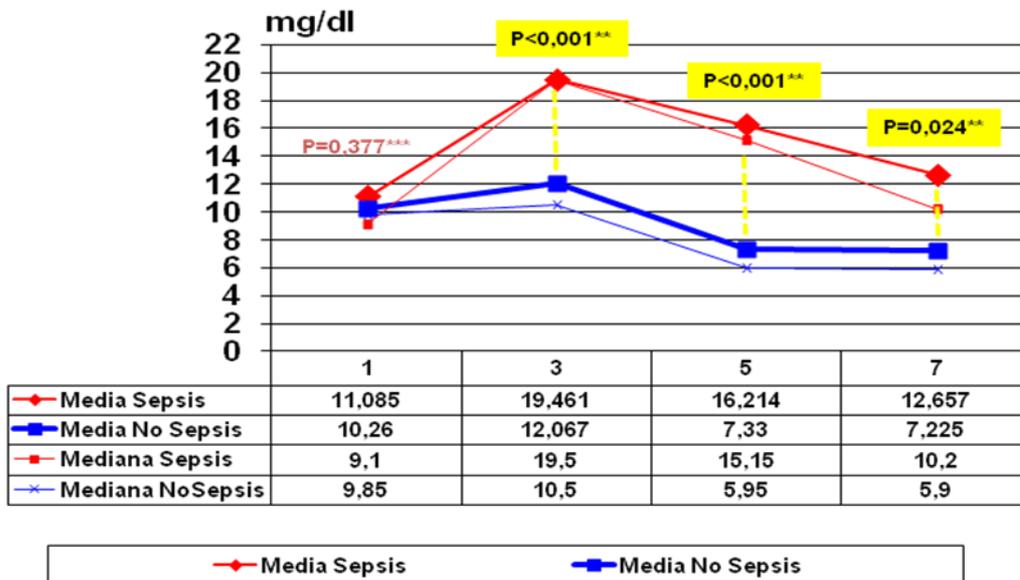
Estadísticos de contraste^a

N	29
Chi-cuadrado	15,517
gl	2
Sig. asintót.	,000

a. Prueba de Friedman

La comparación de curvas graficas entre enfermos complicados y no complicados presentó significación estadística para los días 3, 5 y 7 como se muestra en la *figura 16* con un pico en el tercer día postoperatorio y gradual descenso posteriormente.

PCR



* Valor «p» prueba U de Mann-Whitney
 ** Valor «p» prueba U de Mann-Whitney con corrección de Bonferroni
 *** Valor «p» prueba T de Student

Figura 16: comparación gráfica de medias entre enfermos con/sin complicaciones para PCR

La representación gráfica de la PCR no varió prácticamente su curva al reducirse el tamaño de la muestra y en ambos casos fue estadísticamente significativa en la comparación entre la misma.

Prueba de Friedman 4 muestras (días 1º, 3º, 5º y 7º)	Sepsis		No sepsis	
	N Válidos	p	N Válidos	p
	21	0,007	57	<0,0001

Prueba de Friedman 3 muestras (días 1º, 3º y 5º)	Sepsis		No sepsis	
	N Válidos	p	N Válidos	p
	29	<0,0001	130	<0,0001

Tabla 26: Prueba de Friedman para 3 y 4 determinaciones para la PCR en enfermos con/sin complicaciones

Las comparaciones múltiples entre los resultados de los diferentes días para la PCR, existen más valores en las comparaciones múltiples que parecieron ser estadísticamente significativos. En el caso de los enfermos son complicación todos fueron significativos, salvo la comparación entre los días 5 y 7, en el caso de los enfermos que presentaron complicación séptica, fueron significativos al comparar los días 1-3, 1-5 y 3-7, perdiendo la significación los dos últimos como indica la tabla.

PCR	COMPLICACION			NO COMPLICACION		
	N	P	Corrección de BONFERRONI	N	P	Corrección de BONFERRONI
1-3	39/41	<0,0001	0,0006	150/169	<0,0001	0.0006
1-5	39/36	0,05	0.3	150/152	<0,0001	0.0006
1-7	39/28	0,909		150/67	<0,0001	0.0006
3-5	41/36	0,106		169/152	<0,0001	0.0006
3-7	41/28	0,018	0.108	169/67	<0,0001	0.0006
5-7	36/28	0,143		152/67	0.033	0.198

Tabla 27: Comparación de los valores de PCR entre los diferentes días en enfermos con/sin complicaciones.

C. LACTATO.

1. Datos de los pacientes que no presentaron sepsis para los días 1, 3, 5, y 7:

Cuando se estudiaron los valores de Lactato en los cuatro días postoperatorios el número de casos recogidos fue 53 pacientes. Los valores medios fueron los siguientes: Día 1: 8,04 mg/dL; día 3: 7,85 mg/dL; día 5: 8,98 mg/dL y día 7: 8,00 mg/dL. Los valores de desviación típica y percentiles quedan registrados en la tabla a continuación.

	N	Media	Desv típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (moda)	75
LACTATO 1º	53	8,04	3,579	1	19	6,00	8,00	10,00
LACTATO 3º	53	7,85	3,682	2	18	6,00	7,00	9,00
LACTATO 5º	53	8,98	3,554	2	20	6,00	9,00	11,00
LACTATO 7º	53	8,00	2,624	1	15	6,00	8,00	10,00

Estadísticos de contraste^a

N	53
Chi-cuadrado	7,668
gl	3
Sig. asintót.	,053

a. Prueba de Friedman

2. Datos de los pacientes sin sepsis para los días 1,3 y 5.

Cuando sólo analizamos los casos en las tres primeras determinaciones, el número de pacientes asciende a 126. Las medias halladas fueron: Día 1: 7,79 mg/dL; día 3: 7,47 mg/dL; día 5: 8,52 mg/dL. Los valores de desviación típica y percentiles se recogen en la tabla a continuación.

	N	Media	Desv típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (moda)	75
LACTATO 1º	126	7,79	3,693	1	21	5,00	7,00	10,00
LACTATO 3º	126	7,47	3,493	2	18	5,00	7,00	9,00
LACTATO 5º	126	8,52	4,248	2	29	6,00	8,00	11,00

Estadísticos de contraste^a

N	126
Chi-cuadrado	4,299
gl	2
Sig. asintót.	,117

a. Prueba de Friedman

3. Datos de pacientes sépticos para los días 1,3,5 y 7:

Cuando se trata de enfermos sépticos, los valores de las 4 determinaciones se recogieron en 20 pacientes, siendo las medias de los mismos: día 1: 9,45 mg/dL; día 3: 10,95 mg/dL; día 5: 9,75 mg/dL, día 7: 8,35 mg/dL. Con los datos de desviación típica y percentiles recogidos en la tabla a continuación.

	N	Media	Desv típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (moda)	75
LACTATO 1º	20	9,45	4,478	3	18	6,00	9,00	12,75
LACTATO 3º	20	10,95	6,755	1	25	5,25	10,00	14,75
LACTATO 5º	20	9,75	5,139	3	22	5,25	9,00	12,00
LACTATO 7º	20	8,35	3,407	4	16	6,00	8,00	10,75

Estadísticos de contraste^a

N	20
Chi-cuadrado	2,730
gl	3
Sig. asintót.	,435

a. Prueba de Friedman

4. Cuando sólo incluimos los datos de los días 1,3 y 5:

Cuando sólo analizamos los casos en las tres primeras determinaciones, el número de pacientes asciende a 27. Las medias halladas fueron: Día 1: 9,22 mg/dL; día 3: 10,41 mg/dL; día 5: 10,11 mg/dL. Los valores de desviación típica y percentiles se recogen en la tabla a continuación.

	N	Media	Desv típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (moda)	75
LACTATO 1º	27	9,22	4,264	3	18	6,00	8,00	12,00
LACTATO 3º	27	10,41	6,122	1	25	5,00	10,00	13,00
LACTATO 5º	27	10,11	5,161	3	22	7,00	9,00	12,00

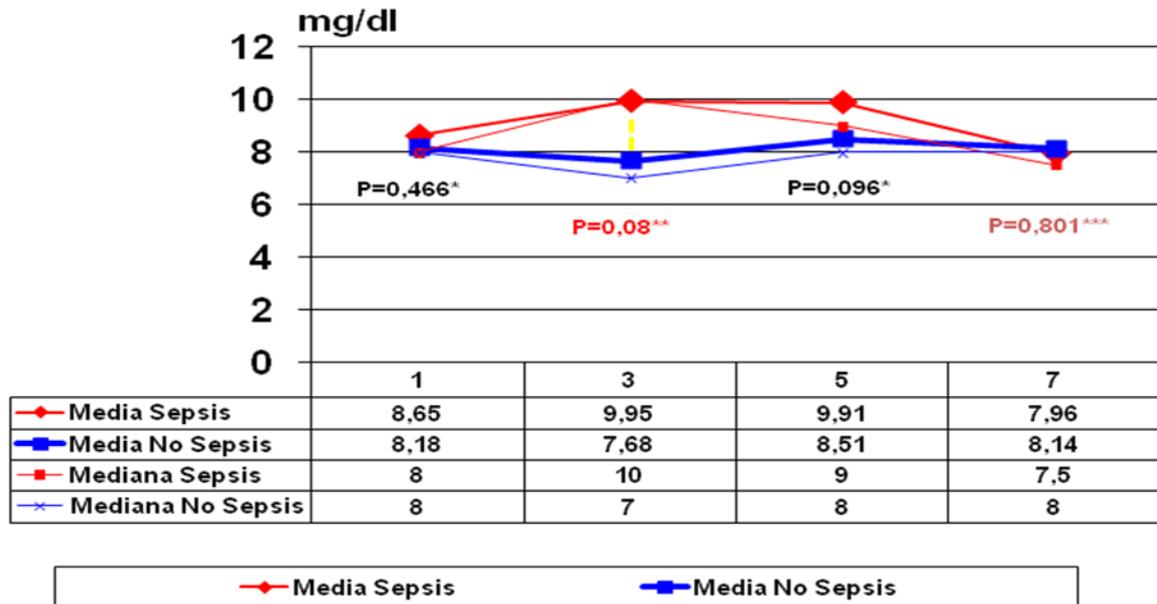
Estadísticos de contraste^a

N	27
Chi-cuadrado	,137
gl	2
Sig. asintót.	,934

a. Prueba de Friedman

La representación gráfica de las medias y mediana se muestra a continuación, no resultando significativa la comparación entre las curvas de enfermos con y sin complicación postoperatoria.

Lactato



* Valor «p» prueba U de Mann-Whitney
 ** Valor «p» prueba U de Mann-Whitney con corrección de Bonferroni
 *** Valor «p» prueba T de Student

Figura 17: comparación grafica de medias entre enfermos con/sin complicaciones para el Lactato.

La representación gráfica del Lactato no varió prácticamente su curva al reducirse el tamaño de la muestra aunque no presentó significación estadística en ninguno de los casos, aunque en el tercer día quedó muy próxima a la significación con un valor de $p = 0.08$. (figura 17). Como Curva sólo resulto estadísticamente significativa en las cuatro determinaciones en enfermos sin complicaciones posoperatorias (Tabla 28).

Prueba de Friedman 4 muestras (días 1º, 3º, 5º y 7º)	Sepsis		No sepsis	
	N Válidos	p	N Válidos	p
	20	0,4351	53	0,053

Prueba de Friedman 3 muestras (días 1º, 3º y 5º)	Sepsis		No sepsis	
	N Válidos	p	N Válidos	p
	27	0,934	126	0,117

Tabla 28: Prueba de Friedman para 3 y 4 determinaciones para el Lactato en enfermos con/sin complicaciones

D. LEUCOCITOS.

1. Datos de los pacientes que no presentaron sepsis para los días 1,3,5,y 7:

Cuando se estudiaron los valores de Leucocitos en los cuatro días postoperatorios el número de casos recogidos fue 66 pacientes. Los valores medios fueron los siguientes: Día 1: 9937mm³; día 3: 8469/mm³; día 5: 7559/mm³ y día 7: 8201/mm³. Los valores de desviación típica y percentiles quedan registrados en la tabla a continuación.

	N	Media	Desv típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (moda)	75
LEUCOCITOS 1º	66	9937,88	4145,276	2500	26900	7100,00	8950,00	11150,00
LEUCOCITOS 3º	66	8469,70	3637,327	3200	18500	5775,00	7600,00	9900,00
LEUCOCITOS 5º	66	7559,09	2808,174	2300	15000	5275,00	7500,00	9400,00
LEUCOCITOS 7º	66	8201,52	2851,045	2700	15600	6175,00	7850,00	10400,00

Estadísticos de contraste^a

N	66
Chi-cuadrado	50,280
gl	3
Sig. asintót.	,000

a. Prueba de Friedman

2. Datos de los pacientes sin sepsis para los días 1,3 y 5.

Cuando sólo analizamos los casos en las tres primeras determinaciones, el número de pacientes asciende a 147. Las medias halladas fueron: Día 1: 9447/mm³; día 3: 7882/mm³; día 5: 7179/mm³. Los valores de desviación típica y percentiles se recogen en la tabla a continuación.

	N	Media	Desv típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (moda)	75
LEUCOCITOS 1º	147	9447,62	3731,747	1300	26900	7000,00	8800,00	11000,00
LEUCOCITOS 3º	147	7882,31	3078,443	3200	18500	5700,00	7200,00	9200,00
LEUCOCITOS 5º	147	7179,59	2605,656	1600	15000	5300,00	6800,00	9000,00

Estadísticos de contraste^a

N	147
Chi-cuadrado	103,247
gl	2
Sig. asintót.	,000

a. Prueba de Friedman

3. Datos de pacientes sépticos para los días 1,3,5 y 7:

Quando se trata de enfermos sépticos, los valores de las 4 determinaciones se recogieron en 22 pacientes, siendo las medias de los mismos: día 1: 9222/mm³; día 3: 9072/mm³; día 5: 8186/mm³, día 7: 9413/mm³. Con los datos de desviación típica y percentiles recogidos en la tabla a continuación.

	N	Media	Desv típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (moda)	75
LEUCOCITOS 1º	22	9222,73	381,026	4200	19200	6875,00	8800,00	10400,00
LEUCOCITOS 3º	22	9072,73	3371,192	4700	17000	6325,00	8850,00	11575,00
LEUCOCITOS 5º	22	8186,36	3613,901	3300	18400	5700,00	7400,00	9150,00
LEUCOCITOS 7º	22	9413,64	4298,537	3900	21400	6425,00	8500,00	12200,00

Estadísticos de contraste^a

N	22
Chi-cuadrado	5,628
gl	3
Sig. asintót.	,131

a. Prueba de Friedman

4. Cuando sólo incluimos los datos de los días 1,3 y 5:

Cuando sólo analizamos los casos en las tres primeras determinaciones, el número de pacientes asciende a 31. Las medias halladas fueron: Día 1: 9103 /mm³; día 3: 8564/ mm³; día 5: 8848 /mm³. Los valores de desviación típica y percentiles se recogen en la tabla a continuación.

	N	Media	Desv típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (moda)	75
LEUCOCITOS 1º	31	9103,23	3176,107	4200	19200	6900,00	8800,00	10200,00
LEUCOCITOS 3º	31	8564,52	3186,801	3600	17000	6100,00	7600,00	10700,00
LEUCOCITOS 5º	31	8848,39	3967,608	3300	18400	5700,00	7700,00	12100,00

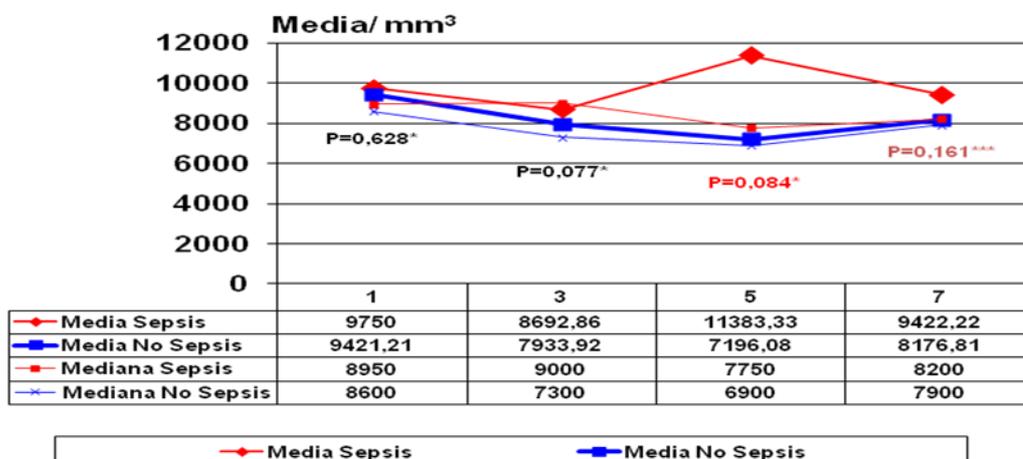
**Estadísticos de
contraste^a**

N	31
Chi-cuadrado	1,689
gl	2
Sig. asintót.	,430

a. Prueba de Friedman

La representación gráfica de las medias y medianas se muestra a continuación (*figura 18*), ninguno de los valores resultó estadísticamente significativo, aunque la p resulto próxima a la significación en las comparaciones entre el 3 y el 5 día postoperatorio.

Leucocitos



* Valor «p» prueba U de Mann-Whitney
 ** Valor «p» prueba U de Mann-Whitney con corrección de Bonferroni
 *** Valor «p» prueba T de Student

Figura 18: Comparación grafica de medias entre enfermos con/sin complicaciones para el recuento leucocitario.

La representación gráfica de la media del recuento leucocitario varió ligeramente su curva al reducirse el tamaño de la muestra a aquellos casos que presentaban las 4 determinaciones posoperatorias con respecto a la realizada con todos los valores pero no presentó significación estadística en ninguno de los casos.

5. CURVAS ROC. PUNTOS DE CORTE.

Una vez analizados los datos obtenidos hemos establecido unos puntos de corte para cada uno de los valores en los diferentes días del postoperatorio en los que se realizaron las determinaciones analíticas, por encima de los cuales existe una sospecha de complicación infecciosa posoperatoria.

Obtuvimos dichos valores mediante la realización de las curvas COR (*representación gráfica de la sensibilidad frente a (1 – especificidad)*) para cada uno de los parámetros y días respectivamente, Lo que nos permitió discriminar los valores óptimos de aquellos que no lo son.

a. Procalcitonina:

El área bajo la curva (ABC) para la PCT fue estadísticamente significativa respecto a la diagonal, en los días 3 (ABC=0,692) $p < 0.0001$ (*figura 20*) y 5 (ABC = 0,714) $p < 0.0001$ (*figura 21*), el día 1 postoperatorio no presentó significación estadística (*figura 19*), al igual que el día 7 (*figura 22*), aunque en este último la p aunque próxima, no llegó a alcanzar significación estadística fue baja, con un ABC (0,615,) $p = 0,086$.

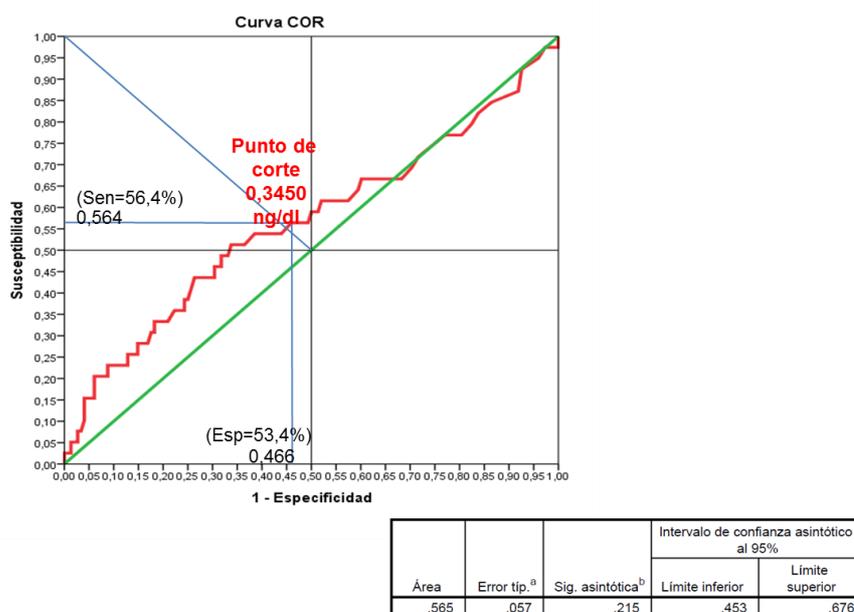
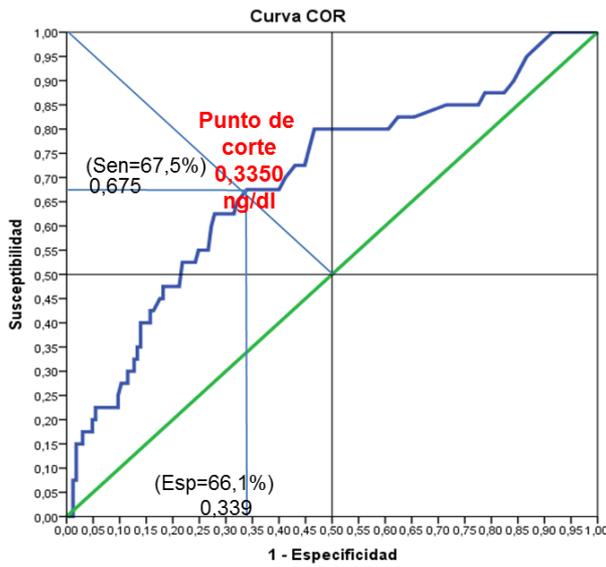
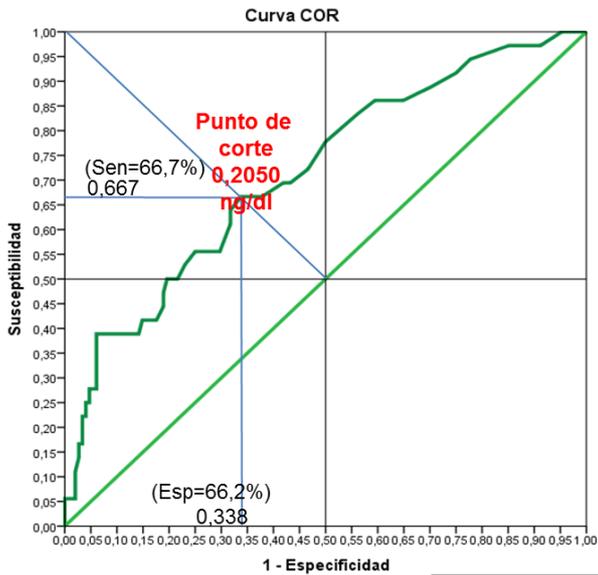


Figura 19: Curva COR PCT Día 1.



Área	Error tip. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,692	,049	,000	,597	,787

Figura 20: Curva COR PCT Día 3



Área	Error tip. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,714	,049	,000	,619	,810

Figura 21: Curva COR PCT Día 5

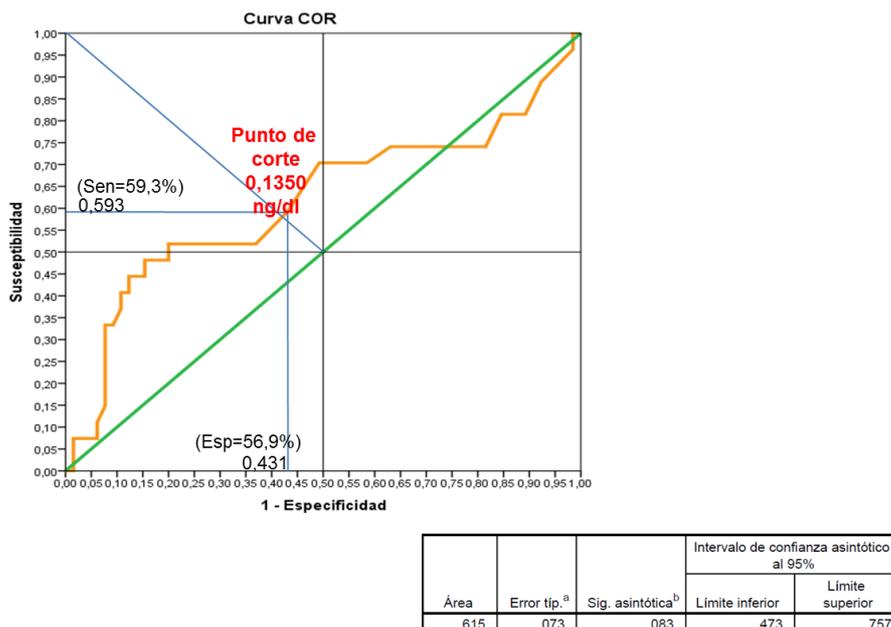


Figura 22: Curva COR PCT Día 7

Las determinaciones de la PCT fueron discriminantes entre enfermos complicados y no complicados en los días 3 y 5, al presentar significación estadística, con los valores que se indican en la siguiente tabla.

	Discriminante	Área bajo la curva	Significación Asintótica**	Punto de corte
PCT 1º	NO	0.565	0.215	0.345 ng/dl
PCT 3º	SI	0.692	< 0.0001	0.335 ng/dl
PCT 5º	SI	0.714	< 0.0001	0.205 ng/dl
PCT 7º	NO *	0.615	0.083	0.135 ng/dl

*No Significativo pero con valor "p" bajo

**Ho: área bajo la curva = 0.5.

Tabla 29: significación estadística y ABC para el análisis de PCT

b. PCR.

El área bajo la curva (ABC) para la PCR fue representativa en los días 3 (ABC=0,752) $p < 0.0001$ (figura 24), día 5 (ABC = 0,774) $p < 0.0001$ (figura 25) y día 7, ABC = 0,677 $p = 0.007$ (figura 26). El día 1 postoperatorio no presentó significación estadística (figura 23).

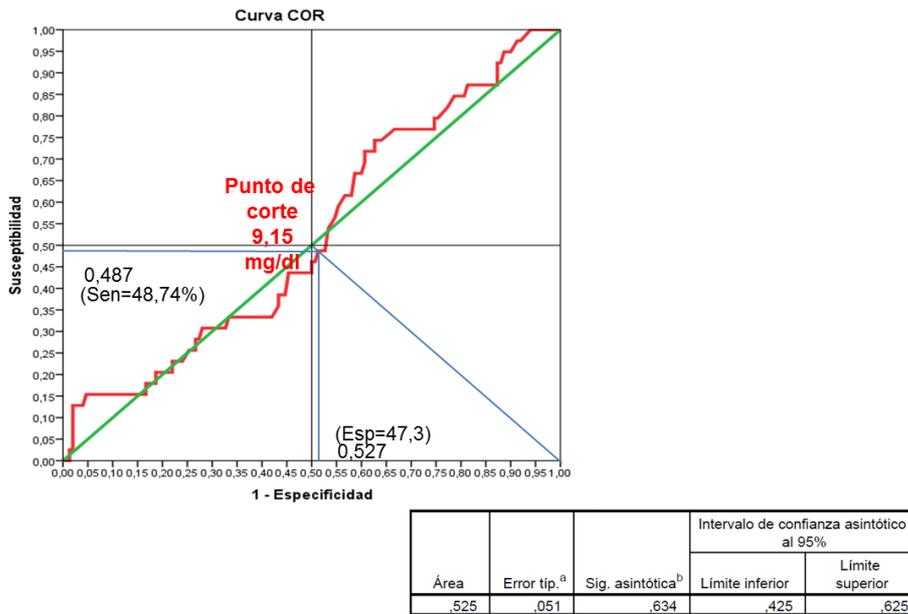


Figura 23: Curva COR PCR Día 1.

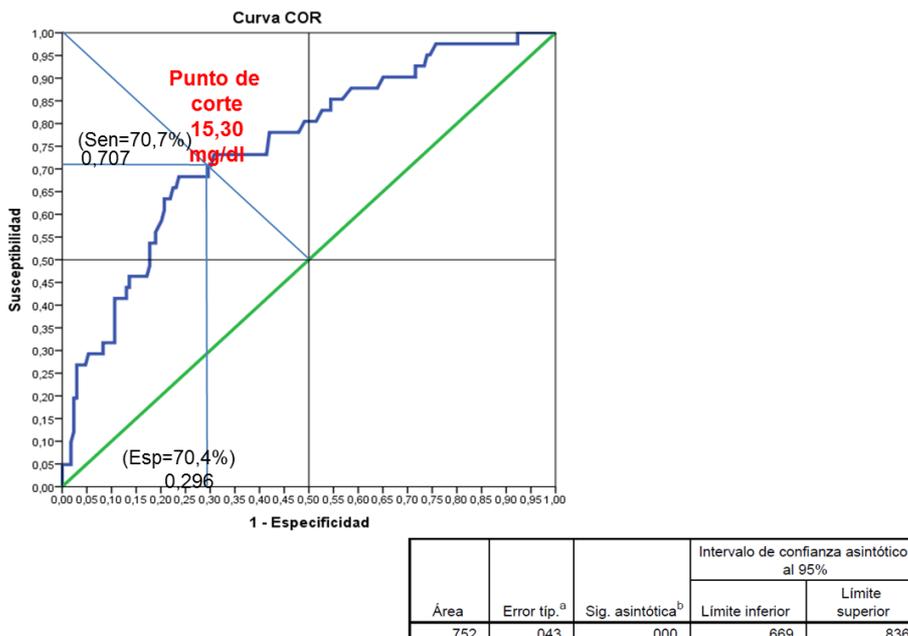
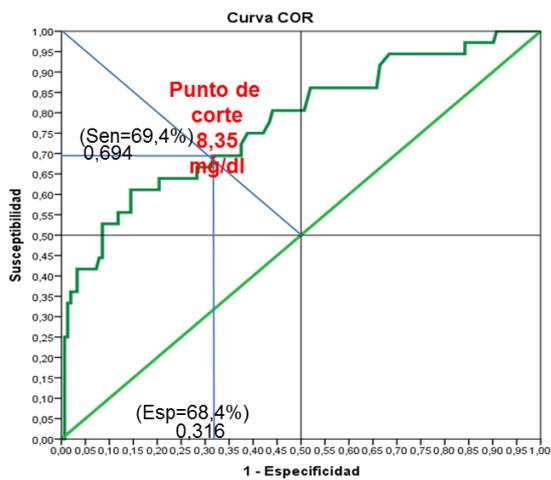
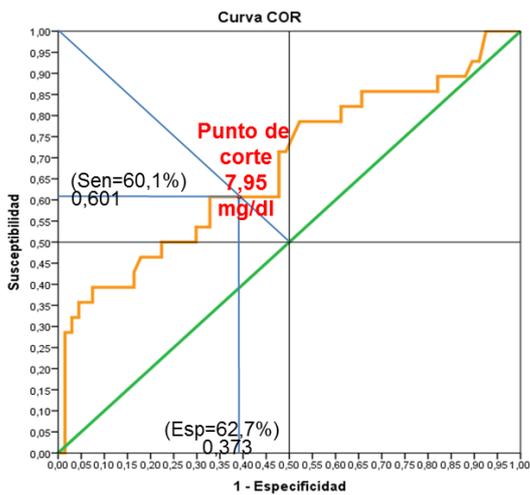


Figura 24: Curva COR PCR Día 3.



Área	Error tip. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.774	.047	.000	.683	.866

Figura 25: Curva COR PCR Día 5.



Área	Error tip. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.677	.064	.007	.551	.803

Figura 26: Curva COR PCR Día 7.

Los valores de PCR fueron estadísticamente significativos para los días 3 (con un valor > o igual a 15.30 mg/dl), día 5 (valor > o igual a 8.350 mg/dl) y para el día 7 (con un valor > o igual a 7.950 mg/dl) y por lo tanto discriminantes entre enfermos complicados y no complicados. Según se muestra en la *tabla 30*.

	Discriminante	Área bajo la curva	Significación Asintótica**	Punto de corte
PCR 1º	NO	0.525	0.634	9.150 mg/dl
PCR 3º	SI	0.752	< 0.0001	15.30 mg/dl
PCR 5º	SI	0.774	< 0.0001	8.350 mg/dl
PCR 7º	SI	0.677	0.007	7.950 mg/dl

*No Significativo pero con valor “p” bajo

**Ho: área bajo la curva = 0.5.

Tabla 30: Significación estadística y ABC para el análisis de PCR

C. LACTATO:

En el caso del Lactato, sólo presentó significación estadística la determinación del tercer día (3dpo) (*figura 28*) con un área bajo la curva (ABC) de 0,621. El resto de valores no fueron estadísticamente significativos, quedan representados en las *figuras 27, 29 y 30*.

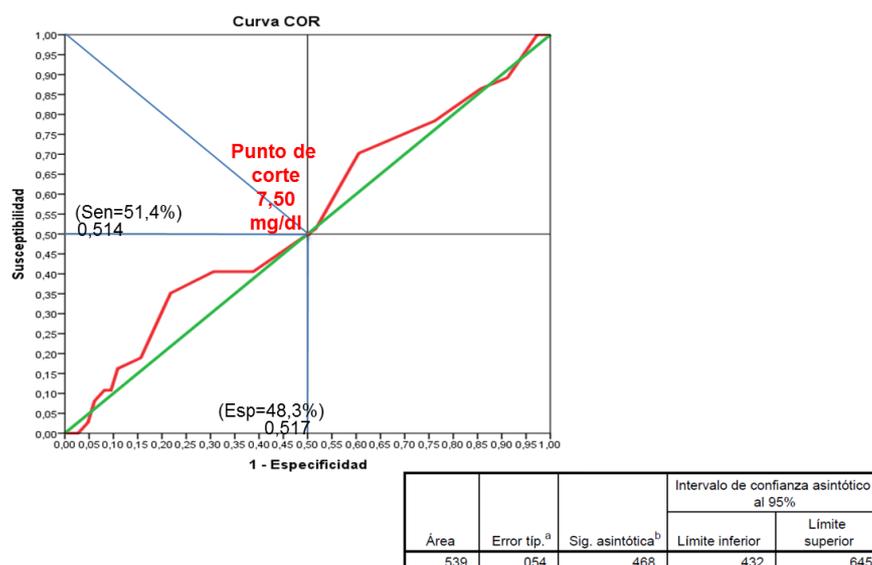
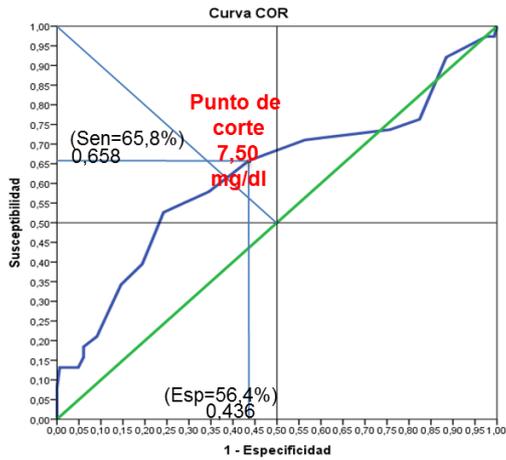
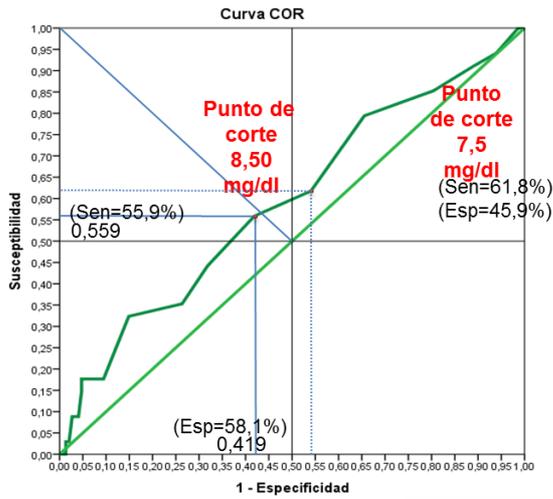


Figura 27: Curva COR Lactato Día 1.



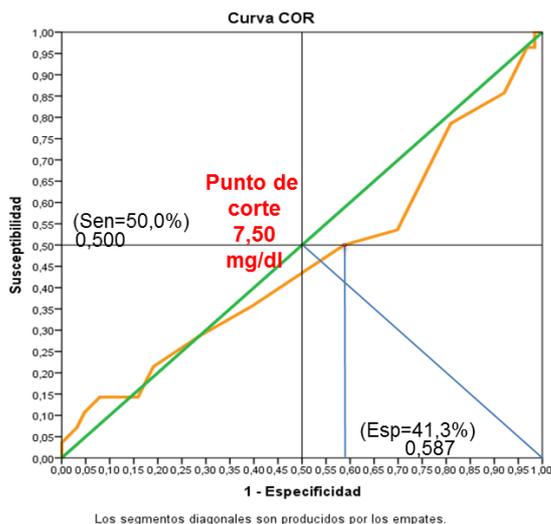
Área	Error tip. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.621	.057	.020	.509	.732

Figura 28: Curva COR Lactato Día 3.



Área	Error tip. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.591	.056	.098	.481	.701

Figura 29: Curva COR Lactato Día 5.



			Intervalo de confianza asintótico al 95%	
Área	Error tip. ^a	Sig. asintótica ^b	Límite inferior	Límite superior
.462	.069	.565	.327	.597

Figura 30: Curva COR Lactato Día 7.

Los valores de corte para el Lactato hallados con el cálculo de las curvas COR sólo fue estadísticamente significativo para el análisis realizado el 3 día, con un valor > o igual a 7.50 mg/dl. No siendo significativas el resto de determinaciones. Por lo que sólo nos permitiría discriminar entre enfermos complicados y no complicados en el día 3, los resultados se muestran en la tabla a continuación.

	Discriminante Sí / No	Área bajo la curva	Significación Asintótica**	Punto de corte
Lactato 1º	NO	0.539	0.468	7.50 mg/dl
Lactato 3º	SI	0.621	0.020	7.50 mg/dl
Lactato 5º	NO *	0.591	0.098	8.50 mg/dl
Lactato 7º	NO	0.462	0.565	7.50 mg/dl

*No Significativo pero con valor "p" bajo

**Ho: área bajo la curva = 0.5.

Tabla 31: Significación estadística y ABC para el análisis de Lactato.

d. LEUCOCITOS:

El recuento leucocitario presentó significación estadística en la determinación del quinto día postoperatorio (5dpo) (figura 33) con un área bajo la curva (ABC) de 0,624 $p = 0,021$. El resto de valores no fueron estadísticamente significativos, quedan representados en las figuras 31, 32 y 34.

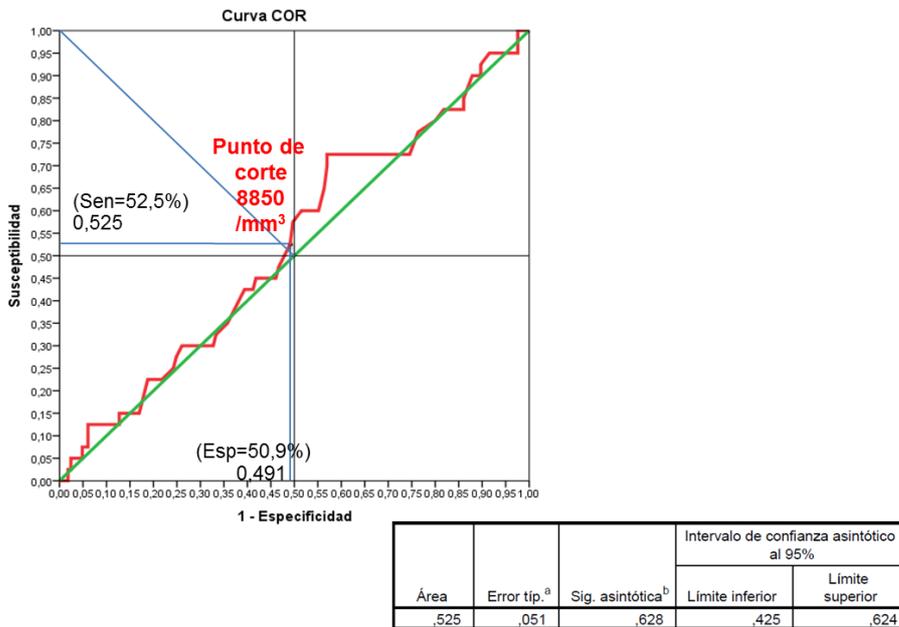


Figura 31: Curva COR Leucocitos Día 1.

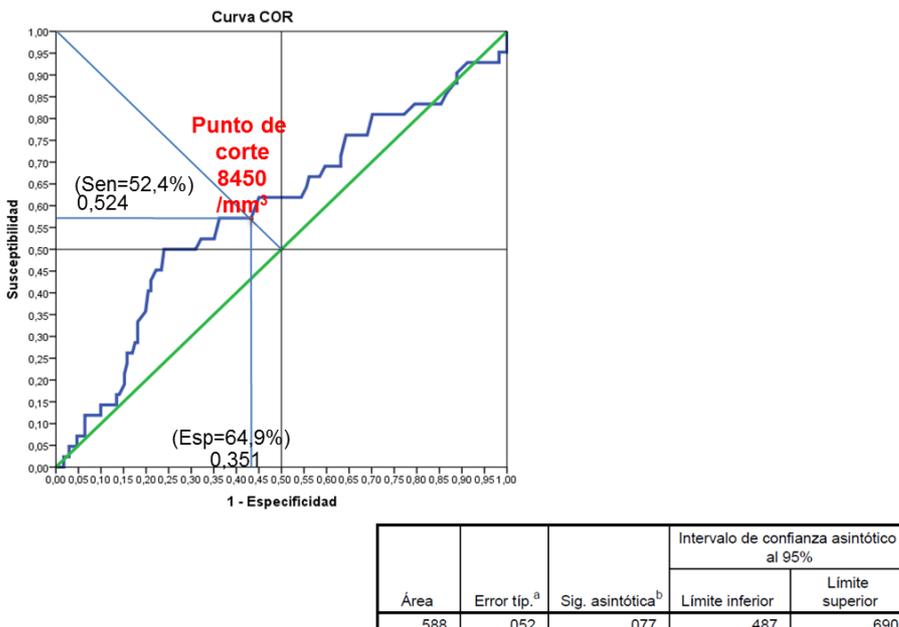
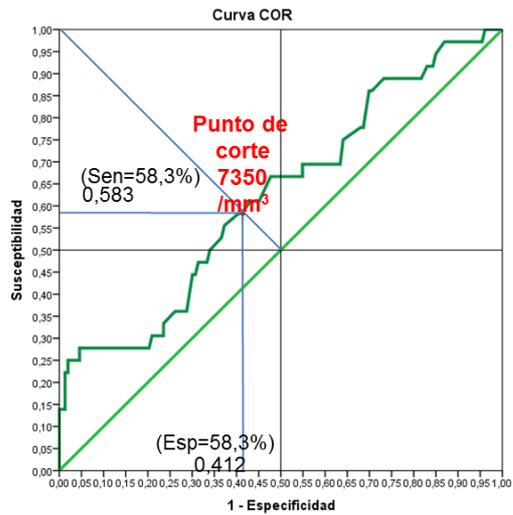
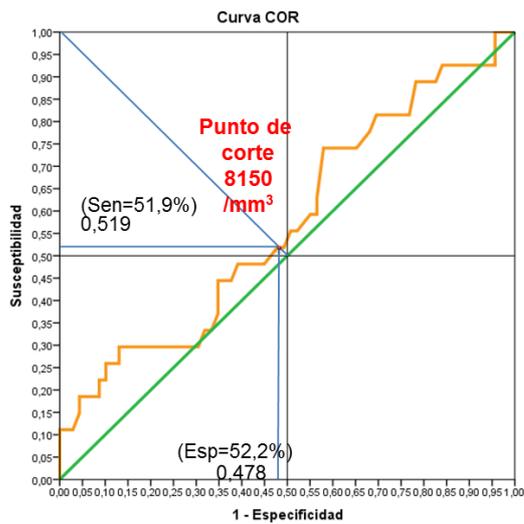


Figura 32: Curva COR Leucocitos Día 3.



Área	Error tip. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.624	.053	.021	.519	.728

Figura 33: Curva COR Leucocitos Día 5.



Área	Error tip. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.572	.066	.277	.442	.702

Figura 34: Curva COR Leucocitos Día 7.

Los valores de corte para el recuento leucocitario hallados con el cálculo de las curvas COR sólo fue estadísticamente significativo para el análisis realizado el quinto día, con un valor $>$ o igual a $7350 / \text{mm}^3$. No siendo significativas el resto de determinaciones.

	Significativo Sí / No	Área bajo la curva	Significación Asintótica**	Punto de corte
Leucocitos 1º	NO	0.525	0.628	$8850 / \text{mm}^3$
Leucocitos 3º	NO *	0.588	0.077	$8450 / \text{mm}^3$
Leucocitos 5º	SI	0.624	0.021	$7350 / \text{mm}^3$
Leucocitos 7º	NO	0.572	0.277	$8150 / \text{mm}^3$

*No Significativo pero con valor "p" bajo

**Ho: área bajo la curva = 0.5.

Tabla 32: Significación estadística y ABC para el análisis del recuento leucocitario.

6. CURVAS ROC COMPARACIONES.

Se han realizado comparaciones entre las curvas a lo largo de los días de análisis, agrupando los distintos marcadores según el día de análisis se obtuvieron los siguientes resultados. El primer Día postoperatorio (1dpo) no resultó significativa ninguna de las curvas según muestra la figura 35.

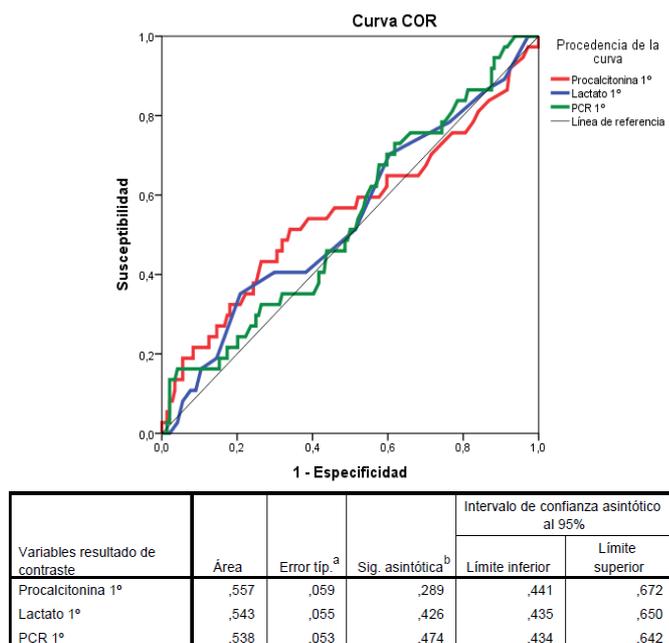
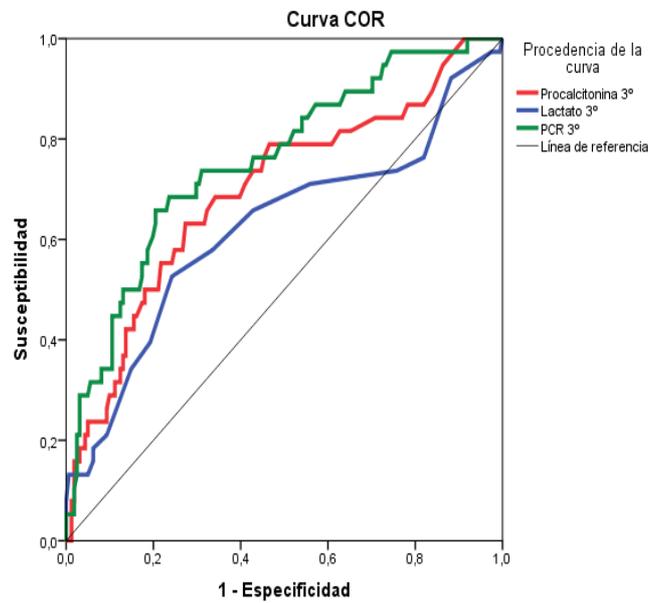


Figura 35: Curvas COR para PCT, PCR y Lactato 1dpo.

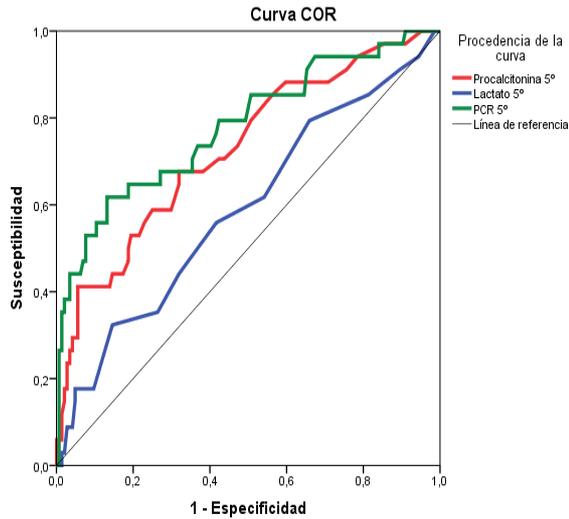
Sin embargo el tercer día postoperatorio presentó significación estadística para las tres curvas con unos valores de ABC de: Procalcitonina: 0,697 ($p < 0,0001$). PCR: 0,757 ($p < 0,001$) y Lactato: 0,622 ($p = 0,019$). Como se muestra en la *figura 36*.



Variables resultado de contraste	Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Procalcitonina 3°	,697	,050	,000	,598	,795
Lactato 3°	,622	,057	,019	,511	,734
PCR 3°	,757	,045	,000	,669	,844

Figura 36: Curvas ROC para PCT, PCR y Lactato 3dpo.

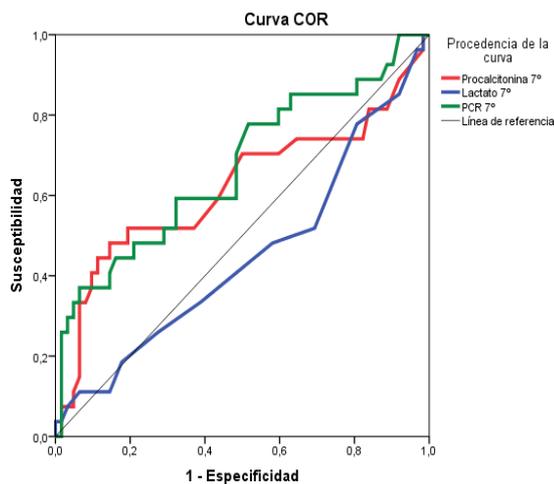
El quinto día postoperatorio el análisis realizado presentó significación estadística para dos de las tres curvas (Procalcitonina y PCR) con unos valores de ABC de: Procalcitonina: 0,728 ($p < 0,0001$). PCR: 0,780 ($p < 0,001$). El Lactato quedó fuera de la significación estadística. Como se muestra en la *figura 37*.



Variables resultado de contraste	Área	Error tip. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Procalcitonina 5°	,728	,050	,000	,630	,826
Lactato 5°	,590	,056	,105	,479	,700
PCR 5°	,780	,049	,000	,685	,875

Figura 37: Curvas ROC para PCT, PCR v Lactato 5do.

Para el séptimo día postoperatorio sólo mostró significación estadística la curva de la PCR con un ABC= 0,671 (p=0,011) .La PCT y el Lactato no mostró significación estadística. Como se muestra en la figura 38.



Variables resultado de contraste	Área	Error tip. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Procalcitonina 7°	,619	,073	,075	,476	,763
Lactato 7°	,449	,069	,448	,314	,585
PCR 7°	,671	,066	,011	,542	,800

Figura 38 : Curvas ROC para PCT, PCR v Lactato 7do.

7. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

Una vez obtenido los diferentes puntos de corte para los biomarcadores de sepsis de manera independiente se calculan los siguientes valores de sensibilidad (S), especificidad (E), Valor predictivo positivo (VVP), valor predictivo negativo (VVN), Valor de verosimilitud positiva (RV+), valor de verosimilitud negativa (RV-) y valor global de la prueba (VG).

a. PROCALCITONINA.

Valor de corte para la Procalcitonina el día 1: > 0,3450 ng/mL los valores obtenidos fueron.

Procalcitonina 1° VP VN FP FN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Verdadero Positivo	22	10,2	11,8	11,8
	Falso Positivo	69	32,1	36,9	48,7
	Verdadero Negativo	79	36,7	42,2	90,9
	Falso Negativo	17	7,9	9,1	100,0
	Total	187	87,0	100,0	
Perdidos	Sistema	28	13,0		
Total		215	100,0		

Valor de corte para la Procalcitonina el día 3: > 0,3350 ng/mL los valores obtenidos fueron.

Procalcitonina 3° VP VN FP FN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Verdadero Positivo	27	12,6	13,2	13,2
	Falso Positivo	56	26,0	27,3	40,5
	Verdadero Negativo	109	50,7	53,2	93,7
	Falso Negativo	13	6,0	6,3	100,0
	Total	205	95,3	100,0	
Perdidos	Sistema	10	4,7		
Total		215	100,0		

Valor de corte para la Procalcitonina el día 5: > 0,2050 ng/mL los valores obtenidos fueron.

Procalcitonina 5° VP VN FP FN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Verdadero Positivo	24	11,2	13,0	13,0
	Falso Positivo	50	23,3	27,2	40,2
	Verdadero Negativo	98	45,6	53,3	93,5
	Falso Negativo	12	5,6	6,5	100,0
	Total	184	85,6	100,0	
Perdidos	Sistema	31	14,4		
Total		215	100,0		

Valor de corte para la procalcitonina el día 7: > 0,1350 ng/mL los valores obtenidos fueron.

Procalcitonina 7° VP VN FP FN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Verdadero Positivo	16	7,4	17,4	17,4
	Falso Positivo	28	13,0	30,4	47,8
	Verdadero Negativo	37	17,2	40,2	88,0
	Falso Negativo	11	5,1	12,0	100,0
	Total	92	42,8	100,0	
Perdidos	Sistema	123	57,2		
Total		215	100,0		

Los valores más elevados para la Procalcitonina han sido una sensibilidad (S) para en el 3 día del 67.50% y una especificidad (E) del 66,06%, en el 5 día S 66,67% y una E 66.2% el resto de valores para la PCT en los diferentes días queda representado en la siguiente tabla.

	VP FN	FP VN	SEN % (IC 95%)	ESP % (IC 95%)	VVP % (IC 95%)	VVN % (IC 95%)	RV+ % (IC 95%)	RV- % (IC 95%)	VG % (IC 95%)
Procalcitonina 1º	22 17	69 79	56.41 40.85 – 71.97	53.38 45.34 – 61.42	24.18 15.38 – 32.97	82.29 74.66 – 89.93	1.21 0.87 – 1.68	0.82 0.55 – 1.20	54.01 46.87 – 61.15
Procalcitonina 3º	27 13	56 109	67.50 52.98 – 82.02	66.06 58.84 – 73.29	32.53 22.45 – 42.61	89.34 83.87 – 94.82	1.99 1.47 – 2.69	0.49 0.31 – 0.78	66.34 59.87 – 72.81
Procalcitonina 5º	24 12	50 98	66.67 51.27 – 82.07	66.22 58.60 – 73.84	32.43 21.77 – 43.10	89.09 83.26 – 94.92	1.97 1.43 – 2.73	0.50 0.31 – 0.81	66.30 59.47 – 73.13
Procalcitonina 7º	16 11	28 37	59.26 40.73 – 77.79	56.92 44.88 – 68.96	36.36 22.15 – 50.58	77.08 65.19 – 88.97	1.38 0.90 – 2.09	0.72 0.43 – 1.18	57.61 47.51 – 67.71

Tabla 33: Valores predictivos, sensibilidad, especificidad para PCT.

b. LACTATO:

Valor de corte para la Lactato para el día 1: > 7,50. Los valores obtenidos fueron.

Lactato 1º VP VN FP FN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Verdadero Positivo	19	8,8	10,3	10,3
	Falso Positivo	76	35,3	41,3	51,6
	Verdadero Negativo	71	33,0	38,6	90,2
	Falso Negativo	18	8,4	9,8	100,0
	Total	184	85,6	100,0	
Perdidos	Sistema	31	14,4		
Total		215	100,0		

Valor de corte para la Lactato para el día 3: > 7,50. Los valores obtenidos fueron.

Lactato 3º VP VN FP FN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Verdadero Positivo	25	11,6	12,3	12,3
	Falso Positivo	72	33,5	35,5	47,8
	Verdadero Negativo	93	43,3	45,8	93,6
	Falso Negativo	13	6,0	6,4	100,0
	Total	203	94,4	100,0	
Perdidos	Sistema	12	5,6		
Total		215	100,0		

Valor de corte para la Lactato para el día 5: > 8,50. Los valores obtenidos fueron.

Lactato 5º VP VN FP FN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Verdadero Positivo	19	8,8	10,4	10,4
	Falso Positivo	62	28,8	34,1	44,5
	Verdadero Negativo	86	40,0	47,3	91,8
	Falso Negativo	15	7,0	8,2	100,0
	Total	182	84,7	100,0	
Perdidos	Sistema	33	15,3		
Total		215	100,0		

Valor de corte para la Lactato para el día 7: > 7,50. Los valores obtenidos fueron.

Lactato 7º VP VN FP FN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Verdadero Positivo	14	6,5	15,4	15,4
	Falso Positivo	37	17,2	40,7	56,0
	Verdadero Negativo	26	12,1	28,6	84,6
	Falso Negativo	14	6,5	15,4	100,0
	Total	91	42,3	100,0	
Perdidos	Sistema	124	57,7		
Total		215	100,0		

El lactato presentó una S en el 3 día postoperatorio de 65,79% y una E 56,36%. El resto de valores para Sensibilidad (S), Especificidad (E) Valor predictivo positivo (VVP) Valor predictivo negativo (VVN) queda representado en la siguiente tabla

	VP FN	FP VN	SEN % (IC 95%)	ESP % (IC 95%)	VVP % (IC 95%)	VVN % (IC 95%)	RV+ % (IC 95%)	RV- % (IC 95%)	VG % (IC 95%)
Lactato 1º	19 18	76 71	51.35 35.25 – 67.46	48.30 40.22 – 56.38	20.00 11.96 – 28.04	79.78 71.43 – 88.12	0.99 0.70 – 1.41	1.01 0.70 – 1.46	48.91 41.69 – 56.14
Lactato 3º	25 13	72 93	65.79 50.71 – 80.87	56.36 48.80 – 63.93	25.77 17.07 – 34.48	87.74 81.49 – 93.98	1.51 1.13 – 2.01	0.61 0.38 – 0.96	58.13 51.34 – 64.91
Lactato 5º	19 15	62 86	55.88 39.19 – 72.57	58.11 50.16 – 66.06	23.46 14.23 – 32.68	85.15 78.21 – 92.08	1.33 0.94 – 1.90	0.76 0.51 – 1.14	57.69 50.51 – 64.87
Lactato 7º	14 14	37 26	50.00 31.48 – 68.52	41.27 29.11 – 53.43	27.45 15.20 – 39.70	65.00 50.22 – 79.78	0.85 0.56 – 1.30	1.21 0.75 – 1.94	43.96 33.76 – 54.15

Tabla 34: Valores predictivos, sensibilidad, especificidad para Lactato.

c. PCR:

Valor de corte para la PCR el día 1: > 9,150 Los valores obtenidos fueron

PCR 1º VP VN FP FN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Verdadero Positivo	19	8,8	10,1	10,1
	Falso Positivo	79	36,7	41,8	51,9
	Verdadero Negativo	71	33,0	37,6	89,4
	Falso Negativo	20	9,3	10,6	100,0
	Total	189	87,9	100,0	
Perdidos	Sistema	26	12,1		
Total		215	100,0		

Valor de corte para la PCR el día 3: > 15,30. Los valores obtenidos fueron.

PCR 3º VP VN FP FN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Verdadero Positivo	29	13,5	13,8	13,8
	Falso Positivo	50	23,3	23,8	37,6
	Verdadero Negativo	119	55,3	56,7	94,3
	Falso Negativo	12	5,6	5,7	100,0
	Total	210	97,7	100,0	
Perdidos	Sistema	5	2,3		
Total		215	100,0		

Valor de corte para PCR el día 5: > 8,350. Los valores obtenidos fueron.

PCR 5º VP VN FP FN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Verdadero Positivo	25	11,6	13,3	13,3
	Falso Positivo	48	22,3	25,5	38,8
	Verdadero Negativo	104	48,4	55,3	94,1
	Falso Negativo	11	5,1	5,9	100,0
	Total	188	87,4	100,0	
Perdidos	Sistema	27	12,6		
Total		215	100,0		

Valor de corte para PCR el día 7: > 7,950. Los valores obtenidos fueron.

PCR 7º VP VN FP FN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Verdadero Positivo	17	7,9	17,9	17,9
	Falso Positivo	25	11,6	26,3	44,2
	Verdadero Negativo	42	19,5	44,2	88,4
	Falso Negativo	11	5,1	11,6	100,0
	Total	95	44,2	100,0	
Perdidos	Sistema	120	55,8		
Total		215	100,0		

En el caso de la PCR los valores obtenidos en cuanto a sensibilidad y especificidad fueron para el día 3: S 70,73% y una E: 70,41%, disminuyendo algo en el día 5: S 69,44% y E 68,42% y 7 día S: 60,71% y E 62,69%. El resto de valores de Sensibilidad (S), Especificidad (E) Valor predictivo positivo (VVP) Valor predictivo negativo (VVN) queda representado en la siguiente tabla.

	VP FN	FP VN	SEN % (IC 95%)	ESP % (IC 95%)	VVP % (IC 95%)	VVN % (IC 95%)	RV+ % (IC 95%)	RV- % (IC 95%)	VG % (IC 95%)
PCR 1º	19 20	79 71	48.72 33.03 – 64.41	47.33 39.34 – 55.32	19.39 11.56 – 27.21	78.02 69.51 – 86.53	0.93 0.65 – 1.32	1.08 0.76 – 1.54	47.62 40.50 – 54.74
PCR 3º	29 12	50 119	70.73 56.80 – 84.66	70.41 63.53 – 77.30	36.71 26.08 – 47.34	90.84 85.90 – 95.78	2.39 1.76 – 3.24	0.42 0.26 – 0.68	70.48 64.31 – 76.65
PCR 5º	25 11	48 104	69.44 54.40 – 84.49	68.42 61.03 – 75.81	34.25 23.36 – 45.13	90.43 85.06 – 95.81	2.20 1.60 – 3.03	0.45 0.27 – 0.74	68.62 61.98 – 75.25
PCR 7º	17 11	25 42	60.71 42.62 – 78.80	62.69 51.11 – 74.27	40.48 25.63 – 55.32	79.25 68.33 – 90.16	1.63 1.06 – 2.50	0.63 0.38 – 1.03	62.11 52.35 – 71.86

Tabla 35: Valores predictivos, sensibilidad, especificidad para PCR.

d. LEUCOCITOS:

Valor de corte para Leucocitos el día 1: $> 8850/\text{mm}^3$. Los valores obtenidos fueron:

Leucocitos 1° VP VN FP FN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Verdadero Positivo	21	9,8	10,2	10,2
	Falso Positivo	81	37,7	39,5	49,8
	Verdadero Negativo	84	39,1	41,0	90,7
	Falso Negativo	19	8,8	9,3	100,0
	Total	205	95,3	100,0	
Perdidos	Sistema	10	4,7		
Total		215	100,0		

Valor de corte para Leucocitos el día 3: $> = 8450/\text{mm}^3$. Los valores obtenidos fueron.

Leucocitos 3° VP VN FP FN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Verdadero Positivo	22	10,2	10,3	10,3
	Falso Positivo	60	27,9	28,2	38,5
	Verdadero Negativo	111	51,6	52,1	90,6
	Falso Negativo	20	9,3	9,4	100,0
	Total	213	99,1	100,0	
Perdidos	Sistema	2	,9		
Total		215	100,0		

Valor de corte para Leucocitos el día 5: $> = 7350/\text{mm}^3$. Los valores obtenidos fueron.

Leucocitos 5º VP VN FP FN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Verdadero Positivo	21	9,8	11,1	11,1
	Falso Positivo	63	29,3	33,3	44,4
	Verdadero Negativo	90	41,9	47,6	92,1
	Falso Negativo	15	7,0	7,9	100,0
	Total	189	87,9	100,0	
Perdidos	Sistema	26	12,1		
Total		215	100,0		

Valor de corte para Leucocitos el día 7: $\geq 8150/\text{mm}^3$. Los valores obtenidos fueron:

Leucocitos 7º VP VN FP FN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Verdadero Positivo	14	6,5	14,6	14,6
	Falso Positivo	33	15,3	34,4	49,0
	Verdadero Negativo	38	16,7	37,5	86,5
	Falso Negativo	13	6,0	13,5	100,0
	Total	96	44,7	100,0	
Perdidos	Sistema	119	55,3		
Total		215	100,0		

El cálculo de Sensibilidad (S), Especificidad (E) Valor predictivo positivo (VVP) Valor predictivo negativo (VVN) queda representado en la siguiente tabla.

	VP FN	FP VN	SEN % (IC 95%)	ESP % (IC 95%)	VVP % (IC 95%)	VVN % (IC 95%)	RV+ % (IC 95%)	RV- % (IC 95%)	VG % (IC 95%)
Leucocitos 1º	21 19	81 84	52.50 37.02-67.98	50.91 43.28 – 58.54	20.59 12.74-28.44	81.55 74.06 – 89.04	1.07 0.77 – 1.49	0.93 0.65 – 1.34	51.22 44.38 – 58.06
Leucocitos 3º	22 20	60 111	52.38 37.28 – 67.49	64.91 57.76 – 72.07	26.83 17.24 – 36.42	84.73 78.57 – 90.89	1.49 1.05 – 2.13	0.73 0.52 – 1.03	62.44 55.94 – 68.95
Leucocitos 5º	21 15	63 90	58.33 42.23 – 74.44	58.82 51.03 – 66.62	25.00 15.74 – 34.26	85.71 79.02 – 92.41	1.42 1.01 – 1.98	0.71 0.47 – 1.07	58.73 51.71 – 65.75
Leucocitos 7º	14 13	33 36	51.85 33.00 – 70.70	52.17 40.39 – 63.96	29.79 16.71 – 42.86	73.47 61.11 – 85.83	1.08 0.70 – 1.68	0.92 0.59 – 1.45	52.08 42.09 – 62.08

Tabla 36: Valores predictivos, sensibilidad, especificidad para el recuento leucocitario.

8. COMBINACION DE PRUEBAS DISCRIMINANTES.

a. Combinación de pruebas en serie:

Cuando se analizaron los biomarcadores de sepsis de manera combinada, de manera que las tres determinaciones debían ser positivas estos presentaron los siguientes valores de sensibilidad (S), especificidad (E), Valor predictivo positivo (VVP), valor predictivo negativo (VVN), Valor de verosimilitud positiva (RV+), valor de verosimilitud negativa(RV-) y valor global de la prueba (VG).

a.1 En la determinación analítica del primer día no existen valores que discriminen sanos de enfermos.

a.2 Al realizar combinaciones de las diferentes determinaciones analíticas evidenciamos una ligera disminución en la sensibilidad pero un aumento considerable en la especificidad de las mismas en combinación. La combinación de las tres determinaciones analíticas en el tercer día postoperatorio tiene una especificidad del 91,2% IC 95% (86,68-95,35). El resto de combinaciones y valores queda reflejado en la tabla.

	VP FN	FP VN	SEN % (IC 95%)	ESP % (IC 95%)	VVP % (IC 95%)	VVN % (IC 95%)	RV+ % (IC 95%)	RV- % (IC 95%)	VG % (IC 95%)
PCT 3º	27 13	56 109	67.50 52.98 – 82.02	66.06 58.84 – 73.29	32.53 22.45 – 42.61	89.34 83.87 – 94.82	1.99 1.47 – 2.69	0.49 0.31 – 0.78	66.34 59.87 – 72.81
Lactato 3º	25 13	72 93	65.79 50.71 – 80.87	56.36 48.80 – 63.93	25.77 17.07 – 34.48	87.74 81.49 – 93.98	1.51 1.13 – 2.01	0.61 0.38 – 0.96	58.13 51.34 – 64.91
PCR 3º	29 12	50 119	70.73 56.80 – 84.66	70.41 63.53 – 77.30	36.71 26.08 – 47.34	90.84 85.90 – 95.78	2.39 1.76 – 3.24	0.42 0.26 – 0.68	70.48 64.31 – 76.65
PCT 3º + Lactato 3º	19 20	29 136	48.72 33.03 – 64.41	82.42 76.62 – 88.23	39.58 25.75 – 53.42	87.18 81.93 – 92.43	2.77 1.75 – 4.40	0.62 0.45 – 0.85	75.98 70.12 – 81.84
PCT 3º + PCR 3º	21 19	26 142	52.50 37.02 – 67.98	84.52 79.05 – 89.99	44.68 30.47 – 58.89	88.20 83.22 – 93.18	3.39 2.14 – 5.37	0.56 0.40 – 0.78	78.37 72.77 – 83.96
Lactato 3º + PCR 3º	21 18	25 143	53.85 38.20 – 69.49	85.12 79.74 – 90.50	45.65 31.26 – 60.05	88.82 83.95 – 93.69	3.62 2.28 – 5.75	0.54 0.38 – 0.77	79.23 73.70 – 84.75
PCT 3º + Lactato 3º + PCR 3º	16 23	15 152	41.03 25.59 – 56.46	91.02 86.68 – 95.35	51.61 34.02 – 69.21	86.86 81.85 – 91.86	4.57 2.48 – 8.42	0.65 0.50 – 0.85	81.55 76.26 – 86.85

Tabla 37: Valores predictivos, sensibilidad, especificidad para las posibles combinaciones de biomarcadores en el 3ºdp.

a.3 Para el quinto día postoperatorio, la sensibilidad disminuyó ligeramente con respecto a las determinaciones del día 3 al contrario de la especificidad de las mismas que aumentó respecto a las previas. Como se muestra en la tabla.

	VP FN	FP VN	SEN % (IC 95%)	ESP % (IC 95%)	VVP % (IC 95%)	VVN % (IC 95%)	RV+ % (IC 95%)	RV- % (IC 95%)	VG % (IC 95%)
PCT 5º	24 12	50 98	66.67 51.27 - 82.07	66.22 58.60 - 73.84	32.43 21.77 - 43.10	89.09 83.26 - 94.92	1.97 1.43 - 2.73	0.50 0.31 - 0.81	66.30 59.47 - 73.13
Lactato 5º	19 15	62 86	55.88 39.19 - 72.57	58.11 50.16 - 66.06	23.46 14.23 - 32.68	85.15 78.21 - 92.08	1.33 0.94 - 1.90	0.76 0.51 - 1.14	57.69 50.51 - 64.87
PCR 5º	25 11	48 104	69.44 54.40 - 84.49	68.42 61.03 - 75.81	34.25 23.36 - 45.13	90.43 85.06 - 95.81	2.20 1.60 - 3.03	0.45 0.27 - 0.74	68.62 61.98 - 75.25
PCT 5º + Lactato 5º	15 20	24 125	83.89 77.99 - 89.79	42.86 26.46 - 59.25	38.46 23.19 - 53.73	86.21 80.59 - 91.82	2.66 1.57 - 4.52	0.68 0.51 - 0.92	76.09 69.92 - 82.25
PCT 5º + PCR 5º	18 18	21 129	50.00 33.67 - 66.33	86.00 80.45 - 91.55	46.15 30.51 - 61.80	87.76 82.46 - 93.05	3.57 2.14 - 5.97	0.58 0.432 - 0.81	79.03 73.18 - 84.88
Lactato 5º + PCR 5º	13 21	22 127	38.24 21.90 - 54.57	85.23 79.54 - 90.93	37.14 21.13 - 53.15	85.81 80.19 - 91.43	2.59 1.46 - 4.60	0.72 0.55 - 0.95	76.50 70.36 - 82.65
PCT 5º + Lactato 5º + PCR 5º	12 23	10 139	34.29 18.56 - 50.01	93.29 89.27 - 97.31	54.55 33.74 - 75.35	85.80 80.43 - 91.18	5.11 2.40 - 10.86	0.70 0.55 - 0.90	82.07 76.52 - 87.61

Tabla 38: Valores predictivos, sensibilidad, especificidad para las posibles combinaciones de biomarcadores en el 5º día.

a.4 El 7 día postoperatorio sólo los valores de PCR discriminaron enfermos sanos de enfermedad.

b. Combinación de pruebas en paralelo:

Se analizaron los tres biomarcadores de manera que se consideró positivo el score si al menos una de los biomarcadores así lo era. Presentándose los siguientes valores de sensibilidad (S), especificidad (E), Valor predictivo positivo (VVP), valor predictivo negativo (VVN), Valor de verosimilitud positiva (RV+), valor de verosimilitud negativa(RV-) y valor global de la prueba (VG).

b.1. En la determinación analítica del primer día no existen valores que discriminen sanos de enfermos.

b.2. Al realizar combinaciones de las diferentes determinaciones analíticas, en las que al menos uno de los tres marcadores fuera positivo se evidenció un claro aumento de la sensibilidad pero una disminución considerable en la especificidad de las mismas. Si se tiene en cuenta que en el tercer día postoperatorio al menos uno de los biomarcadores esté alterado, la prueba presenta una sensibilidad del 90% IC 95% (87.7 - 99.3). El resto de combinaciones y valores queda reflejado en la tabla.

	VP FN	FP VN	SEN % (IC 95%)	ESP % (IC 95%)	VVP % (IC 95%)	VVN % (IC 95%)	RV+ % (IC 95%)	RV- % (IC 95%)	VG % (IC 95%)
PCT 3º	27 13	56 109	67.50 52.98 - 82.02	66.06 58.84 - 73.29	32.53 22.45 - 42.61	89.34 83.87 - 94.82	1.99 1.47 - 2.69	0.49 0.31 - 0.78	66.34 59.87 - 72.81
Lactato 3º	25 13	72 93	65.79 50.71 - 80.87	56.36 48.80 - 63.93	25.77 17.07 - 34.48	87.74 81.49 - 93.98	1.51 1.13 - 2.01	0.61 0.38 - 0.96	58.13 51.34 - 64.91
PCR 3º	29 12	50 119	70.73 56.80 - 84.66	70.41 63.53 - 77.30	36.71 26.08 - 47.34	90.84 85.90 - 95.78	2.39 1.76 - 3.24	0.42 0.26 - 0.68	70.48 64.31 - 76.65
PCT 3º o Lactato 3º	33 6	99 66	84.62 73.29 - 95.94	40.00 32.52 - 47.48	25.00 17.61 - 32.39	91.67 85.28 - 98.05	1.41 1.17 - 1.69	0.38 0.18 - 0.82	48.53 41.67 - 55.39
PCT 3º o PCR 3º	35 6	80 86	85.37 74.55 - 96.19	51.81 44.21 - 59.41	30.43 22.03 - 38.85	93.48 88.43 - 98.52	1.77 1.45 - 2.17	0.28 0.13 - 0.60	58.45 51.74 - 65.17
Lactato 3º o PCR 3º	33 7	97 69	82.50 70.73 - 94.28	41.57 34.07 - 49.06	25.38 17.90 - 32.87	90.79 84.29 - 97.29	1.41 1.17 - 1.71	0.42 0.21 - 0.84	49.51 42.69 - 56.34
PCT 3º o Lactato 3º o PCR 3º	36 4	113 52	90.00 80.70 - 99.30	31.52 24.43 - 38.60	24.16 17.29 - 31.03	92.86 86.11 - 99.60	1.31 1.14 - 1.52	0.32 0.12 - 0.83	42.93 36.15 - 49.70

Tabla 39: Valores predictivos, sensibilidad, especificidad para las posibles combinaciones en paralelo de biomarcadores en el 3dpo.

b.3. Para el quinto día postoperatorio, la sensibilidad aumento ligeramente con respecto a las determinaciones del día 3, llegando a ser del 94% si alguno de los 3 biomarcadores fuera positivo, al contrario de la especificidad cuyos valores quedaron por debajo del 50%. Como se muestra en la *tabla 40*.

	VP FN	FP VN	SEN % (IC 95%)	ESP % (IC 95%)	VVP % (IC 95%)	VVN % (IC 95%)	RV+ % (IC 95%)	RV- % (IC 95%)	VG % (IC 95%)
PCT 5º	24 12	50 98	66.67 51.27 – 82.07	66.22 58.60 – 73.84	32.43 21.77 – 43.10	89.09 83.26 – 94.92	1.97 1.43 – 2.73	0.50 0.31 – 0.81	66.30 59.47 – 73.13
Lactato 5º	19 15	62 86	55.88 39.19 – 72.57	58.11 50.16 – 66.06	23.46 14.23 – 32.68	85.15 78.21 – 92.08	1.33 0.94 – 1.90	0.76 0.51 – 1.14	57.69 50.51 – 64.87
PCR 5º	25 11	48 104	69.44 54.40 – 84.49	68.42 61.03 – 75.81	34.25 23.36 – 45.13	90.43 85.06 – 95.81	2.20 1.60 – 3.03	0.45 0.27 – 0.74	68.62 61.98 – 75.25
PCT 5º o Lactato 5º	28 7	88 59	80.00 66.75 – 93.25	40.14 32.21 – 48.06	24.14 16.35 – 31.93	89.39 81.97 – 96.8	1.34 1.08 – 1.65	0.50 0.25 – 0.99	47.80 40.55 – 55.06
PCT 5º o PCR 5º	31 5	77 73	86.11 74.81 – 97.41	48.67 40.67 – 56.67	28.70 20.17 – 37.24	93.59 88.15 – 99.03	1.68 1.37 – 2.06	0.29 0.12 – 0.65	55.91 48.78 – 63.05
Lactato 5º o PCR 5º	31 5	88 63	86.11 74.81 – 97.41	41.72 33.86 – 49.59	26.05 18.16 – 33.94	92.65 86.44 – 98.85	1.48 1.22 – 1.78	0.33 0.14 – 0.77	50.27 43.10 – 57.43
PCT 5º o Lactato 5º o PCR 5º	34 2	103 46	94.44 86.96 – 100.0	30.87 23.45 – 38.29	24.82 17.58 – 32.05	95.83 90.18 – 100.0	1.37 1.20 – 1.56	0.18 0.05 – 0.71	43.24 36.10 – 50.38

Tabla 40: Valores predictivos, sensibilidad, especificidad para las posibles combinaciones en paralelo de biomarcadores en el 5dpo.

b.4. El 7 día postoperatorio sólo los valores de PCR discriminaron enfermos sanos de enfermedad.

El estudio recogió el tiempo transcurrido entre la intervención quirúrgica y la sospecha clínica de infección postoperatoria, obteniéndose una media de 4,91 días con una desviación típica de 2,53 días. Los datos quedan representados en la gráfica 11.

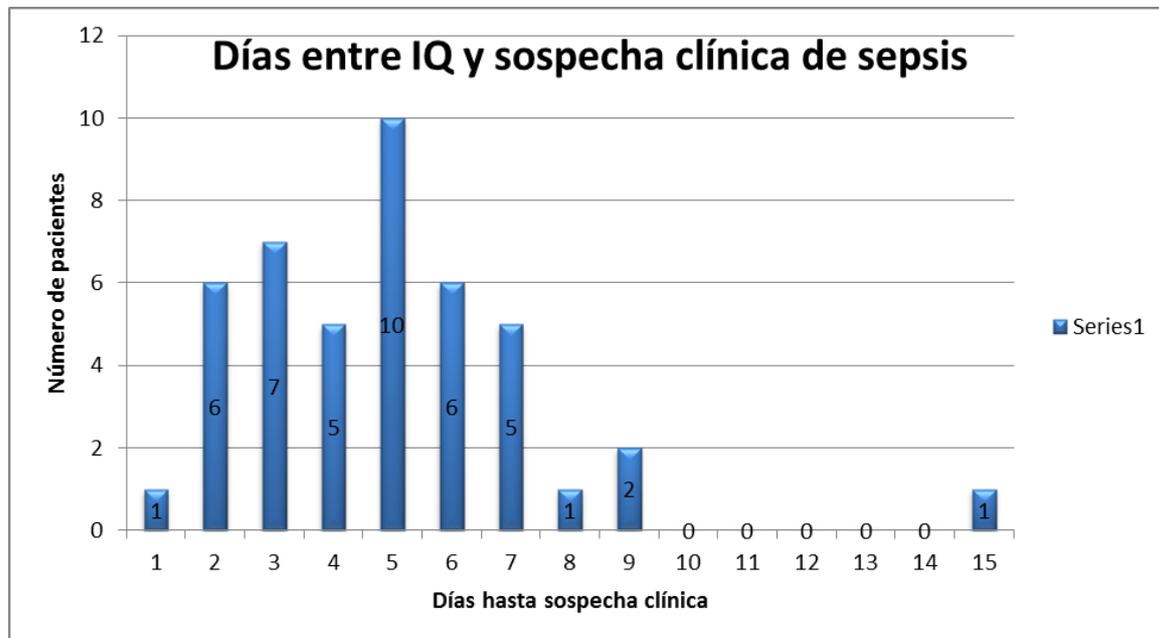


Figura 39: Sospecha clínica de sepsis.

Una vez analizados los biomarcadores en sus diferentes combinaciones y posibilidades, aplicamos el Score a aquellos pacientes que presentaron complicaciones clínicas y comparamos los resultados de la alteración analítica con el día del diagnóstico clínico.

Si aplicamos el score a aquellos pacientes que habían presentado complicaciones postoperatorias se observó que prácticamente todos los pacientes presentaron un score positivo (con al menos dos biomarcadores) pudiendo haberse adelantado la sospecha de complicación posoperatoria, como se muestra en la figura 12. Al comparar los resultados de medias entre la sospecha clínica y la analítica, la fecha de sospecha de la complicación posoperatoria pudo adelantarse una media de 3,07 días DE (1,41).

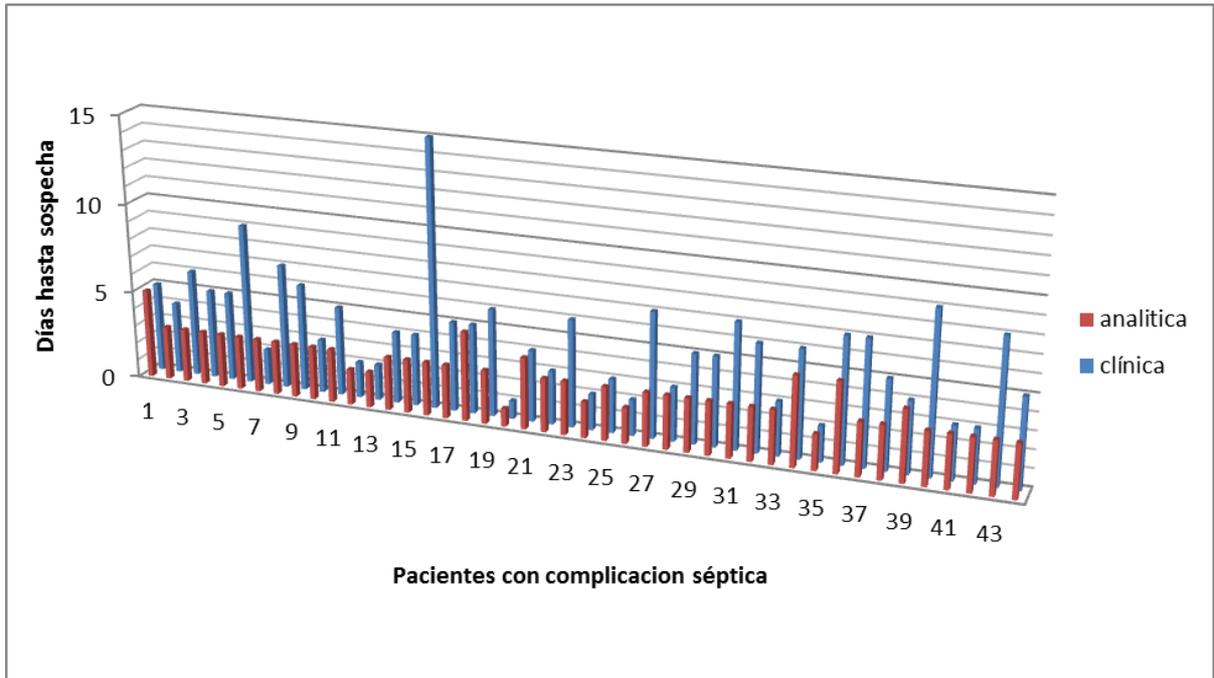


Figura 40: comparación sospecha clínica y analítica de sepsis.

DISCUSIÓN.

Los principales hallazgos de este estudio han sido que los niveles séricos de Procalcitonina y PCR aumentan transitoriamente en el postoperatorio de cirugía abdominal. Los de lactato no sufren variaciones. También, que los niveles séricos de Procalcitonina, PCR y lactato aumentan significativamente más en los pacientes con complicaciones sépticas que en aquéllos que no las presentan.

Asimismo se ha observado que la determinación de Procalcitonina, PCR y Lactato en los días postoperatorios 3 y 5 permiten el diagnóstico temprano de complicaciones sépticas graves, antes de la aparición de síntomas específicos. Un score negativo, permite asegurar, con una alta probabilidad, la ausencia de complicaciones, lo que podría reducir el tiempo de estancia hospitalaria en pacientes con un potencial postoperatorio normal.

Por el contrario, las determinaciones en el día 1 no aportan beneficio en diagnóstico temprano de complicaciones postoperatorias

Los primeros signos de sepsis no son normalmente típicos o específicos (tales como fiebre o leucocitosis). Los signos más típicos como hipotensión arterial o los parámetros de laboratorio más específicos como la elevación del lactato sérico, son normalmente tardíos y están asociados, ya, a un fallo multitorgánico y una alta tasa de mortalidad⁽¹⁰⁷⁾.

Un punto importante en el tratamiento de las complicaciones postoperatorias en cirugía general es el diagnóstico precoz de las mismas, pudiendo disminuirse así la morbi-mortalidad estableciendo un tratamiento adecuado de manera temprana.

La identificación de complicaciones postoperatorias en cirugía mediante la alteración de los signos clínicos es muy limitada en los primeros días postoperatorios, ya que se confunden entre los efectos del trauma quirúrgico, la analgesia, etc. Normalmente estos síntomas no se hacen evidentes hasta que no existe una infección ya establecida. Lo mismo ocurre con los parámetros analíticos usados de forma rutinaria, el hemograma y bioquímica utilizados no evidencian la complicación hasta que no existe una infección establecida o un fallo orgánico⁽⁷²⁾.

De acuerdo con los datos clínicos, Bellows et al. han encontrado que, los eventos neurológicos y pulmonares, son el marcador clínico más precoz de dehiscencia anastomótica en el postoperatorio, pero estos, suelen aparecer a partir del cuarto día postoperatorio ⁽¹⁰⁸⁾. La fiebre, el peritonismo local y el íleo también han sido evaluados en este y otros estudios, pero o bien, estos tardan aún más en aparecer (día 6 postoperatorio) o son poco fiables⁽¹⁰⁹⁾. Este estudio presentó una media de tiempo desde la fecha de la intervención quirúrgica, hasta la sospecha clínica de sepsis, de 4,9 días (DT 2,53) (*figura 39*), similar a lo que aparece en la literatura. Las pruebas diagnósticas realizadas en aquellos enfermos con sospechas de sepsis siguieron los estándares de la práctica clínica actual, siendo el TC abdomino-pélvico la prueba que presentó un mayor porcentaje, en parte gracias a la fácil disponibilidad en nuestro centro, aunque debemos tener en cuenta que aunque esta prueba es el *gold estándar* en el diagnóstico, la disponibilidad de la misma no es igual en todos los centros.

Los actuales programas de manejo postoperatorio demandan el alta temprana, lo que en algunos casos podría estar asociado a un aumento del riesgo del diagnóstico tardío de infecciones postoperatorias y su tratamiento. En la era de los ajustes de costes, es una necesidad la exclusión de las complicaciones tras cirugía abdominal, para beneficiar un alta temprana segura ⁽¹¹⁰⁾. Al aplicar el score diagnóstico estudiado, se evidenció que la sospecha de sepsis podía adelantarse en prácticamente 2 días (*figura 40*) permitiéndose el alta precoz de aquellos enfermos que presenten una evolución favorable y un score con los tres biomarcadores negativos y valorar la realización de pruebas complementarias de aquellos enfermos que a pesar de no presentar claros signos o síntomas de padecer una complicación postoperatoria infecciosa, tienen mayores posibilidades por un score con al menos uno de los biomarcadores positivo.

La introducción de los Biomarcadores para favorecer un diagnóstico precoz del estado de sepsis es conocida desde hace tiempo aunque aún no se ha identificado ningún marcador con la capacidad diagnóstica suficiente para el diagnóstico de sepsis, se han estudiado innumerables biomarcadores, utilizándose muchos de ellos en la práctica clínica, dentro de una batería de estudios.

Esta búsqueda de nuevos parámetros analíticos específicos ha facilitado el diagnóstico temprano de la sepsis así como la monitorización de la evolución de estos parámetros durante el tratamiento de la misma.

Así como existe una amplia bibliografía en lo referente a la sepsis (diagnóstico, biomarcadores, tratamiento, etc...) esta no lo es tanto cuando reducimos la búsqueda a sepsis postoperatoria o biomarcadores de sepsis en cirugía, esto puede deberse a que la prevalencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), en las plantas de cirugía general, durante el periodo inicial del postoperatorio es alta, alterando la medida de los biomarcadores en los primeros días postoperatorios, pudiendo confundirse con las alteraciones propias de una complicación infecciosa, retrasándose también de esta manera la sospecha analítica de complicaciones.

Ha sido sugerido en la literatura que, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en el postoperatorio refleja, simplemente, el estado pro-inflamatorio relacionado, proporcionalmente, con el grado de estrés quirúrgico al que el paciente ha sido sometido ^(111, 112) dificultando así el diagnóstico temprano de complicaciones.

Entre los potenciales biomarcadores de sepsis se decidió seleccionar Procalcitonina, PRC y lactato por su accesibilidad y capacidad de reproducción en nuestro medio, teniendo en cuenta que salvo algunas excepciones no se ven alterados por comorbilidades lo que facilita su interpretación^(86, 113, 114). De los tres biomarcadores estudiados, Procalcitonina y PCR parecieron ser los más prometedores, quedando clara previamente en la literatura la relación existente entre estas y las complicaciones infecciosas.

Los biomarcadores fueron analizados primeramente de manera individual obteniéndose resultados comparables a la literatura actual. También analizamos el recuento leucocitario, marcador utilizado de manera general en el postoperatorio en las plantas de hospitalización.

Al igual que éste, otros estudios han demostrado que la PCR sufre una elevación postoperatoria, siguiendo su evolución una curva descendente en caso de no producirse una complicación posoperatoria (*figura 18*) pero también se ha visto que existe una elevación precoz de la PCR al tercer día en aquellos enfermos en los que posteriormente fue diagnosticada una complicación postoperatoria intra-abdominal.

La PCR, de manera individual resulto discriminante entre enfermos con y sin complicaciones postoperatorios en los días 3, 5 y 7 del postoperatorio, siendo considerado un buen predictor de complicaciones posoperatorias con valores de corte superiores al establecido según el día postoperatorio, al igual que múltiples estudios de la literatura para diferentes tipos de intervenciones en cirugía general de manera independiente^(110, 115, 116) aunque, en nuestro caso estos datos podrían aplicarse de una manera global y no sólo a un tipo específico de cirugía individualmente.

Los puntos de corte obtenidos para la PCR tras el análisis fueron 15,30 mg/dl el tercer día postoperatorio, 8.350 mg/dl el quinto día postoperatorio y 7.950 mg/dl el séptimo día postoperatorio y un ABC máximo de 0,77 y 0,74 para el quinto y tercer día postoperatorio, respectivamente. La cuantificación de PCR en el postoperatorio presentó un valor predictivo negativo máximo de 90,84% en el tercer día postoperatorio, lo que nos permite decir que aquellos pacientes con valores de PCR por debajo de 8,35 mg/dl tienen una alta probabilidad de no presentar complicaciones infecciosas relacionadas con su cirugía.

Otro de los marcadores analizados ha sido la PCT, que al igual que la PCR, ha sido considerada por numerosos autores como marcador de sepsis, discriminando mejor que la PCR las infecciones de origen bacteriano^(86, 117), y estudiada como predictor de complicaciones infecciosas e incluso como factor pronostico del tratamiento antibiótico⁽¹¹⁸⁾. A pesar de que algunos autores han analizado el valor predictivo de la PCT en la infección bacteriana⁽¹¹⁹⁾, comparándolo con la PCR y han llegado a la conclusión de que los niveles de PCT son más altos en los pacientes con infección bacteriana que en aquellos que no, a diferencia de la PCR y otros estudios han demostrado más sensibilidad para la PCT en comparación con la PCR

en el diagnóstico temprano de complicaciones^(120, 121), en este caso ambos marcadores presentaron similares valores de sensibilidad y especificidad de manera individual.

Se ha demostrado previamente que existe una elevación postoperatoria de los valores de PCT por la agresión quirúrgica en sí misma⁽⁷²⁾, en este estudio observó que, al igual que lo descrito en la literatura, la curva de la PCT presenta una elevación de sus valores en el 1 días postoperatorio y un posterior descenso progresivo, no así en el caso de los enfermos complicados en los que se recogió una elevación de la PCT ya en el tercer día postoperatorio. Valores por encima de 0,335 ng/mL en el tercer día postoperatorio y 0,205 ng/mL en el quinto día postoperatorio, con una ABC de 0,69 y 0,71 respectivamente fueron considerados como positivos para la sospecha analítica de complicación posoperatoria. Una sensibilidad y especificidad cercana al 70% y un valor predictivo negativo máximo del 89% fueron los obtenidos en nuestro estudio para la PCT, de manera individual, valores similares a los obtenidos por otros estudios, aunque nuevamente sólo dirigidos a un tipo de cirugía o complicación específica. Mokart et al⁽¹²⁰⁾ estudiaron la Procalcitonina como marcador temprano de sepsis postoperatoria, el punto de corte obtenido fue de 1,1ng/ml, con una sensibilidad del 81% y especificidad del 72%, similares a los presentados en este estudio, aunque los valores como puntos de corte para la PCT fueron menores.

En el caso del Lactato, ha sido un marcador ampliamente estudiado en su relación con la sepsis y estados de hipoxia celular, sobre todo en sus estados más avanzados debido a su potencial diagnóstico de estados de hipoperfusión⁽⁴⁸⁾. No existe sin embargo tanta literatura en relación al lactato en el pronóstico de complicaciones. Este estudio demostró que probablemente no es un gran biomarcador en cuanto a diagnóstico precoz de complicaciones de manera individual ya que únicamente presentó significación estadística en el caso de la determinación al tercer día postoperatorio, considerándolo discriminante en valores por encima de 7,5 mg/dl (ABC de 0,62 y un VPN del 85%), aunque puede ser útil si lo relacionamos con los otros dos biomarcadores estudiados.

A fin de comparar con nuevos biomarcadores aplicables al diagnóstico, o sospecha precoz de complicaciones en el postoperatorio de cirugía se evaluó también el recuento leucocitario, test analítico ampliamente utilizado en las plantas de cirugía y donde una elevación en el mismo nos hace pensar en una complicación infecciosa. Tras su análisis en los pacientes incluidos en el estudio observamos que, si guiamos la sospecha analítica de sepsis por su determinación, el diagnóstico se retrasa al quinto día postoperatorio, lo que coincide con la aparición de signos y síntomas clínicos, tanto en lo recogido en nuestros datos como en la literatura. Los resultados de este análisis no fueron estadísticamente significativos, aunque el resultado próximo a la significación en las comparaciones entre el tercer y el quinto día postoperatorio y presentó una relevancia en la práctica clínica evidente.

La comparación entre las curvas de los diferentes marcadores tanto en el postoperatorio normal como en aquellos pacientes que presentaron complicaciones sépticas postoperatorias, nos permitió analizar la evolución de los pacientes de una manera dinámica y estandarizando la curva para los biomarcadores ante la agresión quirúrgica y la complicación de la misma y no sólo una determinación puntual. Los tres marcadores estudiados presentaron una curva descendente en los pacientes que siguieron un postoperatorio sin complicaciones infecciosas, aunque los valores en los primeros días no estén dentro de la normalidad, debido a la respuesta mientras que en aquellos que si las presentaron se vio una alteración de la misma ya desde el tercer día postoperatorio (*figuras 15, 16 y 17*)

Una vez llevado a cabo el análisis de forma individual para evidenciar que los marcadores estudiados eran eficaces en la sospecha diagnóstica de complicaciones realizamos el análisis de las diferentes variables de agrupación de los tres biomarcadores estudiados. Numerosos estudios han demostrado asociación entre marcadores y la presencia de sepsis, individualmente. Es conocida la utilidad de la PCR como marcador de complicaciones infecciosas, de la Procalcitonina como marcador más específico de infecciones bacterianas ^(122, 123) y del lactato como marcador de estados de hipoperfusión, pero muy pocos estudios presentan un score analítico que incluya la combinación de varios biomarcadores, favoreciendo un diagnóstico precoz de complicaciones postoperatorias, o incluso, un alta temprana en caso de ser este negativo, en días tempranos del postoperatorio.

Como bien se ha comentado hay numerosos estudios que han intentado buscar un biomarcador eficaz para el diagnóstico y pronóstico de la sepsis posoperatoria pero existen pocos estudios que incluyan el análisis de un conjunto de biomarcadores a modo de *Score* que permita discriminar tempranamente aquellos pacientes que no presentaran una complicación mayor, de aquellos que deben ser estudiados más detenidamente, favoreciendo un diagnóstico y tratamiento temprano de la misma, más que un marcador o conjunto de biomarcadores que diagnostique la complicación, en vista de la compleja respuesta del cuerpo a la sepsis y el solapamiento que puede existir entre la respuesta a la agresión quirúrgica y el inicio del cuadro infeccioso.

El análisis estadístico de los tres biomarcadores de sepsis en conjunto realizado demostró una alta especificidad (91%) en el tercer día postoperatorio, siempre que los tres biomarcadores fueran positivos, con un Valor predictivo negativo de 87%, y también para el quinto día donde la especificidad es 93% y el valor predictivo negativo del 86%. Lo que nos permitiría asegurar, ya desde el tercer día postoperatorio los pacientes que presenten un score analítico negativo tienen una probabilidad cercana al 90% de no presentar complicaciones infecciosas relacionadas con su cirugía, permitiendo intensificar el diagnóstico y tratamiento de aquellos que si presentaron una analítica positiva. De otra modo, cuando se realizó el análisis de los datos en paralelo (uno solo de los marcadores necesitaba estar alterado para considerarlo positivo), la sensibilidad aumentó llamativamente llegando a ser del 90% en el tercer día postoperatorio (*Tabla 39*), a expensas de un descenso en la especificidad aunque con valores similares de valor predictivo negativo. Lo mismo ocurrió en el quinto día postoperatorio.

La relevancia clínica de este estudio permite establecer un *Score* analítico que discrimine tempranamente, antes de la aparición de signos clínicos, entre aquellos enfermos que presentan la posibilidad de una complicación séptica y aquellos que no. El estudio demostró que un resultado anormal del *score* puede adelantar el diagnóstico y tratamiento cerca de 2 días (*figura 40*). Por lo que una alteración de los valores de los tres biomarcadores incluidos en el *score*, debería hacernos establecer un protocolo de diagnóstico y tratamiento temprano, favoreciendo así una disminución de la morbilidad y la mortalidad posoperatorias.

Asimismo un *score* negativo permitiría un alta temprana y segura disminuyendo la estancia hospitalaria y los costes retribuidos en ella.

A pesar de que los resultados obtenidos en este estudio fueron en su gran mayoría estadísticamente significativos y se vio una clara relevancia clínica en el mismo, presenta algunas limitaciones:

La tasa de complicación del estudio fue de un 20% de manera general, incluyendo todas las intervenciones analizadas, con un 4% de mortalidad no obstante se perdieron pacientes a lo largo de la recogida de datos, por la falta de adhesión al protocolo del estudio, no realizándose las analíticas o no siendo estas en los días establecidos, por lo tanto estos valores podrían estar sesgados. Fueron incluidos en el estudio pacientes con cirugía colo-rectal (77%), hepato-bilio-pancreática (13%) y esófago-gástrica (10%). Aunque los porcentajes de pacientes incluidos en el estudio no fueron homogéneos, ya que la unidad de colo-proctología fue la que más adhesión presentó al estudio, lo cierto es que hay una muestra representativa de cada unidad. No obstante, una muestra homogénea podría favorecer aún más la reproducibilidad del estudio en cada unidad de un servicio de cirugía. Del mismo modo el estudio contó con una muestra homogénea de cirugía mínimamente invasiva y cirugía abierta, ya que una falta de homogeneidad podría haberse considerado un sesgo, teniendo en cuenta que hay estudios que demuestran una menor respuesta inflamatoria en la cirugía mínimamente invasiva frente a la cirugía abierta (*tabla 16*).

El tamaño muestral global es considerable, pero el número de pacientes con complicaciones en los que se analizaron los biomarcadores en el contexto de la complicación infecciosa es más reducido (44 pacientes de un total de 215), lo que lleva a pensar que un mayor tamaño muestral en este subgrupo podría haber resultado en unas diferencias más claras o una mayor potencia estadística.

También se debe subrayar que es posible que la propia realización del estudio en la práctica clínica haya influido en una detección más temprana de las complicaciones en el grupo a estudio, y un análisis de un grupo control con complicaciones sépticas en los que no se tuvo en cuenta el análisis de biomarcadores lo pusiera de relevancia.

En favor de este análisis hemos de decir que su realización es reproducible en el medio hospitalario, su resultado es fiable y presenta una única lectura que a diferencia de las pruebas radiológicas, que en el diagnóstico temprano de las complicaciones posoperatorias presentan una interpretación muy subjetiva y la comparación en cuanto a coste es muy llamativa. Los resultados obtenidos en este análisis nos permiten llevar más allá el estudio de los biomarcadores en forma de score analítico en lugar de manera individual.

CONCLUSIONES.

1. Los niveles séricos de Procalcitonina y PCR aumentan transitoriamente en el postoperatorio normal de cirugía abdominal. Los de lactato no sufren variaciones.

2. Los niveles séricos de Procalcitonina, PCR y lactato aumentan significativamente más en los pacientes con complicaciones sépticas que en aquéllos que no las presentan.

3. La determinación de Procalcitonina, PCR y Lactato en los días postoperatorios 3 y 5 permiten el diagnóstico temprano de complicaciones sépticas graves, antes de la aparición de síntomas específicos.

4. Un *Score* negativo permite asegurar, con una alta probabilidad la ausencia de complicaciones, lo que podría reducir el tiempo de estancia hospitalaria en pacientes con un potencial postoperatorio normal.

5. Las determinaciones en el día 1 no aportan beneficio en diagnóstico temprano de complicaciones postoperatorias.

AGRADECIMIENTOS:

Dr. Francisco Antolín por su ayuda con el análisis estadístico de los resultados.

Médicos y enfermeras del Servicio de Cirugía General del Hospital Marqués de Valdecilla por su inestimable colaboración en el estudio de Campo.

Beatriz Morcillo por su ayuda con las palabras.

BIBLIOGRAFIA:

1. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *New England Journal Medicine*. 2003;348(2):138-50.
2. Barton GM. A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118(2):413-20.
3. Chaplin DD. Overview of the immune response. *Journal Allergy Clinical Immunology*. 2010;125(2 Suppl 2):S3-23.
4. LaRosa S. Sepsis. *Cleveland Clinic journal of medicine*.
5. Ishii KJ, Koyama S, Nakagawa A, Coban C, Akira S. Host innate immune receptors and beyond: making sense of microbial infections. *Cell Host Microbe*. 2008;3(6):352-63.
6. Takahashi H. Antigen presentation in vaccine development. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*. 2003;26(5-6):309-28.
7. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nature Review Immunology*. 2006;6(3):173-82.
8. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nature Immunology*. 2005;6(12):1191-7.
9. Lolis E, Bucala R. Therapeutic approaches to innate immunity: severe sepsis and septic shock. *Nature reviews Drug discovery*. 2003;2(8):635-45.
10. Sakata Y, Loskutoff DJ, Gladson CL, Hekman CM, Griffin JH. Mechanism of protein C-dependent clot lysis: role of plasminogen activator inhibitor. *Blood*. 1986;68(6):1218-23.
11. Reddy RC, Chen GH, Tekchandani PK, Standiford TJ. Sepsis-induced immunosuppression: from bad to worse. *Immunologic research*. 2001;24(3):273-87.
12. Angele MK, Faist E. Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Critical care*. 2002;6(4):298-305.
13. Andersson R, Andersson B, Andersson E, Eckerwall G, Nordén M, Tingstedt B. Immunomodulation in surgical practice. *HPB: Official Journal of The International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2006;8(2):116-23.
14. Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Miyazaki M. Immunosuppression following surgical and traumatic injury. *Surgery today*. 2010;40(9):793-808.

15. Moore FA, Sauaia A, Moore EE, Haenel JB, Burch JM, Lezotte DC. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *The Journal of trauma*. 1996;40(4):501-10; discussion 10-2.
16. Buttenschoen K, Fathimani K, Buttenschoen DC. Effect of major abdominal surgery on the host immune response to infection. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2010;23(3):259-67.
17. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *British Journal Surgery*. 1992;79(8):757-60.
18. Feingold KR, Shigenaga JK, Patzek SM, Chui LG, Moser A, Grunfeld C. Endotoxin, zymosan, and cytokines decrease the expression of the transcription factor, carbohydrate response element binding protein, and its target genes. *Innate Immunity*. 2011;17(2):174-82.
19. Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, et al. Circulating cytokines, chemokines, and stress hormones are increased in patients with organ dysfunction following liver resection. *The Journal of surgical research*. 2006;133(2):102-12.
20. Kimura F, Miyazaki M, Suwa T, Sugiura T, Shinoda T, Itoh H, et al. Plasma concentration of cytokine antagonists in patients with infection following liver resection. *British Journal Surgery*. 1998;85(12):1631-5.
21. Angele MK, Chaudry IH. Surgical trauma and immunosuppression: pathophysiology and potential immunomodulatory approaches. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2005;390(4):333-41.
22. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997;112(1):235-43.
23. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
24. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine*. 2003;31(4):1250-6.
25. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Medicine*. 2000;26 Suppl 1:S64-74.

26. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine*. 2001;29(7):1303-10.
27. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;286(14):1754-8.
28. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical care medicine*. 1995;23(10):1638-52.
29. Zygun D, Berthiaume L, Laupland K, Kortbeek J, Doig C. SOFA is superior to MOD score for the determination of non-neurologic organ dysfunction in patients with severe traumatic brain injury: a cohort study. *Critical care*. 2006;10(4):R115.
30. Banz VM, Jakob SM, Inderbitzin D. Improving Outcome After Major Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2011;112(5):1147-55.
31. Moore LJ, Moore FA, Todd SR, Jones SL, Turner KL, Bass BL. Sepsis in general surgery: the 2005-2007 national surgical quality improvement program perspective. *Archives of surgery*. 2010;145(7):695-700.
32. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, Jr., Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public health reports*. 2007;122(2):160-6.
33. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 1992;13(10):606-8.
34. Condon RE. Microbiology of intraabdominal infection and contamination. *The European journal of surgery Supplement : = Acta chirurgica Supplement*. 1996(576):9-12.
35. Farber MS, Abrams JH. Antibiotics for the acute abdomen. *Surgical Clinics North America*. 1997;77(6):1395-417.
36. Sawyer MD, Dunn DL. Antimicrobial therapy of intra-abdominal sepsis. *Infectious Disease Clinics North America*. 1992;6(3):545-70.
37. Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ, Epelman M, Beyene J, Schuh S, et al. US or CT for Diagnosis of Appendicitis in Children and Adults? A Meta-Analysis. *Radiology*. 2006;241(1):83-94.

38. Weigelt JA. Empiric treatment options in the management of complicated intra-abdominal infections. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2007;74 Suppl 4:S29-37.
39. Marshall JC. Intra-abdominal infections. *Microbes and infection / Institut Pasteur*. 2004;6(11):1015-25.
40. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surgical infections*. 2010;11(1):79-109.
41. Guirao X, Arias J, Badía JM, García-Rodríguez JA, Mensa J, Álvarez-Lerma F, et al. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. *Cirugía Española*. 2010;87(2):63-81.
42. McKinley BA, Moore LJ, Sucher JF, Todd SR, Turner KL, Valdivia A, et al. Computer protocol facilitates evidence-based care of sepsis in the surgical intensive care unit. *The Journal of trauma*. 2011;70(5):1153-66; discussion 66-7.
43. Moore LJ, Turner KL, Todd SR, McKinley B, Moore FA. Computerized clinical decision support improves mortality in intra abdominal surgical sepsis. *American journal of surgery*. 2010;200(6):839-43; discussion 43-4.
44. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. *Critical care medicine*. 2006;34(6):1589-96.
45. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, Garcia-Astudillo LA, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J, et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Critical care medicine*. 2010;38(4):1036-43.
46. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-77.
47. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine*. 2004;32(3):858-73.

48. Phua J, Koay ES, Lee KH. Lactate, procalcitonin, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide versus cytokine measurements and clinical severity scores for prognostication in septic shock. *Shock*. 2008;29(3):328-33.
49. Marshall JC, Reinhart K, International Sepsis F. Biomarkers of sepsis. *Critical care medicine*. 2009;37(7):2290-8.
50. Salluh JI, Povoia P. Biomarkers as end points in clinical trials of severe sepsis: a garden of forking paths. *Critical care medicine*. 2010;38(8):1749-51.
51. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39(2):206-17.
52. Tillett WS, Francis T. Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus. *The Journal of experimental medicine*. 1930;52(4):561-71.
53. Macleod CM, Avery OT. The Occurrence during Acute Infections of a Protein Not Normally Present in the Blood : lii. Immunological Properties of the C-Reactive Protein and Its Differentiation from Normal Blood Proteins. *The Journal of experimental medicine*. 1941;73(2):191-200.
54. McCarty M. The Occurrence during Acute Infections of a Protein Not Normally Present in the Blood : Iv. Crystallization of the C-Reactive Protein. *The Journal of experimental medicine*. 1947;85(5):491-8.
55. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *The American journal of pathology*. 2001;158(3):1039-51.
56. Gould JM, Weiser JN. Expression of C-reactive protein in the human respiratory tract. *Infection and immunity*. 2001;69(3):1747-54.
57. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(4):972-8.
58. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(12):4196-200.

59. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *The Journal of emergency medicine*. 1999;17(6):1019-25.
60. Hutchinson WL, Koenig W, Frohlich M, Sund M, Lowe GD, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clinical chemistry*. 2000;46(7):934-8.
61. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(12):1805-12.
62. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH, Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(4):1512-25.
63. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-receptor-like receptor gene in multiple tissues in response to sepsis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(1):396-404.
64. Domenech VS, Nylén ES, White JC, Snider RH, Becker KL, Landmann R, et al. Calcitonin gene-related peptide expression in sepsis: postulation of microbial infection-specific response elements within the calcitonin I gene promoter. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 2001;49(6):514-21.
65. Nylén ES, Whang KT, Snider RH, Jr., Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Critical care medicine*. 1998;26(6):1001-6.
66. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 1999;37(3):363-8.
67. Schroder J, Staubach KH, Zabel P, Stuber F, Kremer B. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. 1999;384(1):33-8.
68. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(3):396-402.
69. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive

protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *British journal of haematology*. 2000;111(4):1093-102.

70. Kuse ER, Langefeld I, Jaeger K, Kulpmann WR. Procalcitonin in fever of unknown origin after liver transplantation: a variable to differentiate acute rejection from infection. *Critical care medicine*. 2000;28(2):555-9.

71. Sudhoff T, Giagounidis A, Karthaus M. Evaluation of neutropenic fever: value of serum and plasma parameters in clinical practice. *Chemotherapy*. 2000;46(2):77-85.

72. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med*. 1998;24(7):680-4.

73. Lecharny JB, Khater D, Bronchard R, Philip I, Durand G, Desmots JM, et al. Hyperprocalcitonemia in patients with perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Critical care medicine*. 2001;29(2):323-5.

74. Hammer S, Meisner F, Dirschedl P, Hobel G, Fraunberger P, Meiser B, et al. Procalcitonin: a new marker for diagnosis of acute rejection and bacterial infection in patients after heart and lung transplantation. *Transplant Immunology*. 1998;6(4):235-41.

75. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341(8844):515-8.

76. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Medicine*. 2000;26 Suppl 2:S148-52.

77. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994;79(6):1605-8.

78. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Medicine*. 1998;24(8):888-9.

79. Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, Tiefenthaler W, Wiedermann CJ, Lindner KH, et al. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Critical care medicine*. 2002;30(5):1112-7.

80. <http://www.procalcitonin.com/>.

81. Dahaba AA, Metzler H. Procalcitonin's role in the sepsis cascade. Is procalcitonin a sepsis marker or mediator? *Minerva anesthesiologica*. 2009;75(7-8):447-52.
82. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC infectious diseases*. 2008;8:38.
83. Perren A, Cerutti B, Lepori M, Senn V, Capelli B, Duchini F, et al. Influence of steroids on procalcitonin and C-reactive protein in patients with COPD and community-acquired pneumonia. *Infection*. 2008;36(2):163-6.
84. Reinhart K, Carlet J. Procalcitonin-a new marker of severe infection and sepsis. *Intensive Care Medicine*. 2000;26 Suppl 2:S145.
85. Lindberg M, Hole A, Johnsen H, Asberg A, Rydning A, Myrvold HE, et al. Reference intervals for procalcitonin and C-reactive protein after major abdominal surgery. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2002;62(3):189-94.
86. 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. *Critical care*. 2004;8(4):R234-42.
87. Mehr S, Doyle LW. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review. *The Pediatric infectious disease journal*. 2000;19(9):879-87.
88. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2005;351(1-2):17-29.
89. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Critical care medicine*. 1992;20(1):80-93.
90. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, Bersin RM, Buchalter S, Curry SH, et al. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. DCA-Lactic Acidosis Study Group. *The American journal of medicine*. 1994;97(1):47-54.
91. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. D-lactic acidosis. A review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. *Medicine*. 1998;77(2):73-82.
92. Braeckman BP, Houthoofd K, Vanfleteren JR. Intermediary metabolism. *WormBook : the online review of C elegans biology*. 2009:1-24.

93. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Annals of emergency medicine*. 2005;45(5):524-8.
94. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Critical care medicine*. 2009;37(5):1670-7.
95. Aduen J, Bernstein WK, Khastgir T, Miller J, Kerzner R, Bhatiani A, et al. The use and clinical importance of a substrate-specific electrode for rapid determination of blood lactate concentrations. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1994;272(21):1678-85.
96. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med*. 2007;33(11):1892-9.
97. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2005;11(2):101-8.
98. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Critical care medicine*. 2003;31(6):1737-41.
99. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2007;7(3):210-7.
100. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Critical care*. 2010;14(1):R15.
101. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Annals of surgery*. 2009;250(2):187-96.
102. Marbach EP, Weil MH. Rapid enzymatic measurement of blood lactate and pyruvate. Use and significance of metaphosphoric acid as a common precipitant. *Clinical chemistry*. 1967;13(4):314-25.
103. Wei S, Mao L, Liu B, Zhong L. Serum biomarkers and the prognosis of AMI patients. *Herz*. 2013.

104. Koyama T, Shibata M, Moritani K. Ischemic postconditioning with lactate-enriched blood in patients with acute myocardial infarction. *Cardiology*. 2013;125(2):92-3.
105. Murray MJ, Gonze MD, Nowak LR, Cobb CF. Serum D(-)-lactate levels as an aid to diagnosing acute intestinal ischemia. *American journal of surgery*. 1994;167(6):575-8.
106. Paladino L, Sinert R, Wallace D, Anderson T, Yadav K, Zehtabchi S. The utility of base deficit and arterial lactate in differentiating major from minor injury in trauma patients with normal vital signs. *Resuscitation*. 2008;77(3):363-8.
107. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(5):473-80.
108. Bellows CF, Webber LS, Albo D, Awad S, Berger DH. Early predictors of anastomotic leaks after colectomy. *Techniques in coloproctology*. 2009;13(1):41-7.
109. Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ, Wiggers T, Baas PC, van Dam GM. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *International journal of colorectal disease*. 2009;24(5):569-76.
110. Warschkow R, Beutner U, Steffen T, Muller SA, Schmied BM, Guller U, et al. Safe and early discharge after colorectal surgery due to C-reactive protein: a diagnostic meta-analysis of 1832 patients. *Annals of surgery*. 2012;256(2):245-50.
111. Sibbald WJ, Doig G, Inman KJ. Sepsis, SIRS and infection. *Intensive Care Medicine*. 1995;21(4):299-301.
112. Menger MD, Vollmar B. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis in surgical patients. *Intensive Care Medicine*. 1996;22(6):616-7.
113. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular immunology*. 2001;38(2-3):189-97.
114. 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. *Critical care medicine*. 2000;28(8):2793-8.
115. Welsch T, Frommhold K, Hinz U, Weigand MA, Kleeff J, Friess H, et al. Persisting elevation of C-reactive protein after pancreatic resections can indicate developing inflammatory complications. *Surgery*. 2008;143(1):20-8.

116. Pavcnik-Arnol M, Bonac B, Groselj-Grenc M, Derganc M. Changes in serum procalcitonin, interleukin 6, interleukin 8 and C-reactive protein in neonates after surgery. *European Journal Pediatric Surgery*. 2010;20(4):262-6.
117. Cetinkaya M, Ozkan H, Koksall N, Celebi S, Hacimustafaoglu M. Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive protein and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants. *Journal of Perinatology*. 2009;29(3):225-31.
118. Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, Vincent F, Chouahi I, Hamza L, et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Critical care medicine*. 2006;34(1):102-7.
119. Cheval C, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Assicot M, De Jonghe B, Misset B, et al. Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*. 2000;26 Suppl 2:S153-8.
120. Mokart D. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2005;94(6):767-73.
121. Gómez Gerique JA OEM, Torrealba Rodríguez MI , Gordillo Álvarez J , Castellanos-Ortega A , Suberviola B , Teja JL , . Evaluation of the diagnostic and prognostic capacity of procalcitonin, C reactive protein, interleukin-6 and lipopolysaccharide binding protein in patients suspected of having sepsis. *Revista laboratorio clinico*. 2010;03(01):12-9.
122. Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, d'Athis P, Masson D, Charles PE, et al. C-Reactive Protein Is an Early Predictor of Septic Complications After Elective Colorectal Surgery. *World journal of surgery*. 2010;34(4):808-14.
123. MacKay GJ, Molloy RG, O'Dwyer PJ. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications following elective colorectal resection. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2011;13(5):583-7.