

## Comparación entre escalas y biomarcadores como predictores en sepsis y choque séptico

Nazyeli Janitzin Hernández Arriaga,\* Dalila Huerta Vargas,\* Lizbeth Castellanos De la Cruz,\* José Juan Lozano Nuevo,\*\* Saúl Huerta Ramírez,\*\*\* César Iván Elizalde Barrera,\*\*\* Alberto Melchor López\*\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la sepsis es considerada un problema de salud pública y, debido al alto costo de la atención médica que demanda, se han desarrollado diversos modelos pronósticos para estimar la severidad de la enfermedad y auxiliar a los médicos en la toma de decisiones terapéuticas. **Objetivo:** Comparar dos escalas clínicas (APACHE II, LODS) con biomarcadores (lactato y eosinófilos) como predictores de mortalidad.

**Pacientes y método:** estudio transversal analítico, prospectivo, prolectivo. Se incluyeron pacientes adultos con el diagnóstico de sepsis o choque séptico hospitalizados en el servicio de Medicina Interna de hospitales de segundo nivel de atención de la Secretaría de Salud del Distrito Federal (SSDF). Se cuantificaron lactato, eosinófilos, así como puntaje de APACHE II y LODS al ingreso y en el seguimiento a los 28 días.

**Resultados:** no existieron diferencias significativas entre los grupos de pacientes con sepsis o choque séptico en relación con: edad, sexo, escolaridad, foco infeccioso. Se documentó que una concentración de lactato  $\geq 1.8$  mmol/L es un marcador con mayor certeza diagnóstica mediante un índice de correlación de Pearson (0.65).

**Conclusiones:** el lactato demostró ser un biomarcador que se correlaciona directamente con la mortalidad de los pacientes con choque séptico en relación con escalas clínicas que demandan de insumos superiores.

**Palabras clave:** biomarcadores séricos, escalas clínicas, lactato, eosinófilos, APACHE II, LODS.

### ABSTRACT

**Background:** Sepsis is considered a public health problem and, due high cost of medical care, diverse prognoses models has been developed to estimate the disease severity and to help physicians in the treatment decisions. **Objective:** Compare two clinical scales (APACHE II, LODS) with biomarkers (lactate and eosinophils) as predictors of mortality.

**Patients and method:** Analytical cross-sectional, prospective and prolective study. Were included adult patients with sepsis diagnosis or septic shock hospitalized in the Internal Medicine service in hospitals of second level of care from Secretaría de Salud del Distrito Federal (SSDF). Lactate and eosinophils were quantified, as well as APACHE II and LODS scores, at income and in the follow-up 28 days later.

**Results:** There were no significant differences between the groups of patients with sepsis or septic shock in relation with age, sex, schooling or infectious focus. A concentration of lactate  $\geq 1.8$  mmol/L is a placeholder with greater certainty in diagnoses through an index of Pearson correlation (0.65).

**Conclusions:** lactate proved to be a biomarker that correlates directly with the mortality of patients with septic shock in relation to clinical scales that require higher inputs.

**Key words:** Serum biomarkers, clinical scales, lactate, eosinophils, APACHE II, LODS.

\* Médico residente de Medicina Interna.

\*\* Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna.

\*\*\* Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, SSDF.

\*\*\*\* Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, SSDF.

Correspondencia: Dr. José Juan Lozano Nuevo. Plan de San Luis esquina Bandera s/n, Colonia Ticomán, México, D.F. E-mail: nazyelijanitzin@hotmail.com.

Recibido: 12 de octubre 2011. Aceptado: marzo 2012.

Este artículo debe citarse como: Hernández Arriaga NJ, Huerta Vargas D, Castellanos De la Cruz L, Lozano Nuevo JJ, Huerta Ramírez S, Elizalde Barrera CI, Melchor López A. Comparación entre escalas y biomarcadores como predictores en sepsis y choque séptico. Med Int Mex 2012;28(3):234-239.

La sepsis es un problema importante de salud. En Estados Unidos se estima su incidencia en 750 000 casos y contabiliza 21 000 muertes anuales.<sup>1</sup> Se trata de un proceso infeccioso con repercusiones sistémicas que induce hipotensión definida como: presión arterial sistólica menor a 90 mm Hg (PAS), presión arterial promedio menor a 70 mm Hg o decremento en la PAS por debajo de los 40 mm Hg o menor que dos desviaciones estándar (para la edad) en ausencia de otras causas.<sup>2</sup> El choque séptico se define como un estado de hipoperfusión (a pesar de una “adecuada” reanimación) que se produce cuando agentes infecciosos (o mediadores inducidos por una infección) son liberados en el torrente sanguíneo.<sup>3</sup> Aún después de la

restauración del volumen circulante la mala distribución del volumen circulatorio y el gasto cardíaco alto persisten como consecuencia de anormalidades microvasculares.<sup>4</sup> Se estima que 50% los pacientes que fallecen presentan falla orgánica múltiple y, el resto, hipotensión progresiva con resistencias vasculares sistémicas bajas y refractarias a la terapia con agentes vasopresores.<sup>5</sup>

Debido al alto costo de la atención médica que demanda este tipo de paciente se han desarrollado diversos modelos pronóstico para estimar la severidad de la enfermedad y auxiliar a los médicos en la toma de decisiones terapéuticas; con los objetivos de proveer un manejo efectivo y de mejorar el curso clínico.<sup>6</sup>

Las escalas clínicas como la APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) pertenecen a los denominados sistemas basados en parámetros fisiológicos; constan de dos secciones: una puntuación de severidad y otra que estima la probabilidad de mortalidad a los 28 días.<sup>7</sup> La APACHE II tradicional emplea los peores valores de 12 variables fisiológicas contempladas durante las primeras 24 horas siguientes a la admisión en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Dicho modelo ha sido ampliamente validado para clasificar la severidad de la enfermedad y para predecir la mortalidad. No obstante, un problema potencial es que el puntaje puede ser dependiente del tratamiento y ser sólo reflejo de la falta de respuesta a éste.<sup>8</sup>

El sistema de regresión de disfunción orgánica (LODS) consiste en la cuantificación del grado de afectación en 6 sistemas orgánicos a través de la medición de variables fisiológicas desde el día del ingreso del paciente. Fue realizada en un total de 13 152 pacientes admitidos en la UCI de 12 países participantes con un análisis estadístico robusto. Emplea un modelo de regresión logística para determinar los niveles de severidad y la estimación de la probabilidad de muerte. Constituye una herramienta objetiva para la evaluación del nivel de disfunción con un aceptable grado de acuciosidad. Asigna puntaje para cada sistema basándose en su impacto en la mortalidad, no en un punto de corte arbitrario.<sup>9</sup>

Los biomarcadores son indicadores que se pueden cuantificar objetivamente y evaluar como determinantes de un proceso biológico normal o patológico, o como respuesta farmacológica a una intervención terapéutica. Antes de su uso cada marcador debe ser validado y calificado dependiendo de la intención de su aplicación.<sup>10</sup>

El lactato es un biomarcador útil para estratificar el riesgo de pacientes con sepsis severa.<sup>11</sup> En sepsis el incremento de lactato puede deberse tanto a un deterioro del metabolismo del lactato como a una excesiva producción del mismo.<sup>12</sup> Es factible, entonces, que la elevación del lactato sea una manifestación de una disfunción orgánica (derivada del deterioro del metabolismo) por falla renal y hepática subyacentes.<sup>13</sup> No obstante, investigaciones previas han documentado la asociación entre mortalidad y lactato sérico independiente de falla orgánica e hipotensión refractaria. En 2009 Mikkelsen y sus colaboradores, en un estudio de cohorte en el que participaron 803 pacientes, demostraron que el incremento inicial del lactato se relaciona directamente con la mortalidad de forma independiente a la disfunción sistémica.<sup>6</sup>

Tradicionalmente se consideraban concentraciones mayores a 4 mmol/L para iniciar protocolos de resucitación. No obstante, se evidenció que aún pacientes hemodinámicamente estables con niveles intermedios de lactato (2-3.9 mmol/L) tienen el doble de mortalidad comparados con pacientes con niveles bajos; constituyen un grupo de pacientes en riesgo potencialmente recuperables que se beneficiarían con una terapia agresiva. Este estudio mostró mortalidad a 28 días de 22% en pacientes con sepsis y lactato de 2.9; riesgo relativo (RR) de 2.05 de muerte con una  $p = 0.02$ ; en contraste, sujetos con lactato  $\geq 4$  mmol/L tuvieron un RR de 4.87 ( $p = 0.001$ ).<sup>6</sup>

Se ha documentado que la eosinopenia acompaña, generalmente, a la respuesta aguda al traumatismo.<sup>14</sup> Dicha reducción en el número de eosinófilos circulantes fue descrita por primera vez por Zappert en 1893,<sup>15</sup> desde entonces ha sido utilizada como un signo diagnóstico útil. Después de que se observó que la eosinopenia es parte de la respuesta normal al estrés se asume que el descenso de eosinófilos circulantes se debe a la infección.<sup>16</sup>

Abidi y sus colaboradores, en 2008, demostraron que el nivel de eosinófilos se relaciona directamente con la infección llegando a distinguir entre pacientes con sepsis y aquellos sin evidencia de ésta. Un nivel de eosinófilos  $\leq 50$  células/mm<sup>3</sup> cuenta con una sensibilidad de 80% y una especificidad de 91% para discriminar pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) de aquellos con infección.<sup>17</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal, analítico, prospectivo y prolectivo. Se incluyeron pacientes con sepsis o choque séptico ingre-

sados al Servicio de Medicina Interna de los Hospitales Generales de Xoco, Balbuena, Ticomán e Iztapalapa. A su ingreso se efectuó una historia clínica y se realizó exploración física poniendo especial atención a las manifestaciones de un probable proceso infeccioso con repercusión sistémica.

Se calcularon los puntajes de APACHE II y LODS con los parámetros vitales consignados en las hojas de enfermería y con los resultados de laboratorio recabados de los expedientes además de la cuantificación de lactato sérico y el conteo de eosinófilos. Todo se registró en una hoja de concentración de datos. Se dio seguimiento a la evolución clínica de los pacientes durante los 28 días posteriores a su ingreso con el fin de cuantificar los posibles decesos (corroborados con certificados de defunción).

Con respecto al análisis estadístico se determinó la certeza diagnóstica de las escalas clínicas y biomarcadores a través de la construcción de curvas ROC (*Receiveng Operating Characteristic*) y, para determinar la mejor herramienta de predicción de mortalidad, se aplicó prueba de correlación de Pearson considerando como estadísticamente significativo un valor de  $p \leq 0.05$ .

## RESULTADOS

Al término del período de estudio se habían incluido 30 pacientes (18 hombres y 12 mujeres) con una edad promedio de  $61.5 \pm 20$  años; 17 contaban con diagnóstico de sepsis (56.7%) y 13 (43.3%) con choque séptico.

El promedio de lactato fue de  $2.53 \pm 0.44$ , el de eosinófilos de  $54.7 \pm 27.9$ , APACHE II  $18 \pm 1.5$  y LODS  $4.43 \pm 0.64$ . La mortalidad fue de 43.3%, fueron mujeres 30.7% y 70% hombres con un promedio de edad de 68 años; el principal foco infeccioso fue el pulmonar (Cuadro 1).

Con respecto a los parámetros cuantificados existió una diferencia significativa entre las concentraciones de lactato en ambos grupos que correlacionó bien con la severidad del proceso infeccioso. Así, pacientes con sepsis presentaron  $1.34 \pm 0.15$  mmol/L en tanto que los pacientes con choque séptico tuvieron  $4.09 \pm 0.84$  mmol/L.

Con una estratificación de las concentraciones de lactato en 3 subgrupos: bajo, intermedio y alto, se realizó la Figura 1 que muestra el desglose en cada uno de los grupos estudiados; se observaron diferencias significativas.

El promedio de eosinófilos en los pacientes estudiados fue de  $54.77 \pm 27.9$  células/mm<sup>3</sup> (Figura 2).

En la Figura 3 se muestra el puntaje obtenido en la población con choque séptico y sepsis, respectivamente; se observan diferencias significativas entre los subgrupos.

El puntaje obtenido por los pacientes de acuerdo con sus parámetros de ingreso se detalla en la Figura 4 advirtiéndose que existieron diferencias significativas entre los subgrupos.

De acuerdo con lo evidenciado por la curva ROC se determinó una concentración de lactato 1.8 mmol/L, de eosinófilos 50 células/mm<sup>3</sup> así como un puntaje de APACHEII y de LODS de 3 como punto de corte, para asignar exposición o riesgo a los pacientes participantes, en relación con el subgrupo.

Se efectuó correlación de Pearson para establecer el mejor indicador de mortalidad en la población estudiada obteniéndose los resultados que se muestran en el Cuadro 2.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se investigó el mejor predictor de mortalidad a 28 días comparando biomarcadores con escalas clínicas especialmente diseñadas para tal fin. La principal causa de muerte registrada fue el choque séptico (43%) en concordancia con lo reportado en la bibliografía. Los pacientes participantes compartieron características sociodemográficas, no obstante que predominó el género masculino esto no fue estadísticamente significativo. En relación con el origen infeccioso el principal fue pulmonar, resultando congruente también con lo reportado para pacientes con sepsis bacteriana en los países en vías de desarrollo.

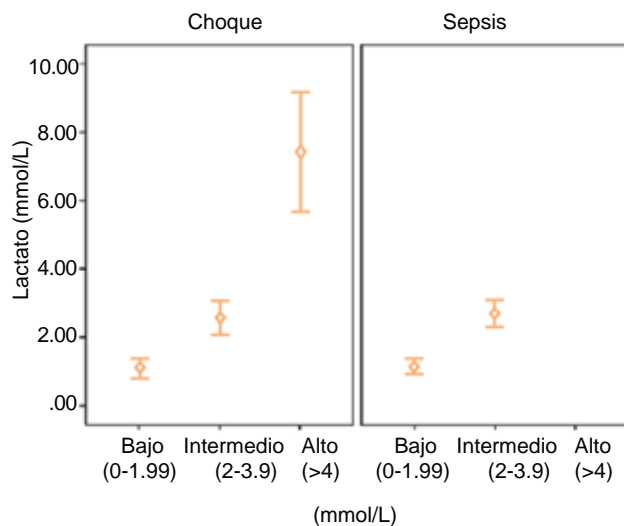
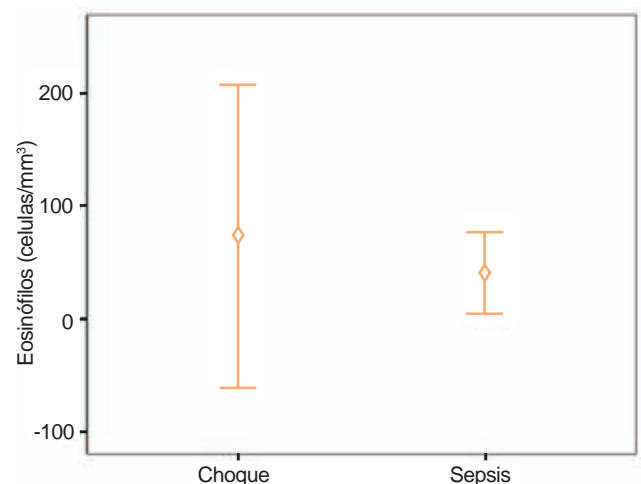
Al comparar los promedios con un análisis t de Student se evidenciaron diferencias significativas entre las concentraciones de lactato en los subgrupos analizados, resultados también acordes con otros estudios publicados. Al efectuar la estratificación del lactato se hizo evidente que los pacientes con concentraciones altas ( $>4$  mmol/L) o intermedias ( $>1.8$  mmol/L) de lactato tienen 25 veces más posibilidades de fallecer en los 28 días del seguimiento.

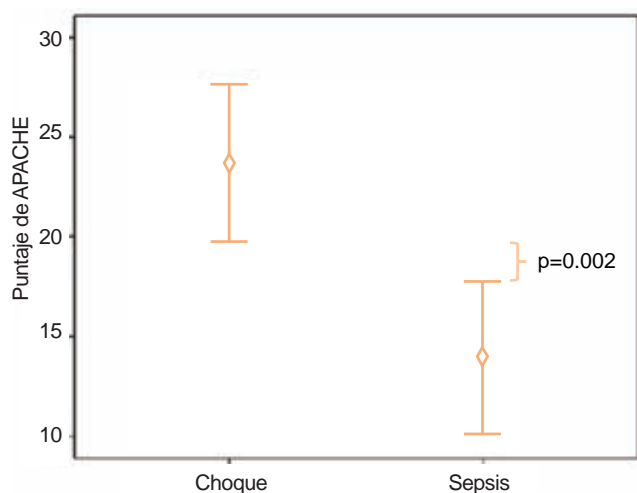
En la comparación de promedios de eosinófilos no se encontraron diferencias, esto concordó con lo reportado por Abidi y sus colaboradores en 2008 al documentar que la eosinopenia constituía un marcador de sepsis sin lograr distinguir la severidad del proceso infeccioso.<sup>17</sup> Cabe destacar que 83.3% de los pacientes participantes en nuestro

**Cuadro 1.** Características basales de los pacientes con sepsis y choque séptico

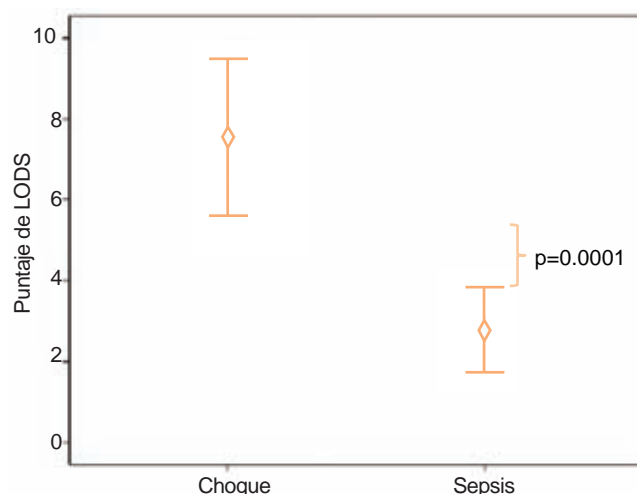
Parámetro	Total (n = 30)	Sepsis (n = 17)	Choque séptico (n=13)	Valor de p
Edad (años)	61.5 ± 20.9	56 ± 21.3	68 ± 19.32	0.140
Género masculino	18 (60%)	9 (30%)	9 (30%)	0.142
Escolaridad				0.181
No referida	4 (13.3%)	2 (11.7%)	2 (15.3%)	
Analfabeta	10 (33.3%)	3 (17.6%)	7 (53.8%)	
Primaria	9 (30%)	7 (41.1%)	2 (15.3%)	
Secundaria	5 (16.6%)	4 (23.5%)	1 (7.6%)	
Bachillerato	2 (6.6%)	1 (5.8%)	1 (7.6%)	
Signos				
TAM	78.8 ± 17	80.0 ± 15.31	76.1 ± 19.32	0.455
Frecuencia cardíaca	95.7 ± 17	100.23 ± 17.2	89.9 ± 16.91	0.113
Frecuencia respiratoria	25.3 ± 9.5	28.12 ± 2.6	21.6 ± 6.1	0.610
Temperatura (°C)	36.5 ± 1.1	36.6 ± 1.2	36.46 ± 0.98	0.602
Laboratorios				
Leucocitos (cel/mm <sup>3</sup> x10 <sup>3</sup> )	16.37 ± 9.6	9	15.17 ± 10	0.561
Plaquetas (cel/mm <sup>3</sup> x10 <sup>3</sup> )	263 ± 32.2	270 ± 36.5	253 ± 60	0.811
Foco infeccioso				
Pulmonar	15 (50%)	8 (47.1%)	7 (53.8%)	
Urinario	9 (30%)	7 (41.2%)	2 (15.4%)	
Tejidos blandos	3 (10%)	1 (5.9%)	2 (15.4%)	
Meníngeo	2 (6.7%)	1 (5.9%)	1 (7.7%)	
Peritoneal	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (7.7%)	
Lactato (mmol/L)	2.5 ± 0.44	1.34 ± 0.65	4.09 ± 3.1	0.001*
Eosinófilos (cél/mm <sup>3</sup> )	54.77 ± 27.9	41.05 ± 17.6	72.69 ± 61.5	0.247
APACHE II (puntos)	18.17 ± 1.5	13.94 ± 1.8	23.69 ± 1.8	0.001*
LODS (puntos)	4.83 ± 0.6	2.76 ± 0.48	4.09 ± 0.84	0.0001*

\*p ≤ 0.05

**Figura 1.** Estratificación de los niveles de lactato.**Figura 2.** Cifras de eosinófilos en la población estudiada.



**Figura 3.** Puntuación de APACHE II en los pacientes estudiados.



**Figura 4.** Puntuación de LODS en la población estudiada.

estudio poseían recuentos menores de 50 eosinófilos. Lo anterior puede explicarse por factores que intervienen en el mecanismo de regulación como el secuestro de eosinófilos circulantes (migración al sitio afectado) mediado por la liberación de agentes quimiotácticos.

Como era de esperarse el puntaje de APACHE II correspondió con la severidad del proceso infeccioso con diferencias significativas entre los 2 subgrupos. Dicha

**Cuadro 2.** Correlación de Pearson de biomarcadores vs. escalas clínicas

Característica	Correlación de Pearson ( $r^2$ )	Valor de p
Lactato		
Promedio	0.577	0.001*
>1.8 mmol/L	0.659	0.0001*
Eosinófilos		
Promedio	0.218	0.247
< 50 células/mm <sup>3</sup>	0.211	0.264
Puntuación de APACHE II		
Promedio	0.576	0.001*
>18 puntos	0.593	0.0001*
Puntuación de LODS		
Promedio	0.687	0.0001*
>5 puntos	0.591	0.001*

\* $p \leq 0.005$

escala se encuentra validada en población nacional como predictor de la mortalidad en Unidades de Terapia Intensiva.

El grado de afectación orgánica puede estimarse al cuantificar el grado de anormalidad de múltiples variables fisiológicas integrando un valor numérico a un parámetro fisiológico; éste sirve como puntaje basal al que se le adicionan puntos complementarios en relación con la edad y las comorbilidades (Knaus et al., 1981).

También se evidenciaron diferencias entre los pacientes con choque séptico y sepsis en relación con los puntos obtenidos tras la aplicación de LODS.

Bajo la consigna de establecer el desempeño de los modelos pronósticos de mortalidad empleados en este estudio se efectuaron curvas tipo ROC obteniéndose niveles de discriminación calificados como “muy buenos” a excepción del nivel de eosinófilos (establecido como “pobre”).

Se encontró asociación entre la concentración de lactato >1.8 mmol/L, puntaje de APACHE >18 puntos y LODS >5 con riesgo incrementado de mortalidad; resultados congruentes con lo reportado en publicaciones anteriores.

Con el fin de discriminar entre los instrumentos empleados y establecer aquel con el mejor desempeño e índice de correlación con la mortalidad a 28 días se efectuó la prueba de Spearman reportando  $R^2$  para lactato >1.8 mmol/L ( $R^2 = 0.65$ ), APACHE II >18 puntos ( $R^2 = 0.57$ ) y LODS >5 puntos ( $R^2 = 0.59$ ).

## CONCLUSIONES

El lactato es un marcador estrechamente vinculado con la severidad del proceso infeccioso y predice la mortalidad con mayor certeza que las escalas clínicas. El recuento de eosinófilos no se considera un marcador adecuado para la estimación de la mortalidad en pacientes con sepsis o choque séptico.

Debido las limitaciones de este estudio (como el tamaño reducido de la muestra) se sugiere ser cautelosos en relación con los resultados reportados. Se requieren estudios de investigación complementarios para los nuevos marcadores bioquímicos relacionados con la gravedad del proceso infeccioso y que pudieran dictaminar la evolución clínica del paciente.

## REFERENCIAS

1. Angus DC y col. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-1310.
2. Bone RC y col. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-1655.
3. Dellinger RP, y col. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2008;34:17-60.
4. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, y col. Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990;113:227-242.
5. Hollenberg SM. Vasopressor Support in Septic Shock. *CHEST* 2007;132:1678-1687.
6. Mikkelsen ME., y col. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;37:1670-1677.
7. Knaus WA: APACHE 1978-2001: the development of a quality assurance system based on prognosis: milestones and personal reflections. *Arch Surg* 2002;137:37-41.
8. Knaus WA, y col. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29.
9. Le Gall JR. The use of severity scores in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2005;31(12):1618-1623.
10. Rivers EP y col. Improving Outcomes for Severe Sepsis and Septic Shock: Tools for early identification of at-risk patient and treatment protocol implementation. *Crit Care Clin* 2008;23:S1-S47.
11. Shapiro NI y col. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005;45:524-528.
12. Revelly JP y col. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2235-2240.
13. Duke T. Dysoxia and lactate. *Arch Dis Child* 1999;81:343-350.
14. Bass DA y col. Eosinopenia of acute infection: production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation. *J Clin Invest* 1980;65:1265-1271.
15. Zappert J. Ueber das Vorkommen der Eosinophilen Zellen in menschlichen Blute. *Z Klin Med* 1893;23:227-308.
16. Gil H y col. Value of eosinopenia in inflammatory disorders: an "old" marker revisited. *Rev Med Interne* 2003;24:431-435.
17. Abidi K y col. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Critical Care* 2008;12:R59.