Neiva, 30 de enero de 2018

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Jesús Enrique Núñez Renza, con C.C. No. 83040377

Álvaro Eduardo Mondragón Cardona, con C.C. No. 1088271868

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado o

Titulado: Molécula de adhesión endotelial (Endocan) como marcador de severidad de sepsis en pacientes del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo.

Presentado y aprobado en el año 2018 como requisito para optar al título de Médico Internista;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

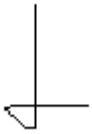
- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.

- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.

- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

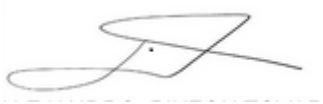
De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores” , los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:



FIRMA: Jesús Enrique Núñez Renza

EL AUTOR/ESTUDIANTE:



FIRMA: Álvaro Eduardo Mondragón Cardona

Vigilada Mineducación
La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Molécula de adhesión endotelial (Endocan) como marcador de severidad de sepsis en pacientes del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo.

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Mondragón Cardona	Álvaro Eduardo
Nuñez Renza	Jesús Enrique

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Pinzón Tovar	Alejandro

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Médicos Internista

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Medicina Interna

CIUDAD: Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2018 **NÚMERO DE PÁGINAS: 85**

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una **X**)**:**

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general___ Grabados___
Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___ Retratos___ Sin ilustraciones___
Tablas o Cuadros__

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN *(En caso de ser LAUREADAS o Meritoria)*:

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español	**Inglés**
1. Sepsis	Sepsis
2. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.	Systemic inflammatory response síndrome**.**
3. Endotelio	**E**ndothelium
4. Infección.	Infection
5. Diagnóstico	Diagnosis

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Los problemas relacionados con sepsis, han sido y continuarán siendo de gran importancia en salud pública. La resistencia bacteriana, el aumento en la incidencia de infección por VIH, la mayor realización de quimioterapia contra patologías oncológicas, trasplantes de diferentes órganos, mayor desarrollo de procedimiento invasivos, y el creciente uso de medicamentos inmunosupresores, son factores identificados con el incremento en la presentación de casos de sepsis. En la intensa búsqueda por encontrar marcadores que tempranamente puedan predecir el desenlace de los pacientes sépticos, diferentes biomarcadores han sido desarrollados, mostrando sus perfiles de utilidad en ciertos escenarios específicos.

Recientemente, el endotelio se ha posicionado como el órgano inicial y principalmente afectado por diferentes procesos inflamatorios marcadores relacionados con la interacción celular con el endotelio como las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y los productos de células endoteliales como

las moléculas de adhesión celular vascular solubles, analizados en diferentes contextos como marcadores de disfunción endotelial tempranos y por tal predictores de desenlace en sepsis.

El Endocan es una de las moléculas que ha demostrado hasta el momento un papel interesante como marcador temprano de disfunción endotelial. Es un PG derivado del endotelio. Los recientes avances en la investigación de biomarcadores han descubierto sus nuevas implicaciones en la salud y la enfermedad, no sólo en la detección temprana del cáncer, sino también en el seguimiento y pronóstico de patologías como cáncer, sepsis, procesos inflamatorios y trastornos pulmonares agudos. Las distintas vías de señalización de Endocan podría ofrecer en un futuro un blanco terapéutico en la terapia antiangiogénica y en la definición pronostica de los pacientes sépticos.

Por lo tanto se pretende realizar un estudio de cohorte con el objetivo de determinar la utilidad de la molécula de adhesión endotelial (Endocan), como marcador de sepsis en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva- Huila, en el año 2017.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

The problems related to sepsis have been and will continue to be of great importance in public health. The bacterial resistance, the increase in the incidence of HIV infection, the greater performance of chemotherapy against oncological pathologies, transplants of different organs, greater development of invasive procedures, and the increasing use of immunosuppressive drugs, are factors identified with the increase in the presentation of cases of sepsis. In the intense search to find markers that early predict the outcome of septic patients, different biomarkers have been developed, showing their useful profiles in certain specific scenarios.

Recently, the endothelium has been positioned as the initial organ and mainly affected by different inflammatory processes markers related to cell interaction with the endothelium such as intercellular adhesion molecules (ICAM-1) and endothelial cell products such as cell adhesion molecules vascular soluble, analyzed in different contexts as markers of early endothelial dysfunction and by such predictors of outcome in sepsis.

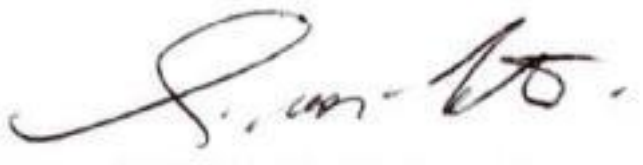
Endocan is one of the molecules that has shown an interesting role as an early marker of endothelial dysfunction. It is a PG derived from the endothelium. Recent advances in biomarker research have uncovered its new implications for health and disease, not only in the early detection of cancer, but also in the monitoring and prognosis of pathologies such as cancer, sepsis, inflammatory processes

and acute lung disorders. The different signaling pathways of Endocan could offer in the future a therapeutic target in antiangiogenic therapy and in the prediction definition of septic patients.

Therefore, we intend to conduct a cohort study with the objective of determining the usefulness of the endothelial adhesion molecule (Endocan), as a marker of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome at the Hernando Moncaleano Perdomo hospital in the city of Neiva-Huila, in the year 2017.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: Giovani Lastra

Firma: 

MOLECULA DE ADHESIÓN ENDOTELIAL (ENDOCAN) COMO MARCADOR DE SEVERIDAD DE SEPSIS EN PACIENTES DEL HOSPITAL HERNANDO MONCALEANO PERDOMO. NEIVA HUILA

ALVARO EDUARDO MONDRAGÓN CARDONA
JESUS ENRIQUE NUÑEZ RENZA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
NEIVA - HUILA
2018

MOLECULA DE ADHESIÓN ENDOTELIAL (ENDOCAN) COMO MARCADOR DE SEVERIDAD DE SEPSIS EN PACIENTES DEL HOSPITAL HERNANDO MONCALENAO PERDOMO. NEIVA HUILA

GRUPO DE INVESTIGACIÓN: MI-DPNEUROPSY

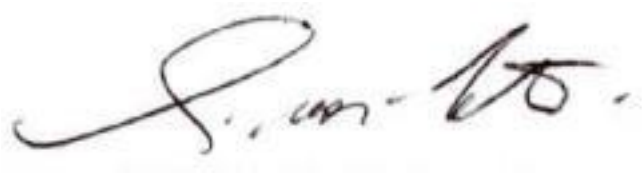
ALVARO EDUARDO MONDRAGÓN CARDONA
JESUS ENRIQUE NUÑEZ RENZA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Especialista en Medicina Interna

Asesor
ALEJANDRO PINZÓN TOVAR
Médico especialista en Medicina Interna y Endocrinología

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
NEIVA - HUILA
2018

Nota de aceptación:



Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Enero de 2018.

DEDICATORIA

A nuestros padres por el acompañamiento permanente.
A nuestros compañeros y amigos.
A los pacientes nuestra gratitud.

Álvaro Eduardo
Jesús Enrique

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva y a su personal administrativo y asistencial, por el apoyo en los diferentes procesos de desarrollo de este trabajo.

Al laboratorio clínico del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva y a la Doctora. Alicia Cortés, por su apoyo logístico en los diferentes procesos de desarrollo de este trabajo.

Al Center for Microbial and Immunity Research de la Universidad de British Columbia, por la financiación de las pruebas de laboratorio para la realización de este trabajo.

A los doctores Carlos Eduardo Jiménez Canizales y Jesús David Falla, por el apoyo en análisis estadístico y ajuste de resultados de este trabajo.

A todos, Mil Gracias…

CONTENIDO

		Pág.
INTRODUCCION		19
1.	ANTECEDENTES	20
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
3.	JUSTIFICACIÓN	24
4.	OBJETIVOS	25
4.1	OBJETIVO GENERAL	25
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
5.	MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE	26
6.	MATERIALES Y MÉTODOS	35
6.1	TIPO DE ESTUDIO	35
6.2	POBLACIÓN DE ESTUDIO	35
6.3	CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	35
6.4	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	35
6.5	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	36
6.6	AREA DEL ESTUDIO	36
6.7	TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LOS DATOS	36

6.8	PROCEDIMIENTOS	37
6.9	INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	38
6.10	PRUEBA PILOTO	38
6.11	CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN	38
6.12	FUENTE DE INFORMACIÓN	38
6.13	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	38
6.13.1	Descriptiva	39
6.13.2	Estadística analítica bivariante	39
7.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	40
8.	RESULTADOS	41
9.	DISCUSIÓN	77
10.	CONCLUSIONES	81
11.	RECOMENDACIONES	82
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83

LISTA DE TABLAS

Pág.

Tabla 1 Medidas de tendencia central y de dispersión para la edad de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017 41

Tabla 2 Perfil sociodemográfico de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017 41

Tabla 3 Medidas de tendencia central y de dispersión para el perfil clínico y microbiológico de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017 43

Tabla 4 Frecuencia de distribución para la fuente de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2016 45

Tabla 5 Distribución de frecuencias para el puntaje QSOFA de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017 47

Tabla 6 Distribución de frecuencias para el lactato de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017 48

Tabla 7 Distribución de frecuencias para el puntaje SOFA de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017 48

Tabla 8 Distribución de frecuencia para los tipos de germen de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017 50

Tabla 9 Coeficiente de correlación Rho Spearman y valor de significancia para la relación entre la edad y los niveles de ENDOCAN de los pacientes con diagnóstico síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017 52

Pág.

Tabla 10	Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de ENDOCAN según género y valor de significancia de la prueba U de Mann Whitney de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	52
Tabla 11	Distribución de frecuencia para el puntaje SIRS según la fuente y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	53
Tabla 12	Distribución de frecuencia para el puntaje QSOFA según la fuente y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	54
Tabla 13	Distribución de frecuencia para del lactato según la fuente y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	55
Tabla 14	Distribución de frecuencia para procalcitonina positiva según la fuente y valor de significancia de la prueba Chi^2 de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	55
Tabla 15	Distribución de frecuencia para PCR positiva según la fuente y valor de significancia de la prueba Chi2 de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	56
Tabla 16	Distribución de frecuencia para el puntaje SOFA según la fuente y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	57
Tabla 17	Distribución de frecuencia para el lactato según el puntaje SIRS y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	57

Pág.

Tabla 18	Distribución de frecuencia para la PTC positiva según el puntaje SIRS y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	58
Tabla 19	Distribución de frecuencia para la PCR positiva según el puntaje SIRS y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	58
Tabla 20	Distribución de frecuencia para el Endocan según el puntaje SIRS y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	58
Tabla 21	Distribución de frecuencia para el puntaje SOFA según la presencia de SIRS y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	59
Tabla 22	Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de ENDOCAN según puntaje SIRS y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	60
Tabla 23	Distribución de frecuencia para el lactato según el puntaje QSOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	60
Tabla 24	Distribución de frecuencia para la PTC positiva según el puntaje QSOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	61

Pág.

Tabla 25	Distribución de frecuencia para la PCR positiva según el puntaje QSOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	61
Tabla 26	Distribución de frecuencia para el ENDOCAN positivo según el puntaje QSOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	62
Tabla 27	Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de ENDOCAN según puntaje QSOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	62
Tabla 28	Distribución de frecuencia para el puntaje SIRS según el puntaje SOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	63
Tabla 29	Distribución de frecuencia para el Lactato según el puntaje SOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	64
Tabla 30	Distribución de frecuencia para el PTC positiva según el puntaje SOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	65
Tabla 31	Distribución de frecuencia para la PCR positiva según el puntaje SOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	66

Pág.

Tabla 32	Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de ENDOCAN según puntaje SOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	67
Tabla 33	Medidas de tendencia central y de dispersión de la estancia hospitalaria según puntaje SIRIS y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	67
Tabla 34	Medidas de tendencia central y de dispersión de la estancia hospitalaria según puntaje QSOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	68
Tabla 35	Medidas de tendencia central y de dispersión de la estancia hospitalaria según lactato y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	68
Tabla 36	Medidas de tendencia central y de dispersión de la estancia hospitalaria según PTC positiva y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con de diagnóstico síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	69
Tabla 37	Medidas de tendencia central y de dispersión de la estancia hospitalaria según PCR positiva y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	69
Tabla 38	Medidas de tendencia central y de dispersión de la estancia hospitalaria según puntaje SOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	70

Pág.

Tabla 39	Medidas de tendencia central y de dispersión de la estancia hospitalaria según el ENDOCAN positivo y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	70
Tabla 40	Coeficiente de correlación Rho Spearman y valor de significancia para la relación entre la estancia hospitalaria y los niveles de ENDOCAN de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	71
Tabla 41	Distribución de frecuencia para mortalidad según el puntaje SIRS y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	72
Tabla 42	Distribución de frecuencia para mortalidad según el puntaje QSOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	72
Tabla 43	Distribución de frecuencia para la mortalidad según el lactato y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	73
Tabla 44	Distribución de frecuencia para mortalidad según la PTC positiva y valor de significancia de la prueba Chi2 de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	73
Tabla 45	Distribución de frecuencia para mortalidad según la PCR positiva y valor de significancia de la prueba exacta de Fisher de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	74

Pág.

Tabla 46	Distribución de frecuencia para mortalidad según el puntaje SOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	74
Tabla 47	Distribución de frecuencia para mortalidad según ENDOCAN y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	75
Tabla 48	Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de ENDOCAN según mortalidad y valor de significancia de la prueba U de Mann Whitney de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	75

LISTA DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1	Diagrama de caja y bigotes para los niveles de ENDOCAN de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	44
Figura 2	Diagrama de caja y bigotes para la estancia hospitalaria de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	44
Figura 3	Niveles de ENDOCAN en relación con mortalidad de los pacientes con diagnóstico síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	76

LISTA DE GRAFICAS

		Pág.
Grafica 1	Distribución de frecuencias para el perfil clínico de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	46
Grafica 2	Distribución de frecuencias para el puntaje SIRS de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	47
Grafica 3	Distribución de frecuencias para hiperlactatemia, Procalcitonina y PCR positivas de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	49
Grafica 4	Diagrama sectorial para el ENDOCAN positivo de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	49
Grafica 5	Diagrama sectorial para la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	50
Grafica 6	Distribución de frecuencia para los tipos de germen según la fuente de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	51
Grafica 7	Niveles de ENDOCAN y tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017	71

RESUMEN

Los problemas relacionados con sepsis, han sido y continuarán siendo de gran importancia en salud pública. La resistencia bacteriana, el aumento en la incidencia de infección por VIH, la mayor realización de quimioterapia contra patologías oncológicas, trasplantes de diferentes órganos, mayor desarrollo de procedimiento invasivos, y el creciente uso de medicamentos inmunosupresores, son factores identificados con el incremento en la presentación de casos de sepsis. En la intensa búsqueda por encontrar marcadores que tempranamente puedan predecir el desenlace de los pacientes sépticos, diferentes biomarcadores han sido desarrollados, mostrando sus perfiles de utilidad en ciertos escenarios específicos.

Recientemente, el endotelio se ha posicionado como el órgano inicial y principalmente afectado por diferentes procesos inflamatorios marcadores relacionados con la interacción celular con el endotelio como las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y los productos de células endoteliales como las moléculas de adhesión celular vascular solubles, analizados en diferentes contextos como marcadores de disfunción endotelial tempranos y por tal predictores de desenlace en sepsis.

El Endocan es una de las moléculas que ha demostrado hasta el momento un papel interesante como marcador temprano de disfunción endotelial. Es un PG derivado del endotelio. Los recientes avances en la investigación de biomarcadores han descubierto sus nuevas implicaciones en la salud y la enfermedad, no sólo en la detección temprana del cáncer, sino también en el seguimiento y pronóstico de patologías como cáncer, sepsis, procesos inflamatorios y trastornos pulmonares agudos. Las distintas vías de señalización de Endocan podría ofrecer en un futuro un blanco terapéutico en la terapia antiangiogénica y en la definición pronostica de los pacientes sépticos.

Por lo tanto se pretende realizar un estudio de cohorte con el objetivo de determinar la utilidad de la molécula de adhesión endotelial (Endocan), como marcador de sepsis en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva-Huila, en el año 2017.

Palabras claves (DeCS): Sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, endotelio, infección, diagnóstico, Colombia.

SUMMARY

The problems related to sepsis have been and will continue to be of great importance in public health. The bacterial resistance, the increase in the incidence of HIV infection, the greater performance of chemotherapy against oncological pathologies, transplants of different organs, greater development of invasive procedures, and the increasing use of immunosuppressive drugs, are factors identified with the increase in the presentation of cases of sepsis. In the intense search to find markers that early predict the outcome of septic patients, different biomarkers have been developed, showing their useful profiles in certain specific scenarios.

Recently, the endothelium has been positioned as the initial organ and mainly affected by different inflammatory processes markers related to cell interaction with the endothelium such as intercellular adhesion molecules (ICAM-1) and endothelial cell products such as cell adhesion molecules vascular soluble, analyzed in different contexts as markers of early endothelial dysfunction and by such predictors of outcome in sepsis.

Endocan is one of the molecules that has shown an interesting role as an early marker of endothelial dysfunction. It is a PG derived from the endothelium. Recent advances in biomarker research have uncovered its new implications for health and disease, not only in the early detection of cancer, but also in the monitoring and prognosis of pathologies such as cancer, sepsis, inflammatory processes and acute lung disorders. The different signaling pathways of Endocan could offer in the future a therapeutic target in antiangiogenic therapy and in the prediction definition of septic patients.

Therefore, we intend to conduct a cohort study with the objective of determining the usefulness of the endothelial adhesion molecule (Endocan), as a marker of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome at the Hernando Moncaleano Perdomo hospital in the city of Neiva- Huila, in the year 2017.

Key words (DeCS): sepsis, systemic inflammatory response syndrome, endothelium, infection, diagnosis, Colombia.

INTRODUCCIÓN

Los problemas relacionados con sepsis, han sido y continuarán siendo de gran importancia en salud pública[1]. La resistencia bacteriana, el aumento en la incidencia de infección por VIH[2], la mayor realización de quimioterapia contra patologías oncológicas, los trasplantes de diferentes órganos[3], el mayor desarrollo de procedimientos invasivos, y el creciente uso de medicamentos inmunosupresores[4], son factores identificados con el incremento de la presentación de casos de sepsis[5].

En la intensa búsqueda por encontrar información en torno a marcadores que tempranamente puedan predecir el desenlace de los pacientes sépticos o determina su causa de muerte[6], diferentes biomarcadores han sido desarrollados, mostrando sus perfiles de utilidad en ciertos escenarios específicos.[7]

El endotelio se ha posicionado como el órgano inicial y principalmente afectado por diferentes procesos inflamatorios, entre los cuales se han descrito enfermedades crónicas como hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, procesos oncológicos e infecciones[8-12].Por lo cual, se han postulado marcadores relacionados con la interacción celular y el endotelio, como las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y los productos de células endoteliales como las moléculas de adhesión celular vascular solubles, analizados en diferentes contextos como marcadores de disfunción endotelial tempranos y por tal, predictores de desenlace en sepsis[13-15].

1. ANTECEDENTES

El Endocan es una de las moléculas que ha demostrado hasta el momento un papel interesante como marcador temprano de disfunción endotelial[16]; es un PG derivado del endotelio[17]. Los recientes avances en la investigación de biomarcadores han descubierto sus nuevas implicaciones en la salud y la enfermedad, no sólo en la detección temprana del cáncer[18], sino también en el seguimiento y pronóstico de patologías como cáncer[19], sepsis[20], procesos inflamatorios[21,22] y trastornos pulmonares agudos[23].

La evidencia reciente, sugiere que la expresión de Endocan está asociada con la neovascularización de tumores, y procesos de remodelación de la pared arterial[24-26]. La propiedad mitógena de Endocan se ha descrito en varios estudios[27]; factores pro-angiogénicos (factor vascular EGF [VEGF] y factor de crecimiento de fibroblastos-2 [FGF-2]), que son estimulados por el Endocan, también se encuentran regulados en diversos grupos de tumores malignos[28-30]; Endocan ha demostrado potenciar el efecto mitógeno de VEGF en las células endoteliales y hepatocitos en estudios in vitro. Es evidente a partir de estos estudios, que Endocan en asociación con otros mediadores, promueve la proliferación celular y por lo tanto pueden tener un papel vital en la reparación de heridas y la progresión tumoral[31].

Ahora bien, en lo que respecta a la literatura de Endocan-Sepsis, se encontró un aproximado de 26 artículos que establecen la relación entre este biomarcador y la entidad, teniendo en cuenta la revisión de bases de datos como Pubmed. A continuación citamos algunos de ellos:

Un estudio realizado por *D. Pauly, S. Hamed, M. Behnes et al.,* en el que se incluyeron 150 pacientes hospitalizados en UCI con sospecha de sepsis, en los que se midieron Endocan, procalcitonina, e interleucina (IL)-6 en los días 1, 3 y 8, haciendo seguimiento de su causa de mortalidad hasta 30 días y 6 meses después. Durante el mismo encontraron que los niveles de Endocan se correlacionaban con el score APACHE II, SOFA, SAPS II ($p<0.006$), siendo mayor en aquellos pacientes con sepsis severa, que en aquellos con SIRS o sepsis ($P=0.0006$) en los días 1, 3 y 8. Además, los niveles de Endocan, fueron significativamente asociados con la mortalidad a los 30 días y 6 meses comparada con aquellos con niveles más bajos.[34].

Del mismo modo, el estudio realizado por *M. Saldir, T. Tunc* et al., en el que incluyeron 50 neonatos: 20 no-sépticos y 30 sépticos, a los que se les hizo

medición de los niveles de Endocan, interleucina-6 (IL-6), sTREM-1, y el índice inmaduros/total neutrófilos (I/T ratio). Estos fueron significativamente más altos en neonatos sépticos que en los no sépticos; con preferencia en la identificación temprana de neonatos sépticos[35].

De igual manera, un estudio realizado por *Mihajlovic DM, Lendak DF et al.,* en el que se tomaron 60 pacientes de UCI con diagnóstico de sepsis severa y falla multiorgánica, y se les midieron niveles de Endocan, Procalcitonina, Proteína C reactiva, tiempos de protrombina y tiempo parcial de protrombina. Además les fue aplicada las escalas APACHEII, SOFA. Se encontraron altos niveles de Endocan en los pacientes con sepsis que evolucionaron a falla orgánica, pacientes con falla multiorgánica y los que no sobrevivieron.[36]

El estudio realizado por *A. Loakeimidou, E. Pagalou, et al.,* en el que se incluyeron 175 pacientes con diagnóstico de sepsis en 10 unidades de cuidados intensivos durante el periodo de enero 2013 hasta diciembre 2014, con el fin de estudiar los cambios en los niveles séricos de péptidos y citoquinas hasta la mejoría, empeoramiento o la progresión en disfunción orgánica. Se midieron concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), interleucina (IL) -6, IL-8, IL-10, interferón-gamma (IFNγ), Endocan y angiopoyetina-2. Los únicos parámetros que se incrementaron significativamente al empeorar los pacientes con sepsis fueron Endocan y Ang-2; Endocan disminuyó significativamente entre los pacientes que mejoraron. Cuando se realizaron comparaciones entre las mediciones basales y de seguimiento en los subgrupos de pacientes que desarrollaron disfunciones orgánicas nuevas, se encontró que los únicos parámetros que cambiaban significativamente eran Endocan y Ang-2.[37]

Un estudio realizado por *A. Scherpereel, F. Depontieu et al.,* se midió en pacientes sépticos los niveles sanguíneos de Endocan, con el fin de determinar si podría utilizarse como marcador diagnóstico y pronóstico en la sepsis en la unidad de cuidados intensivos. En el estudio se incluyeron todos los pacientes ingresados en la UCI durante un período de 6 meses con evidencia clínica de sepsis grave o shock séptico. Los niveles séricos de Endocan en 63 pacientes ingresados en la UCI con sepsis fueron significativamente elevados en comparación con 20 donantes sanos y 7 pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Los niveles de Endocan fueron mayores en pacientes con shock séptico que en los pacientes con sepsis grave o sepsis.[38]

Otro estudio realizado por *N. De Freitas Caires, B Legendre, et al.,* en el que se midieron los niveles séricos del fragmento p14 de Endocan en 55 pacientes sépticos graves, obteniéndose un aumento de los niveles séricos en 20 de los 55

pacientes. No se encontraron correlaciones entre p14 y los niveles séricos de Endocan en pacientes sépticos graves. Tomados en conjunto, el fragmento p14 Endocan representan un nuevo biomarcador interesante que podría participar en la patogénesis de la sepsis.[39]

Así mismo, el estudio realizado por *C. Palmiere, M. Augsburger, et al*., en el que se investigaron Endocan, Procalcitonina y Proteína C-reactiva en suero postmortem a partir de sangre femoral en una serie de muertes relacionadas con sepsis y los individuos de control que se sometieron a investigaciones médico-legales; también se midió en líquido pericárdico. Dos grupos de estudio se formaron prospectivamente, un grupo de muertes relacionadas con la sepsis, integrado por 16 casos de autopsia forense con diagnóstico clínico documentado de sepsis in vivo y un grupo de control con 16 casos de autopsia forense con diversas causas no infecciosas de muerte. Las concentraciones séricas de Endocan, fueron significativamente mayores en el grupo de sepsis, con valores que oscilaron entre 0.519 ng / ml y 6.756 ng / ml. En el grupo de control, los niveles de Endocan fueron indetectables en 11 de 16 casos. Los resultados del análisis de los datos revelaron concentraciones endocánicas similares en el líquido pericárdico de ambos grupos estudiados. Se concluyó que Endocan puede considerarse un parámetro biológico adecuado para la detección de muertes relacionadas con la sepsis en la rutina de patología forense.[40]

En Colombia, ha sido publicado hasta la fecha un solo documento relacionado con Endocan, cuyo objetivo era analizar la expresión y los efectos de Endocan en la proliferación, migración y expresión de citoquinas, en pacientes con cáncer de próstata, siendo positivos sus resultados[41]. Las ciudades que más publicaciones han realizado son Bogotá, Medellín y Cali respectivamente; en Neiva solo se han publicado dos artículos de sepsis, estudios de Endocan no se han publicado[33]. El último estudio realizado data de 2008, realizado en 4 ciudades de Colombia, donde se tomaron 6 meses en los que se reportaron 826 de casos de sepsis; otro estudio reporta una mortalidad en Colombia de 33.6% a 56%[43].

Las distintas vías de señalización de Endocan, podrían en definitiva, ofrecer en un futuro un blanco terapéutico en la manejo antiangiogénica y en la definición pronostica de los pacientes sépticos.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones bacterianas son un importante motivo de hospitalización en nuestro medio [90]. La mortalidad por el retraso en el tratamiento de los paciente que desarrollan sepsis continua siendo un importante problema de salud pública [91]. Los criterios diagnósticos de sepsis a partir de la presencia de signos y hallazgos de laboratorio de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica carecen de especificidad, y en muchos casos existe un sobre uso de antibióticos [92]. Por lo cual se hace necesario evaluar la utilidad de marcadores tempranos de sepsis e identificar su utilidad en nuestro medio, en términos de capacidad diagnostica y determinación de complicaciones y mortalidad. Por lo cual se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es la utilidad de la molécula de adhesión endotelial (Endocan), como marcador severidad de sepsis en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva- Huila, en el año 2016 ?.

Población: pacientes que ingresan al servicio de urgencias del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva con Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sospecha de infección bacteriana.

Intervención: medición de variables clínicas, paraclínicas y niveles de Endocan.

Comparación: resultado final, diagnostico final de sepsis y niveles de Endocan.

Outcomes (resultado): impacto de niveles de Endocan, diagnostico final de sepsis y desenlaces medibles.

Tiempo: seguimiento de la cohorte tiempo inicial: ingreso al servicio de urgencias y diagnóstico. Tiempo final: egreso hospitalario o muerte del paciente.

3. JUSTIFICACIÓN

Como se ha expuesto a lo largo de la revisión literaria; la creciente problemática en salud pública referente a las infecciones bacterianas como un importante motivo de hospitalización en nuestro medio[46] y el sobre uso de antibióticos que favorecen la resistencia bacteriana[47], han constituido sin lugar a duda factores predisponentes al desarrollo de sepsis. Su prevalencia a nivel mundial se encuentra estimada en 18 millones de personas, Colombia por su parte, presenta una elevada morbimortalidad comprendida entre el 33 y 53%[43], lo que evidencia el gran impacto de esta entidad en el ámbito hospitalario.

Se insiste en la falta de especificidad de los criterios diagnósticos de sepsis a partir de la presencia de signos y hallazgos de laboratorio de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, dificultan su sospecha clínica y en ese orden de ideas, el inicio de su manejo; se estima que por cada hora de retraso en la instauración de la terapia antibiótica, hay un descenso del 20% en la supervivencia. Esto justifica la necesidad de investigar en torno a métodos diagnósticos de naturaleza distinta que compense dicha falencia.

Ahora bien, el alto costo del manejo de sepsis con cifras que superan los 50 billones de pesos[44] y el desfavorable pronóstico de los pacientes, se suman a la inminente preocupación de las instituciones que ofrecen servicios de salud como el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP) y todo su personal administrativo y asistencial, así como la responsabilidad de formación continua en que debe participar activamente la Universidad Surcolombiana y el postgrado de medicina interna.

Según lo expuesto, se hace necesario evaluar la utilidad de marcadores tempranos de sepsis e identificar su utilidad en nuestro medio, en términos de capacidad diagnostica y determinación de complicaciones y mortalidad. Por ende, resulta indispensable la realización de estudios como el nuestro, alrededor de biomarcadores como Endocan, que aporten evidencia concerniente a su utilidad, constituyendo de esta forma un hito dentro de la práctica clínica, al permitir la identificación oportuna de casos y con ello un abordaje que garantice su evolución satisfactoria.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la utilidad de la molécula de adhesión endotelial (Endocan), como marcador de severidad de sepsis en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva- Huila, en el año 2016.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del hospital Hernando Moncaleano Perdomo.

Identificar el perfil clínico y microbiológico de los pacientes con diagnóstico síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del hospital Hernando Moncaleano Perdomo.

Correlacionar los niveles de molécula de adhesión endotelial (Endocan), con la afección y disfunción orgánica de los pacientes con diagnóstico síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del hospital Hernando Moncaleano Perdomo.

Asociar los niveles de molécula de adhesión endotelial (Endocan), con el comportamiento de reactantes de fase aguda y marcadores de infección e inflamación de los pacientes con diagnóstico síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del hospital Hernando Moncaleano Perdomo.

Identificar el desenlace en términos de estancia hospitalaria y mortalidad de los pacientes con diagnóstico síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del hospital Hernando Moncaleano Perdomo y su relación con los niveles de molécula de adhesión endotelial (Endocan).

5. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

La sepsis es un importante problema de salud pública [45]. Desde épocas hipocráticas (460-370 a.c), se definió que los tejidos vivos se dividían por dos tipos de procesos: la pepsis, proceso saludable, el cual hacía referencia a la digestión de alimentos, y la sepsis, proceso no saludable, en el cual la descomposición de la carne podrida generaba olores desagradables. Por otra parte desde Galeno de Pergamo (129-216 a.c), datan las primeras descripciones con respecto a las manifestaciones clínicas de la inflamación, mencionándose como elementos de la misma la presencia de: rubor, calor, dolor y tumor, siendo hasta las descripciones de Celso cuando se reconoce como un proceso continuo el cual termina en perdida de la función [46].

En las épocas mencionadas, diferentes explicaciones eran atribuidas al hecho de desarrollo de inflamación con su evolución a perdida de la función de tejidos y órganos relacionados con lo descrito desde sus orígenes como sepsis, no siendo hasta las descripciones de Koch, Lister y Pasteur quienes a partir de la teoría microbiológica empiezan a desarrollar explicaciones relacionadas con etología bacteriana como las causantes de infección. Generando a su vez relaciones entre los procesos de inflamación y perdida de la función a causa de fenómenos "sépticos" con la presencia de microorganismos infecciosos y vislumbrando las primeras estrategias terapéuticas [47].

Por mucho tiempo, dichos conceptos perduraron, reconociéndose a la infección por microorganismos exógenos como "males que sufren los humanos", y que dicho "sufrimiento" estaba determinado por los cambios agudos y potencialmente mortales que dicha interacción generen en el huésped [47].

Fue solo hasta finales del siglo XX, apalancado por el conocimiento del sistema inmunológico innato y adquirido, cuando se empezaron a describir a profundidad los mecanismos celulares de las interacciones entre los microorganismos y el huésped, empezando a entender que dicha interacción desencadenaba respuestas inflamatorias celulares con la consecuente liberación de mediadores inflamatorios y daño de tejidos y órganos por dos mecanismos: el propio daño mediado por los agentes infecciosos y el generado por los mediadores inflamatorios [46,47].

Los problemas relacionados con sepsis, han sido y continuarán siendo de gran importancia en salud pública. En 1995 se analizaron a partir de los registros de hospitales de referencia en estados unidos, las incidencias comparativas de sepsis

severa (300 casos por 100.000 habitantes), con patologías de aparente mayor interés en el contexto de pacientes institucionalizados: insuficiencia cardiaca congestiva (210 casos por 100.000 habitantes), cáncer de mama (70 casos por 100.000 habitantes), cáncer de colon (45 casos por 100.000 habitantes) y VIH-SIDA (20 casos por 100.000 habitantes), mostrándose además en este registro la sepsis como causa de 210.000 muertes por año superando incluso la mortalidad por infarto agudo de miocardio. Siendo responsable de 17 mil millones de dólares anuales derivados del costo de atención en estados unidos y proyectándose como un problema creciente con una estimación de crecimiento de 1,5% anual, esperando para el año 2020 cerca de 1.110.000 casos por año [47,48].

La creciente resistencia bacteriana, el aumento en la incidencia de infección por VIH, la mayor realización de quimioterapia contra patologías oncológicas, trasplantes de diferentes órganos, mayor desarrollo de procedimiento invasivos, y el creciente uso de medicamentos inmunosupresores, son factores identificados con el incremento de en la presentación de casos de sepsis, por lo cual es claro que se trata de un problema creciente y de gran importancia [49].

En Colombia, existen relativamente escasos estudios epidemiológicos que describan el comportamiento de la sepsis, tal vez hasta la fecha el más importante es el desarrollado por el grupo EPISEPSIS, en el cual de manera multicéntrica se incluyeron 11 hospitales de 4 ciudades diferentes, donde se identificaron para un periodo de seis meses un total de 2681 pacientes de los cuales 69% tuvieron sepsis adquirida en la comunidad y 31% nosocomial. Y fueron definidos como sepsis severa el 62% de los casos, desarrollándose en la unidad de cuidados intensivos el 16% de los mismos [49,50].

Dado que el desarrollo de sepsis depende de la respuesta sistémica a la infección, y dicha respuesta está determinada por las características de cada paciente, los sitios de afección, los microorganismos implicados, la sepsis debe considerarse dentro de un amplio espectro de posibilidades y manifestaciones clínicas y paraclínicas de enfermedad. Por lo cual ya se reconoce que no existe ningún signo, síntoma o análisis para clínico que logre determinar con alta sensibilidad y especificidad la presencia de sepsis [45].

Motivados por lo anterior, desde el año 2001 la International Society of Critical Care Medicine, determinó diferentes definiciones que deben ser tenidas en cuenta para entender el marco definitorio de un paciente séptico [51]:

Infección: proceso patológico causado por la invasión de tejidos normalmente estériles, fluidos o cavidades corporales por microorganismos patógenos o potencialmente patógenos.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): Inflamación sistémica acompañada de disfunción de órganos. Se requieren dos o más criterios:

Taquicardia mayor a 90 latidos por minuto

Taquipnea mayor a 20 rpm ó PCO2 arterial menor de 32 mmHg a nivel del mar

Hiponatremia o hipertermia menos de 36 o más de 38.3 C

Leucocitosis o leucopenia más de 12.000 o menos de 4000 ó más de 10% banda

Sepsis: respuesta sistémica a la infección. Definida por la presencia de variables clínicas, hematológicas, bioquímicas e inmunológicas asociadas a una infección.

Sepsis grave: sepsis complicada con alguna disfunción de órganos.

Tradicionalmente siendo el SRIS el primer paso para determinar pacientes con riesgo de sepsis y en quienes se deben emprender estrategias tempranas para su identificación y manejo, es desalentador encontrar que la presencia de SRIS no es igual a infección, y que existen diferentes entidades no infecciosas que pueden desarrollar los criterios definitorios de SRIS, como daño tisular, enfermedad cardiovascular, pancreatitis entre otros, y encontrándose en instituciones de excelente nivel un rendimiento máximo de 45% para positividad de hemocultivos en paciente con SRIS, y dichos criterios ha demostrado baja sensibilidad final considerando como desenlace la presencia de sepsis, como se ha evidenciado en diferentes estudios, como el recientemente publicado por *Kaukonen y cols.* en el cual 13,278 pacientes con SRIS terminaron siendo negativos para sepsis ($p<0.001$) (52). Por lo cual hasta la fecha continua siendo un reto poder identificar de forma más certera los pacientes con alto riesgo de desarrollar sepsis [53].

La evolución final de la sepsis, en ocasiones independiente del manejo, es el desarrollo de choque séptico, el cual está definido como: el estado de falla circulatoria aguda, caracterizado por hipotensión arterial a pesar de adecuada reanimación con líquidos intravenosos, lo que hace necesario la terapia con vasopresores. La hipotensión PAS < 90mmHg o reducción de más de 40mmHg de la presión basal, asociada con signos de alteración de la perfusión tisular: oliguria, alteración del estado mental, alteración de la perfusión cutánea, *o la evidenciación de hiperlactatemia como marcador de hipoperfusión tisular* [54].

Siendo el choque séptico, el responsable final de la alta mortalidad relacionada con la presencia de sepsis, es importante además de la identificación temprana de los pacientes con riesgo de sepsis, identificar de estos cuales están más predispuestos a desarrollas disfunción orgánica y el consecuente choque séptico. Para lo cual se han desarrollado diferentes escalas como la Sequential Organ Failure (SOFA) y el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) (52-56), los cuales han demostrado ser buenos predictores de disfunción orgánica múltiple y de mortalidad en 48 horas, pero que al ser analizados implican que el paciente este en un punto evolutivo de su cuadro séptico relativamente avanzado, pudiendo no ser adecuados como predictores tempranos.

En la intensa búsqueda por encontrar marcadores que tempranamente puedan predecir el desenlace de los pacientes sépticos, diferentes biomarcadores han sido desarrollados, mostrando sus perfiles de utilidad en ciertos escenarios específicos. Conteo de leucocitos, antígeno CD11b de diferenciación celular, marcadores celulares como CD63, CD64, CD66b, factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas 1b, 6, 8, 10, y 18, factor inhibidor de la migración de macrófagos, proteína de alta movilidad 1, receptor de disparo soluble de células mieloides, productos de los leucocitos como L-selectina y P-selectina, los reactantes de fase aguda (ferritina, proteína c reactiva, procalcitonina), las alteraciones en pruebas de coagulación y los productos microbianos, entre otros, han sido empleados en el escenario de los pacientes con SRIS buscando definir sepsis tempranamente y predecir disfunción orgánica y mortalidad, considerando que le inicio de terapias intensivas de manera temprana impactan de manera positiva en la disminución de la mortalidad (57-58).

Recientemente, el endotelio se ha posicionado como el órgano inicial y principalmente afectado por diferentes procesos inflamatorios, entre los cuales se han descrito enfermedades crónicas como hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, procesos oncológicos e infecciones. Por lo cual se han postulado marcadores relacionados con la interacción celular con el endotelio como las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y los productos de células endoteliales como las moléculas de adhesión celular vascular solubles, analizados en diferentes contextos como marcadores de disfunción endotelial tempranos y por tal predictores de desenlace en sepsis (59-62). El Endocan es una de las moléculas que ha demostrado hasta el momento un papel interesante como marcador temprano de disfunción endotelial (59).
En 1996, *Lassalle et al.*, identificaron una nueva molécula específica de la célula endotelial humana (ESM), clonada a partir de células endoteliales de vena umbilical humana por DNA recombinante. Demostraron la presencia de genes homólogos con regiones altamente conservadas en los primates y otros mamíferos y también sugirieron sus posibles implicaciones en la biología de las células vasculares, la inflamación, y la fisiología pulmonar (63-66).

Un solo gen (ESM), que contiene tres exones y dos intrones intermedios, situados en el brazo largo del cromosoma cinco, codifica el Endocan. Dada la distribución altamente restringida a las células del endotelio vascular esta molécula fue nombrada inicialmente como ESM-1. Posteriormente otras investigaciones confirmaron que ESM-1 pertenece a la familia de proteoglicanos (PG); siendo entonces denominado como Endocan. Aunque inicialmente se consideró que la expresión del Endocan estaba restringida a tejido pulmonar, posteriormente se detectó en las células endoteliales cultivadas de microvasculatura de la piel y tejido adiposo, así como de arterias coronarias y pulmonares [67].

Los PG son proteínas que tienen cadenas de glucosaminoglicanos unidos covalentemente a su núcleo proteico. Varios tipos de PG se encuentran en matrices extracelulares (ECM) de tejidos conectivos, donde prestan apoyo estructural, lo cual es su acción biológica principal. Durante la última década, una variedad de fracciones biológicamente activas han sido identificadas en el endotelio vascular. Endocan es un nuevo PG secretado por el endotelio vascular [68].

En contraste con las moléculas más grandes de PG Endocan tiene funciones biológicas esencialmente distintas. Tanto las proteínas del núcleo como los glucosaminoglicanos (GAG) de Endocan han sido implicados en las interacciones con los componentes de ECM, proteínas de superficie celular, moléculas intracelulares, así como mediadores solubles que a su vez regulan la diferenciación celular, la migración y la adherencia. La investigación actual sugiere que Endocan podría tener un papel clave en la inflamación, la cicatrización y la angiogénesis además de los procesos inflamatorios ya que se han encontrado mayores niveles en los sitios afectados por esta clase de procesos [70-73].

Al igual que otros miembros de la familia PG, Endocan contiene un núcleo de proteínas y sacárido, covalentemente vinculados entre sí. El núcleo de proteínas se compone de 165 aminoácidos ácidos. Endocan posee una sola cadena lateral de dermatán sulfato (DS), unida a la serina 137 del núcleo de proteínas durante la modificación postraduccional. El núcleo de proteínas posee dos dominios distintos, a saber, ricos en cisteína, el dominio N-terminal, de 110 aminoácidos, y el dominio C-terminal, de 55 aminoácidos libres de la cisteína. El dominio N-terminal, también contiene un factor de crecimiento endotelial (EGF) y una región rica en fenilalanina. Endocan en cierta medida muestra homología de secuencia con el factor de crecimiento similar a insulina e integrina β2, fibrilina-1, laminina-β2 y procolágeno-α2 [74].

Sin embargo, Endocan es distinto de los demás miembros de la familia de PG en varios aspectos; carece de homologías significativas con otros PG extracelulares, en contraste con las grandes moléculas de PG que tienen varias cadenas de GAG, con una masa molecular de 20 kDa este contiene solamente una cadena de DS. Además, es básicamente una molécula secretora, no un componente de la matriz extracelular. El DS de Endocan consta de alrededor de 32 unidades de disacáridos [75].

Endocan puede participar en diferentes interacciones moleculares con amplia gama de fracciones biológicamente activas que son esenciales para la regulación de procesos biológicos, tales como la adhesión celular, la migración, la proliferación y la neovascularización [76].

En la infección aguda, el endotelio vascular y los leucocitos expresan un conjunto de moléculas de adhesión que juegan un papel importante en la migración de leucocitos fuera de los vasos sanguíneos hasta el sitio de infección. El factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-1 (IL-1), secretada por macrófagos, estimulan la expresión de E y P-selectinas y ligandos de integrina como la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en el endotelio de los vasos sanguíneos pequeños adyacente al sitio inflamado. Además durante el proceso de activación en respuesta a la infección, los leucocitos adquieren ligandos para E- y P-selectinas e integrinas de alta afinidad como el antígeno de función de linfocitos-1 (LFA-1) [77].

Como resultado de la unión de selectinas a su ligando, a lo largo de la superficie endotelial y la unión de LFA-1 a ICAM-1 se inicia el proceso de la transmigración de leucocitos al sitio de infección en los tejidos periféricos. La unión del núcleo de proteínas de Endocan con LFA-1 tiene un efecto negativo sobre la LFA-1 y la interacción con ICAM-1. En consecuencia, Endocan inhibe la migración y la llegada de los leucocitos a su sitio de acción [78].

La evidencia reciente, sugiere que la expresión de Endocan está asociada con la neovascularización de tumores, y procesos de remodelación de la pared arterial [79]. La propiedad mitógena de Endocan se ha descrito en varios estudios. Factores pro-angiogénicos (vascular EGF [VEGF] y factor de crecimiento de fibroblastos-2 [FGF-2]) son estimulados por el Endocan también se encuentran regulados en diversos grupos de tumores malignos. Endocan ha demostrado potenciar el efecto mitógeno de VEGF en las células endoteliales y hepatocitos en estudios in vitro. Es evidente a partir de estos estudios que Endocan en asociación con otros mediadores promueve la proliferación celular y por lo tanto pueden tener un papel vital en la reparación de heridas y la progresión tumoral [80].

A pesar de que los mecanismos de regulación exactos de Endocan no están bien establecidos. Estudios recientes sugieren que un número de vías de señalización y mediadores bioactivos están involucrados. La expresión de Endocan está regulado por el VEGF-A, VEGF-C, IL-1, TNF-α, factor de crecimiento transformante-β1, y FGF-2, mientras que el fosfatidilinositol-3-quinasas (PI3K) y el interferón-γ pueden causar regulación a la baja [81].

A partir de estudios recientes sobre la carcinogénesis utilizando cultivos celulares in vitro, con expresión génica de Endocan este se ha asociado a dos de los principales acontecimientos en la progresión tumoral, como interruptor angiogénico y el mimetismo vascular que posee con respecto a las células tumorales. Los tumores con alta expresión de Endocan suelen ser altamente vascularizados, de crecimiento rápido, agresivos, y de mal pronóstico [82].

Además del diagnóstico precoz de cáncer, varios autores encontraron utilidad del Endocan como marcador pronóstico para varios tipos de cáncer. *Grigoriu et al.* estudiaron la expresión de RNAm de Endocan por reacción en cadena de la polimerasa semicuantitativa en tumores de pulmón de células no pequeñas en comparación con tejido sano de pulmón, encontrando que la expresión de RNAm de Endocan fue significativamente mayor en los tumores de pulmón y se correlacionó positivamente con la supervivencia y el tiempo de progresión del tumor (35, 36). Un estudio realizado por *Yu et al.* documentó la regulación de Endocan por el virus de Epstein-Barr en pacientes con carcinoma nasofaríngeo, concluyendo que pacientes con Endocan elevado en suero tuvieron una supervivencia más corta que los pacientes con carcinomas con Endocan en suero indetectable [83].

Como se mencionó previamente en sepsis e inflamación se ha demostrado disfunción endotelial, la cual presenta un espectro evolutivo, que van desde la vasodilatación, edema, coagulopatía, isquemia, e insuficiencia orgánica. Los niveles de Endocan producidos por la mediación de la IL-1 y el TNF-α pueden reflejar estrechamente la presencia y la gravedad de la inflamación así como la respuesta terapéutica [84].

Endocan es un biomarcador recién reconocido de sepsis. Sin embargo, no se han realizado estudios donde se documenten las tendencias en los niveles Endocan durante la infección y sus asociaciones con otros factores clínicos [85].

Diferentes estudios han demostrado en los casos con bacteriemia, los niveles séricos en Endocan tendían a ser más altos, sin lograr asociarse dichos niveles

como predictores de aparición de bacteriemia. La bacteriemia es predictor de mortalidad por sí sola, por lo tanto es de primordial importancia su diagnóstico y tratamiento tempranos, sin embargo, la bacteriemia se identifica sólo alrededor del 30% de los pacientes con sepsis [85].

La proteína C reactiva y la procalcitonina, se utilizan actualmente como indicadores clínicos de inflamación e infección incluyendo bacteriemia, y varios otros marcadores bioquímicos han sido investigados por su capacidad para detectar sepsis en una fase temprana, reversible. Sin embargo, la identificación de un biomarcador ideal capaz de hacer una clara distinción entre la sepsis y SRIS es de vital importancia [85].

Como se mencionó Endocan es un proteoglicano que se puede detectar en la sangre y se expresa en la superficie de las células endoteliales de los pulmones y riñones (entre otros órganos) su liberación esta mediada por citoquinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral e interleuquina 1β. Algunos estudios han demostrado que Endocan pueden ser reconocidas como buen marcador de la disfunción endotelial y falla multiorgánica en la sepsis, y puede ser aceptado como un buen marcador de pronóstico de supervivencia en la sepsis [86].

Mihajlovic y cols. documentaron en un estudio realizado en 60 pacientes que el Endocan pueden emplearse como predictor fuerte y significativo de sepsis severa, tal vez incluso mejor que las puntuaciones SOFA y APACHE II (41). En el mismo sentido un estudio realizado en cadáveres cuya causa de muerte fue sepsis, demostró que Endocan se puede considerar un parámetro biológico adecuado para la detección de muertes relacionadas con sepsis en patología forense [87].

Con respecto a su medición, Endocan puede ser medido en sangre periférica, el RNAm proporciona una estimación de la expresión génica de ESM-1 in vivo e in vitro. La inmuno histoquímica se ha utilizado como una herramienta para detectar Endocan en varios tipos de cáncer. Esta reveló expresión marcada de Endocan en glioblastomas con implicación en células endoteliales. Una prueba ELISA tipo “sándwich” ha sido desarrollado para determinar niveles de Endocan circulante en sangre. Recientemente, un kit de ELISA comercial también está disponible para la detección de Endocan en sangre tanto para diagnóstico y desarrollo de investigaciones [88].

El tratamiento del cáncer ha sido objeto de revolucionarios cambios con la identificación de nuevas dianas. Medicamentos contra el cáncer convencionales

carecen de especificidad y afectan indiscriminadamente todas las células que se dividen rápidamente resultando en inmunosupresión, trastornos intestinales, y pérdida de cabello, entre otros eventos adversos. Los agentes anti-angiogénicos se dirigen específicamente al crecimiento vascular, e impiden estos efectos adversos. En la mayoría de los cánceres, la angiogénesis es mediada por VEGF [86]. Por lo tanto, el uso de agentes anti-VEGF es el método más estudiado en el momento en busca de inhibidores contra dicho blanco terapéutico [85]. Sin embargo, algunos tipos de cáncer pueden adquirir resistencia al bloqueo de VEGF. Ya que el nivel de Endocan es inducido por el VEGF en las células endoteliales, las terapias dirigidas a bloquear al VEGF provocarán disminución marcada en los niveles de Endocan. Por lo tanto, el Endocan tiene la posibilidad de ser considerado como un biomarcador para la selección de pacientes que pueden ser beneficiados de tratamientos contra la angiogénesis tumoral y el monitoreo de la respuesta terapéutica [86]. Además el anticuerpo contra el núcleo de la proteína de Endocan puede tener un papel prometedor como un agente anti-angiogénico como una alternativa a los agentes anti-VEGF. Sus implicaciones en el contexto de pacientes sépticos deben ser estudiadas, específicamente en nuestro medio, pudiendo representar una alternativa costo-efectiva para la determinación temprana de disfunción endotelial en el contexto de cuadros sépticos y permitiendo establecer niveles que sugieran futura disfunción orgánica múltiple y mortalidad [80-89].

En conclusión, Endocan es un PG derivado del endotelio. Los recientes avances en la investigación de biomarcadores han descubierto sus nuevas implicaciones en la salud y la enfermedad, no sólo en la detección temprana del cáncer, sino también en el seguimiento y pronóstico de patologías como cáncer, sepsis, procesos inflamatorios y trastornos pulmonares agudos. Las distintas vías de señalización de Endocan podría ofrecer en un futuro un blanco terapéutico en la terapia antiangiogénica y en la definición pronostica de los pacientes sépticos.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, analítico de cohorte prospectiva, de pacientes con sospecha clínica de sepsis del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva Huila Colombia.

6.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes mayores de edad atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, Huila Colombia, que acudieron al servicio de urgencias del mismo y fueron enfocados bajo la sospecha clínica de infección bacteriana de cualquier órgano definida por la presencia de criterios de respuesta inflamatoria sistémica.

6.3 CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para el cálculo del tamaño muestral, se consideró como población base los aislamientos microbiológicos de un año (2016) identificados en el laboratorio clínico del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, a través de la herramienta WHONET. Siendo necesaria una muestra de 139 pacientes, con porcentaje de error del 5% y nivel de confianza 95%.

6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron pacientes mayores de edad, con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica definido como la presencia de dos o más de los criterios clínicos o paraclínicos:

Taquicardia mayor a 90 latidos por minuto

Taquipnea mayor a 20 rpm ó PCO2 arterial menor de 32 mmHg a nivel del mar

Hiponatremia o hipertermia menos de 36 o más de 38.3 C

Leucocitosis o leucopenia más de 12.000 o menos de 4000 ó más de 10% banda

Que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva – Huila, y tenían sospecha clínica de infección bacteriana, desde el mes de enero de 2016, hasta completar el tamaño muestral, los cuales no estuvieran recibiendo antibióticos durante los 15 días previos al ingreso y aceptaran participar del estudio mediante firma de consentimiento informado.

6.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Fueron excluidos del estudio los pacientes que se retiraron de la institución sin completar los estudios y manejos para culminar en uno de los desenlaces establecidos, pacientes con diagnóstico de infección por VIH, mujeres embarazadas, infecciones por definición relacionadas con los cuidados de la salud, exposición previa a antimicrobianos u otras causas de SIRS.

6.6 AREA DEL ESTUDIO

El estudio hace parte de la línea de investigación de infección e inmunidad del grupo de investigación MI-dpneuropsy y semillero de investigación en medicina interna de la Universidad Surcolombiana, Neiva, Huila Colombia.

6.7 TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

Al incluir los paciente con sospecha clínica de infección bacteriana y que cumplían los criterios de inclusión, se identificaron sus principales variables sociodemográficas: edad, género, régimen de salud, ocupación, lugar de nacimiento y procedencia, estado civil, número de hijos, orientación sexual, nivel de escolaridad. Se identificó el perfil clínico de los pacientes a partir de la revisión de sus historias clínicas obteniendo sus antecedentes médicos, farmacológicos, quirúrgicos, tóxicos, alérgicos.

Los pacientes fueron seguidos durante su estancia hospitalaria, considerando como tiempo inicial (T_0) el momento de ingreso a la institución y definición de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, y tiempo final (T_K) el desenlace, definido como muerte o egreso de la institución; así como las condiciones del

egreso, considerando recuperación total y estados secuelares definidos como aparición de afecciones no preexistentes de carácter negativo.

6.8 PROCEDIMIENTOS

Se incluyeron los hallazgos clínicos registrados en la historia clínica del paciente en el momento del ingreso y egreso, y el seguimiento con pruebas paraclínicas realizadas para el enfoque diagnóstico de cada caso: hemograma y recuento leucocitario, creatinina, nitrógeno ureico en sangre, niveles de glicemia, uroanálisis, proteína C reactiva, procalcitonina, serologías virales, electrolitos, gases arteriales y métodos imagenológicos. Así como las estrategias terapéuticas de soporte vital empleadas para cada caso.

Se estimó la disfunción orgánica según escala de SOFA (The Sequential Organ Failure Assessment) y las variables incluidas en la misma: gases arteriales: presión arterial de oxígeno, fracción inspirada de oxígeno y calculo aritmético de la relación (PAFI), niveles séricos de creatinina en mg/dL, niveles de bilirrubina total en mg/dL, recuento de plaquetas por mm3, según dato del laboratorio clínico, diuresis cuantificada en 24 horas, medida por el personal de enfermería, y nivel de conciencia estimado por escala de Glasgow.

Se obtuvieron los diferentes aislamientos microbiológicos según los hallazgos del Laboratorio Clínico del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, en cultivos de las diferentes secreciones corporales: cultivos de secreciones traqueales, cultivo de materia fecal, urocultivo y hemocultivos. Al igual que el perfil identificado de resistencia a fármacos, con apoyo de la herramienta WHONET.

En el momento del ingreso tomó una muestra de sangre venosa periférica (5 mL), se almacenó en tubos PAXGEN, fueron centrifugados y almacenados en el laboratorio de Inmunología de la Universidad Surcolombiana, en un refrigerador a -30 grados centígrados. En grupos de 30 tubos fueron enviados por mensajería certificada en recipientes de conservación de cadena de frio mediante hielo seco al laboratorio de inmunología y microbiología de la Universidad de British Columbia, donde se determinaron los niveles séricos de Endocan, empleando un kit comercial para realización de la prueba a partir de ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA). Kit comercial Endomark® H1 de laboratorios Lunginnov. Se consideraron los niveles validados por la casa comercial para esa prueba en el contexto de sepsis de origen respiratorio (2.54 ng/ml) [35].

6.9 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Teniendo como base la operacionalización de las variables, se desarrolló un instrumento tipo encuesta en el incluyeron la totalidad de las variables buscadas para responder los objetivos del estudio.

6.10 PRUEBA PILOTO

Se realizó una prueba piloto, aplicando el instrumento al 10% de la totalidad de los pacientes de la muestra seleccionando de manera aleatoria en la cual se determinaron las principales dificultades en el diligenciamiento del instrumento.

6.11 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN

El instrumento fue diligenciado en una base de datos en Microsoft Excel para Windows con el objetivo de tabular los diferentes resultados mencionados y su posterior análisis estadístico.

6.12 FUENTE DE INFORMACIÓN

La información clínica se obtuvo de manera secundaria a partir de la revisión de las historias clínicas de los pacientes, de manera primaria se abordó cada uno de los sujetos de estudio para la toma de la muestra sanguínea.

6.13 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Para realizar el análisis estadístico de los datos, se diseñó una base de datos en el programa Microsoft Excel para almacenar los datos. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 23. La metodología estadística estuvo formada por una parte descriptiva y otra analítica.

6.13.1 Descriptiva**.** El estudio descriptivo de las variables demográficas, clínicas y microbiológicas de los sujetos se llevó a cabo mediante el cálculo de estadísticos descriptivos básicos. Las variables cualitativas, tanto nominales (categóricas) como ordinales, fueron descritas mediante frecuencias absolutas y porcentajes de

cada una de las categorías, en los casos necesarios se realizaron gráficos de distribución de frecuencias (histogramas). Las variables cuantitativas continuas fueron descritas con el valor de la mediana (Me) como medida de tendencia central y el rango intercuartílico (IQR) como medida de dispersión: Me (IQR). No obstante, se calcularon medias, valores máximo, mínimo, rango y la desviación estándar.

6.13.2 Estadística analítica bivariante. En el estudio analítico, la comparación entre las distintas variables se llevó a cabo dependiendo de la naturaleza entre las variables implicadas. Para relacionar una variable cualitativa con otra variable cualitativa, se construyeron tablas de contingencia 2x2 y se empleó el test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher en tablas 2x2 cuando fuera necesario (si las frecuencias esperadas eran <5% en más de un 20% de las casillas).

Para las variables cuantitativas, en primer lugar, se comprobó la normalidad en su distribución mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov aplicándose pruebas no paramétricas en aquellos casos en los que la variable no cumplía condiciones de normalidad. Para comparar una variable cuantitativa con una variable cualitativa se usaron los tests no paramétricos de la U de Mann-Whitney y de Krustal-Wallis si la variable cualitativa presentaba dos o más categorías respectivamente. En el caso de variables continuas y/o distribución normal se emplearon pruebas paramétricas (t destudent y análisis de varianza o ANOVA). En todos los casos se tuvo en cuenta un nivel de significancia de 0,05.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trata de una investigación sin riesgo de acuerdo a los criterios establecidos por la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, y se acoge a los principios bioéticos de autonomía, confidencialidad, beneficencia y no maleficencia. Se realizará un consentimiento informado institucional para el acceso a las historias clínicas y un consentimiento informado para cada paciente en el cual se explique los objetivos de la obtención de los datos clínicos y muestra sanguínea, en el marco de la toma de paraclínicos de rutina. Se realizará una retroalimentación con los datos encontrados en el estudio a la institución encargada de prestar los servicios de salud y la comunidad científica del área de la salud.

El protocolo de investigación fue sometido a evaluación por parte del comité de Bioética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo recibiendo aval para la realización del mismo. Por otra parte el mismo hace parte de los resultados preliminares del proyecto multicentrico Sepsis Network liderado por el laboratorio de inmunología y microbiología de British Columbia, recibiendo aval ético igualmente por dicha institución.

8. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 139 pacientes con criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, de los cuales 91 (65,5%) eran hombres, para una razón de 1,9 por cada mujer. La edad promedio de los pacientes fue de 69,1 años, cuyo rango de edad estuvo entre 17 años y 94 años (DS ±20) (Tabla 1), el 75% de los pacientes eran mayores de 63 años. La información recolectada muestra que aproximadamente el 67% de las personas estaban afiliadas al SGSSS mediante el régimen subsidiado y el 33% figuraban como contributivo. En cuanto a la zona residencial la zona rural correspondió al 59,3% y tan solo el 41,7% residía en la zona urbana, como se aprecia en la tabla 2.

Tabla 1. Medidas de tendencia central y de dispersión para la edad de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

Variable	Media	Mediana	Desviación estándar	Rango	Mínimo	Máximo	Percentiles			Prueba normalidad
							25	50	75	
Edad	69,1	76,0	20,0	77,0	17,0	94,0	63	76	83	0,000

Tabla 2. Perfil sociodemográfico de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

Variable	n	%
Sexo		
Femenino	48	34,5
Masculino	91	65,5
Régimen		
Subsidiado	93	66,9
Contributivo	46	33,1
Procedencia		
Rural	81	58,3
Urbano	58	41,7

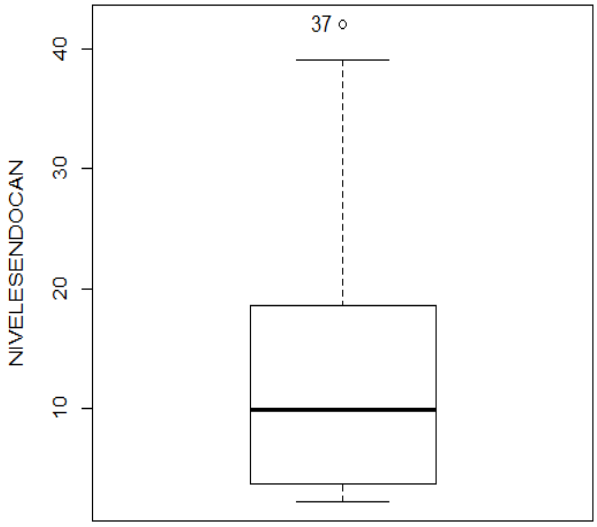
En la tabla 2, se reflejan las características clínicas descriptivas de los pacientes incluidos en el estudio, donde se observa que la temperatura presento una media de 38,2° (±1,2°), la frecuencia cardiaca fue de 98,4 latidos por minuto y la media de la frecuencia respiratoria de 20 respiraciones con minuto junto con PAS que se encontró en promedio en 93,7. La media de los niveles de Endocan fue de 13,1 (ng/dL) ± 10,9, el paciente con menor valor fue 3,7. El 50% de los pacientes duraron más de 11 días hospitalizados.

Nota: para el análisis de la distribución de las variables, observándose que todas seguían una distribución no normal y por tanto se utilizaron para el análisis de los resultados principalmente pruebas no paramétricas. En la siguiente tabla se describen los resultados de la Prueba de Kolmogorov-Smirnov, en la que la $p< 0.05$ significa que la distribución no es normal.

Tabla 3. Medidas de tendencia central y de dispersión para el perfil clínico y microbiológico de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

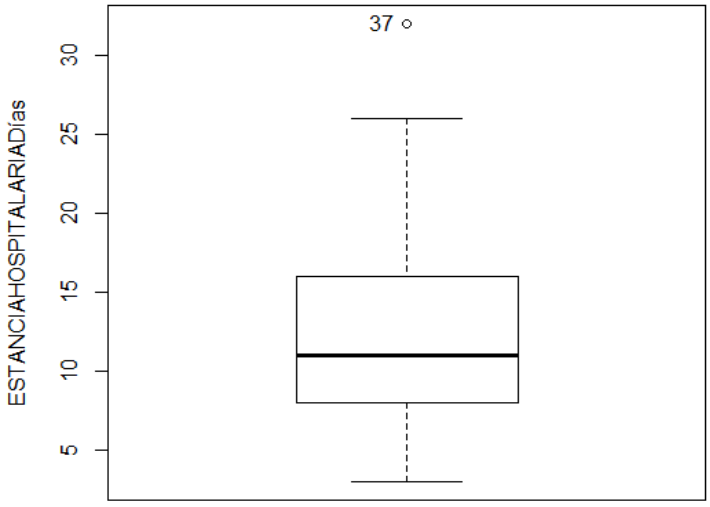
Variable	Media	Mediana	Desviación estándar	Rango	Mínimo	Máximo	Percentiles			Prueba normalidad
							25	50	75	
Temperatura	38,2	38,4	1,2	4,1	36,0	40,1	37,2	38,4	39,2	0,000
Frecuencia cardiaca	98,4	100,0	12,8	63,0	77,0	140,0	91,0	100,0	102,0	0,000
Frecuencia respiratoria	19,6	17,0	6,4	24,0	11,0	35,0	15,0	17,0	23,0	0,000
PAS	93,7	90,0	20,8	90,0	56,0	146,0	80,0	90,0	110,0	0,000
Leucocitos	18567	14700	25982,7	300200	800	301000	11200	14700	20100	0,000
Procalcitonina	2,7	1,9	1,8	8,7	0,4	9,1	1,4	1,9	3,3	0,000
PCR mg/dl	53,6	41,0	40,7	198,0	2,0	200,0	23,0	41,0	81,0	0,000
Estancia hospitalaria (días)	12,4	11,0	6,1	29,0	3,0	32,0	8,0	11,0	16,0	0,000
Niveles Endocan	13,1	9,9	10,9	39,7	2,3	42,0	3,7	9,9	19,0	0,000

Figura 1. Diagrama de caja y bigotes para los niveles de ENDOCAN de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.



Los niveles de Endocan fueron positivos en todos los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en nuestro estudio, con un valor máximo de 37 y un mínimo de 4, la mediana fue de 10. (Figura 1).

Figura 2. Diagrama de caja y bigotes para la estancia hospitalaria de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.



En cuanto a la estancia hospitalaria se presentó mínimo de días hospitalizado de 2 con un valor máximo de 37 días, la mediana de días hospitalizado fue de 13 días. (Figura 2).

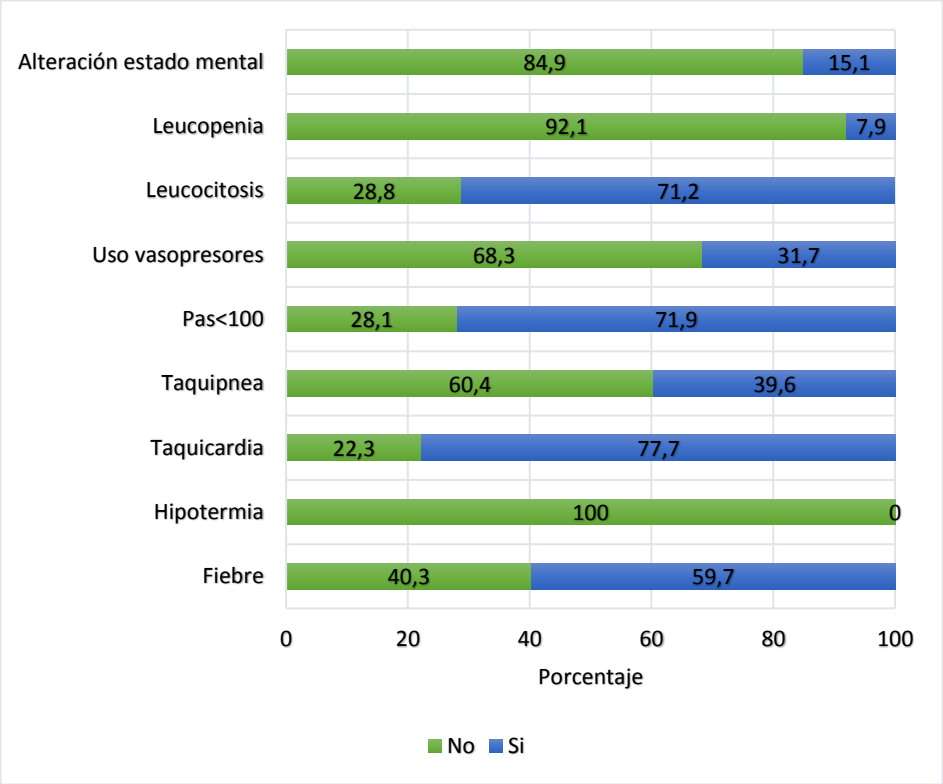
La fuente de infección con mayor frecuencia fue urinaria con 41,7% seguido por respiratoria, piel y tejidos blandos con 16,5 y 13,7% respectivamente, la menos frecuente fue osteoarticular y cardiaco ambos con 3 casos. (Tabla 4).

Tabla 4. Frecuencia de distribución para la fuente de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2016.

Fuente	n	%
Urinario	58	41,7
Respiratorio	23	16,5
Piel y tejido	19	13,7
SNC	14	10,1
Bacteriemia	13	9,4
Gastrointestinal	6	4,3
Osteoarticular	3	2,2
Cardiaco	3	2,2

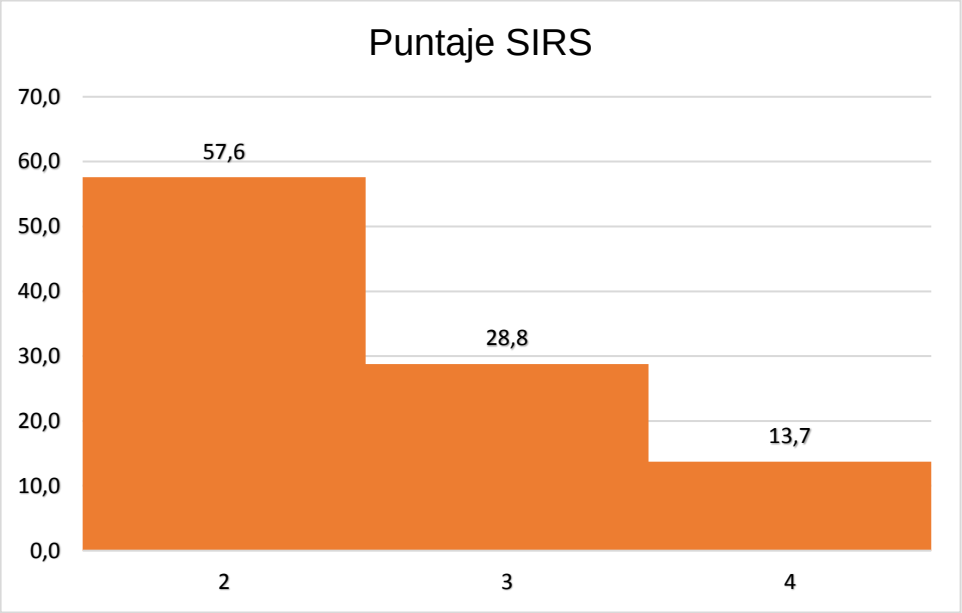
Tres de cada cinco pacientes presentó fiebre, el 77,7% (n=108) tenía taquicardia, uno de cada cuatro pacientes presentaba taquipnea, el 72% tenía PAS <100 y 31,7% uso de vasopresores, mientras que ningún paciente sufrió de hipotermia. De acuerdo a la clasificación la mayoría de pacientes presentaba leucocitosis, 71,2%.(Grafica 1).

Grafica 1. Distribución de frecuencias para el perfil clínico de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.



Respecto a la presencia de SIRS, el 57,6 presento un puntaje de 2 y un 28,8% tenía un puntaje de 3. (Grafica 2).

Grafica 2. Distribución de frecuencias para el puntaje SIRS de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.



Al analizar el puntaje QSOFA se observó que cerca de la mitad tenía puntaje de 1, el 36% tenía un puntaje de 2 o superior y tan solo un 14% tenía un puntaje de 0. (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución de frecuencias para el puntaje QSOFA de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

Puntaje QSOFA	n	%
0	20	14,4
1	69	49,6
2	43	30,9
3	7	5,0

Los valores de lactato con mayor frecuencia fueron 1, 2 y 3 con 30,2%, 27,3% y 20,9% respectivamente, tan solo dos pacientes tuvieron un puntaje mayor a 5. (Tabla 6).

Tabla 6. Distribución de frecuencias para el lactato de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

Lactato	n	%
1	42	30,2
2	38	27,3
3	29	20,9
4	18	12,9
5	10	7,2
6	1	0,7
7	1	0,7

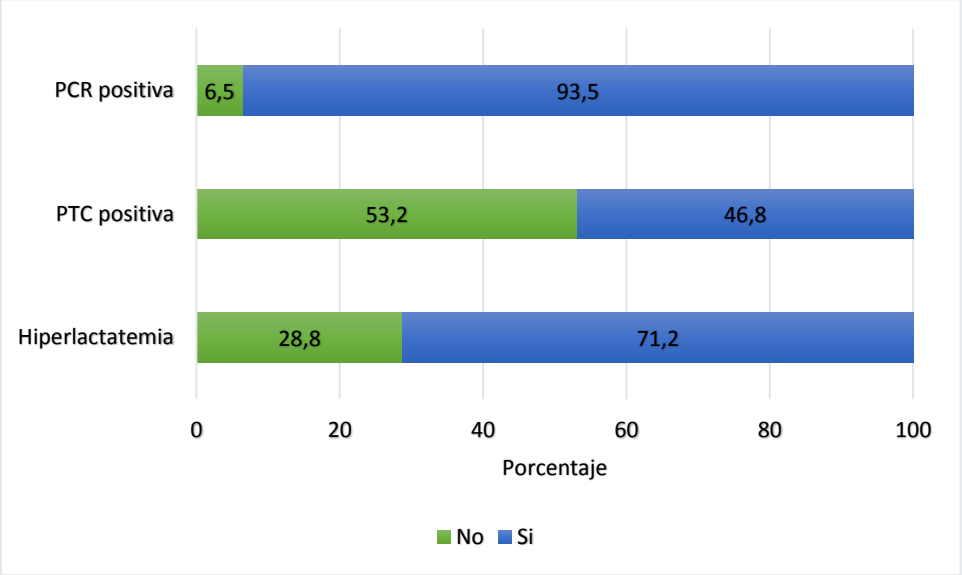
El puntaje de SOFA fluctuó entre un mínimo de 0 y un máximo de 13, el 19,3% (27 pacientes) presentó una puntuación mayor de 7. (Tabla 7).

Tabla 7. Distribución de frecuencias para el puntaje SOFA de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

Puntaje SOFA	n	%
0	15	10,8
1	9	6,5
2	12	8,6
3	15	10,8
4	21	15,1
5	13	9,4
6	15	10,8
7	12	8,6
8	10	7,2
9	7	5,0
10	7	5,0
11	1	0,7
13	2	1,4

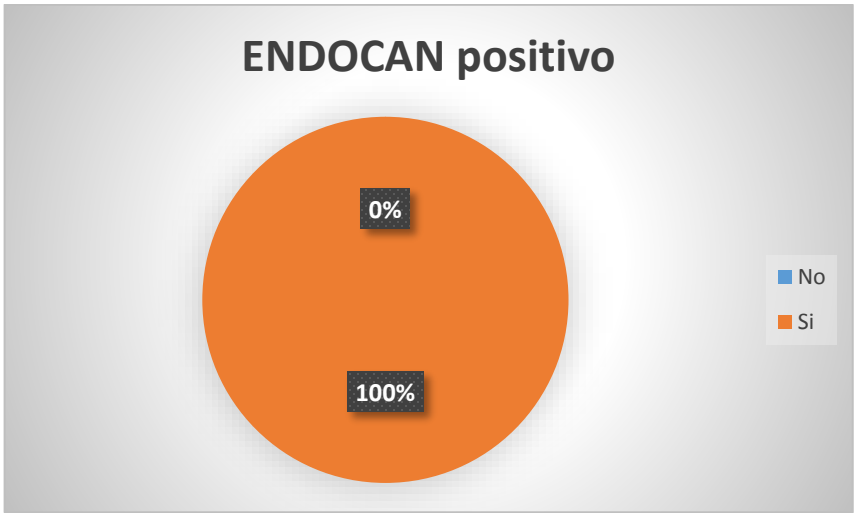
El 71,2% de los participantes presentaron hiperlactatemia, el 46,8% presentaron procalcitonina positiva y la gran mayoría tenía la PCR positiva (n=130). (Grafica 3).

Grafica 3. Distribución de frecuencias para hiperlactatemia, Procalcitonina y PCR positivas de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.



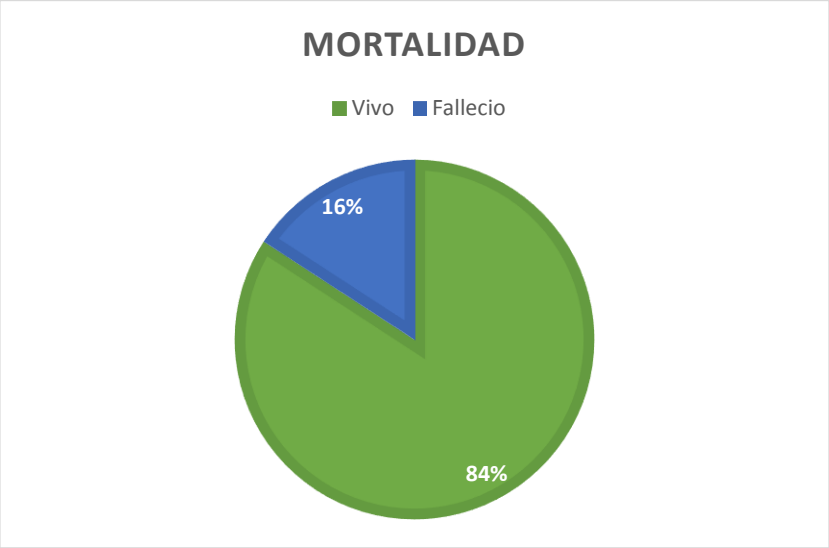
El 100% de los pacientes dio positivo según la clasificación del ENDOCAN. (Grafica 4).

Grafica 4. Diagrama sectorial para el ENDOCAN positivo de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.



Al analizar la mortalidad se determinó que el 16% (22 pacientes) fallecieron del total de la población en estudio. (Grafica 5).

Grafica 5. Diagrama sectorial para la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.



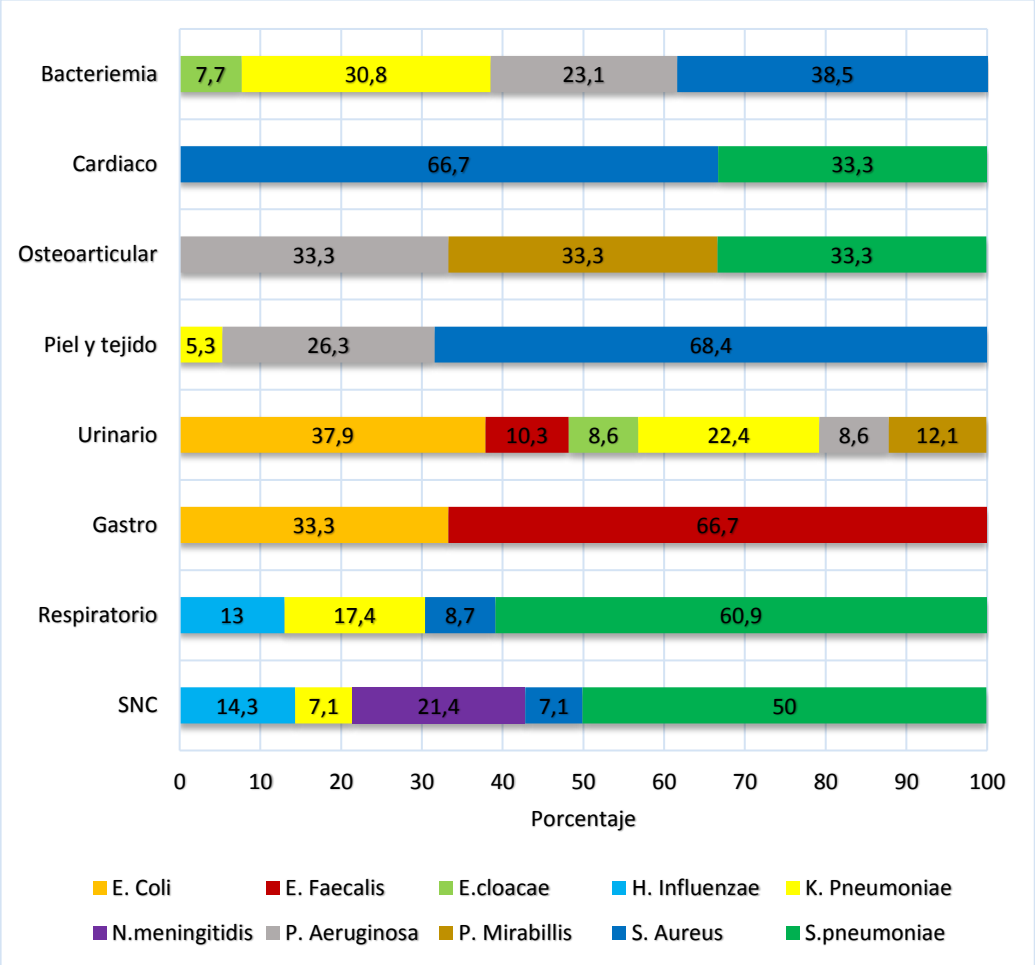
El germen que se presentó con mayor frecuencia fue *E. Coli* con (17,3%), seguido por el *S. pneumoniae* y *S. Aureus* que aportaron el 33%. Los menos frecuentes fueron *H. Influenza* y *N. meningitis* con 3,6% y 2,2% respectivamente. (Tabla 8).

Tabla 8. Distribución de frecuencia para los tipos de germen de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

Gérmenes	n	%
E. Coli	24	17,3
S. pneumoniae	23	16,5
S. Aureus	23	16,5
K. Pneumoniae	23	16,5
P. Aeruginosa	14	10,1
E. Faecalis	10	7,2
P. Mirabillis	8	5,8

E. Cloacae	6	4,3
H. Influenzae	5	3,6
N. Meningitidis	3	2,2

Grafica 6. Distribución de frecuencia para los tipos de germen según la fuente de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.



No se encontró relación estadísticamente significativa entre la edad de los pacientes y los niveles de ENDOCAN. (Tabla 9).

Tabla 9. Coeficiente de correlación Rho Spearman y valor de significancia para la relación entre la edad y los niveles de ENDOCAN de los pacientes con diagnóstico síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

		NIVELES ENDOCAN
EDAD	Coeficiente de correlación Rho de Spearman	0,153
		0,072

Al comparar los niveles de ENDOCAN en relación al género, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Los hombres presentaron una media de 12,9 y en las mujeres 13,5 de Endocan. (Tabla 10).

Tabla 10. Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de ENDOCAN según género y valor de significancia de la prueba U de Mann Whitney de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

Genero	Media	95% de IC para la media		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	Rango intercuartil	p
		Límite inferior	Límite superior							
Femenino	13,5	10,3	16,7	10,8	11,0	2,6	42,0	39,4	18,5	0,593
Masculino	12,9	10,6	15,1	9,2	10,9	2,3	39,1	36,8	14,2	

Tabla 11. Distribución de frecuencia para el puntaje SIRS según la fuente y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

FUENTE		PUNTAJE SIRS			p
		2	3	4	
SNC	n	9	3	2	0,649
	%	64,3	21,4	14,3	
Respiratorio	n	13	7	3	
	%	56,5	30,4	13	
Gastrointestinal	n	2	3	1	
	%	33,3	50	16,7	
Urinario	n	35	16	7	
	%	60,3	27,6	12,1	
Piel y tejidos blandos	n	11	5	3	
	%	57,9	26,3	15,8	
Osteoarticular	n	3	0	0	
	%	100	0	0	
Cardiaco	n	1	1	1	
	%	33,3	33,3	33,3	
Bacteriemia	n	6	5	2	
	%	46,2	38,5	15,4	

No se determinó asociación estadísticamente significativa entre la fuente de infección y la presencia de SIRS. (Tabla 11).

Se documentó asociación estadísticamente significativa entre la fuente de infección y el puntaje QSOFA, del total de los pacientes con afección del SNC, 6 pacientes (43%) tenían un puntaje QSOFA de 3 mientras que para los tipos de fuente respiratorio, gastrointestinal y piel más del 60% tenían un puntaje QSOFA de 1. (Tabla 12).

Tabla 12. Distribución de frecuencia para el puntaje QSOFA según la fuente y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

FUENTE		PUNTAJE QSOFA				p
		0	1	2	3	
SNC	n	0	2	6	6	0,000
	%	0	14,3	42,9	42,9	
Respiratorio	n	5	14	4	0	
	%	21,7	60,9	17,4	0	
Gastrointestinal	n	0	4	2	0	
	%	0	66,7	33,3	0	
Urinario	n	7	29	21	1	
	%	12,1	50	36,2	1,7	
Piel y tejidos blandos	n	3	12	4	0	
	%	15,8	63,2	21,1	0	
Osteoarticular	n	0	3	0	0	
	%	0	100	0	0	
Cardiaco	n	0	1	2	0	
	%	0	33,3	66,7	0	
Bacteriemia	n	5	4	4	0	
	%	38,5	30,8	30,8	0	

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de fuente y lactato. (Tabla 13).

Tabla 13. Distribución de frecuencia para del lactato según la fuente y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

FUENTE		LACTATO							p
		1	2	3	4	5	6	7	
SNC	n	8	1	2	1	2	0	0	0,390
	%	57,1	7,1	14,3	7,1	14,3	0	0	
Respiratorio	n	8	7	2	5	1	0	0	
	%	34,8	30,4	8,7	21,7	4,3	0	0	
Gastrointestinal	n	2	2	1	0	1	0	0	
	%	33,3	33,3	16,7	0	16,7	0	0	
Urinario	n	13	18	12	8	5	1	1	
	%	22,4	31	20,7	13,8	8,6	1,7	1,7	
Piel y tejidos blandos	n	3	5	8	2	1	0	0	
	%	15,8	26,3	42,1	10,5	5,3	0	0	
Osteoarticular	n	2	0	1	0	0	0	0	
	%	66,7	0	33,3	0	0	0	0	
Cardiaco	n	0	2	0	1	0	0	0	
	%	0	66,7	0	33,3	0	0	0	

Tabla 14. Distribución de frecuencia para procalcitonina positiva según la fuente y valor de significancia de la prueba Chi^2 de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

FUENTE		PTC POSITIVA		**p**
		NO	SI	
SNC	n	9	5	0,585
	%	64,3	35,7	
Respiratorio	n	13	10	
	%	56,5	43,5	
Gastrointestinal	n	4	2	
	%	66,7	33,3	
Urinario	n	28	30	
	%	48,3	51,7	
Piel y tejidos blandos	n	7	12	
	%	36,8	63,2	
Osteoarticular	n	2	1	
	%	66,7	33,3	
Cardiaco	n	2	1	
	%	66,7	33,3	
Bacteriemia	n	9	4	
	%	69,2	30,8	

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la positividad de la procalcitonina y la fuente de infección. (Tabla 14).

Tabla 15. Distribución de frecuencia para PCR positiva según la fuente y valor de significancia de la prueba Chi2 de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

FUENTE		PCR POSITIVA		p
		NO	SI	
SNC	n	2	12	0,733
	%	14,3	85,7	
Respiratorio	n	0	23	
	%	0	100	
Gastrointestinal	n	0	6	
	%	0	100	
Urinario	n	4	54	
	%	6,9	93,1	
Piel y tejidos blandos	n	2	17	
	%	10,5	89,5	
Osteoarticular	n	0	3	
	%	0	100	
Cardiaco	n	0	3	
	%	0	100	
Bacteriemia	n	1	12	
	%	7,7	92,3	

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el nivel de PCR y la fuente de infección. (Tabla 15).

Al comparar el puntaje SOFA con el tipo de fuente de infección, se encontró relación estadísticamente significativa, los tipos de fuente SNC y gastrointestinal son los que presentan los puntajes más altos para el puntaje SOFA. (Tabla 16).

Tabla 16. Distribución de frecuencia para el puntaje SOFA según la fuente y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

FUENTE		PUNTAJE SOFA													p
		0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**13**	
SNC	**n**	0	0	0	0	3	1	2	4	0	2	1	0	1	
	%	0	0	0	0	21,4	7,1	14,3	28,6	0	14,3	7,1	0	7,1	
Respiratorio	**n**	1	1	1	4	1	4	2	3	3	0	3	0	0	
	%	4,3	4,3	4,3	17,4	4,3	17,4	8,7	13	13	0	13	0	0	
Gastrointestinal	**n**	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	
	%	0	0	0	0	0	16,7	0	16,7	16,7	16,7	16,7	0	16,7	
Urinario	**n**	5	7	10	7	13	4	5	1	4	1	1	0	0	
	%	8,6	12,1	17,2	12,1	22,4	6,9	8,6	1,7	6,9	1,7	1,7	0	0	
Piel y tejidos blandos	**n**	6	0	1	3	4	0	1	1	1	1	1	0	0	0,00
	%	31,6	0	5,3	15,8	21,1	0	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	0	0	
Osteoarticular	**n**	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	%	66,7	33,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Cardiaco	**n**	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	
	%	0	0	0	0	0	0	66,7	0	33,3	0	0	0	0	
Bacteriemia	**n**	1	0	0	1	0	3	3	2	0	2	0	1	0	
	%	7,7	0	0	7,7	0	23,1	23,1	15,4	0	15,4	0	7,7	0	

Tabla 17. Distribución de frecuencia para el lactato según el puntaje SIRS y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

LACTATO	PUNTAJE SIRS						p
	2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	
1	30	37,5	7	17,5	5	26,3	
2	19	23,8	14	35,0	5	26,3	
3	17	21,3	7	17,5	5	26,3	
4	8	10,0	8	20,0	2	10,5	0,164
5	4	5,0	4	10,0	2	10,5	
6	1	1,3	0	0,0	0	0,0	
7	1	1,3	0	0,0	0	0,0	

No se encontró relación estadísticamente significativa entre el nivel de lactato y la presencia de SIRS. (Tabla 17).

Tabla 18. Distribución de frecuencia para la PTC positiva según el puntaje SIRS y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

PTC POSITIVA	PUNTAJE SIRS						p
	2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	
NO	42	52,5	25	62,5	7	36,8	0,788
SI	38	47,5	15	37,5	12	63,2	

No se encontró relación estadísticamente significativa entre el reporte de procalcitonina (positiva) y la presencia de SIRS. (Tabla 18).

Tabla 19. Distribución de frecuencia para la PCR positiva según el puntaje SIRS y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

PCR POSITIVA	PUNTAJE SIRS						p
	2		3		4		
	n	**%**	n	%	n	%	
NO	4	5,0	3	7,5	2	10,5	0,366
SI	76	95,0	37	92,5	17	89,5	

No se encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia de SIRS y el reporte de PCR. (Tabla 19).

Tabla 20. Distribución de frecuencia para el Endocan según el puntaje SIRS y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

ENDOCAN POSITIVO	PUNTAJE SIRS						p
	2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	
NO	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
SI	80	100,0	40	100,0	19	100,0	

A diferencia de los anteriores si se encontró una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la presencia de SIRS y el hecho de tener el Endocan positivo. (Tabla 20.)

Tabla 21. Distribución de frecuencia para el puntaje SOFA según la presencia de SIRS y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

PUNTAJE SOFA	PUNTAJE SIRS						p
	2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	
0	8	10,0	4	10,0	3	15,8	
1	6	7,5	3	7,5	0	0,0	
2	6	7,5	5	12,5	1	5,3	
3	9	11,3	3	7,5	3	15,8	
4	17	21,3	4	10,0	0	0,0	
5	7	8,8	6	15,0	0	0,0	
6	8	10,0	6	15,0	1	5,3	0,330
7	6	7,5	3	7,5	3	15,8	
8	2	2,5	3	7,5	5	26,3	
9	4	5,0	1	2,5	2	10,5	
10	6	7,5	0	0,0	1	5,3	
11	0	0,0	1	2,5	0	0,0	
13	1	1,3	1	2,5	0	0,0	

No se encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia de SIRS y el puntaje SOFA. (Tabla 21).

Tabla 22. Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de ENDOCAN según puntaje SIRS y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

PUNTAJE SIRS	Media	95% de IC para la media		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	Rango intercuartil	p
		Límite inferior	Límite superior							
2	13,3	10,8	15,9	9,3	11,6	2,6	42,0	39,4	15,1	0,945
3	12,6	9,2	16,1	9,5	10,7	2,3	38,9	36,6	15,6	
4	12,8	8,4	17,2	10,3	9,1	2,5	32,0	29,5	13,7	

De otra parte no se determinaron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de SIRS y el reporte de Endocan positivo. (Tabla 22)

Tabla 23. Distribución de frecuencia para el lactato según el puntaje QSOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

LACTATO	PUNTAJE QSOFA								p
	0		1		2		3		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
1	9	45,0	16	23,2	14	32,6	3	42,9	0,519
2	4	20,0	24	34,8	8	18,6	2	28,6	
3	3	15,0	15	21,7	11	25,6	0	0,0	
4	2	10,0	10	14,5	5	11,6	1	14,3	
5	1	5,0	3	4,3	5	11,6	1	14,3	
6	1	5,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
7	0	0,0	1	1,4	0	0,0	0	0,0	

Tabla 24. Distribución de frecuencia para la PTC positiva según el puntaje QSOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

PTC POSITIVA	PUNTAJE QSOFA								p
	0		1		2		3		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
NO	12	16,2	36	48,6	23	31,1	3	4,1	0,604
SI	8	12,3	33	50,8	20	30,8	4	6,2	

De igual forma no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de lactato y procalcitonina positiva en relación con el QSOFA. (Tablas 23 y 24).

Al comparar el puntaje QSOFA entre los pacientes con PCR positiva y negativa, se determinaron diferencias estadísticamente significativas, 2 de cada 3 personas con la PCR negativa tenían un puntaje de 2 o mayor, mientras que el 66,2% con PCR positiva tenían un puntaje menor o igual a 1 de QSOFA. (Tabla 25).

Tabla 25. Distribución de frecuencia para la PCR positiva según el puntaje QSOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

PCR POSITIVA	PUNTAJE QSOFA								p
	0		1		2		3		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
NO	0	0,0	3	33,3	4	44,4	2	22,2	0,019
SI	20	15,4	66	50,8	39	40	5	3,8	

Tabla 26. Distribución de frecuencia para el ENDOCAN positivo según el puntaje QSOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

ENDOCAN POSITIVO	PUNTAJE QSOFA								p
	0		1		2		3		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
NO	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
SI	20	100,0	69	100,0	43	100,0	7	100,0	

De otra parte si se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de Endocan positivo y el puntaje QSOFA siendo está a favor del Endocan. (Tabla 26 y 27).

Tabla 27. Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de ENDOCAN según puntaje QSOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

PUNTAJE QSOFA	Media	IC 95%		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	Rango intercuartil	p
		Límite inferior	Límite superior							
0	9,6	5,3	13,8	6,2	9,0	2,6	37,2	34,6	7,9	0,06
1	12,3	9,6	14,9	8,1	10,9	2,3	42,0	39,7	11,0	
2	14,8	11,5	18,1	13,0	10,8	2,5	37,1	34,6	18,0	
3	20,3	7,5	33,2	14,0	13,9	4,1	39,1	35,0	26,7	

Tabla 28. Distribución de frecuencia para el puntaje SIRS según el puntaje SOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

PUNTAJE SOFA		PUNTAJE SIRS 2	3	4	p
0	n	8	4	3	
	%	53,3	26,7	20	
1	n	6	3	0	
	%	66,7	33,3	0	
2	n	6	5	1	
	%	50	41,7	8,3	
3	n	9	3	3	
	%	60	20	20	
4	n	17	4	0	
	%	81	19	0	
5	n	7	6	0	
	%	53,8	46,2	0	
6	n	8	6	1	0,330
	%	53,3	40	6,7	
7	n	6	3	3	
	%	50	25	25	
8	n	2	3	5	
	%	20	30	50	
9	n	4	1	2	
	%	57,1	14,3	28,6	
10	n	6	0	1	
	%	85,7	0	14,3	
11	n	0	1	0	
	%	0	100	0	
13	n	1	1	0	
	%	50	50	0	

Tabla 29. Distribución de frecuencia para el Lactato según el puntaje SOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017

PUNTAJE SOFA		LACTATO							p
		1	2	3	4	5	6	7	
0	n	3	3	5	3	1	0	0	0,372
	%	20	20	33,3	20	6,7	0	0	
1	n	2	2	3	0	1	1	0	
	%	22,2	22,2	33,3	0	11,1	11,1	0	
2	n	2	3	2	3	2	0	0	
	%	16,7	25	16,7	25	16,7	0	0	
3	n	4	6	1	2	1	0	1	
	%	26,7	40	6,7	13,3	6,7	0	6,7	
4	n	8	4	6	1	2	0	0	
	%	38,1	19	28,6	4,8	9,5	0	0	
5	n	3	3	2	4	1	0	0	
	%	23,1	23,1	15,4	30,8	7,7	0	0	
6	n	5	7	1	2	0	0	0	
	%	33,3	46,7	6,7	13,3	0	0	0	
7	n	4	2	3	1	2	0	0	
	%	33,3	16,7	25	8,3	16,7	0	0	
8	n	3	4	2	1	0	0	0	
	%	30	40	20	10	0	0	0	
9	n	5	2	0	0	0	0	0	
	%	71,4	28,6	0	0	0	0	0	
10	n	2	1	4	0	0	0	0	
	%	28,6	14,3	57,1	0	0	0	0	
11	n	1	0	0	0	0	0	0	
	%	100	0	0	0	0	0	0	
13	n	0	1	0	1	0	0	0	
	%	0	50	0	50	0	0	0	

Tabla 30. Distribución de frecuencia para el PTC positiva según el puntaje SOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017

PUNTAJE SOFA		PTC POSITIVA		p
		NO	SI	
0	n	8	7	0,963
	%	53,3	46,7	
1	n	7	2	
	%	77,8	22,2	
2	n	6	6	
	%	50	50	
3	n	7	8	
	%	46,7	53,3	
4	n	7	14	
	%	33,3	66,7	
5	n	6	7	
	%	46,2	53,8	
6	n	11	4	
	%	73,3	26,7	
7	n	10	2	
	%	83,3	16,7	
8	n	5	5	
	%	50	50	
9	n	4	3	
	%	57,1	42,9	
10	n	1	6	
	%	14,3	85,7	
11	n	1	0	
	%	100	0	
13	n	1	1	
	%	50	50	

Tabla 31. Distribución de frecuencia para la PCR positiva según el puntaje SOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017

PUNTAJE SOFA		PCR POSITIVA		p
		NO	SI	
0	n	1	14	0,921
	%	6,7	93,3	
1	n	1	8	
	%	11,1	88,9	
2	n	2	10	
	%	16,7	83,3	
3	n	0	15	
	%	0	100	
4	n	1	20	
	%	4,8	95,2	
5	n	0	13	
	%	0	100	
6	n	1	14	
	%	6,7	93,3	
7	n	0	12	
	%	0	100	
8	n	0	10	
	%	0	100	
9	n	1	6	
	%	14,3	85,7	
10	n	1	6	
	%	14,3	85,7	
11	n	0	1	
	%	0	100	
13	n	1	1	
	%	50	50	

De igual forma no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el reporte de lactato, procalcitonina, proteína c reactiva y el puntaje SOFA. (Tablas 28, 29,30,31).

Tabla 32. Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de ENDOCAN según puntaje SOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

PUNTAJE SOFA	Media	IC 95%		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	Rango intercuartil	p
		Límite inferior	Límite superior							
0	3,0	2,4	3,7	2,7	1,1	2,3	7,0	4,7	,5	0,00
1	3,4	3,0	3,8	3,3	0,5	2,9	4,4	1,5	,5	
2	3,9	3,2	4,6	3,5	1,2	2,9	6,6	3,7	,6	
3	8,4	4,8	12,0	6,4	6,4	3,3	28,4	25,1	7,8	
4	9,3	5,7	12,8	7,7	7,8	3,1	33,2	30,1	5,1	
5	18,9	13,8	24,1	17,2	8,5	9,1	31,0	21,9	17,3	
6	14,0	10,2	17,7	11,3	6,7	4,3	27,3	23,0	12,2	
7	18,6	12,9	24,3	16,2	9,0	5,5	32,1	26,6	15,3	
8	16,9	11,9	21,9	15,8	7,0	8,9	34,4	25,5	5,1	
9	24,7	13,9	35,5	27,1	11,7	10,0	37,2	27,2	26,3	
10	34,4	28,8	40,1	36,0	6,1	22,3	42,0	19,7	5,1	
13	39,0	37,7	40,3	39,0	0,1	38,9	39,1	,2		

A diferencia de los anteriores si se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de Endocan y la escala SOFA. (Tabla 32).

Tabla 33. Medidas de tendencia central y de dispersión de la estancia hospitalaria según puntaje SIRIS y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

ESTANCIA HOSPITALARIA (Días)		Media	IC 95%		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	Rango intercuartil	P
			Límite inferior	Límite superior							
PUNTAJE SIRS	2	12,0	10,6	13,3	10,0	6,0	4,0	32,0	28,0	9,0	0,547
	3	12,9	10,9	15,0	11,5	6,4	3,0	26,0	23,0	10,0	
	4	13,2	10,4	16,0	14,0	5,8	5,0	21,0	16,0	10,0	

Tabla 34. Medidas de tendencia central y de dispersión de la estancia hospitalaria según puntaje QSOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

ESTANCIA HOSPITALARIA (Días)		Media	IC 95%		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	Rango intercuartil	P
			Límite inferior	Límite superior							
PUNTAJE QSOFA	0	11,5	9,2	13,7	10,5	4,9	5,0	21,0	16,0	8,0	0,167
	1	11,5	10,1	12,9	10,0	5,9	3,0	32,0	29,0	8,0	
	2	13,7	11,7	15,7	14,0	6,5	4,0	26,0	22,0	11,0	
	3	15,7	9,3	22,2	17,0	7,0	6,0	25,0	19,0	14,0	

Tabla 35. Medidas de tendencia central y de dispersión de la estancia hospitalaria según lactato y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

ESTANCIA HOSPITALARIA (Días)		Media	IC 95%		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	Rango intercuartil	P
			Límite inferior	Límite superior							
LACTATO	1	13,4	11,6	15,3	14,0	5,9	5,0	24,0	19,0	11,0	0,399
	2	12,3	10,4	14,3	11,0	5,9	3,0	32,0	29,0	7,0	
	3	10,7	8,2	13,2	9,0	6,5	4,0	25,0	21,0	6,0	
	4	12,2	9,7	14,7	10,0	5,0	5,0	25,0	20,0	7,0	
	5	14,5	9,1	19,9	12,0	7,5	7,0	26,0	19,0	14,0	

Tabla 36. Medidas de tendencia central y de dispersión de la estancia hospitalaria según PTC positiva y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con de diagnóstico síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

ESTANCIA HOSPITALARIA (Días)		Media	IC 95%		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	Rango intercuartil	P
			Límite inferior	Límite superior							
PTC POSITIVA	SI	11,6	10,2	13,1	10,0	5,9	4,0	25,0	21,0	9,0	0,127
	NO	13,1	11,7	14,5	11,0	6,2	3,0	32,0	29,0	9,0	

Tabla 37. Medidas de tendencia central y de dispersión de la estancia hospitalaria según PCR positiva y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

ESTANCIA HOSPITALARIA (Días)		Media	IC 95%		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	Rango intercuartil	P
			Límite inferior	Límite superior							
PCR POSITIVA	SI	12,3	7,3	17,4	10,0	6,6	6,0	25,0	19,0	10,0	0,945
	NO	12,4	11,4	13,5	11,0	6,0	3,0	32,0	29,0	9,0	

En cuanto a estancia hospitalaria se refiere y la relación con procalcitonina, PCR, lactato, SIRS y QSOFA no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. (Tablas 33, 34, 35,36,37).

Al comparar la estancia hospitalaria con el puntaje SOFA, se encontró una relación estadísticamente significativa donde se puede observar que a mayor puntaje, mayor tiempo de estancia hospitalaria. (Tabla 38).

Tabla 38. Medidas de tendencia central y de dispersión de la estancia hospitalaria según puntaje SOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

ESTANCIA HOSPITALARIA (Días)		Media	IC 95%		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	Rango intercuartil	P
			Límite inferior	Límite superior							
PUNTAJE SOFA	0	7,1	4,9	9,4	6,0	4,1	5,0	21,0	16,0	3,0	0,0
	1	7,7	6,7	8,7	8,0	1,3	6,0	10,0	4,0	2,0	
	2	9,7	7,1	12,3	9,0	4,1	5,0	21,0	16,0	4,0	
	3	10,2	8,2	12,2	10,0	3,6	7,0	22,0	15,0	2,0	
	4	10,9	8,8	12,9	10,0	4,5	4,0	20,0	16,0	8,0	
	5	16,9	13,4	20,3	16,0	5,8	5,0	26,0	21,0	7,0	
	6	14,5	12,8	16,3	15,0	3,2	9,0	21,0	12,0	5,0	
	7	16,9	13,0	20,8	17,0	6,2	6,0	26,0	20,0	11,0	
	8	16,1	13,3	18,9	16,5	3,9	10,0	21,0	11,0	7,0	
	9	13,9	7,6	20,1	14,0	6,8	5,0	21,0	16,0	15,0	
	10	14,6	4,4	24,7	9,0	11,0	4,0	32,0	28,0	19,0	
	13	14,0	-125,8	153,8	14,0	15,6	3,0	25,0	22,0		

Tabla 39. Medidas de tendencia central y de dispersión de la estancia hospitalaria según el ENDOCAN positivo y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

ESTANCIA HOSPITALARIA (Días)		Media	IC 95%		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	Rango intercuartil	P
			Límite inferior	Límite superior							
ENDOCAN POSITIVO	SI	12,4	11,4	13,4	11,0	6,1	3,0	32,0	29,0	8,0	-

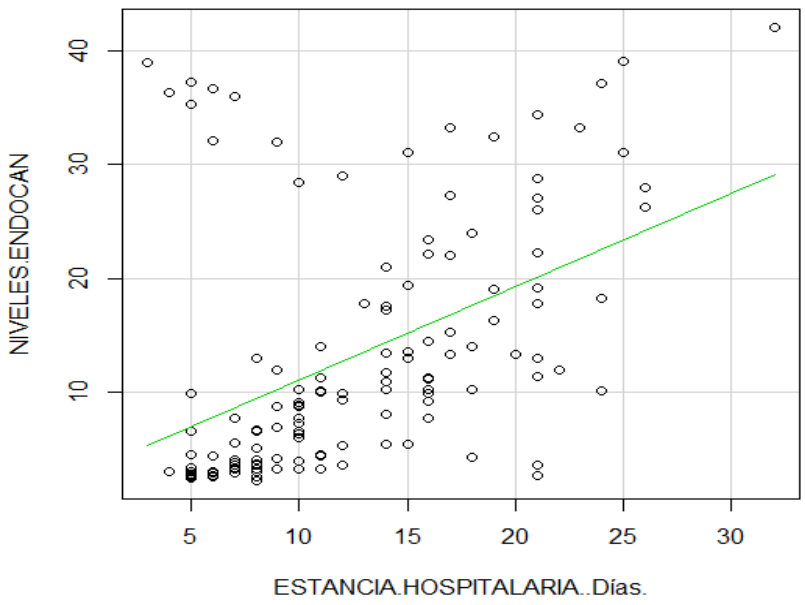
Los niveles de ENDOCAN influyen en la estancia hospitalaria del paciente. En el análisis se encontró una correlación positiva entre estas dos variables, resaltando

que la correlación es positiva, esto quiere decir que a mayor nivel de ENDOCAN mayor será el tiempo de estancia hospitalaria. (Tablas 39 y 40) y (Figura 9).

Tabla 40. Coeficiente de correlación Rho Spearman y valor de significancia para la relación entre la estancia hospitalaria y los niveles de ENDOCAN de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

NIVELES ENDOCAN	ESTANCIA HOSPITALARIA (Días)
Coeficiente de correlación Rho de Spearman	0,540
p	0,000

Grafica 7. Niveles de ENDOCAN y tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017



No se encontró asociación estadísticamente significativa entre mortalidad y puntaje SIRS. (Tabla 41).

Tabla 41. Distribución de frecuencia para mortalidad según el puntaje SIRS y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

PUNTAJE SIRS	MORTALIDAD				p
	NO		SI		
	n	%	n	%	
2	66	56,4	14	63,6	
3	34	29,1	6	27,3	0,473
4	17	14,5	2	9,1	

No se encontró relación estadísticamente significativa entre la mortalidad y el puntaje QSOFA. (Tabla 42).

Tabla 42. Distribución de frecuencia para mortalidad según el puntaje QSOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

PUNTAJE QSOFA	MORTALIDAD				p
	NO		SI		
	n	%	n	%	
0	18	15,4	2	9,1	0,175
1	59	50,4	10	45,5	
2	36	30,8	7	31,8	
3	4	3,4	3	13,6	

No se encontró relación estadísticamente significativa entre la mortalidad y el Lactato. (Tabla 43).

Tabla 43. Distribución de frecuencia para la mortalidad según el lactato y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

LACTATO	MORTALIDAD				p
	NO		SI		
	n	%	n	%	
1	35	29,9	7	31,8	
2	34	29,1	4	18,2	
3	22	18,8	7	31,8	
4	16	13,7	2	9,1	0,858
5	9	7,7	1	4,5	
6	1	0,9	0	0,0	
7	0	0,0	1	4,5	

No se encontró relación estadísticamente significativa entre la mortalidad y la PTC positiva. (Tabla 44).

Tabla 44. Distribución de frecuencia para mortalidad según la PTC positiva y valor de significancia de la prueba Chi2 de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

PTC POSITIVA	MORTALIDAD				p
	NO		SI		
	n	%	n	%	
NO	62	53,0	12	54,5	0,893
SI	55	47,0	10	45,5	

No se encontró relación estadísticamente significativa entre la mortalidad y la PCR positiva. (Tabla 45).

Tabla 45. Distribución de frecuencia para mortalidad según la PCR positiva y valor de significancia de la prueba exacta de Fisher de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

PCR POSITIVA	MORTALIDAD				p
	NO		SI		
	n	%	n	%	
NO	7	6,0	2	9,1	0,633
SI	110	94,0	20	90,9	

Los pacientes que fallecieron tenían elevados el puntaje de SOFA, ya que el 45,4 de estos superaban el puntaje 7 de SOFA, y el 77,8% de los que sobrevivieron tenían un puntaje menor a 7 de SOFA. (Tabla 46).

Tabla 46. Distribución de frecuencia para mortalidad según el puntaje SOFA y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

PUNTAJE SOFA	MORTALIDAD				p
	NO		SI		
	n	%	n	%	
0	15	12,8	0	0,0	
1	9	7,7	0	0,0	
2	12	10,3	0	0,0	
3	14	12,0	1	4,5	
4	19	16,2	2	9,1	
5	9	7,7	4	18,2	
6	13	11,1	2	9,1	0,000
7	9	7,7	3	13,6	
8	9	7,7	1	4,5	
9	5	4,3	2	9,1	
10	2	1,7	5	22,7	
11	1	0,9	0	0,0	
13	0	0,0	2	9,1	

Tabla 47. Distribución de frecuencia para mortalidad según ENDOCAN y valor de significancia de la prueba Kruskal Wallis de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

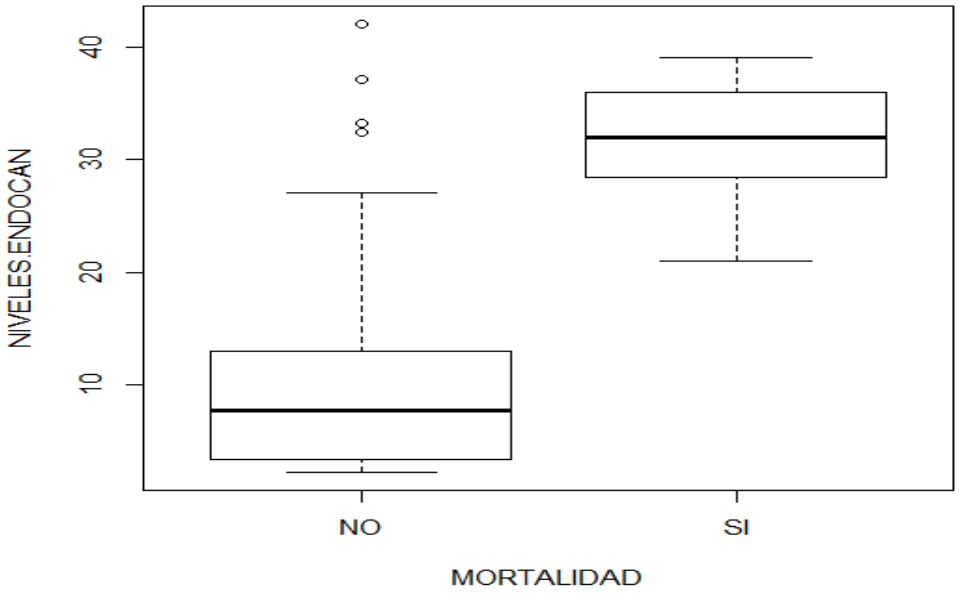
ENDOCAN POSITIVO	MORTALIDAD				p
	NO		SI		
	n	%	n	%	
NO	0	0	0	0,0	-
SI	117	100	22	100	

Al analizar la mortalidad de los pacientes, se encontró diferencia estadísticamente significativa para los niveles de ENDOCAN, 3 de cada 4 personas que fallecieron tenían niveles mayores a 28, mientras que el 75% de los que sobrevivieron no superaban el nivel de 13 de ENDOCAN. (Tabla 47 y 48), (Figura 3).

Tabla 48. Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de ENDOCAN según mortalidad y valor de significancia de la prueba U de Mann Whitney de los pacientes con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.

Mortalidad	Media	IC 95% Límite inferior	Límite superior	Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	Rango intercuartil	p
No	9,6	8,2	11,0	7,7	7,8	2,3	42,0	39,7	9,6	0,000
Si	31,5	29,1	33,8	32,0	5,3	21,0	39,1	18,1	7,8	

Figura 3. Niveles de ENDOCAN en relación con mortalidad de los pacientes con diagnóstico síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del HUHMP, 2017.



9. DISCUSIÓN

Las infecciones bacterianas son un creciente problema de salud pública [3], la resistencia a antimicrobianos determinada por los diferentes condicionantes señalados [4] impacta en desenlaces adversos para los pacientes que padecen las mismas [5]. En ese sentido para los profesionales de salud es un reto el abordaje diagnóstico y terapéutico de las infecciones específicamente si su grado de compromiso termina generando el desarrollo de sepsis [10].

Como se mencionó, existen pocos estudios colombianos sobre el perfil epidemiológico y clínico de la sepsis [7,15]. Es de extrema importancia generar un registro local y nacional que permita establecer las características clínicas de los pacientes cuyas infecciones generan los problemas relacionados con el síndrome séptico.

Este trabajo como parte del proyecto multicentrico liderado por el laboratorio de inmunología y microbiología de la Universidad de British Columbia, permitió establecer una mirada local sobre algunas características epidemiológicas de la sepsis, así como su desenlace.

En el contexto del paciente con sepsis, existen diferentes problemáticas en relación con el abordaje inicial y cuidados intrahospitalarios [16]. Diferentes circunstancias impactan en plantear dificultades para el diagnóstico inicial de sepsis, la tendencia mundial en la búsqueda de marcadores que tempranamente permitan determinar si los pacientes cursan con un proceso infeccioso bacteriano y predecir de manera oportuna si el paciente está en riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con el proceso nocivo, ha sido fruto de investigaciones en esta área [33].

En cuanto a las características sociodemográficas, en el hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, la sepsis tiene una distribución por género similar a la distribución mundial, siendo ligeramente más prevalente en el género masculino [10,22]. La distribución por edad, incluyó pacientes adultos de todas las edades, siendo llamativo la alta frecuencia de adultos mayores de 63 años con una probable alta carga de morbilidad, aspecto que no fue tenido en cuenta para el análisis de desenlace final de este estudio. El comportamiento etáreo en los estudios analizados es similar a lo encontrado en este estudio siendo más frecuente la sepsis en pacientes mayores de 65 años [44].

Como era de esperar, considerando la población objeto del hospital universitario el mayor porcentaje pertenecieron al régimen subsidiado y eran procedentes en una proporción casi similar de zona urbana y rural.

La totalidad de los pacientes, como criterio de inclusión debían tener la presencia de por lo menos dos signos de respuesta inflamatoria sistémica, el comportamiento de las variables es similar al reportado en la literatura, dónde el signo más frecuente es la presencia de fiebre evidente en tres de cada cinco pacientes [52], es llamativo que a pesar de que se reporta que un porcentaje importante de los pacientes pueden cursar con hipotermia, especialmente los adultos mayores [61], en nuestro estudio no se registró ningún caso con la misma.

La presencia de leucocitosis naturalmente se ha asociado con la presencia de un proceso infeccioso, siendo llamativo su frecuencia de presentación no absoluta, así como la existencia de leucopenia en un porcentaje importante. En los últimos años se ha generado debate con respecto al desarrollo de nuevas escalas con mayor capacidad de tamizaje para pacientes con sospecha de sepsis [68], es así como surge el quick Sepsis Related Organ Failure Assessment (qSOFA) [80], siendo llamativo en nuestro estudio la menor positividad de sus criterios con respecto a la presencia de SIRS, en cuyo caso se requirió un compromiso más severo para lograr positividad de dos o más criterios, situación evidenciada en las infecciones del sistema nervioso central, probablemente dado por el compromiso casi constante del estado de conciencia, a diferencia de lo evidenciado para los criterios de SIRS donde no encontramos diferencia estadísticamente significativa entre su presencia en la afección de diferentes órganos o sistemas.

Con respecto a la severidad de los cuadros sépticos, la misma fue evaluada por el compromiso de órganos evaluado por la escala SOFA; encontrando pacientes con puntaje de 0 como valor mínimo y 13 máximo, siendo esto representativo de una mortalidad menor al 10% y entre 40 a 50% respectivamente [81], llama la atención que el espectro de disfunción multiorgánica puede implicar la predicción de mortalidad mayor al 90% cuando en la escala de SOFA se obtienen puntajes mayores a 15 puntos, situación no evidenciada en ninguno de los pacientes incluidos en el estudio [88].

Como estrategias en el abordaje de los pacientes con sepsis, en nuestro medio empleamos los reactantes de fase aguda, el lactato y la procalcitonina. La hiperlactatemia estuvo presente en un porcentaje importante de los pacientes, correlacionándose con lo reportado en diferentes estudios donde aparece como marcador en 62% de las bacteriemias, 82% de los choques sépticos y hasta 53% de las neumonías adquiridas en la comunidad [76].

La procalcitonina, ha sido ampliamente validada en diversos estudios [22,36], su valor predictivo negativo es de utilidad para descartar procesos infecciosos de etiología bacteriana, sin embargo en nuestro estudio encontramos una positividad de la misma solo en el 46,8% de los pacientes a pesar de tener infección confirmada. Por su parte la proteína c reactiva carece de especificidad, diferentes situaciones incluso no patológicas [68] en nuestro estudio la mayoría de los pacientes presentaron positividad de la misma.

La mortalidad encontrada fue similar a la reportada por la literatura oscilante entre 11 y 26%, influyendo en la misma diferentes condiciones tanto sociodemográficas y tecnológicas no analizadas en nuestro estudio [30,35].

Los niveles de ENDOCAN, han sido validados por la casa comercial que fabrica la prueba, considerados como positivos valores mayores a 2,53 ng/dL, en nuestro estudio teniendo en cuenta dicho valor de referencia la totalidad de los pacientes fueron positivos presentando valores entre 3,2 y 37 ng/dL. Actualmente en la literatura no se establecen valores específicos dependiendo el sistema afectado ni se conoce su relación con patógenos específicos [50].

Se desconoce el comportamiento de los niveles de ENDOCAN con respecto a la edad y el género[30], en ese sentido no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al relacionar los niveles de ENDOCAN encontrados con dichas variables.

Los niveles de ENDOCAN en nuestro estudio presentaron una asociación estadísticamente significativa con la presencia de SIRS, además de una correlación proporcional con el número de criterios positivos y los niveles de ENDOCAN. En contraste la presencia de SIRS no se relacionó con la severidad medida por criterios de SOFA para disfunción multiorgánica, situación diferente a la relación estadísticamente significativa en la presencia de disfunción multiorgánica y la positividad del ENDOCAN, resaltando el papel del mismo como predictor de severidad en sepsis [55-65], así como su correlación positiva con el tiempo de estancia hospitalaria siendo mayor la misma a mayores niveles de ENDOCAN.

La presencia de criterios de SIRS o qSOFA no se correlacionaron con la mortalidad de nuestros pacientes, en contraste con lo reportado en la literatura [17], la procalcitonina positiva tampoco tuvo correlación significativa con la mortalidad, caso contrario a la presencia de disfunción multiorgánica por escala de SOFA y los

niveles de ENDOCAN que si fueron marcadores de mortalidad estadísticamente significativos.

10. CONCLUSIONES

Endocan fue positivo en todos aquellos pacientes con infección, a diferencia de la procalcitonina, PCR, QSOFA Y SOFA los cuales mostraron falsos negativos, de otro lado entre mayor sea el valor de Endocan al parecer hay mayor probabilidad de disfunción multiorgánica y mortalidad.

Endocan tiene mayor sensibilidad para predecir patologías infecciosas, disfunción multiorgánica y mortalidad.

Endocan es más costo efectivo que la procalcitonina y la proteína c reactiva para identificar pacientes con infección a cualquier nivel y sus complicaciones.

Endocan demostró ser estadísticamente significativo a diferencia de la PCR, procalcitonina, presencia de SIRS, QSOFA y SOFA para predecir disfunción multiorgánica, mortalidad y estancia hospitalaria.

Entre más alto sea el valor de Endocan existe mayor probabilidad de disfunción multiorgánica, complicaciones y muerte.

Definidamente Endocan debe ser tenido en cuenta como marcador predictor y de diagnóstico en pacientes que ingresan por urgencias con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

11. RECOMENDACIONES

Recomendamos Endocan como prueba diagnóstica en el servicio de urgencias por su alta sensibilidad (100%) para identificar pacientes con infección temprana, y su alto poder para predecir mortalidad de acuerdo a los niveles encontrados.

Se deben realizar estudios comparando Endocan versus procalcitonina, proteína c reactiva para determinar cuál de ellos tiene mayor poder estadístico para predecir infección temprana, compromiso multiorgánico y mortalidad.

En nuestro estudio solo se incluyeron pacientes con SIRS de origen infeccioso, recomendamos realizar un estudio donde se mida Endocan en pacientes con SIRS de otro origen para valorar su utilidad en este contexto, ya que como lo hemos conocido la procalcitonina y la PCR presentan falsos positivos con SIRS de causa no infecciosa.

Recomendamos realizar estudios similares el nuestro en otro tipo de pacientes (pediátricos, embarazadas, quirúrgicos, traumáticos) para analizar el comportamiento de Endocan y compararlo con pacientes con patologías infecciosas.

Estudios como este se deben dar a conocer a la comunidad médica en general para permitir ampliar los conocimientos acerca de un problema tan prevalente como lo son las enfermedades infecciosas que causan gran morbilidad, mortalidad y altos costos al sistema de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tsertsvadze A, Royle P, Seedat F, Cooper J, Crosby R, McCarthy N. Community-onset sepsis and its public health burden: a systematic review. Syst Rev [Internet]. 2016;5(1):81. Available from: http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0243-3

2. Japiassú AM, Amâncio RT, Mesquita EC, Medeiros DM, Bernal HB, Nunes EP, et al. Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV/AIDS patients. Crit Care [Internet]. 2010;14(4):R152. Available from: http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc9221

3. Trzeciak S, Sharer R, Piper D, Chan T, Kessler C, Dellinger RP, et al. Infections and severe sepsis in solid-organ transplant patients admitted from a university-based ED. Am J Emerg Med. 2004;22(7):530–3.

4. Angus DC, Opal S. Immunosuppression and Secondary Infection in Sepsis: Part, Not All, of the Story. Jama [Internet]. 2016;315(14):1–3. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26975243

5. Brun, -Buisson, C., Doyon, F., Carlet, J., Dellamonica, P., Gouin F., Lepoutre., A., Mercier, J-C., Offenstadt, G., Regnier B. Incidence, Risk Factors, and Outcome of Severe in Adults Incidence , Risk Factors , and Outcome Sepsis and Septic Shock. Jama. 1995;274(12):968–74.

6. Palmiere C, Augsburger M. Endocan measurement for the postmortem diagnosis of sepsis. Leg Med [Internet]. 2014;16(1):1–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.legalmed.2013.09.007

7. Biteker FS, Çaylak SD, Sözen H. Biomarkers in sepsis. Am J Emerg Med. 2016;34(5):924–5.

8. Kundi H. Endocan and Hypertension. 2016;2016

9. Ac B. Endocan in Hypertension and Cardiovascular Diseases. 2016;6100.

10. Lee YH, Kim JS, Kim S-Y, Kim YG, Moon J-Y, Jeong K-H, et al. Plasma endocan level and prognosis of immunoglobulin A nephropathy. Kidney Res Clin Pract [Internet]. 2016;35(3):152–9. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221191321630024

11. Sumei Z, Shaolong C, Xiang W, Yinliang Q, Qing Z, Yuan W. Endocan reduces the malign grade of gastric cancer cells by regulating associated protein

expression. Tumor Biol [Internet]. 2016; Available from: http://link.springer.com/10.1007/s13277-016-5398-y

12. Atukeren P, Kunbaz A, Turk O, Kemerdere R, Ulu MO, Turkmen Inanir N, et al. Expressions of Endocan in Patients with Meningiomas and Gliomas. Dis Markers. 2016;2016.

13. Emet S, Elitok A, Onur I, Kocaaga M, Bilge AK, Oflaz H, et al. Endocan: a novel biomarker associated with well-developed coronary collateral circulation in patients with stable angina and chronic total occlusion. J Thromb Thrombolysis [Internet]. 2016; Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11239-016-1424-6

14. Kiral E, Dinleyici EC, Bozkurt-Turhan A, Bor O, Akgun Y, Akgun NA. Serum endocan levels in children with febrile neutropenia. Hematol Rep [Internet]. 2016;8(1):6–9. Available from: http://www.pagepress.org/journals/index.php/hr/article/view/6110

15. Ertem AG, Unal S, Acar B. Endocan : Endothelial Dysfunction , Inflammation , or Both ? 2016;2016.

16. Seo K, Kitazawa T, Yoshino Y, Koga I, Ota Y. Characteristics of serum endocan levels in infection. PloS one. 2015;10(4):e0123358. PubMed PMID: 25894539. Pubmed Central PMCID: PMC4404335. Epub 2015/04/22. eng.

17. Raspanti M, Carava E, Sgambato A, Natalello A, Russo L, Cipolla L. The collaggrecan: Synthesis and visualization of an artificial proteoglycan. International journal of biological macromolecules. 2016 Jan 18;86:65-70. PubMed PMID: 26797224. Epub 2016/01/23. Eng.

18. Yang J, Yang Q, Yu S, Zhang X. Endocan: A new marker for cancer and a target for cancer therapy. Biomedical reports. 2015 May;3(3):279-83. PubMed PMID: 26137222. Pubmed Central PMCID: PMC4467225. Epub 2015/07/03. Eng.

19. Saldir M, Tunc T, Cekmez F, Cetinkaya M, Kalayci T, Fidanci K, et al. Endocan and Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 as Novel Markers for Neonatal Sepsis. Pediatrics and neonatology. 2015 Dec;56(6):415-21. PubMed PMID: 26341458. Epub 2015/09/06. eng.

20. Mihajlovic DM, Lendak DF, Brkic SV, Draskovic BG, Mitic GP, Novakov Mikic AS, et al. Endocan is useful biomarker of survival and severity in sepsis. Microvascular research. 2014 May;93:92-7. PubMed PMID: 24769132. Epub 2014/04/29. eng.

21. Palud A, Parmentier-Decrucq E, Pastre J, De Freitas Caires N, Lassalle P, Mathieu D. Evaluation of endothelial biomarkers as predictors of organ failures in septic shock patients. Cytokine. 2015 Jun;73(2):213-8. PubMed PMID: 25794660. Epub 2015/03/22. Eng

22. Yachnyk IM. [DIAGNOSTIC ESTIMATE OF A C-REACTIVE PROTEIN IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SEPSIS AND SYNDROME OF SYSTEMIC INFLAMMATORY ANSWER]. Klinichna khirurhiia / Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy, Naukove tovarystvo khirurhiv Ukrainy. 2015 Sep(9):33-5. PubMed PMID: 26817082. Epub 2016/01/29. ukr.

23. Yadav H, Cartin-Ceba R. Balance between Hyperinflammation and Immunosuppression in Sepsis. Seminars in respiratory and critical care medicine. 2016 Feb;37(1):42-50. PubMed PMID: 26820273. Epub 2016/01/29. Eng

24. Kali A, Shetty KSR. Endocan: a novel circulating proteoglycan. Indian J Pharmacol [Internet]. 2014;46(6):579–83. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538326%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4264070

25. Priya MK, Sahu G, Soto-Pantoja DR, Goldy N, Sundaresan AM, Jadhav V, et al. Tipping off endothelial tubes: nitric oxide drives tip cells. Angiogenesis. 2015;18(2):175–89.

26. Yang J, Yang Q, Yu S, Zhang X. Endocan: A new marker for cancer and a target for cancer therapy (Review). Biomed Reports [Internet]. 2015;279–83. Available from: http://www.spandidos-publications.com/10.3892/br.2015.438

27. Palud A, Parmentier-Decrucq E, Pastre J, De Freitas Caires N, Lassalle P, Mathieu D. Evaluation of endothelial biomarkers as predictors of organ failures in septic shock patients. Cytokine [Internet]. 2015;73(2):213–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2015.02.013

28. Cai L, Leng ZG, Guo YH, Lin SJ, Wu ZR, Su ZP, et al. Dopamine agonist resistance-related endocan promotes angiogenesis and cells viability of prolactinomas. Endocrine. 2016;52(3):641–51.

29. Kim KS, Lee YA, Ji HI, Song R, Kim JY, Lee SH, et al. Increased expression of endocan in arthritic synovial tissues: Effects of adiponectin on the expression of endocan in fibroblast-like synoviocytes. Mol Med Rep. 2015;11(4):2695–702.

30. Cakmak M, Yilmaz H, Bağlar E, Darcin T, Inan O, Aktas A, et al. Serum levels of endocan correlate with the presence and severity of pre-eclampsia. Clin Exp Hypertens [Internet]. 2015;1963(September):1–6. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10641963.2015.1060993

31. Pauly D, Hamed S, Behnes M, Lepiorz D, Lang S, Akin I, et al. Endothelial cell-specific molecule–1/endocan: Diagnostic and prognostic value in patients suffering from severe sepsis and septic shock. J Crit Care [Internet]. 2016;31(1):68–75. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.09.019

32. Hernandez-Gomez C, Motoa G, Vallejo M, Blanco VM, Correa A, de la Cadena E, et al. Introduction of software tools for epidemiological surveillance in infection control in Colombia. Colombia medica (Cali, Colombia). 2015 Apr-Jun;46(2):60-5. PubMed PMID: 26309340. Pubmed Central PMCID: PMC4536816. Epub 2015/08/27. eng.

33. GoPubMed® - Transinsight's semantic search for the life sciences. GoPubMed® - Transinsight's semantic search for the life sciences [Internet]. 2014. Available from: http://gopubmed.org/web/gopubmed/

34. Pauly D, Hamed S, Behnes M, Lepiorz D, Lang S, Akin I, et al. Endothelial cell-specific molecule–1/endocan: Diagnostic and prognostic value in patients suffering from severe sepsis and septic shock. J Crit Care [Internet]. 2016;31(1):68–75. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.09.019

35. Saldir M, Tunc T, Cekmez F, Cetinkaya M, Kalayci T, Fidanci K, et al. Endocan and Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 as Novel Markers for Neonatal Sepsis. Pediatr Neonatol [Internet]. 2015;56(6):415–21. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.03.006

36. Mihajlovic DM, Lendak DF, Brkic S V., Draskovic BG, Mitic GP, Novakov Mikic AS, et al. Endocan is useful biomarker of survival and severity in sepsis. Microvasc Res [Internet]. 2014;93:92–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2014.04.004

37. Ioakeimidou A, Pagalou E, Kontogiorgi M, Antoniadou E, Kaziani K, Psaroulis K, et al. Increase of circulating endocan over sepsis follow-up is associated with progression into organ dysfunction. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;1–8.

38. Scherpereel A1, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tsicopoulos A, Gentina T, Jourdain M, Pugin J, Tonnel AB, Lassalle P. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis Crit Care Med. 2006 Feb;34(2):532-7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424738

39. De Freitas Caires N, Legendre B, Parmentier E, Scherpereel A, Tsicopoulos A, Mathieu D, et al. Identification of a 14kDa endocan fragment generated by cathepsin G, a novel circulating biomarker in patients with sepsis. J Pharm Biomed Anal [Internet]. 2013;78–79:45–51. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2013.01.035

40. Palmiere C, Augsburger M. Endocan measurement for the postmortem diagnosis of sepsis. Leg Med [Internet]. 2014;16(1):1–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.legalmed.2013.09.007

41. Rebollo J, Geliebter J, Reyes N. ESM-1 siRNA Knockdown Decreased Migration and Expression of CXCL3 in Prostate Cancer Cells. 2017;13(1):35–42.

42. Ortíz G, Dueñas C, Rodríguez F, Barrera L, Rosa GD La. Epidemiology of sepsis in Colombian intensive care units. 2014.

43. Cuervo F, Pinzón J, Ramos E, Mu A. Cuidado Intensivo. 2017;(xx).

44. Filep JG. Endocan or endothelial cell-specific molecule-1: a novel prognostic marker of sepsis? Crit Care Med. 2006 Feb;34(2):574-5. PubMed PMID: 16424758. Epub 2006/01/21. eng.

45. Hernandez-Gomez C, Motoa G, Vallejo M, Blanco VM, Correa A, de la Cadena E, et al. Introduction of software tools for epidemiological surveillance in infection control in Colombia. Colombia medica (Cali, Colombia). 2015 Apr-Jun;46(2):60-5. PubMed PMID: 26309340. Pubmed Central PMCID: PMC4536816. Epub 2015/08/27. eng.

46. Burrell AR, McLaws ML, Fullick M, Sullivan RB, Sindhusake D. SEPSIS KILLS: early intervention saves lives. The Medical journal of Australia. 2016 Feb 1;204(2):73. PubMed PMID: 26821106. Epub 2016/01/29. eng.

47. Yachnyk IM. [DIAGNOSTIC ESTIMATE OF A C-REACTIVE PROTEIN IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SEPSIS AND SYNDROME OF SYSTEMIC INFLAMMATORY ANSWER]. Klinichna khirurhiia / Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy, Naukove tovarystvo khirurhiv Ukrainy. 2015 Sep(9):33-5. PubMed PMID: 26817082. Epub 2016/01/29. ukr.

48. Hernández Botero JS. Recuento histórico y análisis epistemológico de la sepsis secundaria a lesiones y su control quirúrgico. Desde el papiro de Edwin Smith hasta el pus bonum et laudabile. Iatreia. 2009;22:292-300.

49. Hernández Botero JS. SEPSIS, ARMAS DE FUEGO Y MICROSCOPIOS: IMPLICACIONES DE LA SEPSIS EN LAS REVOLUCIONES DE LA MEDICINA DE LOS SIGLOS XVI Y XIX. Biosalud. 2010;9:96-111.

50. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units. JAMA. 1995;274.

51. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med. 2002;28.

52. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Intensive Care Med. 2004;30.

53. Molina FJ, Díaz CA, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Dueñas C, et al. Microbiological profile of infections in the Intensive Care Units of Colombia (EPISEPSIS Colombia). Medicina Intensiva (English Edition). 2011 //;35(2):75-83.

54. 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. Crit Care Med. 2004;32.

55. 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. Intensive Care Med. 2004;30.

56. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. JAMA. 2014 Apr 2;311(13):1308-16. PubMed PMID: 24638143. Epub 2014/03/19. eng.

57. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest. 1991;100.

58. Hantke M, Holzer K, Thone S, Schmandra T, Hanisch E. [The SOFA score in evaluating septic illnesses. Correlations with the MOD and APACHE II score]. Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen. 2000 Oct;71(10):1270-6. PubMed PMID: 11077590. Epub 2000/11/15. Der SOFA-Score in der Beurteilung septischer Krankheitsbilder. Beziehungen zu MOD- und APACHE-II-Score. ger.

59. Yadav H, Cartin-Ceba R. Balance between Hyperinflammation and Immunosuppression in Sepsis. Seminars in respiratory and critical care medicine. 2016 Feb;37(1):42-50. PubMed PMID: 26820273. Epub 2016/01/29. eng.

60. Lam SW, Bauer SR, Duggal A. Procalcitonin-based algorithms to initiate or stop antibiotic therapy in critically ill patients: Is it time to rethink our strategy? International journal of antimicrobial agents. 2016 Jan;47(1):20-7. PubMed PMID: 26655034. Epub 2015/12/15. eng.

61. Brenneis M, Aghajaanpour R, Knape T, Sha LK, Neb H, Meybohm P, et al. PPARgamma Expression in T Cells as a Prognostic Marker of Sepsis. Shock (Augusta, Ga). 2016 Jan 16. PubMed PMID: 26796570. Epub 2016/01/23. Eng.

62. Kung CT, Su CM, Chen CT, Cheng HH, Chang MW, Hung CW, et al. Circulating endothelial progenitor cells may predict outcomes in adult patients with severe sepsis in the emergency department. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2016 Jan 18;455:1-6. PubMed PMID: 26797673. Epub 2016/01/23. Eng.

63. Kerrigan SW, McDonnell C. Dysregulation of the endothelium following Staphylococcus aureus infection. Biochemical Society transactions. 2015 Aug 1;43(4):715-9. PubMed PMID: 26551718. Epub 2015/11/10. eng.

64. Mikacenic C, Hahn WO, Price BL, Harju-Baker S, Katz R, Kain KC, et al. Biomarkers of Endothelial Activation Are Associated with Poor Outcome in Critical Illness. PloS one. 2015;10(10):e0141251. PubMed PMID: 26492036. Pubmed Central PMCID: PMC4619633. Epub 2015/10/23. eng.

65. Seo K, Kitazawa T, Yoshino Y, Koga I, Ota Y. Characteristics of serum endocan levels in infection. PloS one. 2015;10(4):e0123358. PubMed PMID: 25894539. Pubmed Central PMCID: PMC4404335. Epub 2015/04/22. eng.

66. Chang X, Bian Y, Wu Y, Huang Y, Wang K, Duan T. Endocan of the maternal placenta tissue is increased in pre-eclampsia. International journal of clinical and experimental pathology. 2015;8(11):14733-40. PubMed PMID: 26823798. Epub 2016/01/30. eng.

67. Raspanti M, Carava E, Sgambato A, Natalello A, Russo L, Cipolla L. The collaggrecan: Synthesis and visualization of an artificial proteoglycan. International journal of biological macromolecules. 2016 Jan 18;86:65-70. PubMed PMID: 26797224. Epub 2016/01/23. Eng.

68. Rodrigues KF, Pietrani NT, Bosco AA, Sousa LP, Ferreira CN, Sandrim VC, et al. Endocan: a new biomarker associated with inflammation in type 2 diabetes mellitus? Diabetes/metabolism research and reviews. 2015 Jul;31(5):479-80. PubMed PMID: 26147320. Epub 2015/07/07. eng.

69. Icli A, Cure E, Cure MC, Uslu AU, Balta S, Mikhailidis DP, et al. Endocan Levels and Subclinical Atherosclerosis in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. Angiology. 2015 Nov 26. PubMed PMID: 26614790. Epub 2015/11/29. Eng.

70. Toshikuni N, Ozaki K, George J, Tsutsumi M. Serum endocan as a survival predictor for patients with liver cirrhosis. Canadian journal of gastroenterology &

hepatology. 2015 Nov-Dec;29(8):427-30. PubMed PMID: 26669300. Pubmed Central PMCID: PMC4699609. Epub 2015/12/17. eng.

71. Qiu C, Sui J, Zhang Q, Wei P, Wang P, Fu Q. Relationship of Endothelial Cell-Specific Molecule 1 Level in Stress Hyperglycemia Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Pilot Study. Angiology. 2015 Dec 17. PubMed PMID: 26685180. Epub 2015/12/20. Eng.

72. Cimen T, Efe TH, Akyel A, Sunman H, Algul E, Sahan HF, et al. Human Endothelial Cell-Specific Molecule-1 (Endocan) and Coronary Artery Disease and Microvascular Angina. Angiology. 2016 Jan 6. PubMed PMID: 26744512. Epub 2016/01/09. Eng.

73. Kali A, Shetty KS. Endocan: a novel circulating proteoglycan. Indian journal of pharmacology. 2014 Nov-Dec;46(6):579-83. PubMed PMID: 25538326. Pubmed Central PMCID: PMC4264070. Epub 2014/12/30. eng.

74. Palud A, Parmentier-Decrucq E, Pastre J, De Freitas Caires N, Lassalle P, Mathieu D. Evaluation of endothelial biomarkers as predictors of organ failures in septic shock patients. Cytokine. 2015 Jun;73(2):213-8. PubMed PMID: 25794660. Epub 2015/03/22. eng.

75. Laloglu E, Aksoy H, Aksoy YL, Ozkaya F, Akcay F. ANNALS EXPRESS: The Determination of Serum and Urinary Endocan Levels in Patients With Bladder Cancer. Annals of clinical biochemistry. 2016 Jan 8. PubMed PMID: 26748103. Epub 2016/01/10. Eng.

76. Kundi H, Gok M, Kiziltunc E, Topcuoglu C, Cetin M, Cicekcioglu H, et al. The Relationship Between Serum Endocan Levels With the Presence of Slow Coronary Flow: A Cross-Sectional Study. Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2015 Nov 25. PubMed PMID: 26607436. Epub 2015/11/27. Eng.

77. Nirala BK, Perumal V, Gohil NK. Glycated serum albumin stimulates expression of endothelial cell specific molecule-1 in human umbilical vein endothelial cells: Implication in diabetes mediated endothelial dysfunction. Diabetes & vascular disease research. 2015 Jul;12(4):290-7. PubMed PMID: 25963575. Epub 2015/05/13. eng.

78. Yang J, Yang Q, Yu S, Zhang X. Endocan: A new marker for cancer and a target for cancer therapy. Biomedical reports. 2015 May;3(3):279-83. PubMed PMID: 26137222. Pubmed Central PMCID: PMC4467225. Epub 2015/07/03. Eng.

79. Depontieu F, de Freitas Caires N, Gourcerol D, Giordano J, Grigoriu B, Delehedde M, et al. Development of monoclonal antibodies and ELISA specific for the mouse vascular endocan. Journal of immunological methods. 2012 Apr 30;378(1-2):88-94. PubMed PMID: 22370430. Epub 2012/03/01. eng.

80. Yassine H, De Freitas Caires N, Depontieu F, Scherpereel A, Awad A, Tsicopoulos A, et al. The non glycanated endocan polypeptide slows tumor growth by inducing stromal inflammatory reaction. Oncotarget. 2015 Feb 20;6(5):2725-35. PubMed PMID: 25575808. Pubmed Central PMCID: PMC4413613. Epub 2015/01/13. eng.

81. Yu PH, Chou SF, Chen CL, Hung H, Lai CY, Yang PM, et al. Upregulation of endocan by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 and its clinical significance in nasopharyngeal carcinoma. PloS one. 2013;8(12):e82254. PubMed PMID: 24340011. Pubmed Central PMCID: PMC3855342. Epub 2013/12/18. eng.

82. Gill SE, Rohan M, Mehta S. Role of pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis in murine sepsis-induced lung injury in vivo. Respiratory research. 2015;16:109. PubMed PMID: 26376777. Pubmed Central PMCID: PMC4574190. Epub 2015/09/18. eng.

83. Pauly D, Hamed S, Behnes M, Lepiorz D, Lang S, Akin I, et al. Endothelial cell-specific molecule-1/endocan: Diagnostic and prognostic value in patients suffering from severe sepsis and septic shock. Journal of critical care. 2016 Feb;31(1):68-75. PubMed PMID: 26489483. Epub 2015/10/23. eng.

84. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tsicopoulos A, Gentina T, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. Crit Care Med. 2006 Feb;34(2):532-7. PubMed PMID: 16424738. Epub 2006/01/21. eng.

85. Mihajlovic DM, Lendak DF, Brkic SV, Draskovic BG, Mitic GP, Novakov Mikic AS, et al. Endocan is useful biomarker of survival and severity in sepsis. Microvascular research. 2014 May;93:92-7. PubMed PMID: 24769132. Epub 2014/04/29. eng.

86. Palmiere C, Augsburger M. Endocan measurement for the postmortem diagnosis of sepsis. Legal medicine (Tokyo, Japan). 2014 Jan;16(1):1-7. PubMed PMID: 24262651. Epub 2013/11/23. eng.

87. Ziol M, Sutton A, Calderaro J, Barget N, Aout M, Leroy V, et al. ESM-1 expression in stromal cells is predictive of recurrence after radiofrequency ablation in early hepatocellular carcinoma. Journal of hepatology. 2013 Dec;59(6):1264-70. PubMed PMID: 23928407. Epub 2013/08/10. eng.

88. Saldir M, Tunc T, Cekmez F, Cetinkaya M, Kalayci T, Fidanci K, et al. Endocan and Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 as Novel Markers for Neonatal Sepsis. Pediatrics and neonatology. 2015 Dec;56(6):415-21. PubMed PMID: 26341458. Epub 2015/09/06. eng.

89. Cox LA, van Eijk LT, Ramakers BP, Dorresteijn MJ, Gerretsen J, Kox M, et al. Inflammation-induced increases in plasma endocan levels are associated with endothelial dysfunction in humans in vivo. Shock (Augusta, Ga). 2015 Apr;43(4):322-6. PubMed PMID: 25565643. Epub 2015/01/08. eng.

90. Hernandez-Gomez C, Motoa G, Vallejo M, Blanco VM, Correa A, de la Cadena E, et al. Introduction of software tools for epidemiological surveillance in infection control in Colombia. Colombia medica (Cali, Colombia). 2015 Apr-Jun;46(2):60-5. PubMed PMID: 26309340. Pubmed Central PMCID: PMC4536816. Epub 2015/08/27. eng.

91. Burrell AR, McLaws ML, Fullick M, Sullivan RB, Sindhusake D. SEPSIS KILLS: early intervention saves lives. The Medical journal of Australia. 2016 Feb 1;204(2):73. PubMed PMID: 26821106. Epub 2016/01/29. eng.

92. Yachnyk IM. [DIAGNOSTIC ESTIMATE OF A C-REACTIVE PROTEIN IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SEPSIS AND SYNDROME OF SYSTEMIC INFLAMMATORY ANSWER]. Klinichna khirurhiia / Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy, Naukove tovarystvo khirurhiv Ukrainy. 2015 Sep(9):33-5. PubMed PMID: 26817082. Epub 2016/01/29. ukr.