



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRÍAS Y DOCTORADOS EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS  
Y DE LA SALUD

**UTILIDAD CLÍNICA DEL ANTÍGENO CARBOHIDRATO (CA-125) COMO MARCADOR  
DE SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON SEPSIS EN  
EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS

**PRESENTA:**

ROGELIO ZAPATA ARENAS

**TUTORES:**

DRA. GLORIA EUGENIA QUEIPO GARCÍA.  
DR. JUAN CARLOS LOPEZ ALVARENGA  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE DE 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HOJA DE AUTORIZACIÓN**

DIRECTOR DE PROTOCOLO

DR. JUAN CARLOS LÓPEZ ALVARENGA  
TUTOR DE MAESTRÍA Y DOCTORADO  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

DRA. GLORIA EUGENIA QUEIPO GARCÍA.  
RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO  
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS  
ALUMNO

## ÍNDICE

ÍNDICE .....	I
RESUMEN ESTRUCTURADO .....	II
I. ANTECEDENTES.....	1
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. ....	11
III. JUSTIFICACIÓN.....	12
IV. HIPÓTESIS. ....	13
V. OBJETIVOS.....	14
VI. METODOLOGÍA. ....	15
VII. RESULTADOS .....	19
VIII. DISCUSIÓN .....	44
IX. CONCLUSIONES .....	49
X. ANEXOS .....	50
XI. REFERENCIAS .....	51

## RESUMEN ESTRUCTURADO

- I. **Título:** Utilidad clínica del antígeno carbohidrato CA-125 como marcador de severidad y mortalidad en pacientes hospitalizados con sepsis en el Hospital General de México.
- II. **Planteamiento del problema.** La sepsis se define como un síndrome de anormalidades fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por infección con altas tasas de mortalidad. Se considera un problema de salud pública con gran impacto económico. Dentro de la patogenia de la sepsis destacan dos componentes principales: la inflamación y la repercusión hemodinámica (falla cardíaca y disminución de resistencias vasculares periféricas).  
El CA-125 (MUC-16), una glicoproteína sintetizada por las células epiteliales serosas, se ha descrito como un marcador tumoral asociado a inflamación del tejido seroso y con procesos neoplásicos. La elevación de sus niveles no solo se ha asociado a la presencia de hepatocarcinoma y al cáncer de ovario, sino también, con otras enfermedades como cirrosis hepática, la enfermedad venooclusiva y la insuficiencia cardíaca congestiva. En esta última, la expresión de CA-125 guarda relación con el péptido natriurético y la fracción expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI).  
Dado que además, el incremento de CA-125 se ha asociado a la elevación de citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ , a la presencia de marcadores de inflamación celulares, como índice neutrófilo/linfocito (NLR), y a los marcadores de falla cardíaca sugerimos que el antígeno CA-125 podría guardar una relación con la severidad de los procesos sépticos. El presente trabajo pretende observar la asociación de los niveles de CA-125 con las manifestaciones clínicas de los sujetos con sepsis.
- III. **Objetivo.** Determinar la utilidad clínica de los niveles séricos de CA-125 como marcador de severidad en sujetos con sepsis.
- IV. **Hipótesis.** El CA-125 es un marcador tumoral de la familia de las glicoproteínas que ha sido asociada a procesos inflamatorios, como aumento de los niveles de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, y con eventos agudos de insuficiencia cardíaca. Dado que los sujetos con sepsis cursan con estos componentes, se sugiere que los niveles séricos de CA-125 se encontrarán más elevados en sujetos con choque séptico en comparación con sujetos con sepsis; así mismo, se encontrarán más elevados en aquellos sujetos sépticos que desarrollaron choque séptico, falla cardíaca, lesión renal aguda, y en aquellos que fallecieron.
- V. **Metodología.** Estudio analítico, transversal y prolectivo.  
Se incluyeron 64 sujetos. Los seleccionados se categorizaron en los grupos de sepsis y choque séptico al momento de su ingreso. Se les determinaron los niveles de CA-125 y se compararon entre los subgrupos que desarrollaron choque séptico, lesión renal aguda, insuficiencia cardíaca y entre los que fallecieron.
- VI. **Análisis de resultado.** Se realizó estadística descriptiva mediante el cálculo de frecuencias y proporciones. Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba exacta de Fisher. Para el análisis univariado se empleó comparación de medias entre los diferentes grupos y subgrupos mediante un análisis de varianza de una vía y prueba de t de student. Para el análisis multivariado se empleó regresión logística binomial y para evaluar la capacidad discriminante se empleó el análisis de curva ROC y análisis discriminante. Se calculó el logaritmo natural de CA-125 para normalización de los datos. Se consideró significancia estadística un error alfa menor a 0.05. Se empleó software estadístico SPSS 20.0.
- VII. **Resultados.** Se reclutaron 66 sujetos de forma consecutiva. De ellos 35 sujetos fueron femeninos (20 con diagnóstico de sepsis, 15 con choque séptico) y 31 sujetos masculinos (23 con diagnóstico de sepsis, 8 con choque séptico); un sujeto fue eliminado. Cincuenta y uno (77.3%) de ellos fue egresado por mejoría clínica y 15 fallecieron como consecuencia del proceso séptico.  
Los sujetos del grupo de choque séptico mostraron un nivel más alto de CA-125 ( $4 \pm 0.93$ ) en comparación con el grupo de sujetos con sepsis ( $3.36 \pm 1.03$ ),  $p = 0.017$ ; los sujetos con choque séptico e insuficiencia cardíaca grave

mostraron niveles más altos en comparación con el grupo de insuficiencia cardíaca leve ( $p=0.021$ ); tanto los sujetos con sepsis y choque séptico con lesión renal aguda mostraron niveles más altos de en comparación con aquellos sin lesión renal, pero la diferencia no fue significativa, ( $p = 0.098$  y  $p = 0.881$ , respectivamente); se observó que la media de CA-125 fue estadísticamente mayor en aquellos sujetos con sepsis que progresaron a choque séptico en comparación con el grupo que no progresó ( $p<0.001$ ); los sujetos que fallecieron mostraron un nivel más alto de CA-125 en la población general y en el grupo de choque séptico ( $p=0.009, 0.033$ , respectivamente);

Se demostró a través de modelos estadísticamente significativos mediante regresión logística que los niveles de CA-125 son útiles para distinguir entre sepsis y choque séptico ( $p < 0.001$ ); para predecir lesión renal aguda en sepsis ( $p=0.01$ ); falla cardíaca grave en sujetos con choque séptico ( $p=0.001$ ); progresión a choque séptico ( $p<0.001$ ).

**VIII. Conclusiones:** Los niveles séricos de CA-125 están asociados con la gravedad de los procesos sépticos y puede tener un papel predictor de progresión y severidad. Consideramos que el biomarcador CA-125 es un candidato potencial para pronosticar la progresión de la sepsis a etapas más severas.

**IX. Palabras clave:** CA-125, sepsis, choque séptico, mortalidad

# Utilidad clínica del antígeno carbohidrato CA-125 como marcador de severidad y mortalidad en pacientes hospitalizados con sepsis en el Hospital General de México

## I. Antecedentes.

La sepsis se define como un síndrome de anormalidades fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por infección. <sup>(1)</sup> Es una entidad sistémica que se caracteriza por un estado de inflamación generalizada con altas tasas de morbi-mortalidad dependiendo de su grado de severidad<sup>(1)</sup>. La mortalidad en unidades de cuidados intensivos llega a ser de hasta un 20-50% aunque se ha reportado una tendencia a la baja en los últimos años. <sup>(2)</sup> Se considera a la sepsis un problema de salud pública en Estados Unidos con más de 750,000 hospitalizaciones, 572,000 ingresos al servicio de urgencias y más de 200,000 muertes al año<sup>(3)</sup>, y representó un costo mayor de \$20 mil millones de los hospitales en los EE.UU. en 2011.<sup>(6)</sup> Representa una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo. Aunado a lo anterior, los pacientes sobrevivientes de sepsis a menudo cursan con secuelas tales como discapacidad física, psicológica y/o cognitiva a largo plazo, con importantes implicaciones sociales y costos de atención en salud. <sup>(7)</sup>

En 1991, se desarrollaron las definiciones iniciales de sepsis y se centraron en la opinión prevaleciente de que la sepsis se debía a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) de un huésped a la infección (Tabla 1). La sepsis complicada o grave involucra la disfunción del órgano y esta podía progresar a choque séptico, la cual, se definió como la hipotensión inducida por sepsis que persistía a pesar de la reanimación adecuada con fluidos. <sup>(1)</sup>

**Tabla 1. Criterios clínicos para diagnosticar SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica).**

---

Dos o más de:  
Temperatura > 38 ° C o < 36 ° C  
Frecuencia cardíaca > 90/min  
Frecuencia respiratoria > 20 / min o PaCO<sub>2</sub> < 32 mm Hg (4.3 kPa)  
Recuento de glóbulos blancos > 12 000/mm<sup>3</sup> ó < 4000/mm<sup>3</sup> ó > 10% de bandas inmaduras

---

Obtenido de The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

---

En el Tercer Consenso Internacional para Sepsis y Shock Séptico (Sepsis-3) se acordaron las definiciones actuales de sepsis donde además se le consideró como una enfermedad. En dicho consenso se reconoció que la sepsis es un síndrome sin una prueba diagnóstica estándar validada y se elaboraron los criterios para buscar una uniformidad diagnóstica. Idealmente, estos criterios clínicos deben identificar todos los elementos de la

sepsis como la infección, la respuesta del huésped y disfunción del órgano, de una manera fácil e inmediata a un costo razonable. Dichos criterios clínicos deben tener la capacidad de brindar al personal médico una alta sospecha de la evolución de una infección a un estado potencialmente mortal. Este reconocimiento temprano es de gran importancia, ya que el manejo oportuno de los pacientes con sepsis puede mejorar su pronóstico. <sup>(1)</sup>

Dado que la sepsis no es una entidad nosológica específica, sino un síndrome, su fisiopatología es incierta. La constelación de signos y síntomas, que integran el síndrome, es muy diverso. El concepto original de sepsis incluía la evidencia de una infección con al menos 2 de los 4 criterios de SIRS (Tabla 1), enfocados únicamente a manifestaciones de la respuesta inflamatoria. <sup>(8)</sup>

Actualmente, se reconoce que la sepsis involucra la activación temprana de las respuestas pro y anti-inflamatorias, y con modificaciones importantes en respuestas no inmunológicas tales como la cardiovascular, la neuronal, la autonómica, la hormonal, la metabólica y la de la coagulación. Dichas respuestas además, deberían tener un significado pronóstico<sup>(1)</sup>.

En una perspectiva más amplia se incluyen aspectos clínicos como la edad, las comorbilidades subyacentes, las lesiones concomitantes, como la cirugía, y los focos infecciosos. Se sugiere, que el modelo animal no puede integrar esta complejidad, dando lugar a otras alternativas de estudio y validación como los estudios moleculares multicanales (p. ej., transcriptómica, metabolómica, proteómica). <sup>(9)</sup>

### **Evaluación de la disfunción orgánica.**

La gravedad de la disfunción orgánica ha sido evaluada con distintos sistemas de puntuación que cuantifican las anomalías según los hallazgos clínicos, los datos de laboratorio o las intervenciones terapéuticas. Las diferencias en estos sistemas de puntuación han llevado a una inconsistencia en los reportes de casos. La puntuación predominante en la actualidad es la evaluación de falla orgánica secuencial o SOFA (Tabla 2). Una puntuación SOFA más alta está asociada con una mayor probabilidad de muerte. Sin embargo, las variables de laboratorio como la PaO<sub>2</sub>, el recuento de plaquetas, el nivel de creatinina y el nivel de bilirrubina, son indispensables para el cálculo completo. Además, la selección de las variables y los valores de corte se desarrollaron por consenso, y la puntuación de SOFA no es de conocimiento generalizado fuera de la comunidad de cuidados críticos. Existen otros sistemas de puntuación de falla orgánica, incluidos los sistemas creados a partir de modelos estadísticos, pero ninguno es de uso común. <sup>(10)</sup>

**Tabla 2. Puntuación secuencial [relacionada con la sepsis] en la evaluación de la falla orgánica (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score), SOFA**

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>io</sub> 2, mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 <sup>3</sup> /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) <sup>b</sup>	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 <sup>b</sup>	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 <sup>b</sup>
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score <sup>c</sup>	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: F<sub>io</sub>2, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, partial pressure of oxygen.

<sup>a</sup> Adapted from Vincent et al.<sup>27</sup>

<sup>b</sup> Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

<sup>c</sup> Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

**Obtenido de The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)**

### Definición de sepsis.

La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped ante la infección (Tabla 3). Esta nueva definición enfatiza la respuesta no homeostática del huésped ante la infección, la letalidad potencial que es considerablemente mayor que una infección directa y la necesidad de un reconocimiento urgente. Una disfunción orgánica moderada se asocia con una mortalidad hospitalaria superior al 10% por lo que el reconocimiento de esta condición merece una respuesta rápida y apropiada. <sup>(1)</sup>

Los criterios de SIRS no específicos, como la pirexia o la neutrofilia, apoyan el diagnóstico general de la infección. Estos hallazgos complementan las características de infecciones específicas (p. ej. erupción cutánea, consolidación pulmonar, disuria, peritonitis, etc.) que centran la atención en la posible fuente anatómica y el agente infeccioso. Sin embargo, SIRS puede reflejar simplemente una respuesta del hospedero apropiada que frecuentemente es adaptable. <sup>(1)</sup>

**Tabla 3. Definiciones de sepsis y choque séptico.**

- 
- La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.
  - La disfunción orgánica puede identificarse como un cambio agudo en la puntuación SOFA de 2 puntos como consecuencia de la infección.
  - Se puede suponer que la puntuación SOFA de referencia es cero en pacientes que no se conocen con una disfunción orgánica preexistente.
  - Una puntuación SOFA igual o mayor a 2 refleja un riesgo de mortalidad general de aproximadamente el 10% en una población hospitalaria con sospecha de infección. Incluso los pacientes que presentan una disfunción moderada pueden deteriorarse aún más, enfatizando la gravedad de esta afección y la necesidad de una intervención rápida y apropiada, si es que aún no se ha instituido.
  - En términos sencillos, la sepsis es una afección potencialmente mortal que surge cuando la respuesta del cuerpo a una infección lesiona sus propios tejidos y órganos.
  - Los pacientes con sospecha de infección que probablemente tengan una permanencia prolongada en la UCI o que mueran en el hospital pueden identificarse rápidamente junto a la cama con qSOFA, es decir, alteración del estado mental, presión arterial sistólica  $\leq 100$  mm Hg o frecuencia respiratoria  $\geq 22$  / min.
  - El choque séptico es un subgrupo de sepsis en el cual las anomalías circulatorias y celulares/metabólicas subyacentes aumentan sustancialmente la mortalidad.
  - Los pacientes con choque séptico pueden identificarse por manifestaciones clínicas de sepsis con hipotensión persistente que requiere de vasopresores para mantener PAM mayor a 65 mmHg y tener un nivel de lactato en suero  $> 2$  mmol / L (18 mg / dL) a pesar de un volumen adecuado de reanimación.
- Con estos criterios, la mortalidad hospitalaria supera el 40%.
- 

Obtenido de The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

---

La sepsis involucra disfunción orgánica, lo que indica una patobiología más compleja que sólo una infección acompañada de una respuesta inflamatoria. Se enfatiza que la disfunción de un órgano que amenaza la vida es consistente con los defectos celulares que subyacen a las anomalías fisiológicas y bioquímicas dentro de los sistemas específicos. Se eliminó el término "sepsis severa".<sup>(1)</sup>

El grupo de trabajo evaluó qué criterios clínicos identificaron mejor a los pacientes infectados con mayor probabilidad de tener sepsis. Para este objetivo se evaluaron las puntuaciones existentes de inflamación (SIRS) y de disfunción orgánica (p.ej. SOFA) y se correlacionaron con los resultados posteriores (validez predictiva), mediante la regresión multivariada para explorar el rendimiento de 21 criterios clínicos y de laboratorio propuestos por el grupo de trabajo de 2001<sup>(1)</sup>. Fueron evaluados los registros de salud electrónicos de 1.3 millones de consultas en 12 hospitales comunitarios y académicos dentro del sistema de salud de la Universidad de Pittsburgh Medical Center en el suroeste de Pennsylvania. Hubo 148,907 pacientes con sospecha de infección, identificados como aquellos a los que se les tomaron muestras de fluidos corporales para el cultivo y recibieron antibióticos. Se observaron dos resultados: la mortalidad hospitalaria, la estaba en la UCI de 3 días o más, o ambos, para evaluar la validez predictiva.<sup>(1)</sup>

Debido a que SOFA es más conocido y más simple que el Sistema de Disfunción Logística de Órganos, el equipo de trabajo recomienda utilizar un cambio en la línea de base de la puntuación SOFA total de 2 puntos o más para representar la disfunción orgánica (Tabla 3). Se debe suponer que la puntuación SOFA de referencia es cero, a menos que se sepa que el paciente tiene una disfunción orgánica (aguda o crónica) preexistente antes del inicio de la infección. <sup>(1)</sup>

Los pacientes con una puntuación SOFA de 2 tuvieron un riesgo de mortalidad de aproximadamente 10% en una población hospitalaria general con presunta infección. Esto es mayor que la tasa de mortalidad general de 8.1% para el infarto de miocardio con elevación del segmento ST. Dependiendo del nivel de riesgo inicial del paciente, una puntuación SOFA de 2 o más identificó un riesgo 2 a 25 veces mayor de morir en comparación con los pacientes con una puntuación SOFA inferior a 2. <sup>(12)</sup>

Sin embargo, la puntuación SOFA no está pensada para ser usada como una herramienta para el manejo del paciente, sino como un medio para caracterizar clínicamente a un paciente séptico. Los componentes de SOFA (como el nivel de creatinina o bilirrubina) requieren pruebas de laboratorio y, por lo tanto, pueden no identificar rápidamente la disfunción en sistemas de órganos individuales. Otros elementos, como la puntuación cardiovascular, pueden verse afectados por intervenciones iatrogénicas. Sin embargo, SOFA tiene una amplia familiaridad dentro de la comunidad de cuidadores críticos y una relación válida con el riesgo de mortalidad. Además, se puede emplear de forma retrospectiva a partir de medidas clínicas y de laboratorio que se realizan de forma rutinaria como parte del manejo agudo del paciente. El equipo de trabajo del Consenso Sepsis-3 observó que existen nuevos biomarcadores que pueden identificar la disfunción renal y hepática o la coagulopatía antes que el SOFA, pero requieren una validación más amplia previo a su incorporación a los criterios clínicos que describen la sepsis. Las futuras redefiniciones de sepsis deben incluir una puntuación SOFA actualizada con una selección de variables, valores de corte y ponderaciones más óptimos, o una nueva propuesta de puntuación. <sup>(1)</sup>

### **Choque séptico.**

Actualmente, se usan múltiples definiciones para el choque séptico. Esta heterogeneidad se debió a las diferencias en los valores de las variables clínicas elegidas (presión arterial sistólica, hiperlactatemia, uso de vasopresores y disfunción orgánica de nuevos órganos y objetivos de resucitación de líquidos definidos), en las fuentes de datos y en los métodos de codificación. <sup>(11)</sup>

Dada su complejidad, desde el año 2004 se han publicado ediciones de las guías de práctica clínica para el tratamiento de la sepsis grave y el choque séptico conocidas como las “Campañas sobreviviendo a la sepsis” abriendo una era en el tratamiento de este síndrome. Estas guías son el resultado del esfuerzo de los especialistas para comprender los mecanismos patológicos de la sepsis y para prevenir sus complicaciones. Ha sido tal la evolución de estas campañas que actualmente han adoptado las definiciones propuestas en Sepsis-3. Dado que en este proceso se manifiesta la hipotensión persistente a pesar de una reanimación adecuada con fluidos<sup>(4)</sup> y la intervención de una respuesta inflamatoria y anti-inflamatoria<sup>(16)</sup>, con su impacto a nivel sistémico (inmunológica, cardiovascular, nervioso, autonómico, hormonales, metabólico y hematológico), se ha redefinido de forma objetiva el concepto de sepsis y el de disfunción orgánica (SOFA  $\geq$  2 puntos); así mismo, el choque séptico es definido como un subtipo de sepsis con anormalidades circulatorias y metabólicas graves que ponen en riesgo la vida<sup>(5)</sup>. De esta forma, es revalorada la importancia de la respuesta pro y anti-inflamatoria con la participación de múltiples citocinas dentro de las que destacan mediadores pro-inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1 (IL-1) e interleucina 8 (IL-8); así como citocinas con actividad pro y anti-inflamatoria como la interleucina 6 (IL-6). Las primeras generan una respuesta positiva, beneficiando la coagulación, limitación del daño tisular y eliminación del patógeno causal, pero su expresión excesiva puede afectar la regulación de sistema inmunológico y promover la fuga capilar, la lesión tisular y la falla orgánica; las segundas, reestablecen la homeostasis, favorecen el control de la inflamación y la recuperación tisular, con efecto inmunosupresor<sup>(6)</sup>. Cuando la respuesta inflamatoria inicial es excesiva, podemos observar manifestaciones de daño celular (Tabla 4).

**Tabla 4. Manifestaciones de daño celular por efecto excesivo de citocinas inflamatorias.**

---

Las especies reactivas de oxígeno (EROs) tales como el radical hidroxilo y el óxido nítrico pueden dañar proteínas celulares, el ADN y alterar la función mitocondrial.

La activación del complemento (específicamente C5a) promueve la generación de EROs, liberación de los gránulos enzimáticos, aumento en la permeabilidad endotelial.

Expresión de factor tisular y puede causar la muerte de las células de la médula suprarrenal.

La inmutrombosis extendida puede terminar en coagulación intravascular diseminada con la disfunción micro vascular resultante y daño orgánico perpetuando las vías de inflamación.

---

ADN: ácido desoxirribonucleico.

Fuente: Pomara C, Riezzo I, Bello S, De Carlo D, Neri M, Turillazzi E. A Pathophysiological Insight into Sepsis and Its Correlation with Postmortem Diagnosis. *Mediators Inflamm.* United States; 2016

---

Dentro de la compleja fisiopatología que interviene en la sepsis, destacan afecciones que facilitan su progresión a una infección sistémica leve y a choque séptico, como la del sistema cardiovascular. Dentro de los cambios que afectan este sistema destacan un gasto cardíaco normal o elevado, resistencias vasculares sistémicas bajas, disfunción endotelial vascular y afección del sistema de la coagulación favoreciendo trombosis. El endotelio

vascular cursa con un incremento en la adhesión leucocitaria, vasodilatación y pérdida de su función como barrera promoviendo el edema. Entre otras alteraciones de la microcirculación, destaca una respuesta alterada ante estímulos locales, microtrombosis de los capilares, depósito de fibrina y pérdida de los mecanismos anticoagulantes lo que puede producir coagulación intravascular diseminada (CID). A nivel gastrointestinal, esta permeabilidad de la barrera epitelial provoca una translocación bacteriana, incremento de la inflamación, daño tisular local y daño orgánico; en el hígado hay colestasis y alteraciones en la desintoxicación. Existe lesión renal aguda por necrosis tubular aguda. En el sistema nervioso, hay una respuesta vagal/colinérgica eferente que inhiben la producción de citocinas proinflamatorias en el bazo e intestino <sup>(5,16)</sup>.

Estos cambios han motivado el manejo integral de los pacientes por lo que se han consensado varias terapias de apoyo para su manejo con efectos secundarios indeseables (Tabla 5). <sup>(14,15)</sup>

**Tabla 5. Recomendaciones del manejo de sujetos con sepsis con manifestaciones de disfunción orgánica.**

Medida	Efecto
El SIRA puede requerir ventilación mecánica invasiva	El uso de ventilación prolongada puede producir lesión pulmonar y perpetuar la inflamación sistémica.
Uso de sedantes para mejorar la ventilación mecánica.	Puede generar encefalopatía y delirium, movilidad reducida, mayor catabolismo y debilidad.
Alimentación enteral.	Hay disfunción de la barrera intestinal promoviendo la translocación bacteriana y alteración del estado nutricional.
Uso de tubo endotraqueal, catéteres intravasculares, sondas urinarias.	Por la afección del sistema inmune existe riesgo de infecciones nosocomiales.

Fuente: Dellinger R, Levy M, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive care; Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA  
SIRA: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

Debido a todo lo anterior, la sepsis y sus distintas manifestaciones, representan un reto diagnóstico, y más aún, es difícil la identificación de factores de progresión con capacidad predictiva de complicaciones. Esto ha promovido la redefinición de sepsis, el aumento de los esfuerzos de concientización y de la búsqueda de las pruebas de laboratorio más rápidas y confiables, así como, una serie de mejoras a nivel de la práctica clínica basadas en los hallazgos y recomendaciones de los servicios de salud. También, ha fomentado un enfoque basado en el modelo instructivo, dada la creciente evidencia de que la puntualidad del diagnóstico de la sepsis está mejorando y de que las pruebas de investigación para el diagnóstico y tratamiento temprano mejoran sustancialmente las probabilidades de supervivencia. <sup>(17)</sup>

El reconocimiento oportuno de la sepsis como la causa del deterioro es deseable ya que el tratamiento efectivo puede iniciarse rápidamente. A pesar de los nuevos criterios, no existe un estándar de oro para su diagnóstico, y el personal de salud depende de una serie de biomarcadores tradicionales y novedosos para discriminar entre pacientes con y sin infección, como la causa del deterioro clínico y para determinar un desenlace como la lesión renal aguda o la muerte. Dentro de los nuevos marcadores de diagnóstico y pronóstico de la sepsis se incluyen la procalcitonina, la presepsina, el CD64, suPAR y sTREM-1, entre otros. <sup>(26)</sup>.

Derivado de lo anterior, se han propuesto una serie de marcadores clínicos y bioquímicos encaminados a la evaluación y clasificación de estos procesos. La medición de citocinas proinflamatorias y la evaluación mediante escalas de disfunción orgánica son las más empleadas en el abordaje diagnóstico y clínico en estos pacientes. Sin embargo, algunos de estos marcadores evalúan la lesión cuando el daño ya está presente, como en el caso de la lesión renal, donde la elevación de la creatinina ocurre hasta 72 horas después de haber aparecido la complicación. Esto ha motivado la búsqueda de otros marcadores de manifestación temprana o con capacidad predictora.

### **Antígeno CA-125**

El CA-125 (MUC-16) se ha descrito como un marcador tumoral asociado a inflamación del tejido seroso y relacionado con procesos inflamatorios, infecciosos y no infecciosos, a nivel abdominal.<sup>(13)</sup> Es una glicoproteína transmembrana (MAMs), que consiste en una estructura medular proteica cubierta con oligosacáridos y de cadenas de N-glicanos. Es codificada por el gen MUC-16 localizado en el cromosoma 19p13.2 y tiene un dominio central rico en repeticiones en tándem, los cuales, consisten en una secuencia rica en prolina, serina y treonina; a su vez, estas permiten a las células construir oligosacáridos complejos; su núcleo peptídico de 22,152 aminoácidos, y un peso molecular de 2,353.42 Kda, se compone de 3 dominios diferentes: N-terminal, región central TR y un dominio carboxi-terminal; el dominio N-terminal consiste en 12,070 aminoácidos ricos en residuos de serina/treonina y contienen la mayor cantidad de O-glicosilación; la región central, cuenta con un esqueleto con más de 60 repeticiones de 156 aminoácidos cada uno; en la región en tándem se observa un anillo pequeño de cisteína con epítopes reconocidos por los anticuerpos anti-CA-125; el dominio carboxi-terminal de 284 aminoácidos consiste en una región extracelular, una región transmembrana y una cola intracitoplasmática<sup>(7)</sup>; se expresa en la superficie celular después de una escisión de 50 aminoácidos; esta escisión se realiza por algunas elastasas del neutrófilo, metaloproteinasas 7 y 9, y metaloproteinasas bacterianas<sup>(8)</sup>.

Su función primordial es promover la formación de una barrera, poco adherente, como mecanismo de defensa de las células epiteliales, y proteger a la célula del ataque de patógenos que se encuentran en su superficie<sup>(9)</sup>. También, se ha descrito que modula la respuesta de las células NK, disminuyendo su actividad en contra de células tumorales y su citotoxicidad<sup>(8)</sup>. Su vida media en plasma se ha reportado entre 5-10 días, y sus valores de referencia < 35 U/ml, no se modifican de manera sustancial por la edad o por disfunción renal<sup>(10),(11)</sup>.

Su elevación no es diagnóstica de una neoplasia en particular, aunque ha sido asociado frecuentemente al hepatocarcinoma y al cáncer de ovario. Se ha documentado que su elevación es más frecuente en situaciones no malignas alcanzando niveles de 100 U/ml como por ejemplo en las cirugías, la enfermedad pleuropulmonar, la cirrosis hepática, las enfermedades intrabdominales no hepáticas,<sup>(12)</sup> la enfermedad venooclusiva<sup>(37)</sup> y en la insuficiencia cardiaca congestiva<sup>(12)</sup>. En esta última, la expresión de CA-125 ha guardado relación con el péptido natriurético sugiriéndosele como un posible marcador de falla cardiaca<sup>(13),(14)</sup>. Esta relación es poco clara y se describen varios componentes que estimulan su expresión como la irritación del pericardio (una serosa) debido al estrés mecánico por la congestión y la estasis venosa, los cuales, sumado a un factor inflamatorio, podrían aumentar los niveles de CA-125<sup>(15),(16),(17),(18)</sup>. Esto es debido a que la insuficiencia cardiaca es considerada un estado pro-inflamatorio, ya que estos sujetos cursan con niveles elevados de TNF- $\alpha$ , IL-6, así como, IL-10 (antinflamatoria). El trabajo relevante que demostró esta asociación fue el estudio realizado por Kosar, et. al. en el año 2006, donde observó que los niveles séricos de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10 en el grupo de estudio, se encontraban significativamente más elevados que en el grupo control (7.65  $\pm$  2.3 vs 1.32  $\pm$  0.76 pg/ml, p <0.001; 15.3  $\pm$  2.6 vs. 4.3  $\pm$  1.2 pg/ml, p <0.001; 17.9  $\pm$  3.2 vs. 9.2  $\pm$  2.5 pg/ml, p <0.001, respectivamente); también, observaron que existían diferencias significativas en los niveles de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10 entre los grupos NYHA I/II y NYHA III/IV (4.97 $\pm$ 1.27 vs 8.72 $\pm$ 1.65 pg/ml, p <0.001; 12.7 $\pm$ 2.2 vs 16.4 $\pm$ 3.1 pg/ml, p <0.001; 13.8 $\pm$ 3.4 vs 19.6 $\pm$ 2.8 pg/ml, p <0.001, respectivamente). Encontraron, además, una correlación entre los niveles séricos de CA-125 y los niveles de TNF- $\alpha$  (r =0.624, p <0.001), IL-6 (r =0.671, p <0.001) and IL-10 (r =0.545, p <0.001)<sup>(18)</sup>.

En los sujetos con sepsis y choque séptico es común la disfunción cardiaca. Su fisiopatología es poco clara<sup>(19)</sup>. Al mismo tiempo, la falla cardiaca puede cursar con alteraciones en el sistema vascular periférico y con datos de cardiotoxicidad inducida por la sepsis, y se ha demostrado que existe un componente inmunológico que afecta al sistema cardiovascular. El TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-6 son mediadores que causan disfunción cardiaca durante la sepsis y son considerados como depresores miocárdicos<sup>(24)</sup>. En sujetos con insuficiencia cardiaca aguda se ha demostrado la asociación entre el grado de congestión venosa y los niveles séricos de citocinas pro-inflamatorias. Miñana, et. al, reportaron en una cohorte la relación entre los datos clínicos de sobrecarga hídrica y el incremento de los niveles séricos de CA-125 en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda, incluso

fue un factor independiente de mortalidad a los 6 meses. Describieron que niveles mayores de 60 U/L se asociaban con niveles de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ . La congestión venosa puede cambiar la síntesis y el perfil endócrino del endotelio (edema perivascular) activándolo y generando la liberación de factores prooxidantes, proinflamatorios y vasoconstrictores (TNF- $\alpha$ , endotelina 1, IL-6 y angiotensina II), confirmando esta relación<sup>(16),(17)</sup>.

Se ha observado que los valores de CA-125 se encuentran elevados en sujetos con insuficiencia cardiaca en comparación con individuos sanos<sup>(48)</sup>, reportándose incrementos de hasta 7 veces sus valores normales comparados con sujetos asintomáticos.<sup>(13)</sup> También se ha relacionado el incremento de sus valores con la clase funcional medida por NYHA<sup>(11),(14)</sup>. De igual forma, se ha documentado la relación entre los niveles de CA-125 con los niveles de otros biomarcadores de falla cardiaca como el péptido natriurético cerebral (BNP) encontrándose una correlación positiva, y una relación con el volumen de la aurícula izquierda<sup>(20)</sup>. Por otra parte, los niveles de BNP y CA-125 se han correlacionado de forma negativa con los valores de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI)<sup>(21)</sup> y se le ha asociado con el diagnóstico de falla cardiaca<sup>(33)</sup> y con la mortalidad.<sup>(36)</sup>

El CA-125 también, se ha asociado a pocas entidades inflamatorias de origen infeccioso entre las que destaca apendicitis<sup>(38)</sup>, su severidad<sup>(39)</sup> y sus complicaciones<sup>(45,46)</sup>; con tuberculosis<sup>(41)</sup>, con pericarditis tuberculosa<sup>(40,47)</sup>, con el pronóstico de peritonitis<sup>(42)</sup>, peritonitis tuberculosa<sup>(43)</sup>, o su persistencia<sup>(44)</sup>.

En nuestro medio, los motivos de ingreso hospitalario por causas infecciosas representan poco más del 30%, siendo la sepsis una de las más frecuentes, cuya mortalidad es la principal causa en los últimos 5 años.

Dado que el antígeno CA-125 está relacionado con procesos pro-inflamatorios (como falla cardiaca y cáncer) y su elevación, aparentemente, está mediada por distintos factores, entre los que destaca el proceso inmunológico (inflamación), sugerimos que podría existir una relación entre ésta y la severidad de los procesos sépticos. El objetivo de este trabajo es evaluar la relación entre los niveles séricos de CA-125 en sujetos con sepsis y choque séptico, y asociarlo con la severidad de la sepsis, su progresión, con falla cardiaca, lesión renal aguda y muerte.

## II. Planteamiento del problema.

Los procesos infecciosos son causa frecuente de ingreso hospitalario. Cuando la infección es muy grave o se encuentra en estados avanzados (sepsis o choque séptico), la mortalidad se incrementa, sobre todo cuando existe afección orgánica.(22) Dentro de estas afecciones, es bien conocido el papel de procesos anti y pro-inflamatorios, así como, la presencia de alteraciones en la función cardiaca.(23)(24)(25) El desarrollo de esta última, confiere mayor riesgo de complicaciones orgánicas, estancia intrahospitalaria y mayores costos. Debido a la complejidad de manifestaciones de este síndrome su clasificación y definición son difíciles.(26)

La sepsis predispone a complicaciones clínicamente severas como el choque séptico, la lesión renal aguda, coagulación intravascular diseminada y la muerte. Las escalas y los biomarcadores actuales no poseen la capacidad predictora para estas complicaciones lo que ha motivado la búsqueda de nuevos candidatos bioquímicos que las identifiquen.(27)

El CA-125 es una glicoproteína sintetizada por las células epiteliales serosas. Su principal uso clínico es en la monitorización de la terapia para cáncer ovárico, sin embargo, se han reportado niveles elevados en patologías no oncológicas e inflamatorias como la insuficiencia cardiaca, la tuberculosis, el síndrome nefrótico, la cirrosis hepática y la enfermedad pélvica inflamatoria<sup>(14)</sup>. Se ha descrito que los niveles de CA-125 se incrementan en respuesta a los niveles de TNF- $\alpha$ , IL-1B, IL-6, IL-10, considerando la presencia de inflamación como un desencadenante de su liberación.(23) También, se han observado que los niveles séricos de CA-125 se encuentran elevados en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda, ya que cursan con la presencia de congestión y derrame en las serosas, las cuales son algunos de los principales estímulos para su liberación. Además, los niveles de CA-125 se han correlacionado de forma positiva con la clase funcional, y con los niveles séricos de otros biomarcadores de falla cardiaca. (11)

Los procesos infecciosos, como la sepsis, y su forma severa (choque séptico) cursan con estos dos componentes que determinan su pronóstico: falla cardiaca y exacerbación de la inflamación. Aunque el aumento de los niveles séricos de CA-125 se ha propuesto como un método para distinguir a un sujeto con sepsis de otro sin ella(28), aún no es claro su papel como un marcador de severidad o de pronóstico en la sepsis. Por lo anterior, hemos planteado lo siguiente: ¿existe una asociación entre los niveles séricos de CA-125 elevados y la presencia de formas más severas de sepsis o sus complicaciones?

### **III. Justificación.**

La sepsis y el choque séptico son síndromes complejos que cursa con múltiples complicaciones que aumentan la morbi-mortalidad en los sujetos con infecciones agudas.(28) La identificación de dichas complicaciones es difícil por la falta de biomarcadores tempranos específicos.(29) Dado que el CA-125 guarda una relación con los procesos inflamatorios agudos y crónicos(30), y con la falla cardíaca,(11) componentes esenciales de la sepsis, este podría tener utilidad clínica predictora de severidad en procesos sépticos. Actualmente, se ha propuesto al CA-125 como un marcador para diferenciar a sujetos con y sin sepsis(28), su utilidad pronóstica se desconoce.

Este trabajo pretende demostrar una asociación entre los niveles séricos de CA-125 y las formas mas severas de la sepsis o sus complicaciones. De identificarse que el aumento de los niveles séricos del CA-125 están asociados con la gravedad de la sepsis y/o con sus complicaciones, este podría ser propuesto como un marcador útil, accesible y económico para identificar a sujetos con mayor riesgo de morbimortalidad.

#### **IV. Hipótesis.**

Los niveles de CA-125 están asociados a procesos inflamatorios, a eventos de falla cardíaca y a un deterioro de la función renal, por lo que, se sugiere que la elevación de este marcador estará asociado a una mayor severidad a la enfermedad y a las complicaciones de la sepsis. De ser así, observaremos que los niveles séricos de CA-125 se encontrarán más elevados en sujetos con choque séptico en comparación con sujetos con sepsis; de la misma forma, los niveles séricos de CA-125 se encontrarán más elevados en sujetos con mayor deterioro de la clase funcional cardíaca NYHA III y IV, en comparación con aquellos con clase funcional NYHA I y II; así como, se observará un aumento de los niveles séricos de CA-125 en los sujetos con lesión renal aguda, progresión a choque séptico y en aquellos que fallecieron.

## V. Objetivos.

**a. General:** Determinar la utilidad clínica de los niveles séricos de CA-125 como marcador de severidad en sujetos con sepsis.

**b. Específicos:**

- i. Comparar los valores de los niveles séricos de Ca-125 en los sujetos con sepsis y choque séptico al momento de su ingreso hospitalario.
- ii. Comparar los valores de los niveles séricos de Ca-125 entre los sujetos clase funcional cardiaca (NTHA I y II) y aquellos con clase funcional cardiaca NYHA III y IV en sujetos con sepsis y choque séptico.
- iii. Comparar los valores de los niveles séricos de Ca-125 en los sujetos con sepsis y choque séptico al momento de su ingreso hospitalario, entre aquellos que presentaron o no lesión renal aguda.
- iv. Comparar los valores de los niveles séricos de Ca-125 en los sujetos con sepsis quien progresaron y no a choque séptico.
- v. Determinar la capacidad de discriminar del CA-125 entre los sujetos con sepsis y choque séptico; entre aquellos que presentaron peor clase funcional cardiaca, lesión renal aguda y entre aquellos que fallecieron de los que sobrevivieron.

## VI. Metodología.

- a. Tipo y diseño del estudio.** Estudio transversal, analítico y, transversal y prolectivo.
- b. Población y tamaño de la muestra.** Sujetos ingresados en los servicios de Medicina interna, urgencias, o terapia intensiva, quienes cumplan con los criterios de inclusión.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se consideró la diferencia de medias reportada en el estudio de Berger et. al., (31) donde se comparan los niveles de CA-125 en sujetos masculinos con y sin apendicitis, se observó que la media del CA-125 era mayor en los sujetos con apendicitis en comparación con aquellos sin apendicitis ( $9.9 \pm 4.7$  vs  $7.8 \pm 3.2$ , respectivamente). Aunque dicha diferencia no era estadísticamente significativa ( $p=0.098$ ), se le consideró por mostrar un tamaño de efecto medio (d de Cohen de 0.52).

Con dichos datos se realizó un cálculo de tamaño de muestra mediante la fórmula para comparación entre medias para dos grupos, considerando un tamaño de efecto 0.52, alfa 0.05, error beta 0.8 a dos colas como se muestra a continuación:

$$\begin{aligned} n &= \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (S^2 + S^2)}{(X_1 - X_2)^2} \\ n &= \frac{(1.96 + 0.84)^2 (22.09 + 10.2)}{(2.1)^2} \\ n &= \frac{(2.8)^2 (32.33)}{4.4} \\ n &= \frac{(7.84) (32.33)}{4.4} \\ n &= 253.46 / 4.4 \\ n &= 57.59 \end{aligned}$$

Obteniéndose un valor de n de 57.59, considerando 58 sujetos por grupo. Se han logrado reclutar hasta el momento 64 sujetos.

**c. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.**

vi. Criterios de inclusión:

1. Edad 18-65 años
2. Mujeres y hombres
3. Aquellos que cumplieran con los criterios para sepsis:

a. Dos de los siguientes criterios para el diagnóstico de sepsis:

- Temperatura > 38 ° C o < 36 ° C<sup>¶</sup>
- Frecuencia cardíaca > 90/min<sup>¶</sup>
- Frecuencia respiratoria > 20 / min o PaCO<sub>2</sub> < 32 mm Hg (4.3 kPa)<sup>¶</sup>
- Recuento de glóbulos blancos > 12 000/mm<sup>3</sup> ó < 4000/mm<sup>3</sup> ó > 10% de bandas inmaduras<sup>¶</sup>

b. Un aumento de más de 2 criterios según la escala de

O choque séptico definido como un sujeto que presentara los criterios de sepsis y que además cumpliera algunos de los siguientes, a pesar de una reanimación de líquidos adecuada:

- a. Hipotensión que requiera uso de vasopresores para alcanzar una meta de presión arterial media por encima de 65 mmHg
- b. Concentración sérica elevada de lactato de más de 2 mmol / L .

**Puntuación secuencial [relacionada con la sepsis] en la evaluación de la falla orgánica (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score), SOFA**

System	Score				
	0	1	2	3	4
<b>Respiration</b>					
Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
<b>Coagulation</b>					
Platelets, ×10 <sup>3</sup> /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Liver</b>					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
<b>Cardiovascular</b>					
MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) <sup>b</sup>	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 <sup>b</sup>	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 <sup>b</sup>	
<b>Central nervous system</b>					
Glasgow Coma Scale score <sup>c</sup>	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b>					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: Fio<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; Pao<sub>2</sub>, partial pressure of oxygen.

<sup>b</sup> Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

<sup>c</sup> Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

<sup>a</sup> Adapted from Vincent et al.<sup>27</sup>

**Tomado de The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)**

momento de

4.

- vii. Criterios de exclusión
  1. Cáncer de ovario u otro
  2. Nefropatía crónica
  3. Hepatopatía crónica
  4. Tuberculosis
  5. Cirugía abdominal <30 días
  6. Presencia de serositis
- viii. Eliminación:
  1. Diagnóstico nuevo de enfermedades crónicas o infecciosas crónicas.
  2. Retiro de consentimiento para su participación.

**d. Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas.**

Variable de interés	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida
Ca-125	Niveles séricos de CA-125 determinado por inmunoensayo al momento de su ingreso.	Cuantitativa continua	U/mL
BNP	Niveles séricos de BNP determinado por quimioluminiscencia	Cuantitativa continua	pg/mL
Sepsis ingreso	Cumpla criterios de sepsis al ingreso según los criterios del consenso de Sepsis 3	Cualitativa nominal	Si/No
Choque séptico ingreso	Cumpla criterios de sepsis al ingreso según los criterios del consenso de choque séptico 3	Cualitativa nominal	Si/No
Desarrollo choque séptico	Sujeto con sepsis quien cumpla criterios de choque séptico durante su evolución.	Cualitativa nominal	Si/No
Desarrollo de lesión renal aguda			
Estadio NYHA	Estadio clínico de insuficiencia cardiaca según la clasificación New York Heart Association al ingreso	Cualitativa ordinal	I, II, III, IV
Mortalidad a los 30 días	Defunción registrada por cualquier causa al día 30 desde su ingreso	Cualitativa nominal	0= Falleció 1= Sobrevivió
Edad	Años de vida cumplidos al ingreso	Cuantitativa discontinua	Años
Peso	Peso del paciente a su ingreso	Cuantitativa continua	Kg
Talla	Altura del paciente al ingreso	Cuantitativa continua	Metros
IMC	Relación del peso entre la talla al cuadrado	Cuantitativa continua	Kg/m <sup>2</sup>
SOFA(32)	Puntuación en la escala de falla orgánica secuencial (Valores, puntajes y categorización mostrados en tabla 2/Antecedentes)	Cualitativa nominal	0=menor de 2 criterios 1= dos o más criterios
Respuesta inflamatoria sistémica (33)	Criterios: Frecuencia respiratoria, respiraciones por minuto. Recuento de glóbulos blancos, 10 <sup>9</sup> / L Bandas,% Frecuencia cardiaca, latidos por minuto Temperatura, ° C Tensión arterial del dióxido de carbono, mmHg	Cualitativa nominal	0=menor de 2 criterios 1= dos o más criterios
Desarrollo de lesión renal aguda	Presentación durante su estancia de alguno de los criterios de AKI para lesión renal aguda.(34) Ver anexo.	Cualitativa nominal	0=sin desarrollo de lesión renal aguda; 1= desarrollo de lesión renal aguda

**e. Procedimiento.**

- ix. Se invitó a participar, de forma directa o indirectamente, y consecutiva a todo sujeto que ingreso a los servicios de medicina interna y de urgencias quienes cumplían con los criterios de inclusión. Se explicaba los motivos de las pruebas a realizar y se solicitaba la firma del consentimiento informado. Al momento del ingreso se solicitaron los marcadores de estudio y demás variables de interés para su clasificación. Se calificó su clase funcional cardiaca y las escalas de severidad multiorgánica (SOFA y APACHE II). La medición del CA-125 se realizó al ingreso del paciente al hospital.
- x. Se registraron los eventos de progresión a choque séptico, lesión renal aguda. Como variable de salida secundario se consideró la mortalidad a 30 días.

**II. Análisis estadístico.** Se realizó estadística descriptiva de las características clínicas y bioquímicas al momento del ingreso. Se compararon las medias entre los diferentes grupos mediante análisis de varianza (ANOVA) y t de student. Para variables cualitativas dicotómicas se empleó Ji cuadrada con calculo de Phi para la medición de la magnitud de asociación. Las variables cuantitativas fueron transformados a su logaritmo natural para normalizar su distribución.

**Para evaluar la capacidad del marcador CA-125 de integrarse a una función para distinguir entre sujetos con sepsis y choque séptico, así como , para diferenciar los demás grupos de interés se realizó un análisis discriminante.**

**Regresión ...**

Además, se realizó curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para determinar la potencia de CA-125 y distinguir entre los sujetos que progresaban a choque séptico y aquellos que fallecieron. Se empleó el índice de Youden para identificar el valor de CA-125 con mejor relevancia clínica. Se consideró un error alfa de 0.05 para determinar significancia estadística. Se empleo el software estadístico IBM SPSS Statistics 20.0 para la ejecución del análisis estadístico.

## VII. Resultados

Hasta el momento, se han reclutado 66 sujetos de forma consecutiva. De ellos, 35 sujetos femeninos (20 con diagnóstico de sepsis, 15 con choque séptico) y 31 sujetos masculinos (23 con diagnóstico de sepsis, 8 con choque séptico); un sujeto fue eliminado por diagnosticársele una tumoración a nivel abdominal durante su estancia. Todos ellos fueron categorizados en dos grupos (sepsis y choque séptico) según los criterios del consenso Sepsis-3. Cincuenta y uno (77.3%) de ellos fue egresado por mejoría clínica y 15 fallecieron como consecuencia del proceso séptico.

La comparación entre las características clínicas, bioquímicas y puntajes de las escalas de severidad entre los dos grupos se muestran en la tabla 1.

Se realizó una prueba t para grupos independientes con la finalidad de determinar si había diferencias en los niveles séricos de CA-125 entre los sujetos del grupo de sepsis y choque séptico al momento del ingreso. Se transformaron los valores mediante el cálculo de su logaritmo natural para las comparaciones. Los valores se distribuyeron normalmente, según lo evaluado por la prueba de Shapiro-Wilk ( $p > 0.05$ ), y homogeneidad de varianzas (prueba de Levene)  $p = 0.646$ . Los sujetos del grupo de choque séptico mostraron un nivel más alto de CA-125 ( $4 \pm 0.93$ ) en comparación con el grupo de sujetos con sepsis ( $4 \pm 0.93$ ), con una diferencia de  $-0.636$  (IC del 95%,  $-1.15$  a  $-0.19$ ),  $t(64) = -2,2456$ ,  $p = 0.017$ .

**Tabla 1. Comparación de las características clínicas y bioquímicas al momento del ingreso entre los grupos de Sepsis y choque séptico.**

	Sujetos con sepsis (n=43)	Sujetos con choque (n=23)	Valor de p	Tamaño de efecto	Poder
Edad	48.05 (13.24)	48.08 (12.95)	0.99		
Peso*	64.84 (12.62)	78.96 (26.03)	0.02		
Talla*	1.62 (0.1)	1.62 (0.1)	0.88		
IMC*	24.38 (3.83)	30.17 (9.71)	0.011	0.78	0.84
CA-125 *§	3.36 (1.03)	4 (0.93)	0.017	0.65	0.70
Leucocitos	9.54 (0.64)	9.80 (0.64)	0.12		
Neutrófilos	9.37 (0.74)	9.64 (0.72)	0.15		
Sodio*	129.95 (7.58)	133.89 (7.49)	0.48		
SOFA	5.11 (3.16)	10.30 (2.93)	<0.001		
APACHE II	13.6 (7.9)	17.91 (6.06)	0.025		

\*Las variables cuantitativas se expresaron en media y desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal;

BNP: péptido natriurético cerebral; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; APACHE: Score Acute

Physiology And Chronic Health Evaluation.

§ Logaritmo natural (U/ml).

Se realizó la prueba de test exacto de Fisher para estudiar la asociación entre las categorías de sepsis y choque séptico, y la presencia o no de lesión renal aguda. Se observó una mayor proporción de casos de lesión renal aguda en el grupo de choque séptico en comparación con el grupo de sepsis. Aunque la asociación no fue estadísticamente significativa,  $\chi^2 (1) = 3.387$ ,  $p = 0.096$ , se puede observar una tendencia a ser mayor en este grupo. De igual forma, se observó una distribución mayor de la frecuencia de insuficiencia cardiaca grave (NYHA III y IV) en el grupo con choque séptico en comparación con el grupo de sepsis encontrándose una asociación fuerte ( $\phi = 0.402$ ,  $p=0.002$ ) entre el estado de sepsis/choque séptico y la clase funcional NYHA,  $\chi^2 (1)=10.691$ ,  $p=0.001$  (Tabla 2).

**Tabla 2. Frecuencia absoluta y relativa de los sujetos con presencia de lesión renal aguda (LRA) y la distribución de la frecuencia de las categorías de NYHA en sujetos con sepsis y choque séptico al momento de su ingreso.**

Variable	Grupo		Valor de p	Poder
	Sepsis (N=43)	Choque séptico (N=23)		
Lesión renal aguda Casos (%)	Presentó	26 (60.5) <sup>a</sup>	0.096	0.20 <sup>a</sup>
	No presentó	17 (39.5) <sup>a</sup>		4 (17.4) <sup>b</sup>
NYHA Casos (%)	I y II	38 (88.4) <sup>c</sup>	0.001	0.96 <sup>c</sup>
	III y IV	5 (11.6) <sup>c</sup>		11 (47.8) <sup>d</sup>

NYHA: New York Heart Association;

Poder estadístico:

<sup>a</sup> poder estadístico entre los sujetos con y sin lesión renal aguda en el subgrupo de sepsis, grupo 1 N=26, grupo 2 N=17, proporción de grupo 1= 0.605, proporción de grupo 2= 0.395, error alfa = 0.05, dos colas.

<sup>b</sup> poder estadístico entre los sujetos con y sin lesión renal aguda en el subgrupo de choque séptico, grupo 1 N=19, grupo 2 N=4, proporción de grupo 1= 0.826, proporción de grupo 2= 0.174, error alfa = 0.05, dos colas.

<sup>c</sup> poder estadístico entre los sujetos con clase funcional estadio I y II en comparación con III y IV en el subgrupo de sepsis, grupo 1 N=38, grupo 2 N=5, proporción de grupo 1= 0.884, proporción de grupo 2= 0.114, error alfa = 0.05, dos colas.

<sup>d</sup> poder estadístico entre los sujetos con clase funcional estadio I y II en comparación con III y IV en el subgrupo de choque séptico, grupo 1 N=12, grupo 2 N=11, proporción de grupo 1= 0.522, proporción de grupo 2= 0.478, error alfa = 0.05, dos colas.

De los 43 sujetos con sepsis al momento de su ingreso 17 (60.5%) presentaban lesión renal aguda. Se realizó una prueba t para muestras independientes a fin de determinar si había diferencias en los niveles séricos de CA-125 y la presencia o no de lesión renal aguda. A fin de realizar el test paramétrico se transformaron los valores de CA-125 mediante el cálculo de logaritmo natural. Los valores se distribuyeron normalmente. Según lo evaluado por la prueba de Levene para la igualdad de varianzas ( $p = 0.09$ ). Entre los sujetos con sepsis aquellos con lesión renal aguda se observó una media mayor estadísticamente no significativa de CA-125 ( $3.57 \pm 1.18$ ) en comparación con aquellos sin lesión renal ( $3.03 \pm 0.69$ ), con una diferencia de medias de  $-0.5363$  (IC del 95%,  $-1.1752$  a  $0.1026$ ),  $t (41) = -1,696$ ,  $p = 0.098$ , pero con un tamaño de efecto moderado y poder bajo (Gráfico 1); en el caso de los sujetos con choque séptico se obtuvo una media mayor estadísticamente no significativa de CA-125 en los sujetos con lesión renal aguda ( $4. \pm 0.96$ ) en comparación con el subgrupo sin lesión renal ( $3.92 \pm 0.90$ ), con una diferencia  $-0.7940$  (IC del 95%,  $-1.1716$  a  $-0.0128$ ),  $t (21) = -0.151$ ,  $p = 0.881$

**Gráfico 2 . Determinación del poder del logaritmo natural de CA-125 con respecto al tamaño de muestra total entre los grupos con y sin lesión renal aguda en el subgrupo de sujetos con choque séptico.**

**Gráfico 1. Determinación del poder del logaritmo natural de CA-125 con respecto al tamaño de la muestra total entre grupos con y sin lesión renal aguda en el subgrupo de sujetos con sepsis.**

(Tabla 3) con un tamaño de efecto y poder bajos (Gráfico 2).

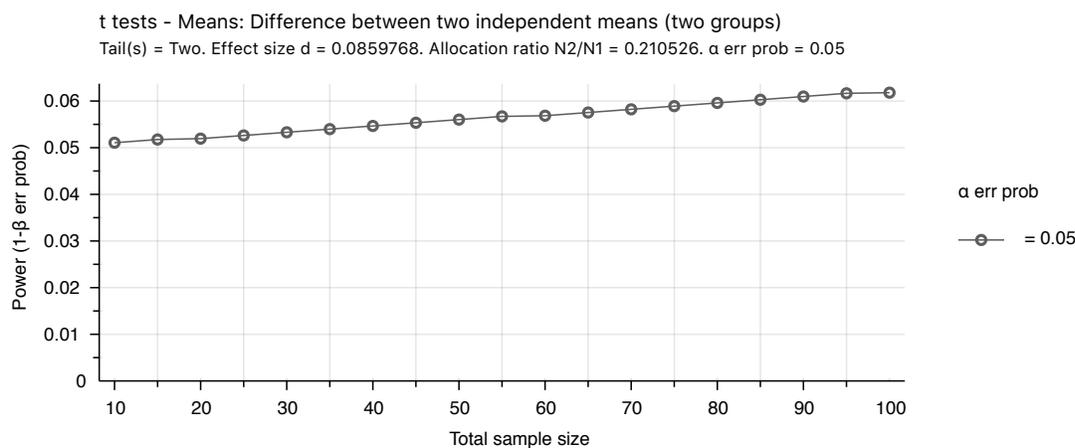
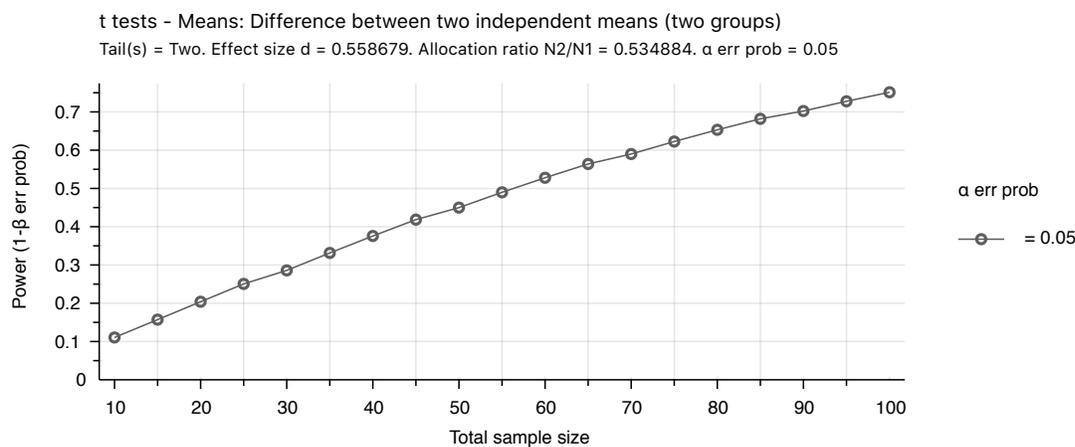
**Tabla 3. Comparación de los niveles séricos de CA-125 en sujetos con sepsis y choque séptico entre los grupos de sujetos con y sin lesión renal aguda al momento de su ingreso.**

	Con lesión renal aguda N=45	Sin lesión renal aguda N=21	Valor de p	Tamaño de efecto	Poder
<b>Sujetos con sepsis (n=43)</b>	N=26 3.57 (1.18)	N=17 3.03 (0.69)	0.098	0.56	0.57
<b>Sujetos con choque (n=23)</b>	N=19 4 (0.96)	N=4 3.92 (0.90)	0.881	0.09	0.05

\*Las variables cuantitativas se expresaron en media y desviación estándar;

§ Logaritmo natural.

Tamaño de efecto determinado con d de Cohen.



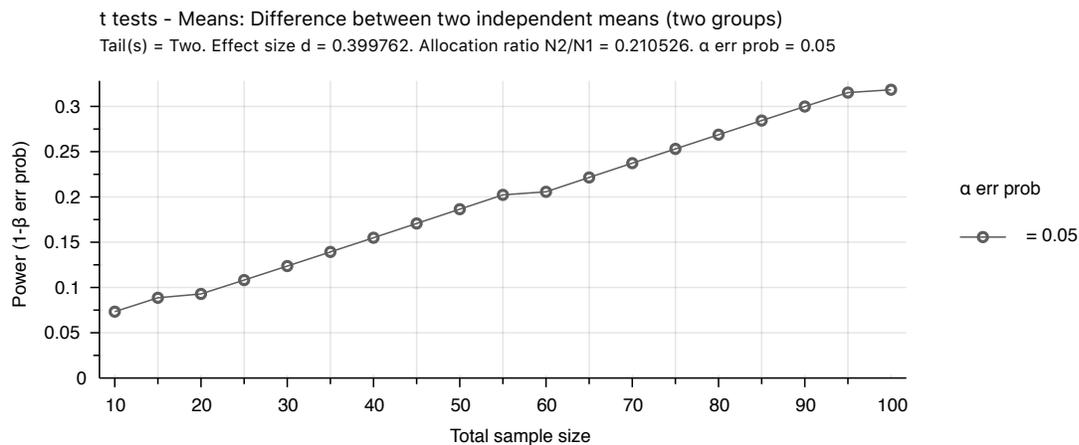
Al comparar la medias de CA-125 entre los sujetos con lesión renal aguda entre los grupos de sepsis y choque séptico, se observó que los niveles de CA-125 en sujetos con lesión renal aguda y choque séptico eran mayores ( $4 \pm 0.96$ ) en comparación con aquellos con sepsis, sin lesión renal ( $3.03 \pm 0.69$ ), con una diferencia 0.44 (IC del 95%, -1.10 a 0.23),  $t(43) = -1.33$ ,  $p = 0.039$ , con un tamaño de efecto de 0.40 y un poder de 0.56 (Gráfico 3); no se observó diferencias entre los niveles de CA-125 entre los sujetos sin lesión renal aguda entre ambos grupo pero con un tamaño de efecto grande y poder bajo (Gráfico 5).

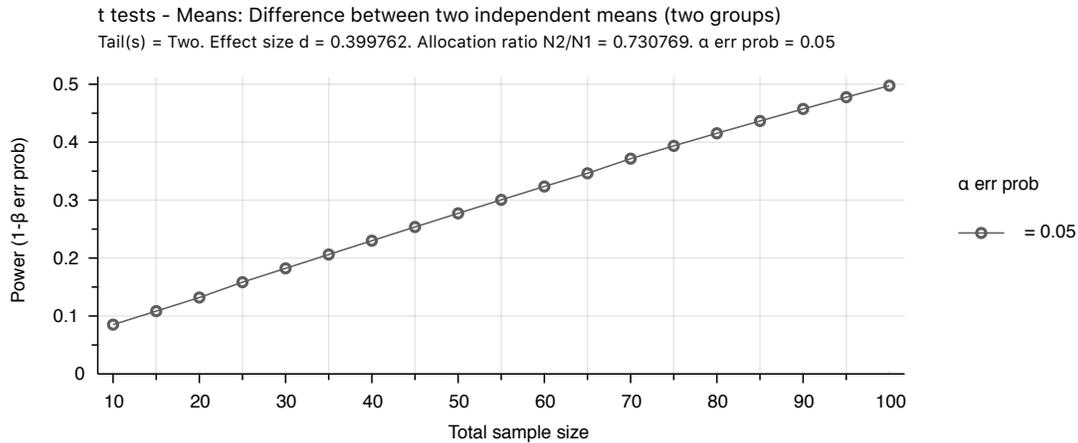
**Tabla 4. Comparación de los niveles séricos de CA-125§ en sujetos con sepsis y choque séptico entre los grupos de sujetos con y sin lesión renal aguda al momento de su ingreso.**

	Sepsis N=43	Choque séptico N=23	Valor de p	Tamaño de efecto	Poder
<b>Con lesión renal aguda (n=45)</b>	N=26 3.57 (1.18)	N=19 4 (0.96)	0.039	0.40	0.56
<b>Sin lesión renal aguda (n=21)</b>	N=17 3.03 (0.69)	N=4 3.92 (0.90)	0.191	1.10	0.47

\*Las variables cuantitativas se expresaron en media y desviación estándar;

§ Logaritmo natural.





Con respecto a la clase funcional de insuficiencia cardiaca, se realizó el ANOVA de una sola vía para determinar si la concentración sérica de CA-125 es diferente para los grupos con diferentes categorías de clase funcional cardiaca en sujetos con sepsis y choque séptico. Los sujetos se categorizaron en cuatro grupos según su clase funcional (CF) I, II, III y IV según la clasificación de clase funcional cardiaca de la asociación del corazón de Nueva York (New York Heart Association). Los datos se presentan como media y desviación estándar ( $\pm$ ). Los niveles de CA-125 son mayores en el Grupo III en el grupo de sepsis pero sin significancia estadística (CF I: N=20,  $3.42 \pm 1.21$ ; CF II: N=18,  $3.18 \pm 0.87$ ; CF III, N=5,  $3.73 \pm 0.83$ ),  $F(3, 40) = 0.610$ ,  $p = 0.548$ ; en el caso de los sujetos con choque séptico, estos se clasificaron de la misma forma. Se observó diferencias entre las medias de CA-125 entre sus categorías (CF I: N=6,  $3.93 \pm 0.93$ ; CF II: N=6,  $3.21 \pm 0.29$ ; CF III, N=6,  $4.01 \pm 0.42$ ; CF IV: N=5,  $4.97 \pm 1.29$ ),  $F(3, 19) = 4.977$ ,  $p = 0.010$ , (Tabla 5). En el análisis post hoc se observa una diferencia entre la categoría CF I y CF II en comparación con grupo CF IV ( $p=0.035$  y  $0.001$ , respectivamente).

**Tabla 5. Comparación de los niveles séricos de CA-125§ en sujetos con sepsis y choque séptico entre las categorías de insuficiencia cardiaca clasificado por NYHA al momento de su ingreso.**

	NYHA				Valor de p
	I	II	III	IV	
<b>Sujetos con sepsis (N=43)</b>	N=20 3.42 (1.21)	N=18 3.18 (0.87)	N=5 3.73 (0.83)		0.548
<b>Sujetos con choque (N=23)</b>	N=6 3.93 (0.74)*	N=6 3.21 (0.29)**	N=6 4.01 (0.42)	N=5 4.97 (1.29)* **	0.010

Las variables cuantitativas se expresaron en medias y desviación estándar; NYHA: Clase funcional cardiaca (New York Heart Association)

§ Logaritmo natural de los niveles séricos de CA-125

\*post hoc I vs IV ( $p=0.035$ ), \*\*post hoc: II vs IV ( $p=0.001$ );

Mediante una prueba t de student para muestras independientes se determinó si había diferencias entre los niveles séricos de CA-125 y las categorías de NYHA agrupadas en dos grupos (insuficiencia cardiaca leve [estadio I y II] y grave [III y IV]). Los valores de CA-125 se transformaron mediante el cálculo de logaritmo

natural. Los valores se distribuyeron normalmente. Según lo evaluado por la prueba de Levene para la igualdad de varianzas ( $p = 0.70$ ). Entre los sujetos con sepsis no hubo diferencias en los valores de CA-125 entre los dos grupos (Tabla), con una diferencia de medias de  $-0.4282$  (IC del 95%,  $-1.4273$  a  $0.5708$ ),  $t(41) = 0.886$ ,  $p=0.39$ ; en el caso de lo sujetos con choque séptico se obtuvo una media de CA-125 mayor en los sujetos con mayor deterioro de la función cardiaca (NYHA III y IV) en comparación con el subgrupo de menor deterioro de función cardiaca (tabla), con una diferencia  $-0.8737$  (IC del 95%,  $-1.6020$  a  $-0.1454$ ),  $t(21) = -2.50$ ,  $p = 0.021$  (Tabla 6), con un tamaño de efecto y un poder grande.

**Tabla 6. Comparación de los niveles séricos de CA-125§ en sujetos con sepsis y choque séptico entre los grupos de sujetos con y sin lesión renal aguda al momento de su ingreso.**

	NYHA I y II (N=50)	NYHA III y IV (N=16)	Valor de p	Tamaño de efecto*	Poder**
<b>Sepsis N=43</b>	N=38 3.30 (1.06)	N=5 3.73 (0.83)	0.93	0.45	0.15
<b>Choque séptico N=23</b>	N=12 3.57 (0.65)	N=11 4.45 (1)	0.021	1.29	0.83

\*Obtenido mediante las medias y desviaciones estándar de las categorías de NYHA en sujetos con sepsis y choque séptico; \*\* se empleó el tamaño de efecto calculado, error alfa de 0.05 y la N correspondiente.

NYHA: Clase funcional cardiaca (New York Heart Association)

Las variables cuantitativas se expresaron en media y desviación estándar;

§ Logaritmo natural.

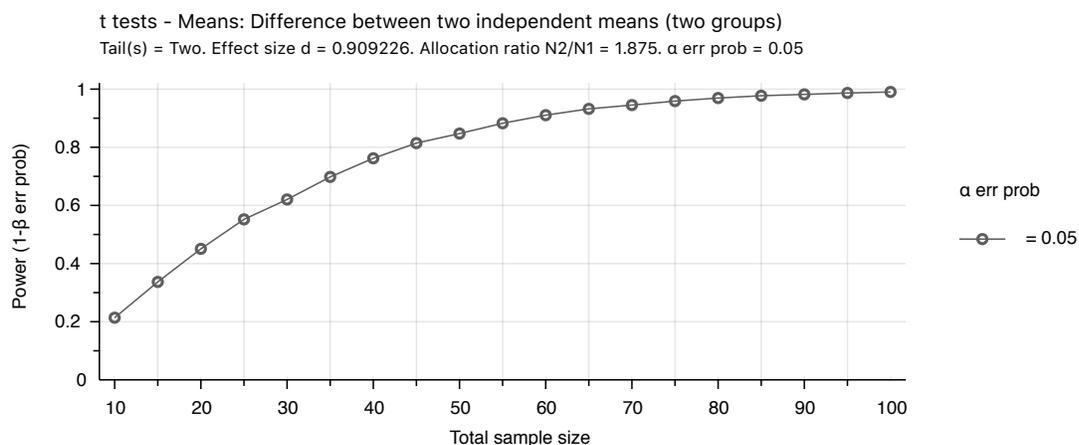
Como objetivos secundarios se estudió la asociación entre los niveles de CA-125 y la progresión a choque séptico y la mortalidad. Acerca del comportamiento del CA-125 en aquellos sujetos que progresaron a choque séptico se estudiaron a 43 sujetos que ingresaron con diagnóstico de sepsis. De ellos, solo 9 sujetos (20.9%) progresaron a choque séptico. Para su estudio se realizó una prueba t de muestras independientes para determinar si había diferencias en los niveles de CA-125 entre aquellos sujetos que progresaron y no a choque séptico. Los valores de logaritmo natural de CA-125 se distribuyeron normalmente, según lo evaluó la prueba de Shapiro-Wilk ( $p>0.001$ ), y hubo homogeneidad de varianzas, según lo evaluó la prueba de Levene para la igualdad de varianzas ( $p=0.053$ ). Los niveles de CA-125 fueron mayores en el grupo que progresó a choque séptico con una diferencia estadísticamente significativa de  $-1.43$  (IC del 95%,  $0.32$  a  $-2.08$ ),  $t(41) = -4.406$ ,  $p<0.001$  (Tabla 7), con un tamaño de efecto y un poder grande (Gráfico 5).

**Tabla 7. Comparación de los niveles séricos de CA-125 en sujetos con sepsis entre los grupos de sujetos que desarrollaron y no desarrollaron choque séptico.**

	Desarrollaron choque (N=9)	No desarrollaron choque (N=34)	Valor de p	Tamaño de efecto	Poder
<b>Ca-125§</b>	4.48 (1.34)	3.06 (0.70)	<0.001	1.32	0.93

\*Las variables cuantitativas se expresaron en media y desviación estándar; IMC

§ Logaritmo natural.



Se registró una mortalidad del 23% (15 sujetos) en total. En el grupo de sepsis se registraron 7 defunciones (16.2%) y 8 del grupo de choque séptico (34.7%). Para este objetivo secundario se realizó una prueba t para muestras independientes a fin de determinar si había diferencias en los niveles séricos de CA-125 entre los sujetos que fallecieron en comparación con los sobrevivientes. De igual forma, los valores de CA-125 se representaron a través de su logaritmo natural. Los valores se distribuyeron normalmente. Se analizó la mortalidad general y por grupo (sepsis y choque séptico). Los sujetos que fallecieron mostraron un nivel más alto de CA-125 ( $4.42 \pm 1.38$ ) en comparación con el grupo que sobrevivió ( $3.33 \pm 0.78$ ), con una diferencia - 1.0929 (IC del 95%, -1.8767 a -0.3091),  $t(16.78) = -2.946$ ,  $p=0.009$ , con un tamaño de efecto (Tabla 8) y un poder grande (Gráfica 6); lo cual fue similar en el grupo de choque séptico al momento del ingreso (Tabla 6) con un menor poder (Gráfica 8). Con respecto al grupo de sepsis las diferencias no fueron significativas, pero su tamaños de efecto fue grande (Tabla 8), con un poder pequeño (Gráfica 7).

**Tabla 8. Comparación de los niveles séricos de CA-125§ en sujetos que fallecieron y no fallecieron en el grupo de sujetos con sepsis y choque séptico.**

Grupo	Falleció	No falleció	Valor de p	Tamaño de efecto	Poder
<b>General (N=66)</b>	n=15 4.42 (1.38)	n=51 3.33 (0.78)	0.009	0.97	0.90
<b>Sepsis (N=43)</b>	n=7 4.28 (1.65)	n=36 3.17 (0.79)	0.132	0.86	0.53
<b>Choque séptico (N=23)</b>	n=8 4.55 (1.18)	n=15 3.69 (0.63)	0.033	0.91	0.51

N: número sujetos.

\*Las variables cuantitativas se expresaron en media y desviación estándar;

§ Logaritmo natural.

t tests - Means: Difference between two independent means (two groups)  
 Tail(s) = Two. Effect size d = 0.972439. Allocation ratio N2/N1 = 3.4.  $\alpha$  err prob = 0.05

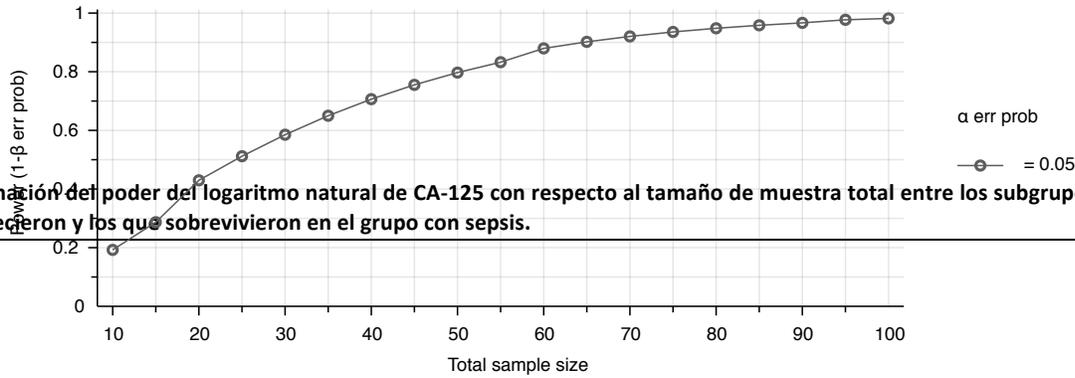


Figura 7. Determinación del poder del logaritmo natural de CA-125 con respecto al tamaño de muestra total entre los subgrupos de sujetos que fallecieron y los que sobrevivieron en el grupo con sepsis.

t tests - Means: Difference between two independent means (two groups)  
 Tail(s) = Two. Effect size d = 0.858096. Allocation ratio N2/N1 = 5.14286.  $\alpha$  err prob = 0.05

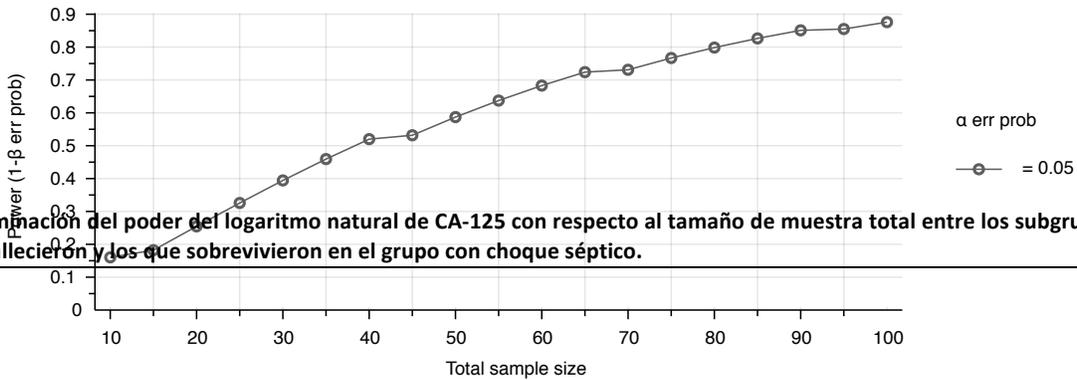
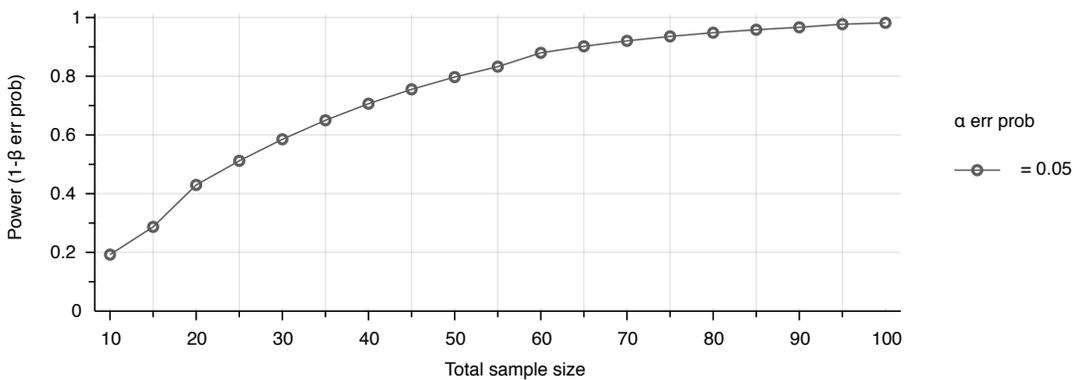


Figura 8. Determinación del poder del logaritmo natural de CA-125 con respecto al tamaño de muestra total entre los subgrupos de sujetos que fallecieron y los que sobrevivieron en el grupo con choque séptico.

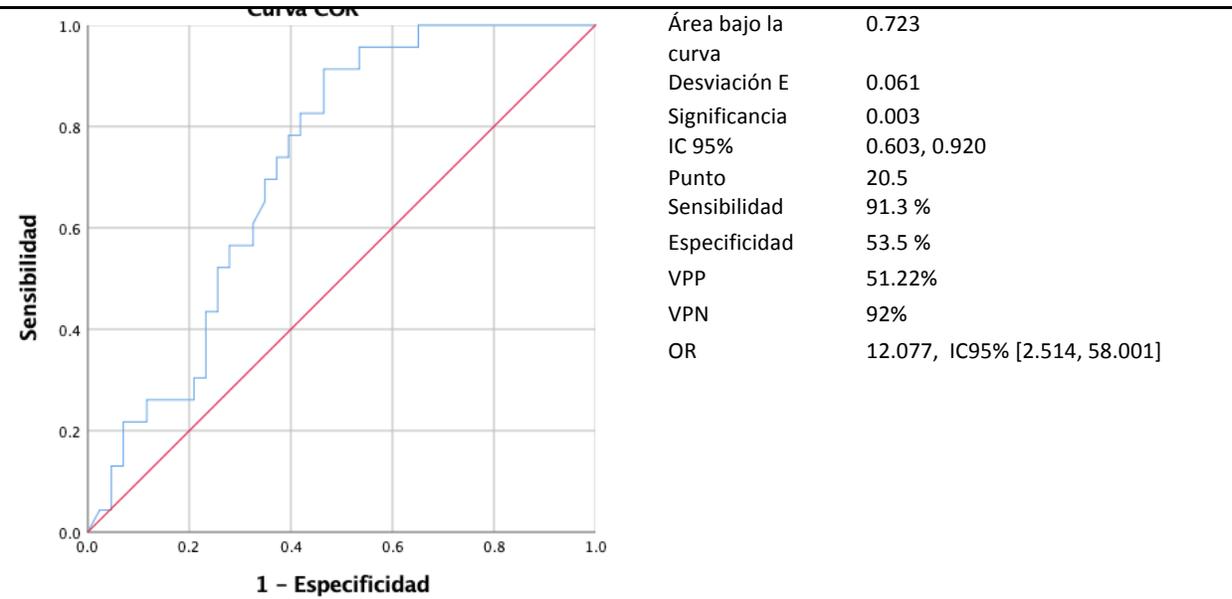
t tests - Means: Difference between two independent means (two groups)  
 Tail(s) = Two. Effect size d = 0.972439. Allocation ratio N2/N1 = 3.4.  $\alpha$  err prob = 0.05



Para evaluar la capacidad discriminativa los niveles séricos de CA-125 para diferenciar a sujetos con sepsis y con choque séptico, con y sin lesión renal aguda, clase funcional de insuficiencia cardiaca leve y grave en sujetos con choque séptico, así como, si no sujetos como sepsis si progresaron o no a choque séptico, y su asociación con la mortalidad a 30 días se realizó un análisis estadístico de curva ROC (Característica Operativa del Receptor).

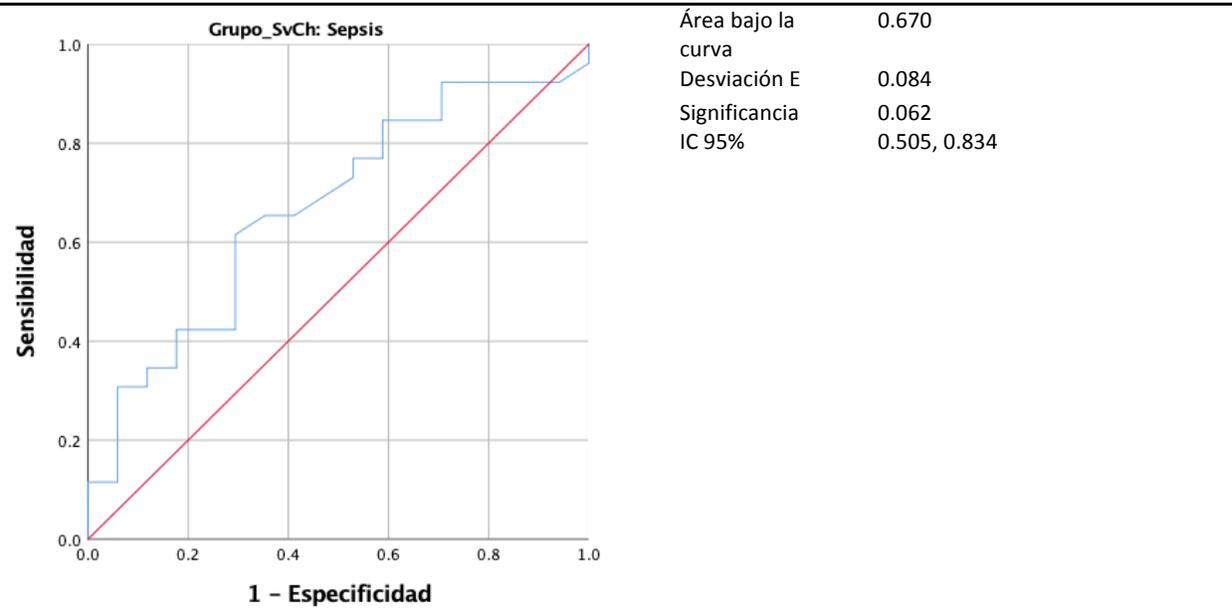
Con respecto a los niveles de CA-125 entre sujetos con sepsis y choque séptico se calculó un área bajo la curva de ROC de 0.723 (DE[desviación estándar] 0.061; IC del 95%, 0.603, 0.843;  $p=0.003$ ), lo cual es un aceptable nivel de discriminación (Gráfico 9); en sujetos con sepsis, los niveles de CA-125 entre sujetos con lesión renal aguda y sin ella sepsis obtuvo un área bajo la curva de ROC de 0.670 (DE 0.084; IC del 95%, 0.505,0.834;  $p=0.062$ ), lo cual muestra una pobre capacidad de discriminación (Gráfico 10); en lo que respecta a las categorías de la clase funcional de insuficiencia cardiaca (leve o grave) en sujetos con choque, se calculó un área bajo la curva de ROC de 0.811 (DE 0.095; IC del 95%, 0.0625, 0.996;  $p=0.012$ ), lo cual muestra un excelente nivel de discriminación (Gráfico 11); en cuanto a la progresión de sepsis a choque séptico se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0.861 (IC del 95%, 0.473, 0.920;  $p=0.001$ ) excelente nivel de discriminación (Gráfico 12); referente a la mortalidad en general a los 30 días, se calculó un área bajo la curva ROC de 0.744 (IC del 95%, 0.595, 0.892;  $p=0.004$ ) con un nivel aceptable de discriminación (Gráfico 13); se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0.698 (IC del 95%, 0.473, 0.920;  $p=0.10$ ) con un nivel aceptable de discriminación para aquellos sujetos séptico y mortalidad a 30 días (Gráfico 14) pero con poca posibilidad de tener utilidad clínica; de igual forma, se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0.758 (IC del 95%, 0.473, 0.920;  $p=0.045$ ) con un nivel aceptable de discriminación para aquellos sujetos con choques séptico y mortalidad a 30 días (Gráfico 15).

**Gráfico 9. Curva ROC. Niveles de Ca-125 en el diagnóstico de sujetos con choque séptico al momento de su ingreso, AUC y punto de corte.**



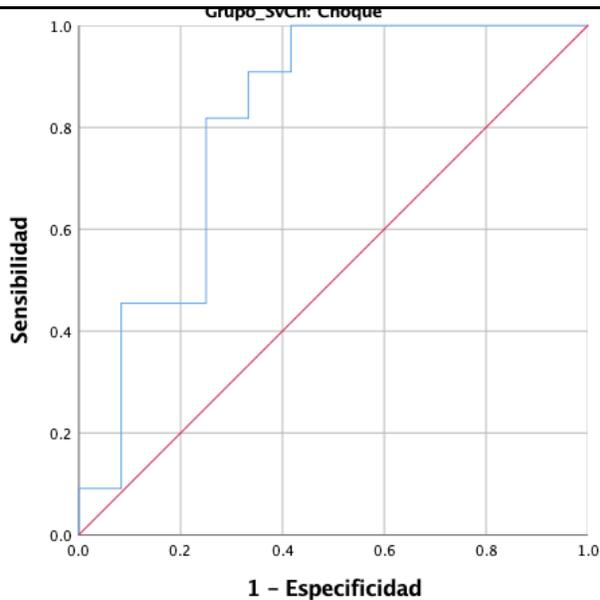
AUC: área bajo la curva; Error E: error estándar; IC: intervalo de confianza; VPP : valor predictivo positivo; VVN: valor predictivo negativo; OR odds ratio.

**Gráfico 10. Curva ROC. Niveles de CA-125 en sujetos con sepsis para el diagnóstico lesión renal aguda, AUC.**



AUC: área bajo la curva; Error E: error estándar; IC: intervalo de confianza

**Gráfico 11. Curva ROC. Niveles de CA-125 en sujetos con choque séptico para diagnosticar falla cardiaca grave (NYHA III y IV), AUC y punto de corte.**

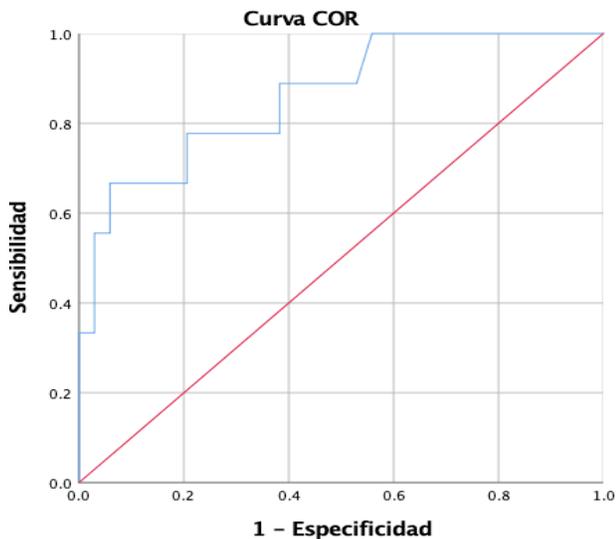


Área bajo la curva	0.811
Error E	0.095
Significancia	0.012
IC 95%	0.625, 0.996
*Punto	44.12 (3.789)
Sensibilidad	45.45%
Especificidad	91.67%
VPP	83.33%
VPN	67.71%
OR	9.17, IC95% [.860, 97.69]

AUC: área bajo la curva; Error E: error estándar; IC: intervalo de confianza; VPP : valor predictivo positivo; VVN: valor predictivo negativo; OR odds ratio. NYHA: escala de clase funcional cardiaca de la asociación americana del corazón.

\* valor Ca-125(logaritmo natural)

**GRAFICO 12. Curva ROC. Niveles de CA-125 en sujetos con sepsis quienes desarrollaron de choque séptico, AUC y punto de corte.**

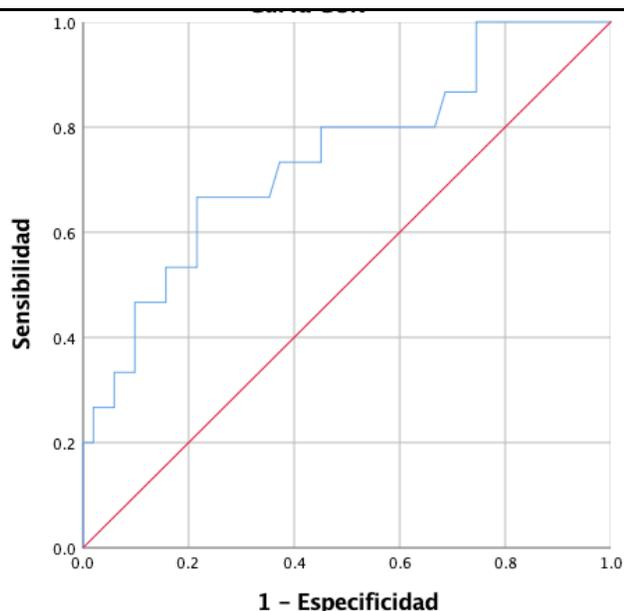


Área bajo la curva	0.861
Error E	0.07
Significancia	0.001
IC 95%	0.724, 0.998
*Punto	69.4 (4.23)
Sensibilidad	66.67%
Especificidad	91.18%
VPP	66.67%
VPN	91.18%
OR	20.66, IC95% [3.337, 127.998]

AUC: área bajo la curva; Error E: error estándar; IC: intervalo de confianza; VPP : valor predictivo positivo; VVN: valor predictivo negativo; OR odds ratio.

\* valor Ca-125(logaritmo natural)

**GRAFICO 13. Curva ROC. Niveles de CA-125 en sujetos con sepsis y choque séptico, mortalidad por cualquier causa a 30 días. AUC y punto de corte.**

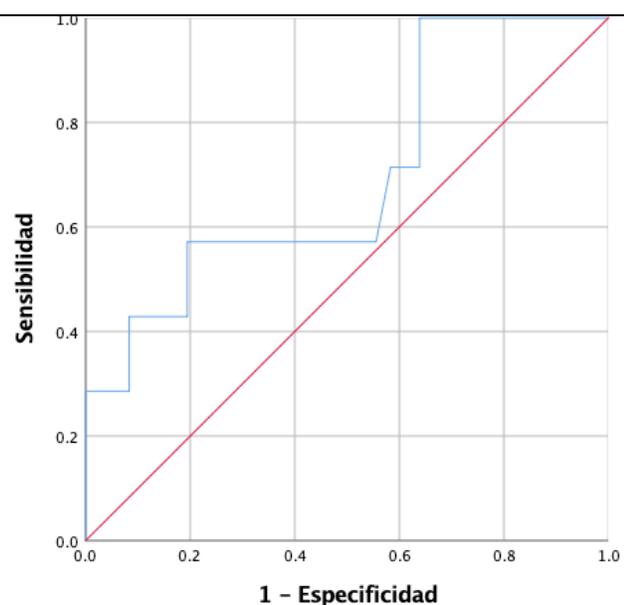


Área bajo la curva	0.744
Error E	0.076
Significancia	0.004
IC 95%	0.595, 0.892
*Punto	52.98 (3.97)
Sensibilidad	56.26%
Especificidad	76%
VPP	42.86%
VPN	84.44%
OR	4.07, IC95% [1.249, 31.27]

AUC: área bajo la curva; Error E: error estándar; IC: intervalo de confianza; VPP : valor predictivo positivo; VVN: valor predictivo negativo; OR odds ratio.

\* valor Ca-125(logaritmo natural)

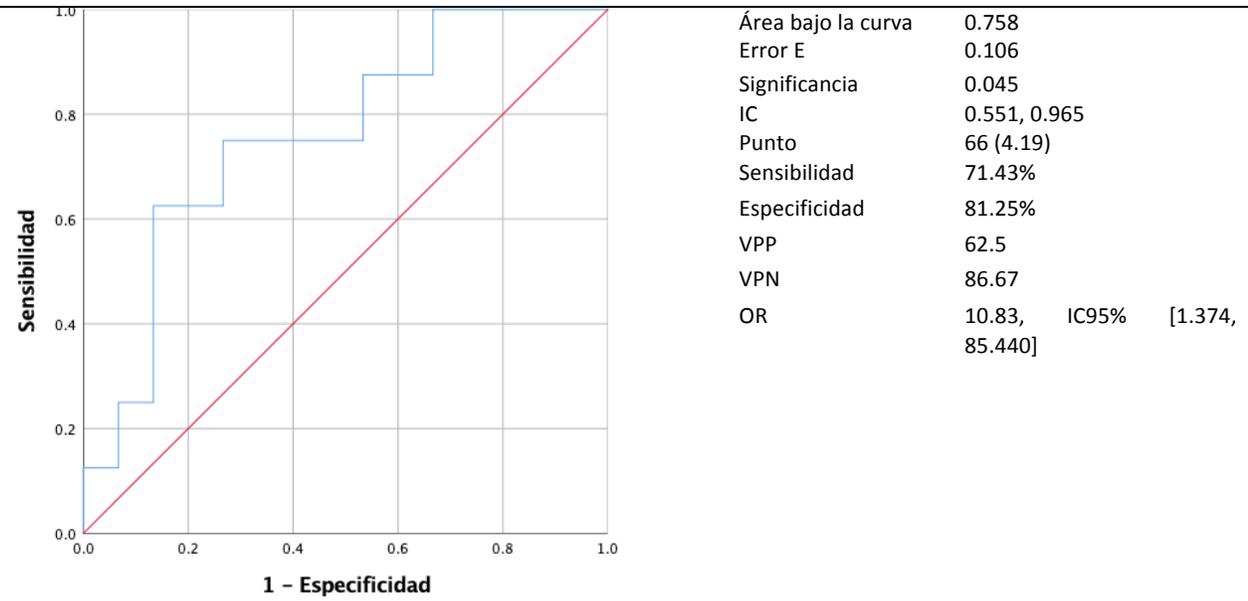
**GRAFICO 14. Curva ROC. Niveles de CA-125 en sujetos con sepsis y mortalidad a 30 días, AUC y punto de corte.**



Área bajo la curva	0.696
Error E	0.114
Significancia	0.13
IC95%	0.473, 0.920

AUC: área bajo la curva; Error E: error estándar; IC: intervalo de confianza; VPP : valor predictivo positivo; VVN: valor predictivo negativo; OR odds ratio.

**GRAFICO 3. Curva ROC. Niveles de Ca-125 en la mortalidad a los 30 días en sujetos con choque séptico, AUC y punto de corte.**



AUC: área bajo la curva; Error E: error estándar; IC: intervalo de confianza; VVP : valor predictivo positivo; VVN: valor predictivo negativo; OR odds ratio.

## Análisis multivariado

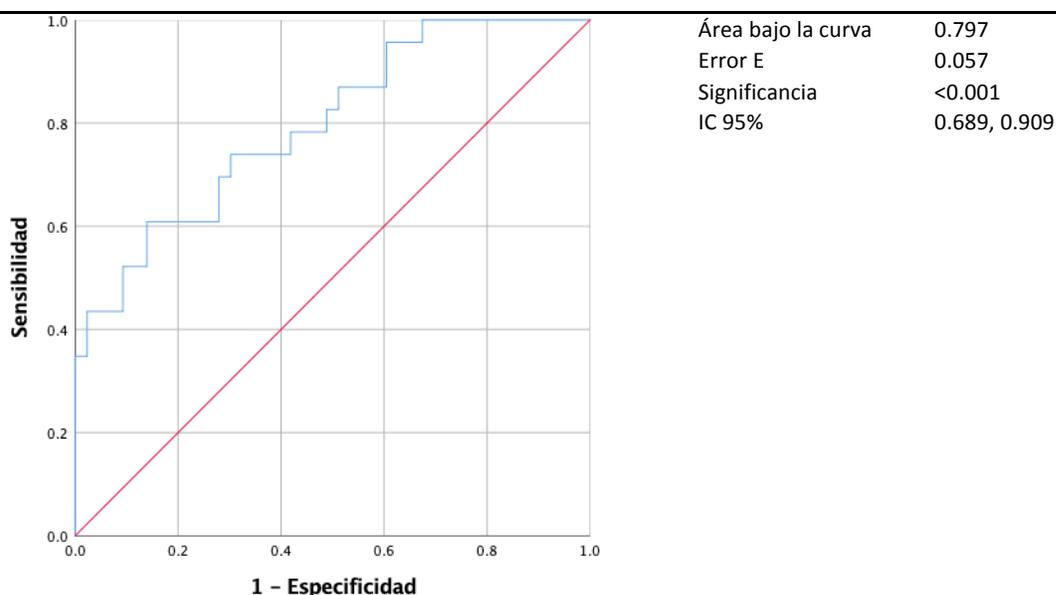
Derivado del análisis univariado se identificaron cinco variables predictoras, para diferenciar entre sujetos con sepsis y choque séptico. Solo tres fueron estadísticamente significativas: CA-125, sodio e IMC en el modelo. Se realizó una regresión logística binomial para determinar los efectos de los niveles de CA-125, sodio sérico y del IMC en la probabilidad de que los sujetos pertenezcan a grupo de choque séptico. El modelo de regresión logística fue estadísticamente significativo,  $\chi^2 (3) = 20.674$ ,  $p < 0.001$ . El modelo explicó el 37,0% (Nagelkerke R<sup>2</sup>) de la varianza para presentar choque séptico y clasificó correctamente el 75,8% de los casos. La sensibilidad fue de 47.8%, la especificidad fue de 90.7%, el valor predictivo positivo fue de 73.3 % y el valor predictivo negativo fue de 76.4%, (Tabla 9). El aumento de CA-125 y del IMC se asociaron con un incremento de la probabilidad de presentar choque séptico. El modelo fue validado mediante curva ROC con un nivel aceptable de discriminación (AUC=0.797,  $p < 0.001$ ) (Gráfico 16).

**Tabla 9. Variables de ecuación obtenidas por regresión logística binomial para determinar sus efectos sobre la probabilidad de que los sujetos pertenezcan al grupo de choque séptico.**

Variable	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC
CA-125	.673	.337	4.003	1	.045	1.961	1.014, 3.793
IMC	.244	.086	8.119	1	.004	1.276	1.079, 3.793
Na	.092	.048	3.703	1	.054	1.096	0.998, 1.204

CA-125: logaritmo natural de antígeno cancerígeno 125; IMC: índice de masa corporal; Na: sodio; B: beta; Wald: Prueba de contraste de hipótesis Wald; gl: grado de libertad; sig.: significancia estadística 0.05%; Exp(B): beta cuadrada; IC: intervalo de confianza 95%.

**Gráfico 16. Curva ROC del modelo de regresión logística para clasificar sujetos en el grupo de choque.**



AUC: área bajo la curva; Error E: error estándar; IC: intervalo de confianza.

Dentro del grupo de sujetos con sepsis, solo se identificaron en el análisis univariado al CA-125 y el IMC como probables factores predictores de lesión renal aguda. Al realizar la regresión logística binomial para determinar los efectos de ambas variables para predecir lesión renal aguda, se observó que el modelo de regresión logística fue estadísticamente significativo,  $\chi^2 (2) = 9.272$ ,  $p=0.01$ . El modelo explicó el 26.3 % (Nagelkerke R2) de la varianza en presentar lesión renal aguda y clasificó correctamente el 67.4 % de los casos. La sensibilidad fue de 80.8 %, la especificidad fue de 47.1%, el valor predictivo positivo fue de 70 % y el valor predictivo negativo fue de 61.5%. Sin embargo, el logaritmo de CA-125 no fue significativo y el aumento de IMC se asoció a una reducción de la probabilidad de cursar con lesión renal aguda (Tabla 10).

**Tabla 10. Variables de ecuación obtenidas por regresión logística binomial para determinar sus efectos sobre la probabilidad de que los sujetos con sepsis presenten lesión renal aguda.**

Variable	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC
<b>CA-125</b>	.707	.440	2.583	1	.108	2.027	.856, 4.798
<b>IMC</b>	-.229	.101	5.181	1	.023	.795	.653, .969

CA-125: logaritmo natural de antígeno cancerígeno 125; IMC: índice de masa corporal; B: beta; Wald: Prueba de contraste de hipótesis Wald; gl: grado de libertad; sig.: significancia estadística 0.05%; Exp(B): beta cuadrada; IC: intervalo de confianza 95%.

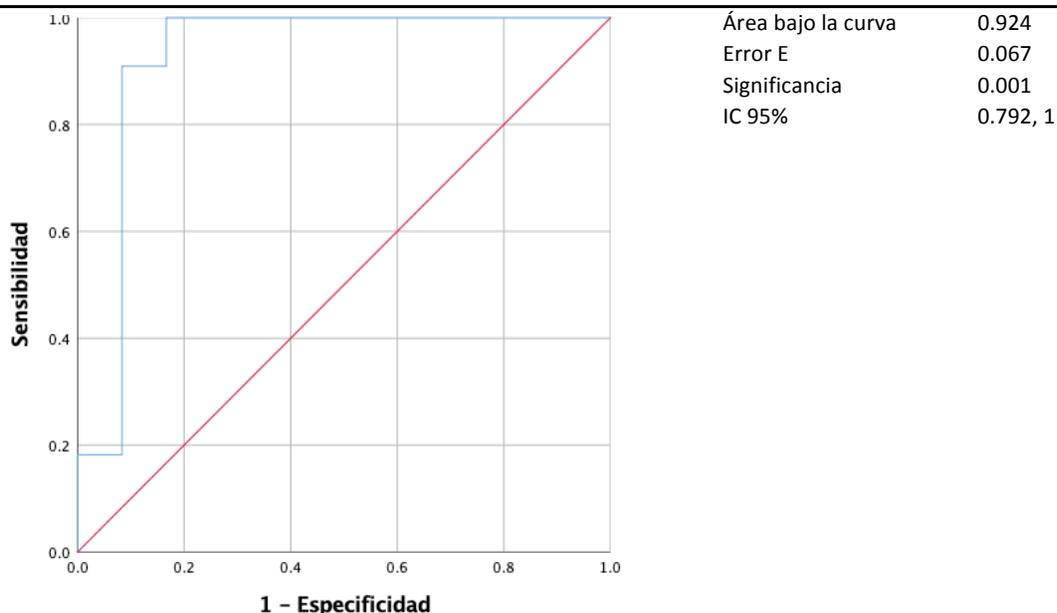
Con respecto a la insuficiencia cardiaca, se observó una asociación entre aquellos sujetos con clase funcional grave (NYHA III y IV) con mayor frecuencia en el grupo de choque séptico. Se realizó una regresión logística binomial para determinar los efectos de estas variables y la probabilidad de que los sujetos con choque séptico presentaran un peor estado de clase funcional (NYHA III y IV). Solo el CA-125 y el VCM fueron estadísticamente significativos. El modelo de regresión logística fue estadísticamente significativo,  $\chi^2 (2) = 14.441$ ,  $p=0.001$ . El modelo explicó el 62,2% (Nagelkerke R2) de la varianza en presentar progresión a choque séptico y clasificó correctamente el 87% de los casos. La sensibilidad fue de 81.8 %, la especificidad fue de 91.7%, el valor predictivo positivo fue de 90% y el valor predictivo negativo fue de 84.6%. Destaca que la elevación de CA-125, aumenta casi 8 veces la probabilidad de presentar clase funcional estadio III y IV (Tabla 11). El modelo fue validado mediante curva ROC con un nivel excelente de discriminación (AUC=0.924,  $p=0.001$ ) (Gráfico ).

**Tabla 11. Variables de ecuación obtenidas por regresión logística binomial para determinar sus efectos sobre la probabilidad de que los sujetos con choque séptico presente clase funcional cardiaca NYHA II y IV.**

Variable	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC
<b>CA125</b>	2.059	.956	4.636	1	.031	7.838	1.203, 51.071
<b>VCM</b>	-.239	.119	4.028	1	.045	.788	.624, .994

CA-125: logaritmo natural de antígeno cancerígeno 125; VCM: volumen corpuscular medio; B: beta; Wald: Prueba de contraste de hipótesis Wald; gl: grado de libertad; sig.: significancia estadística 0.05%; Exp(B): beta cuadrada; IC: intervalo de confianza 95%.

**Gráfico 17. Curva ROC del modelo de regresión logística para clasificar sujetos con choque séptico con clase funcional cardiaca grave (NYHA III y IV).**



AUC: área bajo la curva; Error E: error estándar; IC: intervalo de confianza.

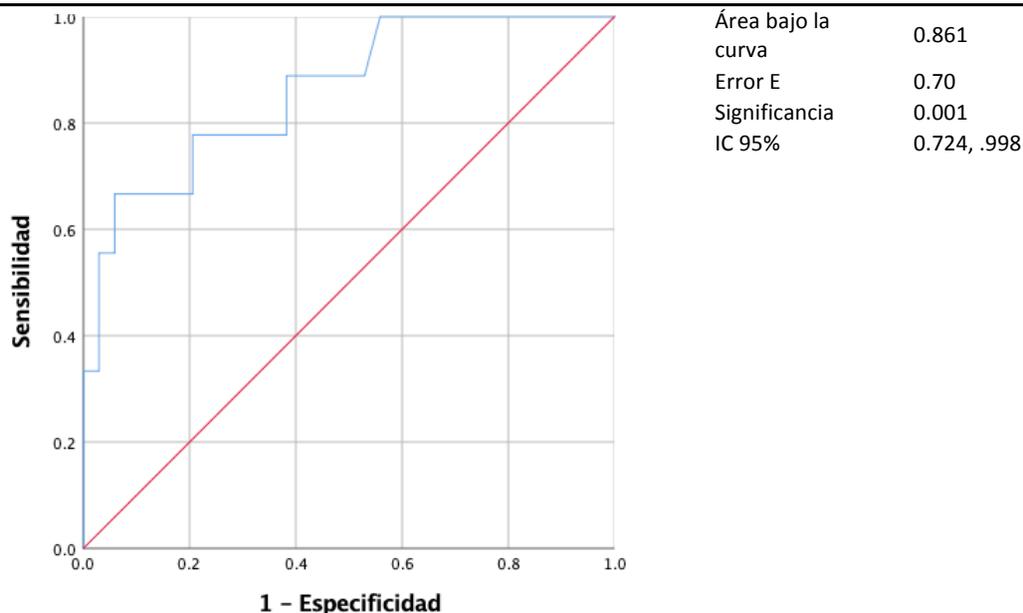
Se realizó una regresión logística binomial para determinar los efectos de los niveles de CA-125 y albúmina en la probabilidad de que los sujetos con sepsis progresen a choque séptico. El modelo de regresión logística fue estadísticamente significativo,  $\chi^2 (1) = 16.235$ ,  $p < 0.001$ . El modelo explicó el 49,0% (Nagelkerke R<sup>2</sup>) de la varianza en presentar progresión a choque séptico y clasificó correctamente el 88,4% de los casos. La sensibilidad fue de 66,7%, la especificidad fue de 94,1%, el valor predictivo positivo fue de 80 % y el valor predictivo negativo fue de 91,4%. Destaca que la elevación de CA-125, aumenta casi 5 veces la probabilidad de progresar a choque séptico; caso contrario el aumento de albúmina disminuye esta probabilidad (Tabla 12). El modelo fue validado mediante curva ROC con un nivel excelente de discriminación (AUC=0.861,  $p=0.001$ )(Gráfico 17).

**Tabla 12. Variables de ecuación obtenidas por regresión logística binomial para determinar sus efectos sobre la probabilidad de que los sujetos con sepsis progresaran a choque séptico.**

Variable	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC
CA125	1.604	.662	5.869	1	.015	4.974	1.358, 18.214
Albumina	-1.082	.811	1.777	1	.183	.339	.069, 1.663

CA-125: logaritmo natural de antígeno cancerígeno 125; B: beta; Wald: Prueba de contraste de hipótesis Wald; gl: grado de libertad; sig.: significancia estadística 0.05%; Exp(B): beta cuadrada; IC: intervalo de confianza 95%.

**Gráfico 17. Curva ROC del modelo de regresión logística para clasificar sujetos con sepsis que progresaron choque séptico.**



AUC: área bajo la curva; Error E: error estándar; IC: intervalo de confianza.

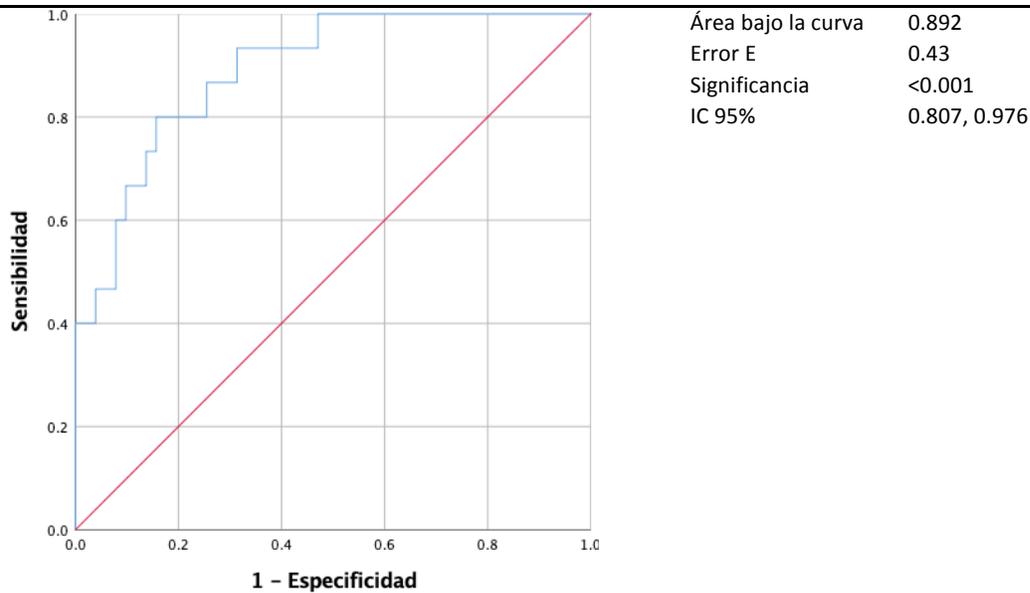
Con respecto a la mortalidad de los sujetos se evaluó la mortalidad general a los 30 días y por subgrupo. Derivado del análisis univariado donde se identificó cuatro variables predictoras, para diferenciar entre sujetos que fallecían y los que sobrevivían en la población en general. Solo tres fueron estadísticamente significativas: CA-125, sodio y VCM en el modelo. Se realizó una regresión logística binomial para determinar los efectos de estas variables en la probabilidad de que los sujetos fallecieran. El modelo de regresión logística fue estadísticamente significativo,  $\chi^2 (3) = 30.803$ ,  $p < 0.001$ . El modelo explicó el 53.8% (Nagelkerke R<sup>2</sup>) de la varianza para presentar el evento de fallecimiento y clasificó correctamente el 83.3% de los casos. La sensibilidad fue de 53.3%, la especificidad fue de 92.2%, el valor predictivo positivo fue de 66.6 % y el valor predictivo negativo fue de 87%. Destaca que la elevación de CA-125, aumenta casi 5 veces la probabilidad de fallecer (Tabla 13). El aumento de VCM y sodio se asociaron con un incremento de la probabilidad de fallecer. El modelo fue validado mediante curva ROC con un nivel aceptable de discriminación (AUC=0.892,  $p < 0.001$ )(Gráfica 18).

**Tabla 13. Variables de ecuación obtenidas por regresión logística binomial para determinar sus efectos sobre la probabilidad de que los sujetos con sepsis y choque fallecieran.**

Variable	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC
<b>CA125</b>	1.604	.662	5.869	1	.015	4.974	1.358, 18.214
<b>Sodio</b>	-1.082	.811	1.777	1	.183	.339	.069, 1.663
<b>VCM</b>	0.163	.066	6.078	1	.014	1.177	1.034, 1.340

CA-125: logaritmo natural de antígeno cancerígeno 125; B: beta; Wald: Prueba de contraste de hipótesis Wald; gl: grado de libertad; sig.: significancia estadística 0.05%; Exp(B): beta cuadrada; IC: intervalo de confianza 95%; VCM: volumen corpuscular medio.

**Gráfico 18. Curva ROC del modelo de regresión logística para clasificar a los sujetos con sepsis y choque sépticos que fallecieron.**



AUC: área bajo la curva; Error E: error estándar; IC: intervalo de confianza.

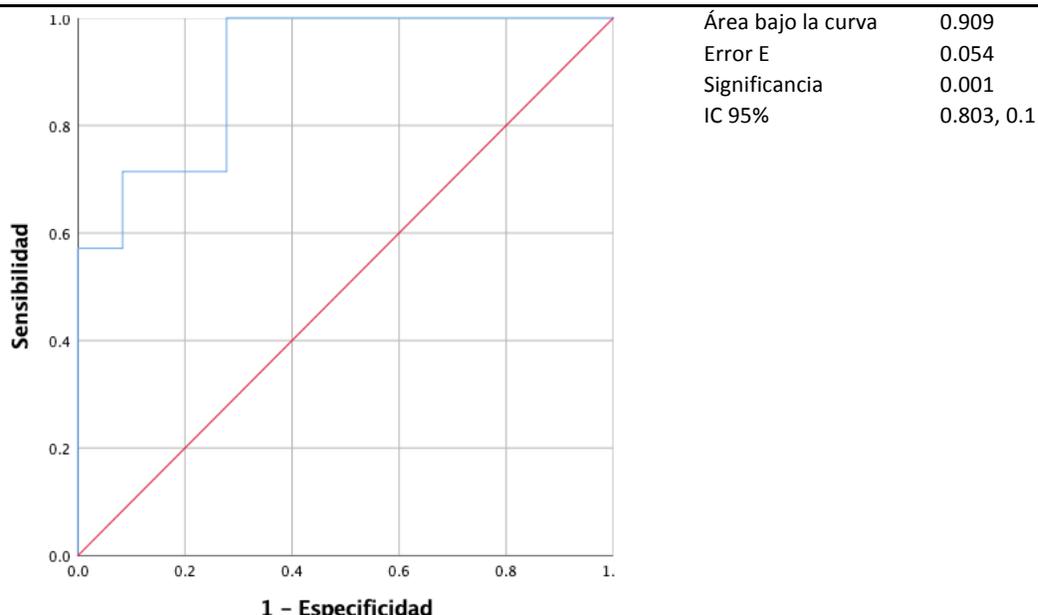
En el caso de los sujetos con sepsis, se realizó una regresión logística binomial para determinar los efectos de los niveles de CA-125, la edad y los niveles de sodio sérico en la probabilidad de que los sujetos fallezcan. La edad y los niveles de CA-125 tuvieron significancia estadística. El modelo de regresión logística fue estadísticamente significativo,  $\chi^2(3) = 16.204$ ,  $p=0.001$ . El modelo explicó el 53.3% (Nagelkerke R<sup>2</sup>) de la varianza para el evento de fallecimiento y clasificó correctamente el 90.7% de los casos. La sensibilidad fue de 57.1%, la especificidad fue de 97.2%, el valor predictivo positivo fue de 80 % y el valor predictivo negativo fue de 92.1% (Tabla 14). El modelo fue validado mediante curva ROC con un nivel excelente de discriminación (AUC=0.909,  $p=0.001$ ).

**Tabla 14. Variables de ecuación obtenidas por regresión logística binomial para determinar sus efectos sobre la probabilidad de que los sujetos con sepsis fallezcan.**

Variable	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC
<b>CA125</b>	1.927	.821	5.510	1	.019	6.866	1.374, 34.297
<b>Edad</b>	0.129	.063	4.239	1	.039	1.138	1.006, 1.278
<b>Sodio</b>	0.181	.104	3.039	1	0.81	1.198	.978, 1.467

CA-125: logaritmo natural de antígeno cancerígeno 125; B: beta; Wald: Prueba de contraste de hipótesis Wald; gl: grado de libertad; sig.: significancia estadística 0.05%; Exp(B): beta cuadrada; IC: intervalo de confianza 95%.

**Gráfico 19. Curva ROC del modelo de regresión logística para clasificar a los sujetos con sepsis en los subgrupo que fallecieron.**



AUC: área bajo la curva; Error E: error estándar; IC: intervalo de confianza.

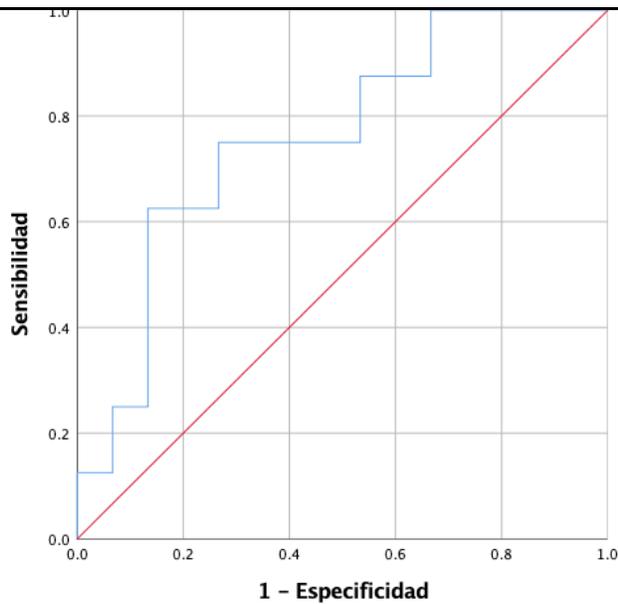
En un segundo momento se evaluó los efectos de los niveles de CA-125 y edad en sujetos con choque séptico donde el modelo de regresión logística fue estadísticamente significativo,  $\chi^2 (2) = 6.416$ ,  $p=0.040$ . El modelo explicó el 33.6% (Nagelkerke R<sup>2</sup>) de la varianza para el evento de fallecimiento y clasificó correctamente el 73.9% de los casos. La sensibilidad fue de 50 %, la especificidad fue de 86.7%, el valor predictivo positivo fue de 60 % y el valor predictivo negativo fue de 72.2%. Destaca que el CA-125 obtuvo una significancia de 0.057 y un intervalo de confianza amplio, sin embargo, por sí mismo, su elevación aumenta más de 4 veces la probabilidad de fallecer (Tabla 15). El modelo fue validado mediante curva ROC con un nivel aceptable de discriminación (AUC=0.758,  $p<0.045$ )(Gráfico 20).

**Tabla 15. Variables de ecuación obtenidas por regresión logística binomial para determinar el efecto del CA-125 y la edad sobre la probabilidad de que los sujetos con choque séptico fallezcan.**

Variable	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC
<b>CA125</b>	1.522	.801	3.609	1	.057	4.581	0.953, 22.024
<b>Edad</b>	-0.047	.041	1.291	1	.256	0.954	0.880, 1.035

CA-125: logaritmo natural de antígeno cancerígeno 125; B: beta; Wald: Prueba de contraste de hipótesis Wald; gl: grado de libertad; sig.: significancia estadística 0.05%; Exp(B): beta cuadrada; IC: intervalo de confianza 95%.

**GRAFICO 20. Curva ROC del modelo de regresión logística para clasificar a los sujetos con choque séptico que fallecieron.**

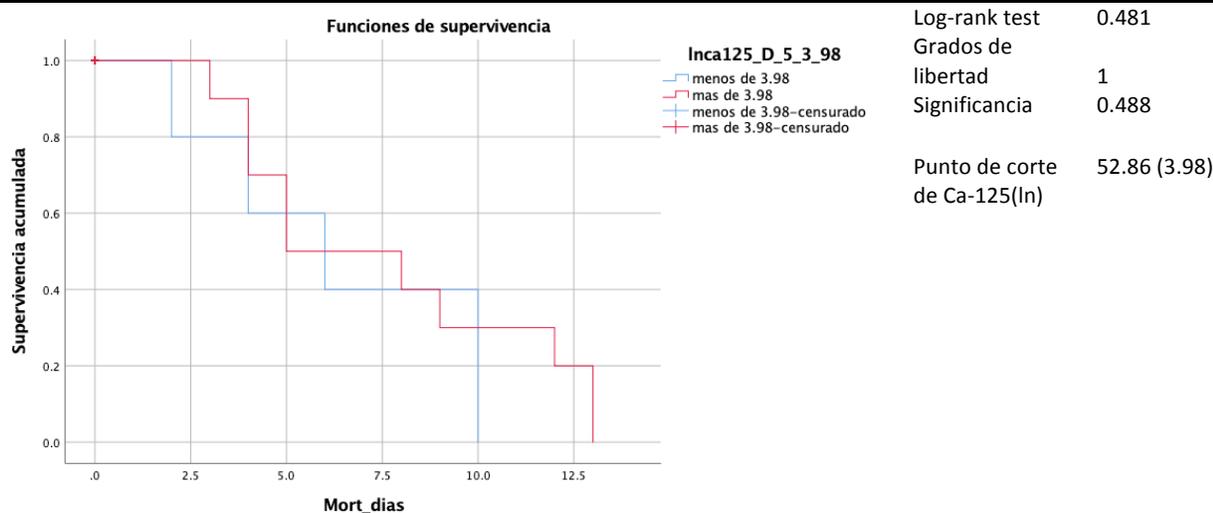


Área bajo la curva	0.758
Error E	0.106
Significancia	0.045
IC 95%	0.551, 0.965

AUC: área bajo la curva; Error E: error estándar; IC: intervalo de confianza; VVP : valor predictivo positivo; VVN: valor predictivo negativo; OR odds ratio.

Los sujetos (con sepsis y con choque séptico) fueron categorizados con respecto a los puntos de corte de CA-125 (logaritmo natural de CA-125=3.97) obteniéndose dos grupos: CA-125 bajo (n=45) y CA-125 alto (n=21). Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para comparar los dos grupos con respecto a la mortalidad. Se observó un mayor número de casos censurados en el grupo de CA-125 bajo (88.9%) en comparación con el grupo de CA-125 alto (52.4%). Los sujetos del grupo de CA-125 bajo tuvieron una mediana de tiempo hasta la presentación del evento de 6 días (IC del 95%, 1.706 a 10.294) siendo similar al de grupo de CA-125 alto que tuvo una mediana de tiempo de 5.0 días (IC 95%, .868 a 9.132). Se realizó una prueba de rango logarítmico para determinar si había diferencias en las distribuciones de supervivencia para los dos grupos. Las distribuciones de supervivencia para ambos grupos no fueron estadísticamente diferentes,  $\chi^2(1) = 0.481$ ,  $p=0.488$  (Gráfico 21)

**Gráfico 21. Curva de supervivencia Kaplan-Meier. Se muestra el estatus de supervivencia entre los grupos con valores por encima del punto de corte (línea roja) y por debajo (línea azul) en el total de los sujetos.**

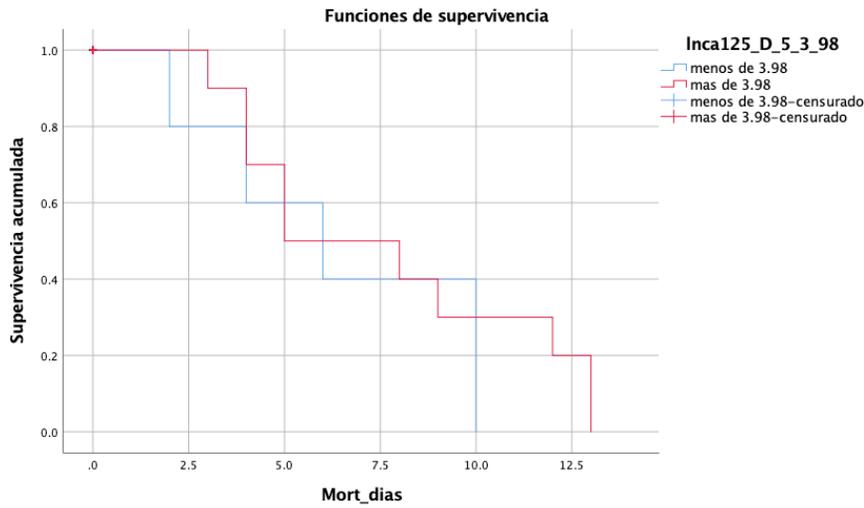


CA-125: logaritmo natural de antígeno cancerígeno 125;ln: logaritmo natural.

De la misma forma, se categorizaron los sujetos con choque séptico únicamente con respecto a los puntos de corte de CA-125 (logaritmo natural de CA-125=4.19) obteniéndose dos grupos: CA-125 bajo (n=16) y CA-125 alto (n=7). Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para comparar los dos grupos con respecto a la mortalidad. Se observó un mayor número de casos censurados en el grupo de CA-125 bajo (81.3%) en comparación con el grupo de CA-125 alto (28.6%). Los sujetos del grupo de CA-125 bajo tuvieron una mediana de tiempo hasta la presentación del evento de 10 días (IC del 95%, 0.398 a 19.602). Esto fue similar al de grupo de CA-125 alto que tuvo una mediana de tiempo de 8 días (IC 95%, .0 a 16.588). Se realizó una prueba de rango logarítmico para determinar si había diferencias en las distribuciones de supervivencia para los dos grupos. Las distribuciones de supervivencia para ambos grupos no fueron estadísticamente diferentes,  $\chi^2(1) = 0.116$ ,  $p = 0.689$  (Gráfico 22).

$$0 = \frac{(43)(-0.373) + (23)(0.697)}{43n_a + 23n_b}$$

**Gráfico 22. Curva de supervivencia Kaplan-Meier. Se muestra el estatus de supervivencia entre los grupos con valores por encima del punto de corte (línea roja) y por debajo (línea azul) en los sujetos con choque séptico.**



Log-rank test	0.116
Grados de libertad	1
Significancia	0.689
Punto de corte de Ca-125(ln)	66 (4.19)

**CA-125: logaritmo natural de antígeno cancerígeno 125;ln: logaritmo natural.**

Adicionalmente, para evaluar la capacidad discriminante del CA-125 y la pertenencia de los sujetos a los grupos de interés. Se realizó un análisis discriminante para determinar si las variables independientes pueden diferenciar si los sujetos pertenecen al grupo de sepsis o choque séptico. Se observó que la variable IMC, CA-125 y sodio sérico tienen poder discriminante por sí solas ( $p=0.001$ ,  $0.017$  y  $0.48$  respectivamente); mediante el criterio de Lambda de Wilks se confirma que el modelo es válido  $X^2(3)$  de  $14.84$ ,  $p=0.002$ ; se mostró que los coeficientes estandarizados para dichas variables son  $0.683$ ,  $0.394$  y  $0.488$  respectivamente; centroides sepsis -  $0.373$ , choque  $0.697$ ; integrándose la siguiente función:  $D = 0.683X_1 + 0.394X_2 + 0.488X_3$ . Se determinó el punto de corte ( $P_0$ ) mediante los siguientes valores, obteniéndose un valor de  $0.0142$ .

**Tabla 16. Ecuación y sustitución para determinar el valor de corte considerando los centroides de los grupos de sujetos con sepsis y choque séptico y su tamaño por grupo.**

Formula	Sustitución	Literales	Punto de corte
		$n_a$	43
		$n_b$	23
		$C_a$	-0.373
		$C_b$	0.697
			0.0142

$P_0$  valor de corte;  $n_a$  y  $n_b$  cantidad de datos o población en cada grupo de clasificación;  $C_a$  y  $C_b$  corresponde al valor de los centroides de cada grupo.

Se mostró que la capacidad discriminante de la función anterior es capaz de clasificar correctamente el 74.2% de los casos.

$$0 = \frac{(17)(0.584) - (26)(-0.382)}{17 + 26}$$

En el análisis univariado no hubo diferencias entre los sujetos con y sin lesión renal aguda en el subgrupo de choque séptico. En el análisis discriminante se observó que los valores de CA-125 e IMC pueden diferenciar si un sujeto con sepsis pertenece al grupo con lesión renal aguda o no. Se observó un poder discriminante de cada uno ( $p= 0.098$  y  $0.016$  respectivamente) donde se aprecia que los niveles de CA-125 no poseé poder discriminante aunque se observó que mediante el criterio de Lambda de Wilks que el modelo es válido  $X^2(2)$  de 8.40,  $p=0.015$ , con coeficientes estandarizados para dichas variables de  $-0.582$  y  $0.838$  respectivamente; centroides sin lesión renal aguda  $0.584$ , con lesión renal aguda  $-0.382$ ; integrándose la siguiente función:  $D= 0.584X_1 - 0.382X_2$ . Se determinó el punto de corte ( $P_0$ ) mediante los siguientes valores, obteniéndose un punto de corte de  $-0.0001$  (Tabla 17). Se mostró que la capacidad discriminante de la función anterior es capaz de clasificar correctamente el 67.4% de los casos.

**Tabla 17. Ecuación y sustitución para determinar el valor de corte considerando los centroides de los grupos de sujetos con sepsis con y sin lesión renal aguda y su tamaño por grupo.**

Formula	Sustitución	Literales	Punto de corte
		$n_a$	17
		$n_b$	26
		$C_a$	0.584
		$C_b$	-0.382
			-0.0001

$P_0$  valor de corte;  $n_a$  y  $n_b$  cantidad de datos o población en cada grupo de clasificación;  $C_a$  y  $C_b$  corresponde al valor de los centroides de cada grupo.

Al realizar el análisis discriminante para determinar si las variables independientes CA-125 y albumina pueden discriminar si los sujetos con sepsis pertenecen al grupo que progresó a choque séptico o no, se observó que tienen poder discriminante por si solas ( $p= <0.001$  y  $0.014$  respectivamente); mediante el criterio de Lambda de Wilks se confirma que el modelo es válido  $X^2(2)$  de 17.23,  $p= <0.001$ ; se mostró que los coeficientes estandarizados para dichas variables son  $0.859$  y  $-0.356$  respectivamente; sus centroides para el grupo que no progresó  $-0.369$  y del grupo que progresó  $1.393$ ; integrándose la siguiente función:  $D= 0.859 X_1 - 0.356X_2$ . Se determinó el punto de corte ( $P_0$ ) mediante los siguientes valores, obteniéndose un punto de corte de  $0.6964$  (Tabla 18). Se mostró que la capacidad discriminante de la función anterior es capaz de clasificar correctamente el 81.4% de los casos.

**Tabla 18. Ecuación y sustitución para determinar el valor de corte considerando los centroides de los grupos de sujetos con sepsis que progresaron o no a choque séptico.**

Fórmula	Sustitución	Literales	Punto de corte
		$n_a$	17
		$n_b$	26
		$C_a$	-0.359
		$C_b$	0.859
			0.6964

$P_0$  valor de corte;  $n_a$  y  $n_b$  cantidad de datos o población en cada grupo de clasificación;  $C_a$  y  $C_b$  corresponde al valor de los centroides de cada grupo.

$$0 = \frac{(51)(-0.339) + (15)(1.153)}{51 + 15}$$

Así mismo, se realizó el análisis discriminante para determinar si las variables independientes pueden discriminar si los sujetos pertenecen al grupo de los sujetos que fallecieron. Se determinó que las variable CA-125, sodio y edad, tienen poder discriminante por si solas obteniéndose un  $p < 0.001$ , 0.011 y 0.282 respectivamente; a pesar de que la edad no posee significancia estadísticas, mediante el criterio de Lambda de Wilks, se puede determinar que el modelo es válido  $X^2$  (3) de 21.162,  $p = < 0.001$ , con coeficientes estandarizados para dichas variables de 0.808, 0.592 y 0.214 respectivamente; sus centroides para el grupo que no falleció fue de -0.339 y del grupo que falleció fue de 1.153 (Tabla 19); integrándose la siguiente función:  $D = -0.339X_1 + 1.153X_2$ . Se determinó el punto de corte ( $P_0$ ) mediante los siguientes valores, obteniéndose un punto de corte de 0.0001. Se mostró que la capacidad discriminante de la función anterior es capaz de clasificar correctamente el 80.3% de los casos.

**Tabla 19. Ecuación y sustitución para determinar el valor de corte considerando los centroides de los grupos de sujetos con sepsis y choque séptico que fallecieron.**

Fórmula	Sustitución	Literales	Punto de corte
		$n_a$	51
		$n_b$	15
		$C_a$	-0.339
		$C_b$	1.153
			0.0001

$P_0$  valor de corte;  $n_a$  y  $n_b$  cantidad de datos o población en cada grupo de clasificación;  $C_a$  y  $C_b$  corresponde al valor de los centroides de cada grupo.

Se realizaron los análisis por subgrupo de sepsis y choque séptico. Se realizó el análisis discriminante para determinar si las variables independientes pueden discriminar si los sujetos con sepsis pertenecen al grupo de aquellos que fallecieron. Se determinó que las variable se analizaron los niveles de CA-125, edad, frecuencia respiratoria y VCM. Solo los tres primeros tienen poder discriminante por si solas ( $p = 0.008$ , 0.039 y  $< 0.001$  respectivamente); a pesar de que VCM no posee significancia estadísticas, mediante el criterio de Lambda de Wilks, se puede determinar que el modelo es válido  $X^2$  (4) de 33.833,  $p = < 0.001$ , con coeficientes estandarizados para dichas variables de 0.492, 0.542, 0.885 y -0.017 respectivamente; sus centroides para el grupo que no falleció fue de -0.506 y del grupo que falleció fue de 2.602; integrándose la siguiente función:  $D = 0.492X_1 + 0.542X_2 + 0.885X_3 + -0.017X_4$ . Se determinó el punto de corte ( $P_0$ ) mediante los siguientes valores, obteniéndose un punto de corte de  $< 0.0001$ .

**Tabla 20. Ecuación y sustitución para determinar el valor de corte considerando los centroides de los grupos de sujetos con sepsis que fallecieron.**

Fórmula	Sustitución	Literales	Punto de corte
		$n_a$	36
		$n_b$	7
		$C_a$	-0.506
		$C_b$	2.602
			$< 0.0001$

$P_0$  valor de corte;  $n_a$  y  $n_b$  cantidad de datos o población en cada grupo de clasificación;  $C_a$  y  $C_b$  corresponde al valor de los centroides de cada grupo.

$$0 = \frac{(15)(-0.406) + (8)(0.760)}{30 + 7}$$

Se mostró que la capacidad discriminante de la función anterior es capaz de clasificar correctamente el 90.7% de los casos.

Con respecto a los sujetos con choque séptico, se realizó el análisis discriminante para determinar si las variables independientes pueden discriminar si los sujetos con choque séptico pertenecen al grupo de aquellos que fallecieron. Se determinó que las variables se analizaron los niveles de CA-125 y edad. Solo los niveles de CA-125 tuvo poder discriminante por sí solo ( $p=0.033$ ) en comparación con la edad ( $p=0.56$ ); mediante el criterio de Lambda de Wilks, se puede determinar que el modelo tiene una validez límite  $X^2(2)$  de 5.833,  $p=0.054$ , con coeficientes estandarizados para dichas variables de 1.029 y -0.547 respectivamente; sus centroides para el grupo que no falleció fue de -0.406 y del grupo que falleció fue de 0.760; integrándose la siguiente función:  $D = 1.029 X_1 + -0.547 X_2$ . Se determinó el punto de corte ( $P_0$ ) mediante los siguientes valores, obteniéndose un punto de corte de  $<0.0001$ . Se mostró que la capacidad discriminante de la función anterior es capaz de clasificar correctamente el 78.3% de los casos.

**Tabla 21. Ecuación y sustitución para determinar el valor de corte considerando los centroides de los grupos de sujetos con choque séptico que fallecieron.**

Formula	Sustitución	Literales	Punto de corte
		$n_a$	15
		$n_b$	8
		$C_a$	-0.406
		$C_b$	0.760
			<0.0004

$P_0$  valor de corte;  $n_a$  y  $n_b$  cantidad de datos o población en cada grupo de clasificación;  $C_a$  y  $C_b$  corresponde al valor de los centroides de cada grupo.

## VIII. Discusión

La sepsis se caracteriza por una fisiopatología compleja y cuadros clínicos heterogéneos en los sujetos afectados. Actualmente, no existe un estándar de oro para diagnosticar la sepsis ni pronosticar sus complicaciones<sup>(35)</sup>, por lo que se ha sugerido el uso de biomarcadores para realizar el diagnóstico, pronóstico y para poder brindar una atención individualizada a los sujetos con sepsis<sup>(36)</sup>.

En este estudio se evaluó el comportamiento de los niveles séricos del CA-125 en sujetos con sepsis y choque séptico así como en sus distintos desenlaces de la sepsis. El CA-125 es un marcador tumoral que se eleva en neoplasias mesoteliales<sup>(8)</sup>, en procesos inflamatorios agudos y crónicos<sup>(30)</sup>, y en procesos con repercusión en la función cardíaca<sup>(11, 19, 20 21, 26)</sup>; aunque se ha relacionado con procesos infecciosos agudos a nivel peritoneal o pélvico<sup>(14,20)</sup>, y se ha propuesto como un método diagnóstico de sepsis<sup>(28)</sup> no se ha documentado su asociación con eventos de severidad.

En este estudio evaluamos la asociación del CA-125 con el diagnóstico de sepsis y choque séptico, con la insuficiencia cardíaca y la progresión de la enfermedad hacia choque séptico con resultados estadísticamente significativos. Aunque evaluamos su asociación con la lesión renal aguda y la mortalidad los resultados no son concluyentes.

Observamos que los sujetos con choque séptico presentaron una media de niveles séricos de CA-125 mayores en comparación con los sujetos con sepsis al momento del diagnóstico, con un tamaño de efecto mediano (d de Cohen), y con un nivel aceptable de discriminación para ambos grupos. Se realizó un análisis de regresión binominal donde el CA-125 obtuvo un OR de 1.961 independientemente del IMC y los niveles de sodio. Estos resultados pueden explicarse por el hecho de que, en los sujetos con choque séptico, el estrés oxidativo presente es mayor en los sujetos con sepsis<sup>(37)</sup>, lo cual tiene como consecuencia el deterioro de la permeabilidad vascular, la disminución del rendimiento cardíaco y el mal funcionamiento mitocondrial que conduce a una respiración deficiente<sup>(24)</sup>, así como, por una mayor actividad inflamatoria<sup>(38)</sup>.

Se reconoce que el choque séptico es una manifestación más grave que la sepsis por contar con un mayor número de sistemas comprometidos (fallas orgánicas), así como por la presencia de inestabilidad hemodinámica del sistema cardiovascular<sup>(39)</sup>. Huang, et al, ha propuesto la hipótesis de que el estrés mecánico y los estímulos inflamatorios inician la síntesis de CA-125<sup>(15)</sup>. En esta hipótesis, la lesión del estrés mecánico y los estímulos inflamatorios se transmiten al citoplasma a través de las vías de la cinasa terminal N-Jun (JNK), ahí las células mesoteliales inician la síntesis de CA-125 en respuesta al estrés mecánico anormal y a los estímulos

inflamatorios<sup>(40)</sup>, con la posterior activación del dominio extracelular de la CA-125 para que se desprenda de las células mesoteliales. Pero su relación directa se demostró en un estudio *in vitro* donde se observó que el CA-125 se expresaba mejor en presencia de citocinas inflamatorias como IL-1b, TNF- $\alpha$  y por LPS de *Escherichia coli*<sup>(41)</sup>.

Se ha observado en varias patologías la asociación de los niveles séricos CA-125 con el aumento de parámetros de inflamación (índices de neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito)<sup>(42)</sup>, así como con marcadores séricos como la proteína C reactiva (PCR)<sup>(43)</sup>; también se le ha asociado a eventos de mayor severidad en infecciones agudas, como en el caso de infecciones pélvicas inflamatorias por infección por clamidia,<sup>(44)</sup> y en casos con infecciones crónicas como la peritonitis tuberculosa donde los niveles de CA-125 puede ser tan altos como en sujetos con cáncer de ovario o gástrico<sup>(45)</sup> o con sus marcadores de tuberculosis<sup>(46)</sup>. Lo mismo se ha observado en los casos de peritonitis asociado al uso de catéter de diálisis donde los niveles séricos de CA-125 aumentaron en condiciones de inflamación peritoneal<sup>(47)</sup>.

Esto ha sido mas evidente en el estudio de Kosar, et al, donde se documentó la asociación del CA-125 con marcadores inflamatorios. En este estudio se observó que los niveles séricos de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10 se elevaron en pacientes con insuficiencia cardiaca. Estos se dividieron en dos grupos: insuficiencia cardiaca leve (NYHA clase I y II) e insuficiencia cardiaca grave (NYHA clase III y IV), con 10 y 25 sujetos respectivamente. En este estudio se observó que los niveles séricos de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10, CA 125 y CA 19-9 fueron significativamente más altos en sujetos con insuficiencia cardiaca en comparación con los controles ( $p < 0.0001$  en todos los casos). Los niveles séricos de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 y CA-125 en los pacientes con insuficiencia cardiaca grave fueron significativamente más altos que en los pacientes con insuficiencia cardiaca leve ( $p < 0,001$  para todos). Así mismo, se observó una correlación positiva entre los niveles de CA-125 y los niveles de TNF-  $\alpha$  ( $r = 0.624$ ,  $p < 0.001$ ), IL-6 ( $r = 0.671$ ,  $p < 0.001$ ), IL-10 ( $r = 0.545$ ,  $p < 0.001$ ) en la insuficiencia<sup>(18)</sup>.

Lo anterior es similar a lo mostrado en nuestro estudio. Observamos que no había diferencias significativas entre las medias de los niveles de CA-125 entre los sujetos con sepsis con insuficiencia cardiaca leve (NYHA I y II) en comparación con el grupo de insuficiencia cardiaca grave (NYHA III y IV), ( $3.30 \pm 1.06$  vs  $3.73 \pm 0.83$ ,  $p = 0.93$ ) aunque con un tamaño de efecto mediano (d de Cohen). En cambio, en sujetos con choque séptico los niveles de CA-125 fueron significativamente mayores en el grupo de insuficiencia cardiaca grave NYHA III y IV ( $3.57 \pm 0.65$  vs  $4.45 \pm 1$ ,  $p = 0.021$ ) en comparación con aquellos con insuficiencia cardiaca leve con un tamaño de efecto grande y poder estadístico medio.

También observamos que la frecuencia relativa de presentar lesión renal aguda en pacientes con sepsis era mayor en comparación con el grupo de choque séptico (60.5% vs 82.6%,  $p=0.096$ ). Sin embargo, llama la atención que 4 sujetos con choque séptico no presentaban esta condición. Los criterios que se emplearon para determinar la lesión renal aguda fueron los criterios de AKIN<sup>(34)</sup>, los cuales se basan, en esencia, en la elevación de creatinina y disminución de la uresis, este primero se reconoce como un marcador tardío cuya elevación no diferenció a los estados de lesión renal temprano como lo haría la netrina 1 y KIM 1 (molécula de lesión renal 1) al menos dentro de las primeras 48 horas como lo demostró Yuexing Tu, et al, en su estudio<sup>(48)</sup>. Hipotetizamos que la ausencia de lesión renal aguda medida por AKIN en sujetos con choque séptico probablemente se deba a la elevación tardía de la creatinina.

Nosotros no observamos diferencias entre los valores de CA-125 entre los sujetos con y sin lesión renal aguda en ambos grupos. Sin embargo, se mostró que los valores de CA-125 entre los sujetos con choque séptico y lesión renal aguda eran significativamente más altos en comparación con los sujetos con sepsis y lesión renal aguda ( $4 \pm 0.96$  vs  $3.57 \pm 1.18$ ,  $p=0.039$ ) esto debido a que los valores son mayores en el grupo de choque séptico, aunque permite hipotetizar la existencia de alguna asociación con otro factor de lesión renal aguda.

Como se ha documentado en los casos de apendicitis aguda<sup>(31)</sup> (49), en insuficiencia cardiaca grave<sup>(18)</sup>, en infecciones por clamidia<sup>(44)</sup>, en eventos infecciosos y procesos inflamatorios<sup>(46)</sup> (50)<sup>(47)</sup> (18), con respecto a controles, un mayor aumento de CA-125 está asociado a eventos de mayor gravedad de la misma enfermedad. Por eso, nuestro estudio evaluó, de forma secundaria, a aquellos sujetos con sepsis que eventualmente progresaron a choque séptico (considerado como una peor manifestación de la enfermedad). Observamos que de los 43 sujetos con diagnóstico de sepsis a su ingreso, nueve de ellos (20.9%) progresaron a choque séptico; se categorizaron en dos grupos (con y sin desarrollo de choque) y se compararon los niveles séricos de CA-125 y el resto de variables cuantitativas. Solo los niveles séricos de albúmina y los niveles de CA-125 tuvieron diferencias significativas ( $p < 0.001$ ), con un tamaño de efecto grande (d de Cohen de 1.32). Además, se demostró un nivel excelente de discriminación entre los dos grupos mediante la curva ROC (AUC=0.861.  $p=0.001$ ). En el análisis multivariado se demostró un modelo junto con los niveles séricos de albúmina que clasificó correctamente al 88.4% de los sujetos que progresaron y destacando que el aumento de CA-125 aumentaba casi 5 veces la probabilidad de progresar a choque séptico, evidenciando una potencial capacidad pronóstica.

Con respecto a la mortalidad, de igual forma se analizó de forma secundaria. En nuestro estudio se observó una mortalidad de 23% (15 sujetos), siete de ellos pertenecieron al grupo de sepsis (16.2%) y 8 al grupo de choque séptico (34.7%). Se compararon los niveles de CA-125 entre los grupos de sujetos que fallecieron y los que sobrevivieron, de forma general y por subgrupo (sepsis o choque séptico). De forma general se observó que la media de CA-125 era significativamente mayor en los sujetos que fallecieron ( $p=0.009$ ) en comparación con los que sobrevivieron con un tamaño de efecto grande ( $d$  de Cohen de 0.97) y un poder de 0.90, demostrándose además una AUC con un nivel aceptable de discriminación ( $AUC=0.744$ ,  $p=0.004$ ). Así mismo, en el subgrupo de sepsis, aunque no se observó una diferencia estadísticamente significativa, se evidenció una tendencia de los valores de CA-125 a ser mayores en el grupo que falleció con un tamaño de efecto grande (0.86) y un AUC con un nivel por debajo de la línea de discriminación ( $AUC=0.698$ ,  $p=0.10$ ). Lo mismo se observó en el subgrupo de choque séptico donde los sujetos que fallecieron tenían niveles de CA-125 mayores ( $p=0.033$ ) con un tamaño de efecto grande ( $d$  de Cohen de 0.91) pero con un poder bajo, con una AUC con un nivel aceptable de discriminación ( $AUC=0.758$ ,  $p=0.045$ ). En el análisis univariado se identificaron múltiples variables predictoras para mortalidad. En el caso de la mortalidad general se observaron como variables predictoras los niveles de CA-125, niveles de sodio, VCM y la frecuencia respiratoria. Al realizar el análisis multivariado, todas las variables fueron estadísticamente significativas a excepción de la frecuencia respiratoria. El modelo clasificó correctamente al 83.3% de los sujetos que fallecieron. Destacó que los niveles mayores de CA-125 aumentaron casi 5 veces la probabilidad de fallecer. En el subgrupo de sepsis, el modelo incluyó, además del CA-125, a la edad y a los niveles de sodio, fue válido ( $p=0.001$ ) y clasificó correctamente al 90.7% de los casos destacando que los niveles de CA-125 aumentan casi 7 veces el riesgo de fallecer; en subgrupo de choque séptico, no se determinaron variables predictoras. Se realizó un análisis de supervivencia mediante la categorización de los niveles de CA-125 con los puntos de corte obtenidos. Las distribuciones de supervivencia no fueron estadísticamente diferentes.

Adicionalmente, considerando las mismas variables dependientes se realizaron análisis discriminantes para explicar la pertenencia de cada individuo a cada grupo de estudio. Se obtuvo una función estadísticamente significativa, que integra al CA-125, para discriminar si los sujetos pertenecen al grupo de sepsis y choque séptico, progresión a choque séptico, mortalidad general y mortalidad en sujetos con sepsis ( $p=0.002$ ,  $<0.001$ ,  $<0.001$ ,  $<0.001$  y 0.054, respectivamente).

Este estudio tiene múltiples limitaciones. Consideramos que la principal de ellas es el tamaño de la muestra pequeño. Sin embargo, se puede apreciar que la mayoría de las diferencias mostradas cuenta con significancia estadística y aquellas comparaciones que no lo lograron se encuentran en el límite de los valores significativos y cuentan con un tamaño de efecto mediano a grande y/o muestran amplios intervalos de confianza, estos dos

últimos comprometidos probablemente por el tamaño de la muestra. Otra limitación importante es el uso de variables subrogados en la práctica médica para determinar la lesión renal aguda y la insuficiencia cardíaca, cuyos valores pueden ser subjetivos o tardíos. Hemos considerado como una tercera limitación la metodológica, en primer lugar se trata de un diseño transversal que no permite observar el comportamiento del marcador CA-125 en el contexto evolutivo de la sepsis, por lo que, en la actualidad, se está trabajando en una versión longitudinal del proyecto.

Dentro de nuestro conocimiento, es escasa la información acerca del uso de CA-125 como un marcador para discriminar, al momento del diagnóstico, el estado de la enfermedad (sepsis y choque séptico). A diferencia de estudios previos, este estudio emplea la clasificación más reciente del consenso internacional de sepsis del 2016 para la comparación de grupos. Al momento de la presentación de esta tesis, este estudio es el primero en evaluar el poder predictor del CA-125 en aspectos de severidad dentro de esta enfermedad, así como, como la presencia de lesión renal aguda e insuficiencia cardíaca; también es pionero en la asociación del CA-125 y la progresión a choque séptico donde demostramos que puede ser un fuerte candidato marcador pronóstico. De la misma forma, como un resultado secundario se ha explorado el comportamiento del CA-125 como factor predictor de mortalidad demostrando tener un tamaño de efecto y una capacidad de discriminación de moderado a alto, aunque sin mostrar significancia estadística.

El diseño de este estudio fue encaminado a detectar de primera mano diferencias de las medias de los valores de CA-125 en los distintos escenarios de interés, por lo que la selección de los participantes excluye escenarios potencialmente comunes. Debido a la tendencia de confirmar la hipótesis de los resultados en el análisis univariado, esto ha permitido realizar análisis multivariados a través de la regresión logística los cuales muestran modelos estadísticamente significativos donde se confirma el valor predictivo del CA-125, así como, una buena a excelente capacidad de discriminación entre los grupos de interés analizado por curva ROC y análisis discriminante. Este análisis se realizó en los supuestos más prometedores, donde se pudo confirmar el poder predictivo de este marcador particularmente en los escenarios de discriminación entre el grupo de sepsis y choque séptico, la progresión de la enfermedad a choque séptico y la mortalidad en general. Sin embargo, consideramos que existen pocos elementos para extrapolar aún los resultados a escenarios comunes.

## **IX. Conclusiones**

Los resultados de nuestro estudio sugieren que los niveles séricos de CA-125 se asocian con la gravedad de la sepsis y tiene un potencial uso como predictor de complicaciones. Proponemos al CA-125 como un potencial candidato como biomarcador con aplicabilidad clínica en el diagnóstico de sepsis y choque séptico, así como, con poder predictor de progresión de la enfermedad y desarrollo de insuficiencia cardiaca en el contexto de sepsis.

## X. Anexos

### a. Criterios AKI (Acute Kidney Injury) para la Insuficiencia Renal Aguda(34)

Criterios AKI (Acute Kidney Injury) para la Insuficiencia Renal Aguda		
Estadio AKI	Criterio Creatinina	Criterio Flujo Urinario
<b>Estadio AKI I</b>	Incremento de la creatinina sérica por $\geq 0.3$ mg/dl ( $\geq 26.4$ $\mu\text{mol/L}$ ) o incremento de $\geq 150\%$ – $200\%$ del basal	Flujo urinario $< 0.5$ ml/kg/hora por $> 6$ horas
<b>Estadio AKI II</b>	Incremento de la creatinina sérica $> 2\text{mg/dl}$ $200\%$ – $3\text{mg/dl}$ $300\%$ del límite basal	Flujo urinario $< 0.5$ ml/kg/hora por $> 12$ horas
<b>Estadio AKI III</b>	Incremento de la creatinina sérica $> 300\%$ del basal o creatinina sérica $\geq 4.0$ mg/dl ( $\geq 354$ $\mu\text{mol/L}$ ) después de un aumento de al menos $44$ $\mu\text{mol/L}$ o tratamiento con terapia de reemplazo renal	Flujo urinario $< 0.3$ ml/kg/hora por $> 24$ horas o anuria por 12 horas

AKI: acute kidney injury. Los criterios diagnósticos para el AKI incluyen una reducción abrupta (dentro de las 48 horas) en la función renal definida como un aumento absoluto en la creatinina sérica de  $0,3$  mg / dl o más ( $\geq 26,4$   $\mu\text{mol} / \text{L}$ ) o un aumento porcentual del  $50\%$  o más (1.5 pliegue desde la línea de base) o una reducción en la producción de orina.

### b. Criterios clínicos para diagnosticar SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica).

#### Criterios clínicos para diagnosticar SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica).

Dos o más de:

Temperatura  $> 38^\circ \text{C}$  o  $< 36^\circ \text{C}$

Frecuencia cardíaca  $> 90/\text{min}$

Frecuencia respiratoria  $> 20 / \text{min}$  o  $\text{PaCO}_2 < 32$  mm Hg (4.3 kPa)

Recuento de glóbulos blancos  $> 12\,000/\text{mm}^3$  ó  $< 4000/\text{mm}^3$  ó  $> 10\%$  de bandas inmaduras

Obtenido de The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) (33)

## XI. Referencias

1. Mazzone A, Dentali F, La Regina M, Foglia E, Gambacorta M, Garagiola E, et al. Clinical Features, Short-Term Mortality, and Prognostic Risk Factors of Septic Patients Admitted to Internal Medicine Units. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(4):e2124.
2. L??szl?? I, Tr??sy D, Moln??r Z, Fazakas J. Sepsis: From Pathophysiology to Individualized Patient Care. *J Immunol Res*. 2015;2015.
3. Page DB, Donnelly JP, Wang HE. Community-, Healthcare-, and Hospital-Acquired Severe Sepsis Hospitalizations in the University HealthSystem Consortium. *Crit Care Med*. 2015;43(9):1945–51.
4. Dellinger R, Levy M, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care ....* 2013;41(2):580–637.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801–10.
6. Pomara C, Riezzo I, Bello S, De Carlo D, Neri M, Turillazzi E. A Pathophysiological Insight into Sepsis and Its Correlation with Postmortem Diagnosis. *Mediators Inflamm*. United States; 2016;2016:4062829.
7. Sataloff RT. Advances in cancer immunotherapy. *Ear, Nose Throat J*. 2004;83(10):665.
8. Felder M, Kapur A, Gonzalez-Bosquet J, Horibata S, Heintz J, Albrecht R, et al. MUC16 (CA125): tumor biomarker to cancer therapy, a work in progress. *Mol Cancer*. England; 2014 May;13:129.
9. Haridas D, Ponnusamy MP, Chugh S, Lakshmanan I, Seshacharyulu P, Batra SK. MUC16: molecular analysis and its functional implications in benign and malignant conditions. *FASEB J*. 2014;28(10):4183–99.
10. Bidart JM, Thuiller F, Augereau C, Chalas J, Daver A, Jacob N, et al. Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. *Clin Chem*. 1999;45(10):1695–707.
11. Nunez J, Minana G, Nunez E, Chorro FJ, Bodi V, Sanchis J. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Fail Rev*. United States; 2014 Sep;19(5):575–84.
12. Miralles C, Orea M, Espana P, Provencio M, Sanchez A, Cantos B, et al. Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. *Ann Surg Oncol*. United States; 2003 Mar;10(2):150–4.
13. Vizzardì E, D'Aloia A, Curnis A, Dei Cas L. Carbohydrate antigen 125: a new biomarker in heart failure. *Cardiol Rev*. United States; 2013;21(1):23–6.
14. Yilmaz MB, Nikolaou M, Cohen Solal A. Tumour biomarkers in heart failure: is there a role for CA-125? *Eur J Heart Fail*. Netherlands; 2011 Jun;13(6):579–83.
15. Huang F, Chen J, Liu Y, Zhang K, Wang J, Huang H. New mechanism of elevated CA125 in heart failure: the mechanical stress and inflammatory stimuli initiate CA125 synthesis. *Med Hypotheses*. United States; 2012 Sep;79(3):381–3.
16. Turgut O, Tandogan I, Yilmaz MB, Gul I, Zorlu A. CA125 in heart failure: Implications for immunoinflammatory activity. *Int J Cardiol*. 2011;146(1):99–100.
17. Minana G, Nunez J, Sanchis J, Bodi V, Nunez E, Llacer A. CA125 and immunoinflammatory activity in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2010;145(3):547–8.
18. Kosar F, Aksoy Y, Ozguntekin G, Ozerol I, Varol E. Relationship between cytokines and tumour markers in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(3):270–4.
19. Drosatos K, Lymperopoulos A, Kennel PJ, Pollak N, Schulze PC, Goldberg IJ. Pathophysiology of Sepsis-Related Cardiac Dysfunction: Driven by Inflammation, Energy Mismanagement, or Both? *Curr Heart Fail Rep*. 2015;12(2):130–40.
20. Duman D, Palit F, Simsek E, Bilgehan K. Serum carbohydrate antigen 125 levels in advanced heart failure: Relation to B-type natriuretic peptide and left atrial volume. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(6):556–9.
21. Chen YX, Wang XQ, Fang CF, Wang JF, Tang LJ. Value of BNP and tumour marker CA125 in patients with heart failure. *Acta Cardiol*. 2008;63(4):501–6.
22. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of. Vol. 193, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015. 259-272 p.
23. Tsolaki V, Makris D, Mantzaris K, Zakyntinos E. Sepsis-Induced Cardiomyopathy: Oxidative Implications in the Initiation and Resolution of the Damage. *Oxid Med Cell Longev*. United States; 2017;2017:7393525.
24. Mantzaris K, Tsolaki V, Zakyntinos E. Role of Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Sepsis and Potential Therapies. *Oxid Med Cell Longev*. United States; 2017;2017:5985209.
25. Russell JA, Rush B, Boyd J. Pathophysiology of Septic Shock. *Crit Care Clin*. United States; 2018 Jan;34(1):43–61.
26. Ziesmann MT, Marshall JC. Multiple Organ Dysfunction: The Defining Syndrome of Sepsis. *Surg Infect (Larchmt)*. United States; 2018;19(2):184–90.
27. Ryabkova NL, Vezikova NN. [Evolution of laboratory markers for systemic bacterial infections]. *Ter Arkh*. Russia (Federation); 2017;89(11):105–10.
28. AndreasBergmann. METHOD FOR DIAGNOSIS OF SEPSIS WITH DETERMINATION OF CA125. United States Pat. 2019;

29. van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP, van der Poll T. Biomarkers in Sepsis. *Crit Care Clin. United States*; 2018 Jan;**34**(1):139–52.
30. Bottoni P, Scatena R. The Role of CA 125 as Tumor Marker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol. United States*; 2015;**867**:229–44.
31. Berger Y, Nevler A, Shwaartz C, Lahat E, Zmora O, Gutman M, et al. Elevations of serum CA-125 predict severity of acute appendicitis in males. *ANZ J Surg. Australia*; 2016 Apr;**86**(4):260–3.
32. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med. United States*; 1999 Jul;**25**(7):686–96.
33. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;**315**(8):762–74.
34. Ostermann M, Chang R. Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit Care.* 2008;**12**(6):1–10.
35. Villegas N, Moore LJ. Sepsis Screening: Current Evidence and Available Tools. *Surg Infect (Larchmt). United States*; 2018;**19**(2):126–30.
36. Cohen J, Vincent J, Adhikari NKJ, Machado FR, Angus DC, Calandra T, et al. Sepsis : a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis [Internet]. Elsevier Ltd*; 2015;**15**(5):581–614. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70112-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70112-X)
37. Beloborodova N V, Olenin AY, Pautova AK. Metabolomic findings in sepsis as a damage of host-microbial metabolism integration. *J Crit Care. United States*; 2018 Feb;**43**:246–55.
38. Conway-Morris A, Wilson J, Shankar-Hari M. Immune Activation in Sepsis. *Crit Care Clin. United States*; 2018 Jan;**34**(1):29–42.
39. Armstrong BA, Betzold RD, May AK. Sepsis and Septic Shock Strategies. *Surg Clin North Am. United States*; 2017 Dec;**97**(6):1339–79.
40. Leard LE, Broaddus VC. INVITED REVIEW SERIES : PLEURAL DISEASES Mesothelial cell proliferation and apoptosis. 2004;(March):292–9.
41. Zeillemaker, A M, H A Verbrugh, A A G M Hoyncck van Papendrecht PL. CA 125 secretion by peritoneal mesothelial cells. 1994;**263**–5.
42. Hoon D, Seung H, Hoon H, Weon J, Hyun N, Sang Y, et al. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Pre-operative systemic inflammatory response markers in predicting lymph node metastasis in endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Eur J Obstet Gynecol [Internet]. Elsevier Ireland Ltd*; 2012;**162**(2):206–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.02.028>
43. Ohmichi M, Kanai H, Kanzaki T, Matumoto K, Neki R, Chiba Y, et al. Meconium peritonitis: changes in fetal C-reactive protein and CA 125 levels in relation to stage of disease. *J Ultrasound Med. England*; 1997 Apr;**16**(4):289–92.
44. Park ST, Lee SW, Kim MJ, Kang YM, Moon HM, Rhim CC. Clinical characteristics of genital chlamydia infection in pelvic inflammatory disease. *BMC Womens Health. England*; 2017 Jan;**17**(1):5.
45. Kaya M, Kaplan MA, Isikdogan A, Celik Y. Differentiation of tuberculous peritonitis from peritonitis carcinomatosa without surgical intervention. *Saudi J Gastroenterol. India*; 2011;**17**(5):312–7.
46. Ali N, Nath NC, Parvin R, Rahman A, Bhuiyan TM, Rahman M, et al. Role of ascitic fluid adenosine deaminase (ADA) and serum CA-125 in the diagnosis of tuberculous peritonitis. *Bangladesh Med Res Counc Bull. Bangladesh*; 2014 Dec;**40**(3):89–91.
47. Panorchan K, Davenport A. Diagnostic and prognostic role of peritoneal CA 125 in peritoneal dialysis patients presenting with acute peritonitis. *BMC Nephrol. England*; 2014 Sep;**15**:149.
48. Tu Y, Wang H, Sun R, Ni Y, Ma L, Xv F, et al. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury. 2014;**6049**.
49. Tez M. American Journal of Emergency Medicine High serum cancer antigen 125 level indicates perforation in. 2015;**33**(March):1465–7.
50. Mas MR, Comert B, Saglamkaya U, Yamanel L, Kuzhan O, Ateskan U, et al. CA-125; a new marker for diagnosis and follow-up of patients with tuberculous peritonitis. *Dig Liver Dis. Netherlands*; 2000 Oct;**32**(7):595–7.