

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESI DOCTORAL

**MEDICINA DE PRECISIÓ EN LA SÈPSIA: ÚS DE
BIOMARCADORS**

Autor / Doctorand:

Jaume Baldirà Martínez de Irujo

Directors:

Ricard Ferrer Roca

Juan Carlos Ruiz-Rodríguez

Tutor:

Vicent Fonollosa Pla

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2024

Dedicatòria

A la Laura, l'amor de la meva vida, qui em fa gaudir de cada passa del camí que
recorrem junts.

Al Guillem i al Bernat per l'amor incondicional que mostren els seus ulls quan em
miren.

A Ferran, Jordi i Marta, a les meves cunyades i els nebots i fillola. I a la Padri.

Als meus pares, a Pepito i Maite, per la vostra paciència, presència, suport i amor
incondicional, sou els que m'heu fet arribar on sóc.

I als meus amics, la segona família que m'ha fet i em fa ser una persona millor.

Agraïments

Als Drs., Directors de la tesi, companys i amics, Juan Carlos Ruiz-Rodríguez i Ricard Ferrer Roca, sense ells no m'hauria immers en l'interessantíssim món de la sèpsia. Moltes gràcies pel suport rebut durant aquests anys, l'atenció i la paciència, que ha estat immensa, per la redacció dels articles i la tesi. I per totes les ensenyances rebudes. Sense ells no podria haver estat una realitat.

A tot el personal del Servei de Medicina Intensiva de l'Hospital Vall Hebron, i aquí incloc a TCAIs, celadors, infermeres, metges i sense oblidar a les administratives, per la gran acollida que em vàreu donar i calidesa en tot moment, fent-me sentir un més de l'equip tot i ser foraster.

Als companys que vàreu fer possible el codi sèpsia de l'Hospital, els qui el creàreu, cuidàreu i heu fet que continuï creixent i ajudant als pacients.

Als companys i companyes de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, que cada dia em feu créixer com a persona i metge, i per la rebuda que vaig tenir al tornar a casa.

Un especial agraïment al Darius Cameron Wilson, al Diego Ángeles Sistac i al Gerard Pertús Tarrés per ajudar-me i fer de guia en l'escriptura dels articles.

LLISTAT D'ABREVIATURES

ACCP: American College of Chest Physicians
ACTH: Hormona adrenocorticotròpica
ADM: Adrenomedul.lina
ADN: Àcid desoxirribonucleic
AMPc: Adenosin monofosfat cíclic
APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
ARN: Àcid ribonucleic
ATS: American Thoracic Society
AUROC: Area under the receiver operating characteristic
CAP: Community-acquired pneumònia – Pneumònia adquirida a la comunitat
COVID19: Coronavirus disease 19
CRP: C-reactive protein
CSI: Codi sèpsia intrahospitalari
CURB65: Escala de predicció de mortalitat en pacients amb pneumònia comunitària
DAMPs: Danger Associated Molecular Pattern - patrons moleculars associats a dany
ED: Emergency department
ESICM: European Society of Intensive Care Medicine
HR: Hazard ratio
ICS: Inhospital Code Sepsis
IL-1b: Interleucina 1b
IL-6: Interleucina 6
INF-γ: Interferó gamma
ICU: Intensive Care Unit
kDa: Kilodaltons
miRNA: Micro àcid ribonucleic
ML: Machine Learning
MR-proADM: midregional proadrenomedul.lina
NEWS: National Early Warning Score
PAMP: pèptid terminal proAdrenomedul.lina
PAMPs: Pathogen-associated molecular patterns – Patrons moleculars associats al patògen
PCR: Proteïna C reactiva
PCT: Procalcitonina
proADM: proAdrenomedul.lina
PSI: Pneumonia Severity Index
qSOFA: quick SOFA
RR: Risc relatiu
SCCM: Society of Critical Care Medicine
SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome
SIS: Surgical Infection Society
SOFA: Sequential Organ Failure Assesment
STS: Society of Thoracic Surgeons
TNF: Factor de necrosi tumoral
UCI: Unitat de Cures Intensives

ÍNDEX

Resum.....	7
Abstract.....	9
1.- Introducció.....	11
1.1.- Context general i importància de la sèpsia.....	13
1.1.1.- Definició de la sèpsia i la seva importància com a problema de salut pública	13
1.1.2.- Incidència, mortalitat i les repercussions a llarg termini de la sèpsia	17
1.2.- Medicina de Precisió: Una Visió General.....	18
1.2.1.- Explicació de la medicina de precisió i el seu paper en la sèpsia.....	18
1.2.2.- Com la medicina de precisió pot millorar els resultats en pacients amb sèpsia.....	20
1.3.- Biomarcadors en la Sèpsia: Panorama General.....	23
1.3.1.- Definició i importància dels biomarcadors en el diagnòstic i tractament de la sèpsia.....	23
1.3.2.- Descripció de biomarcadors: lactat, PCR, procalcitonina i MR-proADM.....	25
1.3.2.1.- Lactat.....	26
1.3.2.2.- Proteïna C Reactiva.....	27
1.3.2.3.- Procalcitonina.....	28
1.3.2.4.- MR-proADM.....	29
1.4.- Evidència científica sobre l'ús de MR-proADM, procalcitonina, lactat i PCR en la diagnosi, prognosi i maneig de la sèpsia.....	31
1.5.- Desafiaments i Perspectives Futures.....	34
1.5.1.- Desafiaments en la utilització dels biomarcadors en la sèpsia.....	34

1.5.2.- Perspectives futures en la recerca i aplicació de la medicina de precisió en la sèpsia....	35
2. Hipòtesis.....	37
3. Objectius.....	39
4. Compendi de publicacions.....	41
4.1.- Article 1.....	42
4.2.- Article 2.....	54
5. Resum global dels resultats.....	67
6. Resum global de la discussió dels resultats obtinguts.....	73
6.1.- Limitacions.....	77
7. Conclusions.....	78
8. Línies de futur.....	81
9. Referències bibliogràfiques.....	84

RESUM

La sèpsia continua sent un greu problema de salut pública i és una de les principals causes de mortalitat arreu del món. El diagnòstic precoç d'aquesta és crucial per proporcionar una resposta terapèutica ràpida i adequada, reduint el risc de mortalitat. L'ús d'escales de gravetat clínica i biomarcadors s'han postulat com a eines per tal de poder millorar el diagnòstic, el pronòstic i l'estratificació del risc de mortalitat ja sigui a 28 i 90 dies. La procalcitonina i la proteïna C reactiva s'utilitzen per discriminar entre casos infecciosos i no infecciosos, no obstant, no presenten un rendiment sòlid en termes de predicció de mortalitat o en la identificació de pacients que requereixen ingrés en Unitats de Cures Intensives. En canvi, el nou biomarcador MR-proADM, ha demostrat recentment la seva utilitat amb millor exactitud pronòstica, sent efectiva per predir mortalitat en pacients amb sèpsia.

Així doncs, en aquest projecte d'investigació ens proposem investigar el rendiment de cada biomarcador (MR-proADM, PCT, PCR i lactat) i puntuació clínica (SOFA i APACHE II) en pacients que complien els criteris del codi de sèpsia intrahospitalària de la Universitat Vall d'Hebron, amb l'objectiu d'intentar discriminar entre pacients infectats i no infectats; avaluar la gravetat de la infecció segons la predicció de mortalitat a 28 i 90 dies; identificar als pacients que acudeixen a urgències o reben tractament en una planta quirúrgica que requereixen ingrés posterior en la UCI i així com en el subgrup de pacients amb puntuació de l'escala SOFA ≤ 6 que tot i tenir un risc de mortalitat baix, continua experimentant altes taxes de mortalitat.

Hem observat que tant la PCT com la MR-proADM van tenir un rendiment de moderat a alt en la discriminació entre pacients infectats i no infectats després de l'activació del codi sèpsia, encara que el punt de tall òptim de la PCT va variar significativament entre departaments. De la mateixa manera, el MR-proADM i el SOFA van tenir un bon rendiment en la predicció de la mortalitat als 28 i 90 dies dins de la

població total de pacients infectats, així com en els pacients que presentaven una infecció adquirida a la comunitat o després d'una urgència mèdica o intervenció quirúrgica prèvia. És important destacar que la MR-proADM també va mostrar una alta associació amb la necessitat d'ingrés a la UCI després de la presentació en Urgències o durant el tractament en planta, encara que el rendiment predictiu de tots els biomarcadors i puntuacions clíniques va disminuir entre ambdós entorns. Pel que fa al subgrup amb SOFA ≤ 6 , el lactat va mostrar la major capacitat predictiva de mortalitat per totes les causes als 28 dies. Pel que fa a la MR-proADM vam objectivar que un punt de tall de 2,1 nmol/L va distingir, amb una sensibilitat del 100%, entre supervivents i no supervivents als 28 dies.

Els resultats suggereixen que l'ús individual de PCT i MR-proADM podria ajudar a identificar amb precisió els pacients amb infecció i avaluar la gravetat global de la resposta de l'amfitrió, respectivament. A més, l'ús de MR-proADM podria identificar amb precisió els pacients que requereixen ingrés a la UCI, independentment de si els pacients procedien de la comunitat o estaven rebent tractament a la sala. Per tant, la mesura inicial d'ambdós biomarcadors podria facilitar les estratègies de tractament precoç després de l'activació d'un codi de sèpsia intrahospitalària. En pacients amb sèpsia adquirida a la comunitat i una puntuació SOFA inicial ≤ 6 , la MR-proADM podria ajudar a identificar els pacients amb risc de mortalitat als 28 dies.

ABSTRACT

Sepsis remains a major public health problem and is one of the leading causes of mortality worldwide. Early diagnosis of sepsis is crucial to provide a rapid and appropriate therapeutic response, reducing the risk of mortality. The use of clinical severity scales and biomarkers has been postulated as a way to improve diagnosis, prognosis and mortality rate stratification at either 28 or 90 days. Procalcitonin and C-reactive protein are used to discriminate between infectious and non-infectious cases, however, they do not perform robustly in terms of predicting mortality or identifying patients requiring admission to Intensive Care Units. In this case, the new biomarker MR-proADM has recently demonstrated its usefulness with greater prognostic accuracy, being effective in predicting mortality in patients with sepsis.

Thus, in this research project we propose to investigate the performance of each biomarker (MR-proADM, PCT, CRP and lactate) and clinical score (SOFA and APACHE II) in patients who meet the criteria of the in-hospital septicaemia code (ICS) of the Vall d'Hebron University, with the aim of trying to discriminate between infected and non-infected patients; to assess the severity of infection according to the prediction of mortality at 28 and 90 days; to identify patients admitted to the emergency department or undergoing treatment on a surgical ward who require subsequent admission to the ICU; and to identify the subgroup of patients with a SOFA score ≤ 6 who, despite having a low risk of mortality, continue to experience high mortality rates.

We observed that both PCT and MR-proADM performed moderately to highly in discriminating between infected and uninfected patients upon serological code activation, although the optimal PCT high point varied significantly between departments. Similarly, the MR-proADM and SOFA will perform well in predicting 28- and 90-day mortality in the total population of infected patients, as well as in patients presenting with community-acquired infection or after a previous medical emergency or surgical

intervention. Importantly, MR-proADM also showed a high association with the need for ICU admission after ED presentation or during ward-based treatment, whereas the predictive performance of all biomarkers and clinical scores decreased between the two settings. For the subgroup with SOFA ≤ 6 , lactate showed the highest predictive ability for all-cause mortality as 28 deaths. For MR-proADM, a high point of 2.1 nmol/L distinguished, with 100% sensitivity, between survivors and non-survivors at 28 days.

The results suggest that the individual use of PCT and MR-proADM can help to accurately identify patients with infection and assess the overall severity of treatment response, respectively. In addition, the use of MR-proADM could accurately identify patients requiring ICU admission, regardless of whether patients are from the community or are being treated on the ward. Therefore, the initial measurement of biomarker ambitions could facilitate early treatment strategies following the activation of an in-hospital sepsis code. In patients with community-acquired sepsis and an initial SOFA score ≤ 6 , MR-proADM can help identify patients at risk of mortality up to 28 days.

1. INTRODUCCIÓ

La sèpsia, una condició crítica caracteritzada per una resposta del cos desregulada a una infecció, continua sent un desafiament important en la medicina contemporània. La complexitat de la sèpsia, amb la seva diversitat de manifestacions i trajectòries clíniques, fa que el seu diagnòstic i tractament siguin especialment exigents. En aquest context, la medicina de precisió emergeix com una estratègia prometedora, enfocant-se en l'adaptació del tractament a les necessitats específiques de cada pacient, mitjançant un diagnòstic microbiològic precoç i precís, la determinació de la signatura de la resposta immune de l'hoste i l'avaluació de la resposta individual al tractament.

Els biomarcadors juguen un paper fonamental en la millora de la nostra comprensió de malalties heterogènies com la sèpsia i en l'afinament de les avaluacions clíniques.

Els biomarcadors com el lactat, la PCR, la procalcitonina i, especialment, la mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) han emergit com a eines valuoses en la gestió de la sèpsia. La MR-proADM és un biomarcador que pot predir el dany orgànic i la mortalitat. Aquesta capacitat predictiva de la MR-proADM ofereix una nova dimensió en l'abordatge de la sèpsia, permetent una estratificació més precisa del risc de mortalitat en casos de sèpsia i xoc sèptic amb diferents graus de dany orgànic, fent èmfasi en el subgrup de pacients amb puntuació de l'escala SOFA ≤ 6 que tot i tenir un risc de mortalitat baix, poden empitjorar clínicament, motiu pel qual és important disposar d'eines que ens ajudin a identificar i predir quin són aquests pacients.

L'objectiu d'aquesta tesi és explorar en profunditat el paper dels biomarcadors en la medicina de precisió aplicada a la sèpsia, amb un enfocament especial en la MR-proADM. La tesi analitza la seva eficàcia, el seu rendiment amb altres biomarcadors establerts i com es pot millorar el maneig clínic dels pacients amb sèpsia.

1.1.- Context general i importància de la sèpsia

1.1.1.- Definició de la sèpsia i la seva importància com a problema de salut pública

La sèpsia és una entitat clínica de gran gravetat, que es manifesta quan la resposta del cos a una infecció es descontrola i esdevé desregulada. Aquesta resposta hiperactiva del sistema immunitari davant la presència d'un agent patògen (bacteri, virus, fong o paràsit) pot generar una inflamació sistèmica, amb el potencial de causar disfunció orgànica extensiva i, en casos greus, fallada multiorgànica i mort.

Al 1992, *Bone et al* (1) van publicar a la revista CHEST el primer consens del ACCP/SCCM on es va establir les primeres definicions SEPSIS-1. En aquest consens es va concebre el terme resposta inflamatòria sistèmica (SIRS) com la resposta a una varietat d'insults clínics severos i que es manifesta com la presència de dos o més dels següents criteris:

- 1.- Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$
- 2.- Freqüència cardíaca >90 pulsacions per minut
- 3.- Freqüència respiratòria >20 respiracions per minut o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
- 4.- Recompte de leucòcits > 12.000 cèl·lules/ μl , <4000 cèl·lules/ μl , o $>10\%$ de formes immadures.

S'estableix que la sèpsia és la resposta inflamatòria sistèmica associada a una infecció, que la sèpsia severa podem trobar un o més òrgans i que el xoc sèptic és la suma de les definicions anteriors acompanyat d'hipotensió ($\text{TAs} < 90$ mmHg o $\text{TAM} < 70$ mmHg) després de l'administració de fluids. Al 2001, el grup d'experts de la SCCM, la ESICM, l'ACCP, l'ATS i la SIS durant la conferència internacional sobre sèpsia, van concloure que els conceptes SEPSIS-1 eren vigents; que el SIRS era molt sensible i poc específic i van afegir nous signes i símptomes al llistat de criteris (2).

I durant el 45è congrés anual de la SCCM al 2016 (3), es varen presentar les definicions actualitzades de sèpsia i xoc sèptic SEPSIS-3 que són les utilitzades fins l'actualitat. El consens defineix la sèpsia com "una disfunció orgànica potencialment mortal causada per una resposta desregulada de l'hoste a la infecció". S'inclou el concepte de disfunció orgànica, la qual cosa implica gravetat, necessitat de diagnòstic i maneig precoç.

S'assumeix que la puntuació SOFA (Figura 1) basal és zero en pacients sense disfunció orgànica preexistent, mentre que, per definir els criteris clínics que identifiquen els pacients infectats amb sèpsia, es recomana emprar un canvi en la puntuació SOFA inicial de 2 punts o més per representar la disfunció orgànica.

Figura 1. Escala SOFA

SOFA score	1	2	3	4
<i>Respiration</i>				
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	< 400	< 300	< 200 with respiratory support	< 100
<i>Coagulation</i>				
Platelets × 10 ³ /mm ³	< 150	< 100	< 50	< 20
<i>Liver</i>				
Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	1.2 – 1.9 (20 – 32)	2.0 – 5.9 (33 – 101)	6.0 – 11.9 (102 – 204)	> 12.0 (> 204)
<i>Cardiovascular</i>				
Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose) ^a	Dopamine > 5 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1
<i>Central nervous system</i>				
Glasgow Coma Score	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
<i>Renal</i>				
Creatinine, mg/dl (μmol/l) or urine output	1.2 – 1.9 (110 – 170)	2.0 – 3.4 (171 – 299)	3.5 – 4.9 (300 – 440) or < 500 ml/day	> 5.0 (> 440) or < 200 ml/day

^a Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in μg/kg·min)

Extret de J.-L. Vincent; R. Moreno; J. Takala; S. Willatts; A. De Mendonça; H. Bruining; C. K. Reinhart; P. M. Suter; L. G. Thijs (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. , 22(7), 707–710. doi:10.1007/bf01709751

Un altre concepte que introdueix aquest consens és l'escala qSOFA (quick SOFA) (Figura 2) que es pot utilitzar per a la detecció de pacients en els quals es sospita un quadre de sèpsia probable, no requereix proves de laboratori i es pot realitzar de manera ràpida. Es suggereix que els criteris qSOFA poden ser utilitzats de manera immediata pels clínics per avaluar la disfunció d'òrgans, per iniciar o intensificar la teràpia en el seu cas, i per considerar la derivació a l'atenció crítica o augmentar la freqüència de seguiment, si encara no han dut a terme aquest tipus d'accions (4).

Figura 2. Escala qSOFA



El xoc sèptic es considerat quan les alteracions circulatòries i del metabolisme cel·lular són prou profundes com per augmentar considerablement la mortalitat, sent el criteris:

- Hipotensió
- Requeriment sostingut de vasopressors per mantenir una pressió arterial mitjana (PAM) = 65 mmHg
- Nivells de lactat sèric major de 2 mmol/L

Aquests criteris s'apliquen en malalts amb una ressuscitació hemodinàmica adequada.

En el procés de la sèpsia, es desencadena una cascada inflamatòria que afecta el funcionament normal dels òrgans i sistemes (5).

El diagnòstic de la sèpsia es realitza a través d'una avaluació clínica detallada, complementada amb estudis de laboratori i imatge. Aquests poden incloure hemocultius i altres cultius microbiològics, anàlisis d'orina, proves d'imatge per localitzar la font d'infecció, i estudis analítics per determinar la magnitud de la resposta inflamatòria i avaluar la funció orgànica.

El tractament de la sèpsia és urgent i requereix un enfocament multidisciplinari. Aquest inclou la ràpida administració d'antibiòtics d'ampli espectre, reanimació amb fluids i suport hemodinàmic amb vasopressors, si és necessari. En casos crítics, pot ser necessària el suport ventilatori mecànic o teràpies de substitució renal.

La progressió de la sèpsia pot ser ràpida i imprevisible, depenent de factors com la virulència del patogen, l'estat immunològic del pacient i la presència de comorbiditats. Per tant, la detecció precoç i el maneig immediat són essencials per millorar el pronòstic i reduir la mortalitat associada a aquesta complexa condició. La importància de la sèpsia com a problema de salut pública rau en la seva alta prevalença i mortalitat. És una de les principals causes de mortalitat hospitalària a nivell mundial. Malgrat els avenços en el seu diagnòstic i tractament, la sèpsia segueix sent un gran repte per als sistemes de salut, tant pel que fa a la seva detecció precoç com pel maneig dels pacients afectats.

La sèpsia representa un desafiament significatiu en l'àmbit de la salut pública a causa de la seva alta taxa de mortalitat, la complexitat en el seu maneig i el cost associat al seu tractament. És fonamental continuar treballant en la sensibilització, la prevenció, el diagnòstic precoç i el tractament eficaç per reduir l'impacte d'aquesta condició greu.

1.1.2.- Incidència, mortalitat i les repercussions a llarg termini de la sèpsia

El 2017 es van registrar 48,9 milions de casos a nivell mundial (6), amb aproximadament 11,0 milions de morts relacionades amb la sèpsia, la qual cosa representa un 19,7% de totes les morts globals. Tot i que la incidència estandarditzada per edat va caure un 37,0% i la mortalitat va disminuir un 52,8% des del 1990 fins al 2017, segueix sent una causa massiva de pèrdua de salut a tot el món. Als Estats Units, representa la causa més comuna de morts a l'hospital i suposa un cost superior als 24.000 milions de dòlars anuals (6). A més a més, no només la sèpsia és una causa de taxes elevades de mortalitat intrahospitalària i post-alta hospitalària, sinó que presenta una alta morbiditat (6).

En l'estudi de *Yébenes et al* (7) van objectivar que de les 4.761.726 altes de tots els hospitals d'atenció aguda del 2008 al 2012, 82.300 (1,72%) van tenir sèpsia. La incidència anual a la població va ser de 212,7 per 100.000 habitants/any, augmentant de 167,2 el 2008 a 261,8 per 100.000 habitants/any el 2012. És més freqüent en pacients més grans i de sexe masculí. Els focus més freqüents van ser les infeccions del tracte urinari i respiratori, que van representar el 37,2% i el 32,5% dels casos, respectivament, seguides de les d'origen abdominal (11%). Un 24,7% dels casos van presentar bacterièmia. El fracàs renal agut va aparèixer en un 58,4%. Es van objectivar 2 o més fallades orgàniques en un 14% dels casos. La mortalitat intrahospitalària durant el període d'estudi va ser del 21,6%, sent aquesta més elevada en pacients d'edat avançada amb un puntatge de comorbiditat de *Charlson* més alt, en pacients amb bacterièmia i en aquells amb fallada de 3 o més òrgans. El focus respiratori i abdominal es van associar amb una mortalitat més elevada (24 i 28%, respectivament). La mitjana de l'estada a l'hospital va ser de 16,7 dies.

1.2.- Medicina de Precisió: Una Visió General

1.2.1.- Que és la medicina de precisió i el seu paper en la sèpsia

“Tonight, I’m launching a new Precision Medicine Initiative to bring us closer to curing diseases like cancer and diabetes — and to give all of us access to the personalized information we need to keep ourselves and our families healthier.”

President Barack Obama, State of the Union Address, EEUU. 20 gener 2015 (8).

Els professionals de la salut rarament ens basem en un únic signe clínic o biomarcador per diagnosticar una infecció, sinó que fem una suposició basada en diversos factors com la història del pacient, els resultats de proves i el coneixement mèdic adquirit. No obstant això, aquesta aproximació pot ser inexacta i portar a errors de diagnòstic i a un tractament excessiu. S’ha demostrat que la “gestalt” clínica és poc precisa en el diagnòstic de la sèpsia, en part a causa de biaixos cognitius com la negligència de la taxa de base i el biaix de resultat. Això pot conduir a sobreestimar la prevalença de la infecció i a un tractament excessiu amb antimicrobians. Per intentar evitar aquests biaixos, tenim la medicina de precisió (9).

També coneguda com a medicina personalitzada o medicina individualitzada, és un enfocament en l’atenció mèdica que es basa en la comprensió detallada de la biologia i genètica de cada pacient per oferir tractaments més efectius i personalitzats. Aquest enfocament contrasta amb la medicina tradicional, que sovint utilitza un enfocament més genèric per al diagnòstic i tractament de malalties.

La medicina de precisió es basa en la idea que cada pacient és únic, i les seves respostes als tractaments poden variar significativament segons el seu perfil genètic, les seves característiques biomoleculares i el seu entorn. Per aprofitar aquesta informació, s’utilitzen una varietat d’eines avançades, com la genòmica, l’epigenòmica, la transcriptòmica, la bioinformàtica, la proteòmica, la metabolòmica i els biomarcadors per obtenir una imatge completa de la biologia de cada pacient.

Un dels principals pilars de la medicina de precisió és la identificació de biomarcadors. Aquests ens permeten poder predir la probabilitat que un pacient desenvolupi una malaltia específica, determinar el seu pronòstic i seleccionar el tractament més adequat. Per exemple, en el càncer, els biomarcadors genètics poden ajudar a determinar quines teràpies seran més efectives per a un pacient en particular, minimitzant així els efectes secundaris innecessaris i millorant les taxes de supervivència.

A més de la millora en l'eficàcia dels tractaments, la medicina de precisió també pot reduir els costos de l'atenció mèdica a llarg termini ja que pot prevenir tractaments ineficaços i reduir la necessitat de teràpies de manteniment. Aquest fet pot impactar de manera significativa a nivell mundial, millorant la sostenibilitat dels sistemes d'atenció mèdica.

La medicina de precisió representa un gran avanç en l'atenció mèdica que té el potencial de transformar la forma com diagnostiquem i tractem malalties. Aprofitant la informació genètica i biomolecular de cada pacient, podem oferir tractaments més efectius i personalitzats, millorant la qualitat de vida dels pacients i reduint els costos a llarg termini. No obstant això, és essencial abordar els desafiaments ètics i socials que sorgeixen amb aquesta tecnologia per garantir que beneficiï a totes les persones de manera equitativa.

1.2.2.- Com la medicina de precisió pot millorar els resultats en pacients amb sèpsia

La medicina de precisió utilitza varies eines que poden ajudar a millorar el resultat dels pacients amb sèpsia. Els més utilitzats actualment són els nombrats en la següent taula extreta de l'article "Precision medicine in sepsis and septic shock: From omics to clinical tools" de JC Ruiz-Rodriguez et al (10):

Table 1. Clinical applicability of precision medicine strategies (10)

Precision medicine strategy	Target (s)	Clinical application
Genomics and epigenomics	Genetic variants	Prognosis, severity
	Genotypes	Susceptibility to sepsis
Transcriptomics	Gene expression profiles, activity and regulation	Susceptibility to sepsis
	Sepsis response signatures	Severity, prognosis
Metabolomics	Small molecules produced by cells	Prognosis
	Metabolomic profile	Response to treatment
Proteomics	Proteins expressed by the genome under certain conditions	Diagnosis, Prognosis
	Biomarkers	Diagnosis, prognosis
Bioinformatics	Machine learning techniques	Diagnosis
		Prediction of clinical trajectories
		Assessment and treatment of organ dysfunction
		Clinical phenotypes
Biomarkers	Levels of molecules (mostly inflammatory)	Phenotypes
		Antimicrobial stewardship
		Prediction of organ dysfunction
		Allocation of hospital resources
		Diagnosis
		Severity
Immunoglobulins	Immunoglobulin levels	Detection and treatment of sepsis-associated hypogammaglobulinemia
Endotoxin and hemoabsorption	Endotoxin levels and elimination by hemoabsorption	Rescue therapy
Cytokines and hemoabsorption	Cytokine levels and elimination by hemoabsorption	Rescue therapy
Immunoparalysis	mHLA-DR expression	Immunoparalysis detection
		Immunoadjuvant treatment
		Stratification of patients
		GM-CSF therapy

Mitjançant l'ús de biomarcadors basats en l'òmica i la bioinformàtica, és possible identificar diferents endotips i fenotips en pacients amb sèpsia que, des d'un punt de vista clínic, serien indistingibles quan es troben a peu de llit del pacient. Aquestes característiques individuals que poden afectar a l'eficàcia del tractament estàndard, poden ser salvades aplicant teràpies específiques gràcies a la medicina de precisió.

La **genòmica**, com a branca de la biologia molecular, té com a objectiu l'estudi exhaustiu dels gens i de l'ADN d'un organisme. Aquesta disciplina busca comprendre la seqüència completa de nucleòtids de l'ADN i les seves funcions, regulació i interaccions. S'ha observat que les diferents presentacions clíniques i pronòstics en pacients amb sèpsia estan vinculades a variants genètiques específiques, com els polimorfismes genètics, que són variants al·lèliques que es mantenen inalterables en una població, amb una freqüència que generalment supera l'1% i no pot ser explicada per noves mutacions (11).

L'**epigenòmica** és una branca de la genòmica que es dedica a l'estudi de les marques epigenètiques i els canvis en l'expressió gènica sense modificar la seqüència d'ADN. Les marques epigenètiques poden influir en com els gens s'activen o es silencien, i juguen un paper fonamental en el control de la funció gènica i la regulació de processos biològics. Ens pot ajudar a tenir una visió de com els estils de vida i els factors ambiental poden influir en la salut i la possibilitat de patir una malaltia (12).

La **transcriptòmica** és una disciplina de la genòmica que es centra en l'estudi del conjunt complet d'ARNs (àcids ribonucleics) que són produïts per un organisme o una cèl·lula en un moment determinat o en condicions específiques. Gràcies a aquesta, podem monitorar l'activitat i la regulació dels gens, permetent la caracterització de diferents perfils d'expressió gènica en la sèpsia (10).

La **metabolòmica** és l'estudi a gran escala dels metabòlits, que poden ser trobades en teixits, cèl·lules, etc.. Aquestes molècules i les seves interaccions en un

sistema biològic s'anomena metaboloma. Son un reflex de l'activitat bioquímica de les cèl·lules, representant el fenotip molecular. Ha ajudat al descobriment metabòlits que ajuden a estratificar la gravetat, al pronòstic, a la teragnòstica i a diferenciar aquells pacients que presenten una inflamació sistèmica de causa no infecciosa dels que tenen sèpsia (10).

La **proteòmica** realitza un anàlisi a gran escala para de totes les proteïnes en un organisme, tipus de teixit o cèl·lula (proteoma). Ens ajuda a identificar proteïnes específicament anormals que poden explicar certes malalties i ens proporciona una anàlisi de l'expressió, localització, funció i interacció dels proteomes. Té una alta capacitat de producció, sensibilitat i especificitat. El desenvolupament de la proteòmica ha proporcionat un mitjà per a estudiar processos cel·lulars, com la senyalització cel·lular, identificar modificacions de proteïnes i caracteritzar marcadors biològics específics (13) (14) (15).

Des de la vessant estadística passant pels algorismes de *Machine Learning* i l'ús de xarxes neuronals, la **bioinformàtica** juga un paper clau en la recopilació i anàlisi de les dades dels pacients. La possibilitat de poder extreure nova informació a partir de grans bancs de dades i poder-les combinar amb seqüències genòmiques, perfils d'expressió gènica, les proteïnes i altres biomarcadors específics, poden ajudar a identificar les particularitats genètiques i moleculars que poden influir en la resposta del pacient a la sèpsia i als tractaments disponibles.

La diversitat entre els pacients que pateixen sèpsia ha impulsat l'ús de **biomarcadors** per a classificar-los segons el seu pronòstic i la gravetat de la malaltia. Aquest enfocament millora la identificació de característiques específiques, permet intensificar la teràpia en els pacients d'alt risc, guiar la gestió dels antibiòtics i assignar els recursos hospitalaris de manera més eficient (10). El principals biomarcadors en que he basat la tesi, són explicats a continuació.

1.3.- Biomarcadors en la Sèpsia: Panorama General

1.3.1.- Definició i importància dels biomarcadors en el diagnòstic i tractament de la sèpsia

Un biomarcador és una característica o indicador mesurable, ja sigui una substància, una estructura biològica o una altra entitat que es pot detectar o quantificar en mostres biològiques com la sang, l'orina, els teixits o altres fluids corporals que donen informació sobre processos biològics i patològics. Es poden classificar en biomarcadors de diagnòstic, seguiment, pronòstic i d'estratificació. Els biomarcadors de diagnòstic ajuden a detectar precoçment, diagnosticar amb precisió i identificar la patofisiologia subjacent, mentre que els biomarcadors de seguiment poden proporcionar informació sobre la resposta al tractament, els seus efectes i l'activitat residual de la malaltia. Els biomarcadors pronòstics poden permetre la pronosticació o donar suport a models pronòstics. Finalment, els d'estratificació permeten la classificació o l'estadificació de les malalties, segons la gravetat de la malaltia, el mecanisme patofisiològic subjacent o el resultat previst (16). Per aquests motius, representen una eina prometedora per fer realitat la medicina de precisió en pacients sèptics.

Ens permeten detectar la sèpsia o el xoc sèptic abans que es manifestin els símptomes clínics o hi hagi un empitjorament del pacient, aportant informació sobre l'estat actual de la inflamació sistèmica o el xoc. També faciliten la diferenciació entre les diferents causes o fenotips que poden respondre de manera dispar a la teràpia. Ens orienten sobre la durada i intensitat del tractament, la qual cosa resulta crucial per a limitar efectes adversos com la resistència als antibiòtics causada per tractaments amb antibiòtics excessivament llargs. Els biomarcadors ens poden ajudar realitzar prediccions o detectar complicacions relacionades amb la sèpsia. Finalment, poden millorar la capacitat de pronòstic i, per tant, donar suport a les decisions de maneig clínic.

S'està investigant una àmplia gamma de biomarcadors, mitjançant l'ús de diverses tecnologies. Aquests inclouen la mesura de proteïnes de fase aguda, citocines, quimiocines, DAMPs, marcadors de cèl·lules endotelials, marcadors de superfície de leucòcits, ARN no codificants, miRNA i receptors solubles, així com metabòlits i canvis en l'expressió gènica. Els biomarcadors poden ser útils per a la classificació dels pacients sèptics en fenotips biològics, com ara els hiperinflamatoris i els immunosupressors. A més, poden ser utilitzats per a identificar la permeabilitat intestinal, la permeabilitat de la barrera hematoencefàlica, la probabilitat de reingrés a l'hospital i els resultats a llarg termini (17) .

Durant els darrers anys s'han descobert nous biomarcadors, sent identificats més de 250. Els motius principals d'aquesta aparició contínua, són la complexitat del procés de la sèpsia i la major sensibilitat de diverses tècniques de detecció. No obstant, encara hi ha una manca de biomarcadors diagnòstics específics i d'enfocaments terapèutics efectius per a la sèpsia a la pràctica clínica (18).

1.3.2.- Descripció de biomarcadors: lactat, PCR, procalcitonina i MR-proADM

Diferents biomarcadors s'han utilitzat en la sèpsia car que hi hagut una evolució de la coneixença de la fisiopatologia de la sèpsia i nous tractaments. A la dècada de 1980, tota l'atenció fou centrada en la fase hiperinflamatòria inicial sent els corticoides a altes dosis un dels pilars del tractament. Es van investigar el TNF, l'IL-1b i l'IL-6 i la PCR. Poc després va ser estudiada la PCT, que es trobava augmentada en les infeccions bacterianes. Les elevacions tant de la PCR com de la PCT es van incloure a la definició actualitzada de la sèpsia el 2003. El desenvolupament de protocols de tractament intensiu “goal directed” (19), es va incloure el lactat per tal de guiar la teràpia, motiu pel qual obtenir nivells de lactat sèrics es va estandarditzar en la monitorització dels pacients infecciosos.

Si bé no existeix el biomarcador ideal, la coneixença de la seva fisiopatologia i la combinació entre ells, ens pot ajudar a identificar els pacients que requeriran un abordatge més intensiu per tal de diagnosticar i tractar-los el més ràpid possible (20).

En aquest punt, s'abordarà 4 dels principals biomarcadors que són utilitzats en la pràctica clínica habitual i que he estudiat en els dos articles publicats que componen aquest compendi, el lactat, la PCR, la PCT i la MR-proADM.

1.3.2.1.- Lactat

El **lactat** és la forma ionitzada de l'àcid làctic refinat per primera vegada al 1780. Es format gairebé en tots els teixits del cos humà, sent més elevada la seva producció a nivell muscular. En condicions fisiològiques, té una ràpida eliminació a nivell hepàtic amb una discreta eliminació renal. En condicions aeròbiques, la glicòlisi produeix piruvat que entra en el cicle de Krebs evitant en gran mesura la producció de lactat. En condicions anaeròbiques, mitjançant la glicòlisi es produeix lactat que es utilitza en el cicle de Cori com a substrat per la gluconeogènesi (21).

L'entrega d'oxigen als teixits depèn dels nivells d'hemoglobina, la saturació d'oxigen arterial i el volum cardíac. Quan hi ha una alteració d'aquests, trobarem una disminució del consum d'oxigen apareixent hipòxia tissular i augment dels nivells de lactat en sang. En la sèpsia i el xoc sèptic, les alteracions en els nivells del lactat venen donades per la situació de xoc distributiu i en algunes ocasions cardiogènica (hipoperfusió), alteració de la microcirculació i disminució de l'extracció d'oxigen i nutrients pels teixits perifèrics.

Podem trobar nivells elevats en situacions de disfunció mitocondrial, administració de medicaments, disfunció hepàtica i alteració de l'enzima piruvat-deshidrogenasa.

En la definició de la Sepsis-3, s'ha inclòs el lactat com a criteri diagnòstic de xoc sèptic definit com nivells de lactat $>2\text{mmol/L}$ amb necessitats de vasopressors tot i la correcta ressuscitació amb volum.

El lactat és utilitzat com a biomarcador de mortalitat i el seu "*clearance*" com a indicador de morbiditat i mortalitat (22).

1.3.2.2.- Proteïna C Reactiva

La **PCR** és una proteïna pentamèrica depenen del calci de la família de les pentraxines. Tot i que es produeix com monòmer, la molècula funcional està composta per 5 unitats polipeptídiques de 23kDa idèntiques associades de manera no covalent en una configuració anular amb simetria cíclica (23). Va ser descoberta per ser responsable de precipitar el polisacàrid C en la fase aguda de la infecció per *Streptococcus pneumoniae*. Pertany al anomenat grup de reactants de fase aguda per la seva cinètica, els seus nivells augmenten en els pacients aguts i van baixant amb la recuperació de la malaltia. S'eleva dins de les 6 primeres hores de l'agressió i fa el seu pic màxim a les 48 hores. Es sintetitza al fetge i per les cèl·lules de l'endoteli vascular sent la seva expressió regulada per citocines, sobretot la IL-6 i en menys grau la IL-1 i el TNF- α que són produïdes per macròfags, cèl·lules endotelials, limfòcits T i adipòcits en vers una agressió (24). La PCR s'uneix amb gran afinitat a una àmplia varietat de lligands autòlegs com les lipoproteïnes plasmàtiques, membranes cel·lulars trencades, residus de fosfatidilcolina i lligands extrínsecs com la fosfocolina, glucans i fosfolípids de bacteries entre d'altres. Col·labora amb el complement facilitant la fagocitosi per part dels macròfags (24).

És un biomarcador útil en el diagnòstic de procés inflamatori ja sigui per exemple, per infecció d'origen bacterià (17). No s'utilitza com a marcador pronòstic.

1.3.2.3.- Procalcitonina

La **PCT** és un polipèptid de 116 aminoàcids precursor de la calcitonina madura (25), una hormona que desempenya un paper important en la via i la regulació del calci i el fosfat en el metabolisme ossi, sintetitzada principalment a les cèl·lules C de la glàndula tiroide, i en menor mesura, en el teixit neuroendocrí d'altres òrgans com els pulmons i l'intestí (26). En subjectes sans, la prohormona PCT es processa ràpidament en la hormona madura calcitonina. Per tant, els valors de la PCT en individus sans són molt baixos: <0,1 µg/l. En condicions d'infecció bacteriana, la PCT es sintetitzada en tots els teixits, sobretot en aquells parenquimatosos com els pulmons, el fetge, els ronyons, el pàncrees; i els teixits adiposos. Al principi, els monòcits adherents estimulats per citocines alliberen PCT en quantitats baixes que es van emmagatzemant en els teixits fins la seva alliberació a les 12-24 hores d'inici de l'insult i que continua fins que no es resol (26).

La PCT només es sintetitza en infeccions bacterianes ja que l'INF-γ, que es produeix durant la infecció vírica, bloqueja la via de síntesi de la PCT, fet que fa els seus valors tinguin una especificitat molt alta en aquest tipus d'infeccions (27).

Varis estudis constaten l'especificitat de la PCT envers la PCR per diferenciar les infeccions bacterianes (29). Es pot utilitzar per disminuir els dies de tractament antibiòtic, orientar l'estalvi d'antibiòtics i reduir el seu ús inadequat (30) (31). En canvi, el nivells basals de la PCT en la sèpsia no es correlacionen amb el pronòstic (32) .

1.3.2.4.- MR-proADM

La MR-proADM és un fragment de 48 aminoàcids procedent de la separació de la proadrenomedul·lina (proADM) amb adrenomedul·lina (ADM) en una proporció 1:1. No té cap funció específica però els seus nivells es correlacionen perfectament amb els nivells i activitat de la ADM. Té una vida mitja llarga de varies hores amb facilitat per la detecció dels seus nivells en plasma (33).

La ADM pertany a la família del pèptid del gen de la calcitonina, és una hormona peptídica de 52 aminoàcids aïllada d'extractes d'un feocromocitoma humà (34). Es sintetitza com la preprohormona preproadrenomedul·lina, que es degrada en proadrenomedul·lina. Aquesta té 3 pèptids vasoactius, el pèptid aminoterminal de la proadrenomedul·lina (PAMP), la ADM i l'adrenotensina; i un pèptid sense activitat que és la MR-proADM.

Es sintetitza gairebé en tots els teixits del cos humà, i en concentracions més altes a nivell de cèl·lules endotelials. L'estimulació i alliberament es produïda per varies citocines com el $TNF-\alpha/\beta$, els esteroides i les hormones tiroïdals; i es inhibida pel $IFN-\gamma$ i la trombina entre d'altres (35). La vida mitja plasmàtica és de 22 minuts perquè es degrada ràpidament per proteases a nivell renal, pulmonar i en còrtex adrenal (36). La ADM té efectes vasodilatadors, natriurètics, broncodilatadors, inotrópics positius, inhibidors de la secreció d'insulina, inhibidors de l'aldosterona i de la ACTH (32). Els nivells plasmàtics d'ADM són difícils de detectar donat la ràpida eliminació i la unió al factor H del complement.

Té un comportament dual, actuant com una hormona quan s'allibera en les cèl·lules endocrines i com a citocina quan es sintetitza en els altres teixits. A més a més, s'ha objectivat que a l'administrar ADM exògena hi ha una disminució de la permeabilitat vascular, reducció de la lesió pulmonar aguda i de la mort cel·lular en models animals amb sèpsia (37).

En la sèpsia, l'efecte hipotensor és el més important i s'han descrit tres vies principals d'aquest:

- Efecte directe sobre cèl·lules musculars llises vascular per l'augment de AMP cíclic
- Estimulació de la síntesi d'òxid nítric depenent de Ca^{2+} a nivell de cèl·lules endotelials
- Relaxació de múscul vascular a través del canal de K activat pel Ca^{2+}

A part d'aquest efecte hipotensor, s'ha observat que l'ADM i els patrons moleculars associats a patògens (PAMPs) obren els canals hidrofílics de bacteries grampositives, gramnegatives i *Candida albicans* alterant la permeabilitat de la membrana.

1.4.- Evidència científica sobre l'ús de MR-proADM, procalcitonina, lactat i PCR en la diagnosi, prognosi i maneig de la sèpsia

Durant la primera dècada del 2000, comencen a aparèixer publicacions científiques en les quals es comença a comparar i nombrar la utilitat de la MR-proADM envers la PCT, lactat i PCR en la sèpsia, sobretot en estudis de pneumònia adquirida a la comunitat (CAP). En el 2006, *Mirjam Christ-Crain et al* (38) varen realitzar un estudi amb 302 pacients que varen acudir al departament d'Urgències per CAP. Van mesurar nivells de PCT, PCR, recompte leucocitari, variables clíniques, l'índex de gravetat de pneumònia (PSI) i MR-proADM. Van observar que el nivells de MR-proADM augmentaven amb la gravetat de la CAP, que eren superiors als pacients que varen morir durant el seguiment amb uns valors de 2,1 (1,5 a 3,0) versus 1,0 (0,6 a 1,6) nmol/l, $p < 0,001$. Van concloure que era un biomarcador útil en l'estratificació de risc dels pacients amb pneumònia comunitària.

Pereira JM et al (39) van objectivar que en pacients amb CAP greu ingressats en una UCI, una disminució dels nivells plasmàtics de MR-proADM en les primeres 48 hores, era un bon predictor de resposta clínica al tractament i un millor pronòstic.

David T Huang et al, al 2009, va publicar un estudi multicèntric en 28 serveis d'Urgències i 1653 pacients diagnosticats de CAP. Van demostrar que els nivells de MR-proADM es correlacionen amb l'augment de la morbidimortalitat i que nivells alts de MR-proADM estratifiquen el risc en pacients amb CAP (40).

En un estudi observacional prospectiu realitzat en 127 pacients, *Julián-Jiménez et al* van analitzar la utilitat i el rendiment de la PCR, MR-proADM, PCT i lactat en la predicció de la mortalitat a curt i mitjà termini en comparació amb les escales de gravetat pronòstica per a la CAP i en l'avaluació de la sospita etiològica d'infecció per *Streptococcus pneumoniae* i bacterièmia (41). Van objectivar que la MR-proADM i el lactat van mostrar un rendiment similars o fins i tot superior per detectar mortalitat

intrahospitalària als 30 dies envers PSI, l'índex CURB-65 (*confusion, urea, respiratory rate, blood pressure and age ≥ 65 years*), el sistema de triatge espanyol (STS) i els criteris de gravetat de la CAP, amb una AUROC del lactat de 0,898 i de la MR-proADM de 0,892. Van demostrar que la capacitat de predicció mortalitat de la MR-proADM als 180 dies va ser de 0,921, superant les escales i els biomarcadors.

La revisió sistemàtica de *Dan Liu et al* a l'any 2016, va incloure 4119 pacients de 8 estudis de pacients amb CAP ingressat en els Serveis d'Urgències, i va concloure que un nivell elevat de MR-proADM estava associat amb un augment del risc de mort per CAP (RR 6,16, CI 95 % 4,71-8,06) (42).

S'ha estudiat la utilitat d'aquests biomarcadors en estratificació del risc en la sèpsia i el xoc sèptic. *Andaluz-Ojeda et al* en el seu estudi prospectiu observacional bicèntric, va examinar la precisió de la MR-proADM envers la PCT, PCR i lactat en la predicció de mortalitat en pacients ingressats en la UCI amb sèpsia i disfunció multiorgànica. Va observar que, en els 326 pacients inclosos, només MR-proADM i el lactat estaven associats a mortalitat en l'anàlisi multivariat, amb una *hazard ratio* (HR) de 8,5 envers 3,4 ($p < 0,001$). La MR-proADM va mostrar la millor AUROC 0,79 per a la predicció de la mortalitat als 28 dies en l'anàlisi de tota la cohort. Estratificant els pacients segons el SOFA score; la MR-proADM va ser l'únic biomarcador que va predir la mortalitat en tots els grups AUROC de 0,75, 0,74 i 0,73, respectivament. Els pacients amb MR-proADM $\leq 0,88$ nmol/L van tenir una supervivència major a 28 dies (43).

Amb les noves guies de consens de les definicions de sèpsia i xoc sèptic on s'introdueix una nova escala de detecció ràpida de la sèpsia, el qSOFA, *Spoto et al* van estudiar 109 pacients amb sèpsia i 50 sense malaltia infecciosa, van arribar a la conclusió que la combinació de les proves de PCT i MR-proADM representa una eina útil en el diagnòstic i pronòstic de la sèpsia, suggerint la seva inclusió en l'algoritme diagnòstic, a més de les puntuacions SOFA i qSOFA. A més, MR-proADM com a marcador de disfunció d'òrgans, amb un temps de resposta d'aproximadament 30

minuts, té l'avantatge de ser més objectiu i ràpid que la puntuació SOFA (44). Posteriors estudis, com el de *Gonzalez del Castillo et al* (45), han comparat varis biomarcadors (lactat, PCT, PCR i MR-proADM) i escales clíniques com el SOFA, NEWS (National Early Warning Score) i qSOFA en 684 pacients observant que MR-proADM i NEWS tenen l'associació estadística més forta amb hospitalització i necessitats de tractament antibiòtic, la MR-proADM sola té l'associació estadística més forta d'ingrés a UCI i mortalitat, OR 5,8 i HR 3,8 respectivament. Analitzant per subgrups de gravetat, els pacients amb indicis de baixa gravetat d'infecció però amb concentracions altes de MR-proADM tenien una major probabilitat de progressió de la malaltia posterior, retard en l'administració d'antibiòtics o ingrés a la UCI.

Amb l'aparició de la COVID-19, s'han estudiat les capacitats dels biomarcadors per tal de pronosticar la severitat. Davant la creixent evidència de la directa associació d'endotelitis i COVID-19 greu, s'ha començat a estudiar el rol de la MR-proADM com a biomarcador de disfunció endotelial i de pronòstic de mortalitat. En l'estudi de *Luis García de Guadiana-Romualdo et al* (46), on es varen incloure 99 pacients, van arribar a objectivar que la MR-proADM era el biomarcador amb la AUROC més alta per a la predicció de la mortalitat i la progressió a malaltia més greu, amb uns valors de 0.905; i 0.829, respectivament. Un nivell de 1.01 nmol/L de MR-proADM té una HR de 10.47 per mortalitat a 28 dies i una HR 6.803 per progressió a major gravetat de la malaltia.

L'estudi europeu multicèntric retrospectiu realitzat per *Emanuela Sozio et al* (47) on s'avaluen biomarcadors i escales de gravetat, es va poder objectivar que en els pacients amb infecció per SARS-CoV-2, la combinació de MR-proADM amb l'edat i la PCR o amb el SOFA score, pot ajudar a identificar aquells pacients amb risc baix i que poden rebre tractament domiciliari.

1.5.- Desafiaments i Perspectives Futures

1.5.1.- Desafiaments en la utilització dels biomarcadors en la sèpsia

L'ús de biomarcadors en la sèpsia és una àrea de recerca i aplicació clínica que presenta diversos desafiaments entre els quals es troben l'heterogeneïtat, la variabilitat interindividual, el biomarcador únic, moment de mesura, la validació i estandardització, regulació i aprovació, cost i accessibilitat.

La heterogeneïtat de la sèpsia és un dels desafiaments més significatius en l'ús de biomarcadors. Aquesta pot ser causada per una àmplia gamma d'agents patògens, incloent bacteris, virus, fongs i altres microorganismes. A més els focus d'infecció són diversos, com les infeccions intraabdominals, les infeccions del tracte urinari, la pneumònia... Aquests motius ocasionen una ampla variabilitat en com es manifesta clínicament, com febre, taquicàrdia, taquipnea..., i en la reacció del sistema immune de cada individu.

Cada individu té una resposta immune única i complexa davant d'una infecció, influïda per factors genètics, ambientals, i d'estat de salut preexistent. En aquest context, aquesta variabilitat es tradueix en una diversitat en la producció i regulació de biomarcadors inflamatoris i antiinflamatoris (48). Algunes persones poden tenir una resposta immune exagerada, d'altres amb una resposta immune atenuada o que no funciona correctament. Aquesta variabilitat interindividual en la resposta immune també afecta la interpretació dels biomarcadors en la sèpsia. Els nivells de biomarcadors poden variar significativament d'un pacient a l'altre, fins i tot en casos amb la mateixa font d'infecció i gravetat de la sèpsia.

No menys important és el moment de mesura dels biomarcadors, ja que ens pot influir en la seva utilitat clínica i en la interpretació dels resultats. Ens poden ajudar a diagnosticar moments inicials de la sèpsia així com a monitoritzar el tractament antibiòtic efectiu.

1.5.2.- Perspectives futures en la recerca i aplicació de la medicina de precisió en la sèpsia

La medicina de precisió en el tractament de la sèpsia és un àmbit en constant evolució i avanços significatius en el diagnòstic i tractament. El futur d'aquesta s'hauria de basar en identificació de nous biomarcadors específics, aplicació de teràpies dirigides més específiques, creació de noves tècniques diagnòstiques, integració de dades clíniques i moleculars, utilització de models d'aprenentatge automàtic i big data, i l'aplicació d'enfocament en la medicina translacional.

Gràcies a l'aplicació de noves tècniques com la genòmica, transcriptòmica, metabolòmica, proteòmica entre d'altres, sumades als nous biomarcadors i les dades epidemiològiques, socioeconòmiques i clíniques dels pacients, ens permetran classificar-los segons el fenotipatge i el genotipatge.

Per tal de poder prendre una decisió ràpidament, aquests haurien de ser mesurables fàcilment, ja sigui a peu de llit del pacient amb un dispositiu "*Point Of Care*" o enviant la mostra al laboratori del propi centre mèdic on s'hagi d'aplicar una tècnica sense necessitat de laboratoris especials, en mostres biològiques com sang i orina. Però donada la complexitat de la fisiopatologia, és difícil que un sol biomarcador ens ajudi en les nostres decisions. Per aquest motiu, el fonament de l'enfocament de la medicina de precisió radica en la precisió dels biomarcadors per a estratificar els pacients en subgrups segons característiques fisiopatològiques específiques que ens permetin desenvolupar teràpies dirigides.

La comprensió dels mecanismes moleculars que causen una malaltia obren una porta a poder dirigir el tractament de manera més específica i efectiva. Enfocar-nos en les vies moleculars específiques de la resposta inflamatòria; en dianes moleculars detectades per tècniques de genòmica i proteòmica, entre d'altres; són la base per tal de poder aplicar teràpies dirigides en la sèpsia.

El modelat predictiu i el *Machine Learning* ofereixen eines poderoses per millorar la gestió de la sèpsia en el marc de la medicina de precisió. Aquests algoritmes poden analitzar grans quantitats de dades clíniques i moleculars per identificar patrons i correlacions que poden passar desapercebuts.

L'enfocament en la medicina translacional busca integrar la recerca bàsica, clínica i translacional per traduir els avenços científics des del laboratori fins a la pràctica clínica de manera eficient i efectiva podent traduir els avenços científics en noves estratègies de diagnòstic i tractament que millorin la morbimortalitat d'aquesta entitat.

2.- HIPOTÈSIS

Els biomarcadors i les escales de gravetat clíniques identifiquen la severitat de la sèpsia i xoc sèptic.

En el subgrup de $\text{SOFA} \leq 6$ ens ajuden a millorar l'estratificació de la mortalitat a 28 dies.

3.- OBJECTIUS

Objectiu principal:

Identificar els biomarcadors i les escales de gravetat clínica que millor reflexin la gravetat de la sèpsia en forma de mortalitat a 28 i 90 dies

Objectius secundaris:

1.- Identificació dels biomarcadors que ajudin a discriminar entre pacients infectats i no infectats

2.- Identificació dels biomarcadors que indiquin la necessitat d'ingrés a la Unitat de Cures Intensives

3.- Avaluar el valor predictiu de mortalitat de biomarcadors específics en pacients amb sèpsia i una puntuació en l'escala SOFA de 6 o menys

4.- Avaluar el valor predictiu de mortalitat de biomarcadors específics en pacients amb sèpsia d'origen comunitària o nosocomial

4.- COMPENDI DE PUBLICACIONS

4.1. Biomarkers and clinical scores to aid the identification of disease severity and intensive care requirement following activation of an in-hospital sepsis code

Jaume Baldirà, Juan Carlos Ruiz-Rodríguez, Darius Cameron Wilson, Adolf Ruiz-Sanmartin, Alejandro Cortes, Luis Chiscano, Roser Ferrer-Costa, Inma Comas, Nieves Larrosa, Anna Fàbrega, Juan José González-López and Ricard Ferrer

Biomarkers and clinical scores to aid the identification of disease severity and intensive care requirement following activation of an in-hospital sepsis code. *Ann Intensive Care*. 2020 Jan 15;10(1):7.

doi: 10.1186/s13613-020-0625-5. PMID: 31940096; PMCID: PMC6962418.

Factor impacte 2020: 6.925 Rank: Q1 Critical Care Medicine

RESEARCH

Open Access



Biomarkers and clinical scores to aid the identification of disease severity and intensive care requirement following activation of an in-hospital sepsis code

Jaume Baldirà^{1,2}, Juan Carlos Ruiz-Rodríguez^{2,3,4*}, Darius Cameron Wilson⁴, Adolf Ruiz-Sanmartín^{3,4}, Alejandro Cortes^{3,4}, Luis Chiscano^{3,4}, Roser Ferrer-Costa⁵, Inma Comas⁵, Nieves Larrosa^{6,7}, Anna Fàbrega⁶, Juan José González-López^{6,7} and Ricard Ferrer^{2,3,4}

Abstract

Background: Few validated biomarker or clinical score combinations exist which can discriminate between cases of infection and other non-infectious conditions following activation of an in-hospital sepsis code, as well as provide an accurate severity assessment of the corresponding host response. This study aimed to identify suitable blood biomarker (MR-proADM, PCT, CRP and lactate) or clinical score (SOFA and APACHE II) combinations to address this unmet clinical need.

Methods: A prospective, observational study of patients activating the Vall d'Hebron University Hospital sepsis code (ISC) within the emergency department (ED), hospital wards and intensive care unit (ICU). Area under the receiver operating characteristic (AUROC) curves, logistic and Cox regression analysis were used to assess performance.

Results: 148 patients fulfilled the Vall d'Hebron ISC criteria, of which 130 (87.8%) were retrospectively found to have a confirmed diagnosis of infection. Both PCT and MR-proADM had a moderate-to-high performance in discriminating between infected and non-infected patients following ISC activation, although the optimal PCT cut-off varied significantly across departments. Similarly, MR-proADM and SOFA performed well in predicting 28- and 90-day mortality within the total infected patient population, as well as within patients presenting with a community-acquired infection or following a medical emergency or prior surgical procedure. Importantly, MR-proADM also showed a high association with the requirement for ICU admission after ED presentation [OR (95% CI) 8.18 (1.75–28.33)] or during treatment on the ward [OR (95% CI) 3.64 (1.43–9.29)], although the predictive performance of all biomarkers and clinical scores diminished between both settings.

Conclusions: Results suggest that the individual use of PCT and MR-proADM might help to accurately identify patients with infection and assess the overall severity of the host response, respectively. In addition, the use of MR-proADM could accurately identify patients requiring admission onto the ICU, irrespective of whether patients

*Correspondence: jcrui@vhebron.net

² Intensive Care Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2020. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

presented to the ED or were undergoing treatment on the ward. Initial measurement of both biomarkers might therefore facilitate early treatment strategies following activation of an in-hospital sepsis code.

Introduction

An early diagnosis of sepsis, irrespective of hospitalisation setting, is crucial in order to provide a rapid and appropriate therapeutic response. This, however, may be complicated by the complex and heterogeneous host response to infection, as well as the high level of patient heterogeneity between departments [1].

A standardised set of defined criteria to aid in the early identification of sepsis therefore remains elusive, despite the established use of specific parameters in conditions such as myocardial infarction and pulmonary embolism [2]. Furthermore, the poor acceptance of previous [3] and current [4, 5] definitions has led to significant debate concerning the most appropriate clinical criteria required to make an accurate diagnosis. Differential presenting signs, symptoms and severities at each stage of hospitalisation, as well as prior surgical history and the setting of the original infectious insult, significantly exacerbate this already complex diagnosis.

The construction and validation of new parameters to aid in the early diagnosis and severity assessment of sepsis patients is therefore crucial. The recent development of tools such as the quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score to screen patients at risk of a poor outcome has resulted in additional parameters becoming available to the treating clinician [6]; however, significant inherent and kinetical limitations make its implementation problematic [7–9]. The use of a panel of blood biomarkers, however, may provide a more elegant solution. Whilst measurement of individual biomarkers to concurrently discriminate between infectious and non-infectious patients and provide an accurate assessment of disease severity is highly desirable [10], no such biomarker appears to have a high enough accuracy to fulfil both clinical requirements. Accordingly, both requirements should be considered separately.

The use of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) to discriminate between infectious and non-infectious cases is well documented [11–15], despite neither biomarker being well-established in the field of emergency medicine or on the medical ward. Furthermore, neither biomarkers exhibit a robust performance in terms of mortality prediction or in the identification of patients requiring intensive care (ICU) admission. Conversely, the novel blood biomarker, mid-regional proadrenomedullin (MR-proADM) has been shown to be elevated in the early stages of infectious disease

progression in the emergency department (ED) [16], after severe burn injury on a medical ward [17], and in critically ill sepsis patients with decreasing PCT concentrations [1] who may require renal replacement therapy (RRT) [18], or are likely to progress towards multiple organ failure [19].

This study therefore aimed to investigate the performance of each biomarker (MR-proADM, PCT, CRP and lactate) and clinical score (SOFA and APACHE II) in patients fulfilling the criteria for the Vall d'Hebron University in-hospital sepsis code (ISC) in order to: (1) discriminate between infected and non-infected patients; (2) assess infection severity according to 28- and 90-day mortality prediction, and (3) identify patients presenting to the ED or undergoing treatment on a medical/surgical ward who require subsequent ICU admission.

Methods

Study design and ethical approval

This single-centre, observational study prospectively enrolled consecutive patients across all hospital departments (ED, ward and ICU) who met the criteria for the activation of the Vall d'Hebron University Hospital in-hospital sepsis code (ISC) [20] between November 2016 and August 2017. The study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Vall d'Hebron University Hospital (PR(AG)333/2016) without the need for informed consent, and was performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria comprised adult patients ≥ 18 years of age presenting with either a suspected or documented infection with the presence of at least one of the two following sets of variables, as outlined by the Vall d'Hebron University Hospital in-hospital sepsis code (ISC) [20]: (1) an acute alteration in the level of consciousness not explained by other clinical conditions, or (2) the presence of hyperthermia (axillary temperature $> 38.3^{\circ}\text{C}$) or hypothermia (axillary temperature $< 36.0^{\circ}\text{C}$), and/or tachycardia (> 110 beats per minute), tachypnea (> 30 breaths per minute) or desaturation ($\text{SpO}_2 < 90\%$), as well as arterial hypotension (systolic arterial pressure < 90 mmHg or mean arterial pressure < 65 mmHg, or a decrease of > 40 mmHg of baseline systolic arterial pressure). Exclusion criteria included non-adult patients, pregnancy, or patients where no blood sample could be obtained.

Study endpoints and analytical aims

Study endpoints and analytical aims were defined as follows. *Infection identification*: either proven infection resulting from a positive blood culture or microbial identification, or a final clinical diagnosis of infection. *28- and 90-day mortality*: all-cause mortality within either 28 or 90 days following enrolment. *Community-acquired infection*: infectious insult developed outside the hospital within the community. *Hospital-acquired infection*: infectious insult developed whilst a patient was hospitalised for a previously non-infectious complaint. *ICU admission*: admission onto either a medical or surgical intensive care unit within 28 days of sepsis code activation.

Data collection and biomarker measurements

Patient comorbidities and demographics were subsequently noted upon sepsis code activation, as well as data concerning triage, routine laboratory values, microbiology testing and final clinical diagnosis. Clinical scores (APACHE II and SOFA) were retrospectively calculated whenever possible upon enrolment. The following biomarker measurements were performed as standard: PCT using a chemiluminescent immunoassay (CLIA), CRP using an immuno-turbidimetric test, and L-lactate using an enzymatic colour test. MR-proADM was retrospectively analysed following blood sampling through a central catheter, and stored at -80°C until batch analysis using TRACE technology (time-resolved amplified cryptate emission, KRYPTOR platform, Thermo Fisher). Results were unavailable to the treatment physician throughout patient enrolment and hospitalisation.

Statistical analysis

Data were either reported using the mean (standard deviation) for symmetrically distributed variables, or the median [first quartile – third quartile] for variables showing a skewed distribution. Demographic and clinical characteristics between surviving and non-surviving patients up to 28 days following sepsis code activation were assessed using the Chi-square (χ^2) test for categorical variables, Student's *t* test for age, and the Mann–Whitney *U* test for all other continuous variables. Area under the receiver operating characteristic (AUROC) curves were used to identify the biomarker or clinical score with the greatest predictive value for each endpoint, with 95% confidence intervals (95% CI) compared to determine significance. Youden's criterion established optimal cut-off values with corresponding sensitivity and specificity values. Univariate and multivariate Cox regression models assessed the association with survival time (censored at 28 days following sepsis code activation), with potential confounding variables

selected based on a univariate analysis (p -value < 0.005 after applying a Bonferroni correction), and subsequently included in a multivariate analysis. Results were either presented as the hazard (HR) or odds ratio (OR) per 1 interquartile-range increase for mortality prediction and ICU admission, respectively, with corresponding 95% confidence intervals. Previously established [16] biomarker cut-offs for 28-day mortality prediction were further analysed within this dataset, and mortality rates in patient subgroups with high biomarker values compared to those with low values. All data were analysed using the statistics software R (version 3.1.2).

Results

Patient characteristics

A total of 150 patients were identified and enrolled after activation of the sepsis code (sepsis code group), comprising 43 (29.1%) presenting to the emergency department (ED), 70 (47.3%) already undergoing treatment on a medical or surgical ward, and 35 (23.6%) already present on the intensive care unit (ICU). 2 patients were removed from the analysis due to a lack of blood sample.

Infection identification following sepsis code activation

Based on final clinical diagnosis, a total of 130 (87.8%) infected (sepsis code infected group) and 18 (12.2%) non-infected patients (sepsis code non-infected group) could be retrospectively identified following initial sepsis code activation. Patient characteristics of the infected population are presented in Table 1. PCT was found to have a high discriminatory performance (Fig. 1a), with an optimal cut-off of 2.02 ng/mL (sensitivity and specificity: 0.73 and 0.78). This cut-off, however, varied considerably depending on the location of sepsis code activation, with an optimal cut-off of 0.37 ng/mL (sensitivity and specificity: 0.86 and 0.75) in the ED, 1.91 ng/mL (sensitivity and specificity: 0.77 and 0.86) on the ward and 2.02 mg/mL (sensitivity and specificity: 0.79 and 0.71) on the ICU.

In the sepsis code infected group, a positive blood culture rate was obtained in 54 (42.2%) cases, with a greater prevalence of Gram-positive as opposed to Gram-negative infections ($N=34$; 26.2% vs. $N=17$; 13.1%, $p < 0.01$). A comparison of biomarker and clinical score performance found that PCT had a moderate performance in predicting the likelihood of a positive culture (Fig. 1b). The addition of further biomarkers or clinical scores to initial PCT measurements resulted in no significant increase in discriminatory (infected vs. non-infected patients) or predictive (positive vs. negative blood culture) performance.

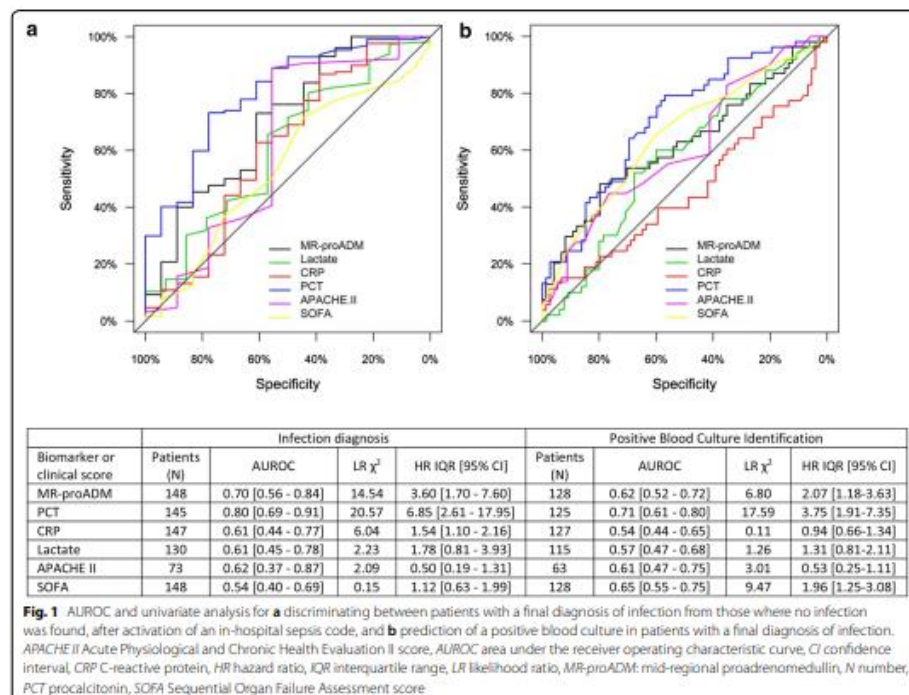
Table 1 Clinical patient characteristics upon activation of the sepsis code with respect to the total infected patient population and subsequent 28-day mortality

	Patient population (N=130)	Survivors (N=102)	Non-survivors (N=28)	p-value
Age (years) (mean, S.D.)	63.1 (15.2)	62.3 (15.2)	66.1 (15.0)	0.205
Male gender (N, %)	83 (63.8%)	61 (59.8%)	22 (78.6%)	0.348
Infection characterisation				
Infection no SIRS (N, %)	7 (5.4%)	6 (5.9%)	1 (3.6%)	0.623
Severe sepsis (N, %)	41 (31.8%)	37 (36.3%)	4 (14.3%)	0.028
Septic shock (N, %)	82 (63.1%)	59 (57.8%)	23 (82.1%)	0.031
Sepsis-2 (N, %)	122 (93.8%)	95 (93.1%)	27 (96.4%)	0.814
Sepsis-3 (N, %)	116 (89.2%)	88 (86.3%)	28 (100.0%)	0.157
Location of sepsis code activation				
Emergency department (N, %)	39 (30.0%)	33 (32.4%)	6 (21.4%)	0.568
Ward (N, %)	63 (48.5%)	47 (46.1%)	16 (57.1%)	0.729
ICU (N, %)	28 (21.5%)	22 (21.6%)	6 (21.4%)	0.839
Surgical admissions (N, %)	47 (36.2%)	37 (36.3%)	10 (35.7%)	0.487
Medical admissions (N, %)	83 (63.8%)	65 (63.7%)	18 (64.3%)	0.487
ICU length of stay (days) (median, IQR)	6 [2–15]	5 [2–11]	12 [3–24]	0.093
Hospital length of stay (days) (median, IQR)	16.5 [8–31]	17 [8–33]	16 [5.5–27]	0.298
Life supporting and intensive care therapies				
Vasopressors (N, %)	67 (51.5%)	52 (40.0%)	15 (53.6%)	0.106
Renal replacement therapy (N, %)	15 (11.5%)	8 (6.2%)	7 (25.0%)	0.009
Mechanical ventilation (N, %)	44 (33.8%)	30 (23.1%)	14 (50.0%)	0.011
Mechanical ventilation duration (days)	7 [3–16.25]	5 [3–17.5]	10 [4.5–14.75]	0.081
High-flow nasal cannula use (N, %)	19 (14.6%)	16 (15.7%)	3 (10.7%)	0.386
Pre-existing comorbidities				
Cardiopathy (N, %)	24 (18.5%)	16 (15.7%)	8 (28.6%)	0.120
Chronic kidney disease (N, %)	19 (14.6%)	14 (13.7%)	5 (17.6%)	0.584
COPD (N, %)	19 (14.6%)	10 (9.8%)	9 (32.1%)	0.003
Immunosuppression (N, %)	63 (48.5%)	44 (43.1%)	19 (67.9%)	0.020
Liver cirrhosis (N, %)	3 (2.3%)	1 (1.0%)	2 (7.1%)	0.054
Microbiology				
Positive blood culture (N, %)	54 (41.5%)	40 (39.2%)	14 (50.0%)	0.238
Gram positive (N, %)	34 (26.2%)	24 (23.5%)	10 (35.7%)	0.895
Gram negative (N, %)	17 (13.1%)	13 (12.7%)	4 (14.3%)	0.797
Fungal (N, %)	2 (1.5%)	1 (1.0%)	2 (7.1%)	0.529
Origin of infection				
Abdominal (N, %)	41 (31.5%)	35 (34.3%)	6 (21.4%)	0.194
Bacteria—primary (N, %)	4 (3.1%)	3 (2.9%)	1 (3.6%)	0.864
Catheter-related (N, %)	8 (6.2%)	5 (4.9%)	3 (10.7%)	0.257
Central nervous system (N, %)	2 (1.5%)	1 (1.0%)	1 (3.6%)	0.324
Respiratory (N, %)	34 (26.2%)	25 (24.5%)	9 (32.1%)	0.416
Soft-tissue (N, %)	4 (3.1%)	4 (3.9%)	0 (0.0%)	0.287
Urinary (N, %)	30 (23.1%)	25 (24.5%)	5 (17.9%)	0.459
Unknown (N, %)	3 (2.3%)	1 (1.0%)	2 (7.1%)	0.054
Other (N, %)	4 (3.1%)	3 (2.9%)	1 (3.6%)	0.864
Source control				
Focus cleaning (N, %)	34 (26.2%)	28 (27.5%)	6 (21.4%)	0.521
Drainage (N, %)	8 (6.2%)	6 (5.9%)	2 (7.1%)	0.806
Surgery (N, %)	23 (17.7%)	20 (19.6%)	3 (10.7%)	0.275
Biomarker and severity scores				
MR-proADM (nmol/L) (median, IQR)	3.54 [1.89–6.69]	3.18 [1.73–5.64]	5.69 [3.98–13.43]	< 0.001

Table 1 (continued)

	Patient population (N = 130)	Survivors (N = 102)	Non-survivors (N = 28)	p-value
PCT (ng/mL) (median, IQR)	7.05 [1.46–28.8]	7.85 [1.61–29.13]	4.94 [1.25–29.86]	0.654
Lactate (mmol/L) (median, IQR)	2.65 [1.70–4.57]	2.50 [1.60–3.75]	4.1 [2.0–8.10]	0.005
CRP (mg/L) (median, IQR)	17.78 [11.03–27.88]	17.48 [10.83–27.60]	23.14 [12.86–30.80]	0.322
SOFA (points) (mean, S.D.)	6.39 (3.46)	5.74 (3.11)	8.65 (3.70)	< 0.001
APACHE II (points) (mean, S.D.)	21.98 (7.22)	21.63 (7.58)	23.13 (6.02)	0.783

Data are presented as absolute numbers with percentages in brackets, indicating the proportion of surviving and non-surviving patients at 28 days. *APACHE II* Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II score, *COPD* chronic obstructive pulmonary disease, *CRP* C-reactive protein, *ICU* intensive care unit, *IQR* interquartile range, *MR-proADM* mid-regional proadrenomedullin, *N* number, *PCT* procalcitonin, *SOFA* Sequential Organ Failure Assessment score



28- and 90-day mortality prediction

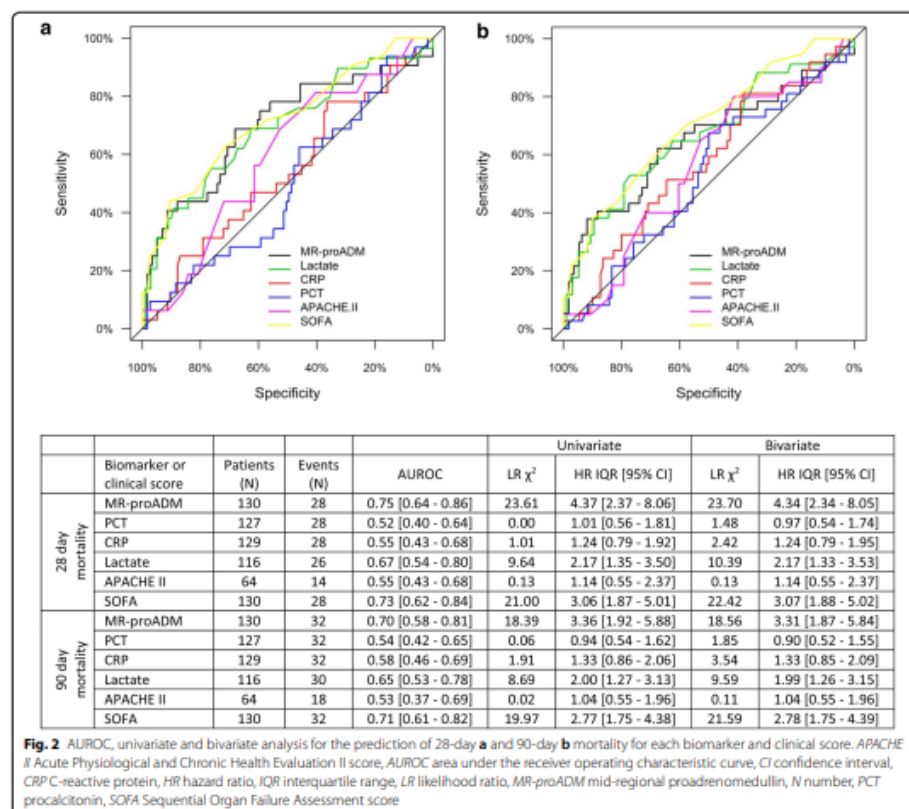
The 28-day all-cause mortality rate within the sepsis code infected group was 21.5% ($N=28$), with a higher mortality rate in patients enrolled whilst on the ward ($N=16$; 25.4%) and ICU ($N=6$; 21.4%) as opposed to in the ED ($N=6$; 15.4%; Table 1). The 90-day all-cause

mortality rate was 24.6% ($N=32$). In both cases, MR-proADM, lactate and SOFA were all significantly elevated in non-surviving as opposed to surviving patients ($p < 0.01$), whereas no significant differences were found in PCT, CRP or APACHE II values.

AUROC analysis found that MR-proADM performed well in predicting 28-day mortality, followed by SOFA and lactate, with an optimal cut-off of 4.28 nmol/L (sensitivity and specificity: 0.76 and 0.65). No significant association was observed with either PCT, CRP or APACHE II (Fig. 2). Similar findings were observed in both the univariate Cox regression analysis and after adjusting for the influence of existing chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which was the only pre-existing variable found to significantly influence mortality prediction. The addition of PCT to MR-proADM measurements further improved predictive performance [HR (95% CI) 7.5 (3.7–15.2)], greater than any other biomarker or clinical score combination. Similar results were also obtained for 90-day mortality prediction, with a moderate

performance found using MR-proADM, followed by SOFA and lactate. The influence of existing COPD had little impact on predictive performance, whilst the addition of PCT to MR-proADM resulted in the greatest increase in predictive performance [HR (95% CI) 5.7 (3.0–10.9)]. Interestingly, no increase in performance was found for the combination of PCT with either SOFA or lactate measurements [HR (95% CI) 2.9 (1.9–4.6) and 2.1 (1.3–3.2)], respectively.

Using an MR-proADM cut-off of 1.54 nmol/L within the infected patient population, 108 (83.1%) patients were found to have values equal to or exceeding this cut-off, with a corresponding mortality rate of 24.1% ($N=26$). In comparison, patients with MR-proADM values <1.54 nmol/L ($N=22$, 16.9%) had a significantly



($p < 0.01$) lower mortality rate of 13.6% ($N = 3$). No patient died with an MR-proADM value of < 0.88 nmol/L. Only 6 (4.6%) patients were found to have PCT concentrations < 0.25 µg/mL, of which one died within 28 days.

Mortality prediction based on location of infection development and reason for patient admission

Subgroup analysis found that a total of 67 (51.5%) patients developed an infection in the community and were subsequently hospitalised, compared to 48 (36.9%) patients where the infection was acquired during hospitalisation despite being admitted for a non-infectious related condition. The 28-day mortality rates of both groups were, however, similar ($N = 15$; 22.4% vs. $N = 12$; 25.0%). Likewise, 47 (36.2%) patients were identified using the sepsis code following a surgical procedure, as opposed to 83 (63.8%) patients presenting with a medical complaint, again with similar 28-day mortality rates between groups ($N = 10$; 21.3% vs. $N = 18$; 21.7%).

AUROC and Cox regression analysis found that MR-proADM had a high predictive value in patients with community-acquired infections, followed by SOFA and lactate (Table 2), which could be further increased after the addition of PCT [HR (95% CI) 10.0 (3.6–27.5)]. The optimal MR-proADM cut-off was 3.67 nmol/L, with a sensitivity and specificity of 0.93 and 0.52, respectively. Conversely, the SOFA score had high predictive performance in patients with hospital-acquired infections (Table 2). Interestingly, the combination of MR-proADM with APACHE II resulted in the largest increase in predictive value [HR (95% CI) 7.9 (1.5–41.1)], whereas the addition of PCT to MR-proADM only resulted in a

small overall additive effect. Similarly, AUROC and Cox regression analysis found that MR-proADM had a moderate-to-high predictive value within both medical and surgical patient subgroups, followed by SOFA and lactate (Table 3). The combination of SOFA and APACHE II scores resulted in the greatest predictive performance in the surgical cohort [HR (95% CI) 9.36 (2.13–4.17)], compared to the combination of MR-proADM and PCT in the medical cohort [HR (95% CI) 9.30 (3.89–22.25)].

Intensive care unit admission after sepsis code activation

Finally, biomarker and clinical score performance was compared in order to predict admission to both the surgical and medical intensive care units. Activation of the sepsis code in both the ED and wards resulted in a high rate of admission on the same or subsequent day, with a total of 16 (41.0%) patients transferred from the ED and 28 (45.9%) patients transferred from the ward. MR-proADM showed a moderate-to-high predictive value in both settings, with similar results also found after univariate logistic regression (Table 4).

Discussion

This study compared the performance of a number of clinical severity scores, conventional and novel biomarkers following activation of an in-hospital sepsis code, in order to identify cases of infection and assess the severity of corresponding host response. Results found that the use of PCT to discriminate between sepsis code infected group and sepsis code non-infected group, and MR-proADM to identify disease severity irrespective of the location of infectious insult, had the greatest accuracy in

Table 2 28-day mortality prediction in patients with either community or hospital-acquired infections

	Biomarker or clinical score	Patients (N)	Events (N)	AUROC	Univariate		Bivariate	
					LR χ^2	HR IQR [95% CI]	LR χ^2	HR IQR [95% CI]
Community	MR-proADM	67	15	0.76 [0.64–0.89]	13.08	4.60 [1.95–10.83]	14.52	4.88 [1.96–12.14]
	PCT	65	15	0.54 [0.36–0.71]	0.09	0.89 [0.43–1.85]	1.64	0.89 [0.43–1.85]
	CRP	66	15	0.57 [0.40–0.74]	0.48	1.28 [0.62–2.63]	2.30	1.32 [0.62–2.80]
	Lactate	60	14	0.71 [0.53–0.89]	10.03	3.44 [1.59–7.45]	10.61	3.09 [1.40–6.83]
	APACHE II	33	8	0.70 [0.50–0.90]	2.10	2.07 [0.77–5.55]	2.79	2.14 [0.76–6.03]
	SOFA	67	15	0.73 [0.57–0.88]	8.93	2.85 [1.39–5.85]	11.16	3.01 [1.44–6.28]
Hospital	MR-proADM	48	11	0.66 [0.45–0.88]	5.59	3.15 [1.19–8.37]	5.70	3.32 [1.19–9.25]
	PCT	48	11	0.46 [0.27–0.65]	0.03	0.91 [0.30–2.77]	0.19	0.88 [0.29–2.70]
	CRP	48	11	0.53 [0.32–0.73]	0.52	1.20 [0.70–2.07]	0.61	1.19 [0.69–2.06]
	Lactate	43	10	0.58 [0.35–0.81]	0.87	1.40 [0.70–2.77]	0.87	1.40 [0.70–2.77]
	APACHE II	25	6	0.63 [0.37–0.89]	0.85	0.61 [0.21–1.74]	1.18	0.58 [0.19–1.75]
	SOFA	48	11	0.78 [0.61–0.95]	12.12	3.60 [1.70–7.59]	12.18	3.58 [1.70–7.55]

APACHE II Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II score, AUROC area under the receiver operating characteristic curve, CI confidence interval, CRP C-reactive protein, HR hazard ratio, IQR interquartile range, LR likelihood ratio of the χ^2 test, MR-proADM mid-regional proadrenomedullin, N number, PCT procalcitonin, SOFA Sequential Organ Failure Assessment score

Table 3 28-day mortality prediction in patients enrolled following either surgical or medical complaints

	Biomarker or clinical score	Patients (N)	Events (N)	AUROC	Univariate		Bivariate	
					LR χ^2	HR IQR [95% CI]	LR χ^2	HR IQR [95% CI]
Surgical	MR-proADM	47	10	0.80 [0.66–0.94]	9.03	6.53 [1.65–25.88]	10.40	6.34 [1.84–41.04]
	PCT	47	10	0.47 [0.26–0.68]	0.34	1.39 [0.46–4.21]	0.68	1.56 [0.48–5.10]
	CRP	47	10	0.59 [0.38–0.79]	0.37	1.24 [0.60–2.58]	0.55	1.26 [0.60–2.63]
	Lactate	44	8	0.73 [0.49–0.97]	3.97	2.72 [1.00–7.39]	4.06	2.65 [0.98–7.20]
	APACHE II	29	7	0.53 [0.29–0.77]	0.01	1.05 [0.39–2.80]	0.78	0.86 [0.29–2.53]
Medical	SOFA	47	10	0.74 [0.56–0.92]	10.86	5.05 [1.82–14.02]	11.12	5.55 [1.87–16.46]
	MR-proADM	83	18	0.72 [0.57–0.87]	15.05	3.84 [1.96–7.54]	16.32	3.87 [1.90–7.86]
	PCT	80	18	0.55 [0.40–0.71]	0.10	0.89 [0.44–1.79]	2.89	0.90 [0.45–1.80]
	CRP	82	18	0.46 [0.30–0.61]	0.63	1.23 [0.71–2.15]	3.49	1.27 [0.70–2.29]
	Lactate	72	18	0.66 [0.51–0.82]	6.43	2.06 [1.21–3.51]	7.84	1.99 [1.14–3.46]
	APACHE II	35	7	0.59 [0.34–0.82]	0.20	1.28 [0.44–1.79]	0.43	1.17 [0.38–3.59]
	SOFA	83	18	0.71 [0.57–0.86]	16.32	3.87 [1.90–7.86]	13.33	2.50 [1.43–4.36]

APACHE II Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II score, AUROC area under the receiver operating characteristic curve, CI confidence interval, CRP C-reactive protein, HR hazard ratio, IQR interquartile range, LR likelihood ratio of the χ^2 test, MR-proADM mid-regional proadrenomedullin, N number, PCT procalcitonin, SOFA Sequential Organ Failure Assessment score

Table 4 Intensive (ICU) and surgical intensive (ICU) care unit admission from the emergency department and ward

	Biomarker or clinical score	Patients (N)	Events (N)	AUROC	Univariate	
					LR χ^2	OR IQR [95% CI]
Emergency department	MR-proADM	39	16	0.80 [0.66–0.94]	10.55	8.18 [1.75–28.33]
	PCT	37	16	0.74 [0.57–0.90]	7.18	3.59 [1.27–10.12]
	CRP	38	16	0.64 [0.46–0.82]	2.83	1.98 [0.85–4.60]
	Lactate	33	14	0.45 [0.24–0.65]	0.72	0.60 [0.18–1.99]
	APACHE II	16	14	0.63 [0.33–0.92]	0.21	1.63 [0.20–13.47]
	SOFA	39	16	0.78 [0.64–0.93]	10.21	5.04 [1.59–15.99]
Ward admission	MR-proADM	63	28	0.72 [0.64–0.79]	10.1	3.64 [1.43–9.29]
	PCT	63	28	0.59 [0.46–0.72]	3.5	1.85 [0.93–3.69]
	CRP	63	28	0.57 [0.41–0.65]	0.8	0.76 [0.41–1.41]
	Lactate	63	28	0.57 [0.44–0.70]	1.7	1.49 [0.81–2.74]
	APACHE II	20	16	0.69 [0.40–0.77]	1.3	0.38 [0.06–2.27]
	SOFA	63	28	0.64 [0.49–0.75]	3.8	2.03 [0.97–4.24]

APACHE II Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II score, AUROC area under the receiver operating characteristic curve, CI confidence interval, CRP C-reactive protein, IQR interquartile range, LR likelihood ratio of the χ^2 test, MR-proADM mid-regional proadrenomedullin, N number, OR odds ratio, PCT procalcitonin, SOFA Sequential Organ Failure Assessment score

fulfilling both criteria. Interestingly, MR-proADM was also the most accurate parameter in identifying patients presenting to the ED or receiving treatment on a medical ward who subsequently required immediate ICU admission.

The use of clinical or laboratory parameters which are significantly increased in the early stages of the infectious cascade may allow more appropriate treatment strategies to be initiated upon initial suspicion of infection, thus minimising the risk of patients being either under- or over-treated—both of which may result in undesirable consequences [21]. To this extent, the use of blood

biomarkers may provide an easy and rapid source of clinical information with which to inform and help develop clinical strategies. Of these biomarkers, PCT has been studied extensively in both the ED and ICU [12–15, 22–24], with routine use in the ICU especially widespread. Conversely, novel biomarkers such as MR-proADM remain poorly understood, despite a number of recent studies [16, 18, 19, 25]. Furthermore, biomarker performance may vary extensively depending on whether the infection had developed in the community or during hospitalisation. Hence a key aim of this study focused on the comparison of biomarker and clinical score performance

according to the location of initial infection development, following activation of an in-hospital sepsis code.

Based on recent publications, the use of MR-proADM was of especial interest within our investigation, with previous studies showing elevated concentrations resulting from increased levels of microcirculatory and endothelial damage, resulting in the early stages of subsequent organ dysfunction [26–29]. The use of a biomarker to identify developing microcirculatory damage may contribute significant information following the activation of a local, in-hospital sepsis code.

Accordingly, results from this investigation potentially indicate two clinically important uses of MR-proADM following sepsis code activation. Firstly, MR-proADM may be used as a tool to aid in the early identification of disease severity, irrespective of medical setting or prior surgical history. Secondly, it may also be used to aid clinical decision-making in assessing ICU requirement within the ED or on a medical ward.

This study found that MR-proADM had a high accuracy in identifying both 28-day and 90-day mortality, compared to all other biomarkers and clinical scores, although many differences were not found to be significant. Performance was maintained irrespective of whether the infection was developed in the community, culminating in a visit to the ED, or following a surgical procedure. Conversely, the SOFA score appeared to more accurately predict mortality in patients following a hospital-acquired infection, although similarly, differences were not found to be significant. In each case, however, the small sample size and relatively low event rate result in few significant differences between biomarkers and scores, as highlighted when comparing 95% confidence intervals. Nevertheless, similar findings have been shown elsewhere. Elke et al. [25] previously found differences in performance depending on whether the infecting agent consisted solely of Gram positive vs. negative bacteria, as well as highlighting the influence of prior surgical procedures in patients directly admitted onto the ICU. A further ICU study by Andaluz-Ojeda et al. [2] in 326 patients with severe sepsis or septic shock, as well as that of Enguix-Armada [30] in 388 patients with septic shock, also found MR-proADM to have the highest predictive value compared to conventional biomarkers such as PCT, CRP and lactate, although interestingly, the greatest performance was found in patients with a lower degree of organ failure. Nevertheless, no subgroup analysis was performed in either study relating to location of infection development or prior surgical history. It is, however, interesting to note that similar results to these high severity, critical care investigations could be observed in our less severe cohort across three different hospital departments. Accordingly, a significant body of evidence now

appears to have been formed across all hospital departments, highlighting the use of MR-proADM in identifying the patients at risk of mid- and long-term mortality.

In contrast, few studies have assessed MR-proADM performance in identifying patients requiring ICU admission. An early recognition of such patients is crucial, since it has previously been shown that inappropriate ED discharge can result in higher mortality rates in patients initially classified as suitable for outpatient treatment, but later directly admitted onto the ICU. Similar findings were also reported after initial triage onto a medical ward [31]. The relatively high performance of MR-proADM in identifying these patients after presentation to the ED, with a modest performance during treatment on a medical ward, may provide clinicians with an additional tool in assessing suitability for ICU admission. Nevertheless, further observational and interventional studies are required to confirm these initial findings, and determine the actual clinical value compared to standard routine practice.

We note several limitations and strengths of this study that deserve greater discussion. This was a single-centre pilot study with a relatively low number of enrolled patients, resulting in many subgroups being underpowered for their respective endpoints. Results must therefore be treated with caution. Nevertheless, similar results were found in comparison to those previously discussed in the literature, despite the patient population enrolled in this study being preselected on the basis of fulfilling an in-house sepsis criteria, and can therefore be viewed as additional collaborative evidence. Similarly, the number of patients where the in-hospital sepsis code was activated, yet no infection was subsequently found, only amounted to 18 (12.2%) patients. A greater degree of confidence in the discriminatory results between infected and non-infected patients could be achieved with a larger sample size. Finally, biomarker incorporation within a sepsis code requires a short turnaround time to result, which may be achieved using point-of-care (POC) technology. At this point in time, however, no such platform exists for the measurement of MR-proADM, making routine incorporation of this biomarker in a clinical setting problematic.

Conclusions

This study found that the use of PCT to discriminate between infected and non-infected cases following activation of an in-hospital sepsis code, followed by measurement of MR-proADM to determine infection severity and assess the requirement for ICU admission, may help guide initial treatment decisions and intensify therapy in high-risk patients. Interventional studies, specifically focussing on MR-proADM, to potentially optimise early patient

treatment strategies are now crucial before implementation in routine clinical use.

Abbreviations

AUROC: area under the receiver operating characteristic curve; CI: confidence interval; CRB-65: severity scores for community-acquired pneumonia; CRP: C-reactive protein; ED: emergency department; HR: hazard ratio; IQR: interquartile range; MR-proADM: mid-regional proadrenomedullin; N: number; OR: odds ratio; PCT: procalcitonin; qSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment; RRT: renal replacement therapy; SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

Acknowledgements

The authors are grateful to the staff at the Vall d'Hebron University Hospital for their continued vigilance in identifying patients presenting with infections, and for enrolling patients into this study. DCW would like to acknowledge the contributions made by Monika Wittmann concerning graphical presentation.

Author contributions

JB, JCR and RF conceived and designed the study. JB was the primary author, editor of the manuscript and the lead clinical investigator. All authors apart from DCW contributed to the enrolment of patients and sample collection. DCW provided statistical advice and analysed the data. All authors critically reviewed and approved the final manuscript. RF and JCR take responsibility for the paper as a whole. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

The study was funded by a restricted grant from Thermo Fisher (Germany), consisting of free of charge kits. However, the funding organisation had no role in the collection, management, analysis, or interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript, or decision to submit the manuscript for publication.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the present study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

The study protocol was approved by the ethics board of the Vall d'Hebron University Hospital (PRR/AG/333/2016), with no written informed consent required from patients or legal representatives.

Consent for publication

No individual participant data is reported that would require consent to publish from the participant (or legal parent or guardian for children).

Competing interests

All authors have provided information on potential conflicts of interests directly or indirectly related to the work submitted in the journal's disclosure forms. The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹ Intensive Care Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain. ² Department de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ³ Intensive Care Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain. ⁴ Shock, Organ Dysfunction and Resuscitation Research Group, Vall d'Hebron Institute of Research, Barcelona, Spain. ⁵ Biochemistry Department, Clinical Laboratories, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain. ⁶ Microbiology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain. ⁷ Department de Genètica i Microbiologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

Received: 15 July 2019 Accepted: 7 January 2020

Published online: 15 January 2020

References

- Elke G, Bloos F, Wilson DC, Brunkhorst FM, Briegel J, Reinhart K, et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis—a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Crit Care*. 2018;22(1):79.
- Andaluz-Ojeda D, Nguyen HB, Meunier-Beillard N. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):15.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250–6.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10.
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762–74.
- Singer AJ, Ng J, Thode HC Jr, Spiegel R, Weingart S. Quick SOFA scores predict mortality in adult emergency department patients with and without suspected infection. *Ann Emerg Med*. 2017;69(4):475–9.
- Simpson SQ. New sepsis criteria: a change we should not make. *Chest*. 2016;149(5):1117–8.
- Simpson SQ. SIRS in the time of Sepsis-3. *Chest*. 2017;153(1):34–8.
- Simpson SQ. Diagnosing sepsis: a step forward, and possibly a step back. *Ann Transl Med*. 2017;5(3):55.
- Charles PE, Peju E, Dantec A, Bruyere R, Meunier-Beillard N, Dargent A, et al. Mr-ProADM elevation upon ICU admission predicts the outcome of septic patients and is correlated with upcoming fluid overload. *Shock*. 2017;48(4):418–26.
- Schuetz P, Affolter B, Hunziker S, Winterhalder C, Fischer M, Balestra GM, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell levels following hypothermia after cardiac arrest: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(4):376–81.
- Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(5):575–87.
- Schuetz P, Aujesky D, Muller C, Muller B. Biomarker-guided personalised emergency medicine for all—hope for another hype? *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14079.
- Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections—hope for hype? *Swiss Med Wkly*. 2009;139(23–24):318–26.
- Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomised controlled trial. *JAMA*. 2009;302(10):1059–66.
- Saeed K, Wilson DC, Bloos F, Schuetz P, van der Does Y, Melander O, et al. The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multi-centre derivation and validation study. *Crit Care*. 2019;23(1):40.
- Gille J, Ostermann H, Dragu A, Sablotzki A. MR-proADM: a new biomarker for early diagnosis of sepsis in burned patients. *J Burn Care Res*. 2017;38(5):290–8.
- Nierhaus A, Bloos F, Wilson DC, Elke G, Meybohm P, SepNet Critical Care Trials G. Predicting the requirement for renal replacement therapy in intensive care patients with sepsis. *Crit Care*. 2018;22(1):201.
- Elke G, Bloos F, Wilson DC, Meybohm P. Identification of developing multiple organ failure in sepsis patients with low or moderate SOFA scores. *Crit Care*. 2018;22(1):147.
- Ferrer R, Ruiz-Rodriguez JC, Larrosa N, Llaneras J, Molas E, González-López JJ. Sepsis code implementation at Vall d'Hebron university hospital: rapid diagnostics key to success. *ICU Manag Pract*. 2017;17(4):214–5.
- Van der Does Y, Limper M, Jle KE, Schuit SCE, Jansen H, Pernot N, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in patients with fever in a

- general emergency department population: a multicenter noninferiority randomized clinical trial (HITEMP study). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(12):1282–9.
22. Schuetz P, Batschwaroff M, Dusemund F, Albrich W, Burgi U, Maurer M, et al. Effectiveness of a procalcitonin algorithm to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections outside of study conditions: a post-study survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(3):269–77.
 23. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med*. 2011;171(15):1322–31.
 24. Schuetz P, Witz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD007498.
 25. Elke G, Bloos F, Wilson DC, Brunkhorst FM, Briegel J, Reinhart K. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis—a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Crit Care*. 2018;22(1):79.
 26. Temmesfeld-Wollbrück B, Hocke AC, Suttrop N, Hippensiel S. Adrenomedullin and endothelial barrier function. *Thromb Haemost*. 2007;98(5):944–51.
 27. Pittard AJ, Hawkins WJ, Webster NR. The role of the microcirculation in the multi-organ dysfunction syndrome. *Clin Intensive Care*. 1994;5(4):186–90.
 28. Xie Z, Chen WS, Yin Y, Chan EC, Terai K, Long LM, et al. Adrenomedullin surges are linked to acute episodes of the systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *J Leukoc Biol*. 2018;103(4):749–59.
 29. Vigue B, Leblanc PE, Mosti F, Pussard E, Foufa H, Rodrigues A, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), a marker of positive fluid balance in critically ill patients: results of the ENVOL study. *Crit Care*. 2016;20(1):363.
 30. Enguix-Armada A, Escobar-Conesa R, La Torre AG, De La Torre-Prados MV. Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients: c-reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(1):163–8.
 31. Fernando SM, Rochweir B, Reardon PM, Thavorn K, Seely AJE, Perry JJ, et al. Emergency department disposition decisions and associated mortality and costs in ICU patients with suspected infection. *Crit Care*. 2018;22(1):172.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Submit your manuscript to a SpringerOpen[®] journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► [springeropen.com](https://www.springeropen.com)

4.2.- Use of Biomarkers to Improve 28-Day Mortality Stratification in Patients with Sepsis and SOFA ≤ 6

Baldirà J, Ruiz-Rodríguez JC, Ruiz-Sanmartin A, Chiscano L, Cortes A, Sistac DÁ, Ferrer-Costa R, Comas I, Villena Y, Larrosa MN, González-López JJ, Ferrer R. Use of Biomarkers to Improve 28-Day Mortality Stratification in Patients with Sepsis and SOFA ≤ 6 .

Biomedicines. 2023 Jul 30;11(8):2149. doi: 10.3390/biomedicines11082149. PMID: 37626646; PMCID: PMC10452503.

Factor Impacte 2022: 4.7 Rank: Q2 Medicine



Article

Use of Biomarkers to Improve 28-Day Mortality Stratification in Patients with Sepsis and SOFA ≤ 6

Jaume Baldirà ^{1,2}, Juan Carlos Ruiz-Rodríguez ^{2,3,4,*}, Adolfo Ruiz-Sanmartín ^{3,4}, Luis Chiscano ^{2,3,4}, Alejandro Cortes ^{3,4}, Diego Ángeles Sistac ¹, Roser Ferrer-Costa ⁵, Inma Comas ⁵, Yolanda Villena ⁵, María Nieves Larrosa ^{6,7,8,9}, Juan José González-López ^{6,7,8,9} and Ricard Ferrer ^{2,3,4}

¹ Intensive Care Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08041 Barcelona, Spain; jbaldira@santpau.cat (J.B.); dangeles@santpau.cat (D.À.S.)

² Department de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Barcelona, Spain; ricard.ferrer@vallhebron.cat (R.F.)

³ Intensive Care Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Campus Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain; adolfo.ruiz@vallhebron.cat (A.R.-S.); alejocortes6@gmail.com (A.C.)

⁴ Shock, Organ Dysfunction and Resuscitation Research Group, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Campus Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain

⁵ Clinical Laboratories, Clinical Biochemistry Department, Vall d'Hebron University Hospital, 08035 Barcelona, Spain; roser.ferrer@vallhebron.cat (R.F.-C.); inma.comas@vallhebron.cat (I.C.); yolanda.villena@vallhebron.cat (Y.V.)

⁶ Microbiology Department, Vall d'Hebron University Hospital, 08035 Barcelona, Spain; nieves.larrosa@vallhebron.cat (M.N.L.); juanjo.gonzalez@vallhebron.cat (J.J.G.-L.)

⁷ Microbiology Research Group, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, 08035 Barcelona, Spain

⁸ Department of Genetics and Microbiology, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Spain

⁹ CIBER de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain

* Correspondence: juancarlos.ruiz@vallhebron.cat



Citation: Baldirà, J.; Ruiz-Rodríguez, J.C.; Ruiz-Sanmartín, A.; Chiscano, L.; Cortes, A.; Sistac, D.Á.; Ferrer-Costa, R.; Comas, I.; Villena, Y.; Larrosa, M.N.; et al. Use of Biomarkers to Improve 28-Day Mortality Stratification in Patients with Sepsis and SOFA ≤ 6 . *Biomedicines* **2023**, *11*, 2149. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082149>

Academic Editor: Francesco B. Blasi

Received: 29 June 2023

Revised: 17 July 2023

Accepted: 28 July 2023

Published: 30 July 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Early diagnosis and appropriate treatments are crucial to reducing mortality risk in septic patients. Low SOFA scores and current biomarkers may not adequately discern patients that could develop severe organ dysfunction or have an elevated mortality risk. The aim of this prospective observational study was to evaluate the predictive value of the biomarkers mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and lactate for 28-day mortality in patients with sepsis, and patients with a SOFA score ≤ 6 . 284 were included, with a 28-day all-cause mortality of 8.45% ($n = 24$). Non-survivors were older ($p = 0.003$), required mechanical ventilation ($p = 0.04$), were ventilated for longer ($p = 0.02$), and had higher APACHE II ($p = 0.015$) and SOFA ($p = 0.027$) scores. Lactate showed the highest predictive ability for all-cause 28-day mortality, with an area under the receiver-operating characteristic curve (AUROC) of 0.67 (0.55–0.79). The AUROC for all-cause 28-day mortality in patients with community-acquired infection was 0.69 (0.57–0.84) for SOFA and 0.70 (0.58–0.82) for MR-proADM. A 2.1 nmol/L cut-off point for this biomarker in this subgroup of patients discerned, with 100% sensibility, survivors from non-survivors at 28 days. In patients with community-acquired sepsis and initial SOFA score ≤ 6 , MR-proADM could help identify patients at risk of 28-day mortality.

Keywords: sepsis biomarkers; mortality; MR-proADM; SOFA score; lactate; molecular diagnosis

1. Introduction

Sepsis remains a critical public health issue [1] and is widely recognized as a leading cause of global mortality [2–4]. Therefore, early diagnosis and effective, appropriate treatments are crucial to reducing mortality risk [5].

Various definitions and scoring systems have been developed to aid in screening and quick diagnosis. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, a well-established

and widely used tool, objectively stratifies the risk of multi-organ failure by considering variables from six organ systems [6]. In 2016, the Third International Consensus Conference (Sepsis-3) for sepsis definition considered an increase of two or more in the SOFA score as diagnostic criteria, replacing the previously used SIRS criteria [2,7,8].

SOFA score has been shown to be associated with mortality [2,7,9], and in those with initial low SOFA values less than six, mortality is lower than 10% [10,11]. However, even with a reported low mortality risk in patients with a $\text{SOFA} \leq 6$, a subgroup of sepsis patients with a low SOFA score still experiences high mortality rates. It is crucial to identify this specific subgroup of patients with early sepsis and high mortality to initiate timely and appropriate treatment. Although score systems such as the qSOFA have been designed to screen for sepsis, they may lack the sensitivity required, which has led to the Surviving Sepsis Campaign 2021 guidelines recommending against using the qSOFA as a single-screening tool for sepsis [12]. Blood biomarkers may provide the extra information required to identify this subgroup of patients at high risk or those who are developing organ failure despite a low SOFA score. Hence, there is a need to identify biomarkers that may assist in mortality risk-stratification in patients with an initial low SOFA score. The combined use of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), procalcitonin (PCT), and other commonly used biomarkers, such as C-reactive protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6), and lactate, have been suggested in previous studies [5,7,13–16]. Nonetheless, MR-proADM has shown recent usefulness with better prognostic accuracy than CRP and APACHE [5], and it is also correlated with a 30-day mortality [7,17]. MR-proADM may also indicate risk for multiple organ failure in sepsis patients despite a low or moderate SOFA score [18], with its concentrations corresponding to endothelial permeability [19]. Moreover, its combination with PCT also improves the diagnosis of sepsis [20]. PCT and CRP have also been well-documented for their use in sepsis and in discriminating between infectious and non-infectious etiology. However, neither has shown strong evidence for mortality prediction [5].

Therefore, we hypothesized that the biomarkers mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and lactate can help identify 28-day mortality in patients with sepsis and SOFA score ≤ 6 .

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

The present study involved a prospective observational analysis. This is a single-center observational study of patients who met the criteria for the activation of the in-hospital sepsis code (ISC) [5,21], between April 2016 and July 2018. The study endpoint was 28-day all-cause mortality following enrollment.

2.2. Setting and Participants

Patients for whom the attending physician triggered the in-hospital sepsis code (ISC) at Hospital Universitari Vall d'Hebron in the emergency department (ED), hospital wards, and intensive care unit (ICU) with a diagnosis of sepsis or septic shock and initial SOFA score ≤ 6 were enrolled consecutively from April 2016 to July 2018.

The inclusion criteria were as follows: adult patients ≥ 18 years of age presenting with either a suspected or documented infection and met at least one of the two sets of variables of the Vall d'Hebron University Hospital in-hospital sepsis code (ISC) [5,21]. The ISC variables include (1) an acute alteration in the level of consciousness not explained by other clinical conditions, (2) hyperthermia (axillary temperature $> 38.3^\circ\text{C}$), hypothermia (axillary temperature $< 36.0^\circ\text{C}$) and/or tachycardia (> 110 beats per minute), tachypnea (> 30 breaths per minute), or low oxygen saturation ($\text{SpO}_2 < 90\%$), as well as arterial hypotension (systolic arterial pressure < 90 mmHg, mean arterial pressure < 65 mmHg, or a decrease of > 40 mmHg of baseline systolic arterial pressure).

Patients younger than 18 years, patients who were pregnant, or patients for who no blood sample could be obtained were excluded. Patients were admitted to the ICU or a relevant ward according to clinical criteria.

2.3. Variables and Data Sources

Following the activation of the sepsis code, relevant data, including patient comorbidities, demographics, site of admission (ED vs. ward), and the classification of sepsis as nosocomial or community-acquired, were prospectively collected in the database. Triage data, laboratory results, microbiology tests, and final clinical diagnosis were also recorded.

The SOFA and APACHE II scores were calculated retrospectively upon enrollment.

Sepsis code activation also triggered the collection of blood samples, which were stored in the Sepsis Bank of Vall d'Hebron University Hospital Biobank until analysis. The samples used in this project were provided by the Sepsis Bank of Vall d'Hebron University Hospital Biobank and complied with appropriate ethics approval. Routine biomarker measurements tests included PCT (chemiluminescent immunoassay (CLIA)), CRP (immune turbidimetric test), and L-lactate (enzymatic color test). MR-proADM was analyzed retrospectively. MR-proADM was tested by blood sampling from the central catheter, and samples were stored at -80°C . Samples were batch tested using TRACE technology (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission, KRYPTOR[®] platform, Thermo Fisher, Hennigsdorf, Germany). MR-proADM results were unavailable to the corresponding physician throughout patient enrollment and hospitalization.

2.4. Statistical Methods

To test our hypothesis, we estimated, using the Cochran formula, that an optimal sample of patients would be 300. During the study period, the in-hospital sepsis code was activated in 1117 patients. A total of 567 patients were excluded for presenting a SOFA score > 6 . Of the remaining 550 patients, 284 were included in our final sample (Figure 1).

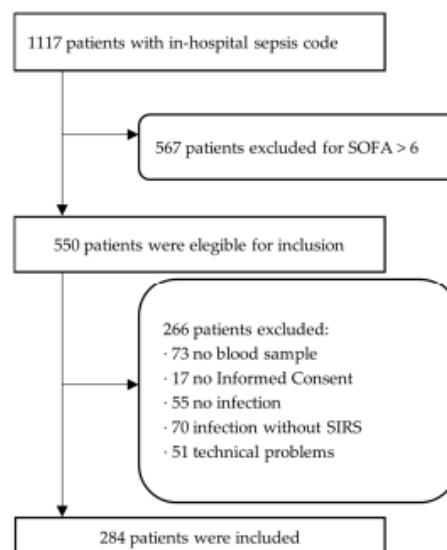


Figure 1. Flow chart of patients included in the present study.

Descriptive data for continuous variables were displayed using mean and standard deviation; for discrete variables, median and the first to third quartile intervals were used, and categorical variables are represented in frequency and percentages. Variables were compared between surviving and non-surviving patients at 28 days following sepsis code activation. Differences were assessed using the chi-square test for categorical variables, Student's *t*-test, and the Mann-Whitney U test for all other continuous and discrete variables.

The area under the receiver operating characteristic (AUROC) curves were used to evaluate each biomarker's predictive ability and to identify the biomarker or clinical score with the greatest predictive value for the study endpoint. An AUROC of 0.5 was considered non-predictive, and 1.0 was considered a perfect predictive ability. An AUROC of 0.70 to 0.80 was considered acceptable [19].

The predictive performance of each indicator for mortality was assessed using univariate and multivariate logistic regression models. In addition, each indicator was also assessed for the following subgroups: 28-day mortality vs. 90-day mortality, nosocomial vs. community infection, medical vs. surgical patient, and ward v. ICU admission. Results are presented as odds ratio (OR) for mortality prediction with the corresponding 95% confidence intervals.

Kaplan–Meier survival analyses were performed, and Log-rank test results were included when analyzing MR-proADM usefulness to detect differences in survivability according to both AUROC results in this study and cut-off points previously reported in the pertaining literature. Finally, since we hypothesized that patients with a SOFA score ≤ 6 would have a particular biomarker profile, we conducted Pearson's correlations to measure associations between MR-proADM, Lactate, PCT, and other clinical variables of interest. All reported *p*-values were two-sided and set with significance levels at <0.05 . Statistical analysis was performed with both SPSS version 18.0 (IBM) and Stata version 12.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

3. Results

3.1. Participant Characteristics

A total of 284 patients were identified that met the inclusion criteria, with a 28-day all-cause mortality of 8.4% ($N = 24$). Of the 284 patients included, 184 (64.8%) patients had a diagnosis of sepsis, and 100 (35.2%) had septic shock. Patients had a mean age of 63 years, female patients accounted for 37.7%, and most cases were identified in the emergency department (48.6%). Positive blood cultures were obtained in 38.2% ($n = 108$) with predominantly Gram-negative bacteria growth (63.1%, $n = 70$). ISC was activated in 56 (19.7%) patients already admitted into the ICU. Of the remaining 228 patients, 62 (27.2%) were admitted into the ICU from the emergency department or another hospital ward. The median of the length of stay in the ICU was 4 days (2–8), and the median of the length of stay in the hospital was 13 (6–30) (Table 1).

3.2. Biomarker Predictive Ability in Patients with Sepsis and a SOFA Score ≤ 6

Lactate showed the highest predictive ability for all-cause 28-day mortality with an AUROC of 0.67 (0.55–0.79). In contrast, the AUROC for MR-proADM was low, with an AUROC of 0.57 (0.45–0.69). Parallely, the AUROC for CRP was 0.49 (0.36–0.62), and for PCT, it was 0.47 (0.35–0.59) (Table 2, Figures 2 and 3).

Both the univariate and multivariate logistic regression analyses of mortality at 28 days by each and all biomarkers were not statistically significant; however, the SOFA score had a significant OR (95% CI) of 1.43 for the same endpoint (Table 2).

When considering 90-day all-cause mortality, the AUROC for all biomarkers showed similar AUROCs to those established for 28-day mortality. In the same manner, univariate and multivariate ORs of all biomarkers and SOFA scores were not statistically significant (Table 2).

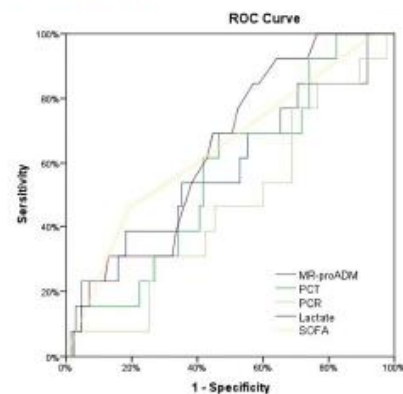
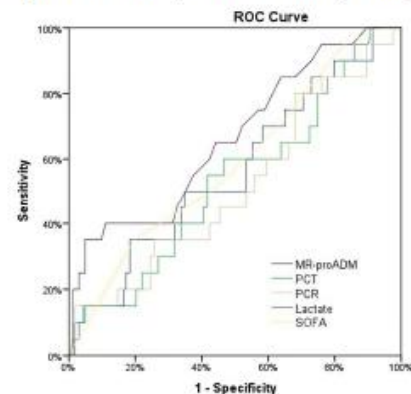
Table 1. Clinical patient characteristics upon activation of the sepsis code with respect to the total infected patient population and subsequent 28-day mortality.

	Patient Population (N = 284)	Survivors (n = 260)	Non-Survivors (n = 24)	p-Value
Age (years) (mean, S.D.)	63 (16)	62 (16)	70 (9)	0.001
Female gender (N, %)	107 (37.7)	100 (38.5)	7 (29.2)	0.36
Definition of sepsis				
Severe sepsis (N, %)	184 (64.8)	170 (65.4)	14 (58.3)	0.489
Septic shock (N, %)	100 (35.2)	90 (34.6)	10 (41.7)	0.489
Location of sepsis code activation				
Emergency department (N, %)	138 (48.6)	127 (48.8)	11 (45.8)	0.793
Ward (N, %)	90 (31.7)	83 (31.9)	7 (29.2)	0.781
ICU (N, %)	56 (19.7)	50 (19.2)	6 (25)	0.497
Surgical admissions (N, %)	104 (36.6)	95 (36.5)	9 (37.5)	0.925
Medical admissions (N, %)	180 (63.4)	165 (63.5)	15 (62.5)	0.925
ICU length of stay (days) (median, IQR)	4 [2–9]	3 [2–8]	11 [5–15]	0.125
Hospital length of stay (days) (median, IQR)	13 [6–30]	14 [7–32]	7 [3–17]	0.016
Life-supporting and intensive care therapies				
Vasopressors (N, %)	100 (35.2)	90 (34.6)	10 (41.7)	0.489
Renal replacement therapy (N, %)	11 (8.5)	9 (7.5)	2 (20)	0.172
Mechanical ventilation (N, %)	51 (18)	43 (16.5)	8 (33.3)	0.04
Mechanical ventilation duration (days) (median, IQR)	5 [3–12]	4 [2–8]	12 [7–16]	0.02
High-flow nasal cannula use (N, %)	41 (31.5)	35 (29.2)	6 (60)	0.044
Pre-existing comorbidities				
Cardiopathy (N, %)	71 (25)	65 (25)	6 (25)	1.00
Chronic kidney disease (N, %)	50 (17.6)	47 (18.1)	3 (12.5)	0.492
COPD (N, %)	49 (17.3)	45 (17.3)	4 (16.7)	0.937
Immunosuppression (N, %)	129 (45.4)	112 (43.1)	17 (70.8)	0.009
Liver cirrhosis (N, %)	12 (4.2)	9 (3.5)	3 (12.5)	0.035
Microbiology				
Positive blood culture (N, %)	108 (38.2)	99 (38.2)	9 (37.5)	0.622
Gram-positive (N, %)	39 (35.1)	34 (33.3)	5 (55.6)	0.291
Gram-negative (N, %)	70 (63.1)	66 (64.7)	4 (44.4)	0.343
Fungal (N, %)	2 (1.8)	2 (2)	0 (0)	0.666
Origin of infection				
Abdominal (N, %)	76 (26.8)	72 (27.7)	4 (16.7)	0.243
Bacteria-primary (N, %)	11 (3.9)	10 (3.8)	1 (4.2)	0.938
Catheter-related (N, %)	11 (3.9)	10 (3.8)	1 (4.2)	0.938
Central nervous system (N, %)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0)	0.761
Respiratory (N, %)	68 (23.9)	57 (21.9)	11 (45.8)	0.009
Soft-tissue (N, %)	18 (6.3)	16 (6.2)	2 (8.3)	0.675
Urinary (N, %)	84 (29.6)	79 (30.4)	5 (20.8)	0.327
Unknown (N, %)	8 (2.8)	8 (3.1)	0 (0)	0.383
Other (N, %)	7 (2.5)	7 (2.7)	0 (0)	0.416
Source control				
Debridement of infectious foci (N, %)	15 (5.4)	14 (5.5)	1 (4.3)	0.799
Drainage (N, %)	40 (14.4)	38 (14.9)	2 (8.7)	0.397
Surgery (N, %)	35 (12.6)	33 (12.9)	2 (8.7)	0.534
Biomarker and severity scores				
Leucocytes (x10E9/L) (mean, SD)	13.82 (8.88)	13.79 (8.88)	14.09 (9.46)	0.438
Platelets (x10E9/L) (mean, SD)	235 (148)	236 (146)	228 (166)	0.600
MR-proADM (nmol/L) (median, IQR)	2.48 [1.46–4.38]	2.43 [1.45–4.2]	2.85 [1.8–4.98]	0.236
PCT (ng/mL) (median, IQR)	3.09 [0.7–16.1]	3.10 [0.7–17.5]	3.51 [0.7–8.8]	0.665
Lactate (mmol/L) (mean, SD)	2.75 (2.09)	2.70 (2.10)	3.48 (1.84)	0.147
CRP (mg/dL) (mean, SD)	56.43 (288.39)	46.18 (258.14)	156.57 (494)	0.312
SOFA (points) (median, IQR)	4 [3–6]	4 [3–6]	5 [4–6]	0.027
APACHE II (points) (mean, SD)	19.71 (8.29)	19.10 (8.11)	26.50 (7.61)	0.015

Table 2. Area under the ROC for the prediction of mortality at 28 days and 90 days.

	Biomarker or Clinical Score	Patients (N)	AUROC	Analyses	
				Univariate	Multivariate
M28d	MR-proADM	284	0.57 [0.45–0.69]	1.08 [0.94–1.24]	1.13 [0.82–1.56]
	PCT	274	0.47 [0.35–0.59]	0.99 [0.98–1.01]	0.99 [0.97–1.02]
	CRP	237	0.49 [0.36–0.62]	1.00 [0.99–1.01]	1.01 [0.98–1.04]
	Lactate	229	0.67 [0.55–0.79]	1.13 [0.95–1.34]	0.85 [0.49–1.49]
	SOFA	284	0.63 [0.52–0.73]	1.43 [1.03–1.97]	1.63 [0.69–3.84]
M90d	MR-proADM	284	0.59 [0.49–0.68]	1.08 [0.96–1.21]	0.93 [0.72–1.20]
	PCT	274	0.44 [0.34–0.54]	1.00 [0.99–1.00]	0.99 [0.97–1.01]
	CRP	237	0.54 [0.43–0.65]	1.00 [0.99–1.01]	1.00 [0.98–1.03]
	Lactate	229	0.66 [0.55–0.77]	1.25 [1.07–1.46]	1.50 [0.90–2.50]
	SOFA	284	0.62 [0.54–0.71]	1.40 [1.08–1.81]	1.31 [0.70–2.43]

Abbreviations: AUROC, area under the ROC; CI, confidence interval; OR, odds ratio; IQR, interquartile range; M28d, 28-day mortality; M90d, 90-day mortality. Multivariate analyses show the OR for predictive ability of every biomarker when combined between themselves and the inclusion of other variables: age, SOFA, APACHE II, and nosocomial infection.

**Figure 2.** ROC for the prediction of mortality at 28 days.**Figure 3.** ROC for the prediction of mortality at 90 days.

The predictive ability of each biomarker for 28-day mortality was assessed individually for either community-acquired or hospital-acquired infections. In patients with community-acquired infection, the best predictive AUROCs corresponded to MR-proADM (0.70 [0.58–0.82]) and SOFA score (0.69 [0.54–0.84]). In contrast, for hospital-acquired infection, only lactate showed a similarly high AUROC (0.70 [0.57–0.87]). Nonetheless, univariate and multivariate ORs of all biomarkers and SOFA score were not statistically significant (Table 3).

Table 3. AUROCs and ORs for 28-day mortality in hospital-acquired vs. community-acquired infections.

	Biomarker or Clinical Score	Patients (N)	AUROC	Analyses	
				Univariate	Multivariate
Community	MR-proADM	176	0.70 [0.58–0.82]	1.11 [0.91–1.35]	2.11 [0.7–6.39]
	PCT	168	0.41 [0.30–0.52]	0.92 [0.82–1.04]	0.93 [0.79–1.11]
	CRP	147	0.55 [0.32–0.78]	1.01 [1.00–1.03]	1.01 [0.83–1.25]
	Lactate	142	0.65 [0.48–0.82]	1.09 [0.75–1.56]	1.31 [0.85–20.20]
	SOFA	176	0.69 [0.54–0.84]	1.80 [0.98–3.30]	–
Hospital	MR-proADM	108	0.48 [0.30–0.66]	1.07 [0.88–1.30]	1.00 [0.69–1.46]
	PCT	106	0.53 [0.35–0.71]	1.00 [0.99–1.00]	1.01 [0.96–1.06]
	CRP	87	0.49 [0.32–0.66]	0.99 [0.98–1.01]	1.00 [0.95–1.04]
	Lactate	93	0.70 [0.54–0.86]	1.14 [0.93–1.38]	0.86 [0.44–1.65]
	SOFA	108	0.57 [0.43–0.71]	1.23 [0.85–1.77]	1.18 [0.54–2.59]

Abbreviations: AUROC, area under the ROC; CI, confidence interval; OR, odds ratio; IQR, interquartile range; M28d, 28-day-mortality; M90d, 90-day mortality. Multivariate analyses show the OR for the predictive ability of every biomarker when combined between themselves and the inclusion of SOFA and APACHE II scores.

3.3. Inter-Biomarker Associations and 28-Day Survival Analysis in Patients with Sepsis and a SOFA Score ≤ 6

We found positive and significant correlations between MR-proADM, lactate, and PCT (Figure 4). Interestingly, from this secondary analysis, we also found a positive correlation between MR-proADM and age ($r = 0.12$, $p < 0.05$). Additionally, renal SOFA score was calculated, and we found a positive significant correlation with MR-proADM ($r = 0.43$, $p < 0.0001$).

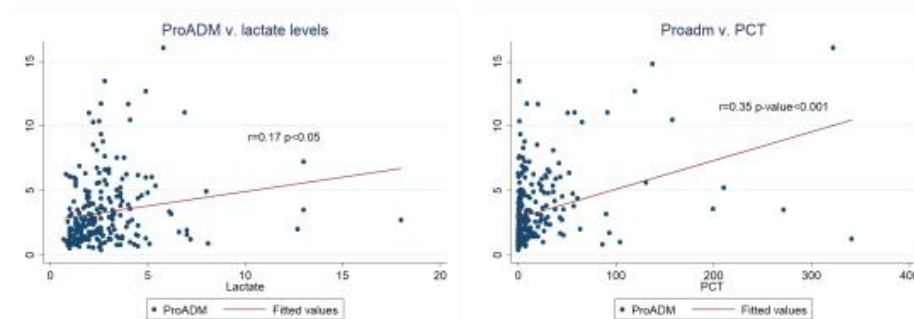


Figure 4. Correlation between MR-proADM and lactate and MR-proADM and PCT.

Additionally, according to our best predictive AUROC, we established that an MR-proADM cut-off point of 2.1 nmol/L classified, with 100% sensitivity, all non-survivors in patients with community-acquired infection. We generated a survival analysis for 28 days for this subgroup of patients using the 2.1 nmol/L MR-proADM cut-off. A Log-rank

test of the Kaplan–Meier survival curves found significant statistical differences between survivors and non-survivors (Figure 5).

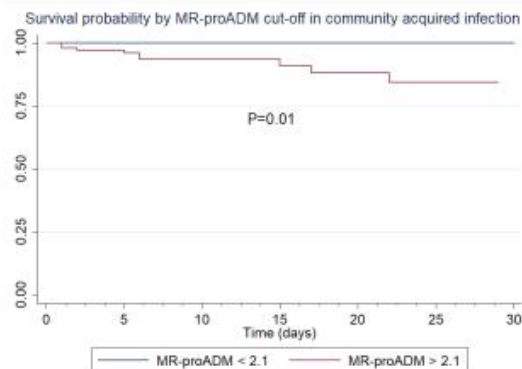


Figure 5. Kaplan–Meier survival curves by MR-proADM in community-acquired infection.

4. Discussion

The present study analyzed the predictive ability of various biomarkers for 28-day all-cause mortality in sepsis patients with a SOFA score ≤ 6 . The overall mortality rate observed in this study was 8.45%, aligning with the mortality rates reported in the existing literature on this particular subject [11].

MR-proADM showed an acceptable AUROC for 28-day mortality prediction in sepsis patients with community-acquired infection. In contrast, lactate showed the highest predictive ability in sepsis patients with hospital-acquired infection. Other biomarkers showed low predictive ability in sepsis patients with a SOFA ≤ 6 .

Scoring systems and clinical and laboratory variables as tools to aid in early diagnosis and to determine severity are well-established, and many biomarkers have been extensively studied and implemented in ICUs and emergency departments [5,23–28]. The SOFA score is widely applied and provides a screening score that indicates the risk of a poor outcome [29]. However, this score is not without inherent limitations and may not always be easy to apply [30–32]. Moreover, despite the low mortality risk in sepsis patients presenting with a SOFA < 6 [10], a subgroup of patients still appears to have a high mortality rate. Identifying this subgroup of patients may allow for the early initiation of appropriate treatment strategies, avoiding over- or under-treatment and reducing mortality [33]. Interestingly in the present study, even in patients with a SOFA ≤ 6 , SOFA remained the best individual predictor of survival. Thus, even in the lower SOFA range, organic dysfunction still discriminated severity better than the inflammatory response or hypoperfusion measured by biomarkers. Nonetheless, recent studies have indicated the potential of novel biomarkers such as MR-proADM and PCT [5,34].

MR-proADM has been proposed as a potentially useful early marker in critically ill patients, as its concentrations correspond to microcirculatory and endothelial damage in the early stages of organ dysfunction [35–38]. Hence, it is considered an indicator of early microcirculatory damage in patients with a low SOFA score. Previous studies support this consideration, showing that MR-proADM may be elevated in those sepsis patients likely to develop multiple organ failure even with a low or moderate SOFA score [17]. Our results are in line with these affirmations, as inflammatory biomarkers are correlated with each other even with low SOFA scores.

Other authors have reported that MR-proADM indicates the development of organ failure 24 h in advance [39]. Furthermore, even with a SOFA score that does not fulfill the

criteria for sepsis, an elevated MR-proADM identifies septic patients, allowing for early treatment initiation [7]. Parallely, in this study, elevated MR-proADM levels correlated with age increase, a finding that has not been thoroughly investigated and that may lead to age-dependent cut-off points, increasing the diagnostic accuracy of this inflammatory biomarker. MR-proADM has also shown good predictability in identifying patients that would require ICU admission and had good accuracy in identifying 28-day and 90-day mortality [5].

The current study results are in line with previous studies and provide further supportive evidence for the consideration of its use as part of a panel of early biomarkers in sepsis patients. These results support those found by Elke et al. [17] and Andaluz-Ojeda et al. [40], with MR-proADM showing a reasonable AUROC for 28-day mortality in patients with a SOFA ≤ 6 . Although the study by Andaluz-Ojeda et al. reported a higher AUROC for 28-day mortality for MR-proADM, their study only included ICU patients. In contrast, the present study included all hospital patients that activated the sepsis code regardless of their ward.

Moreover, in our study, a MR-proADM cut-off point of 2.1 nmol/L had 100% sensibility to discern non-survivors at 28 days for patients with community-acquired infection, making MR-proADM a potentially useful screening biomarker for severity in out-of-hospital sepsis.

Our results align with those of Spoto et al. [7,20], who regarded MR-proADM as crucial for early sepsis diagnosis in those with a negative SOFA score. Hence, these studies, along with the results of this study, point to the potential of MR-proADM to guide clinical decisions and stratify risk, including in those with less-severe disease or early sepsis.

Biomarkers may vary based on whether the infection is nosocomial or has its origin in the community. In particular, hospital-acquired sepsis patients were originally admitted for another cause that can affect these biomarkers—for example, major surgery, or other major illness—and may confound the results. In contrast, in community-acquired sepsis patients, any changes in biomarker values are most likely to represent only the effect of sepsis. Along these lines, the present study showed that MR-proADM might be more useful to predict mortality in community-acquired infections, while lactate may be better to forecast mortality for hospital-acquired infections.

Limitations

The results of this study should be interpreted considering some limitations. First, the relatively low number of enrolled patients in a single center may have resulted in many subgroups being underpowered. Further, larger studies are needed to build on this study and determine the usefulness of the biomarkers studied. Second, the present study also reflected real clinical practice, and we cannot ensure that during the study period the in-hospital sepsis code was activated in all patients with sepsis. Nevertheless, our results are consistent with those previously discussed in the literature [16,40], despite the patient population enrolled in this study being preselected based on fulfilling a particular hospital sepsis criterion. Hence, this study provides additional supportive data for these biomarkers and their use at different hospital settings and varying levels of illness.

5. Conclusions

The findings of the present study suggest that, in patients with sepsis acquired in the community and an initial SOFA score ≤ 6 , MR-proADM could help identify patients at risk of 28-day mortality. In those with hospital-acquired infection, lactate provided better predictive ability for 28-day mortality. Therefore, the initial measurement of these biomarkers could aid in implementing early treatment strategies based on risk stratification after activation of a hospital sepsis code in patients with a SOFA ≤ 6 and sepsis or septic shock.

Author Contributions: J.B., J.C.R.-R. and R.F. conceived and designed the study. J.B. was the primary author and editor of the manuscript and the lead clinical investigator. All authors contributed to the enrollment of patients and sample collection. All authors critically reviewed and approved the final manuscript. R.F. and J.C.R.-R. take responsibility for the paper as a whole. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by a restricted grant from Thermo Fisher (Hennigsdorf, Germany), consisting of free-of-charge kits. However, the funding organization had no role in the collection, management, analysis, or interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; or decision to submit the manuscript for publication.

Institutional Review Board Statement: The study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Vall d'Hebron University Hospital (PR(AG)333/2016, PR(AG)336/2016, PR(AG)11/2016) without the need for informed consent and in agreement with the Declaration of Helsinki and its later amendments.

Informed Consent Statement: Informed consent was signed by the patient or representatives for the collection and use of blood samples in the sepsis bank for research purposes (as per PR(AG)336/2016).

Data Availability Statement: The datasets used and/or analyzed during the present study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Acknowledgments: The authors are grateful to the Vall d'Hebron University Hospital staff for their continued vigilance in identifying patients presenting with infections and for enrolling patients in this study. The authors want to thank all patients with sepsis for donating their blood, making them able to create the sepsis biobank. The authors wish to thank David Suárez for providing statistical advice and also Ingrid de Ruiter, MBChB, Ph.D., for editorial support in the preparation of the draft of this manuscript.

Conflicts of Interest: All authors have provided information on potential conflicts of interest directly or indirectly related to the work submitted in the journal's disclosure forms. RF received fees for participating in an advisory board of Thermo Fisher.

References

1. Yébenes, J.C.; SOCMIC (Catalonian Critical Care Society) Sepsis Working Group; Ruiz-Rodriguez, J.C.; Ferrer, R.; Clèries, M.; Bosch, A.; Lorenzo, C.; Rodriguez, A.; Nuvials, X.; Martin-Loeches, I.; et al. Epidemiology of sepsis in Catalonia: Analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann. Intensiv. Care* **2017**, *7*, 19. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Singer, M.; Deutschman, C.S.; Seymour, C.W.; Shankar-Hari, M.; Annane, D.; Bauer, M.; Bellomo, R.; Bernard, G.R.; Chiche, J.-D.; Coopersmith, C.M.; et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **2016**, *315*, 801–810. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Vincent, J.L.; Marshall, J.C.; Namendys-Silva, S.A.; François, B.; Martin-Loeches, I.; Lipman, J.; Reinhart, K.; Antonelli, M.; Pickkers, P.; Njimi, H.; et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: The intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir. Med.* **2014**, *2*, 380–386. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Fleischmann, C.; Scherag, A.; Adhikari, N.K.; Hartog, C.S.; Tsaganos, T.; Schlattmann, P.; Angus, D.C.; Reinhart, K.; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2016**, *193*, 259–272. [\[CrossRef\]](#)
5. Baldirà, J.; Ruiz-Rodriguez, J.C.; Wilson, D.C.; Ruiz-Sanmartin, A.; Cortes, A.; Chiscano, L.; Ferrer-Costa, R.; Comas, I.; Larrosa, N.; Fàbrega, A.; et al. Biomarkers and clinical scores to aid the identification of disease severity and intensive care requirement following activation of an in-hospital sepsis code. *Ann. Intensiv. Care* **2020**, *10*, 7. [\[CrossRef\]](#)
6. Jones, A.E.; Trzeciak, S.; Kline, J.A. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit. Care Med.* **2009**, *37*, 1649–1654. [\[CrossRef\]](#)
7. Spoto, S.; Nobile, E.; Carnà, E.P.R.; Fogolari, M.; Caputo, D.; De Florio, L.; Valeriani, E.; Benvenuto, D.; Costantino, S.; Ciccozzi, M.; et al. Best diagnostic accuracy of sepsis combining SIRS criteria or qSOFA score with Procalcitonin and Mid-Regional pro-Adrenomedullin outside ICU. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 16605. [\[CrossRef\]](#)
8. Martínez, M.L.; Ruiz-Rodriguez, J.C.; Ferrer, R. Improving knowledge about sepsis 3 definition in critically ill patients: New insights. *J. Emerg. Crit. Care Med.* **2018**, *2*, 39. [\[CrossRef\]](#)
9. Sprung, C.L.; Schein, R.M.H.; Balk, R.A. The new sepsis consensus definitions: The good, the bad and the ugly. *Intensiv. Care Med.* **2016**, *42*, 2024–2026. [\[CrossRef\]](#)

10. Vincent, J.L.; de Mendonca, A.; Cantraine, F.; Moreno, R.; Takala, J.; Suter, P.M.; Sprung, C.L.; Colardyn, F.; Blecher, S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit. Care Med.* **1998**, *26*, 1793–1800. [\[CrossRef\]](#)
11. Ferreira, F.L.; Bota, D.P.; Bross, A.; Mélot, C.; Vincent, J.L. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* **2001**, *286*, 1754–1758. [\[CrossRef\]](#)
12. Evans, L.; Rhodes, A.; Alhazzani, W.; Antonelli, M.; Coopersmith, C.M.; French, C.; Machado, F.R.; McIntyre, L.; Ostermann, M.; Prescott, H.C.; et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit. Care Med.* **2021**, *49*, e1063–e1143. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Angeletti, S.; Spoto, S.; Fogolari, M.; Cortigiani, M.; Fioravanti, M.; De Florio, L.; Curcio, B.; Cavalieri, D.; Costantino, S.; Dicuonzo, G. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections. *Apmis* **2015**, *123*, 740–748. [\[CrossRef\]](#)
14. Angeletti, S.; Dicuonzo, G.; Fioravanti, M.; De Cesaris, M.; Fogolari, M.; Presti, A.L.; Ciccozzi, M.; De Florio, L. Procalcitonin, MR-Proadrenomedullin, and Cytokines Measurement in Sepsis Diagnosis: Advantages from Test Combination. *Dis. Markers* **2015**, *2015*, 951532. [\[CrossRef\]](#)
15. Angeletti, S.; Ciccozzi, M.; Fogolari, M.; Spoto, S.; Presti, A.L.; Costantino, S.; Dicuonzo, G. Procalcitonin and MR-proAdrenomedullin combined score in the diagnosis and prognosis of systemic and localized bacterial infections. *J. Infect.* **2016**, *72*, 395–398. [\[CrossRef\]](#)
16. Valenzuela-Sánchez, F.; Valenzuela-Méndez, B.; Rodríguez-Gutiérrez, J.F.; Estella-García, Á.; González-García, M.Á. New role of biomarkers: Mid-regional pro-adrenomedullin, the biomarker of organ failure. *Ann. Transl. Med.* **2016**, *4*, 329. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Kim, H.; Hur, M.; Struck, J.; Bergmann, A.; Di Somma, S. Circulating Biologically Active Adrenomedullin Predicts Organ Failure and Mortality in Sepsis. *Ann. Lab. Med.* **2019**, *39*, 454–463. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Elke, G.; Bloos, F.; Wilson, D.C.; Meybohm, P.; SepNet Critical Care Trials Group. Identification of developing multiple organ failure in sepsis patients with low or moderate SOFA scores. *Crit. Care* **2018**, *22*, 147. [\[CrossRef\]](#)
19. Harbarth, S.; Bergmann, A.; Müller, B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: An observational study. *Crit. Care* **2005**, *9*, R816–R824.
20. Spoto, S.; Fogolari, M.; De Florio, L.; Minieri, M.; Vicino, G.; Legramante, J.; Lia, M.S.; Terrinoni, A.; Caputo, D.; Costantino, S.; et al. Procalcitonin and MR-proAdrenomedullin combination in the etiological diagnosis and prognosis of sepsis and septic shock. *Microb. Pathog.* **2019**, *137*, 103763. [\[CrossRef\]](#)
21. Ferrer, R.; Ruiz-Rodríguez, J.C.; Larrosa, N.; Llaneras, J.; Molas, E.; González-López, J.J. Sepsis code implementation at Vall d'Hebron University Hospital: Rapid diagnostics key to success. *ICU Manag. Pract.* **2017**, *17*, 214–215.
22. Li, F.; He, H. Assessing the Accuracy of Diagnostic Tests. *Shanghai Arch Psychiatry* **2018**, *30*, 207–212. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Schuetz, P.; Albrich, W.; Christ-Crain, M.; Chastre, J.; Mueller, B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* **2010**, *8*, 575–587. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Schuetz, P.; Aujesky, D.; Müller, C.; Müller, B. Biomarker-guided personalised emergency medicine for all—Hope for another hype? *Swiss Med. Wkly.* **2015**, *145*, w14079. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Schuetz, P.; Christ-Crain, M.; Thomann, R.; Falconnier, C.; Wolbers, M.; Widmer, I.; Neidert, S.; Fricker, T.; Blum, C.; Schild, U.; et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs. standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: The ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* **2009**, *302*, 1059–1066. [\[CrossRef\]](#)
26. Schuetz, P.; Batschwaroff, M.; Dusemund, F.; Albrich, W.; Bürgi, U.; Maurer, M.; Brutsche, M.; Huber, A.R.; Müller, B. Effectiveness of a procalcitonin algorithm to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections outside of study conditions: A post-study survey. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2010**, *29*, 269–277. [\[CrossRef\]](#)
27. Schuetz, P.; Chiappa, V.; Briel, M.; Greenwald, J.L. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: A systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch. Intern. Med.* **2011**, *171*, 1322–1331. [\[CrossRef\]](#)
28. Schuetz, P.; Wirz, Y.; Sager, R.; Christ-Crain, M.; Stolz, D.; Tamm, M.; Bouadma, L.; E Luyt, C.; Wolff, M.; Chastre, J.; et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, *10*, CD007498. [\[CrossRef\]](#)
29. Singer, A.J.; Ng, J.; Thode, H.C., Jr.; Spiegel, R.; Weingart, S. Quick SOFA Scores Predict Mortality in Adult Emergency Department Patients with and without Suspected Infection. *Ann. Emerg. Med.* **2017**, *69*, 475–479. [\[CrossRef\]](#)
30. Simpson, S.Q. New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. *Chest* **2016**, *149*, 1117–1118. [\[CrossRef\]](#)
31. Simpson, S.Q. SIRS in the Time of Sepsis-3. *Chest* **2018**, *153*, 34–38. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Simpson, S.Q. Diagnosing sepsis: A step forward, and possibly a step back. *Ann. Transl. Med.* **2017**, *5*, 55. [\[CrossRef\]](#)
33. van der Does, Y.; Limper, M.; Jie, K.E.; Schuit, S.C.E.; Jansen, H.; Pernot, N.; van Rosmalen, J.; Poley, M.J.; Ramakers, C.; Patka, P.; et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in patients with fever in a general emergency department population: A multicentre non-inferiority randomized clinical trial (HiTEMP study). *Clin. Microbiol. Infect.* **2018**, *24*, 1282–1289. [\[PubMed\]](#)
34. Saeed, K.; del Castillo, J.G.; Backous, C.; Drevet, S.; Ferrer, R.; Gavazzi, G.; Gluck, E.; Jensen, J.-U.; Kanizsai, P.; Ruiz-Rodríguez, J.C.; et al. Hot topics on procalcitonin use in clinical practice, can it help antibiotic stewardship? *Int. J. Antimicrob. Agents* **2019**, *54*, 686–696. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

35. Temmesfeld-Wollbrück, B.; Hocke, A.C.; Suttorp, N.; Hippenstiel, S. Adrenomedullin and endothelial barrier function. *Thromb. Haemost.* **2007**, *98*, 944–951. [\[CrossRef\]](#)
36. Pittard, A.J.; Hawkins, W.J.; Webster, N.R. The role of the microcirculation in the multi-organ dysfunction syndrome. *Clin. Intensiv. Care* **1994**, *5*, 186–190.
37. Xie, Z.; Chen, W.S.; Yin, Y.; Chan, E.C.; Terai, K.; Long, L.M.; Myers, T.G.; Dudek, A.Z.; Druey, K.M. Adrenomedullin surges are linked to acute episodes of the systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *J. Leukoc. Biol.* **2018**, *103*, 749–759. [\[CrossRef\]](#)
38. Vigué, B.; Leblanc, P.E.; Moati, F.; Pussard, E.; Foufa, H.; Rodrigues, A.; Figueiredo, S.; Harrois, A.; Mazoit, J.-X.; Rafi, H.; et al. Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), a marker of positive fluid balance in critically ill patients: Results of the ENVOL study. *Crit. Care* **2016**, *20*, 363. [\[CrossRef\]](#)
39. Viaggi, B.; Poole, D.; Tujjar, O.; Marchiani, S.; Ognibene, A.; Finazzi, S. Mid regional pro-adrenomedullin for the prediction of organ failure in infection. Results from a single centre study. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0201491. [\[CrossRef\]](#)
40. Andaluz-Ojeda, D.; Nguyen, H.B.; Meunier-Beillard, N.; Cicuéndez, R.; Quenot, J.-P.; Calvo, D.; Dargent, A.; Zarca, E.; Andrés, C.; Nogales, L.; et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Ann. Intensiv. Care* **2017**, *7*, 15.

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

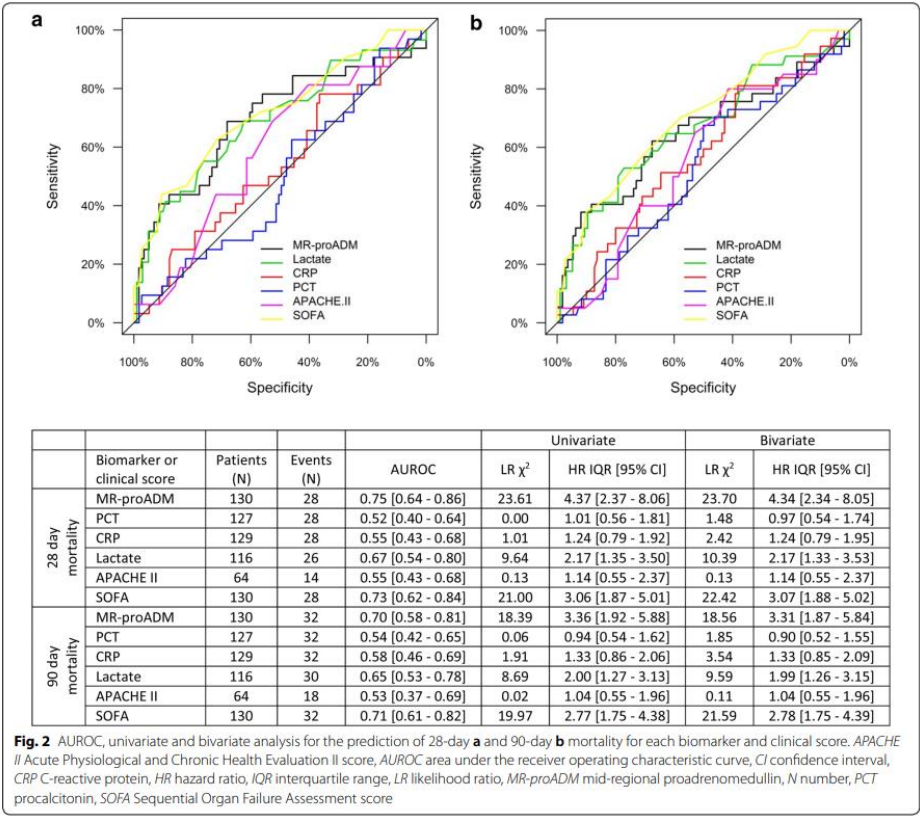
5.- RESUM GLOBAL DELS RESULTATS

La realització i finalització d'aquest projecte d'investigació ens ha permès avaluar quatre biomarcadors, la MR-proADM, la PCT, la PCR i el lactat; i dues escales de gravetat clínica, el SOFA score i l'APACHE II, en varis escenaris diferents.

Analitzant la predicció de mortalitat a 28 i 90 dies, la MR-proADM, lactat i l'escala SOFA van ser significativament més alts en pacients que no van sobreviure. D'aquests 3, la MR-proADM és la que millor va predir la mortalitat a 28 dies, amb un cut-off de 4,28 nmol/L (sensibilitat i especificitat: 0,76 i 0,65). L'addició de PCT a MR-proADM va millorar el rendiment predictiu amb una HR de 7,5 (3,7–15,2) per a mortalitat a 28 dies.

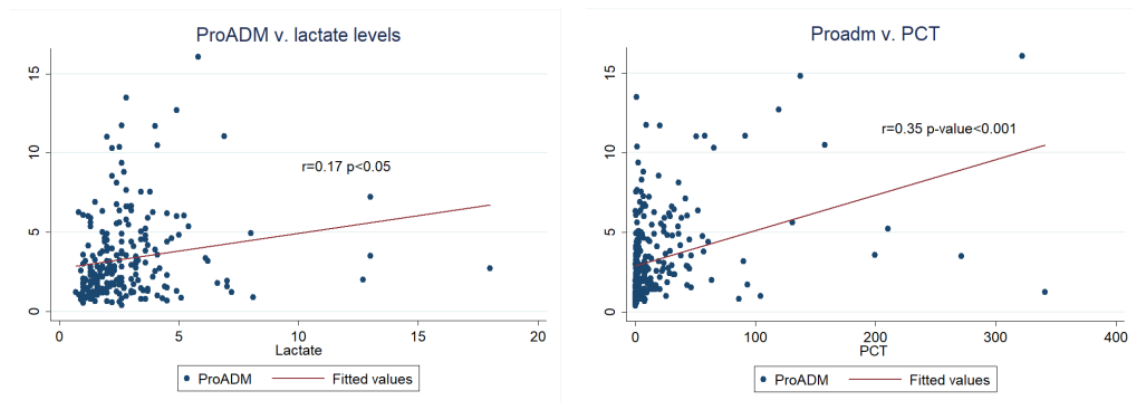
Resultats similars també es van obtenir per a la predicció de la mortalitat als 90 dies, amb un rendiment moderat trobat utilitzant MR-proADM, seguit de SOFA i lactat. Tal com hem objectivat anteriorment, l'addició de PCT a MR-proADM va donar l'augment més gran en el rendiment predictiu amb una HR 5.7 (3.0–10.9). Curiosament, no es va trobar cap augment en el rendiment per a la combinació de PCT amb mesures de SOFA o lactat.

Figura 3. Valor predictiu dels biomarcadors per mortalitat a 28 i 90 dies



En referència a les correlacions entre biomarcadors per a pacients amb SOFA $\leq$ 6, vam objectivar correlacions positives i significatives entre MR-proADM, lactat i PCT, podent tenir un paper en la identificació de pacients amb sèpsia i en la seva supervivència a 28 dies. Es va observar una associació entre l'edat i els nivells d'aquest biomarcador, el que pot ser rellevant per a l'avaluació del risc en diferents grups d'edat, tenint una correlació positiva amb una $r = 0.12$, $p < 0.05$. I a nivell de puntuació SOFA renal, es va objectivar una correlació positiva ($r=0.43$, $p<0.0001$) que subratlla la importància de la MR-proADM en la relació amb la disfunció renal en context de sèpsia (Figura 4).

Figura 4. Correlacions entre els MR-proADM i lactat i MR-proADM i PCT



Els biomarcadors que han demostrat ser útils per discriminar entre pacients amb o sense sèpsia inclouen la PCT i la PCR. Pel que fa al nostre estudi, la PCT va mostrar un alt rendiment discriminant entre pacients infectats i no infectats, amb un cut-off de 2,02 ng/mL; variant segons on es va activar el codi sèpsia intrahospitalari, PCT de 0,37 ng/mL a Urgències, 1,91 ng/mL en les plantes d'hospitalització i 2,02 ng/mL a l'UCI (0,79 i 0,71). La PCR no va mostrar significança estadística.

La MR-proADM, sembla ser particularment útil per identificar la necessitat d'ingrés a la Unitat de Cures Intensives en pacients amb sèpsia després de la presentació al departament d'emergències o durant el tractament en la planta hospitalària. Destaca per la seva capacitat de predir la gravetat de la resposta de l'hoste

a la infecció, així com per la seva associació amb la necessitat d'ingrés a la UCI, independentment de si els pacients es presenten amb una infecció adquirida a la comunitat o després d'un procediment mèdic o quirúrgic.

La MR-proADM va mostrar un alt valor predictiu en infeccions adquirides a la comunitat amb un cut-off de 3,67 nmol/L (sensibilitat i especificitat de 0,93 i 0,52, respectivament), en el cas de les infeccions nosocomials l'escala SOFA va mostrar el valor predictiu més alt amb una AUROC de 0.78 [CI 95%, 0.61–0.95] (Taula 2).

Taula 2. Valor predictiu dels biomarcadors en relació del lloc d'adquisició de la infecció

Table 2 28-day mortality prediction in patients with either community or hospital-acquired infections

	Biomarker or clinical score	Patients (N)	Events (N)	AUROC	Univariate		Bivariate	
					LR χ^2	HR IQR [95% CI]	LR χ^2	HR IQR [95% CI]
Community	MR-proADM	67	15	0.76 [0.64–0.89]	13.08	4.60 [1.95–10.83]	14.52	4.88 [1.96–12.14]
	PCT	65	15	0.54 [0.36–0.71]	0.09	0.89 [0.43–1.85]	1.64	0.89 [0.43–1.85]
	CRP	66	15	0.57 [0.40–0.74]	0.48	1.28 [0.62–2.63]	2.30	1.32 [0.62–2.80]
	Lactate	60	14	0.71 [0.53–0.89]	10.03	3.44 [1.59–7.45]	10.61	3.09 [1.40–6.83]
	APACHE II	33	8	0.70 [0.50–0.90]	2.10	2.07 [0.77–5.55]	2.79	2.14 [0.76–6.03]
	SOFA	67	15	0.73 [0.57–0.88]	8.93	2.85 [1.39–5.85]	11.16	3.01 [1.44–6.28]
Hospital	MR-proADM	48	11	0.66 [0.45–0.88]	5.59	3.15 [1.19–8.37]	5.70	3.32 [1.19–9.25]
	PCT	48	11	0.46 [0.27–0.65]	0.03	0.91 [0.30–2.77]	0.19	0.88 [0.29–2.70]
	CRP	48	11	0.53 [0.32–0.73]	0.52	1.20 [0.70–2.07]	0.61	1.19 [0.69–2.06]
	Lactate	43	10	0.58 [0.35–0.81]	0.87	1.40 [0.70–2.77]	0.87	1.40 [0.70–2.77]
	APACHE II	25	6	0.63 [0.37–0.89]	0.85	0.61 [0.21–1.74]	1.18	0.58 [0.19–1.75]
	SOFA	48	11	0.78 [0.61–0.95]	12.12	3.60 [1.70–7.59]	12.18	3.58 [1.70–7.55]

APACHE II Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II score, AUROC area under the receiver operating characteristic curve, CI confidence interval, CRP C-reactive protein, HR hazard ratio, IQR interquartile range, LR likelihood ratio of the χ^2 test, MR-proADM mid-regional proadrenomedullin, N number, PCT procalcitonin, SOFA Sequential Organ Failure Assessment score

Si ens centrem amb els pacients amb sèpsia i una puntuació de l'escala SOFA ≤ 6 , dels biomarcadors estudiats, el lactat va mostrar la major habilitat predictiva per a la mortalitat a 28 dies, amb un AUROC de 0.67. En contrast, MR-proADM va tenir un AUROC més baix de 0.57. Els AUROC per CRP i PCT van ser 0.49 i 0.47, respectivament (Figura 5). Això ens indica que els nivells elevats de lactat estan associats amb un risc més alt de mortalitat, reafirmant el seu ús com indicador de gravetat en la sèpsia, ajudant a identificar aquells pacients que malgrat una baixa puntuació de SOFA inicial, poden tenir un risc elevat de resultats adversos. Dels resultats de la investigació podem extreure que els biomarcadors específics com la MR-

proADM i el lactat han estat especialment destacats pel seu valor predictiu de mortalitat en pacients amb sèpsia d'origen comunitària o nosocomial.

Figura 5. Valor predictiu dels biomarcadors a 28 i 90 dies

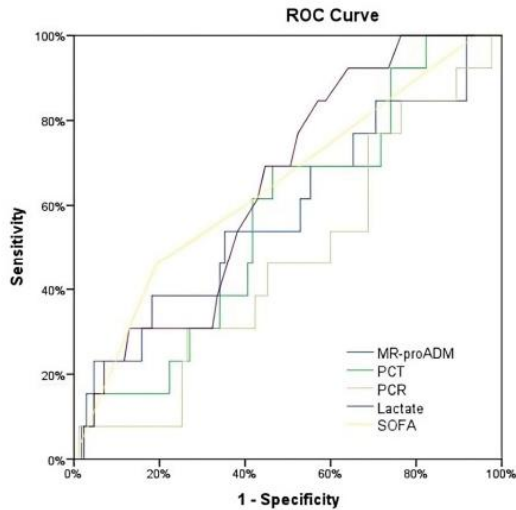


Figure 2. ROC for the prediction of mortality at 28 days.

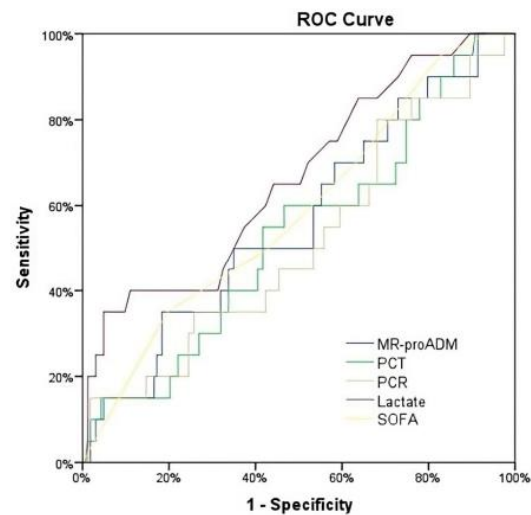


Figure 3. ROC for the prediction of mortality at 90 days.

Table 2. Area under the ROC for the prediction of mortality at 28 days and 90 days.

		Patients (N)	AUROC	Analyses	
				Univariate	Multivariate
Biomarker or Clinical Score				OR IQR (95% CI)	OR IQR (95% CI)
M28d	MR-proADM	284	0.57 [0.45–0.69]	1.08 [0.94–1.24]	1.13 [0.82–1.56]
	PCT	274	0.47 [0.35–0.59]	0.99 [0.98–1.01]	0.99 [0.97–1.02]
	CRP	237	0.49 [0.36–0.62]	1.00 [0.99–1.01]	1.01 [0.98–1.04]
	Lactate	229	0.67 [0.55–0.79]	1.13 [0.95–1.34]	0.85 [0.49–1.49]
	SOFA	284	0.63 [0.52–0.73]	1.43 [1.03–1.97]	1.63 [0.69–3.84]
M90d	MR-proADM	284	0.59 [0.49–0.68]	1.08 [0.96–1.21]	0.93 [0.72–1.20]
	PCT	274	0.44 [0.34–0.54]	1.00 [0.99–1.00]	0.99 [0.97–1.01]
	CRP	237	0.54 [0.43–0.65]	1.00 [0.99–1.01]	1.00 [0.98–1.03]
	Lactate	229	0.66 [0.55–0.77]	1.25 [1.07–1.46]	1.50 [0.90–2.50]
	SOFA	284	0.62 [0.54–0.71]	1.40 [1.08–1.81]	1.31 [0.70–2.43]

Abbreviations: AUROC, area under the ROC; CI, confidence interval; OR, odds ratio; IQR, interquartile range; M28d, 28-day mortality; M90d, 90-day mortality. Multivariate analyses show the OR for predictive ability of every biomarker when combined between themselves and the inclusion of other variables: age, SOFA, APACHE II, and nosocomial infection.

La MR-proADM va mostrar un alt valor predictiu en infeccions adquirides a la comunitat amb un cut-off de 3,67 nmol/L i una AUROC de .76. En el cas de les infeccions nosocomials l'escala SOFA va mostrar el valor predictiu més alt amb una AUROC de 0.78.

En el cas dels pacient amb $SOFA \leq 6$ amb infecció adquirida a la comunitat, les millors AUROC van correspondre a MR-proADM (0.70) i SOFA (0.69). Es va establir un punt de tall de MR-proADM de 2.1 nmol/L, que va classificar amb una sensibilitat del

100% tots els no supervivents en pacients amb infecció adquirida a la comunitat. El test de Log-rank de les corbes de supervivència de Kaplan–Meier va trobar diferències estadístiques significatives entre supervivents i no supervivents. Per contra, en infeccions hospitalàries, només el lactat va mostrar un AUROC alt (0.70).

En resum, tant el MR-proADM com el lactat es presenten com biomarcadors clau en la valoració del risc de mortalitat en pacients amb sèpsia, amb aplicacions específiques en funció de si la infecció és comunitària o nosocomial. MR-proADM destaca per la seva utilitat en la discriminació del risc en diferents contextos d'infecció, mentre que el lactat serveix com un marcador general de gravetat i hipoperfusió en pacients sèptics.

6.- RESUM GLOBAL DE LA DISCUSIÓ DELS RESULTATS OBTINGUTS

Ambdós estudis subratllen la importància de l'ús de biomarcadors en l'estratificació de risc i la predicció de mortalitat en pacients amb sèpsia.

En el primer estudi, comparem les escales de gravetat clínica i biomarcadors (tant convencionals com nous) post-activació d'un codi de sèpsia, amb l'objectiu d'identificar infeccions i avaluar la gravetat de la resposta del pacient. Trobem que la PCT és útil per diferenciar entre pacients infectats i no infectats, mentre que la MR-proADM és eficaç per determinar la gravetat de la malaltia, independentment del lloc d'infecció. La MR-proADM també ajuda a identificar pacients que requereixen admissió immediata a l'UCI des d'Urgències o després de tractament en planta mèdica.

La MR-proADM pot ser usada per ajudar en la identificació precoç de la gravetat de la malaltia i en la presa de decisions sobre la necessitat d'UCI. Aquest biomarcador demostra alta precisió per predir la mortalitat a 28 dies i a 90 dies, independentment de si la infecció es va desenvolupar a la comunitat, després de ser visitat en Urgències, o després d'un procediment quirúrgic. Per contra, l'escala SOFA pot ser més precisa per predir mortalitat en infeccions adquirides a l'hospital.

En el segon estudi, hem analitzat la capacitat predictiva de diversos biomarcadors per a la mortalitat a 28 dies en pacients amb sèpsia amb una puntuació SOFA ≤ 6 . La taxa de mortalitat global observada en aquest estudi va ser del 8,45%, similar a les publicades en altres estudis (49).

En el context de pacients amb sèpsia, la MR-proADM va demostrar una AUROC adequada per a la predicció de mortalitat als 28 dies en aquells amb infecció adquirida a la comunitat, mentre que el lactat va destacar en pacients amb infecció adquirida a l'hospital. La PCT i la PCR van mostrar una capacitat predictiva més baixa en pacients amb una puntuació SOFA ≤ 6 .

Les escales clíniques i les variables clíniques i de laboratori són útils per al diagnòstic precoç i la determinació de la gravetat en pacients amb sèpsia. Tot i que

l'escala SOFA és àmpliament utilitzada, té limitacions i pot no ser fàcil d'aplicar. Malgrat un baix risc de mortalitat en pacients amb una escala SOFA ≤ 6 , alguns tenen una alta taxa de mortalitat, per la qual cosa és crucial identificar-los precoçment per a un tractament adequat. Tot i que el SOFA és un bon predictor de la supervivència, nous biomarcadors com la MR-proADM i la PCT també mostren potencial per millorar la predicció.

La MR-proADM és considerada com a marcador precoç potencialment útil en pacients crítics, ja que les seves concentracions estan relacionades amb el dany microcirculatori i endotelial en les primeres etapes de la disfunció orgànica. Això el converteix en un indicador de dany microcirculatori precoç en pacients amb una puntuació SOFA baixa. Estudis anteriors indiquen que MR-proADM pot estar elevat en pacients amb sèpsia que probablement desenvolupin insuficiència orgànica múltiple, fins i tot amb una puntuació SOFA baixa o moderada. Els nostres resultats coincideixen amb aquestes afirmacions, ja que els biomarcadors inflamatoris es correlacionen fins i tot amb puntuacions SOFA baixes.

La MR-proADM indica fallada orgànica amb 24 hores d'antelació i pot identificar pacients sèptics, fins i tot sense una alta puntuació SOFA. Els nivells elevats es correlacionen amb l'edat, el que podria millorar la precisió diagnòstica d'aquest biomarcador mitjançant l'establiment de punts de tall dependent de l'edat. També és útil per predir la necessitat d'ingrés a l'UCI i la mortalitat als 28 i 90 dies.

Els resultats de l'estudi actual concorden amb investigacions prèvies, reforçant la consideració de la MR-proADM com a part important d'un conjunt de biomarcadors precoços en pacients amb sèpsia. Aquestes troballes coincideixen amb investigacions anteriors que demostren la capacitat de la MR-proADM per a predir la mortalitat als 28 dies en pacients amb baixa puntuació SOFA. Tot i que altres estudis han reportat una AUROC més alta per a la MR-proADM en aquest context, aquesta discrepància pot atribuir-se a diferències en la població estudiada, ja que el nostre estudi va incloure

pacients hospitalitzats amb codis de sèpsia independents de la seva ubicació a l'hospital.

A més, en el nostre estudi, un punt de tall de la MR-proADM de 2,1 nmol/L va tenir una sensibilitat del 100% per a identificar els no supervivents als 28 dies en pacients amb infecció adquirida a la comunitat, convertint la MR-proADM en un biomarcador de cribatge potencialment útil per a la gravetat en la sèpsia comunitària.

Els nostres resultats concorden amb els de *Spoto et al.*, que consideraven la MR-proADM crucial per al diagnòstic precoç de la sèpsia en pacients amb una puntuació SOFA negativa. Això suggereix que la MR-proADM té potencial per guiar decisions clíniques i estratificar el risc, incloent-hi pacients amb una malaltia menys greu o sèpsia primerenca.

Els biomarcadors poden variar segons si la infecció és nosocomial o comunitària. Pacients amb sèpsia adquirida a l'hospital poden presentar altres factors com cirurgies majors que poden afectar els biomarcadors, cosa que no ocorre en els pacients amb sèpsia comunitària. En aquest estudi, s'indica que la MR-proADM podria ser més útil per predir la mortalitat en infeccions comunitàries, mentre que el lactat pot ser millor en les nosocomials.

6.1.- Limitacions

El primer estudi presenta diverses limitacions. Primera, una població d'estudi petita, fet que va provocar que molts subgrups tinguessin una potència insuficient per als seus punts finals respectius. Per tant, els resultats han de ser tractats amb precaució. No obstant això, els nostres resultats són similars a altres estudis (43) (50), malgrat que la població de pacients inscrits en aquest estudi va ser preseleccionada en funció del compliment dels criteris de sèpsia. Els nostres resultats han de ser confirmats en estudis multicèntric més amplis per a confirmar el seu valor clínic en comparació amb pràctiques estàndards.

Pel que fa a les limitacions del segon estudi, el nombre reduït de pacients pot limitar la potència estadística dels subgrups. Es necessiten estudis més extensos per confirmar la utilitat dels biomarcadors. A més, els estudis reflecteixen la pràctica clínica real, la qual cosa pot afectar l'activació del codi de sèpsia intrahospitalari. Malgrat això, els resultats concorden amb els de la literatura (33) (43), tot i que la selecció específica dels pacients pot influir en els resultats. Així doncs, podem dir que aporta suport addicional per a l'ús dels biomarcadors en diferents entorns i nivells de malaltia hospitalària.

7.- CONCLUSIONS

Els resultats dels nostres estudis confirmen les hipòtesis inicials d'aquesta tesi doctoral sobre la utilitat dels biomarcadors i les escales de gravetat en identificar la gravetat de la sèpsia, podent utilitzar la MR-proADM per tal d'estratificar el risc. En el cas de la PCT, ens ajuda a identificar aquells malalts que tenen infecció dels que no.

Pel que fa al grup de pacients amb SOFA score ≤ 6 , en infeccions d'origen comunitari, la MR-proADM és un bon biomarcador i en les infeccions d'origen nosocomial, el lactat.

Partint dels objectius específics inicials plantejats en aquest projecte d'investigació, les principals troballes d'aquesta tesi són les següents:

1.- Després d'analitzar i comparar el rendiment dels *scores* clínics i biomarcadors en l'activació del codi sèpsia hospitalari per tal d'identificar els pacients que estaven infectats i avaluar la gravetat de la resposta envers aquest insult, la PCT va ajudar a discriminar entre els pacients que sofrien una infecció dels que no.

2.- La MR-proADM té varies aplicacions potencials. Va ser particularment precisa en identificar la gravetat de la malaltia, independentment de l'adquisició de la infecció. També va mostrar un valor predictiu moderat a alt per a l'ingrés a la UCI, tant en departaments d'urgències com les unitat d'hospitalització, indicant la seva utilitat en la presa de decisions clíniques per a avaluar els requeriments de la UCI. Donada l'alta precisió en predir la mortalitat als 28 i als 90 dies, es pot indicar el seu potencial per a una aplicació clínica més àmplia.

3.- L'ús de PCT i MR-proADM pot guiar les decisions inicials de tractament i intensificar la teràpia en pacients de risc elevat. Aquest enfocament pot conduir a estratègies de tractament més adequades, minimitzant el risc de no tractar adequadament o, en cas contrari, allargar-lo en el temps de manera incorrecta.

4.- Si ens centrem en el valor predictiu dels biomarcadors en la determinació de la mortalitat als 28 dies en pacients amb sèpsia i una puntuació SOFA ≤ 6 , podem

suggerir la utilització del lactat com el biomarcador més predictiu, especialment en les infeccions nosocomials. En infeccions adquirides en la comunitat, suggerim l'ús de la MR-proADM. En el cas de no tenir accés a aquests dos biomarcadors, l'escala SOFA, tot i que generalment s'utilitza per avaluar el risc de fallada orgànica, també es va trobar que és un bon predictor de la mortalitat fins i tot en pacients amb puntuacions més baixes (≤ 6).

5.- Suggerim l'ús de la MR-proADM com a un marcador precoç potencialment útil en pacients críticament malalts, especialment ja que es correlaciona amb el dany microcirculatori i endotelial en les primeres etapes de la disfunció orgànica. Aquest marcador pot ajudar a identificar pacients amb probabilitat de desenvolupar insuficiència d'òrgans múltiples, fins i tot amb una puntuació SOFA baixa o moderada, podent fer-lo servir com a eina per estratificar el risc de mortalitat en pacients amb sèpsia i xoc sèptic.

8.- LÍNIES DE FUTUR

Les línies de futur que es poden derivar de la recerca realitzada no només podrien expandir el coneixement i les aplicacions de la medicina de precisió en la sèpsia, sinó també millorar substancialment els resultats dels pacients. Aquestes podrien ser:

El desenvolupament de nous biomarcadors específics, enfocant la recerca a l'exploració d'aquells basats en la resposta immunitària innata i adquirida.

El desenvolupament de tecnologies avançades per a la detecció ràpida que ens permetin una detecció ràpida i precisa dels biomarcadors a peu de llit, millorant així el temps de resposta en el tractament de la sèpsia, que és crític per a la supervivència del pacient.

La integració de la bioinformàtica i la modelització predictiva per tal d'analitzar dades complexes de biomarcadors i altres dades clíniques. Això ajudaria a desenvolupar models predictius més precisos per a la identificació precoç dels pacients amb risc de desenvolupar sèpsia o de tenir un mal pronòstic.

Establir col·laboracions amb altres centres de recerca i hospitals per realitzar estudis multicèntrics que permetin validar els biomarcadors en poblacions diverses i en diferents entorns clínics.

La integració de biomarcadors en les alertes electròniques automatitzades (e-ALERTS) pot millorar significativament la detecció i el tractament de la sèpsia en entorns hospitalaris. Les e-ALERTS són sistemes de suport a la decisió clínica que analitzen de manera contínua les dades dels pacients, com ara signes vitals, resultats de laboratori, i dades clíniques, per identificar patrons que indiquen un risc elevat de sèpsia. La capacitat de configurar i ajustar els paràmetres d'alerta segons els últims estudis i evidències en biomarcadors pot incrementar significativament l'eficàcia dels sistemes d'alerta en la detecció precoç de la sèpsia.

I molt important a la vegada que oblidada, l'educació i formació sobre l'ús dels biomarcadors, promovent la formació dels professionals sanitaris sobre l'ús i

interpretació dels biomarcadors en la gestió de la sèpsia, per assegurar que els avenços científics arriben efectivament a la pràctica clínica.

9. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644–55.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1250–6.
3. 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 Feb 23;315(8):801.
4. Germán Málaga C, Neira-Sanchez ER, Málaga G. abandonar SIRS? Vol. 33, *Acta Med Peru*. 2016.
5. Cicchinelli S, Pignataro G, Gemma S, Piccioni A, Picozzi D, Ojetto V, et al. PAMPs and DAMPs in Sepsis: A Review of Their Molecular Features and Potential Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 12;25(2).
6. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):200–11.
7. Yébenes JC, Ruiz-Rodriguez JC, Ferrer R, Clèries M, Bosch A, Lorencio C, et al. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):19.
8. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*. 2015 Feb 26;372(9):793–5.
9. Heffernan AJ, Denny KJ. Host Diagnostic Biomarkers of Infection in the ICU: Where Are We and Where Are We Going? *Curr Infect Dis Rep*. 2021;23(4):4.
10. Ruiz-Rodriguez JC, Plata-Menchaca EP, Chiscano-Camón L, Ruiz-Sanmartin A, Pérez-Carrasco M, Palmada C, et al. Precision medicine in sepsis and septic shock: From omics to clinical tools. *World J Crit Care Med*. 2022 Jan 9;11(1):1–21.
11. Nakada TA, Takahashi W, Nakada E, Shimada T, Russell JA, Walley KR. Genetic Polymorphisms in Sepsis and Cardiovascular Disease: Do Similar Risk Genes Suggest Similar Drug Targets? *Chest*. 2019 Jun;155(6):1260–71.
12. Lorente-Sorolla C, Garcia-Gomez A, Català-Moll F, Toledano V, Ciudad L, Avendaño-Ortiz J, et al. Inflammatory cytokines and organ dysfunction associate with the aberrant DNA methylome of monocytes in sepsis. *Genome Med*. 2019 Oct 29;11(1):66.

13. Ruiz-Sanmartín A, Ribas V, Suñol D, Chiscano-Camón L, Palmada C, Bazaña I, et al. Characterization of a proteomic profile associated with organ dysfunction and mortality of sepsis and septic shock. *PLoS One*. 2022;17(12):e0278708.
14. Siqueira-Batista R, Mendonça EG de, Gomes AP, Vitorino RR, Miyadahira R, Alvarez-Perez MC, et al. Proteomic updates on sepsis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2012;58(3):376–82.
15. Su L, Pan P, Yan P, Long Y, Zhou X, Wang X, et al. Role of vimentin in modulating immune cell apoptosis and inflammatory responses in sepsis. *Sci Rep*. 2019 Apr 5;9(1):5747.
16. von Groote T, Meersch-Dini M. Biomarkers for the Prediction and Judgement of Sepsis and Sepsis Complications: A Step towards precision medicine? *J Clin Med*. 2022 Sep 29;11(19).
17. Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis-a narrative review. *Crit Care*. 2022 Jan 6;26(1):14.
18. Zeng Z, Peng YZ, Yuan ZQ. [Research advances of sepsis biomarkers]. *Zhonghua shao shang yu chuang mian xiu fu za zhi*. 2023 Jul 20;39(7):679–84.
19. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1368–77.
20. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013 Jan 12;50(1):23–36.
21. Bakker J, Postelnicu R, Mukherjee V. Lactate: Where Are We Now? *Crit Care Clin*. 2020 Jan;36(1):115–24.
22. Vincent JL, Quintairos E Silva A, Couto L, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care*. 2016 Aug 13;20(1):257.
23. Baltz ML, de Beer FC, Feinstein A, Munn EA, Milstein CP, Fletcher TC, et al. Phylogenetic aspects of C-reactive protein and related proteins. *Ann N Y Acad Sci*. 1982;389:49–75.
24. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*. 2003 Jun 15;111(12):1805–12.
25. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett*. 1984 Feb 13;167(1):93–7.
26. Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Seidel-Mueller E, Beier W, Bergmann A. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and

- patients with local infection by a sensitive ILMA. Clin Lab. 2002;48(5–6):263–70.
27. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. Endocrinology. 2003 Dec;144(12):5578–84.
 28. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. Intensive Care Med. 1998 Jul;24(7):680–4.
 29. Kim K, Choi HS, Chung SP, Kwon WY. Septic Shock. In: Essentials of Shock Management. Singapore: Springer Singapore; 2018. p. 55–79.
 30. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2018 Jan;18(1):95–107.
 31. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. Clin Chem Lab Med. 2019 Aug 27;57(9):1308–18.
 32. Molano-Franco D, Arevalo-Rodriguez I, Muriel A, Del Campo-Albendea L, Fernández-García S, Alvarez-Méndez A, et al. Basal procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, and presepsin for prediction of mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. Diagn Progn Res. 2023 Aug 3;7(1):15.
 33. Valenzuela-Sánchez F, Valenzuela-Méndez B, Rodríguez-Gutiérrez JF, Estella-García Á, González-García MÁ. New role of biomarkers: mid-regional pro-adrenomedullin, the biomarker of organ failure. Ann Transl Med. 2016 Sep;4(17):329.
 34. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. Biochem Biophys Res Commun. 1993 Apr 30;192(2):553–60.
 35. Meeran K, O'Shea D, Upton PD, Small CJ, Ghatei MA, Byfield PH, et al. Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after intravenous infusion in humans: a pharmacokinetic study. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Jan;82(1):95–100.
 36. Lewis LK, Smith MW, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG. Adrenomedullin(1-52) measured in human plasma by radioimmunoassay: plasma concentration, adsorption, and storage. Clin Chem. 1998 Mar;44(3):571–7.

37. Bernal-Morell E, García-Villalba E, Vera MDC, Medina B, Martinez M, Callejo V, et al. Usefulness of midregional pro-adrenomedullin as a marker of organ damage and predictor of mortality in patients with sepsis. *J Infect.* 2018 Mar;76(3):249–57.
38. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit Care.* 2006;10(3):R96.
39. Pereira JM, Azevedo A, Basílio C, Sousa-Dias C, Mergulhão P, Paiva JA. Mid-regional proadrenomedullin: An early marker of response in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia? *Rev Port Pneumol.* 2016;22(6):308–14.
40. Huang DT, Angus DC, Kellum JA, Pugh NA, Weissfeld LA, Struck J, et al. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest.* 2009 Sep;136(3):823–31.
41. Julián-Jiménez A, Timón Zapata J, Laserna Mendieta EJ, Sicilia-Bravo I, Palomo-de Los Reyes MJ, Cabezas-Martínez A, et al. [Diagnostic and prognostic power of biomarkers to improve the management of community acquired pneumonia in the emergency department]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014 Apr;32(4):225–35.
42. Liu D, Xie L, Zhao H, Liu X, Cao J. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016 May 26;16:232.
43. Andaluz-Ojeda D, Nguyen HB, Meunier-Beillard N, Cicuéndez R, Quenot JP, Calvo D, et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Ann Intensive Care.* 2017 Dec;7(1):15.
44. Spoto S, Cella E, de Cesaris M, Locorriere L, Mazzaroppi S, Nobile E, et al. Procalcitonin and MR-Proadrenomedullin Combination with SOFA and qSOFA Scores for Sepsis Diagnosis and Prognosis: A Diagnostic Algorithm. *Shock.* 2018 Jul;50(1):44–52.
45. Gonzalez Del Castillo J, Wilson DC, Clemente-Callejo C, Román F, Bardés-Robles I, Jiménez I, et al. Biomarkers and clinical scores to identify patient populations at risk of delayed antibiotic administration or intensive care admission. *Crit Care.* 2019 Oct 29;23(1):335.
46. García de Guadiana-Romualdo L, Calvo Nieves MD, Rodríguez Mulero MD, Calcerrada Alises I, Hernández Olivo M, Trapiello Fernández W, et al. MR-proADM as marker of endotheliitis predicts COVID-19 severity. *Eur J Clin Invest.* 2021 May;51(5):e13511.
47. Sozio E, Moore NA, Fabris M, Ripoli A, Rumbolo F, Minieri M, et al. Identification of COVID-19 patients at risk of hospital admission and

- mortality: a European multicentre retrospective analysis of mid-regional pro-adrenomedullin. *Respir Res.* 2022 Aug 28;23(1):221.
48. Schenz J, Weigand MA, Uhle F. Molecular and biomarker-based diagnostics in early sepsis: current challenges and future perspectives. *Expert Rev Mol Diagn.* 2019 Dec;19(12):1069–78.
 49. Ferreira FL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA.* 2001 Oct 10;286(14):1754.
 50. Enguix-Armada A, Escobar-Conesa R, La Torre AG De, De La Torre-Prados MV. Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin. *Clin Chem Lab Med.* 2016;