






Universitat Autònoma de Barcelona

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:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

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:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

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>



Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Medicina
Departament de Cirurgia
Programa de Doctorat de Cirurgia i Ciències Morfològiques

TESI DOCTORAL

PAPER DE L'EIX IL33/ST2 EN EL PACIENT CREMAT

Memòria presentada per **Mireia Ruiz Castilla**

Per accedir al grau de doctor a la

Facultat de Medicina de la

Universitat Autònoma de Barcelona

Directors de la tesi:

Prof. / Dr. Joan Pere Barret Nerín – Servei de Cirurgia Plàstica i
Reparadora

Dr. Oriol Roca i Gas – Servei de Medicina Intensiva

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Universitat Autònoma de Barcelona

Prof. / Dr. Joan Ramon Masclans i Enviz – Servei de Medicina
Intensiva

Hospital Universitari del Mar

Universitat Autònoma de Barcelona

Tutor de la tesi:

Prof. / Dr. Joan Pere Barret Nerín – Servei de Cirurgia Plàstica i
Reparadora

Barcelona, 1 de juny de 2018

AUTORITZACIÓ DEL DIRECTOR DE LA TESI DOCTORAL

El Dr. Joan Pere Barret i Nerin, cap de Servei de Cirurgia Plàstica, Reparadora i Cremats l'Hospital Universitari Vall d'Hebron

CERTIFICA:

Que la tesi que porta per títol "Paper de l'eix IL33/ST2 en el pacient cremat", presentada per optar al grau de Doctor en Cirurgia, ha estat realitzada sota la meua direcció. Una vegada finalitzada, autoritzo la seva presentació per ser jutjada pel tribunal corresponent.

Perquè quedi constància signo la present a Barcelona, juliol 2018.



Dr. Joan P. Barret

AUTORITZACIÓ DEL DIRECTOR DE LA TESI DOCTORAL

El Dr. Oriol Roca i Gas, metge adjunt del Servei de Medicina Intensiva de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron

CERTIFICA:

Que la tesi que porta per títol "Paper de l'eix IL33/ST2 en el pacient cremat", presentada per optar al grau de Doctor en Cirurgia, ha estat realitzada sota la meva direcció. Una vegada finalitzada, autoritzo la seva presentació per ser jutjada pel tribunal corresponent.

Perquè quedi constància signo la present a Barcelona, juliol 2018.

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized 'O' followed by a smaller 'R' and a final flourish.

Dr. Oriol Roca

AUTORITZACIÓ DEL DIRECTOR DE LA TESI DOCTORAL

El Dr. Joan Ramon Masclans i Enviz, Cap de Servei de Medicina Intensiva de l'Hospital Universitari Mar

CERTIFICA:

Que la tesi que porta per títol "Paper de l'eix IL33/ST2 en el pacient cremat", presentada per optar al grau de Doctor en Cirurgia, ha estat realitzada sota la meva direcció. Una vegada finalitzada, autoritzo la seva presentació per ser jutjada pel tribunal corresponent.

Perquè quedi constància signo la present a Barcelona, juliol 2018.



Dr. Joan R. Masclans

ÍNDEX

1	ABREVIACIONS	5
2	RESUM	9
3	INTRODUCCIÓ	13
3.1	EPIDEMIOLOGIA DE LA LESIÓ PER CREMADES	15
3.2	BIOMARCADORS	15
3.3	NOUS AVENÇOS EN BIOMARCADORS EN LA LESIÓ PER CREMADES	17
3.3.1	<i>La importància de la inflamació en la lesió per cremades</i>	17
3.3.2	<i>Sobreinfecció fúngica de la cremada</i>	19
3.3.3	<i>Biomarcadors en la lesió per inhalació de fums</i>	20
3.3.4	<i>Importància dels biomarcadors en la cicatrització de les ferides</i>	21
3.4	DIAGNÒSTIC DE COMPLICACIONS I AVALUACIÓ DE LES INTERVENCIIONS TERAPÈUTIQUES.....	27
3.4.1	<i>Ressuscitació amb fluids</i>	27
3.4.2	<i>Sèpsia</i>	27
3.4.3	<i>Inhalació de fums</i>	29
3.4.4	<i>Síndrome compartimental abdominal</i>	30
3.5	DESENVOLUPAMENT DE NOVES ESTRATÈGIES I ÚS DE NOVES DIANES TERAPÈUTIQUES.....	31
3.6	VALOR PRONÒSTIC	32
3.7	DIRECCIONS FUTURES	34
3.8	L'EIX IL33/ST2.....	35
3.8.1	<i>Expressió a teixits i mecanisme d'acció</i>	35
3.8.2	<i>sST2 com a factor pronòstic i diana terapèutica</i>	36
4	HIPÒTESI I OBJECTIU	37
4.1	HIPÒTESI	39
4.2	OBJECTIU	39
5	MATERIAL I MÈTODES	41
5.1	DISSENY DE L'ESTUDI	43

5.2	PACIENTS.....	43
5.2.1	<i>Criteris d'inclusió</i>	43
5.2.2	<i>Criteris d'exclusió</i>	43
5.3	VARIABLES ANALITZADES	44
5.4	DETERMINACIÓ DE BIOMARCADORS PLASMÀTICS	44
5.5	ANÀLISI ESTADÍSTICA	45
6	RESULTATS	47
6.1	CARACTERÍSTIQUES GENERALS DE LA POBLACIÓ	49
6.2	CONCENTRACIÓ DE BIOMARCADORS	52
6.3	ANÀLISI DE SST2 I MORTALITAT	53
6.4	BIOMARCADORS I SCT	55
6.5	BIOMARCADORS I VARIABLES SECUNDÀRIES	57
7	DISCUSSIÓ	61
8	CONCLUSIONS	67
9	ARTICLES PUBLICATS	71
9.1	PRIMER ARTICLE	73
9.2	SEGON ARTICLE	82
10	ANNEXES	89
10.1	PERMÍS DE REPRODUCCIÓ DELS ARTICLES.....	91
10.2	INFORME DEL COMITÈ ÈTIC	93
10.3	BEQUES OBTINGUDES	95
10.4	COMUNICACIONS A CONGRESOS	95
11	REFERÈNCIES	97
12	AGRAÏMENTS	107

1 ABREVIACIONES

- ABSI: Abbreviated Burn Severity Index
- Bpm: batecs per minut
- CD: clúster de diferenciació
- DMO: Disfunció multiorgànica
- F_IO₂: Fracció inspirada d'oxigen
- G-CSF: Factor estimulant de colònies dels granulòcits
- HIA: Hipertensió intra-abdominal
- IC: Interval de confiança
- IL1Ra: Antagonista del receptor de la interleuquina 1
- IReA: Insuficiència renal aguda
- IVSIT: Índex del volum de sang intratoràcica
- MCP1: Proteïna quimioatracent dels monòcits (MCP)1
- MEC: Matriu extracel·lular
- MIP1 β : Proteïna inflamatòria dels macròfags 1 β
- NAC: N-acetilcisteïna
- NGAL: Lipocaina gelatinasa-asociada dels neutròfils
- NT-proBNP: Pèptid pro- β N-terminal natriurètic
- PCR: Proteïna C reactiva
- PCT: Procalcitonina
- RBA: Rentat broncoalveolar
- RVP: Raó de versemblança positiva
- RVN: Raó de versemblança negativa
- SCA: Síndrome compartimental abdominal
- SCT: Superfície corporal total
- SDRA: Síndrome de destret respiratori agut
- SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*
- ST2L: Forma transmembrana de la proteïna supressió de la tumorigenicitat 2

sST2: Forma soluble de la proteïna supressió de la tumorigenicitat 2

TGF: Factor de creixement

TNF α : Factor de necrosi tumoral α

UCI: Unitat de Cures Intensives

VM: Ventilació mecànica

VPP: Valor predictiu positiu

VPN: Valor predictiu negatiu

2 RESUM

La present tesi es compon de dos articles ja publicats i admesos per la Comissió Acadèmica del Programa de Doctorat de Cirurgia i Ciències Morfològiques amb data 20 d'abril de 2018.

El primer treball és un article de revisió sobre les troballes recents més significatives en el camp dels biomarcadors en els pacients cremats, els resultats de la qual es desenvolupen en l'apartat de la introducció d'aquesta tesi doctoral. La lesió per cremada s'ha associat a l'augment de la concentració de molts mediadors inflamatoris. Aquests mediadors són importants en la fisiopatologia de la cremada, contribuint a la disfunció orgànica i l'aparició de complicacions sèptiques. També són útils en l'establiment del pronòstic i són importants en la fisiopatologia de situacions concretes com la cicatrització o la lesió per inhalació de fums. En conseqüència, alguns d'aquests biomarcadors també podrien ser considerats com a possibles dianes terapèutiques. Igualment, com que els tractaments també poden afectar els processos biològics, els biomarcadors poden ser útils per guiar l'ús de determinats tractaments i podrien ajudar a explicar perquè alguns tractaments no són útils a l'hora de millorar el pronòstic de determinats pacients. Per tant, la investigació en biomarcadors és una característica principal de la medicina translacional d'aquesta àrea de coneixement. Les investigacions futures haurien de focalitzar-se en la prevenció de complicacions associades a la lesió per cremada, en l'estratificació dels pacients segons la seva gravetat, en el disseny de noves dianes terapèutiques i en la validació clínica de les troballes descrites en estudis experimentals.

El segon article és un estudi observacional prospectiu, que es presenta en la resta d'apartats d'aquesta tesi, l'objectiu del qual era el de valorar la utilitat en la determinació del pronòstic dels pacients cremats dels biomarcadors implicats en l'eix IL33/ST2. De fet, es tracta del primer article que analitza la significació pronòstica d'aquests biomarcadors en pacients cremats i els resultats obtinguts demostren la relació existent entre la concentració de la fracció soluble de la proteïna supressió de la tumorigenicitat 2 (sST2) i la mortalitat d'aquests pacients. A més a més, nivells elevats de sST2 també es

van associar a una major incidència de complicacions infeccioses i de disfunció orgànica, suggerint que podria tenir un paper significatiu en la gènesi de la disfunció orgànica associada a la cremada. Per tots aquests motius, la mesura de la concentració de sST2 podria, en un futur, ajudar en el procés de presa de decisions sobre el tractament indicat en cada pacient ja que ens permetria saber quins són els pacients amb més alt risc de patir una mala evolució i que, per tant, es podrien beneficiar d'un tractament més agressiu.

3 INTRODUCCIÓ

3.1 Epidemiologia de la lesió per cremades

La lesió per cremada és un tipus freqüent de lesió traumàtica. En un recent estudi observacional realitzat a nivell europeu, la seva incidència anual es va estimar entre un 0'2 i 2'9 / 10.000 habitants(1).

Més enllà de la seva incidència, es calcula que al voltant de 300.000 persones moren cada any al món com a conseqüència de cremades(2). A més a més, són causa freqüent de seqüeles importants que generen importants alteracions en la qualitat de vida dels supervivents(3). En aquest sentit, les lesions per cremades també generen importants despeses sanitàries donats els llargs períodes d'hospitalització i rehabilitació que precisen els pacients i els costos elevats dels tractaments de les ferides i les seqüeles(4, 5).

3.2 Biomarcadors

Al llarg de la història, s'han proposat diferents definicions de biomarcadors. No obstant això, podríem definir com a biomarcador, tota aquella característica que pot ser mesurada objectivament i analitzada com a indicador d'un procés biològic normal, d'un procés patològic o de la resposta a una intervenció terapèutica, ja sigui l'administració d'un fàrmac o de qualsevol altra mesura(4).

En aquest sentit, l'Organització Mundial de la Salut ha proposat una definició de biomarcador que inclou "gairebé qualsevol mesura que reflecteixi la interacció entre un sistema biològic i qualsevol perill potencial, que a vegada pot ser químic, físic o biològic. La resposta mesurada pot ser funcional i fisiològica, bioquímica a nivell cel·lular o d'interacció entre molècules"(5). Per tant, podríem considerar com a biomarcador des de mesures de paràmetres fisiològics bàsics i que es poden obtenir fàcilment a

peu de llit, com la freqüència cardíaca, la pressió arterial o la diüresi, fins a molècules presents en els diferents teixits o a nivell sanguini.

El biomarcador ideal hauria de ser aquell que podem obtenir fàcilment i que és sensible, específic i altament reproducible (Taula 1). A més a més, els seus nivells s'haurien de modificar amb l'aplicació de diferents intervencions terapèutiques i hauria de tenir utilitat pronòstica. Finalment, la seva obtenció hauria de ser una mesura cost-efectiva.

Taula 1. Característiques del biomarcador ideal

- D'obtenció fàcil, segura i factible.
- Sensible i específic.
- Altament reproducible.
- Concentració modificable pels tractaments.
- Utilitat en l'avaluació del pronòstic.
- Mesura cost-efectiva.

La recerca en l'obtenció de nous biomarcadors en una gran varietat de malalties ha crescut de manera molt significativa per diferents motius. En primer lloc, els biomarcadors ens han ajudat a entendre la fisiopatologia relacionada amb les diferents malalties, permetent un diagnòstic precoç i acurat d'algunes complicacions, així com estratificar la malaltia segons els diferents graus de gravetat. D'altra banda, també són útils en el disseny de noves estratègies terapèutiques que poden millorar el pronòstic de les malalties i en l'anàlisi de l'efectivitat dels diferents tractaments.

3.3 Nous avenços en biomarcadors en la lesió per cremades

3.3.1 *La importància de la inflamació en la lesió per cremades*

A l'igual que passa amb totes les diferents malalties, entendre la fisiopatologia de la lesió per cremades és un punt crucial per tractar-la correctament. La lesió per cremades desencadena tant una resposta a nivell local com a nivell sistèmic. De fet, la qüestió de com apareix el fracàs multiorgànic és un punt d'especial interès donada la importància que té a nivell pronòstic. En aquest sentit, com més extensa i profunda és una cremada, més risc hi ha de que el pacient desenvolupi una resposta exagerada a nivell sistèmic. A més a més, els pacients grans cremats presenten un risc elevat de presentar complicacions sèptiques que ràpidament poden generar una resposta inflamatòria a nivell sistèmic que pot generar dany a nivell de diferents òrgans com, per exemple, el pulmó, el fetge, el ronyó, l'intestí o fins i tot el cervell.

Diferents estudis han analitzat la importància de diversos mediadors inflamatoris després de la lesió per cremades. Els principals resultats dels estudis més recents publicats en aquest àmbit es descriuen a la Taula 2. En aquest sentit, s'ha descrit un augment de la concentració de l'antagonista del receptor de la interleuquina 1 (IL1Ra) des del moment de l'ingrés en pacients amb cremades de segon i tercer grau(6) i les seves concentracions eren més elevades en pacients amb inhalació que no van sobreviure. Els seus nivells també s'han correlacionat amb l'extensió superfície corporal total (SCT) cremada(7, 8). La seva concentració es correlaciona amb la concentració d'altres biomarcadors com la IL6, la IL8, el factor de necrosi tumoral (TNF) α , la proteïna C reactiva (PCR)(8) i l'estat clínic del pacient, independentment de la presència d'infecció. A més a més, les concentracions plasmàtiques de

IL1Ra eren més elevades de els pacients que van desenvolupar un quadre sèptic, amb o sense xoc, aquells amb disfunció multiorgànica (DMO) i en aquells que no varen sobreviure a la lesió(7). De manera semblant, també s'ha descrit que els pacients amb cremades que van presentar complicacions infeccioses o aquells que no varen sobreviure presentaven concentracions més elevades de IL1 β i IL1Ra(8).

Altres estudis han mostrat que els nivells de IL6, IL8 i TNF α estan augmentats després de patir una gran cremada i estaven inclús més elevats en aquells que van desenvolupar un quadre sèptic i en aquells que no van sobreviure a la lesió(9-11). Igualment, els no supervivents també presenten nivells més elevats de IL10(12). En contraposició, també s'ha descrit un segon pic de concentració de factor de creixement (TGF) β 1 inferior en aquells pacients que no van sobreviure a la lesió(13).

Més recentment i en el sentit de totes aquestes observacions, en una gran cohort de pacients cremats pediàtrics s'ha observat que la concentració plasmàtica de nombroses citoquines es troba significativament alterada després d'una lesió per cremada(14). Hi ha un increment marcat de la concentració del factor estimulant de colònies dels granulòcits (G-CSF), IL6, IL8, la proteïna quimioatracent dels monòcits (MCP)1 i la proteïna infamatòria dels macròfags (MIP)1 β . I és aquesta resposta inflamatòria exagerada la que pot induir el dany a altres òrgans, com el pulmó, el fetge, el ronyó, l'intestí o el cervell(15). De fet, les cremades greus alteren la funció de les barreres fisiològiques de l'organisme permetent el pas de cèl·lules infamatòries i l'alliberament de grans quantitats de citoquines proinflamatòries i oxidants, proteïnes del complement o altres substàncies que poden induir o agreujar la lesió orgànica(16). En aquest sentit, cal destacar els resultats de dos estudis. El primer incloïa pacients grans cremats, definits com aquells que presentaven afectació de més del 30% de la SCT. En aquesta cohort de pacients, aquells que van desenvolupar DMO presentaven concentracions més elevades de IL6, MCP1, TNF α i PCR(17). El segon estudi va incloure 230 pacients pediàtrics amb més del 30% de SCT cremada(18). De manera semblant, els pacients que no van sobreviure presentaven concentracions

més elevades de IL6, L8, G-CSF, MCP1 i PCR. Els resultats d'ambdós estudis suggereixen que la resposta infamatòria podria jugar un paper important, no només en la lesió per cremada, sinó també en l'aparició de DMO secundària a la cremada i podria, d'igual manera, ser un factor a tenir en compte a l'hora d'establir el pronòstic d'aquests pacients.

Cal destacar que, tal i com succeeix en altres patologies, la DMO és una de les principals causes de mort en els pacients que han patit una cremada greu(19, 20). En conseqüència, tan important és el tractament quirúrgic que precisen aquests pacients com l'aplicació de mesures de suport que intentin minimitzar l'aparició de DMO. Per tant, intentar millorar els mecanismes exactes involucrats en la gènesi de la disfunció podria ajudar a dissenyar noves estratègies terapèutiques que permetessin una modulació de la resposta inflamatòria amb l'objectiu de disminuir la incidència de DMO i millorar el pronòstic dels pacients cremats. En aquest sentit, la resposta de l'hoste també juga un paper molt important. Recentment s'ha descrit que una resposta exagerada de l'hoste podria estar relacionada amb un pitjor pronòstic. En aquest sentit un punt de tall de 14 pg/mL de concentració plasmàtica de IL10 tindria una bona capacitat de discriminació entre aquells pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen a una cremada greu(21). D'altra banda, diferents clústers de diferenciació (CD) dels granulòcits, limfòcits i monòcits han demostrat estar sobre expressats en els supervivents a una cremada greu(22).

3.3.2 *Sobreinfecció fúngica de la cremada*

Històricament, la infecció ha estat una de les causes de morbi-mortalitat més important dels pacients cremats(23). En aquest sentit, tot i que les infeccions més freqüents són les bacterianes, els pacients cremats també presenten un augment del risc de patir una infecció fúngica.

En un estudi que va incloure més de 2500 pacients cremats, la presència d'infecció fúngica es va associar amb un augment del risc de mort tot i ajustar-se per edat, SCT cremada o la presència d'inhalació de fums(24). En

un estudi experimental en el qual s'estimulaven cèl·lules mononuclears de sang perifèrica de voluntaris sans i pacients cremats amb antigen de *Candida albicans*, el sèrum dels pacients cremats va demostrar un efecte inhibidor sobre la producció de limfòcits T CD4+ mediada per IL17(25). No obstant això, la producció de IL17 en el sèrum dels pacients cremats si que es trobava estimulada quan aquest havia estat prèviament tractat amb un anticòs anti-IL10. Aquests resultats suggereixen que l'elevada susceptibilitat a la infecció per *C. albicans* que presenten els pacients cremats podria ser deguda als nivells elevats de IL10. Tanmateix, qualsevol intervenció terapèutica que tingui per objectiu modular els nivells de IL10 per disminuir el risc d'infecció fúngica en pacients cremats, hauria de realitzar-se amb molta cura per mantenir el balanç entre mediadors inflamatoris i anti-inflamatoris. D'altra banda, la mesura dels nivells de IL10 i IL17 podria ajudar a determinar quins pacients cremats tenen major risc de presentar una infecció fúngica.

3.3.3 *Biomarcadors en la lesió per inhalació de fums*

La fisiopatologia de la inhalació de fums ha despertat també un enorme interès. Un estudi recent ha investigat si existeix una resposta inflamatòria sistèmica conseqüència de la lesió per inhalació de fums(26). Els resultats de l'estudi han mostrat que els nivells de mediadors inflamatoris a nivell plasmàtic es troben més elevats en aquells pacients amb major gravetat respiratòria, i que la concentració de IL1Ra té l'associació més forta amb la gravetat de la lesió i el pronòstic del pacient.

Altres aspectes que s'han analitzat són factors que modifiquen la resposta cel·lular a la presència de sutge, que són probablement els responsables del desenvolupament de síndrome de destret respiratori agut (SDRA) i infecció del tracte respiratori inferior. En aquest sentit, s'ha demostrat que nivells més elevats de IL10 i IL12p70 mesurats precoçment en el rentat broncoalveolar (RBA) de pacients cremats amb inhalació de fums es relacionen amb un augment de la gravetat de la lesió respiratòria(27). A més a més, els mateixos autors proposen una nova hipòtesi per la fisiopatologia de la lesió per inhalació: donat que la infecció per gèrmens gram-negatius s'associa a

un major grau d'hipoxèmia, és possible que un increment perllongat dels nivells de IL10 al RBA d'aquests pacients s'associés a un augment de la immunosupressió i la conseqüent infecció per gèrmens gram-negatius.

D'altra banda, en pacients fumadors (el mecanisme de lesió dels quals podria presentar certes semblances a la lesió per inhalació de fums) s'ha observat una estimulació dels biomarcadors de l'eix IL33/ST2, que a la vegada estimula la síntesi d'altres citoquines pro-inflamatòries(28).

També s'ha descrit que els pacients cremats amb inhalació de fums poden presentar diferents patrons d'expressió de mediadors inflamatoris en funció de la gravetat de la lesió(29). En aquest sentit, cal destacar que una resposta inflamatòria disminuïda a nivell pulmonar s'ha associat a un augment de la mortalitat dels pacients cremats amb inhalació de fums(30), suggerint que la immunoparàlisi, de manera semblant al que s'ha descrit en pacients sèptics, també tindria un paper important en la patogènia de la lesió per inhalació de fums i podria ser usada com a possible diana terapèutica(31).

3.3.4 Importància dels biomarcadors en la cicatrització de les ferides

La mesura de biomarcadors no només és important per preveure, entre d'altres events, l'aparició de DMO o l'evolució de la inhalació de fums, sinó que també podria ser interessant per entendre el procés de cicatrització de les cremades. De fet, la progressió de les ferides provocades per les cremades segueix sent un dels reptes més importants en el maneig global d'aquest tipus de pacients(32). Els resultats d'estudis experimentals recents, suggereixen que el retard en la cicatrització que s'observa en animals més vells podria estar associat a un increment dels nivells de queratina 6, matriu de metaloproteasa 9 i CD44(33). Per tant, és possible que la modulació de l'expressió d'aquests biomarcadors millori i acceleri la cicatrització en pacients d'edat avançada.

Altres estudis han examinat el paper de la mort cel·lular en la progressió de la ferida. Tan et al(34), han demostrat que l'autofàgia i l'apoptosi són característiques importants en la progressió de la ferida. Donat que l'autofàgia, precedeix a l'apoptosi, l'estratègia terapèutica a usar haurà d'anar enfocada a cadascun d'aquests fenòmens en funció del temps d'evolució de la lesió. La mort cel·lular per autofàgia també succeeix en una fase precoç després d'una cremada(35) i podria tenir un paper important en la disfunció orgànica posterior. En aquest sentit, cal destacar que la inhibició farmacològica de l'angiotensina II i l'estrès oxidatiu disminueix l'autofàgia i millora la funció cardíaca(35).

La IL33 també s'ha descrit com un biomarcador important en la patogènia de la cicatrització. L'administració exògena de IL33 té múltiples efectes beneficiosos a aquest nivells entre els que destaquen: accelerar la cicatrització, promoure el dipòsit de col·lagen i l'expressió dels gens associats a la matriu extracel·lular (MEC)(36), facilitar l'activació dels macròfags en la zona de la ferida. Igualment, l'administració exògena de IL33 inhibeix la colonització de *S. aureus* resistent a meticil·lina i accelera la cicatrització promovent la proliferació de neutròfils i estimulants el dipòsit de col·lagen i l'expressió dels gens associats a la MEC(37). Tots aquests resultats suggereixen que la IL33 podria tenir algun efecte en la síntesi de la matriu extracel·lular cutània i la reepitelització durant el procés de reparació de la ferida. De la mateixa manera, indiquen que la IL33 podria tenir un paper clau en el procés de cicatrització i podria ser considerada com una potencial diana terapèutica.

Les citoquines proinflamatòries i profibrogèniques es troben molt actives en les cicatrius hipertròfiques. En aquest sentit, s'ha observat una sobreexpressió de IL1 β i els receptors tipus I del TNF α en la pell de cicatrius hipertròfiques secundàries a cremades; el primer associat principalment a queratinòcits i cèl·lules CD1a+ i el segon a nivell dels vasos sanguinis.

Taula 2. Principals biomarcadors relacionats amb la lesió per cremada

Biomarcadors	Referència	n	Criteris d'inclusió	Resultats més importants
IL1Ra	Mandrup-Polsen et al(6)	15	Cremats de 2n i 3r grau	Concentracions elevades en comparació amb els controls
	Endo et al(7)	24	>20% de SCT	Concentracions es correlacionen amb la SCT i l'estat clínic Concentracions més elevades en pacients amb sèpsia, xoc i DMO Es correlaciona amb els nivells de IL6, IL8 i TNF α Nivells més elevats en els no-supervivents
	Vindenes et al(8)	27		Concentracions es correlacionen amb la SCT i l'àrea de cremada de 3r grau Nivells més alts en els pacients que desenvolupen complicacions infeccioses
	Davis et al(26)	80	Inhalació de fums	Nivells plasmàtics més elevats en no-supervivents Correlació amb la SCT, la gravetat de la inhalació de fums, el SOFA score, i el Denver score
IL1β	Davis et al(30)	60	Inhalació de fums	Concentracions més baixes en el RBA dels no-supervivents
	Vindenes et al(8)	27		Concentracions es correlacionen amb la SCT i l'àrea de cremada de 3r grau Nivells més alts en els pacients que desenvolupen complicacions infeccioses
IL6	Davis et al(30)	60	Inhalació de fums	Concentracions més baixes en el RBA dels no-supervivents
	Yeh et al(10)	10	Cremats 35-80% SCT	Concentracions més elevades en els no-supervivents Concentracions més elevades en pacients amb sèpsia
	Jeschke et al(14)	242	Cremats pediàtrics >30% SCT	Augment de concentració després de la cremada
	Kraft et al(17)	821	Cremats pediàtrics >30% SCT	Concentracions més elevades en pacients amb DMO
	Jeschke et al(18)	230	Cremats pediàtrics >30% SCT	Concentracions més elevades en els no-supervivents

Csontos et al(21)	39	>20% SCT	Concentracions més elevades en els no-supervivents
Foldi et al(38)	30	>20% SCT	Disminució de la concentració de la resuscitació guiada per IVSIT
Reper et al(39)	15	Cremats menors amb SDRA 2ari a inhalació de fums	El tractament amb HFPV no augmenta la seva concentració
IL8			
Yeh et al(10)	10	Cremats 35-80% SCT	Concentracions més elevades en els no-supervivents
Jeschke et al(14)	242	Cremats pediàtrics >30% SCT	Concentracions més elevades en pacients amb sèpsia
Jeschke et al(18)	230	Cremats pediàtrics >30% SCT	Augment de concentració després de la cremada
Csontos et al(21)	39	>20% SCT	Concentracions més elevades en els no-supervivents
Albright et al(29)	60	Inhalació de fums	Concentracions més elevades en els no-supervivents
Kraft et al(17)	821	Cremats pediàtrics >30% SCT	La concentració de IL8 va ser la més alta dels 28 biomarcadors analitzats en pacients amb inhalació de grau 3 i 4
Davis et al(30)	60	Inhalació de fums	Concentracions més elevades en pacients amb DMO
Reper et al(39)	15	Cremats menors amb SDRA 2ari a inhalació de fums	Concentracions més baixes en el RBA dels no-supervivents
IL10			
Yeh et al(12)	22	30-90% SCT	Concentracions més elevades en els no-supervivents amb sèpsia
Inatsu et al(25)	-	-	Concentracions més elevades es podrien associar a major risc d'infecció per <i>C. albicans</i>
Csontos et al(21)	39	>20% SCT	Concentracions més elevades en els no-supervivents
Jones et al(27)	43	Inhalació de fums	Un punt de tall de 14pg/ml a l'ingrés té una sensibilitat del 85% amb una especificitat del 84% per predir la mortalitat a UC1
Davis et al(30)	60	Inhalació de fums	Concentracions més elevades s'associen a l'aparició de SDRA
Yeh et al(13)	15	Cremats de 2n i 3r grau	Concentracions més baixes en el RBA dels no-supervivents
Jones et al(27)	43	Inhalació de fums	Abans de l'èxitus, s'observen marcats increments en la concentració de IL10
IL12p70			
Jones et al(27)	43	Inhalació de fums	Concentracions més elevades s'associen a l'aparició de SDRA

IL13	Davis et al(30)	60	Inhalació de fums	Concentracions més baixes en el RBA dels no-supervivents
IL33	Yin et al(36)	Experimental	Ratolí	Accelera la cicatrització
	Yin et al(37)	Experimental	Ratolí	Inhibeix la colonització per MRSA
TNFα	Yeh et al(11)	10	30-85% de SCT	Concentració màxima més elevada en no-supervivents Nivells més alts en la infecció bacteriana
	Reper et al(39)	15	Cremats menors amb SDRA 2ari a inhalació de fums	El tractament amb HFPV no augmenta la seva concentració
TGFβ1	Yeh et al(13)	15	Cremats de 2n i 3r grau	Pic de concentració inicial al dia 1 post-cremada Segon pic de concentració en no-supervivents
	Kraft et al(17)	821	Cremats pediàtrics >30% SCT	Concentracions més elevades en pacients amb DMO
G-CSF	Jeschke et al(14)	242	Cremats pediàtrics >30% SCT	Augment de concentració després de la cremada
	Jeschke et al(18)	230	Cremats pediàtrics >30% SCT	Concentracions més elevades en els no-supervivents
MCP1	Jeschke et al(14)	242	Cremats pediàtrics >30% SCT	Augment de concentració després de la cremada
	Jeschke et al(18)	230	Cremats pediàtrics >30% SCT	Concentracions més elevades en els no-supervivents
	Kraft et al(17)	821	Cremats pediàtrics >30% SCT	Concentracions més elevades en pacients amb DMO
MIP1β	Jeschke et al(18)	230	Cremats pediàtrics >30% SCT	Concentracions més elevades en els no-supervivents
CRP	Jeschke et al(18)	230	Cremats pediàtrics >30% SCT	Concentracions més elevades en els no-supervivents
	Kraft et al(17)	821	Cremats pediàtrics >30% SCT	Concentracions més elevades en pacients amb DMO
Marcadors de superfície dels leucòcits	Szelig et al(22)	35	>20% SCT	Expressió de CD11a a granulocits, CD11a, CD11b, CD18 a limfocits i CD97 a monòcits elevada als no-supervivents
	Foldi et al(38)	30	>20% SCT	Disminució de la concentració de la resuscitació guiada per IVSIT
C5a	Davis et al(30)	60	Inhalació de fums	Concentracions més baixes en el RBA dels no-supervivents

K6	Simonetti et al(33)	Experimental	Rates	Concentracions més altes a nivell de la ferida
MMP9	Simonetti et al(33)	Experimental	Rates	Concentracions més altes a nivell de la ferida
CD44	Simonetti et al(33)	Experimental	Rates	Concentracions més altes a nivell de la ferida
Procalcitonina	Mann et al(40)	Revisió sistemàtica	-	Podria ser beneficiosa en el diagnòstic de sèpsia quan s'afegeix a als signes clínics
	Lavrentieva et al(41)	145	-	Un valor de 7.8ng/ml a dia 3 s'associa amb l'efectivitat del tractament del quadre sèptic
	Paratz et al(42)	54	>15% SCT	Els nivells de PCT no discriminen entre pacients amb i sense sèpsia
Pèptid pro-β N-terminal natriurètic	Paratz et al(42)	54	>15% SCT	Capacitat de discriminació de la presència de sèpsia excel·lent
Cistatina C	Yang et al(43)	90	>20% SCT	La concentració plasmàtica prediu l'aparició d'insuficiència renal La concentració plasmàtica es correlaciona amb el risc de mort
NGAL	Yang et al(43)	90	>20% SCT	La concentració plasmàtica i urinària prediu l'aparició de mort La concentració plasmàtica i urinària es correlaciona amb el risc de mort

IL: interleuquina; SCT: superfície corporal total; TNF: factor de necrosi tumoral; SOFA: *sequential organ failure assessment*; RBA: rentat broncoalveolar; DMO: disfunció multiorgànica; IVSIT: índex de volum de sang intratoràcic; SDRA: síndrome del dret respiratori agut; HFPV: *high frequency percussive ventilation*; TGF: factor transformador de creixement; G-CSF: factor estimulant de les colònies dels granulòcits; MCP: proteïna quimioterànt dels monocits; PCR: proteïna C reactiva; K6: queratinòcit 6; MMP: matriu de metaloproteases; NGAL: lipocaina gelatinasa-associada dels neutròfils.

3.4 Diagnòstic de complicacions i avaluació de les intervencions terapèutiques

3.4.1 *Ressuscitació amb fluids*

Una ressuscitació adequada és un dels pilars fonamentals del tractament immediat i durant les primeres hores i dies després d'una cremada greu(44). L'objectiu d'aquesta administració de fluids és la correcció del xoc hipovolèmic associat a la cremada. No obstant això, intentar minimitzar la sobre-ressuscitació és tan important com corregir la situació de xoc i hipoperfusió. Per tant, podria ser d'utilitat guiar la ressuscitació amb objectius terapèutics que es basen en la mesura de diferents biomarcadors com la diüresi. Els resultats d'un altre estudi van mostrar que la resuscitació guiada per l'índex del volum de sang intratoràcica (IVSIT) s'associava a concentracions més elevades de IL6, del ratio IL6/IL10 i del ratio IL8/IL10 en comparació al control mitjançant la diüresi(38), suggerint que la resuscitació guiada per l'IVSIT podria suprimir el canvi cap a biomarcadors de tipus antiinflamatori. A més a més, diversos marcadors de superfície leucocitaris s'expressaven més en el grup guiat per la diüresi. Així doncs, aquests resultats posen de manifest que determinades intervencions terapèutiques tenen impacte sobre els processos biològics i, per tant, poden explicar perquè determinats tractaments són efectius i d'altres no ho són.

3.4.2 *Sèpsia*

Les complicacions sèptiques representen una causa important de mort en pacients cremats(45, 46) i, per tant, la seva identificació precoç podria desembocar amb una major precocitat en l'inici del tractament i una millora del pronòstic. No obstant això, el diagnòstic de les complicacions sèptiques

en pacients cremats és especialment difícil degut a que els grans cremats presenten una resposta inflamatòria sistèmica que emula clínicament a la que succeeix durant la sèpsia. De fet, diferents estudis han analitzat la utilitat de diversos biomarcadors en el diagnòstic de la sèpsia en pacients cremats. Els resultats d'un estudi recent que incloïa més de 400 pacients cremats en edat pediàtrica van mostrar que la concentració plasmàtica de IL8 es correlaciona fortament amb l'aparició de quadres sèptics(47). A més a més, els pacients amb nivells més elevats de IL8 eren aquells amb més extensió de SCT cremada, més incidència d'inhalació de fums i una mortalitat més elevada.

D'altra banda, un meta-anàlisi recent en el que s'avaluava el paper de la procalcitonina (PCT) en el diagnòstic de la sèpsia i en el pronòstic dels pacients cremats(40) va concloure que afegir la determinació de PCT al diagnòstic de sèpsia podria ser beneficiós. Més recentment, un estudi prospectiu amb 145 pacients cremats que tenia per objectiu analitzar la capacitat diagnòstica de la PCT per diagnòstic de la sèpsia, va mostrar que els nivells màxims de PCT s'associaven de manera independent amb la mortalitat i que els pacients amb xoc sèptic presentaven concentracions més elevades de PCT en el primer dia d'ingrés(41). De la mateixa manera, els quadres sèptics, les infeccions del tracte respiratori i les infeccions de les ferides provocaven un augment dels nivells de PCT en comparació amb els nivells previs a l'aparició de la complicació. Finalment, els nivells de PCT van romandre elevats en aquells pacients que no van respondre al tractament de la sèpsia, mentre que en aquells que van respondre satisfactòriament al tractament, els nivells de PCT van disminuir entre el primer i el tercer dia d'evolució.

Contràriament, altres estudis no han demostrat que la PCT fos útil en el diagnòstic de sèpsia(42). De fet, els resultats mostraven com la peptid pro- β N-terminal natriurètic (NT-proBNP) millorava significativament la capacitat diagnòstica dels processos sèptics de la PCT. A més a més, l'índex de volum sistòlic i l'índex de resistències vasculars sistèmiques presentaven un excel·lent poder de discriminació de la presència de sèpsia en pacients

cremats ventilats mecànicament, amb més del 15% de SCT i sense comorbilitats prèvies a nivell cardiovascular.

Un altre punt d'especial interès és la facilitat en la predicció i la capacitat d'anticipació en l'aparició d'infeccions i complicacions sèptiques en pacients grans cremats. Un estudi retrospectiu que va incloure més de 100 pacients i va comparar la capacitat predictiva de diferents variables clíniques, va mostrar que una freqüència cardíaca superior a 110bpm, una pressió arterial sistòlica inferior a 100mmHg i la necessitat d'intubació eren els millors predictors de l'aparició de sèpsia(48). En canvi, una fracció inspirada d'oxigen (F_{iO_2}) >0.25 i una temperatura màxima de $39^{\circ}C$ eren els millors factors predictors de l'aparició d'infecció.

3.4.3 *Inhalació de fums*

Alguns estudis recents s'han focalitzat en la utilitat dels biomarcadors en la lesió per inhalació de fums. Els resultats d'un estudi experimental han demostrat que la nebulització de tocoferol en un model oví de cremada i lesió per inhalació de fums, millorava l'oxigenació, la fracció pulmonar de *shunt*, la mecànica respiratòria, la formació d'edema i la hiperresposta bronquial(49). A més a més, el tractament amb tocoferol també disminuïa l'expressió de l'inhibidor de l'òxid nítric-sintetasa, així com l'activitat de l'arginasa i el dipòsit de col·lagen. Aquest efecte disminueix la formació d'edema i millora de la capacitat de difusió. Així doncs, sembla que en la patogènia de la lesió per inhalació de fums hi estan involucrats mediadors de l'estrès oxidatiu o la via de l'arginasa i alguns fàrmacs amb acció anti-oxidant com el tocoferol podrien tenir efectes beneficiosos en aquests pacients(50).

Més recentment, s'han analitzat les concentracions plasmàtiques de IL6, IL8 i TNF α per avaluar l'efecte anti-inflamatori de la ventilació percussiva d'alta freqüència en pacients cremats amb inhalació de fums(39). No es va observar cap increment de la concentració de biomarcadors amb la ventilació percussiva, suggerint que no seria deletèria i podria considerar-se com a una estratègia útil en aquest subgrup de pacients. Tanmateix, dos assaigs clínics

randomitzats sobre l'ús de la ventilació d'alta freqüència oscil·latòria, no han mostrat cap benefici en pacients amb SDRA(51, 52).

3.4.4 *Síndrome compartimental abdominal*

Les cremades són un factor de risc independent per patir hipertensió intra-abdominal (HIA) i síndrome compartimental abdominal (SCA). A més a més, l'aparició d'aquestes complicacions s'associa amb l'aparició de DMO(53) i un augment de la mortalitat(54). Donat que el volum de fluids usat durant la ressuscitació és un clar factor relacionat amb l'aparició de HIA i SCA, la mesura de la pressió intraabdominal (PIA) podria ser un altre biomarcador útil per guiar la ressuscitació amb fluids.

Un biomarcador és especialment útil si pot predir l'aparició de de la disfunció orgànica abans que aquesta aparegui clínicament. La predicció precoç de la disfunció orgànica podria permetre un tractament precoç i agressiu que limités les conseqüències d'aquesta complicació. En aquest sentit, la insuficiència renal aguda (IReA) és una complicació freqüent dels pacients gran cremats, especialment aquells amb HIA i SCA(53). De fet, és una causa important d'increment de mortalitat en aquests pacients(55). La concentració plasmàtica de cistatina C i la concentració plasmàtica i urinària de la lipocaina gelatinasa-associada dels neutròfils (NGAL) augmenta entre 24 i 48 hores abans que augmentin les xifres plasmàtiques de creatinina. No obstant això, en pacients cremats, només la concentració de NGAL ha demostrat estar associada amb el desenvolupament de IReA i la mortalitat(43).

3.5 Desenvolupament de noves estratègies i ús de noves dianes terapèutiques

Donat que l'estrès oxidatiu i l'activació dels neutròfils juga un paper important en el desenvolupament i la progressió de la cremada, podrien ser considerats com a dianes terapèutiques útils. Recentment, un petit estudi aleatoritzat que analitzava l'efecte de l'administració de N-acetilcisteïna (NAC) en 30 pacients cremats amb més del 20% de SCT va mostrar com els pacients tractats presentaven una concentració menor de biomarcadors relacionats amb l'estrès oxidatiu, citoquines pro-inflamatòries i menys necessitat de tractament amb vasopressors(56). Malauradament, la mida de la mostra era massa petita per poder extreure cap conclusió important a nivell de paràmetres com la mortalitat.

Stanojic et al.(57) va investigar l'efecte l'inflamosoma NLRP3 en la resistència a la insulina i la disfunció metabòlica dels pacients cremats. Els seus resultats van mostrar una marcada infiltració leucocitària en el teixit subcutani dels pacients cremats que estava formada, al menys en part, per monòcits. Aquests monòcits presentaven un augment de l'activitat de l'inflamosoma que s'associava a un augment de la concentració de IL1 β . Aquests resultats proporcionaven noves evidències al voltant del paper de l'inflamosoma en la gènesi de la diabetes induïda per l'estrès i de l'hipermetabolisme relacionat amb els gran cremats, identificant-lo com a una possible diana terapèutica.

D'altra banda, s'ha pogut observar que les cremades produeixen una disminució de les unions entre cèl·lules intestinals, facilitant la lesió intestinal. Aquesta lesió permet la mobilització del contingut intestinal a través de la mucosa, facilitant el desenvolupament de DMO. De fet, la producció de mediadors inflamatoris derivats de l'intestí ha estat relacionada amb l'aparició de xoc i DMO en pacients cremats(58). En estudis experimentals realitzats en rates amb xoc hemorràgic, els factors derivats de l'intestí que generen un augment de la permeabilitat intestinal i poden afavorir la DMO es troben en

concentracions augmentades en els ganglis limfàtics mesentèrics i la vena porta(59). A més a més, altres estudis han mostrat que la inhibició de la fosfodiesterasa amb el tractament amb pentoxifilina podria atenuar la lesió intestinal en els pacients cremats i, en conseqüència, conferir un cert grau de protecció de la DMO associada a la cremada(60). En contraposició, la intoxicació amb etanol en pacients que pateixen una cremada, suprimeix la immunitat del pacient a nivell intestinal, alterant la funció de barrera intestinal, augmentat el creixement bacterià i, per tant, afavorint l'aparició de DMO(58). Aquests resultats suggereixen que els nivells d'etanol s'haurien de mesurar en tots els pacients que ingressen amb cremades greus. A més a més, un estudi experimental recent ha demostrat l'existència d'una associació entre l'expressió de IL22 i altres pèptids antimicrobians i la permeabilitat intestinal(61), suggerint que la IL22 contribuiria, en cert grau, a la funció de barrera i de la integritat de l'epiteli intestinal després de la intoxicació alcohòlica i la lesió per cremades. D'igual manera, també suggereix que la via de la IL22/pèptids antimicrobians podria ser una diana terapèutica útil a l'hora de prevenir la sèpsia i la DMO en pacients cremats amb intoxicació alcohòlica concomitant.

3.6 Valor pronòstic

La proteòmica facilita la identificació de perfils proteics que podrien ser útils per la identificació de biomarcadors o l'expressió d'empremtes proteiques útils en el diagnòstic o en la valoració precoç del pronòstic dels pacients. Aquesta tècnica podria ser especialment útil en patologies que engloben diferents òrgans, com per exemple en pacients cremats o malats crítics. Finnerty et al.(62) van determinar la signatura proteòmica dels pacients amb una cremada greu, observant que la concentració de 43 proteïnes es trobava alterada en els no-supervivents. Aquestes proteïnes estaven involucrades en diferents vies com la cascada de la coagulació, el complement, la resposta hepàtica i la inflamació. Cal assenyalar que cap

d'aquestes proteïnes s'havien associat a la fisiopatologia de la cremada, suggerint que aquesta tècnica podria ser útil en la descripció de signatures proteòmiques i en la identificació de nous mecanismes relacionats amb la lesió per cremada.

Més recentment, un gran estudi que incloïa pacients cremats en edat pediàtrica i amb més del 30% de SCT afectada va mostrar que els no-supervivents tenien nivells més elevats de IL6, IL8, G-CSF, MCP1, PCR, glucosa, insulina, urea, creatinina i bilirrubina. Per tant, aquests biomarcadors es podrien utilitzar en el monitoratge dels pacients amb la finalitat d'identificar quins pacients presenten un risc més elevat de mort i es podrien beneficiar d'un tractament més agressiu. A més a més, els no-supervivents tenen més probabilitat de presentar complicacions sèptiques i DMO, suggerint que aquests biomarcadors podrien estar involucrats en la patogènia d'aquestes situacions. Prèviament, s'havia demostrat que la resposta inflamatòria i metabòlica depenen del extensió de la cremada(63); a més extensió de la cremada, major resposta inflamatòria i metabòlica. A més a més, els pacients amb més extensió de cremada presenten més probabilitat de presentar complicacions sèptiques, s'associa més freqüentment a l'existència d'inhalació de fums, necessitat de ventilació mecànica, major incidència de disfunció miocàrdica i mortalitat. Aquests autors suggerien que els pacients amb una gran extensió de SCT cremada presenten nivells més elevats de marcadors inflamatoris que incrementen la resposta metabòlica i empitjorant el pronòstic.

La hipoglicèmia s'ha descrit també recentment com a marcador pronòstic (64) en un estudi en el que es comparaven dos grups de 160 pacients pediàtrics que van presentar un o més episodis d'hipoglicèmia durant els primers 60 dies d'ingrés després de la cremada. Els pacients amb un o més episodis d'hipoglicèmia presentaven major inflamació i resposta metabòlica, major prevalença de sèpsia, DMO i major mortalitat. Per tant, la implementació d'estratègies terapèutiques que minimitzin l'aparició d'hipoglicèmies sembla obligat.

La hiperlactatèmia s'ha considerat com un marcador d'hipoperfusió tissular. A més a més la *Sepsis Surviving Campaign* ha proposat guiar la ressuscitació amb fluids amb l'objectiu de normalitzar les xifres de lactats en pacients que presenten hiperlactatèmia inicial. En pacients cremats, els nivells basals de lactats es relacionen amb una mortalitat més elevada i la seva normalització durant les primeres 24 hores després de l'ingrés s'associen a un millor pronòstic(65).

Més recentment, s'ha descrit que un model que combina característiques clíniques i un panell de biomarcadors genòmics podria identificar aquells pacients cremats amb un major risc de patir complicacions infeccioses de repetició(66). La signatura genòmica proporciona nova informació sobre la susceptibilitat a la infecció i, per tant, podria facilitar la identificació de noves dianes terapèutiques.

3.7 Direccions futures

La recerca en biomarcadors es troba en continua evolució. La introducció de tècniques com la proteòmica i la metabolòmica podria fer possible la identificació de nous biomarcadors que siguin més sensibles i específics dels que disposem en l'actualitat. A més a més, l'empremta genòmica podria tenir un paper important.

Un dels primers objectiu en la recerca de nous biomarcadors hauria de ser la prevenció de la DMS, ja que aquest és un dels principals determinants del pronòstic dels pacients cremats. Un altre objectiu important és el de estratificar els pacients segons la seva gravetat. L'estratificació correcta és la única manera d'assegurar que s'administra el tractament adequat a cada pacient i permet seleccionar els pacients amb més mal pronòstic i que es podrien beneficiar d'un tractament més agressiu. En tercer lloc, també és important validar clínicament els nous resultats experimentals que, de fet, és un dels punts en els que es basa la recerca translacional. En contraposició, la recerca experimental ens hauria d'ajudar a demostrar les hipòtesis generades

en els estudis clínics, com per exemple és el cas de la hipòtesi del biotrauma que genera la VM(67). Per tant, la recerca experimental podria ser d'ajuda en la identificació dels mecanismes relacionats amb l'aparició de la disfunció orgànica després d'una cremada. I finalment, la descripció de nous biomarcadors ajudaria al desenvolupament de noves dianes terapèutiques.

3.8 L'eix IL33/ST2

La família dels receptors de la IL1 té diversos membres, i la proteïna supressió de la tumorigenicitat 2 (ST2) n'és un d'ells. Primerament va ser identificat com un receptor orfe però l'any 2005, amb el descobriment de la IL33, van sortir a la llum nous coneixements sobre el seu paper(68). Estudis posteriors, han demostrat que l'eix IL33/ST2 està implicat en la fisiopatologia de diferents malalties inflamatòries com l'asma(69, 70), malalties autoimmunes(71), malalties cardiovasculars(72-74), la progressió tumoral(75), la SDR(76-78) i la sèpsia(79). La proteïna ST2 existeix en dues formes diferents: la forma complerta transmembrana (ST2L) i la forma soluble (sST2)(80).

3.8.1 *Expressió a teixits i mecanisme d'acció*

Mentre que ST2L s'expressa principalment a les cèl·lules hematopoietiques, l'expressió de sST2 sembla bastant omnipresent en els teixits humans(81).

La IL33 s'ha identificat com a un lligant de ST2 i s'alliberaria amb la necrosi cel·lular(82), bàsicament en les cèl·lules epitelials i endotelials(83, 84) i en les cèl·lules immunitàries estimulades. La IL33 interacciona amb ST2L a la membrana de la cèl·lula diana, activant la cascada inflamatòria i estimulant la producció de citoquines, com per exemple la IL6, i, per tant, induint una resposta pro-inflamatòria. Contràriament, sST2 actua com un esquer, i quan la IL33 s'hi uneix, actua inhibint la resposta immune. De fet, recentment s'ha

demostrat que l'ús de cèl·lules mare mesenquimals modificades genèticament per expressar la proteïna sST2, disminueix la inflamació i preserva la arquitectura a nivell pulmonar en un model murí de lesió pulmonar induït per l'administració de lipopolisacàrid intratraqueal(85).

3.8.2 *sST2 com a factor pronòstic i diana terapèutica*

Són molts els estudis que han analitzat la utilitat de la concentració plasmàtica de sST2 com a indicador pronòstic en diferents patologies. En aquest sentit s'ha descrit la seva utilitat en la valoració del risc de mort de pacients amb malalties amb important component inflamatori com, per exemple, la pneumònia extrahospitalària(86), el carcinoma hepatocel·lular(87), en pacients amb infart agut de miocardi(88), insuficiència cardíaca(89), la colitis ulcerosa(90) o els pacients crítics en general(91), entre d'altres.

Tal i com hem comentat anteriorment, la IL33 també ha demostrat tenir un paper en la cicatrització(36, 37). Té efecte sobre la síntesi de la matriu i la reepitelització durant la cicatrització i, per tant, podria ser usada com a nova diana terapèutica(80). I de fet, això és el que suggereixen els resultats d'un estudi recent en pacients amb insuficiència cardíaca. En pacients tractats amb la combinació de fàrmacs sacubitril i valsartan s'ha observat una major reducció dels nivells de sST2 en comparació amb aquells pacients tractats amb enalapril(92). A més a més, l'increment de la concentració de sST2 es va associar a un pitjor pronòstic.

De manera semblant, en determinades patologies com la SDRA, l'ús de cèl·lules mare modificades per sobreexpressar la proteïna sST2 ha demostrat disminuir la gravetat de la lesió pulmonar, preservant l'arquitectura, disminuint la inflamació i reduint l'alteració de la permeabilitat associada a l'administració de lipopolisacàrid intratraqueal en un model murí de lesió pulmonar(85).

4 HIPÒTESI I OBJECTIU

4.1 Hipòtesi

L'eix IL33/ST2 podria tenir un paper important en la fisiopatologia de la lesió per cremada i podria ser útil en la determinació del pronòstic dels pacients cremats.

4.2 Objectiu

Analitzar si els nivells plasmàtics dels biomarcadors de l'eix IL33/ST2 podrien ser útils a l'hora d'establir el pronòstic dels pacients cremats.

5 MATERIAL I MÈTODES

5.1 Disseny de l'estudi

Es tracta d'un estudi prospectiu observacional de cohorts realitzat a la Unitat de Cremats del Servei de Cirurgia Plàstica i Reparadora de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron que és centre de referència pel tractament dels pacients cremats per una població de més de 8 milions de persones a l'àrea geogràfica de Catalunya, Illes Balears i Andorra. Tots els pacients cremats que requereixen valoració especialitzada en aquesta àrea geogràfica són transferits a aquesta Unitat pel seu tractament.

L'estudi va ser aprovat pel Comitè Ètic d'Investigació del centre (PR(ATR)60/2015) (veure annexes 10.2) i es va obtenir consentiment informat del mateix pacient, o d'algun familiar en el cas que el pacient no pogués consentir, abans de la seva inclusió.

5.2 Pacients

5.2.1 *Criteris d'inclusió*

Els criteris d'inclusió van ser:

- Pacients adults (18 anys o més).
- Pacients amb cremades de 2n o 3r grau que requerien ingrés a la Unitat de Cremats.

5.2.2 *Criteris d'exclusió*

Els criteris d'exclusió foren els següent:

- Edat menor a 18 anys.
- Pacients embarassades.

- Pacients que no van donar el seu consentiment.

5.3 Variables analitzades

En el moment de la inclusió es van recollir les característiques demogràfiques, les comorbilitats, el mecanisme i el grau de les cremades, la SCT cremada i el temps des de la cremada fins a l'ingrés a la Unitat. La gravetat de la lesió es va determinar mitjançant l'*Abbreviated Burn Severity Index* (ABSI) (93). També es va determinar el valor en l'escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)(94). La IReA es va definir com uns nivells de creatinina superior o igual a 1.2 mg/dL i la presència de síndrome de destret respiratori agut (SDRA) es va determinar mitjançant la definició de Berlin(95). També es va registrar la necessitat de tractament amb vasopressors. La pneumònia es va definir d'acord amb les guies de la Societat Americana de Malalties Infeccioses(96) i la presència de sèpsia d'acord amb el consens realitzat en pacients cremats(97). La DMO es va definir com la disfunció de dos o més òrgans(98). Finalment, també es va registrar la necessitat de ventilació mecànica (VM), els dies lliures de VM i els dies lliures d'ingrés a UCI durant els primers 28 dies d'ingrés, la durada de l'estada hospitalària i la supervivència a l'hospital.

5.4 Determinació de biomarcadors plasmàtics

Es van recollir 8 mL de sang de cada pacient en tubs EDTA durant les primeres 24 hores d'ingrés i a dia 3. Els tubs es van centrifugar immediatament després de la recollida a 3000rpm durant 10 minuts. Després es va al·lquotar el sobrenedant i es van emmagatzemar a -80°C fins el dia en el que es va realitzar la determinació de biomarcadors. Es van utilitzar kits comercials d'ELISA per la determinació dels diferents

biomarcadors: IL6, IL8, IL33 i sST2. Aquests anàlisis es van realitzar a l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques.

5.5 Anàlisi estadística

Les variables quantitatives s'expressen com a medianes i rang interquartílic. Les variables categòriques s'expressen com a freqüència i percentatge. Les concentracions dels biomarcadors s'expressen com a mitjanes (interval de confiança del 95%).

Les variables contínues es comparem mitjançant el test U de Mann Whitney i les variables categòriques a través del Test de Chi quadrat o el test de Fischer segons correspongui.

En tots els biomarcadors, es va calcular l'àrea sota la corba ROC per determinar la seva capacitat de predicció de supervivència després de la cremada. El punt de tall òptim de la corba es va determinar en aquell que tenia el màxim valor tenint en compte la suma de la sensibilitat i l'especificitat de cada punt de la corba. Segons aquest punt de tall descrit, es van realitzar les corbes de Kaplan-Meier per determinar la probabilitat de supervivència dels pacients cremats amb valors de sST2 per sobre i per sota del punt de tall descrit mitjançant la corba ROC. Aquestes corbes es van comparar mitjançant el test log-rank. Per determinar si el valor de sST2 s'associa amb un augment del risc de mort, es va realitzar el model de riscos proporcionals de Cox, ajustant per les diferents covariables. Per preveure l'excés d'ajustament del model, es va introduir cada covariable per separat.

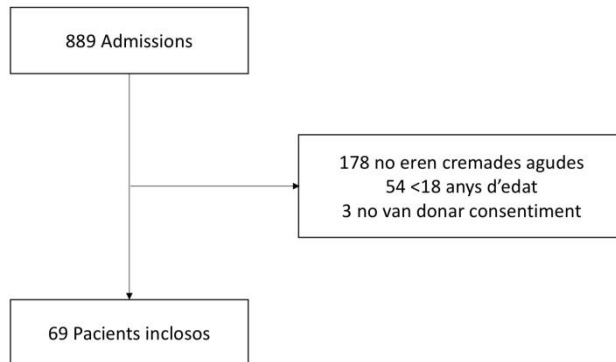
Es va considerar com a significatiu tot valor de p inferior a 0.05. L'anàlisi estadística es va dur a terme amb el paquet estadístic SPSS (versió 20.0; SPSS Inc, Chicago, IL).

6 RESULTATS

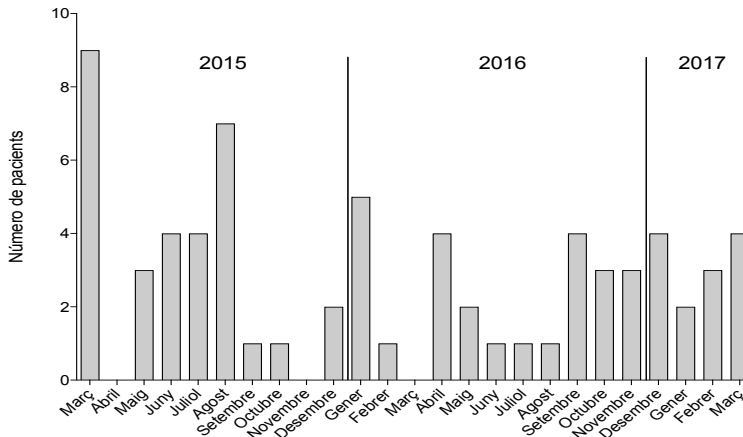
6.1 Característiques generals de la població

Es van incloure seixanta-nou pacients. El diagrama de fluxos dels pacients inclosos es presenta a la Figura 1 i la distribució mensual dels pacients es mostra a la Figura 2.

Figura 1. Diagrama de fluxos dels pacients inclosos.



Les característiques generals dels pacients inclosos es mostren a la Taula 1. Els pacients eren bàsicament homes amb poques comorbilitats. Tretze pacients (18.8%) van morir durant l'estada a l'hospital; la causa principal de mort va ser la DMO (76.9%). Els no-supervivents eren d'edat més avançada, tenien una major extensió de SCT cremada i valors més alts en l'ABSI i el SOFA a l'ingrés (Taula 2). A més a més, els no-supervivents van presentar més freqüentment criteris de SDRA en les primeres 24 hores d'ingrés, complicacions infeccioses i sèpsia durant l'estada a la Unitat (Taula 3).

Figura 2. Distribució mensual dels pacients inclosos.**Taula 1.** Característiques generals dels pacients inclosos

Variable	Tots (n=69)	Supervivents (n=56)	No-supervivents (n=13)	Valor de p
Edat a l'ingrés (anys)	52 (35-63)	45 (31-56)	58 (54-76)	0.002
Gènere (masculí)	58 (84.1%)	50 (89.3%)	8 (61.5%)	0.027
Comorbiditats				
Diabetes Mellitus	11 (15.9%)	8 (14.3%)	3 (23.1%)	0.059
Hipertensió arterial	13 (18.8%)	10 (17.9%)	3 (23.1%)	0.084
Malaltia respiratòria crònica	15 (21.7%)	12 (21.4%)	3 (23.1%)	0.245
Malaltia cardiovascular	6 (8.7%)	3 (5.4%)	3 (23.1%)	0.076
Número de comorbiditats				0.694
Cap	38 (55.1%)	32 (57.1%)	6 (46.2%)	
Una	11 (15.9%)	9 (16.1%)	2 (15.4%)	
Dos o més	20 (28.9%)	15 (26.8%)	5 (38.5%)	
SCT cremada (%)	21 (13-30)	18 (12-26)	40 (29-70)	<0.001
Número de pacients amb cremades de tercer grau	23 (33.3%)	13 (23.2%)	10 (76.9%)	<0.001
Mecanisme de la lesió				0.195
Flama	45 (65.2%)	35 (62.5%)	10 (76.9%)	
Deflagració	17 (24.6%)	15 (26.8%)	2 (15.4%)	
Elèctrica	4 (5.8%)	4 (7.1%)	0	
Escaldada	2 (2.9%)	1 (1.8%)	1 (7.7%)	
Congelació	1 (1.4%)	1 (1.8%)	0	
Inhalació de fums	28 (40.6%)	22 (39.3%)	6 (46.2%)	0.757
ABSI	6 (4-8)	6 (4-7)	9 (8-12)	<0.001
Temps des de la cremada a l'ingrés (hores)	3 (2-6)	3 (2-5)	6 (2-8)	0.195

SCT: superfície corporal total; ABSI: *Abbreviated Burn Severity Index*.

Taula 2. Característiques dels pacients a dia 1.

Variable	Supervivents (n=56)	No-supervivents (n=13)	Valor de p
Score de SOFA	1 (0-2)	5 (2-7)	0.004
Quantitat de fluids administrats Durant les primers 24 hores d'ingrés.	7675 (5121-12998)	13320 (6060-25500)	0.037
Cristal·loids	7599 (5018-12738)	13054 (5939-24990)	
Col·loids (albúmina al 20%)	142 (99-261)	266 (121-510)	
Necessitat de VM	26 (46.4%)	10 (76.9%)	0.066
Xoc	9 (16.1%)	5 (38.5%)	0.119
Insuficiència renal	4 (7.1%)	2 (15.4%)	0.315
SDRA	4 (7.1%)	4 (30.8%)	0.042
Creatinina (mg/dL)	0.77 (0.61-0.88)	0.95 (0.65-1.11)	0.107
Plaquetes (x10⁹ cells/L)	211 (166-246)	191 (122-242)	0.285
Bilirrubina (mg/dL)	0.77 (0.52-0.90)	0.94 (0.66-1.52)	0.083
PCR (mg/dL)	8.57 (3.37-15.08)	7.05 (3.31-15.63)	0.685
Albúmina (g/dL)	2.84 (2.30-3.30)	2.60 (1.90-2.80)	0.099

SOFA: Sequential organ failure score; VM: ventilació mecànica; SDRA: síndrome del destret respiratori agut; PCR: proteïna C reactiva.

Taula 3. Complicacions i variables de resultats.

Variable	Supervivents (n=56)	No-supervivents (n=13)	Valor de p
Intervencions quirúrgiques (num)	1 (1-2)	2 (1-5)	0.269
Dies de VM (només pacients ventilats)	14 (3-36)	27 (8-51)	0.299
Dies lliures de VM en els primers 28 dies d'ingrés (només pacients ventilats)	14 (0-25)	1 (0-20)	0.370
Infeccions	11 (19.6%)	10 (76.9%)	<0.001
Pneumònia	5 (8.9%)	9 (69.2%)	<0.001
Sèpsia	3 (5.4%)	8 (61.5%)	<0.001
DMO	13 (23.2%)	9 (69.2%)	0.003
Dies d'estada a UCI (només pacients que van requerir ingrés a UCI)	22 (8-38)	33 (15-49)	0.176
Dies lliures d'UCI en els primers 28 dies d'ingrés (només pacients que van requerir ingrés a UCI)	5 (0-19)	0 (0-14)	0.238
Dies d'estada a l'hospital	30 (20-43)	27 (10-42)	0.222

VM: ventilació mecànica; DMO: disfunció multiorgànica; UCI: unitat de cures intensives.

6.2 Concentració de biomarcadors

Es va mesurar la concentració plasmàtica de IL6, IL8, IL33 i sST2 en les primeres 24 hores d'ingrés i a dia 3. En 4 pacients no es va poder obtenir mostra plasmàtica en les primeres 24 hores i en altres 4 pacients no es va obtenir a dia 3. Els no-supervivents van presentar concentracions més elevades de sST2 a en les primeres 24 hores i a dia 3 (Taula 4). De manera semblant, també van presentar concentracions més elevades de IL8 a dia 3.

La capacitat de predicció del risc de mort es va analitzar mitjançant l'àrea sota la corba ROC. La capacitat de sST2 va ser bona i molt bona en les primeres 24 hores (AUROC 0.73 [0.59-0.83]; $p=0.011$) i a dia 3 (0.85 [0.71-0.99]; $p<0.001$) respectivament. La capacitat predictiva de IL8 a dia 3 (0.78 [0.67-0.90]; $p=0.003$) va ser més baixa que la de sST2.

Taula 4. Concentracions de biomarcadors

Variable	Supervivents (n=56)	No- supervivents (n=13)	Mitjana de la diferència entre grups (IC 95%)	Valor de p
A dia 1				
IL6 (ng/L)	102.3 (76.53-128.2)	99.81 (47.15-152.5)	-2.53 (-58.28 – 53.21)	0.938
IL8 (pg/ml)	250.7 (209.6-291.9)	294.7 (210.1-379.4)	44.00 (-44.96 – 133.0)	0.204
IL33 (pg/ml)	1.41 (1.27-1.56)	1.67 (1.25-2.10)	0.26 (-0.08 – 0.60)	0.108
sST2 (ng/ml)	1610 (1338-1882)	2380 (1829-2931)	771 (184 – 1357)	0.011
A dia 3				
IL6 (ng/L)	98.41 (72.74-124.1)	104.6 (47.87-161.2)	6.14 (-52.98 – 65.27)	0.653
IL8 (pg/ml)	214.1 (177.3-250.9)	338.4 (285.1-391.7)	124.3 (43.39 – 205.2)	0.003
IL33 (pg/ml)	1.62 (1.50-1.76)	1.92 (1.56-2.29)	0.29 (-0.02 – 0.61)	0.054
sST2 (ng/ml)	1098 (861-1335)	2504 (1822-3185)	1405 (831 – 1980)	<0.001

IC: interval de confiança; IL: interleuquina; sST2: proteïna supressió de la tumorigenicitat 2.

6.3 Anàlisi de sST2 i mortalitat

La corba ROC es va utilitzar per seleccionar els punts de tall que separessin els pacients en dos grups diferents en funció de si presentaven valors de sST2 elevats o no. Els punts de tall de la concentració de sST2 van ser de 1338.3ng/ml a dia 1 i 2560.5ng/ml a dia 3. Per aquest punt de tall a dia 3, la sensibilitat va ser del 72.7%, l'especificitat del 93.9%, una raó de versemblança positiva de 11.88 i una raó de versemblança negativa de 0.29 en la predicció del risc de mort (Taula 5).

Taula 5. Capacitat diagnòstica de la proteïna sST2

Variable	Valor	IC 95%
Valor de sST2 a dia 1 per sobre del punt de tall de la corba ROC		
Sensibilitat	100%	75.3%-NA
Especificitat	46.9%	32.5-61.7%
VPP	33.3%	21.4%-NA
VPN	100%	84.4-100%
RVP	1.88	1.44-2.45
RVN	0	0-NA
Valor de sST2 a dia 3 per sobre del punt de tall de la corba ROC		
Sensibilitat	72.7%	39.0-94.0%
Especificitat	93.9%	83.1-98.7%
VPP	72.7%	46.2-94.0%
VPN	93.9%	78.6-98.7%
RVP	11.88	3.74-37.69
RVN	0.29	0.11-0.76

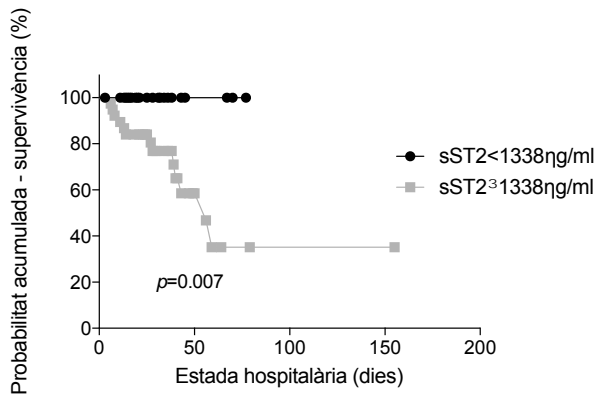
sST2: proteïna supressió de la tumorigenicitat 2; VPP: valor predictiu positiu; VPN: valor predictiu negatiu; RVP: raó de versemblança positiva; RVN: raó de versemblança negativa

Les corbes de Kaplan-Meier mostren la probabilitat de supervivència dels grups establerts en funció de la concentració de sST2 a dia 1 i a dia 3 (Figura 3). Els pacients amb nivells més elevats de sST2 presentaven menys probabilitat de sobreviure ($p=0.007$ i $P<0.001$ respectivament). Per analitzar l'associació entre els nivells de sST2 i la mortalitat es va dur a terme el model de riscos proporcionals de Cox, ajustant per les diferents covariables. Es va escollir els nivells de sST2 a dia 3 donat que presentaven la millor capacitat

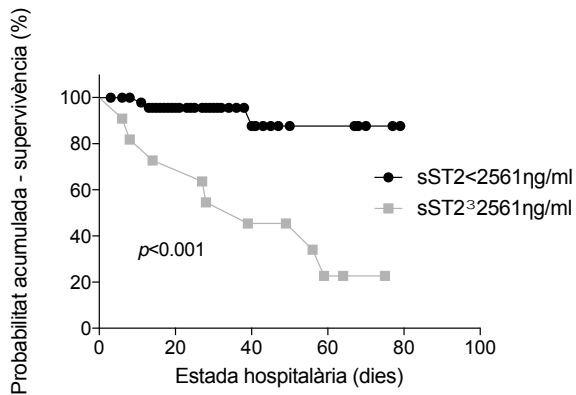
predictiva (AUROC 0.85). La concentració plasmàtica de sST2 \geq 2560.5ng/ml al tercer dia d'ingrés es va associar de manera independent i constant a un major risc de mort tot i ajustar segons les diferents covariables (Taula 6).

Figura 3. Probabilitat de supervivència dels grups establerts en funció de la concentració de sST2 a dia 1 (a) i a dia 3 (b).

a)



b)



Taula 6. Anàlisi de regressió de Cox sobre l'associació de la concentració de sST2 i les diferents covariables

Variable	Hazard ratio	Límit inferior de l'IC 95%	Límit superior de l'IC 95%	Valor de p
Valor sense ajustar de la concentració de sST2 a dia 3 per sobre del valor de punt de tall de la corba ROC i la mortalitat hospitalària	8.98	2.33	34.69	0.001
Ajustat per edat				
sST2 a dia 3	6.94	1.73	27.74	0.006
Edat	1.03	0.98	1.07	0.210
Ajustat per gènere (masculí)				
sST2 a dia 3	9.23	2.42	35.23	0.001
Gènere masculí	3.36	0.91	12.38	0.069
Ajustat per SCT				
sST2 a dia 3	6.30	1.64	24.26	0.007
SCT	1.03	0.99	1.05	0.063
Ajustat per ABSI				
sST2 a dia 3	4.87	1.06	22.50	0.042
ABSI	1.19	0.95	1.51	0.129
Ajustat per quantitat de fluids rebuts les 1eres 24 hores				
sST2 a dia 3	9.08	1.39	59.41	0.021
Fluids 24h	1.00	1.00	1.00	0.600
Ajustat per VM				
sST2 a dia 3	6.98	1.48	32.95	0.014
VM	1.90	0.17	21.67	0.604
Ajustat per SDRA				
sST2 a dia 3	8.40	2.18	32.36	0.002
SDRA	2.22	0.63	7.86	0.217
Ajustat per bilirrubina				
sST2 a dia 3	18.33	2.20	152.86	0.007
Bilirrubina	1.93	0.81	4.57	0.136
Ajustat per albúmina				
sST2 a dia 3	4.87	1.11	21.36	0.036
Albúmina	0.79	0.32	2.02	0.635

IC: interval de confiança; sST2: proteïna supressió de la tumorigenicitat; SCT: superfície corporal total; ABSI: *Abbreviated Burn Severity Index*; VM: ventilació mecànica; SDRA: síndrome de destret respiratori agut.

6.4 Biomarcadors i SCT

Donat que els pacients amb major SCT podrien presentar una major resposta inflamatòria, es va realitzar un anàlisi per separat comparant aquells

pacients que tenien una SCT $\geq 20\%$ i aquells que tenien $< 20\%$ de SCT cremada (Taula 7).

Taula 7. Comparació dels pacients segons la SCT cremada

Variable	SCT $\geq 20\%$ (n=40)	SCT $< 20\%$ (n=29)	Valor de p
Edat (anys)	52 (33-62)	52 (36-62)	0.783
Gènere (masculí)	32 (80%)	26 (89.7%)	0.230
SCT	30 (23-44)	12 (8-15)	< 0.001
Nº pacients amb cremades de 3r grau	18 (48%)	4 (13.8%)	0.003
Inhalació	14 (35%)	14 (48.3%)	0.195
ABSI	7 (5-9)	6 (4-6)	< 0.001
SOFA	2 (0-6)	1 (0-2)	0.053
Quantitat de fluids administrats en les 1eres 24 hores	12330 (6490-18791)	6450 (3906-9347)	0.001
Necessitat de VM	22 (55%)	14 (48.3%)	0.379
Dies de VM	19 (10-44)	15 (3-27)	0.126
Dies lliures de VM en els primers 28 dies d'evolució (en aquells pacients que van necessitar VM)	9 (0-18)	13 (1-25)	0.306
Necessitat de suport vasoactiu	9 (22.5%)	5 (17.2%)	0.412
Insuficiència renal	2 (5%)	1 (3.4%)	0.620
SDRA	5 (12.5%)	3 (10.3%)	0.538
Pneumònia	11 (27.5%)	3 (10.3%)	0.072
Sèpsia	9 (22.5%)	2 (6.9%)	0.069
Creatinina (mg/dL)	0.80 (0.64-0.97)	0.75 (0.62-0.84)	0.517
Plaquetes ($\times 10^9$ cells/L)	191 (144-217)	231 (172-263)	0.191
Bilirrubina (mg/dL)	0.80 (0.54-0.98)	0.72 (0.53-0.89)	0.582
PCR (mg/dL)	8.16 (4.76-12.24)	9.50 (2.66-15.97)	0.691
Albúmina (g/dL)	2.57 (2.15-3.12)	2.87 (2.40-3.10)	0.127

SCT: superfície corporal total; ABSI: *Abbreviated Burn Severity Index*; SOFA: Sequential organ failure score; VM: ventilació mecànica; SDRA: síndrome del destret respiratori agut; PCR: proteïna C reactiva.

Es van observar concentracions més elevades de sST2 en els pacients amb SCT $\geq 20\%$ (Taula 8). No obstant això, després d'ajustar per la SCT, els pacients amb nivells més elevats de sST2 van presentar major risc de mort (Taula 6).

6.5 Biomarcadors i variables secundàries

La concentració plasmàtica de IL33 dins les primeres 24 hores d'evolució i a dia 3, així com la concentració de sST2 i IL8 a dia 3, van ser més elevades en aquells pacients que van presentar alguna complicació infecciosa i en aquells pacients que van desenvolupar DMO durant la seva estada a la Unitat de Cremats (Taula 9 i 10). La capacitat diagnòstica de sST2 per predir l'aparició d'infecció (AUROC 0.80) era superior a la de IL33 o IL8 (AUROC 0.73 i 0.75 respectivament). D'igual manera, la concentració plasmàtica de sST2 a dia 3 va mostrar una molt bona capacitat de predicció de l'aparició de DMO (AUROC 0.82). Finalment, en els pacients que van necessitar VM, la concentració elevada de sST2 es va associar a menys dies lliures de VM en els primers 28 dies d'evolució (Taula 11).

Taula 8. Concentracions de biomarcadors segons l'extensió de la cremada

Variable	SCT ≥20% (n=40)	SCT <20% (n=29)	Mitjana de la diferència entre grups (IC 95%)	Valor de p
A dia 1				
IL6 (ng/L)	107.0 (75.05-139.0)	95.07 (61.95-128.2)	11.94 (-33.72-57.60)	0.686
IL8 (pg/ml)	281.0 (230.4-331.6)	232.7 (179.7-285.7)	48.25 (-24.31 – 120.8)	0.127
IL33 (pg/ml)	1.48 (1.28-1.69)	1.45 (1.25-1.65)	0.03 (-0.25 – 0.32)	0.701
sST2 (ng/ml)	2103 (1770-2436)	1341 (1009-1673)	761 (293 – 1931)	0.002
A dia 3				
IL6 (ng/L)	116.8 (85.25-148.4)	76.93 (44.51-109.3)	39.91 (-5.07 – 84.88)	0.080
IL8 (pg/ml)	279.0 (235.7-322.4)	181.7 (134.5-229.0)	97.27 (34.11 – 160.4)	0.003
IL33 (pg/ml)	1.74 (1.57-1.92)	1.60 (1.41-1.79)	0.14 (-0.11 – 0.39)	0.210
sST2 (ng/ml)	1693 (1337-2050)	915 (578-1251)	779 (286 – 1271)	0.002

IC: interval de confiança; IL: interleuquina; sST2: proteïna supressió de la tumorigenicitat 2.

Taula 9. Concentracions de biomarcadors segons l'aparició d'infeccions

Variable	Sense infecció (n=49)	Infecció (n=20)	Mitjana de la diferència entre grups (IC 95%)	Valor de p
A dia 1				
IL6 (ng/L)	93.43 (65.06-121.8)	120.0 (44.87-197.37)	26.61 (-22.04 – 75.26)	0.236
IL8 (pg/ml)	254.0 (210.5-297.5)	266.0 (79.08-161.0)	12.03 (-66.51 – 90.56)	0.619
IL33 (pg/ml)	1.38 (1.22-1.55)	1.65 (1.37-1.94)	0.27 (-0.03 – 0.57)	0.072
sST2 (ng/ml)	1622 (1341-1904)	2134 (1625-2643)	512 (-11 – 1035)	0.066
A dia 3				
IL6 (ng/L)	100.3 (71.73-128.8)	98.41 (55.27-141.5)	-1.87 (-51.71 – 47.97)	0.781
IL8 (pg/ml)	197.2 (162.7-231.7)	317.2 (250.3-384.1)	120.0 (53.83 – 186.1)	0.002
IL33 (pg/ml)	1.59 (1.44-1.74)	1.88 (1.67-2.10)	0.29 (0.03 – 0.55)	0.004
sST2 (ng/ml)	994 (770-1219)	2167 (1625-2710)	1173 (694 – 1652)	<0.001

IC: interval de confiança; IL: interleuquina; sST2: proteïna supressió de la tumorigenicitat 2.

Taula 10. Concentracions de biomarcadors segons l'aparició de DMO

Variable	Sense DMO (n=49)	DMO (n=20)	Mitjana de la diferència entre grups (IC 95%)	Valor de p
A dia 1				
IL6 (ng/L)	93.93 (66.45-121.4)	112.2 (70.08-154.4)	18.30 (-30.36 – 66.96)	0.472
IL8 (pg/ml)	248.2 (204.3-292.0)	295.0 (225.9-364.0)	46.83 (-31.45 – 125.1)	0.217
IL33 (pg/ml)	1.38 (1.22-1.53)	1.67 (1.37-1.97)	0.29 (-0.01 – 0.59)	0.058
sST2 (ng/ml)	1584 (1304-1864)	2251 (1760-2742)	667 (149 – 1185)	0.012
A dia 3				
IL6 (ng/L)	107.2 (79.59-134.9)	80.76 (35.81-125.7)	-26.47 (-76.54 – 23.59)	0.132
IL8 (pg/ml)	211.5 (172.2-250.8)	281.1 (220.9-341.1)	69.62 (-0.34 – 139.6)	0.063
IL33 (pg/ml)	1.61 (1.46-1.77)	1.83 (1.60-2.06)	0.22 (-0.05 – 0.49)	0.055
sST2 (ng/ml)	978 (764-1210)	2220 (1683-2758)	1242 (760 – 1725)	<0.001

IC: interval de confiança; IL: interleuquina; sST2: proteïna supressió de la tumorigenicitat 2.

Taula 11. Relació entre la concentració de sST2 i la durada de la VM i l'estada a UCI

Variable	Dies lliures de VM	Valor de p	Dies lliures d'UCI	Valor de p
A dia 1				
Concentració de sST2 per sobre el punt de tall de la corba ROC	6 (0-18)		0 (0-7)	
Concentració de sST2 per sota el punt de tall de la corba ROC	13 (0-21)	0.694	10 (0-20)	0.129
A dia 3				
Concentració de sST2 per sobre el punt de tall de la corba ROC	14 (0-19)		5 (0-15)	
Concentració de sST2 per sota el punt de tall de la corba ROC	6 (0-18)	0.045	0 (0-7)	0.109

IC: interval de confiança; IL: interleuquina; sST2: proteïna supressió de la tumorigenicitat 2.

7 DISCUSSIÓ

Aquest és el primer estudi en mostrar el valor pronòstic de la concentració plasmàtica de sST2 després de la lesió per cremada. De fet, concentracions plasmàtiques de sST2 ≥ 2560.5 mesurades a dia 3 després de l'ingrés a la Unitat de Cremats s'associen de manera molt consistent amb un increment del risc de mort, inclús després d'ajustar-ho per diferents factors de confusió. A més a més, es van observar concentracions més elevades de sST2 en aquells pacients cremats que van presentar complicacions infeccioses o van desenvolupar DMO. Finalment, en aquells pacients que van precisar VM, una concentració més elevada de sST2 es va associar amb menys dies lliures de VM durant els primers 28 dies d'hospitalització.

La importància d'altres biomarcadors d'inflamació en el pronòstic dels pacients cremats ha estat descrita en estudis previs. Dos dels biomarcadors més freqüentment estudiats són la IL6 i la IL8. S'ha observat concentracions més elevades d'ambdós biomarcadors en pacients que han desenvolupat complicacions sèptiques(9, 10) i en aquells pacients que no han sobreviscut a la les cremades(9, 10, 21). Tanmateix, el present estudi és el primer a demostrar que els nivells de sST2 prediuen el resultat clínic en els pacients cremats, fent-ho més precoçment i més acuradament en comparació amb altres biomarcadors com la IL6 i la IL8. De manera semblant, sST2 ha demostrat tenir importància en el pronòstic d'altres malalties inflamatòries com la insuficiència cardíaca(99), l'infart agut de miocardi(88), la colitis ulcerosa(90), l'asma(100), o la síndrome de destret respiratori agut(76, 77, 101), la sèpsia(102, 103) i en pacients amb transplantament de sang de cordó(104). No obstant això, s'ha de tenir en compte que existeixen diferents kits comercials per a la determinació de sST2 i que, per tant, els resultats dels diferents estudis no tenen perquè ser necessàriament comparables(105). A més a més, l'ús de diferents kits pot afectar de manera indirecta els resultats de la concertació mesurada de IL33. En aquest sentit, és probable que, en el present estudi, hàgim mesurat la suma de la concentració de sST2 lliure i sST2 unit a IL33; en canvi, al mesurar l'anticòs bloquejador IL33, el seu epítóp hauria estat amagat pel receptor ST2 i, per tant, probablement l'anticòs només ha detectat la concentració de IL33 lliure.

Aquest fet podria explicar, al menys en part, perquè l'administració d'IL33 ha demostrat tenir efectes beneficiosos en la cicatrització de les ferides(36, 37) i, en canvi, pot predir també l'aparició de DMO i complicacions infeccioses en pacients cremats. Aquests papers contraposats també s'han descrit prèviament amb la concentració de sST2 i la seva administració exògena en pacients amb SDRA(76, 77, 85). En aquests pacients, les concentracions més elevades de sST2 s'han associat a un pitjor pronòstic(77), així com a una major necessitat de reintubació durant el període de desconnexió de la ventilació mecànica(76). En canvi, l'administració exògena de cèl·lules mare modificades genèticament per secretar la proteïna sST2 ha disminuït la inflamació pulmonar, aconseguint preservar l'arquitectura alveolar i disminuir la permeabilitat capil·lar en un model de lesió pulmonar aguda generada per l'administració de lipopolisacàrid(85).

Una de les forteses de l'estudi és la inclusió de pacients amb una extensió de la cremada moderada. A priori, aquest seria un grup de pacients que esperaríem que evolucionés de manera favorable durant el seu ingrés a l'hospital. Per tant, la investigació en tests específics que ens ajudin a determinar quins d'aquest pacients tenen més risc d'evolucionar desfavorablement és un eix de recerca important ja que ens ajudaria a determinar quins pacients són de més alt risc i es podrien beneficiar d'un tractament més precoç i agressiu.

Aquest estudi però també presenta algunes limitacions. En primer lloc, és un estudi unicèntric amb un mostreig de conveniència. Tanmateix, la inclusió de pacients va abastar de manera bastant uniforme tot el període d'estudi, reduint parcialment el biaix de selecció. En segon lloc, es tracta d'un estudi pilot ja que no es disposaven de dades prèvies sobre la concentració de sST2 en pacients cremats. Per tant, no es va poder realitzar una estimació prèvia de la mida de la mostra. De fet, com ja hem apuntat, és el primer estudi que analitza les concentracions de sST2 i IL33 en pacients cremats. En aquest sentit, hagués estat inapropiat la utilització de valors de les concentracions de sST2 observades en altres malalties inflamatòries ja que aquests valors poden variar enormement d'una malaltia a una altre i, a més,

podrien haver utilitzat kits diferents per a la determinació de sST2. D'igual manera, el càlcul *post-hoc* de la potència estadística del test tampoc és correcte(106). En lloc d'això, s'ha descrit la concentració dels biomarcadors com a mitjana i el seu interval de confiança del 95%, així com la mitjana de les diferències observades entre grups i el seu interval de confiança del 95%. Aquesta estratègia identifica diferències significatives entre els grups analitzats quan l'interval de confiança de la mitjana de la diferència observada no engloba el valor 0, tal i com és el cas de la concentració de sST2. Aquests resultats suggereixen que l'estudi té una potència adequada i que les diferències observades són estadísticament significatives. D'altra banda, la mitjana de les diferències observades en la concentració de sST2 a dia 1 i 3 entre els supervivents i els no-supervivents va ser de 3'6 i 8'6 vegades més gran que la mínima diferència analíticament significativa, considerant que el kit utilitzat presenta una variabilitat del 12% en les seves determinacions. A més a més, sST2 va ser l'únic biomarcador analitzat que va mostrar diferències en ambdós temps analitzats (dia 1 i dia 3), indicant la seva elevada sensibilitat en la predicció del pronòstic d'aquests pacients. De fet, la seva associació, no només amb la mortalitat sinó també amb l'aparició de complicacions infeccioses i DMO suggereix que no només és important en la fisiopatologia de la cremada sinó també amb la gènesis de la disfunció orgànica secundària. I en tercer lloc, la major capacitat predictiva va ser als 3 dies d'ingrés. Tanmateix, aquest punt temporal és inclús millor que el descrit en altres estudis previs on no es van observar diferències en la concertació de IL6 i IL8 entre supervivents i no-supervivents en els tres primers dies d'ingrés(21). A més a més, la mediana de dies d'ingrés a la Unitat de Cremats era molt més elevada (30 i 27 dies en els supervivents i no-supervivents, respectivament). De fet, cap dels pacients inclosos es va donar d'alta en aquests tres primers dies. Per tant, la reavaluació del pronòstic dels pacients a les 72 hores de seu ingrés sembla factible i útil.

8 CONCLUSIONS

En resum, concentracions més elevades de sST2 s'associen a un augment del risc de mort en pacients cremats. Així doncs, les concentracions plasmàtiques de sST2 podrien ajudar a identificar aquells pacients amb més risc de no sobreviure i, per tant, podrien ser útils en el procés de presa de decisions durant el tractament d'aquests pacients.

De manera similar, els pacients que van presentar complicacions infeccioses i DMO tenien concentracions més elevades de sST2. A més a més, entre aquells pacients que van requerir VM, les concentracions més elevades de sST2 també es van associar a menys dies lliures de VM. Tots aquests resultats suggereixen que l'eix IL33/ST2 podria tenir també un paper important en la patogènia de la disfunció orgànica dels pacients cremats.

9 ARTICLES PUBLICATS

9.1 Primer article

SHOCK, Vol. 45, No. 2, pp. 117–125, 2016

Review Article

RECENT ADVANCES IN BIOMARKERS IN SEVERE BURNS

Mireia Ruiz-Castilla,[†] Oriol Roca,^{‡§} Joan R. Masclans,^{§||} and Joan P. Barret[†]

[†]Plastic and Reconstructive Surgery Department and Burns Unit, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona; [‡]Surgery Department, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra; [§]Critical Care Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona; [§]Ciber Enfermedades Respiratorias (Ciberes), Instituto de Salud Carlos III, Madrid; and ^{||}Critical Care Department, Parc de Salut Mar (Hospital del Mar) de Barcelona, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain

Received 3 Aug 2015; first review completed 19 Aug 2015; accepted in final form 16 Sep 2015

ABSTRACT—The pathophysiology of burn injuries is tremendously complex. A thorough understanding is essential for correct treatment of the burned area and also to limit the appearance of organ dysfunction, which, in fact, is a key determinant of morbidity and mortality. In this context, research into biomarkers may play a major role. Biomarkers have traditionally been considered an important area of medical research: the measurement of certain biomarkers has led to a better understanding of pathophysiology, while others have been used either to assess the effectiveness of specific treatments or for prognostic purposes. Research into biomarkers may help to improve the prognosis of patients with severe burn injury. The aim of the present clinical review is to discuss new evidence of the value of biomarkers in this setting.

KEYWORDS—Biomarkers, burn injury

INTRODUCTION

Burn injury is a common type of traumatic injury. A recent European study estimated the annual incidence of severe burns at between 0.2 and 2.9/10,000 inhabitants (1). Burns cause considerable morbidity and mortality, accounting for over 300,000 deaths per year worldwide (2), and affect long-term health-related quality of life (3). Burns are also among the most expensive traumatic injuries, due to the need for long-term hospitalization and rehabilitation periods and costly wound and scar treatment (4, 5).

Different definitions of biomarkers have been proposed. They could be defined as characteristics that can be objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention (4). In this regard, the WHO proposed a broad definition of biomarker including “almost any measurement reflecting an interaction between a biological system and a potential hazard, which may be chemical, physical, or biological. The measured response may be functional and physiological, biochemical at the cellular level, or a molecular interaction” (5). Therefore, a biomarker can be considered as everything from the pulse, blood pressure, or urine output through basic molecules present in blood and tissues.

The ideal biomarker should be easily and rapidly obtained and must be sensitive, specific, and reproducible. Its levels should be modified by therapeutic interventions and it should

also be useful for prognostic purposes. Ideally, the processes of procurement and measurement must also be cost-effective. Research into biomarkers has become increasingly important for several reasons. These indicators have helped us to understand the pathophysiology of diseases, allowing early and accurate diagnosis of particular complications and determining the severity of illness. Moreover, they may also be useful for designing new therapeutic targets that can improve outcomes, and for assessing the effectiveness of treatments. Therefore, the aim of this review is to discuss the recent advances in research into the utility of biomarkers in burn injury.

UNDERSTANDING THE PATHOPHYSIOLOGY OF BURN INJURY

The Importance of inflammation in burn injury

Understanding the pathophysiology of burn injury is crucial for correct treatment. Burn injuries trigger both local and systemic responses. Indeed, excessive burn load may cause a disproportionate immune response and patients may develop exaggerated systemic inflammatory processes. Thus, the question of how the multiorgan failure occurs in severe burned patient has aroused particular interest. Patients with severe burns are likely to suffer from sepsis that can rapidly develop into a systemic inflammatory response syndrome, which may simultaneously damage many organs such as the lung, the liver, the kidney, the gut, or the brain.

In this regard, some studies have investigated the different inflammatory mediators concentration after burn injury. Interleukin (IL)-1 receptor antagonist (IL-1Ra) has been shown to be increased from the day of admission in patients with second and third-degree thermal injuries (6) and its concentrations were significantly higher in nonsurvivors with inhalation injury

Address reprint requests to Mireia Ruiz-Castilla, MD, Plastic Reconstructive Surgery Department and Burns Unit, Vall d'Hebron University Hospital, Pg Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. E-mail: miruiz@vhebron.net.

The authors report no conflicts of interest.

DOI: 10.1097/SHK.0000000000000497

Copyright © 2015 by the Shock Society

(Table 1). IL-1Ra has been also correlated with total body surface area (TBSA) during the first week following burn injury (7). Interestingly, IL-1Ra levels were significantly higher in patients with severe sepsis, septic shock, and multiorgan dysfunction syndrome (MODS). IL-1Ra concentration correlated with other inflammatory mediators, such as IL-6, IL-8, and tumor necrosis factor (TNF)- α , and patient's clinical status regardless the presence of infection. Moreover, IL-1Ra levels at admission and its maximum levels were significantly higher in those patients who finally died. Vindenes et al. (8) reported significant correlation between IL-1Ra concentration and TBSA and the area of third degree burn, as well as with plasma concentrations of C-reactive protein (CRP). Furthermore, higher concentrations of IL-1 β and IL-1Ra were observed in patients who developed infective complications and patients who survived had significantly higher IL-1 β concentrations. Other studies have also shown that IL-6, IL-8, and TNF- α concentrations are increased in serum after severe injury and they were significantly higher in the septic patients, who all died (9–11). Moreover, IL-10 concentration has been shown to be higher in nonsurvivors burn patients with proven sepsis (12). In contrast, a lower second peak of transforming growth factor β (TGF- β 1) has been observed in septic nonsurvivors burn patients (13). More recently, it has been shown that several serum cytokines measured are significantly altered after severe burn injury in a large cohort of pediatric burn patients. A marked increase in granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), IL-6, IL-8, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β) has been observed when compared with normal levels (14). This hyperinflammation may compromise multiple organ functions such as the lung, kidney, liver, bowel, and brain (15). In fact, severe burns may alter the function of physiological barriers, allowing inflammatory cells to pass and release amounts of cytokines, reactive oxygen species (ROS), complement proteins, and other agents that aggravate the organ damage (16). In this regard, in a large cohort of patients with severe burn injury, defined as more than 30% of TBSA, higher concentrations of IL-6, MCP-1, TNF- α , and CRP have been observed in patients with multiorgan failure compared with those patients without (17). Equally, another recent study that included 230 pediatric burns with >30% of TBSA reported higher serum levels of IL-6, IL-8, G-CSF, MCP-1, C-reactive protein in nonsurvivors (18). All these results suggest that inflammatory reaction plays an important role in burn injury pathophysiology and it may also be important in organ dysfunction generation as well as it may also predict its outcomes.

Significantly, multiorgan dysfunction syndrome (MODS) has been reported as a main cause of death in burn patients (19); in fact, in a large cohort of burn patients, MODS was almost invariably present in the patients who died (20). Consequently, in the overall treatment of burned patients, just as important as the surgical management of the burn are the general supportive measures to minimize the occurrence of organ failure. Therefore, gaining an understanding of the exact mechanisms involved in burn injury and the genesis of the associated organ dysfunction will help to develop novel therapeutic strategies that can allow successful modulation of the

inflammation and improve outcomes. In this regard, despite the inflammatory response, the host's response to burn injury also plays an important role. It has recently been shown that an overwhelming anti-inflammatory response may be associated with worse prognosis. In this sense a cut-off of 14 pg/mL of IL-10 has demonstrated a good discrimination capability between survivors and those burn patients who will not survive (21). On the other hand, several CD markers of granulocytes, lymphocytes, and monocytes have been shown to be overexpressed in survivors (22).

Fungal wound infection

Historically, infection has been described as one of the main causes of morbidity and mortality in these patients (23). In a study that included more than 2500 burn patients, fungal wound infection was independently associated with mortality regardless of age, burn size, or the presence of inhalation injury (24). Although bacterial infections are probably the most common infections in burn patients, severe burn patients also present a higher risk of fungal infection. Some studies have tried to explain this issue. Inatsu et al. (25) stimulated peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of healthy volunteers and burn patients with *Candida albicans* antigen (CAG). Burn patient sera were shown to be inhibitory on CAG-stimulated IL-17 production by CD4+ T cells. However, IL-17 production was induced by burn patient sera when it was previously treated with anti-IL-10 antibody. These results suggest that the high susceptibility to *C. albicans* infection observed in severe burn patients may be explained by the high levels of IL-10. However, any therapeutic intervention that aims to modulate IL-10 should be performed with caution to maintain the balance between inflammatory and anti-inflammatory molecules. Moreover, measuring IL-10 and IL-17 could be a useful strategy to determine which patients are more at risk of fungal infection.

Inhalation injury

The pathophysiology of inhalation injury has also aroused interest. Recent work has assessed whether the severity of inhalation injury evokes an immune response measurable at a systemic level (26). The results showed that plasma inflammatory markers were increased with worse inhalation injury severity, and that IL-1Ra had the strongest correlation with injury severity and outcomes. Other issues that have been examined are the factors that modify cell responses to soot, which are probably responsible for the development and severity of acute respiratory distress syndrome and lower respiratory tract infections. In this regard, it has been shown that high levels of IL-10 and IL-12p70 measured early in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of burn patients with inhalation injury may be associated with progression to more severe lung injury (27). Moreover, these authors proposed a new hypothesis regarding inhalation injury pathophysiology: as Gram-negative pathogen infection was associated with more severe hypoxemia, it is likely that a prolonged increase in IL-10 levels of BAL fluid in these patients would increase immunosuppression and subsequent Gram-negative infection. On the other hand, cigarette smoking, which presents certain similarities to inhalation injury, may primarily trigger IL-33/ST2 production, which then stimulates

TABLE 1. Main biochemical markers related to burn injury

Biochemical marker	Reference	n	Inclusion criteria	Main results
IL1Ra	Mandrup-Polsen et al. (6)	15	Second and third degree burns	Concentration increased compared with controls
	Endo et al. (7)	24	>20% of TBSA	Concentration increased in nonsurvivors with inhalation injury Correlated with TBSA and clinical status Higher in sepsis, septic shock and MOF Correlated with IL6, IL8 and TNF α Higher in nonsurvivors
	Vindenes et al. (8)	27		Correlation with TBSA and area of 3 rd degree burns Higher in patients who develop infection complications
	Davis et al. (26)	80	Inhalation injury	Higher plasma concentration in nonsurvivors Correlated with TBSA, inhalation injury severity, SOFA and Denver score
	Davis et al. (30) Vindenes et al. (8)	60 27	Inhalation injury	Lower concentration in BALF of nonsurvivors Correlation with TBSA and area of 3 rd degree burns
IL1 β	Davis et al. (30)	60	Inhalation injury	Higher in patients who develop infection complications
	Salgado et al. (38) Yeh et al. (11)	60 10	30–85% of TBSA	Lower concentration in BALF of nonsurvivors Overexpressed in hypertrophic scars Higher concentration in nonsurvivors
IL6	Jeschke et al. (14)	242	Pediatric burns with >30% of TBSA	Higher concentration in sepsis Higher levels after burn injury
	Kraft et al. (17)	821	Pediatric burns with >30% of TBSA	Higher levels in patients with MOF
	Jeschke et al. (18)	230	Pediatric burns with >30% of TBSA	Higher in nonsurvivors
	Csontos et al. (21) Voldi et al. (40)	39 30	>20% TBSA >20% of TBSA	Higher in nonsurvivors Decreased in ITBI guided fluid resuscitation compared with urine output
	Reper et al. (50)	15	Minor burns with ARDS following smoke inhalation	HFPV did not increase its initial concentration
				Tend to increase 1–2 weeks post-burn and reached high levels before the expiration of these patients
				Higher concentration in nonsurvivors Higher concentration in sepsis Higher levels after burn injury
				Higher in nonsurvivors
IL8	Yeh et al. (10)	10	30–85% of TBSA	Higher concentration in nonsurvivors Higher concentration in sepsis Higher levels after burn injury
	Jeschke et al. (14)	242	Pediatric burns with >30% of TBSA	Higher in nonsurvivors
	Jeschke et al. (18)	230	Pediatric burns with >30% of TBSA	Higher in nonsurvivors
	Csontos et al. (21) Albright et al. (29)	39 60	>20% TBSA Inhalation injury	Higher in nonsurvivors IL8 concentration was the highest of the 28 biomarkers measured in patients with grade 3 and 4 inhalation injury
	Davis et al. (30) Kraft et al. (17) Reper et al. (50)	60 468 15	Inhalation injury Pediatric Minor burns with ARDS following smoke inhalation	Lower concentration in BALF of nonsurvivors Higher levels correlated with MOF, sepsis and mortality HFPV did not increase its initial concentration
				Higher in nonsurvivors with proven sepsis Higher levels may be associated with higher susceptibility to <i>C. albicans</i> infection
				Higher in nonsurvivors Cut-off 14 pg/mL on admission has a sensibility of 85% and a specificity of 84% for predicting ICU mortality Higher levels were associated with presence of ARDS
IL10	Yeh et al. (12) Inatsu et al. (25)	22 –	30–90% of TBSA –	Higher levels were associated with presence of ARDS Lower concentration in BALF of nonsurvivors Marked increases in circulating IL10 levels were observed only just before the death of non-survivors
	Csontos et al. (21)	39	>20% TBSA	Higher levels were associated with presence of ARDS Lower concentration in BALF of nonsurvivors
	Jones et al. (27) Davis et al. (30) Yeh et al. (13)	43 60 15	Inhalation injury Inhalation injury Second and third-degree burns	Higher levels were associated with presence of ARDS Lower concentration in BALF of nonsurvivors Promotes wound healing
				Accelerates wound healing Inhibits MRSA colonization Promotes wound healing
IL12p70	Jones et al. (27)	43	Inhalation injury	Higher levels were associated with presence of ARDS
	Davis et al. (30)	60	Inhalation injury	Lower concentration in BALF of nonsurvivors
IL13	Yin et al. (36)	Experimental	Mice	Accelerates wound healing
IL33	Yin et al. (37)	Experimental	Mice	Inhibits MRSA colonization Promotes wound healing
TNF α	Yeh et al. (9)	10	30–85% of TBSA	Maximum concentration higher in nonsurvivors Higher in bacterial infection

TABLE 1. (continued)

Biochemical marker	Reference	n	Inclusion criteria	Main results
	Reper et al. (50)	15	Minor burns with ARDS following smoke inhalation	HFPV did not increase its initial concentration
Receptor of TNF α	Salgado et al. (38)		–	Overexpressed in hypertrophic scars
TGF β 1	Yeh et al. (13)	15	Second and third-degree burns	Initial peak serum TGF β 1 response was detected within 1 day post-burn Lower second peak TGF β 1 was observed in nonsurvivors
	Kraft et al. (17)	821	Pediatric burns with >30% of TBSA	Higher levels in patients with MOF
G-CSF	Jeschke et al. (14)	242	Pediatric burns with >30% of TBSA	Higher levels after burn injury
	Jeschke et al. (18)	230	Pediatric burns with >30% of TBSA	Higher in nonsurvivors
MCP-1	Jeschke et al. (14)	242	Pediatric burns with >30% of TBSA	Higher levels after burn injury
	Kraft et al. (17)	821	Pediatric burns with >30% of TBSA	Higher levels in patients with MOF
	Jeschke et al. (18)	230	Pediatric burns with >30% of TBSA	Higher in nonsurvivors
MIP-1 β	Jeschke et al. (18)	230	Pediatric burns with >30% of TBSA	Higher levels after burn injury
CRP	Kraft et al. (17)	821	Pediatric burns with >30% of TBSA	Higher levels in patients with MOF
	Jeschke et al. (18)	230	Pediatric burns with >30% of TBSA	Higher in nonsurvivors
Leucocyte surface markers	Szellig et al. (22)	35	>20% of TBSA	Expression of granulocyte CD11a, lymphocytes CD11a, CD11b, CD18, monocyte CD97 were significantly higher in survivors
	Voldi et al. (40)	30	>20% of TBSA	Decreased in ITBI guided fluid resuscitation compared with urine output
C5a	Davis et al. (30)	60	Inhalation injury	Lower concentration in BALF of nonsurvivors
K6	Simonetti et al. (33)	Experimental	Rats	Higher levels in wounded skin
MMP9	Simonetti et al. (33)	Experimental	Rats	Higher levels in wounded skin
CD44	Simonetti et al. (33)	Experimental	Rats	Higher levels in wounded skin
Procalcitonin	Mann et al. (44)	Systematic review	–	May benefit when it is added to the clinical signs in the diagnosis of sepsis
	Laurentieva et al. (45)	145	–	Maximum level was a predictor of outcome
				A value of 7.8 ng/mL in procalcitonin concentration on day 3 was associated with the effectiveness of the sepsis treatment
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide	Paratz et al. (46)	54	>15% of TBSA	Procalcitonin did not differ between sepsis and "no sepsis".
Cystatin C	Paratz et al. (46)	54	>15% of TBSA	Excellent discriminative power for the presence of sepsis.
	Yang et al. (56)	90	>20% of TBSA	Serum concentration predicts development of AKI
NGAL	Yang et al. (56)	90	>20% of TBSA	Serum concentration predicts mortality Plasma and urine concentration predicts development of AKI Plasma and urine concentration predicts mortality

AKI indicates acute kidney injury; ARDS, acute respiratory distress syndrome; BALF, bronchoalveolar lavage fluid; CRP, C-reactive protein; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; HFPV, high-frequency percussive ventilation; ICU, intensive care unit; IL, interleukin; ITBI, intrathoracic blood volume index; K6, keratinocyte 6; MCP, monocyte chemoattractant protein; MMP, matrix metalloproteinase; MOF, multiorgan failure; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; SOFA, sequential organ failure assessment; TBSA, total body surface area; TGF, transforming growth factor; TNF, tumor necrosis factor.

the synthesis of further key pro-inflammatory cytokines, chemokines, and mediators in the airway (28).

It has also been observed that BALF in burn patients with inhalation injury may present different inflammatory patterns according to the severity of the inhalation injury (29). More

importantly, pulmonary hyporesponsiveness has been associated with higher mortality after burn and inhalation injury (30), suggesting that immunoparalysis is also important in the pathogenesis of inhalation injury and may serve as a potential therapeutic target (31).

Wound healing

Measuring biomarkers in burns may not only help to understand the pathophysiology of organ dysfunction development and inhalation injury, but may also indicate how the wound-healing process occurs. Indeed, burn wound progression remains an important challenge in the overall management of these patients (32). Recent experimental results suggested that the delayed wound healing observed in old animals is associated with an increase in keratinocyte 6, matrix metalloproteinase-9, and CD44 (33). Hence, it is likely that the modulation of these biomarkers could improve and accelerate wound healing in elderly patients. Other studies have examined the role of cell death in wound progression. Tan et al. (34) demonstrated that autophagy and apoptosis are important features in wound progression at different time points. As autophagy precedes apoptosis, different treatment strategies should be applied at different time points during the burn injury depending on the primary mechanism involved in wound progression. Autophagic cell death has also been shown to occur early after severe burn (35) and may play an important role in post-burn cardiac dysfunction. Interestingly, pharmacological inhibition of angiotensin II and ROS decreases autophagy and improves cardiac function (35).

Interleukin 33 (IL-33) has also been described as an important pathogenic feature in wound healing. Exogenous administration of IL-33 accelerated wound healing and promoted collagen deposition and the expression of extracellular matrix (ECM)-associated genes (36), and also facilitated the development of activated macrophages in incisional wound tissue. Equally, administration of IL-33 strongly inhibited methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) colonization and accelerated cutaneous wound repair by promoting neutrophil proliferation and by enhancing collagen deposition and the expression of ECM-associated genes (37). Thus, these results suggest that IL-33 may have some effect on matrix synthesis and re-epithelialization during the wound repair process. All these results indicate that IL-33 plays a key role in the wound-healing process and could be considered a potential therapeutic target.

Proinflammatory and profibrogenic cytokines are known to be active in hypertrophic scar development. In this regard, the expression of IL-1 β and type I receptors for TNF- α in normal skin and post-burn normotrophic and hypertrophic scars has recently been assessed (38). The results showed that both IL-1 β and type I receptor for TNF- α were overexpressed in hypertrophic scars at the post-transcriptional level—the former associated primarily with keratinocytes and CD1a+ cells, and the latter in the blood vessels of hypertrophic scars.

DIAGNOSIS OF COMPLICATIONS AND ASSESSMENT OF THERAPEUTIC INTERVENTIONS

Fluid resuscitation

Appropriate fluid management is one of the most important issues in the immediate management of burn patients (39). The aim of this fluid resuscitation is to correct the hypovolemic shock associated with the burn injury. However, avoiding over-resuscitation is just as important as correcting the shock. Another study showed that fluid resuscitation of burn patients

guided by intrathoracic blood volume index was associated with higher levels of IL-6, IL-6/IL-10 ratio, and the IL-8/IL-10 compared with urine output-guided resuscitation (40). These results suggest that ITBVI-guided resuscitation may suppress the shift toward anti-inflammatory imbalance. Furthermore, several leukocyte surface markers were significantly higher expressed in the group guided by urine output. These results should make us aware of the fact that therapeutic interventions may also affect biological processes and may also explain why some treatments succeed or fail in improving outcomes.

Sepsis

Septic complications have been considered an important cause of death in burn patients (41, 42) and, therefore, their early identification may lead to early initiation of treatment and better outcomes. However, diagnosing sepsis in burn patients is still a challenge. In this scenario, several studies have examined the clinical utility of certain biomarkers for diagnosing sepsis and managing critically ill patients. The results of a recent study including more than 400 pediatric burn patients showed that IL-8 plasma concentration strongly correlates with the incidence of sepsis (43). Moreover, patients with higher levels of IL-8 had greater burn size, higher incidence of inhalation injury and multiorgan failure, and higher mortality.

On the other hand, a recent meta-analysis on the role of procalcitonin (PCT) in the diagnosis of sepsis and the prognosis of burn patients (44) concluded that adding the determination of PCT to the diagnosis of sepsis may be beneficial. More recently, a large prospective cohort study of 145 burn patients aiming to examine the accuracy of PCT for diagnosing sepsis and localized infections (45) found that maximum PCT plasma level was independently associated with mortality and that patients with septic shock presented higher concentrations of PCT at day 1. More interestingly, PCT levels were higher in patients with sepsis, respiratory tract infection, and wound infection than prior to infection. Finally, PCT levels remained higher in septic burn patients with treatment failure, whereas successfully treated patients presented a substantial decrease in PCT concentration between the first and the third day of evolution.

In contrast, a recent study (46) did not find PCT to be a useful marker of sepsis. Indeed, their results showed that N-terminal pro-B-type natriuretic peptide significantly outperformed PCT in the diagnosis of sepsis. Moreover, stroke volume index and systemic vascular resistance index showed an excellent discriminative power for sepsis appearance in critically ill burn patients with TBSA equal to or greater than 15% who were intubated and had no previous cardiovascular comorbidities.

Another point of special interest is the ease of predicting and anticipating the occurrence of infection and sepsis in severe burns. Schultz et al. (47) retrospectively analyzed a cohort of more than 100 burn patients comparing clinical variables that were associated with infection and sepsis. Using a classification and regression tree analysis, the results showed that heart rate ≥ 110 bpm, systolic blood pressure ≤ 100 mmHg, and intubation were the best predictors of sepsis. In contrast, a fraction of inhaled oxygen >0.25 and maximum temperature $\geq 39^\circ\text{C}$ were the best predictors of infection.

Inhalation

In an experimental ovine model of burn injury and smoke inhalation, tocopherol nebulization improved oxygenation, pulmonary shunt fraction, respiratory mechanics, edema formation, and bronchiolar obstruction (48). This study also showed that tocopherol decreased the expression of a nitric oxide synthase inhibitor, as well as arginase activity and collagen deposition. This effect helps to improve diffusion capacity and decreases edema formation. The authors conclude that inhalation injury was also mediated by reactive oxygen species and the arginase pathway, and that ROS scavengers such as tocopherol are potentially useful for treating these patients (49).

More recently, serum concentrations of IL-6, IL-8, and TNF- α have been measured in patients with minor burns and smoke inhalation to assess whether high-frequency percussive ventilation (HFPV) increases inflammatory markers (50). Interestingly, no increase in serum biomarkers was observed, suggesting that HFPV may not be harmful and could be considered a potential therapeutic tool for these patients. However, two recent randomized controlled trials of high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) in ARDS patients did not find any benefit in mortality (51, 52).

Abdominal compartment syndrome and renal failure

Burn is an independent risk factor for intra-abdominal hypertension (IAH) and abdominal compartment syndrome (ACS) and the appearance of these conditions is associated with development of organ failure (53) and higher mortality rates (54). Moreover, as decreasing resuscitation volumes may reduce the prevalence of IAH and ACS, intra-abdominal pressure can be considered another useful biomarker to guide fluid resuscitation in severe burn patients.

A biomarker may be especially useful if it can predict the development of organ failure before the clinical alteration appears. Early prediction of organ failure development may allow initiation of aggressive treatment that may limit its consequences. In this regard, acute renal failure (ARF) is a well-known complication of severe burns, especially ones with IAH and ACS (53), and is an important cause of increased mortality (55). Serum cystatin C and plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) are known to rise 24 to 48 h before the serum creatinine levels increase. However, in burns, only NGAL has been proven to be associated with development of early acute kidney injury and mortality (56).

DESIGNING NEW THERAPEUTIC STRATEGIES AND THE USE OF NEW THERAPEUTIC TARGETS

As oxidative stress and neutrophil activation play important roles in the development and progression of burn injury, they can be considered good therapeutic targets. Recently, a small randomized controlled trial analyzed the effect of N-acetylcysteine in 30 burn patients with more than 20% of TBSA (57). Although the study lacked sufficient power to draw conclusions regarding clinical outcomes, patients treated with N-acetylcysteine presented lower levels of oxidant stress and plasma cytokines, and the treatment was associated with lower vasopressor requirement.

Recently, Stanojic et al. (58) investigated the effect of the nucleotide-binding domain, leucine-rich family (NLR), pyrin-containing 3 (NLRP-3) inflammasome on insulin resistance and metabolic dysfunction in burn patients. Their results showed that the subcutaneous fat tissue of burn patients presented leucocyte infiltration, which was formed at least in part by monocytes. These monocytes presented increased inflammasome activity that was associated with higher levels of IL-1 β . These results provide new evidence regarding the role of the inflammasome in the genesis of stress-induced diabetes and the hypermetabolism related with severe burns, and identify it as a new therapeutic target.

On the other hand, it has been shown that burn injury directly decreases levels of tight junction proteins in the intestinal epithelium, leading to gut injury. This allows the movement of intraluminal contents across the mucosa, which can lead to the development of distant organ injury and multiple organ failure. In fact, the production of gut-derived proinflammatory mediators has been implicated in the shock and multiple organ failure associated with burn injury (59). Interestingly, in rats with hemorrhagic shock, gut-derived factors that lead to organ injury and increased endothelial permeability were present at higher levels in mesenteric lymph than in the portal vein (60). Moreover, the results of an experimental study showed that phosphodiesterase inhibition with pentoxifylline may attenuate burn-induced gut injury and, consequently, may protect against the organ failure associated with burn injury (61). In contrast, ethanol intoxication at the time of burn injury suppresses intestinal immune defenses, impairs gut barrier functions, and increases bacterial growth, and thus contributes significantly to the pathogenesis of post-burn distal organ injury (59). These results suggest that levels of ethanol should be routinely measured in all burn patients at the moment of admission. In addition, recent experimental data have associated the expression of IL-22 and other antimicrobial peptides with an increase in intestinal permeability (62). Moreover, treatment with IL-22 increases the expression of antimicrobial peptides, attenuates the increase in intestinal permeability, and reduces bacterial load. These results suggest that IL-22 contributes to gut epithelial and immune barrier functions following acute alcohol exposure and burn injury, and that the IL-22/antimicrobial peptide pathway may be a useful therapeutic target to prevent sepsis and organ dysfunction in patients who present burn injury under alcohol influence.

PROGNOSTIC VALUE

Proteomic techniques facilitate the identification of protein profiles that can serve as diagnostic biomarkers or expression fingerprints for early assessment of predicted outcome as a result of disease or injury. This technique could be especially useful in diseases that involve multiple organs, such as burn injury or critical illness. Finnerty et al. (63) determined the proteomic survival signature following severe burn injury using high-resolution liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) and multiplex cytokine analysis. They observed that 43 proteins were significantly altered in non-survivors. These proteins were involved in various biological pathways such as

the coagulation cascade, complement response, hepatic acute-phase response signalling, and inflammation. Interestingly, the majority of these proteins have not been previously associated with burn injury, suggesting that LC-MS is useful for describing proteome signatures and for identifying new mechanisms related to survival after burn injury.

More recently, a large study including severely burned children with more than 30% of total body surface affected aimed to determine whether a panel of common biomarkers could be used to predict survival (18). Non-survivors had significantly higher levels of biomarkers such as IL-6, IL-8, granulocyte colony-stimulating factor, monocyte chemoattractant protein-1, C-reactive protein, glucose, insulin, blood urea nitrogen, creatinine, and bilirubin. Therefore, these biomarkers can be used for monitoring patients and for identifying those at high risk who will benefit from more aggressive treatment. Furthermore, non-survivors are more likely to present sepsis and multiorgan failure, suggesting that these biomarkers could be involved in the pathogenesis of these conditions. Previously, it was shown that the inflammatory and metabolic response is dependent on burn size (64); the greater the extent of surface area affected, the higher the inflammation and metabolic response. In addition, patients with a greater percentage of surface burned presented higher indices of sepsis and inhalation injury, higher mechanical ventilation requirement, and increased incidence of myocardial depression and mortality. These authors suggested that patients with a greater extent of body surface burned presented higher levels of proinflammatory cell mediators that trigger and enhance the hypermetabolic response, thus leading to a worse outcome.

Hypoglycemia has also recently been described as a good prognostic marker (65). One hundred and sixty-six pediatric burn patients who presented one or more episode of hypoglycemia during the first 60 days of admission were matched with patients without hypoglycemia using a propensity score. Matched patients who presented one or more episode of hypoglycemia had greater inflammatory and metabolic response and higher prevalence of sepsis, multiorgan failure, and death. Hence, the implementation of therapeutic strategies that minimize the appearance of this complication is imperative.

Hyperlactatemia has been considered a marker of tissue hypoperfusion. Moreover, the Sepsis Surviving Campaign (66) proposed targeting fluid resuscitation to normalize lactate levels in those patients with initial hyperlactatemia. In burn patients, baseline lactate levels have been reported to predict mortality and their normalization during the first 24 h of admission is associated with better survival (67).

More recently, a model combining clinical characteristics and a panel of genomic biomarkers identified burn patients who were at high risk of developing repeated infections (68). The genomic signature provides new information about susceptibility to infection and, therefore, may lead to the description of new therapeutic targets.

FUTURE DIRECTIONS

Research in biomarkers is continuously evolving. The introduction of techniques such as metabolomics and proteomics

may make it possible to detect new biomarkers that are even more sensitive and specific than the ones we have at present. Moreover, the genomic fingerprint may also have an important role to play.

The first aim of research into new biomarkers should be to prevent organ dysfunction, which is one of the key determinants of morbidity and mortality in burn patients. Thus, research in new biomarkers that can predict the appearance of MODS before it occurs is imperative. Second, biomarkers may be useful for stratifying patients according to severity. Correct stratification of patients in terms of severity is the only way to ensure that the right treatment is delivered to the right patient, and will allow us to select high risk patients who are more likely to benefit from more aggressive treatments. Third, it is important to validate new experimental findings clinically, which, in fact, is the key point of translational research. In contrast, experimental research may help to demonstrate the hypothesis generated in clinical studies, as it was the case with the hypothesis that an injurious mechanical ventilation may cause distal organ dysfunction (69). Thus, experimental research can be helpful in describing the exact mechanisms involved in organ dysfunction generation after burn injury. And finally, the description of new biomarkers will help to develop new therapeutic targets. In this regard, as in the case of the acute respiratory distress syndrome (70), the use of modified stem cells overexpressing proteins that could enhance wound healing by blocking certain inflammatory pathways may be a point of special interest.

CONCLUSIONS

Several inflammatory mediators have been shown to be increased after burn injury. They may be important in burn pathophysiology, contributing to organ dysfunction and sepsis apparition, and they may also predict outcomes. Moreover, they have been involved in pathophysiology of some special processes, such as inhalation injury or wound healing. Consequently, some biomarkers have been described as potential therapeutic targets. Importantly, as therapeutic interventions may also affect biological processes, biomarkers may be a useful tool to guide some treatments and may also explain why some treatments succeed or fail in improving outcomes. Therefore, investigation into biomarkers in severe burn patients is a key feature of translational medicine in this area of knowledge. Future research should focus on preventing complications of burn injury, stratifying patients according to their risk and severity, designing new therapeutic targets, and validating clinically new experimental findings.

ACKNOWLEDGMENT

This work was supported by grants from Instituto de Salud Carlos III-FEDER (PI14/01420).

REFERENCES

1. Brusselsaers N, Monstrey S, Vogelaers D, Hoste E, Blot S: Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. *Crit Care* 14(5):R188, 2010.
2. Mock C, Peck M, Peden M, Krug E, eds. A WHO plan for burn prevention and care. Geneva, World Health Organization, 2008.

3. Wasiak J, Lee SJ, Paul E, Mahar P, Pfitzer B, Spinks A, Cleland H, Gabbe B: Predictors of health status and health-related quality of life 12 months after severe burn. *Burns* 40(4):568–574, 2014.
4. Purttmann VO: How-to guide on biomarkers: biomarker definitions, validation and applications with examples from cardiovascular disease. *Postgrad Med J* 85(1008):538–545, 2009.
5. WHO International Programme on Chemical Safety Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles. 1993. Retrieved from <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc155.htm>. Accessed 14 Dec 2015.
6. Mandrup-Poulsen T, Wogensson LD, Jensen M, Svensson P, Nilsson P, Emdal T, Mølvi J, DiNarello CA, Neup J: Circulating interleukin-1 receptor antagonist concentrations are increased in adult patients with thermal injury. *Crit Care Med* 23(1):26–33, 1995.
7. Endo S, Inada K, Yamada Y, Kasai T, Takakuwa T, Nakae H, Kamei Y, Shimamura T, Suzuki T, Taniguchi S, Yoshida M: Plasma levels of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) and severity of illness in patients with burns. *J Med* 27(1–2):57–71, 1996.
8. Vindenes HA, Ulvestad E, Bjerknes R: Concentrations of cytokines in plasma of patients with large burns: their relation to time after injury, burn size, inflammatory variables, infection, and outcome. *Eur J Surg* 164(9):647–656, 1998.
9. Yeh FL, Lin WL, Shen HD, Fang RH: Changes in serum tumour necrosis factor- α in burned patients. *Burns* 23(1):6–10, 1997.
10. Yeh FL, Lin WL, Shen HD, Fang RH: Changes in levels of serum IL-8 in burned patients. *Burns* 23(7–8):555–559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9568323>. Accessed August 3, 2015.
11. Yeh FL, Lin WL, Shen HD, Fang RH: Changes in circulating levels of interleukin 6 in burned patients. *Burns* 25(2):131–136, 1999.
12. Yeh FL, Lin WL, Shen HD: Changes in circulating levels of an anti-inflammatory cytokine interleukin 10 in burned patients. *Burns* 26(5):454–459, 2000.
13. Yeh FL, Shen HD, Fang RH: Deficient transforming growth factor beta and interleukin-10 responses contribute to the septic death of burned patients. *Burns* 28(7):631–637, 2002.
14. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, Kulp G, Suman OE, Norbury WB, Branski LK, Gauglitz GG, Mlcak RP, Herndon DN: Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann Surg* 248(3):387–401, 2008.
15. Hettiatchy S, Dziwulski P: ABC of burns: pathophysiology and types of burns. *BMJ* 328(7453):1427–1429, 2004.
16. Flieri MA, Stahel PF, Touban BM, Beauchamp KM, Morgan SJ, Smith WR, Ipakchi KR: Bench-to bedside review: burn-induced cerebral inflammation—a neglected entity? *Crit Care* 13(3):215, 2009.
17. Kraft R, Herndon DN, Finnerty CC, Shahrokhi S, Jeschke MG: Occurrence of multiorgan dysfunction in pediatric burn patients: incidence and clinical outcome. *Ann Surg* 259(2):381–387, 2014.
18. Jeschke MG, Gauglitz GG, Finnerty CC, Kraft R, Mlcak RP, Herndon DN: Survivors versus nonsurvivors postburn: differences in inflammatory and hypermetabolic trajectories. *Ann Surg* 259(4):814–823, 2014.
19. Bloemsma GC, Dokter J, Boxma H, Oen DM: Mortality and causes of death in a burn centre. *Burns* 34(8):1103–1107, 2008.
20. Saffle JR, Sullivan JJ, Tushig GM, Larson CM: Multiple organ failure in patients with thermal injury. *Crit Care Med* 21(11):1673–1683, 1993.
21. Csontos C, Foldi V, Pálkinkas L, Bogar L, Róth E, Weber G, Lantos J: Time course of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in patients with burns: prognostic value of interleukin-10. *Burns* 36(4):483–494, 2010.
22. Szezil L, Rendeki S, Foldi V, Lantos J, Bogar L, Csontos C: Time course of CD marker expression in patients with burns and its prognostic value. *Burns* 40(4):575–582, 2014.
23. Mason AD, McManus AT, Pruitt BA: Association of burn mortality and bacteremia. A 25-year review. *Arch Surg* 121(9):1027–1031, 1986.
24. Horvath EE, Murray CK, Vaughan GM, Chung KK, Hopenhthal DR, Wade CE, Holcomb JB, Wolf SE, Mason AD Jr, Cancio LC: Fungal wound infection (not colonization) is independently associated with mortality in burn patients. *Ann Surg* 245(6):978–985, 2007.
25. Inatsu A, Kogiso M, Jeschke MG, Asai A, Kobayashi M, Herndon DN, Suzuki F: Lack of Th17 cell generation in patients with severe burn injuries. *J Immunol* 187(5):2155–2161, 2011.
26. Davis CS, Janus SE, Mosier MJ, Carter SR, Gibbs JT, Ramirez L, Gamelli RL, Kovacs EJ: Inhalation injury severity and systemic immune perturbations in burned adults. *Ann Surg* 257(6):1137–1146, 2013.
27. Jones SW, Zhou H, Ortiz-Pujols SM, Maile R, Herbst M, Joyner BL Jr, Zhang H, Kesic M, Jaspers I, Short KA, et al.: Bronchoscopy-derived correlates of lung injury following inhalational injuries: a prospective observational study. *PLoS One* 8(5):e64250, 2013.
28. Qiu C, Li Y, Li M, Li M, Liu X, McSharry C, Xu D: Anti-interleukin-33 inhibits cigarette smoke-induced lung inflammation in mice. *Immunology* 138(1):76–82, 2013.
29. Albright JM, Davis CS, Bird MD, Ramirez L, Kim H, Burnham EL, Gamelli RL, Kovacs EJ: The acute pulmonary inflammatory response to the graded severity of smoke inhalation injury. *Crit Care Med* 40(4):1113–1121, 2012.
30. Davis CS, Albright JM, Carter SR, et al.: Early pulmonary immune hyporesponsiveness is associated with mortality after burn and smoke inhalation injury. *J Burn Care Res* 33(1):26–35, 2012.
31. Leentjens J, Kox M, Koch RM, Preijers F, Joosten LA, van der Hoeven JG, Netea MG, Pickkers P: Reversal of immunoparalysis in humans in vivo: a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 186(9):838–845, 2012.
32. Shupp JW, Nasabzadeh TJ, Rosenthal DS, Jordan MH, Fidler P, Jeng JC: A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression. *J Burn Care Res* 31(6):849–873, 2014.
33. Simonetti O, Lucarini G, Crifoni O, Zizzi A, Orlando F, Provinciali M, Di Primio R, Giacometti A, Offidini A: Delayed wound healing in aged skin rat models after thermal injury is associated with an increased MMP-9, K6 and CD44 expression. *Burns* 39(4):776–787, 2013.
34. Tan JQ, Zhang HH, Lei ZJ, Ren P, Deng C, Li XY, Chen SZ: The roles of autophagy and apoptosis in burn wound progression in rats. *Burns* 39(8):1551–1556, 2013.
35. Xiao R, Teng M, Zhang Q, Shi XH, Huang YS: Myocardial autophagy after severe burn in rats. *PLoS One* 7(6):e39488, 2012.
36. Yin H, Li X, Hu S, Liu T, Yuan B, Gu H, Ni Q, Zhang X, Zheng F: IL-33 accelerates cutaneous wound healing involved in upregulation of alternatively activated macrophages. *Mol Immunol* 56(4):347–353, 2013.
37. Yin H, Li X, Hu S, Liu T, Yuan B, Ni Q, Lan F, Luo X, Gu H, Zheng F: IL-33 promotes *Staphylococcus aureus*-infected wound healing in mice. *Int Immunopharmacol* 17(2):432–438, 2013.
38. Salgado RM, Alcántara L, Mendoza-Rodríguez CA, Cerbón M, Hidalgo-González C, Mercadillo P, Moreno LM, Álvarez-Jiménez R, Krötzsch E: Post-burn hypertrophic scars are characterized by high levels of IL-1 β mRNA and protein and TNF- α type I receptors. *Burns* 38(5):668–676, 2012.
39. Snell JA, Loh NH, Mahabrey T, Shokrollahi K: Clinical review: the critical care management of the burn patient. *Crit Care* 17(5):241, 2013.
40. Foldi V, Lantos J, Bogar L, Róth E, Weber G, Csontos C: Effects of fluid resuscitation methods on the pro- and anti-inflammatory cytokines and expression of adhesion molecules after burn injury. *J Burn Care Res* 31(3):480–491, 2010.
41. Sharma BR, Harish D, Singh VP, Bangar S: Septicemia as a cause of death in burns: an autopsy study. *Burns* 32(5):545–549, 2006.
42. Barrow RE, Przkora R, Hawkins HK, Barrow LN, Jeschke MG, Herndon DN: Mortality related to gender, age, sepsis, and ethnicity in severely burned children. *Shock* 23(6):485–487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15897798>. Accessed March 14, 2015.
43. Kraft R, Herndon DN, Finnerty CC, Cox RA, Song J, Jeschke MG: Predictive value of IL-8 for sepsis and severe infections after burn injury: a clinical study. *Shock* 43(3):222–227, 2014.
44. Mann EA, Wood GL, Wade CE: Use of procalcitonin for the detection of sepsis in the critically ill burn patient: a systematic review of the literature. *Burns* 37(4):549–558, 2011.
45. Lavrentieva A, Papadopolou S, Kioumi S, Kaimakamis E, Bitzani M: PCT as a diagnostic and prognostic tool in burn patients. Whether time course has a role in monitoring sepsis treatment. *Burns* 38(3):356–363, 2012.
46. Paratz JD, Lipman J, Boots RJ, Muller MJ, Paterson DL: A new marker of sepsis post burn injury? *Crit Care Med* 42(9):2029–2036, 2014.
47. Schultz L, Walker SA, Elligsen M, Walker SE, Simer A, Mubareka S, Daneman N: Identification of predictors of early infection in acute burn patients. *Burns* 39(7):1355–1366, 2013.
48. Yamamoto Y, Enkhaatar P, Soussé LE, Sakurai H, Rehberg SW, Asmusen S, Kraft ER, Wright CL, Bartha E, Cox RA, et al.: Nebulization with γ -tocopherol ameliorates acute lung injury after burn and smoke inhalation in the ovine model. *Shock* 37(4):408–414, 2012.
49. Yamamoto, Soussé LE, Enkhaatar P, Kraft ER, Deyo DJ, Wright CL, Taylor A, Traber MG, Cox RA, Hawkins HK, et al.: Nebulization with γ -tocopherol decreases oxidative stress, arginase activity, and collagen deposition after burn and smoke inhalation in the ovine model. *Shock* 38(6):671–676, 2012.
50. Reper P, Heijmans W: High-frequency percussive ventilation and initial biomarker levels of lung injury in patients with minor burns after smoke inhalation injury. *Burns* 41(1):65–70, 2015.
51. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, Zhou Q, Matte A, Walter SD, Lamontagne F, et al.: High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368(9):795–805, 2013.

52. Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, Rowan K, Cuthbertson BH, OSCAR Study Group. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368(9):806–813, 2013.
53. Ruiz-Castilla M, Barret JP, Sanz D, Aguilera J, Serracanta J, García V, Collado JM: Analysis of intra-abdominal hypertension in severe burned patients: the Vall d'Hebron experience. *Burns* 40(4):719–724, 2014.
54. Strang SG, Van Lieshout EM, Breedveld RS, Van Waas OJ: A systematic review on intra-abdominal pressure in severely burned patients. *Burns* 40(1):9–16, 2014.
55. Holm C, Hörbrand F, von Donnersmarck GH, Mühlbauer W: Acute renal failure in severely burned patients. *Burns* 25(2):171–178, 1999.
56. Yang HT, Yin H, Cho YS, Kym D, Hur J, Kim JH, Chun W, Kim HS: Assessment of biochemical markers in the early post-burn period for predicting acute kidney injury and mortality in patients with major burn injury: comparison of serum creatinine, serum cystatin-C, plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocan. *Crit Care* 18(4):R151, 2014.
57. Csontos C, Rezman B, Foldi V, Bogar L, Drénkovics L, Röth E, Weber G, Lantos J: Effect of N-acetylcysteine treatment on oxidative stress and inflammation after severe burn. *Burns* 38(3):428–437, 2012.
58. Stanojcic M, Chen P, Harrison RA, Wang V, Antonyshyn J, Zúñiga-Pflücker JC, Jeschke MG: Leukocyte infiltration and activation of the NLRP3 inflammasome in white adipose tissue following thermal injury. *Crit Care Med* 42(6):1357–1364, 2014.
59. Choudhry MA, Chaudry IH: Alcohol, burn injury, and the intestine. *J Emerg Trauma Shock* 1(2):81–87, 2008.
60. Magnotti LJ, Upperman JS, Xu DZ, Lu Q, Deitch EA: Gut-derived mesenteric lymph but not portal blood increases endothelial cell permeability and promotes lung injury after hemorrhagic shock. *Ann Surg* 228(4):518–527, 2015.
61. Costantini TW, Loomis WH, Putnam JG, Drusinsky D, Deree J, Choi S, Wolf P, Baird A, Eliceiri B, Bansal V, Coimbra R: Burn-induced gut barrier injury is attenuated by phosphodiesterase inhibition: effects on tight junction structural proteins. *Shock* 31(4):416–422, 2009.
62. Rendon JL, Li X, Akhtar S, Choudhry MA: Interleukin-22 modulates gut epithelial and immune barrier functions following acute alcohol exposure and burn injury. *Shock* 39(1):11–18, 2013.
63. Finnerty CC, Jeschke MG, Qian WJ, Kaushal A, Xiao W, Liu T, Gritsenko MA, Moore RJ, Camp DG 2nd, Moldaver LL, Elson C, et al.; Investigators of the Inflammation and the Host Response Glee Grant. Determination of burn patient outcome by large-scale quantitative discovery proteomics. *Crit Care Med* 41(6):1421–1434, 2013.
64. Jeschke MG, Mlcak RP, Finnerty CC, Norbury WB, Gauglitz GG, Kulp GA, Herndon DN: Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Crit Care* 11(4):R90, 2007.
65. Jeschke MG, Pinto R, Herndon DN, Finnerty CC, Kraft R: Hypoglycemia is associated with increased postburn morbidity and mortality in pediatric patients. *Crit Care Med* 42(5):1221–1231, 2014.
66. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Amane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, et al.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 39(2):165–228, 2013.
67. Andel D, Kamolz LP, Roka J, Schramm W, Zimpfer M, Frey M, Andel H: Base deficit and lactate: early predictors of morbidity and mortality in patients with burns. *Burns* 33(8):973–978, 2007.
68. Yan S, Tsunumi A, Que YA, Ryan CM, Bandyopadhyaya A, Morgan AA, Flaherty PJ, Tompkins RG, Rahme LG: Prediction of multiple infections after severe burn trauma: a prospective cohort study. *Ann Surg* 261(4):781–792, 2015.
69. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al.: Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 289(16):2104–2112, 2003.
70. Martínez-González I, Roca O, Masclans JR, Moreno R, Salcedo MT, Baekelandt V, Cruz MJ, Rello J, Aran JM: Human mesenchymal stem cells overexpressing the IL-33 antagonist soluble IL-1 receptor-like-1 attenuate endotoxin-induced acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 49(4):552–562, 2013.



9.2 Segon article

SHOCK, Vol. xx, No. x, pp. 1–7, 2018

SOLUBLE SUPPRESSION OF TUMORIGENICITY-2 PREDICTS HOSPITAL MORTALITY IN BURN PATIENTS: AN OBSERVATIONAL PROSPECTIVE COHORT PILOT STUDY

Mireia Ruiz-Castilla,^{1,†} Pau Bosacoma,² Bruce Dos Santos,³ Jacinto Baena,⁴
 Patricia Guilbert,⁵ Judith Marin-Corral,⁶ Joan R. Masclans,^{7,8} Oriol Roca,^{9,10}
 and Juan P. Barret^{1,†}

¹Plastic and Reconstructive Surgery Department and Burns Unit, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain; ²Departament de Cirurgia, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain; ³Critical Care Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain; ⁴Anesthesiology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain; ⁵Critical Care Department, Parc de Salut Mar (Hospital del Mar) de Barcelona, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain; and ⁶Ciber Enfermedades Respiratorias (Ciberes), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Received 12 Mar 2018; first review completed 27 Mar 2018; accepted in final form 3 Apr 2018

ABSTRACT—Background: The IL33/ST2 pathway has been implicated in the pathogenesis of different inflammatory diseases. Our aim was to analyze whether plasma levels of biomarkers involved in the IL33/ST2 axis might help to predict mortality in burn patients. **Methods:** Single-center prospective observational cohort pilot study performed at the Burns Unit of the Plastic and Reconstructive Surgery Department of the Vall d'Hebron University Hospital (Barcelona). All patients aged ≥ 18 years old with second or third-degree burns requiring admission to the Burns Unit were considered for inclusion. Blood samples were taken to measure levels of interleukins (IL6, IL8, IL33, and soluble suppression of tumorigenicity-2 (sST2)) within 24 h of admission to the Burns Unit and at day 3. Results are expressed as medians and interquartile ranges or as frequencies and percentages. **Results:** Sixty-nine patients (58 [84.1%] male, mean age 52 [35–63] years, total body surface area burned 21% [13%–30%], Abbreviated Burn Severity Index 6 [4–8]) were included. Thirteen (18.8%) finally died in the Burns Unit. Plasma levels of sST2 measured at day 3 after admission demonstrated the best prediction accuracy for survival (area under the ROC curve 0.85 [0.71–0.99]; $P < 0.001$). The best cutoff point for the AUROC index was estimated to be 2,561. In the Cox proportional hazards model, after adjusting for potential confounding, a plasma sST2 level $\geq 2,561$ measured at day 3 was significantly associated with mortality (HR 6.94 [1.73–27.74]; $P = 0.006$). **Conclusions:** Plasma sST2 at day 3 predicts hospital mortality in burn patients.

KEYWORDS—Burn injury, mortality, multiple organ dysfunction, soluble suppression of tumorigenicity-2

INTRODUCTION

Burns cause considerable morbidity (1) and mortality, and account for over 300,000 deaths per year worldwide (2). Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is the main cause of death (3). Consequently, the question of how multi-organ failure occurs in burn patients is a point of special interest. Burn injury may trigger a disproportionate immune response and patients may develop exaggerated systemic inflammatory processes, which may simultaneously damage many other organs. Therefore, identifying the exact mechanisms involved in burn injury and the genesis of the associated organ dysfunction and death should help to develop novel therapeutic strategies which can allow successful modulation of the inflammation and improve outcomes (4).

Several studies have investigated the concentration of different inflammatory mediators after burn injury. Among the most frequently investigated biomarkers are interleukins (IL)6 and IL8. Higher levels of IL6 and IL8 have been observed in burn patients with sepsis (5–7) and in those who develop MODS (8) and have been found to be significant determinants of mortality in paediatric and adult burn patients (9, 10).

Recently, the IL33/suppression of tumorigenicity-2 (ST2) pathway has been implicated in the pathogenesis of different inflammatory diseases (11) such as asthma, autoimmune diseases, cardiovascular disease, tumor progression, acute respiratory distress syndrome (ARDS), and sepsis. ST2 is a member of the IL1 receptor family and exists in two different forms: a transmembrane full-length form (ST2L) and a soluble form (sST2) (11). IL33 has been identified as the ligand of ST2. It has been proposed that IL33 is released upon cellular necrosis (12), mainly in epithelial and endothelial cells (13, 14) and in immune cells when stimulated. IL33 interacts with ST2L on the target cell membrane, activating the inflammatory cascade, enhancing the production of other chemokines and cytokines by immune cells such as IL6 and inducing a pro-inflammatory response. In contrast, the soluble form of ST2 (sST2) acts as a decoy, inhibiting the immune response. Indeed, we have recently shown that the use of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells over-expressing sST2 decreased lung

^{AQ3} Address reprint requests to Mireia Ruiz-Castilla, MD, Plastic Reconstructive Surgery Department and Burns Unit, Vall d'Hebron University Hospital, Pg Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. E-mail: mruiz@hebron.net

This work is supported in part by a grant from Instituto de Salud Carlos III-Fondo Europeo de Desarrollo Regional (PI14/01420) and a grant from Federación Española del Enfermo Crítico 2015.

^{AQ5} The authors report no conflicts of interest.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citation appears in the printed text and is provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.shockjournal.com).

DOI: 10.1097/SHK.0000000000001155
 Copyright © 2018 by the Shock Society

2 SHOCK Vol. XX, No. X

inflammation and preserved alveolar architecture in a lipopoly-saccharide-induced murine ARDS model (15).

On the other hand, IL33 has also been described as an important pathogenic feature in wound healing (16, 17). Indeed, IL33 may have some effect on matrix synthesis and re-epithelialization during wound repair, suggesting that the IL33/ST2 axis may play a key role in the healing process and can be considered a potential therapeutic target.

We hypothesized that the IL33/ST2 axis may play an important role in the pathogenesis of burn injury and may therefore be useful in the prognosis of burn patients. Our aim was to analyze whether plasma levels of biomarkers involved in the IL33/ST2 axis might help to predict mortality in burn patients.

MATERIALS AND METHODS

Study design and patients

This single-center prospective observational cohort pilot study was performed over a 2-year period (2015–2017) at the Burns Unit of the Plastic and Reconstructive Surgery Department of the Vall d'Hebron University Hospital, a reference center for the treatment of burn patients in a population of more than eight million people in Catalonia, Balearic Islands, and Andorra. All patients with severe burns in this geographical area are transferred to this unit for treatment. Patients aged 18 and over with second or third-degree burns who require admission to the Burns Unit were considered for inclusion in the study. Exclusion criteria were age below 18, current pregnancy, and refusal to give informed consent. All patients were attended at the Burns Unit throughout their period of hospitalization. The study was approved by the Local Ethics Committee and informed consent was obtained from the patients or their legal representatives before inclusion.

Data collection

At the moment of inclusion, demographic characteristics, comorbidities, mechanism and degree of burn injury, total body surface area (TBSA) burned and time from burn to admission were recorded. Severity of illness was assessed with the Abbreviated Burn Severity Index (ASBI) (18). Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (19) was also calculated. Acute renal failure was defined as a serum level of creatinine of 1.2 mg/dL or higher, and ARDS was defined according to the Berlin definition (20). Need for vasopressors was also recorded. Pneumonia was defined according to the HDSA guidelines (21) and sepsis and infection according to the consensus definitions in burn patients (22). Multiple organ dysfunction syndrome was defined as the dysfunction of two or more organs (23). Need for mechanical ventilation, ventilator-free days, and ICU free-days from hospital day 1 to 28, length of hospital stay and hospital survival were also recorded.

Biomarkers determination

Eight milliliters of blood was collected from each patient in EDTA tubes within 24 h of admission to the Burns Unit and at day 3. The tubes were immediately centrifuged at 3,000 rpm for 10 min, aliquoted and stored at -80°C until the day of the experiments. Inflammation markers (interleukin [IL] 6, IL8, IL33, and soluble suppression of tumorigenicity-2 [sST2]) levels were measured using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kits. The analyses were conducted at the Mar Medical Research Institut (IMIM), Barcelona.

Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as medians and interquartile range. Categorical variables were expressed as frequencies and percentages. Biomarker concentrations are presented as means (95% CI). Continuous variables were compared using the Mann–Whitney *U* test, and differences in categorical variables were assessed with the Chi square or Fisher exact test, as appropriate.

The area under the receiver-operating curve of the biomarkers that differed significantly between survivors and non-survivors was calculated to assess their accuracy for predicting survivors and non-survivors after burn injury. The optimal threshold of the continuous variables was chosen to maximize the sum of sensitivity and specificity. According to the cut-point described in the ROC curve analysis for sST2, Kaplan–Meier curves were used to determine the

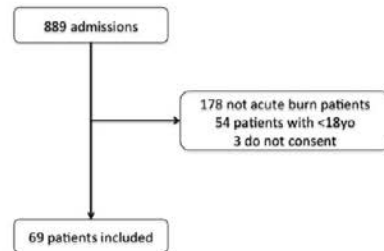


FIG. 1. Flow-chart of the patients included.

survival probability of burn patients with higher or lower sST2. These curves were compared using the log-rank test. To determine whether the sST2 was associated with higher mortality, Cox proportional hazards modeling was chosen, while simultaneously adjusting for other covariates. Significant variables in the univariate analysis were considered potential covariates. In order to prevent model overfitting, we introduced all potential covariates one at a time. A two-sided *P* value of 0.05 or less was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using the SPSS statistical package (version 20.0; SPSS Inc, Chicago, Ill).

RESULTS

General characteristics of the patients included

Sixty-nine burn patients were included. A flow-chart of the patients included is presented in Figure 1, and the monthly distribution of patients is shown in SDC Figure 1 (see <http://links.lww.com/SHK/A737>). The general characteristics of the patients included are summarized in Table 1. Patients were mainly young males with low comorbidity rates. Thirteen patients (18.8%) died during their hospital stay; the main cause of death was MODS (76.9%). Non-survivors were older, had a greater extent of TBSA burned and higher ASBI and SOFA scores on the first day of admission (Table 2). ARDS on the first day, infectious complications and sepsis during the stay in the Burns Unit were more frequent among non-survivors (SDC Table 1, <http://links.lww.com/SHK/A738>).

Biomarker concentration and mortality

Plasma levels of IL6, IL8, IL33, and sST2 were measured within 24 h of admission and at day 3. In four patients the first plasma sample could not be obtained and in four other patients we were unable to obtain the sample at day 3. Non-survivors presented higher levels of sST2 measured within 24 h of admission and at day 3 (Table 3). Similarly, higher concentrations of IL8 at day 3 were also observed. Their accuracy for predicting the risk of death was assessed by calculating the AUROC. Levels of sST2 demonstrated good to very good accuracy for predicting the risk of death on the first day (AUROC 0.73 [0.59–0.83]; $P = 0.011$) and day 3 (0.85 [0.71–0.99]; $P < 0.001$). The predictive accuracy of IL8 at day 3 (0.78 [0.67–0.90]; $P = 0.003$) was lower than that of sST2.

Analysis of sST2 and mortality

Receiver-operating curve analysis was used to select cut-off points for separating patients into high and low sST2 groups.

TABLE 1. Baseline patient's characteristics

Variable	All (n=69)	Survivors (n=56)	Non-survivors (n=13)	P value
Age at admission (yrs)	52 (35–63)	45 (31–56)	58 (54–76)	0.002
Gender (male)	58 (84.1%)	50 (89.3%)	8 (61.5%)	0.027
Comorbidities				
Diabetes mellitus	11 (15.9%)	8 (14.3%)	3 (23.1%)	0.059
Hypertension	13 (18.8%)	10 (17.9%)	3 (23.1%)	0.084
Chronic lung disease	15 (21.7%)	12 (21.4%)	3 (23.1%)	0.245
Cardiovascular disease	6 (8.7%)	3 (5.4%)	3 (23.1%)	0.076
Number of comorbidities				0.694
None	38 (55.1%)	32 (57.1%)	6 (46.2%)	
One	11 (15.9%)	9 (16.1%)	2 (15.4%)	
Two or more	20 (28.9%)	15 (26.8%)	5 (38.5%)	
TBSA burned (%)	21 (13–30)	18 (12–26)	40 (29–70)	<0.001
Number of patients with third degree burns	23 (33.3%)	13 (23.2%)	10 (76.9%)	<0.001
Burn mechanism				0.195
Flame	45 (65.2%)	35 (62.5%)	10 (76.9%)	
Deflagration	17 (24.6%)	15 (26.8%)	2 (15.4%)	
Electric	4 (5.8%)	4 (7.1%)	0	
Scald	2 (2.9%)	1 (1.8%)	1 (7.7%)	
Freezing	1 (1.4%)	1 (1.8%)	0	
Inhalation	28 (40.6%)	22 (39.3%)	6 (46.2%)	0.757
ABSI	6 (4–8)	6 (4–7)	9 (8–12)	<0.001
Time from burn to admission (h)	3 (2–6)	3 (2–5)	6 (2–8)	0.195

ABSI indicates abbreviated burn severity index; TBSA, total body surface area.

TABLE 2. Patient characteristics at day 1

Variable	Survivors (n=56)	Non-survivors (n=13)	P value
SOFA score	1 (0–2)	5 (2–7)	0.004
Amount of fluids administered in the first 24 h of admission (mL)	7,675 (5,121–12,998)	13,320 (6,060–25,500)	0.037
Crystalloids	7,599 (5,018–12,738)	13,054 (5,939–24,990)	
Colloids (albumin 20%)	142 (99–261)	266 (121–510)	
Need of mechanical ventilation	26 (46.4%)	10 (76.9%)	0.066
Shock	9 (16.1%)	5 (38.5%)	0.119
Renal failure	4 (7.1%)	2 (15.4%)	0.315
ARDS	4 (7.1%)	4 (30.8%)	0.042
Creatinine (mg/dL)	0.77 (0.61–0.88)	0.95 (0.65–1.11)	0.107
Platelets ($\times 10^9$ cells/L)	211 (166–246)	191 (122–242)	0.285
Bilirubine (mg/dL)	0.77 (0.52–0.90)	0.94 (0.66–1.52)	0.083
RCP (mg/dL)	8.57 (3.37–15.08)	7.05 (3.31–15.63)	0.685
Albumine (g/dL)	2.84 (2.30–3.30)	2.60 (1.90–2.80)	0.099

ARDS indicates acute respiratory distress syndrome; RCP, reactive C-protein; SOFA, sequential organ failure assessment.

TABLE 3. Differences in biomarkers between survivors and non-survivors

Variable	Survivors (n=56)	Non-survivors (n=13)	Mean difference between groups (95% CI)	P value
At day 1				
IL6 (ng/L)	102.3 (76.53–128.2)	99.81 (47.15–152.5)	-2.53 (-58.28 to 53.21)	0.938
IL8 (pg/mL)	250.7 (209.6–291.9)	294.7 (210.1–379.4)	44.00 (-44.96 to 133.0)	0.204
IL33 (pg/mL)	1.41 (1.27–1.56)	1.67 (1.25–2.10)	0.26 (-0.08 to 0.60)	0.108
sST2 (ng/mL)	1,610 (1338–1882)	2,380 (1829–2931)	771 (184–1357)	0.011
At day 3				
IL6 (ng/L)	98.41 (72.74–124.1)	104.6 (47.87–161.2)	6.14 (-52.98 to 65.27)	0.653
IL8 (pg/mL)	214.1 (177.3–250.9)	338.4 (285.1–391.7)	124.3 (43.39 to 205.2)	0.003
IL33 (pg/mL)	1.62 (1.50–1.76)	1.92 (1.56–2.29)	0.29 (-0.02 to 0.61)	0.054
sST2 (ng/mL)	1,098 (861–1,335)	2,504 (1,822–3,185)	1,405 (831 to 1,980)	<0.001

IL indicates interleukin; sST2, soluble suppression of tumorigenicity-2.

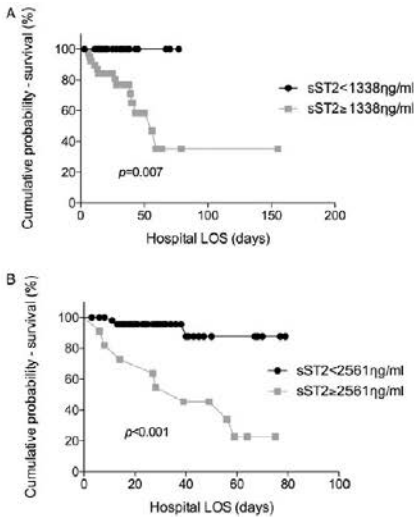


Fig. 2. Kaplan-Meier plots showing the probability of survival according to the sST2 groups on the first day (A) and at day 3 (B). sST2 indicates soluble suppression of tumorigenicity-2.

sST2 ROC cut-off points were 1338.3 ng/mL on the first day and 2560.5 ng/mL on day 3. Plasma sST2 concentration t day 3 had a sensitivity of 72.7%, a specificity of 93.9%, a positive predictive value of 72.7%, a negative predictive value of 93.9%, a positive likelihood ratio of 11.88 and a negative likelihood ratio of 0.29 for predicting patients' death (SDC Table 2, <http://links.lww.com/SHK/A738>).

Kaplan-Meier plots showing the probability of survival according to the sST2 groups on the first day and at day 3 are shown in Figure 2. Patients with higher sST2 levels at both time points were less likely to survive ($P=0.007$ and $P<0.001$ respectively). To assess the association of sST2 and mortality in burn patients, a Cox proportional hazards model was performed using sST2 values at day 3, since they offered the best accuracy for predicting survival (AUROC 0.85). Plasma concentrations of sST2 ≥ 2560.5 measured at day 3 of admission to the Burns Unit were consistently associated with a higher risk of death, even after adjusting for potential confounding (Table 4).

Biomarkers and TBSA

Since patients with higher TBSA may have a greater inflammatory response, a separate analysis was performed comparing patients with TBSA $\geq 20\%$ and those TBSA $< 20\%$ (SDC Table 3, <http://links.lww.com/SHK/A738>). Higher levels of sST2 were observed in patients with TBSA $\geq 20\%$ (SDC Table 4, <http://links.lww.com/SHK/A738>). However, after adjusting for TBSA, sST2 levels were independently associated with a higher risk of death (Table 4).

Biomarkers and secondary outcomes

Plasma levels of IL33 on the first day and at day 3, as well as sST2 and IL8 concentration at day 3, were significantly higher in patients who developed MODS and infectious complications during their stay in the Burns Unit (SDC Tables 5 and 6, <http://links.lww.com/SHK/A738>). However, the accuracy of sST2 for predicting infection at day 3 (AUROC 0.80) was better than that of IL33 and IL8 (0.73 vs. 0.75 respectively). Plasma concentration of sST2 at day 3 showed very good prediction accuracy for MODS (AUROC 0.82). Finally, in patients who required mechanical ventilation, a higher sST2 concentration was independently associated with fewer ventilator-free days (VFD) in the first 28 days of hospitalization (SDC Table 7, <http://links.lww.com/SHK/A738>).

DISCUSSION

This is the first study to show the prognostic significance of plasma levels of sST2 after burn injury. Indeed, plasma concentrations of sST2 ≥ 2560.5 measured at day 3 of admission to the Burns Unit were consistently associated with a higher risk of death, even after adjusting for different potential confounding. Moreover, higher levels of sST2 were also observed in burn patients who developed any infectious complication during their stay in the Burns Unit as well as in patients who presented MODS. Finally, in patients who required mechanical ventilation, a higher sST2 concentration was independently associated with fewer VFD in the first 28 days of hospitalization.

Previous studies have shown the importance of other inflammatory biomarkers in the prognosis of burn patients (4). Two of the most frequently studied inflammatory biomarkers are IL8 and IL6. Higher concentrations of IL6 and IL8 have been observed in adult burn patients who develop sepsis (5, 6) as well as in non-survivors (5, 6, 9). More importantly, this is the first study to demonstrate that sST2 levels predict outcomes in burn patients, and that it does so earlier and more accurately than other biomarkers such as IL6 or IL8. Similarly, sST2 levels have previously been shown to predict outcomes in different inflammatory diseases such as heart failure (24), myocardial infarction (25), chronic ulcerative colitis (26), asthma (27), ARDS (28–30) and sepsis (31, 32) and in patients with cord blood transplantation (33). However, it should be noted that the results obtained with different commercially available assays for sST2 may not be comparable (34) and the use of different assays may also have affected IL33 measurements. It is likely that in our study we measured the sum of free sST2 and sST2 bound with IL33; if we had measured the IL33 blocking antibody, its epitope would have been hidden by the receptor sST2 and, thus, the antibody would probably have detected only the free IL33. This may explain, at least in part, why IL33 administration is reported to have a beneficial effect on wound healing (16, 17) and can also predict MODS and the appearance of infection in burn patients. These different roles have also been reported with sST2 in ARDS patients (15, 28, 29).

One of the strengths of the study is the inclusion of patients with moderate average TBSA, a group of patients who are expected to evolve favorably during hospital admission. In these patients, specific tests are needed to distinguish between

TABLE 4. Cox regression analysis of association between sST2 concentrations and different covariates at day 1

Variable	Hazard ratio	95% CI low	95% CI high	P value
Unadjusted association between sST2 at day 3 above ROC cutpoint and hospital mortality	8.98	2.33	34.69	0.001
Adjusted by age				
sST2 at day 3	6.94	1.73	27.74	0.006
Age	1.03	0.98	1.07	0.210
Adjusted by gender (male)				
sST2 at day 3	9.23	2.42	35.23	0.001
Gender (male)	3.36	0.91	12.38	0.069
Adjusted TBSA				
sST2 at day 3	6.30	1.64	24.26	0.007
TBSA	1.03	0.99	1.05	0.063
Adjusted by ABSI				
sST2 at day 3	4.87	1.06	22.50	0.042
ABSI	1.19	0.95	1.51	0.129
Adjusted by SOFA				
sST2 at day 3	6.46	1.35	30.83	0.019
SOFA	1.09	0.87	1.37	0.431
Adjusted by amount of fluids administered in the first 24 h of admission (mL)				
sST2 at day 3	9.08	1.39	59.41	0.021
Fluids 24 h	1.00	1.00	1.00	0.600
Adjusted by MV				
sST2 at day 3	6.98	1.48	32.95	0.014
MV	1.90	0.17	21.67	0.604
Adjusted by ARDS				
sST2 at day 3	8.40	2.18	32.36	0.002
ARDS	2.22	0.63	7.86	0.217
Adjusted by bilirrubine				
sST2 at day 3	18.33	2.20	152.86	0.007
Bilirrubine	1.93	0.81	4.57	0.136
Adjusted by albumine				
sST2 at day 3	4.87	1.11	21.36	0.036
Albumine	0.79	0.32	2.02	0.635

ABSI indicates abbreviated burn severity index; ARDS, acute respiratory distress syndrome; MV, mechanical ventilation; SOFA, sequential organ failure assessment; sST2, soluble suppression of tumorigenicity-2; TBSA, total body surface area.

those who are likely to survive and those who are more at risk of death, and who would therefore benefit from earlier more aggressive treatment. This study also has some limitations. First, it is a single-center study that used convenience sampling. However, the inclusion of patients was widely distributed over the recruitment period, thus partially reducing the risk of selection bias. Second, as it was a pilot study and no previous data of sST2 levels in burn patients were available, no prior estimation of the sample size could be performed. Indeed, this is the first study to determine sST2 and IL33 concentrations in burn patients. It would have been inappropriate to use the values reported in other pro-inflammatory diseases, because these values vary widely and in addition different studies have used different ELISA kits. As *post-hoc* power calculation is also inappropriate (35), we reported the biomarker levels as means and 95% confidence intervals (CIs) and the mean observed differences with the 95% CI between groups (35). This approach identified significant differences between survivors and non-survivors when the 95% CI of the mean difference between groups did not include the value 0, as was the case with sST2 values, suggesting that the study was adequately powered and that the differences were statistically significant. Moreover, the mean differences between groups were 3.6 and 8.6 times higher than the minimal analytical significant difference

considering the 12% variability associated with the commercial kit used and the mean value of sST2 at day 1 and day 3 respectively. In addition, sST2 was the only biomarker analyzed that demonstrated significant differences at both time-points, indicating its high sensitivity for predicting outcomes after burn injury. Indeed, sST2 was independently associated with mortality in this cohort of burn patients and higher levels were also observed in patients who developed MODS or infectious complications during their stay in the Burns Unit. This suggests that ST2 is important not only in burn injury pathogenesis but also in the development of associated organ dysfunctions. And third, the highest predictive accuracy was at day 3 after admission. However, this time point is even better than others reported in previous studies in which no differences in IL6 and IL8 levels were observed between survivors and non-survivors during the first 3 days of admission (9). Moreover, the median LOS₉ in the Burns Unit was much higher (30 and 27 days in the survivors and non-survivors respectively) and none of the patients included were discharged from the Unit within 3 days. Therefore, prognosis reassessment after 72 h of admission seems to be feasible and useful.

In conclusion, the results of this pilot study suggest that plasma sST2 levels predict mortality in burn patients and may be useful to help or guide physicians in the bedside decision-



making process during patient management. Higher levels of sST2 were also observed in burn patients who developed MODS or infectious complications; what is more, in patients who required mechanical ventilation, they were associated with fewer VFD, suggesting that the IL33/ST2 axis may also have an important role in the pathogenesis of organ dysfunction of burn patients.


REFERENCES

- Wasiak J, Lee SJ, Paul E, Mahar P, Pfitzer B, Spinks A, Cleland H, Gabbe B H: Predictors of health status and health-related quality of life 12 months after severe burn. *Burns* 40(4):568–574, 2014.
- Mock C, Poelen M, Krug F, eds.: A WHO Plan for Burn Prevention and Care. Geneva: World Health Organization, 2008.
- Bloemsma GC, Dokter J, Boxma H, Oen IM: Mortality and causes of death in a burn centre. *Burns* 34(8):1103–1107, 2008.
- Ruiz-Castilla M, Roca O, Masclans JR, Barret JP: Recent advances in biomarkers in severe burns. *Shock* 45(2):117–125, 2016.
- Yeh FL, Lin WL, Shen HD, Fang RH: Changes in levels of serum IL-8 in burned patients. *Burns* 23(7–8):555–559, 1997.
- Yeh FL, Lin WL, Shen HD, Fang RH: Changes in circulating levels of interleukin 6 in burned patients. *Burns* 25(2):131–136, 1999.
- Kraft R, Herndon DN, Finnerty CC, Cox RA, Song J, Jeschke MG: Predictive value of IL-8 for sepsis and severe infections after burn injury: a clinical study. *Shock* 43(3):222–227, 2015.
- Kraft R, Herndon DN, Finnerty CC, Shahrokhi S, Jeschke MG: Occurrence of multiorgan dysfunction in pediatric burn patients: incidence and clinical outcome. *Ann Surg* 259(2):381–387, 2014.
- Csontos C, Foldi V, Palinkas I, Bogar L, Roth E, Weber G, Lantos J: Time course of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in patients with burn-prognostic value of interleukin-10. *Burns* 36(4):483–494, 2010.
- Jeschke MG, Gauglitz GG, Finnerty CC, Kraft R, Mleak RP, Herndon DN: Survivors versus nonsurvivors postburn: differences in inflammatory and hypermetabolic trajectories. *Ann Surg* 259(4):814–823, 2014.
- Kakkar R, Lee RT: The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov* 7(10):827–840, 2008.
- Cayrol C, Girard JP: The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(22):9021–9026, 2009.
- Kuchler AM, Pollheimer J, Balogh J, Sponheim J, Manley L, Sorensen DR, De Angelis PM, Scott H, Haraldsen G: Nuclear interleukin-33 is generally expressed in resting endothelium but rapidly lost upon angiogenic or proinflammatory activation. *Am J Pathol* 173(4):1229–1242, 2008.
- Moussion C, Ortega N, Girard JP: The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel "alarmin"? *PLoS One* 3(10):e3331, 2008.
- Martinez-Gonzalez I, Roca O, Masclans JR, Moreno R, Salcedo MT, Baekelandt V, Cruz MJ, Rello J, Aran JM: Human mesenchymal stem cells overexpressing the IL-33 antagonist soluble IL-1 receptor-like-1 attenuate endotoxin-induced acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 49(4):552–562, 2013.
- Yin H, Li X, Hu S, Liu T, Yuan B, Gu H, Ni Q, Zhang X, Zheng F: IL-33 accelerates cutaneous wound healing involved in upregulation of alternatively activated macrophages. *Mol Immunol* 56(4):347–353, 2013.
- Yin H, Li X, Hu S, Liu T, Yuan B, Ni Q, Lan F, Luo X, Gu H, Zheng F: IL-33 promotes *Staphylococcus aureus*-infected wound healing in mice. *Int Immunopharmacol* 17(2):432–438, 2013.
- Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF: The abbreviated burn severity index. *Ann Emerg Med* 11(5):260–262, 1982.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22(7):707–710, 1996.
- Definition Task Force ARDS, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS: Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307(23):2526–2533, 2012.
- Kalil AC, Mettersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratala J, et al.: Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 63(5):e61–e111, 2016.
- Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH, Gamelli RL, Palmieri TL, Horton JW, Tompkins RG, Traber DL, Mazingo DW, Deitch EA, et al.: American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res* 28(6):776–790, 2007.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20(6):864–874, 1992.
- van Vark LC, Lesman-Leegte I, Baart SJ, Postmus D, Pinto YM, Orsel JG, Westenbrink BD, Brunner-la Rocca HP, van Miltenburg AJM, Boersma E, et al.: Prognostic value of serial ST2 measurements in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 70(19):2378–2388, 2017.
- Jenkins WS, Roger VL, Jaffe AS, Weston SA, AbouEzzeddine OF, Jiang R, Manemann SM, Enriquez-Sarano M: Prognostic value of soluble sT2 after myocardial infarction: a community perspective. *Am J Med* 130(9):1112.e9–L1112.e15.
- Diaz-Jimenez D, De la Fuente M, Dubois-Camacho K, Landskron G, Fuentes J, Perez T, Gonzalez MJ, Simian D, Hermoso MA, Quera R: Soluble ST2 is a sensitive clinical marker of ulcerative colitis evolution. *BMC Gastroenterol* 16:103, 2016.
- Li R, Yang G, Yang R, Peng X, Li J: Interleukin-33 and receptor ST2 as indicators in patients with asthma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 8(9):14935–14943, 2015.
- Alladina JW, Levy SD, Hibbert KA, Januzzi JL, Harris RS, Matthay MA, Thompson BT, Bajwa EK: Plasma concentrations of soluble suppression of tumorigenicity-2 and interleukin-6 are predictive of successful liberation from mechanical ventilation in patients with the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 44(9):1735–1743, 2016.
- Bajwa EK, Volk JA, Christiani DC, Harris RS, Matthay MA, Thompson BT, Januzzi JL: Prognostic and diagnostic value of plasma soluble suppression of tumorigenicity-2 concentrations in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 41(11):2521–2531, 2013.
- Garcia-de-Aciliu M, Marin-Corral J, Vazquez A, Ruano L, Magret M, Ferrer R, Masclans JR, Roca O: Hypoxemic patients with bilateral infiltrates treated with high-flow nasal cannula present a similar pattern of biomarkers of inflammation and injury to acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 45(11):1845–1853, 2017.
- Hoogerwerf JJ, Tanck MW, van Zoelen MA, Wittebole X, Laterre PF, van der Poll T: Soluble ST2 plasma concentrations predict mortality in severe sepsis. *Intensive Care Med* 36(4):630–637, 2010.
- Hur M, Kim H, Kim HJ, Yang HS, Magrini L, Marino R, Cardelli P, Di Somma S: Soluble ST2 has a prognostic role in patients with suspected sepsis. *Ann Lab Med* 35(6):570–577, 2015.
- Ponce DM, Hilden P, Mumaw C, Devlin SM, Lubin M, Giralt S, Goldberg JD, Hanash S, Hsu K, Jenk K, et al.: High day 28 ST2 levels predict for acute graft-versus-host disease and transplant-related mortality after cord blood transplantation. *Blood* 125(1):199–205, 2015.
- Mueller T, Jaffe AS: Soluble ST2—analytical considerations. *Am J Cardiol* 115(7 suppl):8B-L-21B.
- Goodman SN, Berlin JA: The use of predicted confidence intervals when planning experiments and the misuse of power when interpreting results. *Ann Intern Med* 121(3):200–206, 1994.

10 ANNEXES

10.1 Permís de reproducció dels articles

[Home](#)
[Create Account](#)
[Help](#)


Title:	Recent Advances in Biomarkers in Severe Burns	<div style="text-align: center; background-color: #0056b3; color: white; padding: 2px;">LOGIN</div> <p style="font-size: 0.8em; margin: 0;">If you're a copyright.com user, you can login to RightsLink using your copyright.com credentials. Already a RightsLink user or want to learn more?</p>
Author:	Mireia Ruiz-Castilla, Oriol Roca, Joan Masclans, et al	
Publication:	Shock Injury, Inflammation and Sepsis	
Publisher:	Wolters Kluwer Health, Inc.	
Date:	Feb 1, 2016	
Copyright © 2016, © 2016 by the Shock Society		

License Not Required

This request is granted gratis and no formal license is required from Wolters Kluwer. Please note that modifications are not permitted. Please use the following citation format: author(s), title of article, title of journal, volume number, issue number, inclusive pages and website URL to the journal page.

[BACK](#)
[CLOSE WINDOW](#)

Copyright © 2018 [Copyright Clearance Center, Inc.](#) All Rights Reserved. [Privacy statement](#). [Terms and Conditions](#).
Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customercare@copyright.com



RightsLink®

Home

Create Account

Help



Title: Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 Predicts Hospital Mortality in Burn Patients: An Observational Prospective Cohort Pilot Study

Author: Mireia Ruiz-Castilla, Pau Bosacoma, Bruce Dos Santos, et al

Publication: Shock Injury, Inflammation and Sepsis

Publisher: Wolters Kluwer Health, Inc.

Date: Apr 10, 2018

Copyright © 2018, © 2018 by the Shock Society

LOGIN

If you're a **copyright.com** user, you can login to RightsLink using your copyright.com credentials. Already a **RightsLink user** or want to [learn more?](#)

License Not Required

This request is granted gratis and no formal license is required from Wolters Kluwer. Please note that modifications are not permitted. Please use the following citation format: author(s), title of article, title of journal, volume number, issue number, inclusive pages and website URL to the journal page.

BACK

CLOSE WINDOW

10.2 Informe del comitè ètic



Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 38 91
Fax 93 489 41 80
ceic@vhir.org

ID-RTF080

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Doña Mireia Navarro Sebastián, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, de Barcelona,

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 230 el pasado 27 de marzo de 2015 y evaluó el proyecto de investigación PR(ATR)60/2015 presentado con fecha 01/02/2015, titulado "*Paper de la interleukina 33 en el pacient cremat*" que tiene como investigador principal a la Dra. Mireia Ruiz Castilla del Servicio de Cirugía Experimental de nuestro Centro.

Y que tras emitir un informe aprobado condicionado en dicha reunión y evaluar la documentación recibida posteriormente en respuesta a este informe

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

DICTAMEN FAVORABLE

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Segarra Sarries, Joan. Abogado
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química
Vocales: Armadans Gil, Lluís. Médico
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
Corona Pérez-Cardona, Pablo. Médico
Cucurull Folguera, Esther. Médico Farmacóloga



Latorre Arteché, Francisco. Médico
De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Fernández Liz, Eladio. Farmacéutico de Atención Primaria
Ferreira González, Ignacio. Médico
Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacólogo
Guardia Massó, Jaume. Médico
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
Montoro Ronsano, J. Bruno. Farmacéutico Hospital
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
Sánchez Raya, Judith. Médico
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
Vargas Blasco, Víctor, Médico
Vilca Yengle, Luz M^a. Médico

En dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Barcelona a 08 de mayo de 2015

MIREIA NAVARRO
SEBASTIAN

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO
SEBASTIAN
Nombre de reconocimiento (DN): cn=ES, ou=Vegues
<https://www.catcert.cat/verifCAT/c03>, ou=Serveis
Públics de Certificació CPUSA-2, sn=NAVARRO
SEBASTIAN, givenName=MIREIA
serialNumber=3812126Z, cn=MIREIA NAVARRO
SEBASTIAN
Fecha: 2015.05.11 09:54:23 +02'00'

Sra. Mireia Navarro
Secretaria CEIC

10.3 Beques obtingudes

Aquest estudi ha estat parcialment finançat mitjançant:

- Beca obtinguda de l'Instituto de Salud Carlos III-Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (PI14/01420).
- Beca de la Federación Española del Enfermo Crítico (FEEC) 2015.

10.4 Comunicacions a congressos

Ruiz-Castilla M, Maslans JR, Roca O, Barret JP. Soluble suppression of tumorigenicity-2 predicts hospital mortality in burn patients. Congress of the European Association of Plastic Surgeons, Madrid 2018.

11 REFERÈNCIES

1. Brusselaers N, Monstrey S, Vogelaers D, Hoste E, Blot S. Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. *Crit Care*. 2010;14(5):R188.
2. Mock C PM, Peden M, Krug E, eds. A WHO plan for burn prevention and care. Geneva, World Health Organization. 2008.
3. Wasiak J, Lee SJ, Paul E, Mahar P, Pfitzer B, Spinks A, et al. Predictors of health status and health-related quality of life 12 months after severe burn. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2014;40(4):568-74.
4. Puntmann VO. How to guide on biomarkers: biomarker definitions, validation and applications with examples from cardiovascular disease. *Postgrad Med J*. 2009;85(1008):538-545.
5. WHO International Programme on Chemical Safety Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles. 1993. Retrieved from <http://www.inchem.org/documents/ech/ech155.htm>.
6. Mandrup-Poulsen T, Wogensen LD, Jensen M, Svensson P, Nilsson P, Emdal T, et al. Circulating interleukin-1 receptor antagonist concentrations are increased in adult patients with thermal injury. *Crit Care Med*. 1995;23(1):26-33.
7. Endo S, Inada K, Yamada Y, Kasai T, Takakuwa T, Nakae H, et al. Plasma levels of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) and severity of illness in patients with burns. *Journal of medicine*. 1996;27(1-2):57-71.
8. Vindenes HA, Ulvestad E, Bjerknes R. Concentrations of cytokines in plasma of patients with large burns: their relation to time after injury, burn size, inflammatory variables, infection, and outcome. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 1998;164(9):647-56.
9. Yeh FL, Lin WL, Shen HD, Fang RH. Changes in levels of serum IL-8 in burned patients. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 1997;23(7-8):555-9.
10. Yeh FL, Lin WL, Shen HD, Fang RH. Changes in circulating levels of interleukin 6 in burned patients. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 1999;25(2):131-6.
11. Yeh FL, Lin WL, Shen HD, Fang RH. Changes in serum tumour necrosis factor-alpha in burned patients. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 1997;23(1):6-10.
12. Yeh FL, Lin WL, Shen HD. Changes in circulating levels of an anti-inflammatory cytokine interleukin 10 in burned patients. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2000;26(5):454-9.
13. Yeh FL, Shen HD, Fang RH. Deficient transforming growth factor beta and interleukin-10 responses contribute to the septic death of burned patients. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2002;28(7):631-7.
14. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, Kulp G, Suman OE, Norbury WB, et al. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Annals of surgery*. 2008;248(3):387-401.
15. Hettiaratchy S, Dziewulski P. ABC of burns: pathophysiology and types of burns. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7453):1427-9.

16. Flierl MA, Stahel PF, Touban BM, Beauchamp KM, Morgan SJ, Smith WR, et al. Bench-to bedside review: Burn-induced cerebral inflammation--a neglected entity? *Crit Care*. 2009;13(3):215.
17. Kraft R, Herndon DN, Finnerty CC, Shahrokhi S, Jeschke MG. Occurrence of multiorgan dysfunction in pediatric burn patients: incidence and clinical outcome. *Annals of surgery*. 2014;259(2):381-7.
18. Jeschke MG, Gauglitz GG, Finnerty CC, Kraft R, Mlcak RP, Herndon DN. Survivors versus nonsurvivors postburn: differences in inflammatory and hypermetabolic trajectories. *Annals of surgery*. 2014;259(4):814-23.
19. Bloemasma GC, Dokter J, Boxma H, Oen IM. Mortality and causes of death in a burn centre. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2008;34(8):1103-7.
20. Saffle JR, Sullivan JJ, Tuohig GM, Larson CM. Multiple organ failure in patients with thermal injury. *Crit Care Med*. 1993;21(11):1673-83.
21. Csontos C, Foldi V, Palinkas L, Bogar L, Roth E, Weber G, et al. Time course of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in patients with burns--prognostic value of interleukin-10. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2010;36(4):483-94.
22. Szelig L, Rendeki S, Foldi V, Lantos J, Bogar L, Csontos C. Time course of CD marker expression in patients with burns and its prognostic value. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2014;40(4):575-82.
23. Mason AD, Jr., McManus AT, Pruitt BA, Jr. Association of burn mortality and bacteremia. A 25-year review. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1986;121(9):1027-31.
24. Horvath EE, Murray CK, Vaughan GM, Chung KK, Hospenthal DR, Wade CE, et al. Fungal wound infection (not colonization) is independently associated with mortality in burn patients. *Annals of surgery*. 2007;245(6):978-85.
25. Inatsu A, Kogiso M, Jeschke MG, Asai A, Kobayashi M, Herndon DN, et al. Lack of Th17 cell generation in patients with severe burn injuries. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2011;187(5):2155-61.
26. Davis CS, Janus SE, Mosier MJ, Carter SR, Gibbs JT, Ramirez L, et al. Inhalation injury severity and systemic immune perturbations in burned adults. *Annals of surgery*. 2013;257(6):1137-46.
27. Jones SW, Zhou H, Ortiz-Pujols SM, Maile R, Herbst M, Joyner BL, Jr., et al. Bronchoscopy-derived correlates of lung injury following inhalational injuries: a prospective observational study. *PloS one*. 2013;8(5):e64250.
28. Qiu C, Li Y, Li M, Li M, Liu X, McSharry C, et al. Anti-interleukin-33 inhibits cigarette smoke-induced lung inflammation in mice. *Immunology*. 2013;138(1):76-82.
29. Albright JM, Davis CS, Bird MD, Ramirez L, Kim H, Burnham EL, et al. The acute pulmonary inflammatory response to the graded severity of smoke inhalation injury. *Crit Care Med*. 2012;40(4):1113-21.
30. Davis CS, Albright JM, Carter SR, Ramirez L, Kim H, Gamelli RL, et al. Early pulmonary immune hyporesponsiveness is associated with mortality after burn and smoke inhalation injury. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association*. 2012;33(1):26-35.

31. Leentjens J, Kox M, Koch RM, Preijers F, Joosten LA, van der Hoeven JG, et al. Reversal of immunoparalysis in humans in vivo: a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(9):838-45.
32. Shupp JW, Nasabzadeh TJ, Rosenthal DS, Jordan MH, Fidler P, Jeng JC. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association.* 2010;31(6):849-73.
33. Simonetti O, Lucarini G, Cirioni O, Zizzi A, Orlando F, Provinciali M, et al. Delayed wound healing in aged skin rat models after thermal injury is associated with an increased MMP-9, K6 and CD44 expression. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries.* 2013;39(4):776-87.
34. Tan JQ, Zhang HH, Lei ZJ, Ren P, Deng C, Li XY, et al. The roles of autophagy and apoptosis in burn wound progression in rats. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries.* 2013;39(8):1551-6.
35. Xiao R, Teng M, Zhang Q, Shi XH, Huang YS. Myocardial autophagy after severe burn in rats. *PloS one.* 2012;7(6):e39488.
36. Yin H, Li X, Hu S, Liu T, Yuan B, Gu H, et al. IL-33 accelerates cutaneous wound healing involved in upregulation of alternatively activated macrophages. *Molecular immunology.* 2013;56(4):347-53.
37. Yin H, Li X, Hu S, Liu T, Yuan B, Ni Q, et al. IL-33 promotes *Staphylococcus aureus*-infected wound healing in mice. *International immunopharmacology.* 2013;17(2):432-8.
38. Foldi V, Lantos J, Bogar L, Roth E, Weber G, Csontos C. Effects of fluid resuscitation methods on the pro- and anti-inflammatory cytokines and expression of adhesion molecules after burn injury. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association.* 2010;31(3):480-91.
39. Reper P, Heijmans W. High-frequency percussive ventilation and initial biomarker levels of lung injury in patients with minor burns after smoke inhalation injury. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries.* 2015;41(1):65-70.
40. Mann EA, Wood GL, Wade CE. Use of procalcitonin for the detection of sepsis in the critically ill burn patient: a systematic review of the literature. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries.* 2011;37(4):549-58.
41. Lavrentieva A, Papadopoulou S, Kioumis J, Kaimakamis E, Bitzani M. PCT as a diagnostic and prognostic tool in burn patients. Whether time course has a role in monitoring sepsis treatment. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries.* 2012;38(3):356-63.
42. Paratz JD, Lipman J, Boots RJ, Muller MJ, Paterson DL. A new marker of sepsis post burn injury?*. *Crit Care Med.* 2014;42(9):2029-36.
43. Yang HT, Yim H, Cho YS, Kym D, Hur J, Kim JH, et al. Assessment of biochemical markers in the early post-burn period for predicting acute kidney injury and mortality in patients with major burn injury: comparison of serum creatinine, serum cystatin-C, plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Crit Care.* 2014;18(4):R151.
44. Snell JA, Loh NH, Mahambrey T, Shokrollahi K. Clinical review: the critical care management of the burn patient. *Crit Care.* 2013;17(5):241.

45. Sharma BR, Harish D, Singh VP, Bangar S. Septicemia as a cause of death in burns: an autopsy study. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2006;32(5):545-9.
46. Barrow RE, Przkora R, Hawkins HK, Barrow LN, Jeschke MG, Herndon DN. Mortality related to gender, age, sepsis, and ethnicity in severely burned children. *Shock*. 2005;23(6):485-7.
47. Kraft R, Herndon DN, Finnerty CC, Cox RA, Song J, Jeschke MG. Predictive Value of IL-8 for Sepsis and Severe Infections After Burn Injury: A Clinical Study. *Shock*. 2015;43(3):222-7.
48. Schultz L, Walker SA, Elligsen M, Walker SE, Simor A, Mubareka S, et al. Identification of predictors of early infection in acute burn patients. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2013;39(7):1355-66.
49. Yamamoto Y, Enkhbaatar P, Sousse LE, Sakurai H, Rehberg SW, Asmussen S, et al. Nebulization with gamma-tocopherol ameliorates acute lung injury after burn and smoke inhalation in the ovine model. *Shock*. 2012;37(4):408-14.
50. Yamamoto Y, Sousse LE, Enkhbaatar P, Kraft ER, Deyo DJ, Wright CL, et al. gamma-tocopherol nebulization decreases oxidative stress, arginase activity, and collagen deposition after burn and smoke inhalation in the ovine model. *Shock*. 2012;38(6):671-6.
51. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(9):795-805.
52. Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(9):806-13.
53. Ruiz-Castilla M, Barret JP, Sanz D, Aguilera J, Serracanta J, Garcia V, et al. Analysis of intra-abdominal hypertension in severe burned patients: the Vall d'Hebron experience. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2014;40(4):719-24.
54. Strang SG, Van Lieshout EM, Breederveld RS, Van Waes OJ. A systematic review on intra-abdominal pressure in severely burned patients. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2014;40(1):9-16.
55. Holm C, Horbrand F, von Donnersmarck GH, Muhlbauer W. Acute renal failure in severely burned patients. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 1999;25(2):171-8.
56. Csontos C, Rezman B, Foldi V, Bogar L, Drenkovics L, Roth E, et al. Effect of N-acetylcysteine treatment on oxidative stress and inflammation after severe burn. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2012;38(3):428-37.
57. Stanojic M, Chen P, Harrison RA, Wang V, Antonyshyn J, Zuniga-Pflucker JC, et al. Leukocyte infiltration and activation of the NLRP3 inflammasome in white adipose tissue following thermal injury. *Crit Care Med*. 2014;42(6):1357-64.
58. Choudhry MA, Chaudry IH. Alcohol, burn injury, and the intestine. *Journal of emergencies, trauma, and shock*. 2008;1(2):81-7.
59. Magnotti LJ, Upperman JS, Xu DZ, Lu Q, Deitch EA. Gut-derived mesenteric lymph but not portal blood increases endothelial cell permeability

and promotes lung injury after hemorrhagic shock. *Annals of surgery*. 1998;228(4):518-27.

60. Costantini TW, Loomis WH, Putnam JG, Drusinsky D, Deree J, Choi S, et al. Burn-induced gut barrier injury is attenuated by phosphodiesterase inhibition: effects on tight junction structural proteins. *Shock*. 2009;31(4):416-22.

61. Rendon JL, Li X, Akhtar S, Choudhry MA. Interleukin-22 modulates gut epithelial and immune barrier functions following acute alcohol exposure and burn injury. *Shock*. 2013;39(1):11-8.

62. Finnerty CC, Jeschke MG, Qian WJ, Kaushal A, Xiao W, Liu T, et al. Determination of burn patient outcome by large-scale quantitative discovery proteomics. *Crit Care Med*. 2013;41(6):1421-34.

63. Jeschke MG, Mlcak RP, Finnerty CC, Norbury WB, Gauglitz GG, Kulp GA, et al. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Crit Care*. 2007;11(4):R90.

64. Jeschke MG, Pinto R, Herndon DN, Finnerty CC, Kraft R. Hypoglycemia is associated with increased postburn morbidity and mortality in pediatric patients. *Crit Care Med*. 2014;42(5):1221-31.

65. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77.

66. Yan S, Tsurumi A, Que YA, Ryan CM, Bandyopadhyaya A, Morgan AA, et al. Prediction of multiple infections after severe burn trauma: a prospective cohort study. *Annals of surgery*. 2015;261(4):781-92.

67. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *Jama*. 2003;289(16):2104-12.

68. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23(5):479-90.

69. Prefontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, Audusseau S, Olivenstein R, Halayko AJ, et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2009;183(8):5094-103.

70. Makrinioti H, Toussaint M, Jackson DJ, Walton RP, Johnston SL. Role of interleukin 33 in respiratory allergy and asthma. *The Lancet Respiratory medicine*. 2014;2(3):226-37.

71. Palmer G, Talabot-Ayer D, Lamacchia C, Toy D, Seemayer CA, Viatte S, et al. Inhibition of interleukin-33 signaling attenuates the severity of experimental arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(3):738-49.

72. Weinberg EO, Shimpo M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation*. 2003;107(5):721-6.

73. Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS, Murphy SA, Antman EM, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(18):2186-90.

74. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(6):1538-49.
75. Jovanovic IP, Pejnovic NN, Radosavljevic GD, Arsenijevic NN, Lukic ML. IL-33/ST2 axis in innate and acquired immunity to tumors. *Oncoimmunology*. 2012;1(2):229-31.
76. Alladina JW, Levy SD, Hibbert KA, Januzzi JL, Harris RS, Matthay MA, et al. Plasma Concentrations of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Interleukin-6 Are Predictive of Successful Liberation From Mechanical Ventilation in Patients With the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2016;44(9):1735-43.
77. Bajwa EK, Volk JA, Christiani DC, Harris RS, Matthay MA, Thompson BT, et al. Prognostic and diagnostic value of plasma soluble suppression of tumorigenicity-2 concentrations in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2013;41(11):2521-31.
78. Garcia-de-Acila M, Marin-Corral J, Vazquez A, Ruano L, Magret M, Ferrer R, et al. Hypoxemic Patients With Bilateral Infiltrates Treated With High-Flow Nasal Cannula Present a Similar Pattern of Biomarkers of Inflammation and Injury to Acute Respiratory Distress Syndrome Patients. *Crit Care Med*. 2017;45(11):1845-53.
79. Brunner M, Krenn C, Roth G, Moser B, Dworschak M, Jensen-Jarolim E, et al. Increased levels of soluble ST2 protein and IgG1 production in patients with sepsis and trauma. *Intensive Care Med*. 2004;30(7):1468-73.
80. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nature reviews Drug discovery*. 2008;7(10):827-40.
81. Kumar S, Tzimas MN, Griswold DE, Young PR. Expression of ST2, an interleukin-1 receptor homologue, is induced by proinflammatory stimuli. *Biochemical and biophysical research communications*. 1997;235(3):474-8.
82. Cayrol C, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(22):9021-6.
83. Kuchler AM, Pollheimer J, Balogh J, Sponheim J, Manley L, Sorensen DR, et al. Nuclear interleukin-33 is generally expressed in resting endothelium but rapidly lost upon angiogenic or proinflammatory activation. *The American journal of pathology*. 2008;173(4):1229-42.
84. Moussion C, Ortega N, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? *PLoS one*. 2008;3(10):e3331.
85. Martinez-Gonzalez I, Roca O, Masclans JR, Moreno R, Salcedo MT, Baekelandt V, et al. Human mesenchymal stem cells overexpressing the IL-33 antagonist soluble IL-1 receptor-like-1 attenuate endotoxin-induced acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;49(4):552-62.
86. Watanabe M, Takizawa H, Tamura M, Nakajima A, Kurai D, Ishii H, et al. Soluble ST2 as a prognostic marker in community-acquired pneumonia. *The Journal of infection*. 2015;70(5):474-82.
87. Bergis D, Kassis V, Ranglack A, Koeberle V, Piiper A, Kronenberger B, et al. High Serum Levels of the Interleukin-33 Receptor Soluble ST2 as a

Negative Prognostic Factor in Hepatocellular Carcinoma. *Translational oncology*. 2013;6(3):311-8.

88. Jenkins WS, Roger VL, Jaffe AS, Weston SA, AbouEzzeddine OF, Jiang R, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 After Myocardial Infarction: A Community Perspective. *The American journal of medicine*. 2017;130(9):1112.e9-.e15.

89. Aimo A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL, et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC Heart failure*. 2017;5(4):280-6.

90. Diaz-Jimenez D, De la Fuente M, Dubois-Camacho K, Landskron G, Fuentes J, Perez T, et al. Soluble ST2 is a sensitive clinical marker of ulcerative colitis evolution. *BMC gastroenterology*. 2016;16:103.

91. Rudolf JW, Lewandrowski EL, Lewandrowski KB, Januzzi JL, Bajwa EK, Baron JM. ST2 Predicts Mortality and Length of Stay in a Critically Ill Noncardiac Intensive Care Unit Population. *American journal of clinical pathology*. 2016;145(2):203-10.

92. O'Meara E, Prescott MF, Claggett B, Rouleau JL, Chiang LM, Solomon SD, et al. Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circulation Heart failure*. 2018;11(5):e004446.

93. Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The abbreviated burn severity index. *Annals of emergency medicine*. 1982;11(5):260-2.

94. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.

95. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.

96. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44 Suppl 2:S27-72.

97. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JHt, Gamelli RL, Palmieri TL, Horton JW, et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association*. 2007;28(6):776-90.

98. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20(6):864-74.

99. van Vark LC, Lesman-Leegte I, Baart SJ, Postmus D, Pinto YM, Orsel JG, et al. Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(19):2378-88.

100. Li R, Yang G, Yang R, Peng X, Li J. Interleukin-33 and receptor ST2 as indicators in patients with asthma: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(9):14935-43.
101. Garcia-de-Acilu M, Marin-Corral J, Vazquez A, Ruano L, Magret M, Ferrer R, et al. Hypoxemic Patients With Bilateral Infiltrates Treated With High-Flow Nasal Cannula Present a Similar Pattern of Biomarkers of Inflammation and Injury to Acute Respiratory Distress Syndrome Patients. *Crit Care Med*. 2017.
102. Hoogerwerf JJ, Tanck MW, van Zoelen MA, Wittebole X, Laterre PF, van der Poll T. Soluble ST2 plasma concentrations predict mortality in severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010;36(4):630-7.
103. Hur M, Kim H, Kim HJ, Yang HS, Magrini L, Marino R, et al. Soluble ST2 has a prognostic role in patients with suspected sepsis. *Annals of laboratory medicine*. 2015;35(6):570-7.
104. Ponce DM, Hilden P, Mumaw C, Devlin SM, Lubin M, Giralt S, et al. High day 28 ST2 levels predict for acute graft-versus-host disease and transplant-related mortality after cord blood transplantation. *Blood*. 2015;125(1):199-205.
105. Mueller T, Jaffe AS. Soluble ST2--analytical considerations. *The American journal of cardiology*. 2015;115(7 Suppl):8b-21b.
106. Goodman SN, Berlin JA. The use of predicted confidence intervals when planning experiments and the misuse of power when interpreting results. *Annals of internal medicine*. 1994;121(3):200-6.

12 AGRAÏMENTS

En primer lloc voldria agrair el suport als tres directors de la present tesi doctoral. Al Dr. Barret per haver confiat en mi quan vaig acabar la residència i per ser una font de motivació constant. Al Dr. Roca pel seu suport incondicional. I al Dr. Masclans per haver confiat en el projecte des de el primer moment.

També voldria donar les gràcies a tot el personal mèdic, d'infermeria, auxiliars i zeladors del Servei de Cirurgia Plàstica i Reparadora. Gràcies per compartir bons moments i per fer-me créixer com a cirurgiana i com a persona.

Moltíssimes gràcies a tots els pacients i les seves famílies que han acceptat participar en aquest estudi. Sense la col·laboració de tots ells això no hagués estat possible.

Gràcies a la meua família, als que hi són i als que falten, pel seu suport durant tots aquests anys. Per fi aquesta etapa del viatge s'ha acabat i en començarem una altra amb la mateixa il·lusió i motivació en la que espero que em vulgueu acompanyar.