

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 886 979**

51 Int. Cl.:

G01N 33/569 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2013 E 18162713 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.05.2021 EP 3367099**

54 Título: **Distintivos y determinantes para diagnosticar infecciones y métodos para usarlos**

30 Prioridad:

09.02.2012 US 201261596950 P
29.05.2012 US 201261652631 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.12.2021

73 Titular/es:

MEMED DIAGNOSTICS LTD. (100.0%)
5 Nahum Heth Street, Park High-Tech North
3508504 Tirat HaCarmel, IL

72 Inventor/es:

OVED, KFIR;
EDEN, ERAN y
IFERGAN, ILAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 886 979 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Distintivos y determinantes para diagnosticar infecciones y métodos para usarlos

La presente divulgación, en algunos de sus aspectos, se refiere generalmente a la identificación de distintivos y determinantes asociados con infecciones bacterianas y víricas y a métodos para usar tales distintivos biológicos en la diagnosis por evaluación, terapia y monitorización de infección.

Antecedentes de la divulgación

Los antibióticos (Abx) son la clase de fármacos más recetada en el mundo, representando 25-30 billones en el mercado global. Los Abx son también el fármaco peor usado en todo el mundo, en donde una importante fracción de todos los fármacos (40-70%) es erróneamente recetada (Linder, J.A. y R.S. Stafford 2001; Scott, J. G. y D. Cohen, et al. 2001; Davey, P. y E. Brown, et al 2006; Cadieux, G. y R. Tamblyn, et al. 2007; Pulcini, C. y E. Cua, et al. 2007) ("CDC - Get Smart: Fast Facts About Antibiotic Resistance" 2011).

Un tipo de uso erróneo de los Abx ocurre cuando el fármaco se administra para una enfermedad no bacteriana, como una infección vírica, para la cual el Abx es ineficaz. Por ejemplo, de acuerdo con el centro de EE. UU. para el control y la prevención de enfermedades (CDC), anualmente se realizan más de 60 millones de prescripciones erróneas de Abx para tratar la gripe en EE. UU. Las consecuencias económicas y para la asistencia sanitaria del exceso de prescripciones de Abx incluyen: (i) el coste de los antibióticos que se prescriben innecesariamente en todo el mundo, estimado en >\$10 billones anuales; (ii) los efectos colaterales que resultan del tratamiento innecesario con Abx están reduciendo la calidad de la asistencia sanitaria, causando complicaciones y hospitalizaciones prolongadas (p. ej., reacciones alérgicas, diarrea asociada con Abx, levadura intestinal, etc.) y (iii) la emergencia de cepas resistentes de bacterias como consecuencia del uso excesivo (los CDC han declarado el aumento en la resistencia a antibióticos de bacterias como "uno de los problemas de salud más apremiantes del mundo en el siglo XXI") (Arias, C.A. y B.E. Murray 2009; "CDC - About Antimicrobial Resistance" 2011)).

Los antibióticos de venta con receta tampoco son infrecuentes. Por ejemplo, hasta 15% de los pacientes adultos hospitalizados por neumonías bacterianas en EE. UU. recibe tratamiento demorado o ningún tratamiento con Abx, aunque en estos casos el tratamiento temprano puede salvar vidas y reducir las complicaciones (Houck, P.M. y D. W. Bratzler, et al 2002),

Las tecnologías para diagnósticos de enfermedades infecciosas tienen el potencial de reducir la carga sanitaria y financiera asociada con el uso incorrecto de los Abx. Idealmente, dicha tecnología debería: (i) diferenciar con precisión entre infecciones bacterianas y víricas; (ii) ser rápida (en minutos); (iii) ser capaz de diferenciar entre bacterias patogénicas y no patogénicas que son parte de la flora natural del organismo; (iv) diferenciar entre co-infecciones mixtas e infecciones víricas puras y (v) ser aplicable en casos en los que el patógeno es inaccesible (p. ej., sinusitis, neumonía, otitis-media, bronquitis, etc).

Las soluciones actuales (como cultivo, PCR e inmunoensayos) no satisfacen todos estos requerimientos: (i) Algunos de los ensayos producen una mala precisión del diagnóstico (p. ej., poca sensibilidad o especificidad) (Uyeki et al. 2009), y se restringen a un conjunto limitado de cepas bacterianas o víricas; (ii) a menudo requieren de horas a días; (iii) no distinguen entre bacterias patogénicas y no patogénicas (Del Mar, C 1992), lo que conduce a falsos positivos; (iv) con frecuencia no pueden distinguir entre infecciones víricas mixtas y puras, y (v) requieren el muestreo directo del sitio de infección en el que se buscan indicios del agente que causa la enfermedad, impidiendo así el diagnóstico en casos en los que el patógeno reside en un tejido inaccesible, lo cual a menudo es el caso.

En consecuencia, todavía existe una laguna en el diagnóstico, que a su vez a menudo lleva a los médicos a la prescripción excesiva de Abx (el "planteamiento por las dudas") o a la prescripción deficiente de Abx (el "planteamiento esperar y ver qué pasa") (Little, P.S. y I. Williamson 1994; Little, P. 2005; Spiro, D. M. y K. Y. Tay, et al 2006), en donde ambos tienen consecuencias sanitarias y financieras de gran alcance.

Por consiguiente, existe la necesidad de un método rápido que diferencie en forma exacta entre pacientes con enfermedad bacteriana, vírica, mixta y no infecciosa, que aborde estos desafíos.

Y. L. TANG ET AL, se refiere a "Hypoxic Preconditioning Enhances the Benefit of Cardiac Progenitor Cell Therapy for Treatment of Myocardial Infarction by Inducing CXCR4 Expression", CIRCULATION RESEARCH., US, (20090522), vol. 104, no. 10, doi: 10.1161/CIRCRESAHA. 109.197723, páginas 1209 - 1216.

Otro documento desconocido se refiere a "Mouse L308 Array, Membrane [AAM-BLM-1]1-series-308-label-based-mouse-cytok", (20100101), URL: <https://www.raybiotech.com/1-series-308-label-based-mouse-cytokine-array-1-membrane-2/>, (20180507).

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a un kit que comprende anticuerpos para distinguir entre una infección bacteriana y

una infección vírica o bacteriana o infección mixta, y una infección vírica, en donde un primer anticuerpo de dichos anticuerpos se une a TRAIL y un segundo anticuerpo de dichos anticuerpos se une a CRP y un tercer anticuerpo de dichos anticuerpos se une a IP10, en donde dichos anticuerpos consisten en dicho primer anticuerpo, dicho segundo anticuerpo y dicho tercer anticuerpo.

5 Preferiblemente, dichos anticuerpos se inmovilizan en una matriz sólida.

Preferiblemente, dichos anticuerpos son anticuerpos monoclonales.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Esquema del estudio clínico.

Figura 2: Caracterización de los 575 pacientes participantes en el estudio clínico.

10 Figura 3: Resumen de cohortes de pacientes.

Figura 4: Distribución de edades de toda la población del estudio (A) (N=575) y pacientes pediátricos (B) (N=350).

Figura 5: Distribución de patógenos aislados por subgrupos de patógenos (A) y por cepas (B) (se presentan cepas aisladas de >1% de pacientes).

Figura 6: Distribución de sistemas fisiológicos implicados en pacientes con enfermedad infecciosa. (N= 484).

15 Figura 7: Distribución de síndromes clínicos principales (A) y síndromes clínicos específicos (B) de los participantes en el estudio clínico (todos los pacientes inscritos, N = 575).

Figura 8: Distribución de temperaturas corporales máximas (todos los pacientes inscritos, N = 575).

Figura 9: Distribución del tiempo desde el inicio de los síntomas (todos los pacientes inscritos, N = 575).

20 Figura 10: Distribución de comorbilidades de la población de pacientes (A) y distribución de medicamentos crónicos (B) de los pacientes participantes en el estudio clínico (todos los pacientes con enfermedad crónica, N = 170).

Figura 11: Distribución de sitios de selección (todos los pacientes inscritos, N =575).

Figura 12: Curvas de calibración para TRAIL (A), Mac-2BP (B) y SAA (C).

Figura 13: Variabilidad intra-ensayo para TRAIL (A), Mac-2-BP (B) y SAA (C).

Figura 14: Variabilidad intra-ensayo para TRAIL (A), Mac-2-BP (B) y SAA (C).

25 Figura 15: Mediciones de concentraciones en plasma frente a suero de TRAIL (A), Mac-2- BP (B) y SAA (C).

Figura 16: Tasas de deterioro de analitos a 25°C para TRAIL (A), Mac-2-BP (B) y SAA (C).

Figura 17: Correlación de niveles de TRAIL medidos usando ELISA y Luminex.

Figura 18: Los polipéptidos con una función inmunológica no necesariamente demuestran una respuesta diferencial

30 Figura 19: Los polipéptidos expresados en forma diferencial *in-vitro* no necesariamente exhiben expresión diferencial *in vivo*.

Figura 20: Ejemplos de DETERMINANTES que diferencian entre sujetos con infecciones bacterianas frente a víricas.

Figura 21: Ejemplos de DETERMINANTES que diferencian entre sujetos con infecciones mixtas frente a víricas (A), sujetos infecciosos frente a sujetos no infecciosos (B) y sujetos infecciosos frente a sujetos sanos (C).

Figura 22: Colonización de sujetos no infecciosos y de sujetos sanos.

35 Figura 23: Ejemplos de gráficos de dispersión que muestran el diagnóstico de pacientes con infecciones bacterianas (marcas '+') frente a pacientes con infecciones víricas (marcas 'O') usando una combinación de dos DETERMINANTES estadísticamente significativos. La clasificación de los pacientes se realizó usando una SVM lineal entrenada en 90% de los datos, en donde las regiones blancas y grises indican el espacio de las combinaciones de DETERMINANTES que se clasificaron como víricos y bacterianos respectivamente. Cada diagrama corresponde a una combinación distinta de dos DETERMINANTES.

40 Figura 24: Ejemplos de gráficos de dispersión que muestran el diagnóstico de pacientes con infecciones mixtas (marcas '+') frente a víricas (marcas 'O') usando una combinación de dos DETERMINANTES estadísticamente significativos.

- Figura 25: Precisión del distintivo TCM para diagnosticar infecciones bacterianas frente a víricas en pacientes cuyo diagnóstico estaba claro. El análisis se realizó usando la cohorte 'clara (bacteriana, vírica)'; N = 170.
- 5 Figura 26: Precisión del distintivo TCM para diagnosticar infecciones bacterianas frente a víricas en pacientes cuyo diagnóstico se determinó por un consenso de expertos. El análisis se realizó usando la cohorte por 'consenso (bacteriana, vírica)'.
- Figura 27: Precisión del distintivo TCM para diagnosticar infecciones bacterianas frente a víricas en pacientes cuyo diagnóstico se determinó por mayoría de un panel de expertos. El análisis se realizó usando la cohorte por 'mayoría (bacteriana, vírica)'.
- 10 Figura 28: Precisión del distintivo TCM para distinguir entre co-infecciones mixtas e infecciones víricas puras en pacientes cuyo diagnóstico se determinó por mayoría de un panel de expertos. El análisis se realizó usando la cohorte por 'mayoría (vírica, mixta)'.
- Figura 29: Precisión del distintivo TCM para diagnosticar a pacientes bacterianos frente a víricos en la cohorte por 'consenso (bacteriana, vírica)' y la cohorte por 'mayoría (bacteriana, vírica)' antes y después de la inclusión de pacientes que inicialmente se habían excluido del estudio.
- 15 Figura 30: Precisión del distintivo TCM como una función del tiempo desde el inicio de los síntomas. Las barras de error representan 95% IC
- Figura 31: Precisión del distintivo TCM como una función de la fiebre máxima medida. Las barras de error representan 95% IC
- Figura 32: Niveles de DETERMINANTES en distintas infecciones como una función de la Edad.
- 20 Figura 33: Prevalencia de cepas selectas bacterianas y víricas en pacientes con enfermedades no infecciosas (A) e infecciosas (B) en la cohorte por 'mayoría (bacteriana, vírica, mixta, no infecciosa)'.
- Figura 34: Desempeño del distintivo TCM en pacientes con (+) y sin (-) colonización de cepas selectas bacterianas y víricas. Las barras de error representan 95% IC.
- 25 Figura 35: Gráficos de dispersión (panel izquierdo), diagramas de caja (panel del centro) y aproximación de las distribuciones normales logarítmicas (panel derecho) de los niveles de TRAIL en pacientes bacterianos y víricos. El análisis se realizó usando la cohorte por 'consenso (bacteriana, vírica)', N = 434.
- Figura 36: Curva ROC para el analito TRAIL. El análisis se realizó usando la cohorte por 'consenso [bacteriana, vírica]', N = 343.
- Figura 37: Equilibrio entre el número de pacientes diagnosticados y la precisión del ensayo TRAIL.
- 30 Figura 38: Ejemplos de DETERMINANTES en los que se hallaron niveles de ARNm expresados de manera diferencial en infecciones víricas en comparación con infecciones bacterianas, pero en donde sus niveles de polipéptido en pacientes con infecciones bacterianas frente a víricas no exhiben respuesta diferencia significativa. (A) Niveles de proteína de IFI44, IFI44L y IFI27 en infecciones bacterianas (rombos) y víricas (cuadrados).
- 35 (B) Niveles de expresión de ARNm de los genes IFI44, IFI44L e IFI27 en infecciones bacterianas (rombos) y víricas (cuadrados). El valor mediano se indica con una línea continua.
- Figura 39: La sensibilidad y especificidad del distintivo TCM aumentan a medida que los valores de corte utilizados para filtrar a pacientes con respuestas marginales se tornan más rigurosos. El análisis se realizó usando la cohorte por 'consenso (bacteriana, vírica)'. Cada punto corresponde a la sensibilidad y especificidad alcanzadas en el valor de corte en el que las dos mediciones se mantuvieron iguales.
- 40 Figura 40: La sensibilidad y especificidad del distintivo TCM aumentan a medida que los valores de corte utilizados para filtrar a pacientes con respuestas marginales se tornan más rigurosos. El análisis se realizó usando la cohorte por 'mayoría (bacteriana, vírica)'. Cada punto corresponde a la sensibilidad y especificidad alcanzadas en el valor de corte en el que las dos mediciones se mantuvieron iguales.
- 45 Figura 41: Los niveles de TRAIL aumentan durante la fase aguda de una infección vírica y luego disminuyen gradualmente hasta los niveles iniciales (A, B). En pacientes con infección bacteriana aguda, sus niveles disminuyen y luego vuelven a aumentar hasta los niveles iniciales durante la convalecencia (C).
- Figura 42: Comparación de la secuencia genética de TRAIL en los distintos organismos.

Descripción detallada de la divulgación

- La presente divulgación, en algunos aspectos de la misma, se refiere a la identificación de distintivos y determinantes asociados con infecciones bacterianas, víricas y mixtas (es decir, co-infecciones bacterianas y víricas). Más concretamente, descubrimos que ciertos DETERMINANTES de polipéptidos se expresan de manera diferencial en un modo estadísticamente significativo en sujetos con infecciones bacterianas, víricas o mixtas (es decir co-infecciones bacterianas y víricas) así como también en sujetos con enfermedad no infecciosa y sujetos sanos. Estos DETERMINANTES de polipéptidos incluyen TRAIL, IL1RA, IP 10, Mac-2BP, B2M, BCA-1, CHI3L1, Eotaxina, IL1a, MCP, CD62L, VEGFR2, CHP, CMPK2, CORO1C, EIF2AK2, ISG15, RPL22L1, RTN3, CD112, CD 134, CD182, CD231, CD235A, CD335, CD337, CD45, CD49D, CD66A/C/D/E, CD73, CD84, EGFR, GPR162, HLA-A/B/C, ITGAM, NRG1, RAP1B, SELI, SPINT2, SSEA1, moléculas de unión no específica a IgG, IL1, 1-TAC, TNFR1, IFITM3, IFIT3, EIF4B, IFIT1, LOC26010, MBOAT2, MX1, OAS2, RSAD2, ADIPOR1, CD15, CD8A, IFITM1, IL7, CRP, SAA, TREM-1, PCT, IL-8, TREM-1, IL6, ARG1, ARPC2, ATP6V0B, BCA-1, BRI3BP, CCL19-MIP3b, CES1, CORO1A, HERC5, IFI6, IFIT3, KIAA0082, LIPT1, LRDD, MCP-2, PARP9, PTEN, QARS, RAB13, RPL34, SART3, TRIM22, UBE2N, XAF1 y ZBP1.
- En algunos aspectos, los DETERMINANTES de polipéptidos son polipéptidos solubles que incluyen B2M, BCA-1, CHI3L1, Eotaxina, IL1a, IP 10, MCP, Mac-2BP, TRAIL, CD62L, VEGFR2, IL11, IL1RA, I-TAC y TNFR1.
- En otros aspectos, los DETERMINANTES de polipéptidos son polipéptidos intracelulares que incluyen CHP, CMPK2, CORO1C, EIF2AK2, ISG15, RPL22L1 y RTN3.
- En otros aspectos, los DETERMINANTES de polipéptidos son polipéptidos de membranas que incluyen CD112, CD134, CD182, CD231, CD235A, CD335, CD337, CD45, CD49D, CD66A/C/D/E, CD73, CD84, EGFR, GPR162, HLA-A/B/C, ITGAM, NRG1, RAP1B, SELI, SPINT2 y SSEA1.
- En otros aspectos, los DETERMINANTES de polipéptidos incluyen además polipéptidos seleccionados del grupo que consiste en EIF4B, IFIT1, IFIT3, LOC26010, MBOAT2, MX1, OAS2, RSAD2, ADIPOR1, CD15, CD8A, IFITM1, IFITM3, IL7R, CRP, SAA, sTREM, PCT, IL-8 e IL6.
- En otros aspectos, los DETERMINANTES incluyen además DETERMINANTES clínicos seleccionados del grupo que consiste en: ANC, ALC, Neu (%), Linf (%), Mono (%), temperatura máxima, tiempo desde el inicio de los síntomas, edad, creatinina (Cr), potasio (K), pulso y urea.
- En algunos aspectos, los DETERMINANTES comprenden además mediciones de uno o más polipéptidos o DETERMINANTES clínicos seleccionados del grupo que consiste en: ARG1, ARPC2, ATP6V0B, BILI (BILIRRUBINA), BRI3BP, CCL19-MIP3B, CES1, CORO1A, EOS(%), HERC5, IFI6, IFIT3, KIAA0082, LIPT1, LRDD, MCP-2, NA (Sodio), PARP9, PTEN, QARS, RAB13, RPL34, SART3, TRIM22, UBE2N, WBC (recuento de sangre completa), XAFI y ZBP1.
- Los distintos agentes infecciosos tienen patrones moleculares únicos que pueden ser identificados y seleccionados por el sistema inmune. Los patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP) son un ejemplo de dichas moléculas asociadas con diferentes grupos de patógenos y pueden ser reconocidos por las células del sistema inmune innato usando receptores de tipo Toll (TLR) y otros receptores de reconocimiento de patrones (p. ej., proteínas. NOD) (Akira, S. y S. Uematsu, et al 2006; Murphy, K. y P. Travers, et al 2007). Estos patrones pueden variar considerablemente entre las distintas clases de patógenos y por consiguiente producir diferentes respuestas inmunes. Por ejemplo, TLR-4 puede reconocer el lipopolisacárido, un constituyente de bacterias gramnegativas, además de ácidos lipoteicoicos, constituyentes de bacterias grampositivas, promoviendo en consecuencia una respuesta antimicrobiana del sistema inmune (Akira, S. y S. Uematsu, et al 2006; Murphy, K. y P. Travers, et al 2007). TLR-3 puede reconocer ARN monocatenario (a menudo indicativo de una infección vírica) y por lo tanto impulsar una respuesta antivírica apropiada (Akira, S. y S. Uematsu, et al 2006; Murphy, K. y P. Travers, et al 2007). Al distinguir entre clases de patógenos (p. ej., bacterianos frente a víricos), el sistema inmune puede generar una respuesta adecuada.
- En las últimas décadas, se han identificado varios marcadores hospedantes que se pueden utilizar para el diagnóstico diferencial del origen de una infección en varias indicaciones. Un ejemplo es Procalcitonina (PCT), un precursor de la hormona calcitonina producida por las células C de la glándula tiroidea. Los niveles de PCT en el torrente circulatorio de individuos sanos son prácticamente indetectables (en el intervalo pg/ml) pero podrían incrementarse drásticamente como consecuencia de una infección importante con niveles en aumento de hasta 100 ng/ml. La PCT se utiliza mucho para diagnosticar a pacientes con infección sistémica, septicemia, con sensibilidad de 76% y especificidad de 70% (Jones, A. E. y J.F. Fiechtl, et al 2007). No obstante, los estudios que ensayaron el valor diagnóstico de la PCT en otra infección no sistémica como neumonía o infecciones de las vías respiratorias hallaron que es limitada (Brunkhorst, F. M. y B. Al-Nawas, et al 2002; Tang M. P. y Eslick GD 2007), especialmente cuando se utiliza en forma aislada.
- Otro marcador ampliamente utilizado es la proteína de fase aguda, proteína reactiva C (CRP). Los niveles de CRP en sangre a menudo se elevan en respuesta a la inflamación. En consecuencia, cuando se usa como biomarcador adjunto en el contexto clínico correcto, la CRP puede resultar útil para mejorar la precisión de la detección de las infecciones (Povoa P. 2002). No obstante, en algunas indicaciones tales como septicemia, se descubrió que su especificidad y

sensibilidad eran considerablemente inferiores que la PCT (Hatherill, M. y S. M. Tibby, et al 1999). A su vez, su utilidad clínica como marcador independiente para decidir recetar Abx ha recibido críticas (Brian Clyne y Jonathan S Olshaker 1999). Un motivo para la precisión limitada de la CRP en el contexto de enfermedades infecciosas surge del hecho de que la CRP puede ser un indicio de algo distinto a una infección bacteriana. Por ejemplo, se sabe que algunas infecciones víricas como adenovirus (Appenzeller C et al. 2002; A. Putto, O. Meurman y O. Ruuskanen 1986) causan un incremento importante en los niveles de CRP que imita una respuesta bacteriana, limitando de este modo la precisión de la CRP como un marcador individual para diferenciar entre infecciones víricas y bacterianas. La CRP puede también elevarse en enfermedades no infecciosas como traumatismo. Otros marcadores propuestos para detección de distintas fuentes de infección y septicemia incluyen CD64 (Rudensky, B. y G. Sirota, et al 2008), y HNL (Fjaertofit, G. y T. Foucard, et al. 2005). La fiabilidad y los datos que respaldan el uso de estos marcadores para el propósito de diagnóstico de infecciones víricas frente a bacterianas en un amplio escenario son limitados.

La presente divulgación, en algunos aspectos de la misma, busca superar los problemas diagnósticos anteriormente mencionados: (i) posibilitando la diferenciación precisa entre un amplio intervalo de infecciones bacterianas frente a víricas; (ii) posibilitando el diagnóstico rápido (en minutos); (iii) evitando la identificación de un "falso positivo" de bacterias no patógenas que son parte de la flora natural del organismo, (iv) permitiendo la diferenciación precisa entre infecciones mixtas y víricas puras y (v) permitiendo el diagnóstico en casos en los que el patógeno es inaccesible.

Con este propósito, los inventores buscaron identificar y ensayar un nuevo conjunto de biomarcadores cuyos niveles se expresan de manera diferencial en pacientes con infecciones víricas, bacterianas y mixtas, y en pacientes con una enfermedad no infecciosa, y usar las mediciones combinadas de estos biomarcadores unidos a algoritmos de reconocimiento de patrones para identificar de manera exacta el origen de la infección con el objetivo de ayudar a los médicos a prescribir de modo exacto el tratamiento correcto.

Para facilitar una solución que sea en general aplicable, los inventores llevaron a cabo un ensayo clínico grande en el que inscribió a una cohorte heterogénea de 655 pacientes de diferentes edades, antecedentes médicos, etnias, tipos de patógenos, síndromes clínicos y tiempo desde la aparición de los síntomas, fiebre, co-morbilidades (ver Figuras 4-10). Los inventores luego midieron los niveles de más de 570 polipéptidos diferentes usando ensayos cuantitativos, y pudieron detectar un pequeño subconjunto de polipéptidos que se expresaba de manera diferencial en distintos tipos de infecciones. Usaron el distintivo combinado de estos polipéptidos seleccionados para desarrollar y ensayar diversos aspectos de la presente solución.

Para abordar el problema del diagnóstico rápido, algunos aspectos de la divulgación se centran en biomarcadores que pueden medirse rápidamente, como proteínas, en lugar de los biomarcadores cuya medición puede requerir horas a días, como los biomarcadores basados en ácido nucleico. Obsérvese que las mediciones cuantitativas de alto rendimiento de ácidos nucleicos con el propósito de descubrimiento de biomarcadores se han vuelto factibles en los últimos años con el uso de tecnologías como micromatrices y secuenciación profunda. No obstante, efectuar dichas mediciones de alto rendimiento en el nivel del proteoma sigue siendo un desafío. Por lo tanto, algunos aspectos de la presente divulgación se centran en el nivel de proteoma.

Para abordar el problema clínico del diagnóstico y tratamiento de infecciones mixtas, algunos aspectos de la presente descripción incluyen un método para diferenciar entre infecciones mixtas (que requieren el tratamiento con Abx a pesar de la presencia de un virus) e infecciones víricas puras (que no requieren tratamiento con Abx).

Algunos aspectos de la presente descripción también abordan el problema de los diagnósticos "falsos positivos" debido a las cepas no patógenas de bacterias que forman parte de la flora natural del organismo. Esto se logra midiendo los biomarcadores derivados del hospedante en lugar del patógeno.

Otro aspecto de la presente descripción permite el diagnóstico de distintas infecciones, que es invariable a la presencia o ausencia de colonizadores (p. ej., bacterias y virus que son parte de la flora natural). Esto aborda uno de los problemas principales en el diagnóstico de enfermedades infecciosas hoy en día: los "falsos positivos" debido a la colonización.

Cabe destacar que algunos aspectos de la presente descripción no requieren el acceso directo al patógeno, porque el sistema inmune circula en todo el cuerpo, facilitando así el diagnóstico en casos en los que el patógeno es inaccesible.

Otro aspecto de la presente invención es la fracción en la que se miden los biomarcadores, que afecta la facilidad con la cual se puede realizar el ensayo en los ámbitos clínicos, y especialmente en el lugar de atención. Por ejemplo, es más sencillo medir las proteínas en la fracción de suero o plasma que en los ácidos nucleicos o las proteínas intra-celulares en la fracción de leucocitos (esta última requiere una etapa experimental adicional en la que los leucocitos se aíslan de la muestra de sangre completa, se lavan y se lisan). Por consiguiente, algunos aspectos de la presente descripción también describen distintos tipos de proteínas basados en suero y plasma que son fácilmente mensurables con el uso de diversos inmunoensayos disponibles en el ámbito clínico.

Otros aspectos de la descripción dan a conocer métodos para identificar a sujetos que tienen una infección mediante la detección de DETERMINANTES asociados con una infección, incluidos aquellos sujetos que son asintomáticos para la infección. Estos distintivos y DETERMINANTES son también útiles para supervisar a sujetos que se someten

a tratamientos y terapias para infección, y para seleccionar o modificar diagnósticos, terapias y tratamientos que serían eficaces en sujetos que experimentan una infección.

DETERMINANTE de polipéptidos ilustrativo medido en la presente divulgación

5 Los nombres de los DETERMINANTES de polipéptidos presentados en la presente invención se exponen a modo de ejemplo. Muchos nombres, alias, modificaciones, isoformas y variaciones serán obvios para los expertos en la técnica. Por consiguiente, están destinados a abarcar todos los nombres, alias alternativos, isoformas de modificaciones y variaciones de proteínas alternativas.

10 B2M: nombres adicionales de B2M incluyen, entre otros, beta-2-microglobulina y CDABP0092. B2M es un componente de moléculas de clase I MHC, que están presentes en todas las células nucleadas. La proteína codificada por este gen también codifica una isoforma presente en el suero. La proteína tiene una estructura de lámina predominantemente plegada beta que puede formar proteína fibrilar amiloide en algunas condiciones patológicas.

15 BCA1: BCA1 es un quimioatrayente de linfocitos B, independientemente clonado y denominado Angie; es una quimiocina CXC fuertemente expresada en los folículos del bazo, los ganglios linfáticos y las placas de Peyer. Preferiblemente promueve la migración de linfocitos B (en comparación con células T y macrófagos), aparentemente estimulando el flujo de calcio y la quimiotaxia de las células que expresan el receptor del linfoma de Burkitt 1 (BLR-1). Puede por ende funcionar en la orientación de los linfocitos B hacia los folículos (provisto por RefSeq).

20 CHI3L1: proteína 1 similar a quitinasa 3 (glucoproteína de cartílago 39); los nombres adicionales de CHI3L1 incluyen, entre otros, ASRT7, CGP-39, GP-39, GP39, HC-gp39, HCGP-3P, YKL-40, YKL40, YYL-40 y hCGP-39. Las quitinasas catalizan la hidrólisis de quitina, que es un glucopolímero abundante encontrado en exoesqueletos de insectos y paredes celulares fúngicas. La familia de glucosidasa 18 de quitinasas incluye ocho miembros de la familia humana. Este gen codifica un miembro de glucoproteínas de la familia de glucosil hidrolasa 18 que carece de actividad de quitinasa y puede ser segregado por macrófagos activados, condrocitos, neutrófilos y células sinoviales. CHI3L1 inhibe la lesión pulmonar inducida por oxidantes, aumenta la inmunidad adaptativa de Th2, regula la apoptosis, estimula la activación de macrófagos alternativos y contribuye a la fibrosis y la cicatrización de heridas.

25 Eotaxina: Este gen es uno de los varios genes de citocinas Cys-Cys (CC) agrupados en la rama q del cromosoma 17. Las citocinas son una familia de proteínas segregadas implicadas en procesos inmunorreguladores e inflamatorios. Las citocinas CC son proteínas caracterizadas por dos cisteínas adyacentes. La citocina codificada por este gen exhibe actividad quimiotáctica para eosinófilos, pero no células mononucleares o neutrófilos. Se supone que esta quimiocina específica de eosinófilos está implicada en enfermedades inflamatorias eosinofílicas tales como dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma e infecciones parasitarias (provisto por RefSeq). En respuesta a la presencia de alérgenos, esta proteína promueve directamente la acumulación de eosinófilos, un rasgo prominente de reacciones inflamatorias alérgicas.

35 IL1A: La proteína codificada por este gen es un miembro de la familia de citocinas interleucina 1. Esta citocina es una citocina pleiotrópica implicada en diversas respuestas inmunes, procesos inflamatorios y hematopoyesis. Esta citocina puede ser producida por monocitos y macrófagos como una proteína, que es proteolíticamente procesada y liberada en respuesta a lesión celular, y por lo tanto induce la apoptosis. Este gen y otros ocho genes de la familia de interleucina 1 forman un grupo de genes de citocinas en el cromosoma 2. Las proteínas IL-1 están implicadas en la respuesta inflamatoria, identificándose como pirógenos endógenos, y se describe que estimulan la liberación de prostaglandina y colagenasa de las células sinoviales.

40 MCP: La proteína codificada por este gen es una proteína de membrana de tipo I y es una parte reguladora del sistema de complemento. La proteína codificada tiene una actividad de cofactor para inactivación de los componentes del complemento C3b y C4b por el factor sérico I, que protege la célula hospedante de daño por complemento. Además, la proteína codificada puede actuar como un receptor para la cepa de Edmonston del virus de sarampión, herpesvirus humano 6 y pili de *Neisseria* patogénica de tipo IV. La proteína codificada por este gen puede estar implicada en la fusión de los espermatozoides con el ovocito durante la fertilización. Las mutaciones en este locus se han asociado con susceptibilidad al síndrome urémico hemolítico. Alternativamente, se han descrito variantes de transcritos empalmados que codifican distintas isoformas (provisto por RefSeq).

50 MAC-2-BP: Los nombres adicionales de MAC-2-BP incluyen, entre otros, LGALS3BP, 90K, proteína del suero 90K, BTBD17B, M2BP y lectina, proteína soluble de unión a galactósido 3. Las galectinas son una familia de proteínas de unión a beta-galactósidos implicadas en la modulación de interacciones célula-célula y célula-matriz. Se halló que los niveles de MAC-2-BP son elevados en el suero de pacientes con cáncer. Parece estar implicado en la respuesta inmune asociada a linfocitos citotóxicos naturales (NK) y linfocitos citotóxicos activados por la citotoxicidad de las linfocinas (LAK). La proteína nativa puede unirse específicamente a lectina asociada con macrófagos humanos conocida como Mac-2 además de galectina 1.

55 CD62L: Este gen codifica una molécula de adhesión a la superficie celular que pertenece a una familia de receptores de adhesión/orientación. La proteína codificada contiene un dominio de tipo lectina de tipo C, un dominio de tipo factor de crecimiento epidérmico de unión a calcio, y dos repeticiones de tipo complemento corto. Se requiere el producto génico para unión y subsiguiente enrollamiento de los leucocitos en las células endoteliales, facilitando su

migración hacia órganos linfoides secundarios y sitios de inflamación. Los polimorfismos de un solo nucleótido en este gen se han asociado con diversas enfermedades, incluida nefropatía de inmunoglobulina A. Alternativamente, se han descubierto variantes de transcritos empalmados para este gen (provisto por RefSeq). La proteína codificada por este gen tiene una forma soluble indicada como sCD62L.

5 VEGFR2: El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es un factor de crecimiento importante para las células endoteliales. Este gen codifica uno de los dos receptores del VEGF. Este receptor, conocido como receptor del dominio de inserción de cinasa, es una tirosina cinasa del receptor de tipo III. Funciona como el mediador principal de la proliferación endotelial inducida por VEGF, la supervivencia, migración, morfogénesis tubular y proliferación. La señalización y tráfico de este receptor son regulados por múltiples factores, incluidos Rab GTPase, receptor de purina nucleótidos P2Y, integrina alfaVbeta3, proteína tirosina fosfatasa de células T, etc. Las mutaciones de este gen están implicadas en hemangiomas capilares infantiles (provisto por RefSeq). La proteína codificada por este gen tiene una forma soluble indicada como sVEGFR2.

15 TRAIL: La proteína codificada por este gen es una citocina que pertenece a la familia del ligando del factor de necrosis tumoral (TNF). Nombres adicionales del gen incluyen, entre otros, AP02L, ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF, TNFSF10 y CD253. TRAIL existe en una forma unida a membrana y una forma soluble, en donde ambas inducen la apoptosis en diferentes células, como células tumorales transformadas. Esta proteína se une a varios miembros de la superfamilia del receptor TNF como TNFRSF10A/TRAILR1, NFRSF10B/TRAILR2, NFRSF10C/TRAILR3, TNFRSF10D/TRAILR4 y posiblemente también a NFRSF11B/OPG. La actividad de esta proteína puede ser modulada por la unión a los receptores señuelo tales como NFRSF10C/TRAILR3, TNFRSF10D/TRAILR4 y NFRSF11B/OPG que no pueden inducir apoptosis. Se ha demostrado que la unión de esta proteína a sus receptores desencadena la activación de MAPK8/JNK, caspasa 8 y caspasa 3. Alternativamente, se han hallado variantes de transcritos empalmados que codifican distintas para este gen. TRAIL puede escindir proteolíticamente de la superficie celular para producir una forma soluble que tiene una estructura homotrimérica.

25 CHP: Este gen codifica una fosforilación que se une al intercambiador de Na⁺/H⁺, NHE1. Esta proteína sirve como un cofactor esencial que soporta la actividad fisiológica de los miembros de la familia NHE y puede cumplir una función en la regulación mitogénica de NHE1. La proteína comparte similitud con calcineurina B y calmodulina, y es también conocida por ser un inhibidor endógeno de la actividad de calcineurina (provisto por RefSeq).

30 CMPK2: Este gen codifica una proteína que puede participar en la síntesis de dUTP y dCTP en mitocondrias. Es capaz de fosforilar dUMP, dCMP, CMP, UMP y monofosfatos de los análogos de pirimidina nucleósido ddC, dFdC, araC, BVDU y FdUrd con ATP como el donante de fosfato. La eficacia es la más alta para dUMP seguida por dCMP; CMP y UMP son sustratos deficientes. Puede estar implicado en la disminución de ADNmt causada por el tratamiento a largo plazo con ddC u otros análogos de pirimidina.

35 CORO1C: Este gen codifica un miembro la familia de proteínas de repetición WD. Las repeticiones WD son regiones mínimamente conservadas de aproximadamente 40 aminoácidos típicamente unidas por gly-his y trp-asp (GH-WD), que pueden facilitar la formación de complejos heterotriméricos o de multiproteínas. Los miembros de esta familia están implicados en una variedad de procesos celulares, incluida la progresión del ciclo celular, la transducción de señales, la apoptosis y la regulación génica.

40 EIF2AK2: EIF2AK2 es una proteína serina/treonina cinasa que adquiere actividad enzimática después de la autofosforilación, un proceso mediado por ARN bicatenario (dsRNA). Los nombres adicionales incluyen, entre otros: PKR, PRKR, EIF2AK1, proteína cinasa, dependiente de ARN bicatenario inducible de interferón, cinasa p68, etc. La activación de EIF2AK2 permite que la cinasa fosfore su sustrato natural, la subunidad alfa del factor de inicio de la síntesis de proteínas eucarióticas 2 (EIF2-alfa; MIM 603907), conduciendo a la inhibición de la síntesis de proteínas.

45 ISG15: Modificador de tipo ubiquitina ISG15; los nombres adicionales de ISG15 incluyen, entre otros, G1P2, IFI15, IP17, UCRP y hUCRP. Esta proteína de tipo ubiquitina se conjuga a proteínas diana intracelulares después de la estimulación de IFN-alfa o IFN-beta. Su ruta enzimática es parcialmente distinta de aquella de la ubiquitina, lo que difiere en especificidad de sustrato e interacción con enzimas ligantes. La ruta de conjugación de ISG15 utiliza una enzima específica E1, pero parece converger con la ruta de conjugación de Ub a nivel de una enzima específica E2. Las dianas incluyen STAT1, SERPINA3G/SPI2A, JAK1, MAPK3/ERK1, PLCG1, EIF2AK2/PKR, MXI/MxA y RIG-1. Demuestra actividad quimotáctica específica hacia los neutrófilos y los activa para inducir la liberación de factores quimiotácticos de eosinófilos. Puede servir como factor de unión trans-acción, dirigiendo la asociación de proteínas diana ligadas a filamentos intermedios. Puede también estar implicado en los mecanismos autocrinos, paracrinos y endocrinos, como en la señalización de una célula a otra, posiblemente parcialmente por inducción de segregación de IFN-gamma por parte de monocitos y macrófagos.

55 RTN3: Puede estar implicado en el tráfico de membrana en la ruta secretora temprana. Inhibe la actividad de BACE1 y el procesamiento de la proteína amiloide. Puede inducir la casada de caspasa-8 y la apoptosis. Puede favorecer la translocación de BCL2 a las mitocondrias tras el estrés del retículo endoplasmático. En caso de infección por enterovirus, RTN3 puede estar implicado en la replicación vírica o la patogénesis.

CD112: Este gen codifica una glucoproteína de membrana de tipo I de un solo paso con dos dominios de tipo C2 de tipo Ig y un dominio de tipo V tipo Ig. Esta proteína es uno de los componentes de la membrana plasmática de uniones adherentes. Sirve también como una entrada para ciertas cepas mutantes del virus del herpes simple y virus de pseudorrabia, y está implicado en la propagación de estos virus de una célula a otra. Las variaciones en este gen se han asociado con diferencias en la gravedad de la esclerosis múltiple. Se han caracterizado variantes de empalme de transcripción alternativas, que codifican distintas isoformas (provisto por RefSeq).

CD134: La proteína codificada por este gen es miembro de la superfamilia del receptor de TNF. Se ha demostrado que este receptor activa NF-kappaB a través de su interacción con las proteínas adaptadoras TRAF2 y TRAF5. Los estudios de inactivación en ratones sugirieron que este receptor promueve la expresión de los inhibidores de apoptosis BCL2 y BCL2L1/BCL2-XL, y por lo tanto suprime la apoptosis. Los estudios de inactivación también indicaron las funciones de este receptor en la respuesta de las células T CD4+, así como también en la proliferación y diferenciación de células B dependientes de las células T (provisto por RefSeq).

CD182: La proteína codificada por este gen es miembro de la familia del receptor acoplado a la proteína G. Esta proteína es un receptor para interleucina 8 (IL8). Se une a IL8 con gran afinidad, y transduce la señal a través de un sistema de segundo mensajero activado por la proteína G. Este receptor también se une al ligando de quimiocina 1 (motivo C-X-C) (CXCL1/MGSA), una proteína con actividad estimulante del crecimiento del melanoma, y se ha demostrado que es un componente importante requerido para el crecimiento celular del melanoma dependiente del suero. Este receptor media la migración de neutrófilos hacia sitios de inflamación. Se descubrió que los efectos angiogénicos de IL8 en células endoteliales microvasculares intestinales son mediados por este receptor. Los estudios de inactivación de genes en ratones sugirieron que este receptor controla el posicionamiento de precursores de oligodendrocitos en el desarrollo de médula espinal, deteniendo su migración. Este gen, IL8RA, un gen que codifica otro receptor de IL8 de gran afinidad, además de IL8RBP, un pseudogen de IL8RB, forman un grupo de genes en una región mapeada al cromosoma 2q33- q36. En forma alternativa, se han identificado variantes empalmadas que codifican la misma proteína (provisto por RefSeq).

CD231: La proteína codificada por este gen es miembro de la superfamilia de la transmembrana 4, también conocida como familia de tetraspanina. La mayoría de estos miembros son proteínas de la superficie celular que se caracterizan por la presencia de cuatro dominios hidrófobos. Las proteínas median eventos de transducción de señales que cumplen una función en la regulación del desarrollo, la activación, el crecimiento y la movilidad de las células. Esta proteína codificada es una glucoproteína de la superficie celular y puede tener una función en el control del crecimiento neurítico. Se sabe que forma complejo con las integrinas. Este gen se asocia con retraso mental relacionado con X y enfermedades neuropsiquiátricas tales como corea de Huntington, síndrome X frágil y distrofia miotónica (provisto por RefSeq).

CD235a: CD235a Es la proteína de membrana intrínseca principal del eritrocito. El segmento glucosilado N-terminal, que yace fuera de la membrana de eritrocitos, tiene receptores del grupo sanguíneo MN. Parece ser importante para la función de SLC4A1 y se requiere para gran actividad de SLC4A1. Puede estar implicado en la translocación de SLC4A1 a la membrana plasmática. Es un receptor del virus de la gripe. Es un receptor del antígeno de unión a eritrocitos de Plasmodium falciparum 175 (EBA-175); la unión de EBA-175 es dependiente de residuos de ácido siálico de los glicanos unidos a O. Parece ser un receptor del virus de Hepatitis A (VHA).

CD335: Receptor activador de citotoxicidad que puede contribuir a una mayor eficiencia de los linfocitos citolíticos naturales (NK) activados para mediar en la lisis de células tumorales.

CD337: La proteína codificada por este gen es un receptor de citotoxicidad natural (NCR) que puede ayudar a los linfocitos NK en la lisis de células tumorales. La proteína codificada interactúa con CD3-zeta (CD247), un receptor de células T. Un polimorfismo de nucleótidos sencillos en la región no traducida 5' de este gen se ha asociado con susceptibilidad al paludismo leve. Se han descubierto tres variantes de transcritos que codifican distintas isoformas para este gen.

CD45: La proteína codificada para este gen es miembro de la familia de la proteína tirosina fosfatasa (PTP). Se sabe que las PTP son moléculas de señalización que regulan una diversidad de procesos celulares como el crecimiento, la diferenciación, el ciclo mitótico y la transformación oncogénica de las células. Esta PTP contiene un dominio extracelular, un segmento de una sola membrana y dos dominios catalíticos intracitoplasmáticos en tándem, y por lo tanto pertenece a las PTP de tipo receptoras. Este gen se expresa específicamente en células hematopoyéticas. Se ha demostrado que esta PTP es un regulador esencial de la señalización de los receptores de antígenos de las células T y B. Funciona o bien a través de la interacción directa con componentes de los complejos receptores de antígenos o activando varias cinasas de la familia Src requeridas para la señalización de los receptores de antígenos. Esta PTP también suprime las cinasas JAK y en consecuencia funciona como un regulador de la señalización de los receptores de citocinas. Se han descrito varios transcritos alternativamente empalmados de este gen, que codifican distintas isoformas.

CD49d: El producto de este gen pertenece a la familia de proteínas integrina de cadena alfa. Las Integrinas son proteínas de membrana integral heterodimérica compuestas por una cadena alfa y una cadena beta. Este gen codifica una cadena alfa 4. A diferencia de otras cadenas alfa de integrinas, alfa 4 ni contiene un dominio I ni se

somete a escisión unida a disulfuro. La cadenas alfa 4 se asocian o bien con la cadena beta 1 o con la cadena beta 7 (provisto por RefSeq).

5 CD66a: Este gen codifica un miembro de la familia de genes de antígenos los carcinoembrionarios (CEA), que pertenece a la superfamilia de inmunoglobulina. Dos subgrupos de la familia CEA, las moléculas de adhesión celular a CEA y las glucoproteínas específicas del embarazo, están situadas dentro de un grupo de 1,2 Mb en la rama larga del cromosoma 19. Once pseudogenes del subgrupo de moléculas de adhesión celular CEA también se encuentran en el grupo. La proteína codificada se describió originalmente en las vías biliares del hígado como glucoproteína biliar. Posteriormente, se descubrió que es una molécula de adhesión entre una célula y otra detectada en leucocitos, epitelios y endotelios. La proteína codificada media la adhesión celular mediante la unión homofílica y también heterofílica a otras proteínas del subgrupo. Múltiples actividades celulares se han atribuido a la proteína codificada, incluidas funciones en la diferenciación y disposición de la estructura tridimensional del tejido, angiogénesis, apoptosis, supresión de tumores, metástasis y modulación de respuestas inmunes innatas y adaptativas. Se han descrito múltiples variantes de transcritos que codifican distintas isoformas.

15 CD66c: El antígeno carcinoembrionario (CEA; MIM 114890) es uno de los marcadores de tumores más utilizados en determinaciones de inmunoensayos séricos de carcinoma. Una ausencia aparente de especificidad absoluta de cáncer para CEA probablemente resulte en parte de la presencia en tejidos normales y neoplásicos de antígenos que comparten determinantes antigénicos con la forma de 180-kD de CEA (Barnett et al., 1988 (PubMed 3220478)). Para información general sobre la familia de genes CEA, ver CEACAM1 (MIM 109770) (provisto por OMIM).

20 CD66d: Este gen codifica un miembro de la familia de moléculas de adhesión celular relacionadas con antígenos carcinoembrionarios (CEACAM), que son usadas por varios patógenos bacterianos para unirse e invadir las células hospedantes. La proteína transmembrana codificada dirige la fagocitosis de varias especies bacterianas que dependen de GTPase Rac pequeña. Se cree que desempeña una importante función de controlar los patógenos específicos de seres humanos mediante el sistema inmune innato. Alternativamente, se han descrito las variantes de transcritos empalmados, pero no se ha determinado su validez biológica (provisto por RefSeq).

25 CD66e: CD66e, un miembro de la subfamilia CEACAM, sirve como una glucoproteína superficial que desempeña una función en la adhesión celular y la señalización intracelular. CD66e también se desempeña como receptor de adhesinas de E. coli Dr.

30 CD84: CD84 cumple una función como receptor de adhesión, funcionando mediante interacciones homofílicas y agrupamiento. Capta proteínas que contienen el dominio SH2, SH2D1 A/SAP. Incrementa las respuestas proliferativas de las células T activadas, y SH2D1A/SAP no parece requerirse para este proceso. Las interacciones homofílicas potencian la segregación de interferón gamma/IFNG en linfocitos e induce la estimulación de plaquetas mediante la ruta dependiente de SH2D1 A/SAP. CD84 también puede servir como marcador para células progenitoras hematopoyéticas

35 EGFR: La proteína codificada por este gen es una glucoproteína transmembrana que es miembro de la superfamilia de proteínas tirosina cinasa. Esta proteína es un receptor de miembros de la familia del factor de crecimiento epidérmico. EGFR es una proteína de la superficie celular que se une al factor de crecimiento epidérmico. La unión de la proteína a un ligando induce la dimerización del receptor y la autofosforilación de tirosina, y conduce a la proliferación celular. Las mutaciones en este gen se asocian con cáncer de pulmón. Se han hallado múltiples variantes de transcritos empalmados que codifican distintas isoformas de proteínas para este gen (provisto por RefSeq).

40 GPR162: Este gen fue identificado tras el análisis genómico de una región densa en genes en el cromosoma humano 12p 13. Parecer expresarse principalmente en el cerebro; no obstante, su función se desconoce. Alternativamente, se han identificado variantes de transcritos empalmados que codifican distintas isoformas (provisto por RefSeq).

45 HLA-A: HLA-A pertenece a los parálogos de cadena pesada de clase I HLA. Esta molécula de clase I es un heterodímero que consiste en una cadena pesada y una cadena ligera (beta-2 micro globulina). La cadena pesada está anclada en la membrana. Las moléculas de clase I cumplen una función central en el sistema inmune, presentando péptidos derivados del lumen del retículo endoplasmático. Se expresan prácticamente en todas las células. La cadena pesada tiene aproximadamente 45 kDa y su gen contiene 8 exones. El exón 1 codifica el péptido de partida, los exones 2 y 3 codifican los dominios alfa1 y alfa2, que se unen ambos al péptido, el exón 4 codifica el dominio alfa3, el exón 5 codifica la región transmembrana y los exones 6 y 7 codifican el extremo citoplásmico. Los polimorfismos dentro del exón 2 y del exón 3 son responsables de la especificidad de unión al péptido de una molécula de cada clase. La tipificación de estos polimorfismos se realiza en forma habitual para trasplante de médula ósea y riñón. Se han descrito cientos de alelos de HLA-A (provisto por RefSeq).

55 HLA-B: HLA-B pertenece a los parálogos de cadena pesada de clase I de HLA. Esta molécula de clase I es un heterodímero que consiste en una cadena pesada y una cadena ligera (beta-2 micro globulina). La cadena pesada está anclada en la membrana. Las moléculas de clase I cumplen una función central en el sistema inmune, presentando péptidos derivados del lumen del retículo endoplasmático. Se expresan prácticamente en todas las células. La cadena pesada tiene aproximadamente 45 kDa y su gen codifica 8 exones. El exón 1 codifica el péptido de partida, el exón 2 y el exón 3 codifican los dominios alfa1 y alfa2, que se unen ambos al péptido, el exón 4

codifica el dominio alfa3, el exón 5 codifica la región transmembrana y los exones 6 y 7 codifican el extremo citoplásmico. Los polimorfismos dentro del exón 2 y del exón 3 son responsables de la especificidad de unión al péptido de una molécula de cada clase. La tipificación de estos polimorfismos se realiza habitualmente para trasplante de médula ósea y riñón. Se han descrito cientos de alelos de HLA-B (provisto por RefSeq).

5 HLA-C: HLA-C pertenece a los parálogos de cadena pesada de clase I de HLA. Esta molécula de clase I es un heterodímero que consiste en una cadena pesada y una cadena ligera (beta-2 micro globulina). La cadena pesada está anclada en la membrana. Las moléculas de clase I cumplen una función central en el sistema inmune, presentando péptidos derivados del lumen del retículo endoplasmático. Se expresan prácticamente en todas las células. La cadena pesada tiene aproximadamente 45 kDa y su gen contiene 8 exones. El exón uno codifica el péptido de partida, los exones 2 y 3 codifican el dominio alfa1 y alfa2, que se unen ambos al péptido, el exón 4 codifica el dominio alfa3, el exón 5 codifica la región transmembrana, y los exones 6 y 7 codifican el extremo citoplásmico. Los polimorfismos dentro del exón 2 y del exón 3 son responsables de la especificidad de unión del péptido de una molécula de cada clase. La tipificación de estos polimorfismos se realiza habitualmente para trasplante de médula ósea y riñón. Se han descrito más de cien alelos de HLA-C (provisto por RefSeq).

15 ITGAM: Este gen codifica la cadena de integrina alfa M. Las integrinas son proteínas de membrana integral heterodiméricas compuestas por una cadena alfa y una cadena beta. Esta integrina alfa que contiene el dominio I se combina con la cadena beta 2 (ITGB2) para formar una integrina específica de leucocitos que se denomina receptor de macrófagos 1 ('Mac-1'), o receptor 3 con C3b inactivado (iC3b) ('CR3'). La integrina alfa M beta 2 es importante en la adherencia de neutrófilos y monocitos al endotelio estimulado, y también en la fagocitosis de partículas recubiertas con complemento. Se han encontrado múltiples variantes de transcritos que codifican diferentes isoformas para este gen (provisto por RefSeq).

25 NRG1: La proteína codificada por este gen se identificó originalmente como una glucoproteína de 44 kD que interactúa con la tirosina cinasa del receptor NEU/ERBB2 para aumentar su fosforilación en los residuos tirosina. Esta proteína es una proteína de señalización que media las interacciones entre una célula y otra y cumple funciones críticas en el crecimiento y desarrollo de múltiples sistemas de órganos. Se sabe que una variedad extraordinaria de distintas isoformas se produce a partir de este gen mediante el uso y el empalme del promotor alternativo. Estas isoformas se expresan específicamente en tejido y difieren en gran medida en su estructura, y de esta manera estas isoformas se clasifican en los tipos I, II, III, IV, V y VI. La desregulación del gen se ha asociado a enfermedades como cáncer, esquizofrenia y trastorno bipolar (BPD) (provisto por RefSeq).

30 RAP1B: La proteína de unión a GTP posee actividad de GTPase intrínseca. Contribuye a la actividad de polarización de KRIT1 y CDH5 en el establecimiento y el mantenimiento de la correcta polaridad de las células endoteliales y el lumen vascular. Se necesita para la localización de PRKCZ, PARD3 y dTIAM1 fosforilados a la junta celular.

35 SEL1: Este gen codifica una selenoproteína, que contiene un residuo selenocisteína (Sec) en su sitio activo. La selenocisteína está codificada por el codón UGA que normalmente señala la terminación de la traducción. 3'UTR de los genes de selenoproteína tienen una estructura tallo-bucle, la secuencia de inserción sec (SECIS), necesaria para el reconocimiento de UGA como codón Sec en lugar de una señal de finalización (provisto por RefSeq).

40 SPINT2: Este gen codifica una proteína transmembrana con dos dominios Kunitz extracelulares, que inhibe una diversidad de serina proteasas. La proteína inhibe el activador de HGF que previene la formación del factor de crecimiento de hepatocitos activos. Este gen es un supresor de tumores putativo, y las mutaciones en este gen provocan diarrea sódica congénita. Se han hallado múltiples variantes de transcritos que codifican distintas isoformas de este gen (provisto por RefSeq).

EIF4B: Requerido para la unión de ARNm a ribosomas. Funciona en asociación estrecha con EIF4-F y EIF4-A. Se une cerca de la región 5' del ARNm en presencia de EIF-4F y ATP. Promueve la actividad de ATPase y la actividad desenrolladora de ARN dependiente de ATP tanto de EIF4-A como de EIF4-F.

45 IFIT1: Proteína inducida por interferón con repeticiones de tetratricopéptido.

IFITM3/IFITM2: Proteína antivírica inducida por IFN que media en la inmunidad innata celular para al menos tres patógenos humanos importantes, a saber el virus de la gripe A H1N1, el virus del Nilo Occidental (WNV) y el virus del dengue (WNV), inhibiendo la etapa(s) temprana de replicación.

50 RSAD2: El dominio S-adenosil metionina radical que contiene 2; otros nombres de RSAD2 incluyen, entre otros 2510004L01Rik, cig33, cig5 y vig1. RSAD2 puede impedir la brotación del virus, alterando multitudes de lípidos en la membrana plasmática, un rasgo esencial para el proceso de brotación de muchos virus. Actúa a través de la unión e inactivación de FPPS, una enzima implicada en la síntesis de colesterol, proteínas farnesiladas y geraniladas, ubiquinona dolicol y heme.

55 ADIPOR1: ADIPOR1 es un receptor de adipopectina globular y de longitud total (APM1), una hormona esencial segregada por los adipocitos, que actúa como antidiabético. Probablemente esté implicada en las vías metabólicas que regulan el metabolismo de lípidos tales como la oxidación de ácidos grasos. Media el aumento de la actividad de los ligandos AMPK, PPARA, la oxidación de ácidos grasos y la absorción de glucosa por adipopectina. ADIPOR1

tiene algunos receptores de gran afinidad hacia adinopectina globular y receptores de poca afinidad hacia adinopectina de longitud total.

CD15 (FUT4): El producto de este gen transfiere polisacáridos de fucosa a N-acetilactosamina para generar estructuras de carbohidratos fucosiladas. Cataliza la síntesis de antígeno no sialilado, Lewis x (CD15).

5 CD73: La proteína codificada por este gen es una proteína de la membrana plasmática que cataliza la conversión de nucleótidos extracelulares a nucleósidos permeables a la membrana. La proteína codificada se usa como determinante de la diferenciación de linfocitos. Los defectos en este gen pueden provocar la calcificación de articulaciones y arterias. Se han hallado dos variantes de transcritos que codifican distintas isoformas de este gen.

10 CD8A: El antígeno CD8 es una glucoproteína de la superficie celular que se halla en la mayoría de los linfocitos T citotóxicos, y media interacciones eficientes entre una célula y otra dentro del sistema inmune. El antígeno CD8 actúa como co-represor con el receptor de células T en los linfocitos T para reconocer antígenos exhibidos por una célula presentadora de antígenos (APC) en el contexto de las moléculas MHC de clase I. El co-receptor funciona o bien como un homodímero compuesto por dos cadenas alfa o como un heterodímero compuesto por una cadena alfa y una beta. Ambas cadenas alfa y beta comparten homología significativa con las cadenas ligeras variables de inmunoglobulina. Este gen codifica las isoformas de la cadena alfa CD8. Se han hallado múltiples transcritos que codifican distintas isoformas de este gen (provisto por RefSeq).

20 IFITM1: Proteína antivírica inducida por IFN que media la inmunidad innata celular a por lo menos tres patógenos humanos importantes, a saber el virus de la gripe A H1N1, el virus del Nilo Occidental y el virus del dengue, inhibiendo la etapa(s) temprana de replicación. Cumple una función clave en la acción antiproliferativa de IFN-gamma, o bien inhibiendo la activación de ERK o deteniendo el crecimiento celular en la fase G1 en un modo dependiente de p53. Implicado en el control del crecimiento de las células. Componente de un complejo multimérico implicado en la transducción de señales antiproliferativas y de adhesión homotípica.

25 IFITM3: Proteína antivírica inducida por IFN que media la inmunidad innata celular a por lo menos tres patógenos humanos importantes, a saber el virus de la gripe A H1N1, el virus del Nilo Occidental (WNV) y el virus del dengue (WNV), inhibiendo la etapa(s) temprana de replicación.

30 IL7R: La proteína codificada por este gen es un receptor de interleucina 7 (IL7). La función de este receptor requiere el receptor de interleucina 2, la cadena gamma (IL2RG), una cadena gamma común compartida por los receptores de diversas citocinas, incluidas interleucina 2, 4, 7, 9 y 15. Se ha demostrado que esta proteína cumple una función crítica en la recombinación de V(D)J durante el desarrollo de los linfocitos. También se descubrió que esta proteína controla la accesibilidad del locus TCR gamma por STAT5 y la acilación de histonas. Los estudios de inactivación de genes en ratones sugirieron que el bloqueo de la apoptosis es una función esencial de esta proteína durante la diferenciación y la activación de los linfocitos T. Los defectos funcionales en esta proteína pueden estar asociados con la patogénesis de la inmunodeficiencia combinada severa (SCID).

35 CRP: Proteína C reactiva, nombres adicionales de la CRP incluyen, entre otros, RP11- 419N10.4 y PTX1. La proteína codificada por este gen pertenece a la familia de pentaxina. Está implicada en varias funciones relacionadas con la defensa del hospedante en función de su capacidad de reconocer los patógenos exógenos y las células dañadas del hospedante y de iniciar su eliminación interactuando con los sistemas humoral y efectores celulares en la sangre. En consecuencia, el nivel de esta proteína en el plasma aumenta en gran medida durante la respuesta de fase aguda a la lesión de los tejidos, a infecciones u otros estímulos inflamatorios. La CRP exhibe varias funciones asociadas con la defensa del hospedante: promueve la aglutinación, la inflamación capsular bacteriana, la fagocitosis y la fijación del complemento a través de su unión dependiente del calcio a fosforilcolina.

40 TREM1: Receptor desencadenante expresado en células mieloides 1; los nombres adicionales de TREM1 incluyen CD354 y TREM-1. Este gen codifica un receptor perteneciente a la superfamilia de Ig que se expresa en células mieloides. Esta proteína amplía las respuestas inflamatorias mediadas por monocitos desencadenadas por infecciones bacterianas y fúngicas, estimulando la liberación de quimiocinas y citocinas pro-inflamatorias, además del incremento de la expresión en la superficie celular de los marcadores de activación de las células. Alternativamente, se han descrito variantes de transcritos empalmados que codifican distintas isoformas de este gen. La proteína codificada por este gen tiene una forma soluble representada por sTREM1.

50 PCT: Procalcitonina (PCT) es un precursor de péptidos de la hormona calcitonina, está última implicada en la homeostasis del calcio. Los niveles de procalcitonina aumentan en respuesta a un estímulo proinflamatorio.

55 SAA: Codifica un miembro de la familia amiloide A del suero de las lipoproteínas apo. La proteína codificada es una proteína de fase aguda importante que se expresa en gran medida en respuesta a inflamación y lesión de los tejidos. Esta proteína también desempeña una función importante en el metabolismo de HDL y en la homeostasis de colesterol. Los altos niveles de esta proteína se asocian con enfermedades inflamatorias crónicas como aterosclerosis, artritis reumatoidea, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Crohn. Esta proteína puede ser también un biomarcador potencial para ciertos tumores. El empalme alternativo resulta en múltiples variantes de transcritos que codifican la misma proteína.

- 5 IL6: Este gen codifica una citocina que funciona en la inflamación y en la maduración de células B. Además, se ha demostrado que la proteína codificada es un pirógeno endógeno capaz de inducir fiebre en personas con enfermedades autoinmunes o infecciones. La proteína se produce principalmente en sitios de inflamación aguda o crónica, en donde se segrega en el suero e induce una respuesta inflamatoria de transcripción a través del receptor de interleucina 6, alfa. El funcionamiento de este gen está implicado en una amplia variedad de estados de enfermedad asociados con inflamación, incluida la susceptibilidad a la diabetes mellitus y artritis reumatoidea juvenil sistémica (provisto por RefSeq).
- 10 ARG1: La arginasa cataliza la hidrólisis de arginina a ornitina y urea. Existen por lo menos dos isoformas de arginasa mamífera (tipos I y II) que difieren en su distribución de tejido, localización subcelular, reactividad cruzada inmunológica y función fisiológica. La isoforma de tipo I codificada por este gen es una enzima citosólica y se expresa de manera predominante en el hígado como un componente del ciclo de urea. La deficiencia heredada de esta enzima produce argininemia, un trastorno recesivo autosómico caracterizado por hiperamonemia (provisto por RefSeq).
- 15 ARPC2: Este gen codifica una de siete subunidades del complejo de proteínas humano Arp2/3. El complejo de proteínas Arp2/3 se ha implicado en el control de la polimerización de actina en las células, y se ha conservado a través de la evolución. La función exacta de la proteína codificada por este gen, la subunidad p34, todavía debe determinarse. Se han caracterizado dos variantes alternativamente empalmadas hasta la fecha. Se han descrito otras variantes alternativamente empalmadas pero su longitud total no se ha determinado (provisto por RefSeq).
- 20 ATP6V0B: H⁺ - ATPase (ATPase, V-ATPase vacuolar) es un transportador enzimático que funciona para acidificar compartimientos intracelulares en células eucariotas. Se expresa de manea omnipresente y está presente en orgánulos de endomembranas como vacuolas, lisosomas, endosomas, el aparato de Golgi, gránulos de cromafina y vesículas recubiertas, además de la membrana plasmática. H⁺ - ATPase es un complejo de múltiples subunidades compuestas por dos dominios. El dominio VI es responsable de la hidrólisis de ATP y el dominio V0 es responsable de la translocación de las proteínas. Existen dos mecanismos principales para regular la actividad de H⁺ - ATPase; el reciclaje de vesículas que contienen H⁺ - ATPase hacia y desde la membrana plasmática y el ensamblaje/desensamblaje sensible a glucosa del complejo holo-enzima. Estos transportadores desempeñan una función importante en procesos tales como la endocitosis mediada por receptores, la degradación de proteínas y el transporte acoplado. Tienen una función en la reabsorción ósea, y las mutaciones en el gen A3 causan osteopetrosis recesiva. Asimismo, H⁺ - ATPase se ha implicado en metástasis tumorales y regulación de la movilidad y maduración de los espermatozoides.
- 25
- 30 BRI3BP: Está implicado en la tumorigénesis y puede funcionar estabilizando p53/TP53.
- CCL19: Este gen es uno de los varios genes de citocinas CC agrupados en la rama p del cromosoma 9. Las citocinas son una familia de proteínas segregadas implicadas en los procesos inmunorreguladores e inflamatorios. Las citocinas CC son proteínas caracterizadas por dos cisteínas adyacentes. La citocina codificada por este gen puede cumplir una función en la recirculación y orientación de linfocitos normales. También desempeña una función importante en el tráfico de células T del timo, y en la migración de células T y B hacia órganos linfoides secundarios. Se une en forma específica al receptor de quimiocinas CCR7 (provisto por RefSeq).
- 35
- 40 CES1: Implicado en la detoxificación de xenobióticos y en la activación de profármacos de éster y amida. Hidroxila ésteres aromáticos y alifáticos, pero no tiene actividad catalítica hacia amidas o ésteres de ácido graso-CoA. Hidroliza el grupo éster metílico de la cocaína para formar benzoilecgonina. Cataliza la transésterificación de cocaína para formar cocaetileno. Exhibe actividad de éster etílico de ácido graso sintasa, catalizando la esterificación etílica de ácido oleico a etiloleato.
- 45
- CORO1A: Puede ser un componente crucial del citoesqueleto de células altamente móviles, funcionando tanto en la invaginación de piezas grandes de la membrana plasmática como también en la formación de salientes de la membrana plasmática implicados en la locomoción de las células. En células infectadas con micobacterias, su retención en la membrana fagosomal previene la fusión entre los fagosomas y los lisosomas.
- 50
- HERC5: E3 ligasa importante para la conjugación de ISG15. Actúa como regulador positivo de respuesta antivírica innata en las células inducidas por interferón. Forma parte del mecanismo de ISGilación que reconoce proteínas diana en un modo amplio y relativamente no específico. Cataliza la ISGilación de IRF3 que resulta en activación sostenida. Atenúa la interacción IRF3-PIN1, que antagoniza la ubiquitinación y degradación de IRF3, e impulsa la respuesta antivírica. Cataliza la ISGilación de NS1 vírico de la gripe A, que atenúa la virulencia; NS1 ISGilado no puede formar homodímeros y por ende no puede interactuar con sus dianas de ARN. Cataliza la ISGilación de la proteína LI de tipo 16 de papilomavirus, que resulta en un efecto negativo dominante sobre la infectividad del virus. Físicamente asociado con polirribosomas, modifica en gran medida proteínas recién sintetizadas en un modo co-traducción. En una célula estimulada por interferón, las proteínas víricas recién sintetizadas son dianas primarias de ISG15.
- 55
- IFI6: Este gen se identificó primero como uno de los muchos genes inducidos por interferón. La proteína codificada puede desempeñar una función crítica en la regulación de la apoptosis. Un mini satélite que consiste en 26 repeticiones de un elemento de repetición de 12 nucleótidos que se asemeja a la secuencia de consenso del donante de empalme mamífero comienza cerca del final del segundo exón. Se han descrito variantes de transcritos

alternativamente empalmados que codifican distintas isoformas usando las dos unidades de repetición en dirección 3' como sitios donantes de empalme.

IFIT3: Otros nombres de la proteína incluyen, aunque sin limitarse a ello: proteína inducida por interferón con repeticiones tetratricopéptido 3, IFI60, ISG60 y proteína de 60 kDa inducida por interferón.

5 MBOAT2: Aciltransferasa que media la conversión de lisofosfatidil-etanolamina (l-acil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina o LPE) en fosfatidil-etanolamina (1,2-diacil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina o PE) (actividad LPEAT). Cataliza también la acilación de ácido lisofosfatídico (LPA) en ácido fosfatídico (PA) (actividad LPAAT). Tiene además una lisofosfatidil-colina aciltransferasa muy débil (actividad LPCAT). Prefiere oleoil - CoA como el donante de acilo. Las
10 lisofosfolípido aciltransferasas (LPLAT) catalizan la etapa de reacilación de la vía de remodelación de fosfolípidos también conocida como ciclo de Lands.

MX1/MXA: Resistencia a nixovirus (virus de la gripe) 1; otros nombres de MX1 incluyen, de manera no taxativa IFI-78K, IFI78, MX y MxA. En ratones, la proteína Mx inducible de interferón es responsable de un estado antivírico específico contra la infección con el virus de la gripe. La proteína codificada por este gen es similar a la proteína de ratón según lo determinado por su similitud antigénica, condiciones de inducción, propiedades físico-químicas y análisis de
15 aminoácidos. Esta proteína citoplásmica es miembro de la familia de dinamina y de la familia de GTPase grandes.

OAS2: Este gen codifica un miembro de la familia de 2-5A sintetasa, proteínas esenciales implicadas en la respuesta inmune innata a infecciones víricas. La proteína codificada es inducida por interferones y utiliza adenosina trifosfato en reacciones de transferencia de nucleotidilo específicas de 2' para sintetizar 2',5'-oligoadenilatos (2-5A). Estas moléculas activan RNase L latente, lo que produce la degradación de ARN vírico y la inhibición de la replicación vírica. Los tres miembros conocidos de esta familia de genes están situados en un grupo en el cromosoma 12. Se han descrito variantes de transcritos alternativamente empalmados que codifican distintas isoformas.
20

KIAA0082 (FTSJD2): Metiltransferasa dependiente de S-adenosil-L-metionina que media la metilación de ARNm cap1 2'-0-ribose a la estructura de la región terminal 5' de los ARNm. Metila la ribosa al primer nucleótido de un ARN finalizado en m(7)GpppG para producir m(7)GpppNmp (cap1). La modificación de Cap1 está vinculada a niveles superiores de traducción. Puede estar implicado en el interferón
25

LIPT1: El proceso para transferir ácido lipoico a las proteínas es un proceso de dos etapas. La primera etapa es la activación del ácido lipoico por la enzima activadora de lipoato para formar lipoil-AMP. Para la segunda etapa, la proteína codificada por este gen transfiere el resto lipoilo a las apoproteínas. El empalme alternativo en 5' UTR de este gen resulta en cinco variantes de transcritos que codifican la misma proteína (provisto por RefSeq)

30 LRDD: La proteína codificada por este gen contiene una repetición rica en leucina y un dominio de muerte. Se ha demostrado que esta proteína interactúa con otras proteínas del dominio de muerte, como Fas (TNFRSF6)-asociadas mediante el dominio de muerte (FADD) y el dominio de muerte activador de MAP-cinasa que contienen la proteína (MADD), y por lo tanto puede funcionar como proteína adaptadora en procesos de señalización relacionados con muerte celular. Se descubrió que la expresión de la contraparte de ratón de este gen está positivamente regulada por el supresor de tumores p53 y que induce la apoptosis celular en respuesta a daño al ADN, lo que sugiere una función de este gen como efector de apoptosis dependiente de p53. El empalme alternativo resulta en múltiples variantes de transcritos.
35

MCP-2: Este gen es uno de los varios genes de citocinas agrupados en la rama q del cromosoma 17. Las citocinas son una familia de proteínas segregadas implicadas en procesos inmunorreguladores e inflamatorios. La proteína codificada por este gen está estructuralmente relacionada con la subfamilia de citocinas CXC. Los miembros de esta subfamilia se caracterizan por dos cisteínas separadas por un solo aminoácido. Esta citocina exhibe actividad quimiotáctica para monocitos, linfocitos, basófilos y eosinófilos. Al captar leucocitos hacia los sitios de inflamación, esta citocina puede contribuir a la infiltración de leucocitos asociada a tumores y al estado antivírico contra la infección del VIH (provisto por RefSeq).
40

45 PARP9: Poli (ADP-ribose) polimerasa (PARP) cataliza la modificación post-traducción de proteínas por adición de múltiples restos ADP-ribose. PARP transfiere ADP-ribose de nicotinamida dinucleótido (NAD) a residuos glu/asp en la proteína de sustrato, y también polimeriza ADP-ribose para formar polímeros de cadena larga/ramificados. Los inhibidores de PARP se están desarrollando para uso en una serie de patologías como cáncer, diabetes, accidentes cerebrovasculares y enfermedades cardiovasculares.

50 PTEN: Supresor de tumores. Actúa como una proteína fosfatasa de especificidad dual, defosforilando proteínas fosforiladas por tirosina, serina y treonina. También actúa como fosfatasa de lípidos, eliminando el fosfato en la posición D3 del anillo inositol de fosfatidilinositol (PI) 3,4,5-trisfosfato, PI 3,4-difosfato, PI 3-fosfato e inositol 1,3,4,5-tetraquisfosfato con orden de preferencia de sustrato *in vitro* PtdIns(3,4,5)P3 > PtdIns(3,4)P2 > PtdIns3P > Ins(1,3,4,5)P4. La actividad de la fosfatasa de lípidos es crítica para su función supresora de tumores. Antagoniza la vía de señalización de PI3K-AKT/PKB defosforilando fosfoinosítidos y modulando así la progresión del ciclo celular y la supervivencia de las células. La forma defosforilada coopera con AIP1 para suprimir la activación de AKT1. Defosforila la adhesión focal fosforilada por tirosina e inhibe la migración de las células y la propagación celular mediada por integrina, además de la formación de adhesión focal. Cumple una función como modulador clave de la
55

señalización de AKT-mTOR, controlando el ritmo del proceso de integración de neuronas recién nacidas durante la neurogénesis adulta, incluyendo el posicionamiento de neuronas, el desarrollo dendrítico y la formación de sinapsa. Puede ser un regulador negativo de la señalización de insulina y el metabolismo de glucosa en tejido adiposo. La forma nuclear monoubiquitinada posee mayor potencial apoptótico, mientras que la forma citoplásmica no ubiquitinada induce menos capacidad de supresión del tumor.

OARS: Las aminoacil-ARNt sintetasas catalizan la aminoacilación de ARNt por su aminoácido análogo. Dada su función central en la unión de aminoácidos con tripletes de nucleótidos contenidos en los ARNt, se cree que las aminoacil-ARNt sintetasas están entre las primeras proteínas que aparecieron en evolución. En metazoarios, las 9 aminoacil-ARNt sintetasas específicas de glutamina (gln), ácido glutámico (glu) y otros 7 aminoácidos se asocian dentro de un complejo multienzimático. S bien presente en las eucariotas, la glutaminil-ARNt sintetasa (QARS) está ausente en muchas procariotas, mitocondrias y cloroplastos, en donde se forma Gln-tRNA(Gln) por la transamidación de Glu-ARNt(Gln) deficientemente acilado. La glutaminil-ARNt sintetasa pertenece a la familia de aminoacil-ARNt sintetasa de clase I.

RAB13: Podría participar en el transporte polarizado, en el ensamblaje y/o la actividad de rigidez articular.

RPL34: Los ribosomas, los orgánulos que catalizan la síntesis de proteínas, consisten en una subunidad de 40S pequeña y en una subunidad de 60S grande. Juntas, estas subunidades están compuestas por 4 especies de ARN y aproximadamente 80 proteínas estructuralmente distintas. Este gen codifica una proteína ribosomal que es un componente de la subunidad 60S. La proteína pertenece a la familia L34E de proteínas ribosomales. Está ubicada en el citoplasma. Originalmente se creía que este gen estaba ubicado en 17q21, pero ha sido mapeado a 4q. Existen variantes de transcritos derivadas del empalme alternativo, sitios de inicio de la transcripción alternativos y/o poliadenilación alternativa; estas variantes codifican la misma proteína. Como es típico para los genes que codifican proteínas ribosomales, hay múltiples pseudogenes procesados de este gen dispersados en el genoma.

SART3: La proteína codificada por este gen es una proteína nuclear de unión a ARN que es un antígeno para rechazo de tumores. Este antígeno posee epítomos de tumores capaces de inducir linfocitos T citotóxicos específicos de tumores y restringidos por HLA-A24 en pacientes con cáncer y puede ser útil para inmunoterapia específica. Se descubrió que este producto génico es un importante factor celular para la expresión del gen del VIH-1 y la replicación vírica. También se asocia transitoriamente con snRNP U6 y U4/U6 durante la fase de reciclaje del ciclo del espliceosoma. Se cree que esta proteína codificada está implicada en la regulación del empalme de ARNm.

TRIM22: Proteína antivírica inducida por interferón implicada en la inmunidad celular innata. La actividad antivírica podría en parte estar mediada por la ubiquitinación dependiente de TRIM22 de las proteínas víricas. Cumple una función en restringir la replicación de VIH-1, virus de encefalomiocarditis (EMCV) y virus de hepatitis B (VHB). Actúa como represor de transcripción del promotor central de VHB. Puede tener actividad ligasa de la proteína ubiquitina E3.

UBE2N: Los heterodímeros UBE2V1-UBE2N y UBE2V2-UBE2N catalizan la síntesis de cadenas de poliubiquitina no canónicas ligadas a 'Lys-63'. Este tipo de poliubiquitinación no conduce a la degradación de proteínas por el proteasoma. Media la activación de la transcripción de genes diana. Cumple una función en el control del progreso a través del ciclo y la diferenciación celular. Desempeña una función en la vía de reparación del ADN libre de errores y contribuye a la supervivencia de las células después del daño al ADN. Actúa junto con las ligasas E3, HLTF y SHPRH, en la poliubiquitinación unida a 'Lys-63' de PCNA tras el estrés genotóxico, que se requiere para la reparación de ADN. Parece actuar junto con E3 ligasa RNF5 en la poliubiquitinación unida a 'Lys-63' de JKAMP regulando de este modo la función de JKAMP al reducir su asociación con componentes del proteasoma y ERAD.

XAF1: Parece funcionar como regulador negativo de los miembros de la familia de IAP (inhibidor de la proteína de apoptosis). Inhibe la actividad anti-caspasa de BIRC4. Induce la escisión y activación de BIRC4 independiente de la activación de caspasa. Media la apoptosis inducida por TNF-alfa y está implicado en la apoptosis en trofoblastos. Puede inhibir BIRC4 indirectamente, activando la ruta de apoptosis mitocondrial. Después de la translocación a las mitocondrias, promueve la translocación de BAX a las mitocondrias y la liberación del citocromo c de las mitocondrias. Parece promover la redistribución de BIRC4 del citoplasma al núcleo, probablemente independiente de la inactivación de BIRC4 que parece ocurrir en el citoplasma. El complejo BIRC4-XAF1 media la disminución de BIRC5/survivina; el proceso requiere la actividad de ligasa E3 de BIRC4. Parece estar implicado en la sensibilidad celular a las acciones proapoptóticas de TRAIL. Puede ser supresor de tumores, mediando en la resistencia a la apoptosis de células cancerosas.

ZBP1: DLM1 codifica una proteína de unión a Z-ADN. La formación de Z-ADN es un proceso dinámico, en gran parte controlado por la cantidad de superbobinado. Puede desempeñar una función en la defensa del hospedante contra tumores y patógenos. Se une a Z-ADN (por similitud).

IL11: La proteína codificada por este gen es miembro de la familia gpl30 de citocinas. Estas citocinas promueven el ensamblaje de complejos receptores de múltiples subunidades, en donde todas contienen por lo menos una molécula del receptor de señalización transmembrana IL6ST (gpl30). Se demostró que esta citocina estimula el desarrollo dependiente de las células T de las células B que producen inmunoglobulina. También se halló que fomenta la proliferación de células madre hematopoyéticas y células progenitoras de megacariocitos.

IL1RA: La proteína codificada por este gen es un receptor de citocinas que pertenece a la familia del receptor de interleucina 1. Esta proteína es un receptor de interleucina alfa (IL1A), interleucina beta (IL1B) e interleucina 1, tipo I (IL1R1/IL1RA). Es un mediador importante en muchas respuestas inflamatorias e inmunes inducidas por citocinas. Otros nombres para el gen incluyen, sin limitación: CD121A, IL-1RT1, p80, antígeno CD121a, CD121A, IL1R e IL1ra.

5 IP10: Este gen codifica una quimiocina de la subfamilia CXC y ligando para el receptor CXCR3. La unión de esta proteína a CXCR3 resulta en efectos pleiotrópicos, incluida la estimulación de monocitos, la migración de linfocitos naturales y células T, y la modulación de la expresión de moléculas de adhesión. Nombres adicionales del gen incluyen, entre otros: CXCL10, Gamma-IP10, INP10 y quimiocina (motivo C-X-C) ligando 10.

10 I-TAC: Quimiotáctico para las células T activadas por interleucina pero no para las células T no estimuladas, neutrófilos ni monocitos. Induce la liberación de calcio en células T activadas. Se une a CXCR3. Puede cumplir una función importante en enfermedades del SNC, que implican la inclusión de células T. Nombres adicionales del gen incluyen, entre otros: SCYB11, SCYB9B y CXCL11.

15 TNFR1: Receptor para TNFSF2/TNF-alfa y TNFSF1/linfotóxina-alfa monotrimérica. La molécula adaptadora FADD incorpora caspasa-8 al receptor activado. El complejo de señalización inducido por muerte (DISC) resultante realiza la activación proteolítica de caspasa-8, que inicia la subsiguiente cascada de caspasas (cisteína proteasas específicas de aspartato) mediando en la apoptosis. Nombres adicionales del gen incluyen, entre otros: TNFRSF1A, TNFR, p55, p60, antígeno CD 120a y antígeno CD 120a.

20 IL-8: La proteína codificada por este gen es miembro de la familia de quimiocinas CXC. Otros nombres de IL-8 incluyen, sin limitarse a ello: Interleucina 8, K60, CXCL8, SCYB8, GCP-1, TSG-1, MDNCF, b-ENAP, MONAP, factor quimiotáctico de macrófagos alveolares I, NAP-1, péptido activador de neutrófilos derivado de células endoteliales, GCP1, proteína de tipo beta-tromboglobulina, LECT, ligando de quimiocina (motivo C-X-C) 8, LUCT, emoctakin, LYNAP, interleucina 8, NAF, proteína quimiotáctica derivada de carcinoma de células pulmonares gigantes, NAP1, péptido activador de neutrófilos derivado de linfocitos, IL-8, péptido activador de neutrófilos 1, proteína quimiotáctica de granulocitos 1, subfamilia de citocinas inducibles pequeñas B, miembro 8, factor quimiotáctico de neutrófilos derivados de monocitos, gen inducido por el factor de necrosis tumoral 1, péptido activador de neutrófilos derivado de monocitos, emoctakin, factor quimiotáctico de células T, quimiocina de motivo C-X-C 8, 3-10C, proteína activadora de neutrófilos 1, AMCF-1 y proteína 3-10C. Esta quimiocina es uno de los mediadores importantes de la respuesta inflamatoria. Esta quimiocina es segregada por varios tipos de células. Funciona como un quimioatrayente, y es también un potente factor angiogénico. Se cree que este gen desempeña una función en la patogénesis de la bronquiolitis, una enfermedad de las vías respiratorias común causada por infección vírica. Este gen y otros diez miembros de la familia de genes de quimiocina CXC forman un grupo de genes de quimiocina en una región mapeada al cromosoma 4q. (provisto por RefSeq, Jul 2008). La IL-8 es un factor quimiotáctico que atrae a neutrófilos, basófilos y células T, pero no a monocitos. También está implicada en la activación de neutrófilos. La IL-8(6-77) tiene una actividad 5-10 mayor sobre la activación de neutrófilos. La IL-8(5-77) tiene mayor actividad sobre la activación de neutrófilos y la IL-8(7-77) tiene mayor afinidad hacia los receptores CXCR1 y CXCR2 que la IL-8(1-77), respectivamente.

Definiciones

40 “DETERMINANTES” en el contexto de la presente divulgación abarca, sin limitación, polipéptidos, péptidos, proteínas, isoformas de proteínas (p. ej., isoformas de receptores señuelo) y metabolitos. DETERMINANTES también puede incluir proteínas mutadas. “DETERMINANTE” O “DETERMINANTES” abarca uno o más de todos los polipéptidos cuyos niveles están modificadas en sujetos que presentan una infección. Los DETERMINANTES individuales incluyen TRAIL, IL1RA, IP10, Mac-2BP, B2M, BCA-1, CHI3L1, Eotaxina, IL1a, MCP, CD62L, VEGFR2, CHP, CMPK2, CORO1C, EIF2AK2, ISG15, RPL22L1, RTN3, CD112, CD134, CD182, CD231, CD235A, CD335, CD337, CD45, CD49D, CD66A/C/D/E, CD73, CD84, EGFR, GPR162, HLA-A/B/C, ITGAM, NRG1, RAP1B, SELI, SPINT2, SSEA1, moléculas de unión no específica a IgG, IL1, 1- TAC, TNFR1, IFITM3, IFIT3, EIF4B, IFIT1, LOC26010, MBOAT2, MX1, OAS2, RSAD2, ADIPOR1, CD15, CD8A, IFITM1, IL7, CRP, SAA, TREM-1, PCT, IL-8, 45 TREM-1, IL6, ARG1, ARPC2, ATP6V0B, BCA-1, BRI3BP, CCL19-MIP3b, CES1, CORO1A, HERC5, IFI6, IFIT3, KIAA0082, LIPT1, LRDD, MCP-2, PARP9, PTEN, QARS, RAB13, RPL34, SART3, TRIM22, UBE2N, XAF1 y ZBP1 y se denominan colectivamente en este documento, *inter alia*, “proteínas asociadas con una infección” o “polipéptidos asociados con una infección”, “polipéptidos DETERMINANTES”, “DETERMINANTES de polipéptidos”, “proteínas DETERMINANTES” o “DETERMINANTES de proteínas”.

DETERMINANTES también abarca factores no polipeptídicos, no transmitidos por la sangre o marcadores fisiológicos no analitos del estado de salud denominados en este documento, *inter alia*, “DETERMINANTES clínicos”.

55 DETERMINANTES también incluye cualquier índice calculado creado matemáticamente o combinaciones de uno o más de los indicadores anteriores, incluidas tendencias temporales y diferencias. Si están disponible, y a menos que se describa otra cosa, en este documento los DETERMINANTES, que son productos génicos, se identifican en función de la abreviatura con la letra oficial o el símbolo del gen asignado por el Human Genome Organization Naming Committee (HGNC) internacional y que se menciona en la fecha de esta publicación en el sitio web del National Center for Biotechnology Information (NCBI) de EE. UU. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene>), también conocido como Entrez Gene.

Los "DETERMINANTES clínicos" abarcan factores no polipeptídicos no transmitidos por la sangre o marcadores fisiológicos no analitos del estado de salud que incluyen "parámetros clínicos" como se define en este documento, además de "factores de riesgo de laboratorio tradicionales", que también se definen en este documento.

5 Los "factores de riesgo de laboratorio tradicionales" abarcan biomarcadores aislados o derivados de muestras de sujetos y que actualmente se evalúan en el laboratorio clínico y se usan en algoritmos de evaluación de riesgo global tradicionales como recuento absoluto de neutrófilos (abreviado ANC), recuento absoluto de linfocitos (abreviado ALC), recuento de glóbulos blancos (abreviado WBC), % de neutrófilos (definido como la fracción de glóbulos blancos que son neutrófilos y se abrevia Neu (%)), % de linfocitos (definido como la fracción de glóbulos blancos que son linfocitos y se abrevia Linf (%)), % de monocitos (definido como la fracción de glóbulos blancos que son monocitos y se abrevia Mon (%)), sodio (abreviado Na), potasio (abreviado K), bilirrubina (abreviada Bili).

10 "Parámetros clínicos" abarca todas los biomarcadores que no sean muestras ni analitos del estado de salud del sujeto u otras características, como, sin limitación, edad (Edad), etnia (RAZA), género (Sexo), temperatura corporal (abreviada "temperatura"), temperatura corporal máxima desde la aparición de los síntomas (abreviada "temperatura máxima"), tiempo desde la aparición de los síntomas (abreviado "tiempo desde el inicio de los síntomas") o antecedentes familiares (abreviado FamHX).

15 "DETERMINANTES solubles", "DETERMINANTES segregados" y "polipéptidos solubles" son DETERMINANTES de polipéptidos fuera del interior de las células en diferentes fluidos corporales como suero, plasma, orina, CSF, esputo, sudoración, heces, fluido seminal, etc.

20 "DETERMINANTES intracelulares", "proteínas intracelulares" y "polipéptidos intracelulares" son polipéptidos presentes dentro de una célula.

"DETERMINANTES de membranas", "proteínas de membranas" y "determinantes intracelulares" son polipéptidos que están presentes en la superficie o la membrana celular.

Un "perfil de expresión de referencia de infección" es un conjunto de valores asociados con dos o más DETERMINANTES resultantes de la evaluación de una muestra biológica (o población o conjunto de muestras).

25 Un "sujeto con enfermedad no infecciosa" es uno cuya enfermedad no es causada por un agente de enfermedad infeccioso (p. ej., bacteria o virus). En el estudio presentado en este documento, esto incluye a pacientes con infarto de miocardio agudo, lesión física, ataque epiléptico, etc.

Una "infección aguda" se caracteriza por un rápido inicio de la enfermedad, un periodo relativamente breve de los síntomas, y la resolución en días.

30 Una "infección crónica" es una infección que se desarrolla lentamente y que dura mucho tiempo. Los virus que pueden causar una infección crónica incluyen Hepatitis C y VIH. Una diferencia entre la infección crónica y la infección aguda es que durante la infección aguda el sistema inmune a menudo produce anticuerpos IgM+ contra el agente infeccioso, mientras que la fase crónica de la infección es usualmente característica de anticuerpos IgM-/IgG+. Además, las infecciones agudas causan procesos necróticos mediados por el sistema inmune mientras que las infecciones crónicas a menudo causan procesos fibróticos causados por inflamación y cicatrización (p. ej., Hepatitis C en el hígado). Por lo tanto, las infecciones agudas y crónicas pueden producir diferentes mecanismos inmunológicos subyacentes.

Por tipo de infección se entiende que se incluyen infecciones bacterianas, infecciones mixtas, infecciones víricas, ninguna infección, enfermedades infecciosas o no infecciosas.

40 Por "confirmar" una infección se entiende que el sujeto tiene ese tipo de infección.

Por "descartar" una infección se entiende que el sujeto no tiene ese tipo de infección.

"Flora natural" o "colonizadores" se refieren a microorganismos, como bacterias o virus, que pueden estar presentes en sujetos sanos asintomáticos y en sujetos enfermos.

45 Un tratamiento "antivírico" incluye la administración de un compuesto, fármaco, esquema o una acción que cuando se lleva a cabo en un sujeto con una infección vírica puede contribuir a la recuperación de la infección del sujeto o a un alivio de los síntomas. Los ejemplos de tratamientos antivíricos incluyen, entre otros, la administración de los siguientes fármacos: oseltamivir, antiviricos de ARNi, monoclonal anticuerpo respigam, zanamivir y agentes bloqueantes de neuriminidasa.

50 "TP" es verdadero positivo, significa el resultado positivo de una prueba que refleja de manera precisa la actividad ensayada. Por ejemplo, en el contexto de la presente divulgación, un TP clasifica verdaderamente, por ejemplo, de manera no taxativa, una infección bacteriana positiva como tal.

“TN” es verdadero negativo, significa el resultado negativo de una prueba que refleja de manera precisa la actividad ensayada. Por ejemplo, en el contexto de la presente divulgación, un TN clasifica verdaderamente, por ejemplo, de manera no taxativa, una infección vírica como tal.

5 “FN” es falso negativo, significa un resultado que parece negativo pero que no puede revelar una situación. Por ejemplo, en el contexto de la presente divulgación, un FN clasifica falsamente, por ejemplo de manera no taxativa, una infección bacteriana como una infección vírica.

“FP” es falso positivo, significa que el resultado de la prueba es erróneamente clasificado en una categoría positiva. Por ejemplo, en el contexto de la presente divulgación, un FP clasifica falsamente, por ejemplo de manera no taxativa, una infección vírica como una infección bacteriana

10 La “sensibilidad” se calcula por $TP/(TP+FN)$ o la fracción positiva verdadera de los sujetos con enfermedad.

La “especificidad” se calcula por $TN/(TN+FP)$ o la fracción negativa verdadera de los sujetos sin enfermedad o normales.

La “precisión total” se calcula por $(TN + TP) / (TN + FP + TP + FN)$.

15 El “valor predictivo positivo” o “PPV” se calcula por $TP/(TP+FP)$ o la fracción positiva verdadera de todos los resultados positivos de la prueba. Impacta de manera inherente por la prevalencia de la enfermedad y la probabilidad pre-ensayo de la población que se pretende ensayar.

20 El “valor predictivo negativo” o “NPV” se calcula por $TN / (TN + FN)$ o la fracción negativa verdadera de todos los resultados de la prueba. También impacta inherentemente por la prevalencia de la enfermedad y la probabilidad pre-ensayo de la población que se pretende ensayar. Véase, p. ej., O’Marcaigh AS, Jacobson RM, “Estimating The Predictive Value Of A Diagnostic Test, How To Prevent Misleading Or Confusing Results,” Clin. Ped. 1993, 32(8): 485-491, que analiza específicamente la sensibilidad y los valores predictivos positivos y negativos, p. ej., una prueba diagnóstica clínica.

25 El “MCC” (coeficiente de correlación de Mathwes) se calcula de la siguiente manera: $MCC = (TP * TN - FP * FN) / \{(TP + FN) * (TP + FP) * (TN + FP) * (TN + FN)\}^{0,5}$ en donde TP, FP, TN, FN son verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos, respectivamente. Obsérvese que los valores de MCC oscilan entre -1 y +1, indicando una clasificación completamente errónea y perfecta, respectivamente. Un MCC de 0 indica clasificación aleatoria. Se ha demostrado que el MCC es útil para combinar sensibilidad y especificidad en un solo indicador (Baldi, Brunak et al. 2000). Es también útil para medir y optimizar la precisión de la clasificación en casos de tamaños de clase no equilibrados (Baldi, Brunak et al. 2000).

30 A menudo, para planteamientos de estados de enfermedad binarios que usan una medición de prueba diagnóstica continua, la sensibilidad y especificidad se resumen con la curva Característica Operativa del Receptor (ROC) de acuerdo con Pepe et al, “Limitations of the Odds Ratio in Gauging the Performance of a Diagnostic, Prognostic, or Screening Marker,” *Am. J. Epidemiol* 2004, 159 (9): 882-890, y con el Área Debajo de la Curva (AUC) o estadística c, un indicador que permite la representación de la sensibilidad y especificidad de una prueba, ensayo o método en los valores de corte de todo intervalo de la prueba (o ensayo) con tan solo un valor. Véanse también, p. ej., Shultz, “Clinical Interpretation Of Laboratory Procedures,” capítulo 14 en Teitz, *Fundamentals of Clinical Chemistry*, Burtis y Ashwood (eds.), 4^{ta} edición 1996, W.B. Saunders Company, páginas 192- 199; y Zweig et al., “ROC Curve Analysis: An Example Showing The Relationships Among Serum Lipid And Apolipoprotein Concentrations In Identifying Subjects With Coronary Artery Disease,” *Clin. Chem.*, 1992, 38(8): 1425-1428. Un planteamiento alternativo que usa funciones de probabilidades, coeficiente de posibilidades, teoría de la información, valores predictivos, calibración (incluido bondad de ajuste) y mediciones de reclasificación se resume de acuerdo con Cook, “Use and Misuse of the Receiver Operating Characteristic Curve in Risk Prediction,” *Circulation* 2007, 115: 928- 935.

45 “Precisión” hace referencia al grado de conformidad de una cantidad medida o calculada (un valor indicado por la prueba) con su valor real (o verdadero). La precisión clínica se refiere a la proporción de resultados verdaderos (verdaderos positivos (TP) o verdaderos negativos (TN) frente a resultados clasificados erróneamente (falsos positivos (FP) o falsos negativos (FN)) y se puede determinar como sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos (PPV) o valores predictivos negativos (NPV), coeficiente de correlación Matheus (MCC) o como probabilidad, cociente de posibilidades, curva de Característica Operativa del Receptor (ROC), Área debajo de la Curva (AUC) entre otras mediciones.

50 Una “fórmula,” “algoritmo” o “modelo” es cualquier ecuación matemática, proceso algorítmico, analítico o programado, o técnica estadística que toma uno o más valores de entrada continuos o categóricos (en este documento “parámetros”) y calcula un valor de salida, algunas veces denominado “índice” o “valor índice”. Los ejemplos no limitativos de “fórmulas” incluyen sumas, cocientes y operadores de regresión, como coeficientes o exponentes, transformaciones de valores de biomarcadores y normalizaciones (incluidos, sin limitación, aquellos esquemas de normalización basados en DETERMINANTES clínicos, como género, edad o etnia), normas y lineamientos, modelos de clasificación estadística y redes neurales capacitadas sobre poblaciones históricas. Son de uso particular en la combinación de DETERMINANTES las ecuaciones lineales y no lineales y los análisis de clasificación estadística para determinar la relación entre los niveles de DETERMINANTES detectados en una

muestra de sujetos y la probabilidad del sujeto de tener una infección o un determinado tipo de infección. En la construcción de paneles y combinación, son de particular interés los algoritmos de clasificación estadística estructurales y sintácticos, y los métodos de construcción de índice, que utilizan funciones de reconocimiento de patrones, incluidas técnicas establecidas tales como correlación cruzada, Análisis de Componentes Principales (PCA), rotación de factores, Regresión Logística (LogReg), Análisis Discriminantes Lineales (LDA), Análisis Discriminante Lineal Eigengene (ELDA), Máquinas de Vectores de Soporte (SVM), Bosques Aleatorios (RF), Árbol de Particionamiento Recursivo (RPART), además de otras técnicas de clasificación de árboles de decisión relacionadas, Centroides Contraídos (SC), StepAIC, potenciación del vecino más próximo Kth, Árboles de Decisión, Redes Neuronales, Redes Bayesianas y Modelos Ocultos de Markov, entre otros. Se pueden usar otras técnicas en la supervivencia y el tiempo hasta el análisis de riesgo de eventos, como los modelos de Cox, Weibull, Kaplan-Meier y Greenwood conocidos por el experto en la técnica. Muchas de estas técnicas son útiles o bien combinadas con una técnica de selección de DETERMINANTES, como selección directa, selección inversa o selección gradual, enumeración completa de todos los paneles potenciales de un determinado tamaño, algoritmos de genética, o pueden por sí mismas incluir metodologías de selección de biomarcadores en su propia técnica. Se pueden combinar con criterios de información como el Criterio de Información de Akaike (AIC) o el Criterio de Información de Bayes (BIC), con el fin de cuantificar la relación entre los biomarcadores adicionales y la mejora del modelo, y de ayudar a minimizar el sobreajuste. Los modelos predictivos resultantes pueden validarse en otros estudios, o validarse en forma cruzada en el estudio en el que fueron preparados, usando técnicas tales como Bootstrap, validación cruzada dejando uno afuera (LOO) y 10 veces afuera (CV de 10 veces afuera). En varias etapas, las tasas de descubrimiento falsas se pueden estimar por permutación de valores según técnicas conocidas en el campo. Una "función de utilidad de salud económica" es una fórmula derivada de una combinación de la probabilidad esperada de un rango de resultados clínicos en una población de pacientes aplicable idealizada, tanto antes como después de la introducción de una intervención diagnóstica o terapéutica en el estándar de cuidado. Abarca estimaciones de características de precisión, efectividad y desempeño de dicha intervención, y una medición de coste y/o valor (una utilidad) asociada con cada resultado, que puede derivar de costes de atención de sistemas de salud reales (servicios, insumos, dispositivos y fármacos, etc.) y/o como un valor aceptable estimado por año de vida ajustado por calidad (QALY) que desemboca en cada resultado. La suma, de todos los resultados pronosticados, del producto del tamaño de la población pronosticada para un resultado multiplicada por la respectiva utilidad esperada del resultado es la utilidad económica de salud total de un estándar de cuidado determinado. La diferencia entre (i) la utilidad económica de salud total calculada para el estándar de cuidado con la intervención frente a (ii) la utilidad económica de salud total para el estándar de cuidado sin la intervención resulta en una medición general del coste o valor económico de salud de la intervención. Esto a su vez puede dividirse entre todo el grupo de pacientes que se esté analizando (o solamente entre el grupo de la intervención) para arribar a un coste por unidad de intervención y orientar decisiones tales como posicionamiento de mercado, precios y presunciones de aceptación del sistema de salud. Dichas funciones de la utilidad económica de la salud se usan comúnmente para comparar la rentabilidad de la intervención, pero también se pueden transformar para estimar el valor aceptable por QALY que el sistema de atención sanitaria está dispuesto a pagar, o las características del desempeño clínico aceptables y rentables requeridas de una nueva intervención.

Para intervenciones diagnósticas (o pronósticas) de la divulgación, dado que cada resultado (que en una prueba diagnóstica clasifica como enfermedad puede ser un TP, FP, TN o FN) representa un coste diferente, una función de utilidad económica de salud puede preferiblemente favorecer la sensibilidad frente a la especificidad, o PPV frente a NPV en base a la situación clínica y a los costes y el valor del resultado individual, y por lo tanto provee otra medición del desempeño y valor económico de salud que pueden ser diferentes de las mediciones de desempeño analíticas clínicas o más directas. Estas mediciones distintas y los intercambios relativos en general suelen convergir solamente en el caso de una prueba perfecta, con tasa de error cero (a.k.a., cero clasificaciones erróneas de los resultados del sujeto pronosticadas o FP y FN), en donde todas las mediciones de desempeño favorecen frente a la imperfección pero en distintos grados.

"Medir" o "medición" o alternativamente "detectar" o "detección" significa evaluar la presencia, ausencia, cantidad o número (que puede ser una cantidad eficaz) o bien de una sustancia determinada dentro de una muestra clínica o derivada de un sujeto, incluida la derivación de niveles de concentración cualitativos o cuantitativos de dichas sustancias, o de lo contrario evaluar los valores o la categorización de los parámetros clínicos no analitos del sujeto o los DETERMINANTES clínicos.

"Precisión analítica" se refiere a la capacidad de reproducir y predecir del proceso de medición propiamente dicho, y se puede resumir en cada medición como coeficientes de variación (CV), correlación Pearson y pruebas de concordancia y calibración de las mismas muestras o controles con diferentes tiempos, usuarios, equipos y/o reactivos. Estas y otras consideraciones para evaluar nuevos biomarcadores se resumen también en Vasan, 2006.

"Desempeño" es un término que se refiere a la utilidad y calidad totales de una prueba diagnóstica o de pronóstico, incluidos, entre otros, la precisión clínica y analítica, otras características analíticas y de procesos, como las características de uso (p. ej., estabilidad, facilidad de uso), valor económico de salud y costes relativos de los componentes de la prueba. Cualquiera de estos factores puede ser el origen del desempeño superior y por lo tanto la utilidad de la prueba. y se pueden medir con "indicadores de desempeño" como AUC y MCC, tiempo hasta el resultado, semivida, etc. según sea relevante.

Una "muestra" en el contexto de la presente divulgación es una muestra biológica aislada de un sujeto y puede incluir, a modo de ejemplo y no de limitación, sangre completa, suero, plasma, saliva, mucosidad, aliento, orina, CSF, esputo, sudoración, heces, cabello, fluido seminal, biopsia, rinorrea, biopsia de tejido, muestra citológica, plaquetas, reticulocitos, leucocitos, células epiteliales o células de sangre completa.

5 Por "estadísticamente significativo", se entiende que la alteración es mayor que lo que se podría esperar que suceda solo por azar (lo que podría ser un "falso positivo"). La significación estadística se puede determinar con cualquier método conocido en la técnica. Las mediciones comúnmente utilizadas de significación incluyen el valor p, que presenta la probabilidad de obtener un resultado por lo menos tan extremo como un punto de datos determinado, suponiendo que el punto de datos fuese el resultado del azar solo. Un resultado a menudo se considera altamente significativo con un valor p de 0,05 o menos.

10 Un "sujeto" en el contexto de la presente divulgación es preferiblemente un ser humano. Un sujeto puede ser un hombre o una mujer. Un sujeto puede ser alguien que haya sido previamente diagnosticado o identificado por tener una infección, y opcionalmente que ya se haya sometido o se esté sometiendo a una intervención terapéutica para la infección. Alternativamente, un sujeto puede ser también alguien que no haya sido previamente diagnosticado con una infección. Por ejemplo, un sujeto puede ser alguien que exhiba uno o más factores de riesgo de padecer una infección.

15 En el contexto de la presente divulgación, se pueden utilizar las siguientes abreviaturas: antibióticos (Abx), evento adverso (AE), unidades arbitrarias (A.U.), recuento de sangre completa (CBC), cuaderno de recogida de datos (CRF), radiografía de tórax (CXR), Cuaderno electrónico de recogida de datos (eCRF), Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), Buenas Prácticas Clínicas (GCP), gastrointestinal (GI), gastroenteritis (GE), conferencia internacional sobre armonización (ICH), enfermedad infecciosa (ID), diagnóstico *in vitro* (IVD), infección de las vías respiratorias inferiores (LRTI), infarto de miocardio (MI), reacción en cadena de la polimerasa (PCR), administración oral (P.O), administración rectal (P.R), estándar de cuidado (SoC), procedimiento operativo estándar (SOP), infección urinaria (UTI), infección de las vías respiratorias superiores (URTI).

Métodos y usos de la divulgación

25 Los métodos descritos en este documento se usan para identificar a sujetos con una infección o un tipo de infección específico. Por tipo de infección se entiende que se incluyen infecciones bacterianas, infecciones víricas, infecciones mixtas, ninguna infección (es decir, enfermedad no infecciosa) Más concretamente, algunos métodos de la divulgación se usan para distinguir a sujetos que padecen una infección bacteriana, una infección vírica, una infección mixta (es decir, co-infección bacteriana y vírica), pacientes con una enfermedad no infecciosa e individuos sanos. Algunos métodos de la presente divulgación se pueden utilizar también para supervisar o seleccionar esquemas de tratamiento para un sujeto que experimenta una infección, y para seleccionar a sujetos que no han sido previamente diagnosticados con una infección, como sujetos que exhiben factores de riesgo de desarrollar una infección. Algunos métodos de la presente divulgación se usan para identificar y/o diagnosticar a sujetos que son asintomáticos para una infección. "Asintomático" significa que no exhiben los signos y síntomas tradicionales.

30 La expresión "bacterias grampositivas" se refiere a bacterias teñidas con azul oscuro por tinción Gram. Los organismos grampositivos son capaces de retener la mancha violeta cristalina debido a la gran cantidad de peptidoglucano en la pared celular.

La expresión "bacterias gramnegativas" se refiere a bacterias que no retienen el tinte violeta cristalino en el protocolo de tinción Gram.

35 La expresión "bacterias atípicas" son bacterias que no se clasifican dentro de grupos "Gram" clásicos. Por lo general, aunque no siempre, son patógenos bacterianos intracelulares. Incluyen, entre otros, Mycoplasmas spp., Legionella spp. Rickettsiae spp. y Chlamydiae spp.

Tal como se emplea en este documento, infección tiene como fin incluir cualquier agente infeccioso de origen vírico o bacteriano. La infección bacteriana puede ser el resultado de bacterias grampositivas, gramnegativas o atípicas.

40 Un sujeto que tiene una infección se identifica midiendo las cantidades (incluida la presencia o ausencia) de un número eficaz (que puede ser uno o más) DETERMINANTES en una muestra derivada de sujetos. Se determina una alteración clínicamente significativa en el nivel del DETERMINANTE. Alternativamente, las cantidades se comparan con un valor de referencia. Luego se identifican las alteraciones en las cantidades y patrones de DETERMINANTES de expresión de la muestra del sujeto comparadas con el valor de referencia. En diversos aspectos, se miden dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más DETERMINANTES. Por ejemplo, la combinación de DETERMINANTES se puede seleccionar de acuerdo con cualquiera de los modelos enumerados en las Tablas 2-3.

45 En algunos aspectos, la combinación de DETERMINANTES comprende las mediciones de uno o más polipéptidos seleccionados del grupo que consiste en TRAIL, IL1RA, IP10, Mac-2BP, B2M, BCA-1, CHI3L1, Eotaxina, IL1a, MCP, CD62L, VEGFR2, CHP, CMPK2, CORO1C, EIF2AK2, ISG15, RPL22L1, RTN3, CD112, CD134, CD182, CD231, CD235A, CD335, CD337, CD45, CD49D, CD66A/C/D/E, CD73, CD84, EGFR, GPR162, HLA-A/B/C, ITGAM, NRG1, RAP1B, SELI, SPINT2, SSEA1, moléculas de unión no específica a IgG, IL1, 1-TAC y TNFR1.

En algunos aspectos, la combinación de DETERMINANTES comprende mediciones de uno o más polipéptidos solubles seleccionados del grupo que consiste en B2M, BCA-1, CHI3L1, Eotaxina, IL1a, IL1RA, IP10, MCP, Mac-2BP, TRAIL, CD62L y VEGFR2.

5 En algunos aspectos, la combinación de DETERMINANTES comprende mediciones de uno o más polipéptidos intracelulares seleccionados del grupo que consiste en CHP, CMPK2, CORO1C, EIF2AK2, ISG15, RPL22L1 y RTN3.

En algunos aspectos, la combinación de DETERMINANTES comprende mediciones de uno o más polipéptidos de membrana que consisten en TRAIL, CD112, CD 134, CD182, CD231, CD235A, CD335, CD337, CD45, CD49D, CD66A/C/D/E, CD73, CD84, EGFR, GPR162, HLA-A/B/C, ITGAM, NRG1, RAP1B, SELI, SPINT2 y SSEA1.

10 En algunos aspectos, las mediciones de polipéptidos comprenden además mediciones de uno o más polipéptidos seleccionados del grupo que consiste en EIF4B, IFIT1, IFIT3, LOC26010, MBOAT2, MX1, OAS2, RSAD2, ADIPOR1, CD15, CD8A, IFITM1, IFITM3, IL7R, CRP, SAA, sTREM, PCT, IL-8 e IL6.

En algunos aspectos, las mediciones de polipéptidos comprenden además mediciones de uno o más DETERMINANTES clínicos seleccionados del grupo que consiste en ANC, ALC, Neu (%), Linf (%), Mono (%), temperatura máxima, tiempo desde el inicio de los síntomas, edad, creatinina (Cr), potasio (K), pulso y urea.

15 En algunos aspectos, las mediciones de DETERMINANTES de polipéptidos o clínicos comprenden además mediciones de uno o más DETERMINANTES de polipéptidos o clínicos seleccionados del grupo que consiste en ARG1, ARPC2, ATP6V0B, BILI (Bilirrubina), BRI3BP, CCL19-MIP3B, CES1, CORO1A, EOS (%), HERC5, IFI6, IFIT3, KIAA0082, LIPT1, LRDD, MCP-2, NA (sodio), PARP9, PTEN, QARS, RAB13, RPL34, SART3, TRIM22, UBE2N, WBC (recuento de sangre completa), XAFI y ZBP1.

20 En diversos aspectos, el método distingue a un sujeto con una infección vírica de un sujeto con una enfermedad no infecciosa o de un sujeto sano; un sujeto con una infección bacteriana de un sujeto con una enfermedad no infecciosa o un sujeto; un sujeto con una enfermedad infecciosa de un sujeto con una enfermedad no infecciosa o un sujeto sano; un sujeto con una infección bacteriana de un sujeto con una infección vírica; un sujeto con una infección mixta de un sujeto con una infección vírica; un sujeto con una infección mixta de un sujeto con una infección bacteriana o mixta de un sujeto con una infección vírica.

25 Por ejemplo, la descripción da a conocer un método para identificar el tipo de infección en un sujeto, midiendo los niveles de un primer DETERMINANTE seleccionado del grupo que consiste en TRAIL, IL1RA, IP 10, Mac-2BP, B2M, BCA-1, CHI3L1, Eotaxina, IL1a, MCP, CD62L, VEGFR2, CHP, CMPK2, CORO1C, EIF2AK2, ISG15, RPL22L1, RTN3, CD112, CD134, CD182, CD231, CD235A, CD335, CD337, CD45, CD49D, CD66A/C/D/E, CD73, CD84, EGFR, GPR162, HLA-A/B/C, ITGAM, NRG1, RAP1B, SELI, SPINT2, SSEA1, moléculas de unión no específica a IgG, IL1, 1-TAC y TNFR1 en una muestra del sujeto; y midiendo los niveles de un segundo DETERMINANTE. El segundo DETERMINANTE se selecciona entre TRAIL, IL1RA, IP10, Mac-2BP, B2M, BCA-1, CHI3L1, Eotaxina, IL1a, MCP, CD62L, VEGFR2, CHP, CMPK2, CORO1C, EIF2AK2, ISG15, RPL22L1, RTN3, CD112, CD134, CD182, CD231, CD235A, CD335, CD337, CD45, CD49D, CD66A/C/D/E, CD73, CD84, EGFR, GPR162, HLA-A/B/C, ITGAM, NRG1, RAP1B, SELI, SPINT2, SSEA1, moléculas de unión no específica a IgG, IL1, 1-TAC y TNFR1; IFITM3, IFIT3, EIF4B, IFIT1, LOC26010, MBOAT2, MX1, OAS2, RSAD2, ADIPOR1, CD15, CD8A, IFITM1 e IL7; CRP, SAA, TREM-1, PCT, IL-8, TREM-1 e IL6; edad, recuento absoluto de neutrófilos (ANC), recuento absoluto de linfocitos (ALC), % de neutrófilos (Neu(%)), % de linfocitos (Linf (%)), % de monocitos (Mono (%)), temperatura máxima, tiempo desde el inicio de los síntomas, creatinina (Cr), potasio (K), pulso y urea. Los niveles de los primeros y segundos DETERMINANTES se comparan con un valor de referencia, identificando de este modo el tipo de infección en el sujeto, en donde el segundo DETERMINANTE aumenta la precisión de la identificación del tipo de infección frente a la medición del primer DETERMINANTE solo. Opcionalmente, se miden uno o más DETERMINANTES adicionales seleccionados entre TRAIL, IL1RA, IP10, Mac-2BP, B2M, BCA-1, CHI3L1, Eotaxina, IL1a, MCP, CD62L, VEGFR2, CHP, CMPK2, CORO1C, EIF2AK2, ISG15, RPL22L1, RTN3, CD112, CD134, CD182, CD231, CD235A, CD335, CD337, CD45, CD49D, CD66A/C/D/E, CD73, CD84, EGFR, GPR162, HLA-A/B/C, ITGAM, NRG1, RAP1B, SELI, SPINT2, SSEA1, moléculas de unión no específica a IgG, IL1, 1-TAC y TNFR1; IFITM3, IFIT3, EIF4B, IFIT1, LOC26010, MBOAT2, MX1, OAS2, RSAD2, ADIPOR1, CD15, CD8A, IFITM1 e IL7; CRP, SAA, TREM-1, PCT, IL-8, TREM-1 e IL6; edad, recuento absoluto de neutrófilos (ANC), recuento absoluto de linfocitos (ALC), % neutrófilos (Neu(%)), % linfocitos (Linf (%)), % monocitos (Mono (%)), temperatura máxima, tiempo desde el inicio de los síntomas, creatinina (Cr), potasio (K), pulso y urea. La medición de los DETERMINANTES adicionales aumenta la precisión de la identificación del tipo de infección frente a la medición de los primeros y segundos DETERMINANTES.

En aspectos preferidos, se miden los siguientes DETERMINANTES:

55 Se miden B2M y un segundo DETERMINANTE seleccionado del grupo que consiste en BCA-1, CHI3L1, Eotaxina, IL1a, IP10, MCP, Mac-2BP, TRAIL, sCD62L, VEGFR2, CRP, SAA, TREM-1, PCT, IL-8, IL6, ANC, ALC, Neu (%), Linf (%), Mono (%), temperatura máxima, tiempo desde el inicio de los síntomas, edad, creatinina (Cr), potasio (K), pulso y urea;

Se miden BCA-1 y un segundo DETERMINANTE seleccionado del grupo que consiste en, CHI3L1, Eotaxina, IL1a, IP10, MCP, Mac-2BP, TRAIL, CD62L, VEGFR2, CRP, SAA, TREM-1, PCT, IL-8, IL6, ANC, ALC, Neu (%), Linf (%), Mono (%), temperatura máxima, tiempo desde el inicio de los síntomas, edad, creatinina (Cr), potasio (K), pulso y urea;

- Se miden CHI3L1 y un segundo DETERMINANTE seleccionado del grupo que consiste en Eotaxina, IL1a, IP 10, MCP, Mac-2BP, TRAIL, CD62L, VEGFR2, CRP, SAA, TREM-1, PCT, IL-8, IL6, ANC, ALC, Neu (%), Linf (%), Mono (%), temperatura máxima, tiempo desde el inicio de los síntomas, edad, creatinina (Cr), potasio (K), pulso y urea;
- 5 Se mide eotaxina y un segundo DETERMINANTE seleccionado del grupo que consiste en IL1a, IP10, MCP, Mac-2BP, TRAIL, CD62L, VEGFR2, CRP, SAA, TREM-1, PCT, IL-8, IL6, ANC, ALC, Neu (%), Linf (%), Mono (%), temperatura máxima, tiempo desde el inicio de los síntomas, edad, creatinina (Cr), potasio (K), pulso y urea;
- Se miden IL1a y un segundo DETERMINANTE seleccionado del grupo que consiste en IP10, MCP, Mac-2BP, TRAIL, CD62L, VEGFR2, CRP, SAA, TREM-1, PCT, IL-8, IL6, ANC, ALC, Neu (%), Linf (%), Mono (%), temperatura máxima, tiempo desde el inicio de los síntomas, edad, creatinina (Cr), potasio (K), pulso y urea;
- 10 Se miden IP10 y un segundo DETERMINANTE seleccionado del grupo que consiste en MCP, Mac-2BP, TRAIL, CD62L, VEGFR2, CRP, SAA, TREM-1, PCT, IL-8, IL6, ANC, ALC, Neu (%), Linf (%), Mono (%), temperatura máxima, tiempo desde el inicio de los síntomas, edad, creatinina (Cr), potasio (K), pulso y urea;
- Se miden MCP y un segundo DETERMINANTE seleccionado del grupo que consiste en Mac-2BP, TRAIL, CD62L, VEGFR2, CRP, SAA, TREM-1, PCT, IL-8, IL6, ANC, ALC, Neu (%), Linf (%), Mono (%), temperatura máxima, tiempo desde el inicio de los síntomas, edad, creatinina (Cr), potasio (K), pulso y urea;
- 15 Se miden Mac-2BP y un segundo DETERMINANTE seleccionado del grupo que consiste en TRAIL, CD62L, VEGFR2, CRP, SAA, TREM-1, PCT, IL-8, IL6, ANC, ALC, Neu (%), Linf (%), Mono (%), temperatura máxima, tiempo desde el inicio de los síntomas, edad, creatinina (Cr), potasio (K), pulso y urea;
- Se miden TRAIL y un segundo DETERMINANTE seleccionado del grupo que consiste en CD62L, VEGFR2, CRP, TREM-1, PCT, IL-8, IL6, ANC, ALC, Neu (%), Linf (%), Mono (%), temperatura máxima, tiempo desde el inicio de los síntomas, edad, creatinina (Cr), potasio (K), pulso y urea;
- 20 Se miden CD62L y un segundo DETERMINANTE seleccionado del grupo que consiste en VEGFR2, CRP, SAA, TREM-1, PCT, IL-8, IL6, ANC, ALC, Neu (%), Linf (%), Mono (%), temperatura máxima, tiempo desde el inicio de los síntomas, edad, creatinina (Cr), potasio (K), pulso y urea;
- 25 Se miden VEGFR2 y un segundo DETERMINANTE seleccionado del grupo que consiste en CRP, SAA, TREM-1, PCT, IL-8, IL6, ANC, ALC, Neu (%), Linf (%), Mono (%), temperatura máxima, tiempo desde el inicio de los síntomas, edad, creatinina (Cr), potasio (K), pulso y urea; o
- Se miden TREM-1 y un segundo DETERMINANTE seleccionado del grupo que consiste en CRP, PCT, IL-8, IL6, ANC, ALC, Neu (%), Linf (%), Mono (%), temperatura máxima, tiempo desde el inicio de los síntomas, edad, creatinina (Cr), potasio (K), pulso y urea.
- 30 En un aspecto, el método distingue a un sujeto con una infección bacteriana de un sujeto con una infección vírica, midiendo uno o más DETERMINANTES seleccionados entre B2M, BCA-1, CHI3L1, Eotaxina, IL1RA, IP10, MCP, Mac-2BP, TRAIL, CD62L y VEGFR2 y uno o más DETERMINANTES seleccionados del grupo que consiste en CRP, TREM-1, SAA, PCT, IL-8, IL6, ANC, ALC, Neu (%), Linf (%), Mono (%), temperatura máxima, tiempo desde el inicio de los síntomas, edad, creatinina (Cr), potasio (K), pulso y urea. Por ejemplo, se miden CRP y TRAIL; CRP y TRAIL, y SAA; CRP y TRAIL, y Mac-2BP; CRP y TRAIL, y PCT; CRP y TRAIL, y SAA y Mac-2BP; PCT y TRAIL; o SAA y TRAIL. En otro aspecto, el método distingue entre un sujeto con una infección mixta y un sujeto con una infección vírica, midiendo uno o más DETERMINANTES seleccionados entre TRAIL, IP10, IL1RA, CHI3L1, CMPK2 y MCP-2 y opcionalmente uno o más DETERMINANTES seleccionados del grupo que consiste en CRP, SAA, ANC, ATP6V0B, CES1, CORO1A, HERC5, IFITM1, LIPT1, LOC26010, LRDD, Linf (%), MCP-2, MX1, Neu (%), OAS2, PARP9, RSAD2, SART3, WBC, PCT, IL-8, IL6 y TREM-1.
- 35 En otro aspecto, el método distingue entre un sujeto con infección bacteriana o mixta y un sujeto con infección vírica, midiendo uno o más DETERMINANTES seleccionados entre TRAIL, IL1RA, IP10, ARG1, CD337, CD73, CD84, CHI3L1, CHP, CMPK2, CORO1C, EIF2AK2, Eotaxina, GPR162, HLA-A/B/C, ISG15, ITGAM, Mac-2BP, NRG1, RAP1B, RPL22L1, SSEA1, RSAD2, RTN3, SELI, VEGFR2, CD62L y VEGFR2 y opcionalmente uno o más determinantes seleccionados del grupo que consiste en CRP, SAA, PCT, IL6, IL8, ADIPOR1, ANC, edad, B2M, Bili total, CD15, Cr, EIF4B, IFIT1, IFIT3, IFITM1, IL7R, K (potasio), KIAA0082, LOC26010, Linf (%), MBOAT2, MCP-2, MX1, Na, Neu (%), OAS2, PARP9, PTEN, pulso, urea, WBC, ZBP1, mlgG1 y TREM-1.
- 40 En otro aspecto, el método distingue entre un sujeto con una enfermedad infecciosa y un sujeto con una enfermedad no infecciosa o un sujeto sano, midiendo uno o más DETERMINANTES seleccionados entre IP10, IL1RA, TRAIL, BCA-1, CCL19-MIP3b, CES1 y CMPK2. Opcionalmente, se miden uno o más DETERMINANTES seleccionados entre CRP, SAA, PCT, IL6, IL8, ARPC2, ATP6V0B, Cr, Eos (%), HERC5, IFI6, IFIT3, KIAA0082, LIPT1, LOC26010, LRDD, MBOAT2, MX1, temperatura máxima, OAS2, PARP9, pulso, QARS, RAB13, RPL34, RSAD2, SART3, RIM22, UBE2N, XAF1, IL11, 1-TAC y TNFR1.
- 50

En aspectos específicos, la descripción incluye determinar si un sujeto no tiene una infección bacteriana (es decir, descartar una infección bacteriana). Una infección bacteriana se descarta si la concentración de polipéptido de TRAIL determinada es mayor que un primer valor umbral predeterminado. Opcionalmente, el método incluye además determinar si un sujeto tiene una infección vírica (es decir, confirmar una infección vírica). Una infección vírica se confirma si la concentración de polipéptido de TRAIL es mayor que un segundo valor umbral predeterminado.

En otro aspecto específico, la descripción incluye determinar si un sujeto no tiene una infección vírica (es decir, descartar una infección vírica). Una infección vírica se descarta si la concentración de polipéptido de TRAIL determinada es inferior a un primer valor umbral predeterminado. Opcionalmente, el método incluye además determinar si un sujeto tiene una infección bacteriana (es decir, confirmar una infección bacteriana). Una infección bacteriana se confirma si la concentración de polipéptido de TRAIL es inferior a un segundo valor umbral predeterminado.

En otros aspectos, la descripción incluye un método para distinguir entre una infección bacteriana y una infección vírica en un sujeto, midiendo la concentración de polipéptido de TRAIL y CRP en una muestra derivada del sujeto, aplicando una función matemática predeterminada en las concentraciones de TRAIL y CRP para computar una puntuación y comparar la puntuación con un valor de referencia predeterminado. Opcionalmente, se mide uno o más de SAA, PCT, B2M Mac-2BP, IL1RA o IP10.

En otros aspectos, la divulgación proporciona un método para distinguir entre una infección bacteriana o mixta, y una infección vírica en un sujeto midiendo la concentración de polipéptido de TRAIL y CRP en una muestra derivada de un sujeto, aplicando una función matemática predeterminada en las concentraciones de TRAIL y CRP para computar una puntuación y comparar la puntuación a un valor de referencia predeterminado. Opcionalmente, se miden uno o más de SAA, PCT, B2M Mac-2BP, IL1RA o IP10.

Por ejemplo, para distinguir entre una infección bacteriana y una infección vírica o una infección bacteriana o mixta, y una infección vírica, se miden TRAIL, CRP y SAA; TRAIL, CRP y IP10; se miden TRAIL, CRP y PCT; se miden TRAIL, CRP y IL1RA; se miden TRAIL, CRP y B2M; se miden TRAIL, CRP y Mac-2BP; se miden TRAIL, CRP, SAA y PCT; se miden TRAIL, CRP, Mac-2BP y SAA; se miden TRAIL, CRP, SAA y IP10; se miden TRAIL, CRP, SAA y IL1RA; se miden TRAIL, CRP, SAA, PCT y IP10; TRAIL, CRP, SAA, PCT e IL1RA; se miden o TRAIL, CRP, SAA, IP10 e IL1RA.

Un valor de referencia puede ser relativo a un número o valor derivado de estudios de población, incluidos entre otros sujetos que presentan la misma infección, sujetos en el mismo rango de edad o similar, sujetos del mismo grupo étnico o similar, o con relación a la muestra inicial de un sujeto que se somete a tratamiento para una infección. Dichos valores de referencia pueden derivar de análisis estadísticos y/o datos de predicción de riesgo de poblaciones obtenidos de algoritmos matemáticos e índices computados de infección. Los índices de los DETERMINANTES de referencia pueden también construirse y usarse empleando algoritmos y otros métodos de clasificación estadística y estructural.

En un aspecto de la presente divulgación, el valor de referencia es la cantidad (es decir, el nivel) de DETERMINANTES en una muestra control derivada de uno o más sujetos que no presentan una infección (es decir, individuos sanos y sin enfermedad infecciosa). En otro aspecto, dichos sujetos son supervisados y/o nuevamente estudiados periódicamente por un periodo de tiempo relevante desde el punto de vista diagnóstico (“estudios longitudinales”) después de dicho estudio para verificar la ausencia continua de infección. Dicho periodo de tiempo puede ser un día, dos días, dos a cinco días, cinco días, cinco a diez días, diez días o diez o más días desde la fecha de estudio inicial para determinación del valor de referencia. Asimismo, se puede usar la medición retrospectiva de los DETERMINANTES en muestras del sujeto históricas correctamente depositadas para establecer estos valores de referencia, acortando así el tiempo requerido para el estudio.

Un valor de referencia también puede comprender las cantidades de DETERMINANTES derivados de sujetos que demuestran una mejoría como consecuencia de los tratamientos y/o terapias para la infección. Un valor de referencia puede además comprender las cantidades de DETERMINANTES derivadas de sujetos que presentan una infección confirmada por técnicas conocidas.

En otro aspecto, el valor de referencia es un valor índice o un valor inicial. Un valor índice o un valor inicial es una muestra compuesta de una cantidad eficaz de DETERMINANTES de uno o más sujetos que no presentan una infección. Un valor inicial puede además comprender las cantidades de DETERMINANTES en una muestra derivada de un sujeto que ha demostrado una mejoría en los tratamientos o terapias para la infección. En este aspecto, para efectuar comparaciones con la muestra derivada del sujeto, las cantidades de DETERMINANTES se calculan de modo similar y se comparan con el valor índice. Opcionalmente, los sujetos identificados por tener una infección se seleccionan para recibir un esquema terapéutico para demorar la progresión o eliminar la infección.

Además, la cantidad del DETERMINANTE se puede medir en una muestra de ensayo y comparar con el “nivel control normal” utilizando técnicas tales como límites de referencia, límites de discriminación o umbrales que definen riesgo para definir los valores de corte y los valores anormales. El “nivel control normal” significa el nivel de uno o más DETERMINANTES o índices de DETERMINANTES combinados típicamente hallados en un sujeto que no padece una infección. Dichos nivel de control normal y valores de corte pueden variar en función de si se usa un DETERMINANTE

solo o en una fórmula combinado con otros DETERMINANTES en un índice. Alternativamente, el nivel control normal puede ser una base de datos de patrones de DETERMINANTES de sujetos previamente ensayados.

5 La efectividad de un esquema de tratamiento se puede supervisar detectando un DETERMINANTE en una cantidad eficaz (que puede ser una o más) de muestras obtenidas de un sujeto con el transcurso del tiempo y comparando la cantidad de DETERMINANTES detectados. Por ejemplo, se puede obtener una primera muestra antes de que el sujeto reciba tratamiento y se toman una o más muestras subsiguientes después o durante el tratamiento del sujeto.

Por ejemplo, los métodos de la divulgación se pueden usar para discriminar entre infecciones bacterianas, víricas y mixtas (es decir, co-infecciones bacterianas y víricas.) Esto permitirá estratificar a los pacientes y tratarlos de manera acorde.

10 En un aspecto específico de la divulgación, se proporciona una recomendación de tratamiento (es decir, seleccionar un esquema de tratamiento) para un sujeto, midiendo la concentración de polipéptido de TRAIL en una muestra derivada del sujeto y recomendando que el sujeto reciba un tratamiento con antibiótico si la concentración de polipéptido de TRAIL es inferior a un valor umbral predeterminado; recomendando que el paciente no reciba un tratamiento con antibiótico si la concentración de polipéptido de TRAIL es mayor que un valor umbral predeterminado; o recomendando que el paciente reciba un tratamiento antivírico si la concentración de polipéptido de TRAIL determinada en la etapa (a) es mayor que un valor umbral predeterminado.

15 En otro aspecto específico de la divulgación se proporciona una recomendación de tratamiento (es decir, seleccionar un esquema de tratamiento) para un sujeto, identificando el tipo de infección (es decir, infección bacteriana, vírica, mixta o ausencia de infección) en el sujeto de acuerdo con el método de cualquiera de los métodos descritos y recomendando que el sujeto reciba un tratamiento con antibiótico si se identifica que el sujeto presenta una infección bacteriana o una infección mixta, o un tratamiento antivírico si se identifica que el sujeto presenta una infección vírica.

20 En otro aspecto, los métodos de la divulgación se pueden usar para promover diagnósticos específicos adicionales tales como PCR específicas de patógenos, radiografías de tórax, cultivos, etc. Por ejemplo, un valor de referencia que indica una infección vírica puede promover el uso de PCR múltiples específicas de virus adicionales, mientras que un valor de referencia que indica una infección bacteriana puede promover el uso de una PCR múltiple específica de bacterias. De este modo, se pueden reducir los costes de diagnósticos costosos injustificados.

25 En un aspecto específico, se proporciona una recomendación de prueba de diagnóstico para un sujeto midiendo la concentración de polipéptido de TRAIL en una muestra derivada del sujeto y recomendando ensayar la muestra para detectar bacterias, si la concentración de polipéptido de TRAIL es menor que un valor umbral predeterminado, o recomendando ensayar la muestra para detectar virus si la concentración de polipéptido de TRAIL es mayor que un valor umbral predeterminado.

30 En otro aspecto específico, se proporciona una recomendación de prueba de diagnóstico para un sujeto, identificando el tipo de infección (es decir, infección bacteriana, vírica, mixta o ausencia de infección) en el sujeto de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos y

35 Se recomienda una prueba para determinar el origen de la infección bacteriana si se identifica que el sujeto presenta una infección bacteriana o una infección mixta; o una prueba para determinar el origen de la infección vírica si se identifica que el sujeto presenta una infección vírica.

40 Algunos aspectos de la presente divulgación también comprenden un kit con un reactivo de detección que se une a uno o más DETERMINANTES. La divulgación también da a conocer un conjunto de reactivos de detección, p. ej., anticuerpos que pueden unirse a uno o más DETERMINANTES de polipéptidos. En un aspecto, los DETERMINANTES son polipéptidos y el conjunto contiene anticuerpos que se unen a uno o más DETERMINANTES seleccionados entre TRAIL, IL1RA, IP 10, Mac-2BP, B2M, BCA-1, CHI3L1, Eotaxina, IL1a, MCP, CD62L, VEGFR2, CHP, CMPK2, CORO1C, EIF2AK2, ISG15, RPL22L1, RTN3, CD112, CD134, CD182, CD231, CD235A, CD335, CD337, CD45, CD49D, CD66A/C/D/E, CD73, CD84, EGFR, GPR162, HLA-A/B/C, ITGAM, NRG1, RAP1B, SELI, SPINT2, SSEA1, moléculas de unión no específica a IgG, IL1, 1-TAC, TNFR1, IFITM3, IFIT3, EIF4B, IFIT1, LOC26010, MBOAT2, MX1, OAS2, RSAD2, ADIPOR1, CD15, CD8A, IFITM1, IL7, CRP, SAA, TREM-1, PCT, IL-8, TREM-1, IL6, ARG1, ARPC2, ATP6V0B, BCA-1, BRI3BP, CCL19-MIP3b, CES1, CORO1A, HERC5, IFI6, IFIT3, KIAA0082, LIPT1, LRDD, MCP-2, PARP9, PTEN, QARS, RAB13, RPL34, SART3, TRIM22, UBE2N, XAF1 y ZBP1 suficientes para medir una alteración estadísticamente significativa en la expresión de DETERMINANTES.

45 Preferiblemente, la concentración de los DETERMINANTES de polipéptido se mide aproximadamente dentro de las 24 horas siguientes a la obtención de la muestra. Alternativamente, la concentración del DETERMINANTE de polipéptido se mide en una muestra que se conservó a 12°C o menos, en donde la conservación comienza menos de 24 después de obtener la muestra.

50 En otro aspecto el DETERMINANTE es TRAIL y el conjunto contiene anticuerpos que se unen a TRAIL. En otro aspecto, los DETERMINANTES son TRAIL y CRP, y el conjunto contiene anticuerpos que se unen a TRAIL y CRP. En otro aspecto, los DETERMINANTES son TRAIL, CRP y VEGFR2, y el conjunto contiene anticuerpos que se unen a TRAIL, CRP y VEGFR2. En otro aspecto, los DETERMINANTES son TRAIL, CRP y Mac2-BP, y el conjunto contiene anticuerpos que se unen a TRAIL, CRP y Mac2-BP. En otro aspecto, los DETERMINANTES son TRAIL, CRP, VEGFR2 y Mac2-BP, y el conjunto contiene anticuerpos que se unen a TRAIL, CRP, VEGFR2 y Mac2-BP. En

otro aspecto, los DETERMINANTES son TRAIL, CRP y SAA, y el conjunto contiene anticuerpos que se unen a TRAIL, CRP y SAA. En otro aspecto, los DETERMINANTES son TRAIL, CRP, SAA y Mac2-BP, y el conjunto contiene anticuerpos que se unen a TRAIL, CRP, SAA y Mac2-BP. En otro aspecto, los DETERMINANTES son TRAIL, CRP, SAA e IL1RA, y el conjunto contiene anticuerpos que se unen a TRAIL, CRP, SAA e IL1RA. Los niveles de of DETERMIANTE en distintos tipos de infección se ilustran en las Figuras 21-22. Nuestros hallazgos con respecto a que las concentraciones de TRAIL en pacientes con infecciones víricas son mayores que en pacientes con infecciones bacterianas (mediana de 121 ± 132 pg/ml frente a 52 ± 65 pg/ml) respaldan los aspectos en las que se miden las concentraciones de TRAIL. Asimismo, cuando supervisamos las concentraciones de TRAIL con el transcurso del tiempo en pacientes infectados con un virus, hallamos un incremento importante en las concentraciones poco después de la infección, seguido de una reducción gradual y retorno a los niveles iniciales (por ejemplo, ver la Figura 41). Más ejemplos de concentraciones de TRAIL en distintas infecciones se presentan en las Figuras 35-39. Cabe destacar que descubrimos que combinar los niveles de TRAIL, que son mayores en infecciones víricas comparados con infecciones bacterianas, y los niveles de CRP, que son mayores en infecciones bacterianas comparados con infecciones víricas, permite una precisión diagnóstica que es superior que cualquiera de los biomarcadores individuales. Por ejemplo, descubrimos que al combinar los niveles de CRP y TRAIL, computando una fórmula matemática predeterminada, se produce una puntuación que diagnostica el origen de la infección de manera más exacta que cada uno de los biomarcadores individualmente (TRAIL AUC = 0,89, CRP AUC = 0,89, TRAIL y CRP AUC combinada = 0,94). Por ejemplo, en las Figuras 23-24 se puede visualizar una fórmula lineal que se usa para incorporar los niveles de TRAIL y CRP en una sola puntuación. Existen otras fórmulas conocidas por el experto en la técnica. La sinergia diagnóstica de TRAIL y CRP puede atribuirse a la baja correlación entre estos dos biomarcadores. Observamos resultados similares al combinar las concentraciones de SAA y TRAIL (por ejemplo, ver las Figuras 23-24).

Comparamos la secuencia genómica de TRAIL en distintos organismos usando el ensamblaje del navegador de genomas UCSC (Feb. 2009 (GRCh37/hg19 humano) y descubrimos que se conserva de manera evolutiva (especialmente en las regiones de exones) (véase la Figura 42). Por ejemplo, encontramos conservación de las secuencias en mamíferos grandes y pequeños como vaca, caballo, perro y gato. Esto sugiere que TRAIL puede tener una conducta de proteína en los distintos organismos similar a la que encontramos en seres humanos (incluido el aumento en infecciones víricas).

Cabe destacar que TRAIL se expresa en gran medida en otros tejidos y muestras, como CSF, saliva y células epiteliales, aspiración de médula ósea, orina, heces, lavaje alveolar, esputo, saliva (Secchiero, Lamberti et al. 2009). Por lo tanto, algunos aspectos de la presente divulgación se pueden utilizar para medir TRAIL en dichos tejidos y muestras, en donde un aumento de las concentraciones de TRAIL indica una mayor probabilidad de una infección vírica.

Algunos aspectos de la presente divulgación se pueden utilizar para evaluar a pacientes o poblaciones de pacientes en cualquier número de ámbitos. Por ejemplo, una organización de mantenimiento de la salud, entidad de salud pública o programa de salud escolar puede evaluar a un grupo de sujetos para identificar a aquellos que requieran intervenciones, como se describió anteriormente, o para obtener datos epidemiológicos. Las compañías de seguros (p. ej., salud, vida o discapacidad) pueden evaluar a solicitantes en el proceso de determinar la cobertura o el precio, o a clientes existentes para una posible intervención. Los datos recopilados en dichas evaluaciones de poblaciones, particularmente cuando vinculan cualquier progresión clínica con condiciones como infecciones, serán valiosos en las operaciones de, por ejemplo, organizaciones de mantenimiento de la salud, programas de salud pública y compañías de seguros. Dichos conjuntos o recopilaciones de datos se pueden almacenar en un medio legible por máquina y utilizar en cualquier número de sistemas de gestión de datos relacionados con la salud para proveer mejores servicios de asistencia sanitaria, asistencia sanitaria rentable, mejores operaciones de seguros, etc. Véanse, por ejemplo, la solicitud de patente estadounidense núm. 2002/0038227; solicitud de patente estadounidense núm. US 2004/0122296; solicitud de patente estadounidense núm. US 2004/ 0122297; y solicitud de patente estadounidense núm. 5.018.067. Dichos sistemas pueden acceder a los datos directamente desde el almacenamiento de datos internos o en forma remota desde uno o más sitios de almacenamiento de datos, como se describe en más detalle en la presente invención.

Un medio de almacenamiento legible en máquina puede comprender un material de almacenamiento de datos codificado con datos legibles en máquina o conjuntos de datos que cuando se usa una máquina programada con instrucciones para usar dichos datos, puede utilizarse para una diversidad de propósitos. Las mediciones de cantidades eficaces de los biomarcadores de la divulgación y/o la evaluación de riesgo resultante de estos biomarcadores pueden implementarse en programas de ordenador que se ejecutan en ordenadores programables, que comprenden, entre otros, un procesador, un sistema de almacenamiento de datos (incluidos memoria volátil y no volátil y/o elementos de almacenamiento), por lo menos un dispositivo de entrada y por lo menos un dispositivo de salida. El código del programa puede aplicarse a los datos de entrada para ejecutar las funciones anteriormente descritas y generar información de salida. La información de salida puede aplicarse a uno o más dispositivos de salida, de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. El ordenador puede ser, por ejemplo, un ordenador personal, un micro-ordenador o una estación de trabajo de diseño convencional.

Cada programa puede implementarse en un lenguaje de programación de alto nivel de procedimiento u orientado a objetos para comunicarse con un sistema de ordenador. No obstante, los programas pueden implementarse en lenguaje de ensamblaje o máquina, si se desea. El lenguaje puede ser un lenguaje compilado o interpretado. Cada

uno de dichos programas de ordenador puede almacenarse en un medio o dispositivo de datos (p. ej., ROM o disco magnético u otros definidos en otra parte de la descripción) legibles por un ordenador programable de propósitos generales o especiales, para configurar y operar el ordenador cuando el medio o dispositivo de almacenamiento sea leído por el ordenador para realizar los procedimientos descritos en el presente documento. El sistema de gestión de datos relacionado con la salud utilizado en algunos aspectos de la divulgación puede también considerarse implementado como un medio de almacenamiento legible por ordenador, configurado con un programa de ordenador, en donde el medio de almacenamiento así configurado causa que un ordenador opere en un modo específico y predefinido para ejecutar diversas funciones descritas en este documento.

Los DETERMINANTES de la presente divulgación, en algunos de sus aspectos, se pueden usar para generar un “perfil de DETERMINANTE de referencia” de aquellos sujetos que no tienen una infección. Los DETERMINANTES descritos en este documento pueden también utilizarse para generar un “perfil de DETERMINANTE del sujeto” tomado de sujetos que presentan una infección. Los perfiles de DETERMINANTES del sujeto se pueden comparar con un perfil de DETERMINANTE de referencia para diagnosticar o identificar a sujetos con una infección. El perfil de DETERMINANTE del sujeto de distintos tipos de infección se puede comparar para diagnosticar o identificar el tipo de infección. Los perfiles de DETERMINANTES del sujeto y de referencia de la presente divulgación, en algunos de sus aspectos de sus realizaciones, se pueden obtener en un medio legible por máquina, tal como, entre otros, cintas análogas a aquellas legibles por VCR, CD-ROM, DVD-ROM, USB flash media, entre otros. Dichos medios legibles por máquina pueden también contener resultados de pruebas adicionales como, entre otros, mediciones de parámetros clínicos y factores de riesgo de laboratorio tradicionales. Alternativa o adicionalmente, el medio legible por máquina puede también comprender información del sujeto tal como antecedentes médicos y cualquier antecedente familiar relevante. El medio legible por máquina puede también contener información relacionada con otros algoritmos de riesgo de enfermedad e índices computados como se describe en este documento.

Mediciones de desempeño y precisión de la divulgación

El desempeño y por lo tanto la utilidad clínica absoluta y relativa de la divulgación se pueden evaluar en múltiples formas como se observó anteriormente. Entre las diversas evaluaciones de desempeño, algunos aspectos de la divulgación están destinados a facilitar precisión en el diagnóstico y el pronóstico clínicos. La precisión de una prueba, ensayo o método de diagnóstico o pronóstico se refiere a la capacidad de la prueba, ensayo o método de distinguir entre sujetos que tienen una infección en función de si los sujetos tienen una “alteración significativa” (p. ej., significativa desde el punto de vista clínico y diagnóstico) en los niveles de un DETERMINANTE. Por “cantidad eficaz” se entiende la medición de un número apropiado de DETERMINANTES (que puede ser uno o más) para producir una “alteración significativa” (p. ej. nivel de expresión o actividad de un DETERMINANTE) que es diferente del valor de corte predeterminado (o valor umbral) para ese DETERMINANTE(S) y por lo tanto indica que el sujeto tiene una infección para la cual el DETERMINANTE(S) es un determinante. La diferencia en el nivel de DETERMINANTE es preferiblemente estadísticamente significativa. Como se observa a continuación, y sin ninguna limitación de la divulgación, lograr la significación estadística y por lo tanto la precisión analítica, diagnóstica y clínica preferida, puede requerir que se usen combinaciones de varios DETERMINANTES juntos en paneles y se combinen con algoritmos matemáticos con el fin de lograr un índice de DETERMINANTE significativo.

En el diagnóstico categórico de un estado de enfermedad, cambiar el valor de corte o umbral de una prueba (o ensayo) usualmente cambia la sensibilidad y especificidad, pero en relación cualitativamente inversa. Por consiguiente, al evaluar la precisión de una prueba, ensayo o método médico propuesto para evaluar el estado de un sujeto, se deberían tener siempre en cuenta la sensibilidad y la especificidad, y estar atento a cuál es el valor de corte en el cual se indican la sensibilidad y especificidad, ya que la sensibilidad y la especificidad pueden variar en gran medida en el intervalo de valores de corte. Una forma de lograr esto es usando el indicador MCC, que se basa tanto en la sensibilidad como en la especificidad. El uso de estadística como AUC, que abarca todos los valores de corte potenciales, se prefiere para la mayoría de las mediciones de riesgo categórico al usar algunos aspectos de la divulgación, mientras que para mediciones de riesgo continuo, se prefieren la estadística de bondad de ajuste y calibración para los resultados observados u otros criterios de referencia.

Por nivel predeterminado de predictibilidad, se entiende que el método facilita un nivel aceptable de precisión clínica o diagnóstica. Al emplear dicha estadística, un “grado aceptable de precisión diagnóstica” se define en este documento como una prueba o ensayo (como la prueba utilizada en algunos aspectos de la divulgación para determinar la presencia clínicamente significativa de DETERMINANTES, que indica la presencia de un tipo de infección) en donde la AUC (área de bajo de la curva ROC para la prueba o el ensayo) es por lo menos 0,60, convenientemente por lo menos 0,65, más convenientemente por lo menos 0,70, preferiblemente por lo menos 0,75, más preferiblemente por lo menos 0,80 y lo más preferiblemente por lo menos 0,85.

Por “muy alto grado de precisión diagnóstica”, se entiende una prueba o ensayo en el que la AUC (área debajo de la curva ROC para la prueba o ensayo) es por lo menos 0,75, 0,80, convenientemente por lo menos 0,85, más convenientemente por lo menos 0,875, preferiblemente por lo menos 0,90, más preferiblemente por lo menos 0,925 y lo más preferiblemente por lo menos 0,95.

Alternativamente, los métodos pronostican la presencia o ausencia de una infección o respuesta a la terapia con por lo menos 75% de precisión total, más preferiblemente 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o más precisión total.

Alternativamente, los métodos pronostican la presencia o ausencia de una infección o respuesta a la terapia con un MCC mayor que 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1,0.

El valor predictivo de cualquier prueba se basa en la sensibilidad y especificidad de la prueba, y en la prevalencia de la condición en la población que esté siendo estudiada. Esta noción, basada en el teorema de Bayes, afirma que cuanto mayor sea la probabilidad de que la condición sea estudiada en un individuo o en una población (probabilidad pre-prueba), mayor será la validez de una prueba positiva y mayor la probabilidad de que el resultado sea verdadero positivo. Por ende, el problema con el uso de una prueba en cualquier población en la que hay una baja probabilidad de que la condición esté presente es que un resultado positivo posee valor limitado (es decir, más probabilidad de tener un falso positivo). De forma similar, en poblaciones con muy alto riesgo, un resultado de la prueba negativo presenta mayor probabilidad de ser un falso negativo.

En consecuencia, ROC y AUC pueden ser engañosos en cuanto a la utilidad clínica de una prueba en poblaciones ensayadas con baja prevalencia de enfermedad (definidas como aquellas con tasa de menos de 1% de casos (incidencia) por año, o menos de 10% de prevalencia acumulativa en un horizonte de tiempo especificado).

Una función de la utilidad de la economía sanitaria es incluso otro medio para medir el desempeño y el valor clínico de una prueba determinada, que consiste en ponderar los resultados categóricos potenciales de la prueba basados en mediciones reales de valor clínico y económico de cada una. El desempeño de la economía sanitaria está estrechamente relacionado con la precisión, ya que una función de la utilidad de la economía sanitaria asigna específicamente un valor económico para los beneficios de la correcta clasificación y los costes de la clasificación errónea de los sujetos ensayados. Como una medida del desempeño, no es inusual requerir una prueba para lograr un nivel de desempeño que resulte en un incremento del valor económico sanitario por prueba (antes de ensayar los costes) superior al precio objetivo de la prueba.

En general, los métodos alternativos para determinar la precisión diagnóstica se utilizan comúnmente para mediciones continuas, cuando las sociedades médicas relevantes y la práctica de la medicina no han definido claramente la categoría de una enfermedad, en donde los umbrales para uso terapéutico todavía no se establecieron, o donde no hay un criterio de referencia para el diagnóstico de la pre-enfermedad. Para mediciones continuas de riesgo, las mediciones de la precisión diagnóstica de un índice calculado típicamente se basan en un ajuste de curvas y calibración entre el valor continuo pronosticado y los valores observados reales (o un valor calculado de índice histórico) y utilizan mediciones tales como coeficiente de correlación al cuadrado, Hosmer-Lemeshow estadística del valor P e intervalos de confianza. No es inusual para valores pronosticados que usan dichos algoritmos que se describan incluyendo un intervalo de confianza (usualmente 90% o 95% IC) basado en predicciones de cohortes observadas históricas, como en la prueba de riesgo de recurrencia de cáncer de mama comercializada por Genomic Health, Inc. (Redwood City, California).

En general, al definir el grado de precisión diagnóstica, es decir los valores de corte en una curva ROC, definir un valor AUC aceptable y determinar los intervalos aceptables en la concentración relativa de lo que constituye una cantidad eficaz de los DETERMINANTES de la divulgación permite que el experto en lo material use los DETERMINANTES para identificar, diagnosticar o pronosticar a sujetos con un nivel pre-determinado de predictibilidad y desempeño.

Asimismo, otros biomarcadores no mencionados se correlacionarán en gran medida con los DETERMINANTES (con el propósito de esta solicitud, se considerarán cualquiera de dos variables como "muy altamente correlacionadas" cuando tengan un coeficiente de determinación (R^2) de 0,5 o más). Algunos aspectos de la presente divulgación abarcan dichos equivalentes funcionales y estadísticos a los DETERMINANTES mencionados. Asimismo, la utilidad estadística de dichos DETERMINANTES adicionales depende en gran medida de la correlación cruzada entre múltiples biomarcadores, y cualquier biomarcador nuevo a menudo se requerirá para operar dentro de un panel con el fin de elaborar el significado de la biología subyacente.

Se puede detectar uno o más de los DETERMINANTES mencionados en la práctica de la presente divulgación, en algunos de sus aspectos. Por ejemplo, se pueden detectar dos (2), tres (3), cuatro (4), cinco (5), diez (10), quince (15), veinte (20), cuarenta (40) o más DETERMINANTES.

En algunos aspectos, se pueden detectar todos los DETERMINANTES mencionados en la presente invención. Los intervalos preferidos a partir de los cuales se puede detectar el número de DETERMINANTES incluyen intervalos delimitados por cualquier mínimo seleccionado entre uno y, particularmente dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, veinte o cuarenta. Los intervalos particularmente preferidos incluyen dos a cinco (2-5), dos a diez (2-10), dos a veinte (2-20) o dos a cuarenta (2-40).

Construcción de paneles de DETERMINANTES

Se pueden incluir agrupaciones de DETERMINANTES en "paneles", también llamadas "DETERMINANTES-distintivos", "distintivos de DETERMINANTES" o "distintivos de múltiples DETERMINANTES. Un "panel" dentro del contexto de la presente divulgación significa un grupo de biomarcadores (ya sean DETERMINANTES, parámetros clínicos o factores de riesgo de laboratorio tradicionales) que incluye uno o más DETERMINANTES. Un panel puede también comprender biomarcadores adicionales, p. ej., parámetros clínicos, factores de riesgo de laboratorio

tradicionales, conocidos por estar presentes o asociados con infección, en combinación con un grupo seleccionado de los DETERMINANTES mencionados en este documento.

Como se mencionó anteriormente, muchos de los DETERMINANTES individuales, parámetros clínicos y factores de riesgo de laboratorio tradicionales, cuando se usan solos y no como miembro de un panel de múltiples biomarcadores de DETERMINANTES, tienen poco o ningún uso clínico en fiabilidad para distinguir a sujetos normales individuales en riesgo de presentar una infección (p. ej., infección bacteriana, vírica o co-infección) y por lo tanto no se pueden usar de forma fiable solos para clasificar a cualquier sujeto entre esos tres estados. Incluso si hay diferencias estadísticamente significativas en sus mediciones promedio en cada una de estas poblaciones, como ocurre comúnmente en estudios con potencia suficiente, dichos biomarcadores pueden permanecer limitados en su aplicabilidad a un sujeto individual, y contribuir poco a las predicciones de diagnóstico o pronóstico para ese sujeto. Una medida común de significación estadística es el valor p , que indica la probabilidad de que una observación haya surgido al azar sola; preferiblemente dichos valores p son 0,05 o menos, representando un 5% o menos de posibilidad de que la observación de interés surgiera al azar. Dichos valores p dependen en gran grado de la potencia del estudio realizado.

A pesar del desempeño de los DETERMINANTES individuales, y del desempeño general de las fórmulas que combinan solamente los parámetros clínicos tradicionales y unos pocos factores de riesgo de laboratorio tradicionales, los presentes inventores han observado que ciertas combinaciones específicas de dos o más DETERMINANTES también se pueden utilizar como paneles de multi-biomarcadores de DETERMINANTES que se sabe están implicados en una o más vías fisiológicas o biológicas, y que dicha información se puede combinar y convertirse en clínicamente útil a través del uso de diversas fórmulas, incluidos algoritmos de clasificación estadística y otros, combinando y en muchos casos extendiendo, las características de desempeño de la combinación más allá de aquella de los DETERMINANTES individuales. Estas combinaciones específicas demuestran un nivel aceptable de precisión diagnóstica y, cuando se combina suficiente información de múltiples DETERMINANTES en una fórmula preparada, a menudo se logra de manera fiable un alto nivel de precisión diagnóstica transportable de una población a otra.

El concepto general de cómo dos DETERMINANTES menos específicos o de menor desempeño se combinan en combinaciones nuevas y más útiles para las indicaciones de destino es un aspecto clave de algunos aspectos de la divulgación. Múltiples biomarcadores pueden producir un mejor desempeño que los componentes individuales cuando se usan algoritmos matemáticos y clínicos correctos; esto a menudo resulta evidente en términos de sensibilidad y especificidad, y produce mayor MCC. En segundo lugar, a menudo hay información nueva no percibida en los biomarcadores existentes, por eso fue necesario con el fin de lograr en la nueva fórmula un mejor nivel de sensibilidad o especificidad. Esta información oculta puede ser verdadera incluso para los biomarcadores que en general se considera que tienen un desempeño clínico subóptimo por sí mismos. De hecho, el desempeño subóptimo en términos de altas tasas de falsos positivos en un biomarcador individual medido solo puede ser un muy buen indicador de cierta información adicional importante contenida dentro de los resultados del biomarcador – información que no sería esclarecida en ausencia de la combinación con un segundo biomarcador y una fórmula matemática.

Se pueden usar varios algoritmos estadísticos y de modelado en la técnica, tanto para ayudar en la selección de opciones de DETERMINANTES como para optimizar los algoritmos combinando estas opciones. Las herramientas estadísticas como los análisis de correlación/covarianza de factores y biomarcadores cruzados permiten planteamientos más fundamentados para la construcción de paneles. El árbol matemático de agrupación y clasificación que muestra la distancia euclidiana estandarizada entre los DETERMINANTES se puede utilizar ventajosamente. La propagación informada de rutas de dichas técnicas de clasificación estadística también se puede emplear, como enfoques fundamentados que se basan en la selección de DETERMINANTES individuales basados en su participación en vías particulares o funciones fisiológicas.

A la larga, una fórmula tal como los algoritmos de clasificación estadística se puede usar directamente para seleccionar DETERMINANTES y generar y preparar la fórmula óptima necesaria para combinar los resultados de múltiples DETERMINANTES en un solo índice. A menudo, se emplean técnicas tales como selección directa (a partir de ningún parámetro explicativo potencial) y selección inversa (a partir de todos los parámetros explicativos potenciales disponibles) y criterios de información tales como AIC o BIC, para cuantificar el intercambio entre la precisión del diagnóstico y el desempeño del panel y el número de DETERMINANTES utilizado. La posición del DETERMINANTE individual en un panel seleccionado en forma directa o inversa puede estar muy relacionada con su provisión de contenido de información incremental para el algoritmo, de manera que el orden de contribución depende en gran medida de los otros DETERMINANTES constituyentes en el panel.

Construcción de algoritmos clínicos

Se puede emplear cualquier fórmula para combinar resultados de DETERMINANTES en índices útiles en la práctica de la divulgación. Como se indicó anteriormente, y sin limitación, dichos índices pueden indicar, entre varias otras indicaciones, probabilidad, posibilidad, riesgo absoluto o relativo, tiempo o tasa de conversión de un estado de enfermedad a otro, o efectuar predicciones de mediciones de biomarcadores de infección futura. Esto puede ser por un periodo de tiempo u horizonte específico, o el riesgo de por vida remanente, o simplemente facilitarse como un índice relativo a otra población de sujetos de referencia.

Si bien se describen aquí diversas fórmulas preferidas, el experto en la técnica conocer varios tipos de modelos y fórmulas más allá de los mencionados en este documento y en las definiciones anteriores. El tipo de modelo o fórmula real utilizado puede en sí mismo seleccionarse del campo de modelos potenciales en función de las características de desempeño y precisión diagnóstica de sus resultados en una población de formación. Los aspectos específicos de la fórmula propiamente dicha pueden comúnmente derivar de resultados de DETERMINANTES en la población de formación relevante. Entre otros usos, dicha fórmula puede estar destinada a mapear el espacio de características derivado de una o más entradas de DETERMINANTES a un conjunto de clases de sujetos (p. ej., útiles para pronosticar clases de miembros de clases de sujetos como normales, que tienen una infección), para derivar en una estimación de una función de probabilidad de riesgo usando un planteamiento bayesiano, o para estimar las probabilidades condicionales de la clase, luego usar la regla de Bayes para producir la función de probabilidad de clases como en el caso anterior.

Las fórmulas preferidas incluyen la clase amplia de algoritmos de clasificación estadística, y en particular el uso de análisis discriminantes. La meta del análisis discriminante es pronosticar la membresía a la clase de un conjunto de funciones previamente identificado. En el caso de análisis discriminantes lineales (LDA), se identifica la combinación lineal de funciones que maximiza la separación entre grupos por algunos criterios. Las funciones se pueden identificar para LDA usando un planteamiento basado en eigengenes con diferentes umbrales (ELDA) o un algoritmo gradual basado en análisis de multivariantes de varianza (MANOVA). Pueden emplearse algoritmos directos, inversos y graduales que minimizan la probabilidad de ninguna separación en base a la estadística de Hotelling-Lawley.

El análisis discriminante lineal basado en eigengenes (ELDA) es una técnica de selección de funciones desarrollada por Shen et al. (2006). La fórmula selecciona funciones (p. ej., biomarcadores) en un marco multivariable usando un análisis eigen modificado para identificar funciones asociadas con los eigenvectores más importantes. "Importante" se define como aquellos eigenvectores que explican la mayor varianza en las diferencias entre las muestras que están tratando de clasificarse en relación con algún umbral.

Una máquina de vectores de soporte (SVM) es una fórmula de clasificación que intenta encontrar un hiperplano que separa dos clases. Este hiperplano contiene vectores de soporte, puntos de datos que son exactamente la distancia marginal fuera del hiperplano. Ante un posible evento de que no exista un hiperplano separador en las dimensiones actuales de los datos, la dimensionalidad se expande en gran medida proyectando los datos en dimensiones más grandes, tomando funciones no lineales de las variables originales (Venables y Ripley, 2002). Si bien no hace falta, filtrar las funciones para SVM por lo general mejora la predicción. Se pueden identificar funciones (p. ej., biomarcadores) para una máquina de vectores de soporte usando una prueba Kruskal-Wallis (KW) no paramétrica para seleccionar las mejores funciones de una sola variable. También se puede usar un bosque aleatorio (RF, Breiman, 2001) o particionamiento recursivo (RPART, Breiman et al., 1984) por separado o combinado para identificar las combinaciones de biomarcadores más importantes. Tanto KW como RF requieren que se seleccione un número de funciones del total. RPART crea un árbol de clasificación individual empleando un subconjunto de biomarcadores disponibles.

Se pueden utilizar otras fórmulas con el fin de pre-procesar los resultados de la medición de DETERMINANTES individuales en formas más valiosas de información, antes de su presentación a la fórmula predictiva. Cabe destacar que la normalización de resultados de biomarcadores, usando transformaciones matemáticas como funciones logarítmicas o lógicas, como posiciones normales o de distribución, en referencia a valores promedio de la población, etc. se conoce en la técnica. Es de particular interés un subconjunto de normalizaciones basadas en DETERMINANTES clínicos como edad, tiempo desde el inicio de los síntomas, género, raza o sexo, en donde las fórmulas específicas se usan exclusivamente en sujetos dentro de una clase o continuamente combinando DETERMINANTES clínicos como una entrada. En otros casos, se pueden combinar biomarcadores basados en análisis en variables calculadas que posteriormente se presentan a una fórmula.

Además de los valores de parámetros individuales de un sujeto que está siendo potencialmente normalizado, una fórmula predictiva general para todos los sujetos, o cualquier clase de sujetos, puede por sí misma recalibrarse o de algún modo ajustarse en base a un ajuste para la prevalencia prevista de una población y a los valores parámetro de los biomarcadores promedio, de acuerdo con la técnica señalada en DAgostino et al. (2001) JAMA 286:180-187, u otras técnicas de normalización y recalibración similares. Dichas estadísticas de ajuste epidemiológico se pueden capturar, confirmar, mejorar y actualizar continuamente a través de un registro de datos pasados presentados al modelo, que puede ser legible por máquina u otro, u ocasionalmente a través de una búsqueda retrospectiva de las muestras almacenadas o referencia a estudios históricos de dichos parámetros y estadísticas. Ejemplos adicionales que pueden ser el objeto de la recalibración de la fórmula u otros ajustes incluyen la estadística utilizada en estudios de Pepe, M.S. et al, 2004 sobre las limitaciones de los cocientes de probabilidades; Cook, N.R., 2007 en relación a las curvas ROC. Finalmente, el resultado numérico de una fórmula clasificadora propiamente dicha se puede transformar post-procesando por su referencia a una población clínica y resultados de estudios reales, y criterios de valoración observados, con el fin de calibrar a riesgo absoluto y proporcionar intervalos de confianza para resultados numéricos variables de la fórmula clasificadora o de riesgo.

Algunos DETERMINANTES pueden exhibir tendencias que dependen de la edad del paciente (p. ej., la situación inicial de la población puede ascender o descender como una función de la edad). Se puede usar un esquema de normalización o estratificación dependiente de la edad para ajustar las diferencias relacionadas con la edad. La

normalización o estratificación dependiente de la edad se puede emplear para mejorar la precisión de los DETERMINANTES a fin de diferenciar entre distintos tipos de infecciones. Por ejemplo, el experto en la técnica puede generar una función que se ajuste a los niveles promedio de la población de cada DETERMINANTE como una función de la edad y usarla para normalizar el DETERMINANTE de niveles de sujetos individuales de diferentes edades. Otro ejemplo consiste en estratificar a sujetos de acuerdo con su edad y determinar los umbrales o valores índice específicos de la edad para cada grupo de edad independiente.

Medición de DETERMINANTES

La medición real de los niveles o cantidades de DETERMINANTES se puede determinar a nivel de la proteína o el polipéptido, usando cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, midiendo los niveles de polipéptido codificado por los productos génicos descritos en el presente documento, o localización subcelular o sus actividades. Dichos métodos se conocen en la técnica e incluyen, p. ej., inmunoensayos basados en anticuerpos a proteínas, aptámeros o huellas moleculares. Se puede utilizar cualquier material biológico para la detección/cuantificación de la proteína o su actividad. Alternativamente, se puede seleccionar un método adecuado para determinar la actividad de proteínas codificadas por los genes marcadores de acuerdo con la actividad de cada proteína analizada.

Las proteínas, polipéptidos, mutaciones de DETERMINANTES y sus polimorfismos se pueden detectar en cualquier modo adecuado, pero típicamente se detectan poniendo en contacto una muestra del sujeto con un anticuerpo, que se une a la proteína, polipéptido, mutación, polimorfismo DETERMINANTE o a sus adiciones de modificación post-traducción (p. ej., carbohidratos) y luego detectando la presencia o ausencia de un producto de reacción. El anticuerpo puede ser monoclonal, policlonal, quimérico o un fragmento de los antedichos, como se analizó anteriormente en detalle, y la etapa de detectar el producto de reacción se puede llevar a cabo con cualquier inmunoensayo adecuado. La muestra del sujeto es típicamente una muestra biológica como se describió anteriormente, y puede ser la misma muestra biológica utilizada para llevar a cabo el método anteriormente descrito.

Los inmunoensayos realizados de acuerdo con algunos aspectos de la presente divulgación pueden ser ensayos homogéneos o ensayos heterogéneos. En un ensayo homogéneo, la reacción inmunológica implica el anticuerpo específico (p. ej., anticuerpo de proteína anti-DETERMINANTE), un analito marcado y la muestra de interés. La señal que surge de la etiqueta se modifica, directa o indirectamente, tras la unión del anticuerpo al analito marcado. Tanto la reacción inmunológica como la detección de su grado se pueden llevar a cabo en una disolución homogénea. Las etiquetas inmunológicas que se pueden emplear incluyen radicales libres, radioisótopos, tintes fluorescentes, enzimas, bacteriófagos o coenzimas.

En un planteamiento de ensayo heterogéneo, los reactivos son usualmente la muestra, el anticuerpo y medios para producir una señal detectable. Se pueden emplear las muestras descritas anteriormente. El anticuerpo puede inmovilizarse en un soporte, como una esfera (como esferas de agarosa de proteína A y proteína G), placa o portaobjeto y ponerse en contacto con la muestra que se sospecha que contiene el antígeno en una fase líquida. El soporte luego se separa de la fase líquida y o bien la fase de soporte o la fase líquida se examina para una señal detectable empleando medios para producir dicha señal. La señal se relaciona con la presencia del analito en la muestra. Los medios para producir una señal detectable incluyen el uso de etiquetas radiactivas, etiquetas fluorescentes o etiquetas enzimáticas. Por ejemplo, si el antígeno que se ha de detectar contiene un segundo sitio de unión, un anticuerpo que se une a ese sitio puede conjugarse a un grupo detectable y añadirse a la disolución de reacción de fase líquida antes de la etapa de separación. La presencia del grupo detectable en el soporte sólido indica la presencia del antígeno en la muestra de ensayo. Los ejemplos de inmunoensayos adecuados son oligonucleótidos, inmunotransferencia, métodos de inmunofluorescencia, inmunoprecipitación, métodos de quimioluminiscencia, electroquimioluminiscencia (ECL) o inmunoensayos unidos a enzimas.

Los expertos en la técnica están familiarizados con numerosos formatos de inmunoensayos específicos y sus variaciones, que pueden ser útiles para llevar a cabo el método descrito en este documento. Véanse, en general, E. Maggio, *Enzyme-Immunoassay*, (1980) (CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla.); véanse también la patente de EE. UU. núm. 4.727.022 para Skold et al. titulada "Methods for Modulating Ligand-Receptor Interactions and their Application", la patente de EE. UU. núm. 4.659.678 para Forrest et al. titulada "Immunoassay of Antigens", la patente de EE. UU. núm. 4.376.110 para David et al., titulada "Immunoassays Using Monoclonal Antibodies," la patente de EE. UU. núm. 4.275.149 para Litman et al., titulada "Macromolecular Environment Control in Specific Receptor Assays", la patente de EE. UU. núm. 4.233.402 para Maggio et al., titulada "Reagents and Method Employing Channeling" y la patente de EE. UU. núm. 4.230.767 para Boguslaski et al., titulada "Heterogenous Specific Binding Assay Employing a Coenzyme as Label." El DETERMINANTE puede también detectarse con anticuerpos, usando citometría de flujo. Los expertos en la técnica están familiarizados con las técnicas de citometría de flujo que pueden ser útiles para llevar a cabo los métodos descritos en la presente invención (Shapiro 2005). Estos incluyen, entre otros, tecnología de determinación de citocinas con matriz de microesferas (Becton Dickinson) y Luminex.

Los anticuerpos se pueden conjugar a un soporte sólido adecuado para un ensayo diagnóstico (p. ej., esferas como agarosa de proteína A o proteína G, microesferas, placas, portaobjetos o pocillos formados a partir de materiales tales como látex o poliestireno) de acuerdo con técnicas conocidas, como unión pasiva. Los anticuerpos descritos en la presente invención pueden a su vez conjugarse a etiquetas detectables o grupos tales como radioetiquetas (p. ej.,

³⁵S, ¹²⁵I, ¹³¹I), etiquetas enzimáticas (p. ej., peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina) y etiquetas fluorescentes (p. ej., fluoresceína, Alexa, proteína verde fluorescente, rodamina) de acuerdo con técnicas conocidas.

Los anticuerpos pueden también ser útiles para detectar modificaciones post-traducción de proteínas, polipéptidos, mutaciones y polimorfismos DETERMINANTES, como fosforilación de tirosina, fosforilación de treonina, fosforilación de serina, glucosilación (p. ej., O- GlcNAc). Dichos anticuerpos detectan específicamente los aminoácidos fosforilados en una proteína o proteínas de interés, y se pueden usar en los ensayos de inmunotransferencia, inmunofluorescencia y ELISA descritos en la presente invención. El experto en la técnica conoce estos anticuerpos y se comercializan. Las modificaciones post-traducción pueden también determinarse usando iones metaestables en desorción/ionización mediante láser asistida por matriz acoplada a espectrometría de masas de tiempo de vuelo (MALDI- TOF) (Wirth U. y Muller D. 2002).

Para proteínas, polipéptidos, mutaciones y polimorfismos DETERMINANTES conocidos por tener actividad enzimática, las actividades se pueden determinar *in vitro* usando ensayos enzimáticos conocidos en la técnica. Dichos ensayos incluyen, entre otros, ensayos de cinasa, ensayos de fosfatasa, ensayos de reductasa, entre muchos otros. La modulación de la cinética de las actividades enzimáticas se puede determinar midiendo la tasa constante K_M empleando algoritmos conocidos, como el gráfico de Hill, la ecuación de Michaelis-Menten, gráficos de regresión lineal como el análisis de Lineweaver-Burk y el gráfico de Scatchard.

El término "metabolito" incluye cualquier producto químico o bioquímico de un proceso metabólico, como cualquier compuesto producido por el procesamiento, la escisión o el consumo de una molécula biológica (p. ej., una proteína, un ácido nucleico, carbohidrato o lípido). Los metabolitos se pueden detectar en una diversidad de formas conocidas por el experto en la técnica, incluida espectroscopia de índice refractario (RI), espectroscopia ultravioleta (UV), análisis de fluorescencia, análisis radioquímico, espectroscopia casi infrarroja (casi-IR), espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), análisis de dispersión de luz (LS), espectrometría de masas, espectrometría de masas de pirólisis, nefelometría, espectroscopia Raman dispersiva, cromatografía de gases combinada con espectrometría de masas, cromatografía de líquidos combinada con espectrometría de masas, ionización desorción láser asistida por matriz tiempo de vuelo (MALDI-TOF) combinada con espectrometría de masas, espectroscopia de pulverización iónica combinada con espectrometría de masas, electroforesis capilar, detección de RMN e IR. En este sentido, se pueden medir otros analitos DETERMINANTES usando los métodos de detección anteriormente mencionados u otros métodos conocidos por el experto en la técnica. Por ejemplo, se pueden detectar iones de calcio circulantes (Ca^{2+}) en una muestra usando tintes fluorescentes tales como ácido poli-amino carboxílico, Fluo series, Fura-2A, Rhod- 2, el indicador de calcio ratiométrico Indo-1, entre otros. Otros metabolitos DETERMINANTES pueden ser detectados de manera similar usando reactivos específicamente diseñados o adaptados para detectar dichos metabolitos.

Kits

Algunos aspectos de la descripción incluyen además un reactivo de detección de DETERMINANTES, o anticuerpos envasados juntos en la forma de un kit. El kit puede contener en recipientes separados un anticuerpo (o bien ya unido a una matriz sólida o envasado por separado con reactivos para unirse a la matriz), formulaciones de control (positivo y/o negativo) y/o una etiqueta detectable tal como fluoresceína, proteína verde fluorescente, rodamina, tintes de cianina, tintes Alexa, luciferasa, radioetiquetas, entre otros. Las instrucciones (p. ej., escritas, en cinta, VCR, CD-ROM, etc.) para llevar a cabo el ensayo pueden incluirse en el kit. El ensayo puede ser, por ejemplo, en la forma de un ELISA sándwich conocido en la técnica.

Por ejemplo, los reactivos de detección de DETERMINANTES se pueden inmovilizar en una matriz sólida tal como una tira porosa para formar por lo menos un sitio de detección de DETERMINANTES. La región de medición o detección de la tira porosa puede incluir una pluralidad de sitios. Una tira reactiva puede también contener sitios para controles negativos y/o positivos. Alternativamente, los sitios de control pueden localizarse en una tira separada de la tira reactiva. Opcionalmente, los sitios de detección diferentes pueden contener distintas cantidades de reactivos de detección inmovilizados, p. ej., una cantidad superior en el primer sitio de detección y menos cantidades en sitios subsiguientes. Tras la adición de la muestra de prueba, el número de sitios que exhiben una señal detectable proporciona una indicación cuantitativa de la cantidad de DETERMINANTES presentes en la muestra. Los sitios de detección se pueden configurar en cualquier forma adecuadamente detectable y típicamente tienen la forma de una barra o punto que abarca el ancho de una tira reactiva.

Las fuentes de anticuerpos adecuadas para la detección de DETERMINANTES incluyen las fuentes comerciales tales como, por ejemplo, Abzyme, Abnova, AssayPro, Affinity Biologicals, AntibodyShop, Aviva bioscience, Biogenesis, Biosense Laboratories, Calbiochem, Cell Sciences, Chemicon International, Chemokine, Clontech, Cytolab, DAKO, Diagnostic BioSystems, eBioscience, Endocrine Technologies, Enzo Biochem, Eurogentec, Fusion Antibodies, Genesis Biotech, GloboZymes, Haematologic Technologies, Immunodetect, Immunodiagnostik, Immunometrics, Immunostar, Immunovision, Biogenex, Invitrogen, Jackson ImmunoResearch Laboratory, KMI Diagnostics, Koma Biotech, LabFrontier Life Science Institute, Lee Laboratories, Lifescreen, Maine Biotechnology Services, Mediclone, MicroPharm Ltd., ModiQuest, Molecular Innovations, Molecular Probes, Neoclone, Neuromics, New England Biolabs, Novocastra, Novus Biologicals, Oncogene Research Products, Orbigen, Oxford Biotechnology, Panvera, PerkinElmer Life Sciences, Pharmingen, Phoenix Pharmaceuticals, Pierce Chemical Company, Polymun Scientific, Polysciences, Inc., Pro mega

Corporation, Proteogenix, Protos Immunoresearch, QED Biosciences, Inc., R&D Systems, Repligen, Research Diagnostics, Roboscreen, Santa Cruz Biotechnology, Seikagaku America, Serological Corporation, Serotec, SigmaAldrich, StemCell Technologies, Synaptic Systems GmbH, Technopharm, Terra Nova Biotechnology, TiterMax, Trillium Diagnostics, Upstate Biotechnology, US Biological, Vector Laboratories, Wako Pure Chemical Industries y Zeptomatrix. No obstante, el experto en la técnica puede elaborar rutinariamente anticuerpos contra los DETERMINANTES de polipéptidos descritos en este documento.

Observamos que la fracción en la que residen los DETERMINANTES del polipéptido afecta la facilidad con la que se puede llevar a cabo el ensayo en el ámbito clínico. Por ejemplo, en el ámbito clínico, especialmente en el punto de atención, a menudo es más fácil medir los polipéptidos que están presentes en la fracción de suero o plasma que los polipéptidos intracelulares dentro de la fracción de leucocitos. Esto es porque esto último requiere la etapa experimental adicional en la que los leucocitos se aíslan de la muestra de sangre completa, se lavan y se lisan.

Observamos que en algunos ámbitos clínicos es más conveniente aplicar ensayos que miden polipéptidos en lugar de ARN. En particular, hallamos que los niveles de ARN inducidos de manera diferencial en diferentes tipos de infecciones no necesariamente exhiben la misma conducta en el nivel del polipéptido. Por ejemplo, se halló que los ARNm de IFI44, IFI44L y IFI27 se expresan de manera diferencial en infecciones víricas en comparación con infecciones bacterianas. No obstante, cuando medimos y comparamos sus niveles de polipéptidos en pacientes con infecciones bacterianas frente a víricas, no observamos una respuesta diferencial significativa (Figura 38).

Los ejemplos de "Anticuerpos monoclonales para medir TRAIL" incluyen, sin limitación: (55B709-3) IgG monoclonal de ratón; (2E5) IgG1 monoclonal de ratón; (2E05) IgG1 monoclonal de ratón; (M912292) IgG1 kappa monoclonal de ratón; (IIIF6) IgG2b monoclonal de ratón; (2E1-1B9) IgG1 monoclonal de ratón; (RIK-2) IgG1, kappa monoclonal de ratón; M181 IgG1 monoclonal de ratón; VI10E IgG2b monoclonal de ratón; MAB375 IgG1 monoclonal de ratón; MAB687 IgG1 monoclonal de ratón; HS501 IgG1 monoclonal de ratón; clon monoclonal 75411.11 IgG1 de ratón; T8175-50 IgG monoclonal de ratón; 2B2.108 IgG1 monoclonal de ratón; B-T24 IgG1 monoclonal de ratón; 55B709.3 IgG1 monoclonal de ratón; D3 IgG1 monoclonal de ratón; C19 IgG monoclonal de cabra; H257 IgG monoclonal de conejo; 500-M49 IgG monoclonal de ratón; 05-607 IgG monoclonal de ratón; B-T24 IgG1 monoclonal de ratón; (N2B2), IgG2a, kappa monoclonal de rata; (1A7-2B7), IgG1 monoclonal de ratón; (55B709.3), IgG monoclonal de ratón y B-S23* IgG1 monoclonal de ratón.

Los ejemplos de "Anticuerpos monoclonales para medir CRP" incluyen, sin limitación: (108-2A2) monoclonal de ratón; (108-7G41D2) monoclonal de ratón; (12D-2C-36) IgG1; (1G1), IgG1 monoclonal de ratón; (5A9) monoclonal de ratón, IgG2a kappa; (63F4), IgG1 monoclonal de ratón; (67A1) IgG1; (8B-5E), IgG1 monoclonal de ratón; (B893M), IgG2b, lambda monoclonal de ratón; (C1), IgG2b monoclonal de ratón; (C11F2), IgG monoclonal de ratón; (C2), IgG1 monoclonal de ratón; (C3), IgG1 monoclonal de ratón; (C4), IgG1 monoclonal de ratón; (C5), IgG2a monoclonal de ratón; (C6), IgG2a monoclonal de ratón; (C7), IgG1; monoclonal de ratón, (CRP103), IgG2b monoclonal de ratón; (CRP11), IgG1 monoclonal de ratón; (CRP135), IgG1 monoclonal de ratón; (CRP169), IgG2a monoclonal de ratón; (CRP30), IgG1 monoclonal de ratón; (CRP36), IgG2a monoclonal de ratón; (EPR283Y), IgG monoclonal de conejo; (KT39), IgG2b monoclonal de ratón; (N-a), IgG1 monoclonal de ratón; (N1G1), IgG1 monoclonal de ratón; (P5A9AT) monoclonal; (S5G1), IgG1 monoclonal de ratón; (SB78c), IgG1; (SB78d), IgG1 monoclonal de ratón y (Y284), IgG monoclonal de conejo.

Los ejemplos de "Anticuerpos monoclonales para medir SAA" incluyen, sin limitación: (SAA15), IgG1 monoclonal de ratón; (504), IgG2b monoclonal de ratón; (SAA6), IgG1 monoclonal de ratón; (585), IgG2b monoclonal de ratón; 426), IgG2b monoclonal de ratón; (38), IgG2b monoclonal de ratón; (132), IgG3 monoclonal de ratón; (S3-F11), IgM monoclonal de ratón; (513), IgG1 monoclonal de ratón; (291), IgG2b monoclonal de ratón; (607), IgG1 monoclonal de ratón; (115), IgG1 monoclonal de ratón; (B332A), IgG1 monoclonal de ratón; (B336A), IgG1 monoclonal de ratón; (B333A), IgG1 monoclonal de ratón; (EPR2927) monoclonal de conejo; (EPR4134) monoclonal de conejo; (Reu86-1), IgG1 monoclonal de ratón; (Reu86-5), IgG1 monoclonal de ratón; (291), IgG2b kappa monoclonal de ratón; (504), IgG2b kappa monoclonal de ratón; (585), IgG2b kappa monoclonal de ratón; (S3), IgM kappa monoclonal de ratón; (mc1), IgG2a kappa monoclonal de ratón; (Reu 86-2), IgG2a monoclonal de ratón; (3C11-2C1), IgG2b kappa monoclonal de ratón y (EPR2926), IgG monoclonal de conejo.

Los anticuerpos policlonales para medir DETERMINANTES incluyen, sin limitación, anticuerpos que se produjeron a partir de sueros por inmunización activa de uno o más de los siguientes: conejo, cabra, oveja, pollo, pato, cobayo, ratón, burro, camello, rata y caballo.

Los ejemplos de agentes de detección incluyen, sin limitación: scFv, dsFv, Fab, sVH, F(ab')₂, péptidos cíclicos, haptámeros, anticuerpos de un solo dominio, fragmentos de Fab, fragmentos variables monocatenarios, moléculas dominios Affibody, Affilins, Nanofitins, Anticalins, Avimers, DARPs, Kunitz, Fynomers y Monobody.

Ejemplos

Ejemplo 1: Métodos generales

Panorama general del estudio clínico

5 Realizamos un estudio multicéntrico, de observación, prospectivo cuya meta fue desarrollar y ensayar un distintivo de DETERMINANTES con el propósito de diagnosticar en forma rápida y precisa a pacientes con enfermedades víricas y bacterianas. Incluimos un total de 655 pacientes de los cuales se sospechaba que 609 presentaban una enfermedad infecciosa y 46 una enfermedad no infecciosa (grupo control). El estudio fue aprobado por comités de revisión institucional (IRB) de Bnai Zion y Hillel Yaffe Medical Centers en Israel, en donde los pacientes fueron incluidos entre 2010 y 2012.

10 En la Figura 1 se ilustra un panorama general del diagrama del estudio. En síntesis, se empleó un cuaderno electrónico de recogida de datos (eCRF) para registrar las investigaciones clínicas, antecedentes médicos, datos microbiológicos, radiológicos y de laboratorio de cada paciente (los registros de eCRF se diseñaron para preservar el anonimato de los pacientes). En base al síndrome clínico, se enviaron una o más de las siguientes muestras para investigación microbiológica y molecular exhaustiva: sangre, orina, heces, esputo, fluido cefalorraquídeo (CSF) e hisopados nasales. Se identificó un total de 44 cepas de patógenos diferentes en la cohorte de pacientes con sospecha de enfermedades infecciosas mediante la aplicación compuesta de ensayos de cultivo, serología, antígenos y metodologías PCR múltiplex. El diagnóstico (bacteriano, vírico, mixto, no infeccioso y no determinado) se determinó por un panel de por lo menos tres expertos (el médico clínico del hospital, dos expertos en enfermedades infecciosas independientes [IDE] y un pediatra altamente experimentado si el paciente era ≤ 18 años de edad), en base a una decisión por consenso o mayoría del panel de expertos, y se registró en el eCRF. Además, identificamos cuatro niveles de 570 biomarcadores de analitos diferentes (p. ej., proteínas y metabolitos) en sangre extraída de estos pacientes (algunas de las proteínas se midieron solamente en un subconjunto de los pacientes debido a restricciones en el volumen de la muestra). Construimos una base de datos que incluía todos los datos contenidos en el eCRF para cada paciente (es decir, cientos de funciones numéricas y categóricas, además de mediciones bioquímicas de biomarcadores). Esta base de datos se usó luego para desarrollar y ensayar los distintivos de DETERMINANTES.

Criterios de inclusión

30 Los pacientes que tenían por lo menos un mes de vida y estaban dispuestos (o bien el sujeto o el tutor legal) a firmar un consentimiento informado eran elegibles para inclusión. Para los grupos de enfermedad infecciosa y no infecciosa, se alcanzaron criterios de inclusión adicionales. Estos incluyeron:

- Grupo de enfermedad infecciosa:
 - Pico de fiebre $>37,5^{\circ}\text{C}$
 - Sospecha clínica de una enfermedad infecciosa aguda
 - Duración de los síntomas de <10 días
- 35 • Grupo control de enfermedad no infecciosa:
 - Sospecha clínica de una enfermedad no infecciosa

Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio los pacientes que alcanzaron los siguientes criterios:

- Evidencia de otro episodio de enfermedad infecciosa aguda en las últimas dos semanas
- 40 • Deficiencia inmune congénita diagnosticada (CID)
- Tratamiento actual con terapia inmunosupresora tal como:
 - Quimioterapia activa
 - Fármacos post-trasplante
 - Altas dosis de esteroides (>40 mg/día de prednisona o equivalente)
 - 45 - Radioterapia activa
 - Fármacos inmunomoduladores/inmunosupresores, incluidos anticuerpos monoclonales, inmunoglobulina intravenosa (IVIG), ciclosporina y agentes del factor de necrosis anti-tumoral (TNF)

- Tratamiento actual con inmunostimuladores tales como:

- Interleucina (IL)-2

- Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)

5 - Interferón (todas las clases)

- Un tumor maligno hematológico (p. ej., leucemia linfocítica crónica [CLL])

- Un diagnóstico de síndrome mielodisplásico (MDS) o enfermedad mieloproliferativa (MPD)

- Comprobación o sospecha de infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)-1, virus de hepatitis B (VHB) o virus de hepatitis C (VHC)

10 Proceso de participación

Después de firmar un consentimiento informado, cada paciente se sometió a los siguientes procedimientos:

- Examen físico y registro de las variables iniciales, incluidos:

- Datos demográficos: género, edad, fecha de nacimiento, fecha de inclusión, sitio de inclusión, etc.

15 - Antecedentes médicos: quejas principales, enfermedades antecedentes, fármacos administrados en forma crónica, tiempo desde el inicio de los síntomas, fiebre máxima, etc.

- Examen físico: examen físico dirigido, pulso, auscultación, examen de garganta, eritema cutáneo, evaluación de linfadenopatía, etc.

- Variables específicas de enfermedad (p. ej., radiografía de tórax por sospecha de infecciones en las vías respiratorias inferiores [LRTI], dolor lateral por sospecha de infección urinaria [UTI])

20 - Investigación del recuento de sangre completa (CBC) que incluye: recuento de sangre completa, recuento absoluto de neutrófilos (ANC), % neutrófilos, % linfocitos, etc.

- Análisis de laboratorio: creatinina, urea, enzimas hepáticas, etc.

- Muestras de las vías respiratorias superiores con un hisopado nasal para investigación microbiológica más detallada

25 • Recolección de muestras según los síntomas clínicos (p. ej., cultivo de orina en un paciente con sospecha de UTI, muestras de heces en un paciente con sospecha de gastroenteritis)

- Muestras de sangre para mediciones de biomarcadores de analitos en laboratorios MeMed: se extrajeron 2-6 ml de sangre venosa periférica en tubos CBC que contenían EDTA. La sangre se conservó luego a 4º grados durante 1-4 horas.

30 Treinta días después de la inscripción, se registraron el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en el eCRF, además de detalles como resultados clínicos, radiológicos, de laboratorio y microbiológicos que estuvieron disponibles en el día de la inscripción.

Pruebas microbiológicas y moleculares

35 Para permitir que el panel de expertos estableciera un diagnóstico final con un alto nivel de confianza, realizamos una investigación microbiológica y molecular exhaustiva ensayando la mayoría de los agentes causantes de enfermedad en el mundo occidental. En esta sección, presentamos un panorama general de las investigaciones microbiológicas y moleculares.

Para cada paciente, aplicamos dos ensayos de avanzada PCR múltiple marcados con diagnóstico *in vitro* (IVD) CE sobre las muestras obtenidas del hisopado nasofaríngeo:

40 • Seeplex® RV15 ACE (SeeGene Ltd, Seúl, Corea). Este ensayo se diseñó para detectar la mayoría de los virus respiratorios conocidos (15 subgrupos de virus, incluidos virus paragrupal 1, 2, 3 y 4, coronavirus 229E/NL63, adenovirus A/B/C/D/E, bocavirus 1/2/3/4, virus grupal A y B, metaneumovirus, coronavirus OC43, rinovirus A/B/C, virus sincicial respiratorio A y B, y Enterovirus)

- Seeplex® PneumoBacter ACE (SeeGene Ltd, Seúl, Corea). Este ensayo se diseñó para detectar seis bacterias que causan neumonía simultáneamente (*Streptococcus pneumoniae* [SP], *Haemophilus influenzae* [HI], *Chlamydia pneumoniae* [CP], *Legionella pneumophila* [LP], *Bordetella pertussis* [BP] y *Mycoplasma pneumoniae* [MP])

Los pacientes fueron ensayados para detectar patógenos adicionales según su sospecha de síndrome clínico (para detalles, véase el Protocolo de Estudio Clínico). Por ejemplo:

- 5 • Se analizaron muestras de heces de pacientes con gastroenteritis usando un ensayo PCR múltiple diseñado para detectar 10 patógenos (Rotavirus, Astrovirus, Adenovirus entérico, Norovirus GI, Norovirus GII, Vibrio spp., Shigella spp., Campylobacter spp., Toxina Clostridium Difficile B y Salmonella spp.)
- Se realizaron pruebas serológicas para citomegalovirus (CMV), virus Epstein bar (EBV), MP, y Coxiella Burnetii (fiebre Q) en todos los subgrupos clínicamente relevantes
- Se realizaron cultivos de sangre, orina y heces en los subgrupos clínicamente relevantes.

10 En términos generales, nuestro proceso detectó un patógeno en >50% de los pacientes con una enfermedad infecciosa. También utilizamos estos resultados para examinar el rendimiento y la precisión de distintos métodos diagnósticos y para evaluar las tasas de falso descubrimiento entre pacientes con una enfermedad no infecciosa.

Creación del estándar de referencia

15 Actualmente, no existe un único estándar de referencia para determinar infecciones bacterianas y víricas en una amplia gama de síndromes clínicos. Por lo tanto, seguimos la recomendación de los Estándares para Información de la Precisión Diagnóstica (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy, STARD) (Bossuyt et al. 2003) y creamos un estándar de referencia compuesto altamente riguroso para ensayar los DETERMINANTES y distintivos. El estándar de referencia compuesto se creó en dos etapas. Primero, para cada paciente realizamos una investigación exhaustiva. Esto incluyó la recopilación de tipos tradicionales de información de diagnóstico como registro de antecedentes médicos, síntomas clínicos, curso de la enfermedad y mediciones de laboratorio, así como también información de diagnóstico más avanzada que incluía investigaciones microbiológicas, serológicas y moleculares (como se describió anteriormente). Luego enviamos toda la información en bruto acumulada a un panel de por lo menos tres expertos (para pacientes adultos [>18 años de edad], el panel estaba comprendido por el médico clínico del hospital y dos expertos en enfermedades infecciosas independientes; para niños [<18 años de edad], el panel incluyó a un pediatra de gran experiencia como el cuarto miembro del panel de expertos). En base a la información, cada miembro del panel de expertos asignó una de las siguientes etiquetas de diagnóstico a cada uno de los pacientes: (i) bacteriana; (ii) vírica; (iii) mixta (es decir, co-infección bacteriana y vírica); (iv) no infecciosa; o (v) no determinada. Cabe destacar que los expertos desconocían las etiquetas de diagnóstico de sus pares en el panel de expertos. El diagnóstico se determinó luego por mayoría del panel de expertos. En nuestro estudio, después de aplicar el procedimiento anteriormente mencionado a los pacientes participantes (n = 575), la cohorte incluyó a 242 pacientes (42%) con una infección vírica, 208 pacientes (36%) con una infección bacteriana, 34 pacientes (6%) con una infección mixta, 46 pacientes (8%) con una enfermedad no infecciosa y 45 pacientes (8%) con un diagnóstico no determinado (o bien porque no se alcanzó una mayoría del panel de expertos [6% de todos los pacientes] o porque el panel asignó al paciente el diagnóstico de 'no determinado' [2% de todos los pacientes]) (Figura 2).

35 Las etiquetas de diagnóstico asignadas por nuestro panel de expertos se usaron luego para crear cohortes con un nivel de confianza en aumento.

- Cohorte por mayoría: Los pacientes fueron incluidos en esta cohorte si una mayoría (>50%) del panel de expertos les había asignado un diagnóstico de una infección bacteriana ('paciente bacteriano'), vírica ('paciente vírico'), infección mixta ('paciente mixto') o enfermedad no infecciosa.
- Cohorte por consenso: Este subconjunto de la cohorte por mayoría incluyó a pacientes para quienes el panel de expertos asignó un diagnóstico en forma unánime (bacteriano, vírico, mixto o no infeccioso).
- Cohorte de diagnóstico claro: Este subconjunto de la cohorte por consenso incluyó a pacientes con una infección bacteriana o vírica a quienes el panel de expertos asignó estos diagnósticos por unanimidad y quienes además cumplieron con los siguientes criterios adicionales. Para ser incluidos como pacientes bacterianos, los pacientes debían exhibir bacteremia (con un cultivo sanguíneo positivo), meningitis bacteriana (con cultivo CSF positivo o >1,000 neutrófilos/ μ l), pielonefritis (con cultivo de orina positivo y ecografía con compromiso renal), UTI (con cultivo de orina positivo), choque septicémico (con cultivo de orina positivo), celulitis o abscesos peri-amigdalinos (comprobados por exploración quirúrgica) (Thorn et al. 1977). Para ser incluidos como pacientes víricos, debían exhibir un aislamiento microbiológico positivo de un virus obligatorio.

50 Cabe destacar que en los siguientes ejemplos, tablas y figuras, a menos que se mencione explícitamente otra cosa, los estándares de referencia de los pacientes se determinaron en base a la cohorte por mayoría. La estrategia del estándar de referencia compuesto anteriormente mencionado adhiere a los lineamientos de las mejores prácticas recomendadas en estudios de diagnóstico de enfermedad infecciosa. Los desempeños del DETERMINANTE y distintivo de DETERMINANTES indicados en este documento se analizaron contra este estándar de referencia.

Mediciones de los DETERMINANTES de polipéptidos unidos a membrana o DETERMINANTES de polipéptidos intracelulares

5 Se fraccionó sangre completa a las fracciones celulares y plasmáticas, y se trató con tampón de lisis celular de glóbulos rojos (BD Bioscience). Luego se lavaron tres veces los glóbulos blancos con disolución salina tamponada con fosfato pH 7,3. Con el fin de medir los niveles de DETERMINANTES de polipéptidos asociados a membrana, las células se incubaron con anticuerpos primarios durante 40 minutos, se lavaron dos veces y se incubaron con anticuerpo secundario conjugado a PE (Jackson Laboratories, emisión 575 nm) durante 20 minutos más. En caso de DETERMINANTES de polipéptidos intracelulares, las células primero se fijaron y permeabilizaron con un kit tampón de fijación y permeabilización (eBioscience). Después las células de fijación y permeabilización se incubaron con anticuerpos primarios durante 40 minutos, se lavaron dos veces y se incubaron con anticuerpo secundario conjugado a PE durante 20 minutos más. Se usaron controles de isotipo IgG para cada modo de tinción como fondo de control negativo. Después del procedimiento de tinción, las células se analizaron usando un citómetro de flujo LSRII. Se distinguieron unos de otros granulocitos, plaquetas, monocitos y linfocitos, empleando un gráfico de puntos SSC/FSC. Se determinaron las tinciones de fondo y específicas para linfocitos, monocitos y granulocitos de cada antígeno específico. Los niveles promedio de leucocitos totales se computaron sumando los DETERMINANTES de polipéptidos de todos los tipos de células y dividiendo por el recuento de glóbulos blancos.

Los DETERMINANTES de polipéptidos que se midieron empleando este protocolo incluyen:

20 CHP, CMPK2, CORO1C, EIF2AK2, ISG15, RPL22L1, RTN3, CD112, CD134, CD182, CD231, CD235A, CD335, CD337, CD45, CD49D, CD66A/C/D/E, CD73, CD84, EGFR, GPR162, HLA-A/B/C, ITGAM, NRG1, RAP1B, SELI, SPINT2, SSEA1, EIF4B, IFIT1, IFIT3, LOC26010, MBOAT2, MX1, OAS2, RSAD2, ADIPOR1, CD15, CD8A, IFITM1, IFITM3, IL7R, ARG1, ARPC2, ATP6V0B, BCA-1, BRI3BP, CCL19-MIP3b, CES1, CORO1A, HERC5, IFI6, IFIT3, KIAA0082, LIPT1, LRDD, MCP-2, PARP9, PTEN, QARS, RAB13, RPL34, SART3, TRIM22, UBE2N, XAFI y ZBPI.

Mediciones de DETERMINANTES solubles utilizando ELISA

25 Para determinar las concentraciones de DETERMINANTES solubles en muestras de plasma humano se usó un ELISA Sándwich estándar (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas). En síntesis, los pocillos de una placa de 96 pocillos se recubrieron con anticuerpo de captura específico del DETERMINANTE soluble de interés y se diluyeron en tampón de recubrimiento (p. ej., 1xPBS) y luego se incubaron durante la noche a 4°C. Los pocillos se lavaron dos veces con tampón de lavado (p. ej., 1xPBS con 0,2% Tween-20) y posteriormente se bloquearon con tampón bloqueante que contenía proteínas (p. ej., 1xPBS con 0,2% Tween-20 y 5% leche desnatada) durante por lo menos 30 2 horas a temperatura ambiente o durante la noche a 4°C. Esta etapa aumenta la relación señal a ruido del ensayo. Los pocillos luego se lavaron dos veces con tampón de lavado. El estándar de proteínas y las muestras de plasma se diluyeron usando un tampón de dilución (p. ej., 1xPBS con 0,2% Tween-20 y 5% leche desnatada) en la concentración y con los factores de dilución adecuados, respectivamente, con posterior incubación durante dos horas a temperatura ambiente. Luego los pocillos se lavaron tres veces con el tampón de lavado y posteriormente se incubaron con anticuerpo específico de detección biotinilado para el DETERMINANTE soluble de interés, diluido en 35 tampón bloqueante durante por lo menos dos horas a temperatura ambiente.

Los pocillos se lavaron cuatro veces con un tampón de lavado y después se incubaron con estreptavidina-HRP (peroxidasa de rábano picante) diluidos en tampón bloqueante durante una hora a temperatura ambiente. Los pocillos se lavaron cuatro veces con el tampón de lavado y luego se incubaron con una disolución de reacción que contenía un sustrato de HRP cromogénico (p. ej., TMB; 3, 3', 5,5'-Tetrametilbencidina). Después del revelado de color adecuado, se añadió una disolución finalizadora a cada pocillo. Se determinó la absorbancia del producto de reacción de HRP con una lectora de placas ELISA. Los polipéptidos solubles que se midieron usando el protocolo anteriormente mencionado comprenden: B2M, CHI3L1, Mac-2BP, SAA, TRAIL, sCD62L, sTREM, IL11, IL1RA, IP10, 1-TAC y TNFR1.

Mediciones de DETERMINANTES solubles usando Luminex

45 Para determinar la concentración de DETERMINANTES solubles en muestras de plasma humano también utilizamos el inmunoensayo xMAP (Luminex Corporation, Austin, Tex.) (los detalles del protocolo están disponibles del proveedor). En síntesis, el ensayo emplea esferas de poliestireno de cinco micrómetros que han sido impregnadas con una relación precisa de tintes fluorescentes, creando hasta 100 esferas identificables en forma espectral. La superficie de estas esferas se recubre con terminales carboxilo (aproximadamente un millón por esfera), que sirven como el punto de sujeción para el anticuerpo específico del analito. Usando los principios del inmunoensayo estándar, se realizó un ensayo con formato sándwich o de competición para cada biomarcador diana. Esto incluyó la preparación de estándares con concentraciones de analito predeterminadas, seis horas de incubación de la muestra seguidas de una lectura con citómetro de flujo. Dos láseres indagan las esferas: uno para su número de ID específico; el segundo para la intensidad de la señal de ficoeritrina (PE) resultante del inmunoensayo. Esto permite la medición simultánea de algunas docenas de esferas específicas del analito, posibilitando así la evaluación del biomarcador.

Más concretamente, preparar estándares y muestras y esferas conjugadas a anticuerpos dentro de la hora de haber realizado el ensayo. Reconstituir el estándar de proteína en 0,5 ml de diluyente de ensayo si se trabaja con muestras

de suero /plasma o 50% diluyente de ensayo + 50% de matriz de suero para otros tipos de muestras. Evitar mezclar. Determinar el número de pocillos requerido para el ensayo. Las curvas de estándar y muestras se pueden ejecutar individualmente o por duplicado, según se desee. Pre-humedecer la placa de microtitulación de 96 pocillos. Introducir con pipeta 0,2 ml de disolución de lavado en los pocillos designados. Esperar de 15 a 30 segundos y aspirar la disolución de lavado de los pocillos, utilizando el colector de vacío. Inmediatamente antes de dispensar, agitar en vórtex las esferas durante 30 segundos seguidos de sonicación en un baño de agua de sonicación durante 30 segundos. Introducir con pipeta 25 ul de las esferas deseadas en cada pocillo. Una vez dispensadas las esferas deben mantenerse protegidas de la luz usando una cubierta de placas recubierta con papel de aluminio. Aspirar el líquido con vacío moderado usando el colector de vacío. Preparar una disolución 1x de esferas de captura del concentrado(s) de esferas de captura 10x adicional para ser multiplexado. Introducir con pipeta 25 ul de la disolución 1x de esferas adicional a cada pocillo. Añadir 0,2 ml de disolución de lavado activa a los pocillos. Dejar que las esferas se embeban durante 15 a 30 segundos, luego extraer la disolución de lavado activa de los pocillos por aspiración con el colector de vacío. Repetir esta etapa de lavado. Secar el fondo de la placa de filtro con toallas de papel limpias para eliminar el líquido residual. Introducir con pipeta 50 ul de tampón de incubación a cada pocillo. A los pocillos designados para la curva estándar, introducirlos con pipeta 100 ul de dilución estándar apropiada. A los pocillos designados para la medición de la muestra, introducir con pipeta 50 ul de diluyente de ensayo por 50 ul de muestra. Incubar la placa durante 2 horas a temperatura ambiente en un agitador orbital. La agitación deberá ser suficiente como para mantener las esferas suspendidas durante la incubación (500-600 rpm). Diez a quince minutos antes del final de esta incubación, preparar el anticuerpo detector biotinilado. Después de 2 horas de incubación de las esferas de captura, extraer el líquido de los pocillos por aspiración con el colector de vacío. Añadir 0,2 ml de disolución de lavado activa a los pocillos. Dejar que las esferas se embeban durante 15 a 20 segundos, luego aspirar con el colector de vacío. Repetir esta etapa de lavado. Secar el fondo de la placa de filtro con toallas de papel limpias para eliminar el líquido residual. Añadir 100 ul del anticuerpo detector biotinilado 1x preparado a cada pocillo e incubar la placa por 1 hora a temperatura ambiente en un agitador orbital. La agitación deberá ser suficiente como para mantener las esferas suspendidas durante la incubación (500-600 rpm). Diez a quince minutos antes del final de la etapa de incubación del detector, preparar estreptavidina-RPE. Extraer el líquido de los pocillos por aspiración con el colector de vacío. Añadir 0,2 ml de disolución de lavado activa a los pocillos. Dejar embeber las esferas durante 15 a 30 segundos, luego aspirar con el colector de vacío. Repetir la etapa de lavado. Secar el fondo de la placa de filtro con toallas de papel seco para eliminar el líquido residual. Añadir 100 ul de la estreptavidina-RPE 1x preparada a cada pocillo e incubar la placa durante 30 minutos a temperatura ambiente en un agitador orbital. La agitación debe ser suficiente para mantener las esferas suspendidas durante la incubación (500-600 rpm). Preparar el instrumento Luminex durante la etapa de incubación. Extraer el líquido de los pocillos por aspiración con el colector de vacío. Tener en cuenta que se necesita una presión mínima de 5 pulgadas de Hg. Lavar las esferas añadiendo 0,2 ml de disolución de lavado activa a los pocillos, dejar embeber las esferas durante 10 segundos, luego aspirar con el colector de vacío. Repetir esta etapa de lavado dos veces más por un total de 3 lavados. Añadir 100 ul de solución de lavado activa a cada pocillo. Agitar la placa en un agitador orbital (500-600 rpm) durante 2-3 minutos para re-suspender las esferas. Destapar la placa, insertar la placa en la plataforma XY del instrumento Luminex y analizar las muestras. Determinar la concentración de las muestras de la curva estándar usando un software para ajuste de curvas. El algoritmo de cuatro parámetros por lo general facilita el mejor ajuste. Si las placas no pueden leerse en el día del ensayo, pueden cubrirse y almacenarse en un lugar oscuro durante la noche a 2-8°C para leer al día siguiente sin pérdida significativa de la intensidad de la fluorescencia. Aspirar la disolución activa de la placa almacenada y añadir 100 ul de disolución de lavado activa nueva. Disponer las placas en un agitador orbital durante 2-3 minutos antes del análisis. Los polipéptidos solubles que se midieron usando el protocolo antes mencionado comprenden: BCA-1, TRAIL, Eotaxina, IL1a, IP10, MCP y VEGFR2.

45 Mediciones de DETERMINANTE soluble en CRP

Se midieron las concentraciones de CRP usando aparatos de inmunoensayos automáticos en los laboratorios químicos de los hospitales en los que participa cada paciente.

Normalización de DETERMINANTES

50 Para evitar sesgos numéricos, algunos modelos multiparamétricos (como SVM) requieren que los DETERMINANTES numéricos utilizados en el modelo tengan una escala similar. Por lo tanto, al realizar el análisis multi-paramétrico, utilizamos la siguiente normalización lineal: los niveles de DETERMINANTE de cada paciente se dividieron por los niveles promedio de DETERMINANTE computados en toda la población del estudio. Para evitar errores numéricos debido a observaciones atípicas ($> \text{media} \pm 3 \times \text{std}$), dichas mediciones se truncaron y se les asignó el valor medio $\pm 3 \times \text{std}$.

55 Manejo de valores ausentes/censuras/discontinúaciones

60 Pueden surgir valores de DETERMINANTES ausentes debido a cuestiones técnicas en el proceso de medición (p. ej., deterioro de un anticuerpo utilizado para medir un DETERMINANTE específico). Asimismo, algunos de los DETERMINANTES, especialmente los DETERMINANTES de polipéptidos pudieron medirse solamente en un subconjunto de los pacientes, ya que la cantidad de la muestra clínica extraída de cualquier paciente determinado fue insuficiente para medir todo el panel de DETERMINANTES. En consecuencia, algunos sujetos pueden tener valores ausentes para algunas de sus mediciones de DETERMINANTES. Para abordar esto, la precisión de cada

DETERMINANTE o multi-DETERMINANTE se computa solamente en los pacientes que no tienen ningún valor ausente en el distintivo respectivo.

Análisis estadístico y diagnóstico de DETERMINANTES

- 5 La precisión de clasificación y la significación estadística de los DETERMINANTES individuales se midió en términos de sensibilidad, especificidad, PPV, NPV, MCC, AUC y valor P de la prueba de la t o valor P de la suma de rangos Wilcoxon. La precisión diagnóstica de los distintivos multi-DETERMINANTES se determinó usando un esquema de validación cruzada de 10% omisión para preparar y ensayar una máquina de vectores de soporte (SVM) con una lineal (CJC Burges, 1998). La precisión de la clasificación se midió usando los mismos criterios que en el DETERMINANTE individual. También ensayamos la precisión de la clasificación usando otros modelos multi-paramétricos que incluyen:
- 10 (i) un kernel de la función de la base radial SVM, (ii) una red neural artificial (una capa oculta con tres nodos, un nodo de salida y funciones de transferencia tangsig), (iii) una red bayesiana natural y (iv) un algoritmo de clasificación k vecinos más cercanos. Para la mayoría de las combinaciones de DETERMINANTES ensayadas, SVM lineal proporcionó aproximadamente los mismos resultados de clasificación en términos de AUC y MCC que los otros modelos 0. Por consiguiente, describimos en este documento solamente los resultados de SVM lineal.
- 15 Ejemplo 2: Para facilitar una solución diagnóstica que sea ampliamente aplicable, realizamos un estudio clínico en una cohorte de pacientes altamente heterogénea.

Resumen de las cohortes de pacientes utilizadas en este estudio

- 20 Se incluyó un total de 655 pacientes para este estudio y 575 pacientes fueron elegibles para participar. En función del proceso del estándar de referencia descrito anteriormente, los pacientes fueron asignados a cinco grupos de diagnóstico distintos: infección vírica (42% de los pacientes), infección bacteriana (36% de los pacientes), infección mixta (6% de los pacientes), enfermedad no infecciosa (8% de los pacientes) y sin determinar (8% de los pacientes) (Figura 2). En total, a 92% de todos los pacientes participantes se les asignó un diagnóstico, en donde una proporción de estos se aproxima al límite documentado en la bibliografía (Clements et al. 2000; Johnstone et al. 2008; Hatipoglu et al. 2011).
- 25 El desarrollo y las pruebas de la tecnología de los distintivos de DETERMINANTES se llevó a cabo en una serie de cohortes de pacientes con mayores niveles de confianza, como se describió anteriormente (Creación del estándar de referencia). De los 575 pacientes participantes, a 530 el panel de expertos les asignó un diagnóstico (bacteriano, vírico mixto o no infeccioso) por mayoría. De estos 530 pacientes, a 376 se les asignaron diagnósticos en forma unánime (es decir, un diagnóstico por 'consenso'). De los 376 pacientes, 170 pacientes tuvieron un diagnóstico claro determinado como se describió precedentemente.
- 30

En la Figura 3 se ilustran las distintas cohortes y el número de pacientes bacterianos, víricos, mixtos y no infecciosos dentro de cada cohorte.

Distribución por edades y género

- 35 Se incluyeron en el estudio pacientes de todas las edades. La población del estudio (n = 575) incluyó más pacientes pediátricos (<18 años) que adultos (>18 años) (60% frente a 40%). La distribución por edades fue relativamente uniforme para pacientes de 20-80 años de edad y alcanzó el pico en <4 años de edad para pacientes pediátricos (Figura 4). La distribución por edades observada para pacientes pediátricos es coherente con aquella esperada y representa la distribución de fondo en el ámbito hospitalario (Craig et al. 2010) (p. ej., la sala de emergencias [ED], la sala de pediatría y los departamentos internos). En el estudio se incluyeron pacientes de ambos sexos. La población de pacientes fue equilibrada con respecto a la distribución por género (49% sexo femenino, 51% sexo masculino).
- 40

Patógenos aislados

- 45 Usamos un amplio panel de herramientas microbiológicas con el fin de maximizar la tasa de aislamiento de patógenos. Se aisló por lo menos un patógeno en 53% de los pacientes con una enfermedad infecciosa aguda (49% de los 575 pacientes participantes). Un total de 33 patógenos distintos se detectó activamente usando PCR múltiple, detección de antígenos e investigación serológica. Otros 11 patógenos se aislaron usando técnicas de cultivo convencionales o PCR interna. En total, se aislaron 44 patógenos distintos de los principales subgrupos patogénicos (Figura 5A). Esta tasa de identificación de patógenos es similar a aquella descrita en los estudios publicados previamente (Cilloniz et al. 2011; Restrepo et al. 2008; Song et al. 2008; Johansson et al. 2010; Shibli et al. 2010) e incluyó patógenos de los principales subgrupos patogénicos (bacterias grampositivas, bacterias atípicas, virus de ARN, virus de ADN). En casi 20% de los pacientes, se detectaron los patógenos de >1 de los subgrupos patogénicos antes mencionados (Figura 5A).
- 50

- 55 Las cepas patogénicas halladas en este estudio son responsables de una gran mayoría de enfermedades infecciosas agudas en el mundo occidental e incluyeron patógenos clave como el virus de la gripe A/B, virus sincicial respiratorio (RSV), paragripal, E. Coli, estreptococos del grupo A, etc. Cabe destacar que el análisis de los patógenos aislados reveló que ninguno de los patógenos es dominante (Figura 5B). La ausencia de dominancia en

gripe A o RSV se atribuye a dos motivos: muestreo de todo el año (es decir, el muestreo no se limitó al invierno) y la no recurrencia de epidemias de gripe y RSV en Israel durante el plazo del estudio (2010-2012).

Sistemas fisiológicos comprometidos y síndromes clínicos

5 Los pacientes con enfermedad infecciosa (todos los pacientes con un diagnóstico final excepto aquellos con enfermedades no infecciosas, n = 484) presentaban infecciones en una variedad de sistemas fisiológicos (Figura 6). El sistema fisiológico más frecuentemente comprometido fue el aparato respiratorio (45%), seguido por infecciones sistémicas (18%). Todas las infecciones que no comprometían los sistemas mencionados anteriormente y no eran infecciones gastrointestinales, urinarias, cardiovasculares o del sistema nervioso central (SNC) se categorizaron como 'Otras' (p. ej., celulitis, abscesos). La distribución observada de compromiso de los sistemas fisiológicos representa la distribución natural y coinciden con aquella descrita para grandes cohortes de pacientes sometidos a muestreos durante todo el año (CDC.gov 2012).

15 Los pacientes de nuestro estudio (todos los pacientes participantes, n = 575) presentaban una diversidad de síndromes clínicos (Figura 7) que reflejan la heterogeneidad clínica esperada en una cohorte de pacientes pediátricos y adultos obtenida durante todo el año. El síndrome clínico más frecuente fue LRTI (25%) incluyendo principalmente neumonía, bronquitis, bronquiolitis, exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y LRTI no específica. El síndrome clínico más frecuente fue URTI (20%), incluyendo principalmente amigdalitis aguda, faringitis aguda, URTI no específica, sinusitis aguda y otitis media aguda. El tercer síndrome más frecuente fue infección sistémica (17%), incluyendo principalmente fiebre sin un origen y casos de bacteremia ocultos. Las infecciones sistémicas se detectaron principalmente en niños <3 años de edad pero también se detectaron en unos pocos pacientes adultos. Las infecciones sistémicas constituyen un problema clínico real, ya que el equilibrio entre el riesgo de los pacientes y los costes de las pruebas/tratamiento no está claro. Los siguientes síndromes más frecuentes fueron gastroenteritis (11%), UTI (8%) y celulitis (4%). Las infecciones del SNC (2%) incluyeron meningitis septicémica y asepticémica. Todos los demás síndromes clínicos (3%) se clasificaron como 'Otros' e incluyeron infecciones menos frecuentes (p. ej., absceso periamigdalino, otitis externa, epididimitis, etc.). El patrón observado de distribución de síndromes clínicos representa la mayoría de los síndromes más clínicamente relevantes y frecuentes y es coherente con los estudios grandes previamente publicados (Craig et al. 2010).

Temperatura corporal

La temperatura corporal es un parámetro importante en la evaluación de la intensidad de una enfermedad infecciosa.

30 Examinamos la distribución de las temperaturas corporales máximas en todos los participantes (n = 575) usando la temperatura corporal medida más alta (oral o rectal). La distribución de las temperaturas corporales máximas fue relativamente uniforme entre 38°C y 40°C con un pico de 39°C (**Figura 8**). Se describió la temperatura corporal <37,5°C para 8% de los pacientes (el subgrupo de pacientes con enfermedades no infecciosas). La temperatura corporal >40,5°C fue infrecuente (<3% de los pacientes). En total, la distribución observada representa el intervalo normal de temperaturas en el ámbito clínico (Craig et al. 2010).

35 Tiempo desde el inicio de los síntomas

El tiempo desde el inicio de los síntomas' se definió como la duración (días) desde la aparición del primer síntoma exhibido (el primer síntoma exhibido podría ser fiebre, pero también podría ser otro síntoma como náuseas o jaqueca precedentes a la fiebre). La distribución del 'tiempo desde el inicio de los síntomas' en nuestra cohorte (todos los participantes, n = 575) alcanzó un pico 2-4 días después del inicio de los síntomas (40% de los pacientes) con proporciones sustanciales de pacientes que tarde o temprano buscaron ayuda médica más (Figura 9). La distribución observada del tiempo desde el inicio de los síntomas representa un patrón típico en el ámbito clínico.

Comorbilidades y esquemas de medicamentos crónicos

45 Las comorbilidades y los esquemas de fármacos crónicos pueden, teóricamente, afectar un ensayo diagnóstico. Nuestra población de pacientes (todos los participantes, n = 575) incluyó a pacientes (70%) que no presentaban comorbilidades y que no eran tratados con medicamentos crónicos, y a pacientes (30%) que presentaban >1 enfermedad crónica y que fueron tratados con medicamentos crónicos. Las enfermedades crónicas más frecuentes en nuestra población de pacientes eran hipertensión, anomalías de lípidos, enfermedades pulmonares (p. ej., EPOC, asma, etc.) diabetes mellitus (principalmente de tipo 2) y enfermedad cardíaca isquémica, lo que refleja las enfermedades crónicas más frecuentes en el mundo occidental (Figura 10A). Todos los pacientes con enfermedades crónicas fueron tratados crónicamente con medicamentos. La distribución de fármacos crónicos utilizada por nuestra población de pacientes se correlacionó fuertemente con el rango de enfermedades crónicas reportadas (p. ej., 42% de los pacientes con comorbilidades experimentaban anomalías de lípidos, y los agentes reductores de lípidos fueron los fármacos más frecuentemente utilizados). Otros fármacos frecuentemente utilizados incluyeron aspirina, fármacos para controlar la glucemia y betabloqueantes (Figura 10B).

55

Sitios de inclusión de pacientes

Los sitios de inclusión en nuestro estudio incluyeron ED (pediátricos, de adultos) y otros departamentos de hospitales (pediátricos, de adultos). El ED pediátrico fue el sitio de inclusión más frecuente (43%) y los otros sitios fueron comparables (17-22%) reflejando un proceso de inclusión relativamente equilibrado. La relación entre pacientes de ED y pacientes hospitalizados fue ~1:1 para adultos y ~2:1 para niños (Figura 11).

Comparación de características iniciales de los grupos bacterianos y víricos

Comparamos las características iniciales de los grupos bacterianos y víricos por edad (niños frente a adultos; Tabla 4). Tanto en niños como en adultos, los parámetros de laboratorio como niveles de WBC, neutrófilos (%), linfocitos (%) y ANC difirieron significativamente ($P < 0,001$) entre pacientes bacterianos y víricos, de acuerdo con las diferencias bien establecidas entre estos dos tipos de infecciones (Christensen, Bradley y Rothstein 1981; Peltola, Mertsola y Ruuskanen 2006). En niños, también se observaron diferencias significativas en cuanto a edad ($P < 0,001$) y temperatura corporal máxima ($P < 0,007$). Estos hallazgos coinciden con el aumento de la prevalencia de infecciones víricas en niños más pequeños y con temperaturas superiores a menudo presentes en infecciones bacterianas frente a infecciones víricas (Pickering y DuPont 1986). Las otras variables (p. ej., frecuencia respiratoria, urea y frecuencia cardíaca) no demostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos bacterianos y víricos, lo que indica un aspecto clínico similar en ambos grupos.

Características de pacientes excluidos

De los 655 pacientes incluidos para el estudio, 80 pacientes (12%) fueron excluidos. El motivo más frecuente para la exclusión fue presentar fiebre debajo del umbral para el estudio de 37,5°C (n = 40; 50% de todos los pacientes excluidos), seguido por tiempo desde el inicio de los síntomas de >10 días (n = 15, 19% de todos los pacientes excluidos) y presentar una enfermedad infecciosa reciente (en los 14 días precedentes) (n = 13, 16% de todos los pacientes excluidos). Otros motivos para la exclusión incluyeron tener un tumor maligno (hematológico [9% de todos los pacientes excluidos], sólido [5% de todos los pacientes excluidos]) y estar inmunocomprometidos (p. ej., debido a un tratamiento con inmunosupresores; 1% de todos los pacientes excluidos).

Ejemplo 3: Las mediciones de niveles de DETERMINANTES fueron altamente reproducibles en las repeticiones técnicas día tras día y en diferentes plataformas de medición

Desempeño del ensayo y QA

Las curvas de calibración fueron lineales dentro del intervalo de concentración fisiológica. Las preparaciones estándar provistas por el fabricante del ensayo sirvieron como el estándar de referencia para las curvas de calibración. Las muestras representativas de las curvas de calibración para TRAIL, Mac-2BP y SAA se presentan en la Figura 12. Descubrimos que los valores de corte óptimos entre infecciones bacterianas y víricas estuvieron en el intervalo lineal de la escala y que todas las curvas estándar exhibieron un intervalo dinámico de ~2-2,5 en la escala logarítmica.

Variabilidad intra-ensayo

Ensayamos la variabilidad intra-ensayo en ocho muestras de suero independientes de pacientes dentro de la misma placa de ELISA (Figura 13). Hallamos % CV intra-ensayo de 4,4%, 7,5% y 4,4% para TRAIL, Mac-2-BP y SAA respectivamente. Estos valores están dentro del intervalo de variación intra-ensayo normal en comparación con otros ensayos ELISA manuales. Usando dispositivos automatizados o mejorando el formato del ensayo se puede reducir la variabilidad intra-ensayo y aumentar la precisión del biomarcador.

Variabilidad entre ensayos

Ensayamos la variabilidad entre ensayos para TRAIL, Mac-2BP y SAA en 20, 8 y 8 muestras independientes, respectivamente. Observamos variaciones de 6,6%, 8,1% y 12,3%, respectivamente (Figura 14).

Los niveles de analitos fueron similares en suero y plasma

Ensayamos los niveles de TRAIL, Mac-2-BP y SAA en una cohorte de muestras de suero y plasma acopladas de 32, 35 y 46 individuos, respectivamente. Para los tres analitos, observamos una fuerte correlación (r^2 entre 0,88 y 0,98) y concentraciones comparables (pendientes entre 0,92 y 1,05) entre las concentraciones de plasma y suero (Figura 15).

Los analitos son estables bajo condiciones típicas para el ámbito clínico

La capacidad de un biomarcador depende de su estabilidad en los ámbitos clínicos de la vida real (p. ej., su tasa de deterioro cuando la muestra se almacena a temperatura ambiente antes de la medición del analito). Para abordar esto, examinamos la estabilidad de TRAIL, Mac-2-BP y SAA en muestras de suero de cuatro, tres y cinco individuos independientes durante 21 horas a 4°C (refrigeración) y 25°C (temperatura ambiente). Se introdujeron con pipeta alícuotas de 100 µl de cada muestra de plasma en tubos de 0,2 ml y se mantuvieron a 4°C o 25°C entre 0 y 21 horas. Posteriormente, medimos los niveles de los analitos (distintos puntos de tiempo de los mismos analitos usando la misma placa y reactivos). Los niveles promedio de los tres analitos fueron aproximadamente estables

durante las primeras 21 horas a 4°C. Las semividas de los analitos a 25°C fueron 24 ± 5 , >48 y >48 horas para TRAIL, Mac-2-BP y SAA, respectivamente (Figura 16). Estas semividas son comparables con aquellas observadas para otros biomarcadores utilizados en el ámbito de emergencia clínica (Rehak y Chiang 1988; Boyanton y Blick 2002; Guder et al. 2007). Cabe destacar que en el ámbito clínico real, si las muestras se almacenan a temperatura ambiente, las concentraciones de TRAIL se deben medir dentro de aproximadamente 24 horas después de obtener la muestra. Alternativamente, la muestra se debe conservar a menos de 12°C y entonces se puede medir TRAIL más de 24 después de obtener la muestra.

Las mediciones son reproducibles en las distintas plataformas

Los niveles de TRAIL en 80 muestras independientes se ensayaron usando dos plataformas distintas (ELISA y Luminex) y los resultados se correlacionaron y compararon ($r^2 = 0,89$, $P < 10^{-5}$; Figura 17). Cabe destacar que los ensayos ELISA y Luminex difieren en algunos aspectos básicos. Por ejemplo, el ensayo Luminex se basa en la detección de fluorescencia directa, mientras que ELISA se basa en la detección colorimétrica. Asimismo, el conjunto de anticuerpos para captura y detección fue distinto entre los ensayos. A pesar de estas y otras diferencias, los resultados fueron comparables, demostrando la capacidad de adoptar el planteamiento de distintivo de DETERMINANTES para otras plataformas.

Ejemplo 4: La mayoría de los DETERMINANTES de polipéptidos, incluso aquellos con una función inmunológica, no se expresaron significativamente en pacientes con distintos tipos de infecciones

Para seleccionar DETERMINANTES potenciales que podrían expresarse de manera diferencial en distintos tipos de infecciones, efectuamos mediciones bioquímicas de más de 500 polipéptidos, en muestras tomadas de pacientes inscritos en el estudio clínico. Descubrimos que la mayoría de los DETERMINANTES no se expresaban de manera diferencial en sujetos con distintos tipos de infecciones. Asimismo, descubrimos que incluso los DETERMINANTES de polipéptidos que tienen una función mecánica bien establecida en la defensa inmune contra infecciones o que participan en procesos inflamatorios a menudo demostraron una precisión diagnóstica deficiente para identificar el origen de la infección. Este punto se ilustra en la Figura 18 y en la Tabla 1, que muestra ejemplos de DETERMINANTES de polipéptidos con una función inmunológica o inflamatoria establecida que no se expresaron de manera diferencial entre pacientes con infecciones víricas o bacterianas. Por ejemplo, distintos tipos de INF-alfa (INF- α) tienen una función bien establecida en procesos celulares antivíricos. Son producidos principalmente por leucocitos y pueden estar potenciados por temperaturas febriles. Medimos los niveles en el plasma de INF- α en 22 pacientes bacterianos, 27 pacientes víricos y no encontramos una respuesta diferencial (suma de rangos Wilcoxon $P = 0,8$) (Figura 18). La proteína INF-gamma (ING-g) es otra citocina que es crítica para la inmunidad innata y adaptativa contra infecciones víricas y bacterianas, que no demostró respuesta diferencial (suma de rangos Wilcoxon $P = 0,9$). TNF-alfa (TNF- α) es una citocina producida principalmente por macrófagos activados. Es un mediador extrínseco importante de apoptosis, y se descubrió que cumple una función en las infecciones víricas (Gong et al. 1991). Siguiendo estas observaciones, se plantea la hipótesis de que se puede usar TNF- α para diagnosticar el origen de la infección. Medimos los niveles de TNF- α en pacientes con infecciones bacterianas y víricas y hallamos una respuesta diferencial deficiente (suma de rangos Wilcoxon $P = 0,9$). Incluso otro ejemplo es CD95, un receptor del ligando Fas que participa en el proceso del complejo de señalización inductora de muerte durante la apoptosis. Se descubrió que este receptor está implicado en la respuesta del hospedante a distintas infecciones (Grassme et al. 2000). Hallamos que los niveles de CD95 en linfocitos y monocitos no se expresaban de manera diferencial entre pacientes bacterianos y víricos en un modo estadísticamente significativo ($P = 0,1$ y $P = 0,9$, respectivamente). También medimos los niveles de muchas otras interleucinas, citocinas y sus receptores, quimiocinas y sus receptores, HLA y otros determinantes que participan en la respuesta inmune a infecciones, y descubrimos que en la mayoría de los casos, los niveles de los determinantes no se expresaban de manera diferencial entre infecciones víricas y bacterianas (para más ejemplos, ver la Figura 18). Por consiguiente, una función inmunológica o inflamatoria de un DETERMINANTE de polipéptidos no necesariamente implica utilidad diagnóstica.

Ejemplo 5: La respuesta diferencial *in vitro* a distintos tipos de infecciones no necesariamente indica una respuesta diferencial *in vivo* correspondiente

Examinamos si es probable que los biomarcadores que se expresan de forma diferencial durante las infecciones *in vitro* sean marcadores diagnósticos precisos *in vivo*. Descubrimos que, en muchos casos, una expresión diferencial *in vitro* no necesariamente se traduce en expresión diferencial *in vivo* correspondiente. La siguiente sección expone ejemplos de esta comparación.

Estudios *in vitro* previos indicaron que el ARNm y los niveles de proteína de arginasa 1 (ARG1) aumentan en infecciones víricas y permanecen bajos en infecciones bacterianas. En síntesis, la transfección *in vitro* de células humanas de hepatoblastoma HepG2 y células humanas de hepatoma Huh-7 con un clon de ADNc infeccioso del virus de hepatitis C (VHC) resultó en una elevación aproximadamente triple de niveles de ARG1 ARNm y proteína ($P < 0,01$) (Cao et al. 2009). En contraste, los niveles de expresión de ARG1 ARNm de macrófagos de ratón, co-cultivados con *H. pylori* SS1, no se elevaron (Gobert et al. 2002).

Tomados juntos, estos dos estudios *in vitro* nos incitaron a examinar si ARG1 puede servir como marcador diagnóstico *in vivo* confiable que aumenta en infecciones víricas mientras que mantiene los niveles iniciales en

infecciones bacterianas. Medimos los niveles de proteína ARG1 de 41 pacientes con infecciones bacterianas y los comparamos con los niveles en 46 pacientes con infecciones víricas. Las mediciones se realizaron en los granulocitos, linfocitos y leucocitos totales. En todos los casos, no observamos un incremento en los niveles de ARG1 en pacientes con infecciones víricas comparados con pacientes con infecciones bacterianas (Figura 19).
 5 Concretamente, los niveles de ARG1 en los granulocitos no se expresaron de manera diferencial (suma de rangos Wilcoxon $P = 0,3$), mientras que los linfocitos y leucocitos totales demostraron un ligero incremento en pacientes con infecciones bacterianas frente a pacientes con infecciones víricas (suma de rangos Wilcoxon $P = 0,09$ y $0,003$ respectivamente), una conducta opuesta a la descrita en los estudios *in vitro*.

Otro ejemplo es interleucina 8 (IL-8), cuyos niveles aumentaron en medio de cultivo celular de células humanas de adenocarcinoma gástrico SGC-7901 después del tratamiento con la cepa de *Helicobacter pylori* Sydney 1 lipopolisacárido (Zhou et al. 2008). En contraste, se halló que los niveles en suero de IL-8 *in vivo* de pacientes infectados con *H. pylori* eran similares a los niveles en suero de IL-8 del grupo control *H. pylori*-negativo (Bayraktaroglu et al. 2004).
 10

Por lo tanto, la expresión diferencial en distintas infecciones *in vitro* no necesariamente implica expresión diferencial *in vivo*.

15 Ejemplo 6: DETERMINANTES que diferencian entre distintos tipos de infecciones

Medimos más de 570 polipéptidos y descubrimos que la mayoría (más de 95%) no diferencian entre distintos tipos de infecciones. Divergiendo de esta norma hubo subconjuntos únicos de polipéptidos que demostraron una respuesta diferencial uniforme y robusta en una amplia gama de características y patógenos de pacientes (para detalles, ver la sección de características). Las siguientes secciones describen los polipéptidos y sus combinaciones,
 20 que fueron útiles para diagnosticar distintos orígenes de infección.

DETERMINANTES que diferencian entre sujetos infectados bacterianos frente a sujetos infectos víricos

Identificamos un subconjunto de DETERMINANTES que se expresaban de manera diferencial en sujetos con infecciones bacterianas frente a víricas en un modo estadísticamente significativo (suma de rangos Wilcoxon $P < 0,001$). Los nombres y las precisiones de clasificación de los DETERMINANTES se enumeran en la Tabla 2A. Las distribuciones y las mediciones de sujetos individuales para cada uno de los DETERMINANTES se ilustran en la
 25 Figura 20 (los puntos corresponden a la medición de DETERMINANTES en sujetos individuales y las barras indican medianas de grupos). Cada subgráfico corresponde a un DETERMINANTE diferente. Las abreviaturas mono, linf, gran, promedio y total se usan para ilustrar las mediciones de los DETERMINANTES de polipéptidos en monocitos, linfocitos, granulocitos, además de las mediciones promedio y totales de leucocitos, respectivamente. Las abreviaturas intra y membrana se utilizan para ilustrar proteínas que se midieron en la fracción intra celular y membrana respectivamente.
 30

A su vez, descubrimos usando los controles de isotipos IgG1 e IgG3 de ratón no específicos como anticuerpo primario (acoplados con el marcador fluorescente apropiado) demostraron uniformemente un incremento de la señal en los linfocitos y monocitos de pacientes víricos en comparación con pacientes bacterianos (Tabla 2A). Se observó una respuesta diferencial similar al medir la señal de IgG de cabra conjugada a PE (Tabla 2A). Si bien la señal diferencial era débil en términos de niveles absolutos, comparada con la señal obtenida de uniones específicas, fue estadísticamente significativa (suma de rangos Wilcoxon $P < 0,001$). Este fenómeno puede deberse a la unión no específica de IgG a receptores Fc, u otros receptores que se unan a dominios de tipo Ig, cuyos niveles pueden ser elevados en las células hospedantes que responden a una infección vírica.
 35

40 DETERMINANTES que diferencian entre sujetos con infecciones mixtas frente a víricas

Diferenciar entre una infección mixta (es decir co-infección bacteriana y mixta) y una infección vírica pura para decidir el tratamiento apropiado. Para abordar esto, identificamos un conjunto de DETERMINANTES que se expresaban en forma diferencial en sujetos con infecciones mixtas frente a infecciones víricas en un modo estadísticamente significativo (suma de rangos Wilcoxon $P < 0,001$). Los nombres y las precisiones de clasificación de los DETERMINANTES se enumeran en la Tabla 2B. Las distribuciones y las mediciones de sujetos individuales para cada uno de los DETERMINANTES se ilustran en la Figura 21.
 45

DETERMINANTES que diferencian entre sujetos con infecciones mixtas frente a bacterianas.

Identificamos un conjunto de DETERMINANTES que se expresan en forma diferencial en sujetos con infecciones mixtas frente a infecciones bacterianas en un modo estadísticamente significativo (suma de rangos Wilcoxon $P < 0,001$). Los nombres y las precisiones de clasificación de los DETERMINANTES se enumeran en la Tabla 2C.
 50

DETERMINANTES que diferencian entre sujetos con infecciones bacterianas o mixtas frente a infecciones víricas.

Identificamos un conjunto de DETERMINANTES que se expresaron de forma diferencial en sujetos con infecciones bacterianas o mixtas frente a infecciones víricas en un modo estadísticamente significativo (suma de rangos de Wilcoxon $P < 0,001$). Los nombres y las precisiones de clasificación de los DETERMINANTES se enumeran en las
 55 Tablas 2D, 2E y 2F.

DETERMINANTES que diferencian entre sujetos con una enfermedad infecciosa frente a no infecciosa

Identificamos un conjunto de DETERMINANTES que se expresaron de manera diferencial en sujetos con una enfermedad infecciosa frente a sujetos con una enfermedad no infecciosa en un modo estadísticamente significativo (suma de rangos Wilcoxon $P < 0001$). Los nombres y la precisión de clasificación de los DETERMINANTES se enumeran en la Tabla 2G. Las distribuciones y las mediciones de los sujetos individuales para algunos de los DETERMINANTES se ilustran en la Figura 21B. Obsérvese que la precisión diagnóstica descrita en la Tabla 2G se obtuvo a pesar de la presencia de microorganismos no patogénicos en el grupo de pacientes con una enfermedad no infecciosa (para detalles, ver Figura 22). La presencia de dichos microorganismos no patogénicos representa un reto importante para los métodos diagnósticos que buscan identificar el patógeno directamente, a menudo conduciendo a "falsos positivos". Este reto se supera con algunos métodos de la presente divulgación. Para establecer los resultados, se midieron algunos DETERMINANTES en pacientes no infecciosos adicionales (hasta 83 pacientes) como se ilustra en la Tabla 2G.

DETERMINANTES que diferencian entre sujetos con una enfermedad infecciosa frente a sujetos sanos

Identificamos un conjunto de DETERMINANTES que se expresaban de forma diferencial en sujetos con una enfermedad infecciosa frente a sujetos sanos en un modo estadísticamente significativo (suma de rangos Wilcoxon $P < 0,001$). Los nombres y las precisiones de clasificación de los DETERMINANTES se enumeran en la Tabla 2H. Las distribuciones y las mediciones de sujetos individuales para algunos de los DETERMINANTES se ilustran en la Figura 21C. Cabe destacar que la precisión diagnóstica descrita en la Tabla 2H se obtuvo a pesar de la presencia de microorganismos no patogénicos en sujetos sanos (véase la Figura 22). La presencia de dichos microorganismos no patogénicos en sujetos sanos representa un reto importante para los métodos diagnósticos que buscan identificar el patógeno directamente, conduciendo a menudo a "falsos positivos". Este reto se supera con los métodos de la presente divulgación.

Ejemplo 7: Los distintivos de DETERMINANTES pueden mejorar la precisión diagnóstica de distintos tipos de infecciones

Distintivos de DETERMINANTES para diferenciar entre sujetos infectados con bacterias frente a sujetos infectados con virus

Exploramos el espacio de combinaciones de DETERMINANTES e identificamos pares y tripletes de DETERMINANTES cuyo distintivo (usando modelos multi-paramétricos) se diferenciaba entre sujetos con infecciones bacterianas frente a víricas en un modo que mejoraba de manera significativa la precisión de la clasificación de los correspondientes DETERMINANTES individuales. Por ejemplo, la precisión diagnóstica de TRAIL, Mac-2BP y CRP es 0,86, 0,78 y 0,85 AUC respectivamente. La combinación (TRAIL, CRP), (Mac-2B, CRP) y (TRAIL, Mac-2BP, CRP) demuestra un aumento de la precisión diagnóstica de 0,945, 0,939 y 0,954 AUC, respectivamente. Otros ejemplos de las precisiones de clasificación combinadas de pares de DETERMINANTES, tripletes y cuadrupletes se ilustran en la Tabla 3A, B, G y en la Figura 23.

Distintivos de DETERMINANTES para diferenciar entre sujetos con infecciones mixtas frente a víricas

Identificamos pares de DETERMINANTES cuyo distintivo combinado diferenciaba entre sujetos con infecciones mixtas frente a víricas. Las precisiones de clasificación combinadas de los pares de DETERMINANTES, tripletes y cuadrupletes se ilustran en la Tabla 3C, D, G y en la Figura 24.

Distintivos de DETERMINANTES para diferenciar entre sujetos con una enfermedad infecciosa frente a sujetos con una enfermedad no infecciosa

Identificamos pares de DETERMINANTES cuyo distintivo combinado diferenciaba entre sujetos con una enfermedad infecciosa frente a una enfermedad no infecciosa. Las precisiones de clasificación combinadas de los pares de DETERMINANTES y tripletes se ilustran en la Tabla 3E,F.

Ejemplo 8: Análisis de desempeño: los distintivos de múltiples DETERMINANTES diagnostican de manera precisa los orígenes de infección

Los distintivos de DETERMINANTES que incluyen mediciones de CRP y TRAIL son altamente precisos para diferenciar entre pacientes con distintos tipos de infecciones

Descubrimos que los distintivos de DETERMINANTES que incluyen TRAIL y CRP generan niveles particularmente altos de precisión. A modo de ejemplo y no de limitación, algunas de las siguientes secciones presentan los resultados que obtuvimos para el distintivo de multi-DETERMINANTES que combina las mediciones de niveles en suero o en plasma de TRAIL, CRP y Mac-2BP, denominado "distintivo TCM". Los ejemplos de otros distintivos de multi-DETERMINANTES que producen diagnósticos precisos incluyen, aunque sin limitarse a ello (TRAIL y CRP), (TRAIL, CRP y edad), (TRAIL, CRP y SAA), (TRAIL, CRP, SAA e IL1RA) y (TRAIL, CRP, SAA e IP10). A modo de ejemplo, evaluamos la precisión diagnóstica del distintivo TCM en una serie de análisis, utilizando las cohortes de pacientes anteriormente mencionadas, comenzando por la cohorte con la mayor confianza del estándar de

referencia. La cohorte utilizada en el primer análisis incluyó a pacientes cuyo diagnóstico (bacteriano, vírico) era claro (es decir, la cohorte 'clara [bacteriana, vírica]'). Esta cohorte incluía a 170 pacientes. Las cohortes utilizadas en el segundo y tercer análisis incluía a pacientes diagnosticados o bien como pacientes bacterianos o víricos de manera unánime (la cohorte por 'consenso [bacteriana, vírica]'; n = 343), o por mayoría (la cohorte por 'mayoría [bacteriana, vírica]'; n = 450) del panel de expertos. El cuarto análisis evaluó la capacidad del distintivo TCM de diferenciar infecciones víricas de infecciones mixtas en una cohorte de pacientes cuyo diagnóstico (o bien vírico o mixto) fue asignado por la mayoría de nuestro panel de expertos (la cohorte por 'mayoría [vírica, mixta]'; n = 276). El último análisis en esta serie evaluó si la tecnología del distintivo TCM podía efectuar un diagnóstico preciso incluso después de añadir nuevamente a los pacientes que habían sido inicialmente excluidos del estudio pero a quienes el panel de expertos les había realizado el diagnóstico vírico o bacteriano (o bien en forma unánime o por mayoría). Las cohortes utilizadas para estos análisis incluyeron a 368 pacientes (diagnosticados en forma unánime por el panel de expertos) y 504 pacientes (diagnóstico por mayoría).

Precisión al distinguir entre infecciones bacterianas frente a víricas en pacientes cuyo diagnóstico era claro

Comenzamos examinando la precisión del distintivo TCM en pacientes bacterianos y víricos con un diagnóstico claro (la cohorte 'clara [bacteriana, vírica]'; para detalles, ver las secciones previas). En síntesis, a los pacientes se les asignó un diagnóstico bacteriano si habían sido diagnosticados de forma unánime por nuestro panel de expertos y presentaban bacteremia (con cultivo de sangre positivo), meningitis bacteriana, pielonefritis, UTI, choque septicémico, celulitis o absceso periamigdalino. A los pacientes se les asignó un diagnóstico vírico si habían sido diagnosticados de forma unánime por nuestro panel de expertos y tenían una prueba microbiológica positiva de un virus obligatorio. La cohorte para este análisis incluyó a 170 pacientes (57 bacterianos y 113 víricos).

Ensayamos la precisión del distintivo TCM usando un esquema de validación cruzada dejando 10% afuera y hallamos una alta precisión diagnóstica (AUC de 0,96). Los detalles de los distintos indicadores diagnósticos de precisión y sus IC de 95% se ilustran en la Figura 25 y en la Tabla 5.

La precisión del distintivo TCM se evaluó también usando un conjunto de formación que consistía en 2/3 de los pacientes y un conjunto de prueba independiente que consistía en 1/3 pacientes restantes. Esta evaluación arrojó resultados similares a aquellos obtenidos usando el esquema de validación cruzada.

Precisión al distinguir entre infecciones bacterianas frente a víricas en pacientes cuyo diagnóstico fue determinado por el consenso de expertos

A continuación examinamos la precisión del distintivo TCM en una cohorte de 343 pacientes que fueron diagnosticados en forma unánime como bacterianos (153 pacientes) o víricos (190 pacientes) por nuestro panel de expertos (la cohorte por 'consenso [bacteriana, vírica]'). Un esquema de validación cruzada dejando 10% afuera proporcionó un diagnóstico muy preciso con una AUC de 0,97. Indicadores adicionales de precisión diagnóstica y sus IC de 95% se ilustran en la Figura 26 y en la Tabla 6. La evaluación del desempeño del distintivo TCM usando un conjunto de formación (2/3 de los pacientes) y un conjunto de prueba independiente (1/3 de los pacientes), proporcionó resultados similares. Dado que el repertorio de patógenos hallado en niños y adultos por lo general difiere, estratificamos a los pacientes por edades y repetimos el análisis. Descubrimos que el desempeño del distintivo TCM permaneció estable en los distintos grupos de edad (Figura 26).

Precisión al distinguir entre infecciones bacterianas frente a víricas en pacientes cuyo diagnóstico se determinó por mayoría del panel de expertos

Luego examinamos la precisión del distintivo TCM en una cohorte de pacientes que habían sido diagnosticados como bacterianos o víricos por la mayoría de nuestro panel de expertos (la cohorte por 'mayoría [bacteriana, vírica]'). La cohorte consistió en 450 pacientes (208 bacterianos, 242 víricos). Un esquema de validación cruzada dejando 10% afuera proporcionó un diagnóstico con una AUC de 0,95. Los indicadores adicionales de precisión diagnóstica y sus IC de 95% se ilustran en la Figura 27 y en la Tabla 7. La evaluación del desempeño del distintivo TCM usando un conjunto formado (2/3 de pacientes) y un conjunto de prueba independiente (1/3 de pacientes), proporcionó resultados similares. Los análisis de estratificación basados en la edad también produjeron resultados comparables (Figura 27 y en la Tabla 7).

Una ligera disminución en el desempeño de esta cohorte, comparado con la cohorte por 'consenso (bacteriana, vírica)' (AUC de 0,95 frente a 0,97) puede atribuirse parcialmente a una confianza mayor en el diagnóstico de pacientes en esta última cohorte. Por consiguiente, los indicadores de precisión descritos para la cohorte por 'mayoría (bacteriana, vírica)' probablemente representa un límite inferior sobre la verdadera precisión del distintivo TCM. En consecuencia, para generar una estimación conservadora del desempeño del distintivo TCM, describimos las cohortes por 'mayoría de aquí en adelante, a menos que se mencione otra cosa.

Precisión para distinguir entre co-infecciones mixtas frente a infecciones víricas puras

Se diagnosticó a un total de 34 pacientes (~6% de todos los pacientes con una enfermedad infecciosa) por la mayoría de expertos de nuestro panel con una co-infección mixta (es decir, una infección bacteriana con una co-infección vírica de fondo). Clínicamente, es importante distinguir entre co-infecciones mixtas e infecciones víricas puras, ya que

solamente las primeras deberían tratarse con antibióticos. El diagnóstico correcto de una co-infección mixta es un reto, ya que la respuesta dual del hospedante a las infecciones bacterianas y víricas puede alterar el distintivo inmune.

5 Ensayamos la capacidad del distintivo TCM de distinguir entre co-infecciones mixtas e infecciones víricas puras usando una validación cruzada dejando 10% afuera en una cohorte de pacientes cuyo diagnóstico se determinó como vírico o mixto por la mayoría de los expertos de nuestro panel (la cohorte por 'mayoría [vírica, mixta]'). La precisión diagnóstica en términos de AUC fue 0,97, 0,93 y 0,95 en niños, adultos y todas las edades, respectivamente, demostrando la capacidad del distintivo TCM de distinguir exitosamente entre estos dos tipos de infecciones (Figura 28, Tabla 8).

10 La precisión diagnóstica sigue siendo robusta cuando se ensayan cohortes que incluyen a pacientes inicialmente excluidos del estudio

El distintivo TCM fue originalmente diseñado para diagnosticar a pacientes con infecciones bacterianas/víricas agudas que adhieren a una lista predefinida de criterios de inclusión/exclusión.

15 Ensayamos la capacidad del distintivo TCM de diagnosticar a los pacientes excluidos (p. ej., pacientes con fiebre debajo de 37,5°C) añadiendo los pacientes excluidos (cuyo diagnóstico se determinó en forma unánime o por mayoría de nuestro panel de expertos) a la cohorte por 'consenso (bacteriana, vírica)' y a la cohorte por 'mayoría (bacteriana, vírica)', respectivamente y comparando la precisión diagnóstica antes y después de la adición, usando el esquema de validación cruzada dejando 10% afuera (Tabla 9 y Figura 29). La precisión en la cohorte por 'consenso (bacteriana, vírica)' con (n = 368) y sin (n = 343) pacientes excluidos permaneció igual (AUC de 0,97 en ambos casos). La precisión en la cohorte por 'mayoría (bacteriana, vírica)' fue también similar con (n = 450) y sin (n = 504) pacientes excluidos (AUC de 0,95 frente a 0,94). Por lo tanto, el desempeño del distintivo TCM permaneció robusto incluso después de añadir los pacientes excluidos al análisis.

Al excluir a pacientes con distintivos de DETERMINANTES marginales el nivel de precisión diagnóstica puede aumentar

25 Al excluir a pacientes con distintivos de DETERMINANTES marginales (es decir, distintivos de DETERMINANTES que proporcionan puntuaciones intermedias, como las puntuaciones que no son características de la conducta vírica o bacteriana), uno puede mejorar incluso más los niveles de precisión diagnóstica (por ejemplo, véase Tabla 14-15 y Figuras 39-40).

Ejemplo 9. La precisión diagnóstica de los distintivos de DETERMINANTES sigue siendo robusta en los diferentes subgrupos de patógenos

30 Averiguamos si la precisión diagnóstica de los distintivos de DETERMINANTES permanece robusta en los distintos subgrupos de patógenos y ámbitos clínicos. Con este fin, estratificamos a los pacientes de acuerdo con una amplia gama de características de los pacientes, incluidos el tiempo desde el inicio de los síntomas, el síndrome clínico específico, la temperatura máxima, la subfamilia de patógenos, comorbilidades y tratamiento con fármacos para enfermedades crónicas, y hallamos que la precisión diagnóstica siguió siendo robusta. A modo de ejemplo no limitativo, la siguiente sección describe que la precisión diagnóstica del distintivo TCM es robusta en los distintos subgrupos de pacientes. Observamos niveles robustos de precisión en otros distintivos de DETERMINANTES, entre ellos: (TRAIL y CRP), (TRAIL y CRP y SAA), (TRAIL y CRP y edad), (TRAIL y CRP y SAA y edad) (TRAIL, CRP, SAA, Mac-2BP), (TRAIL y CRP y SAA e IL1RA) así como también (TRAIL y CRP y SAA y IP-10). Estos resultados demuestran además la utilidad diagnóstica de algunos aspectos de la presente divulgación en el contexto del ámbito clínico real y su complejidad inherente que surge de la heterogeneidad de los pacientes.

Estratificación basada en el tiempo desde el inicio de los síntomas

45 Los niveles de moléculas que participan en la respuesta inmune a una infección por lo general exhiben una conducta temporal (p. ej., distintos isotipos de anticuerpos como IgM e IgG exhiben distintas respuestas temporales al inicio de la infección). No es sorprendente que hayamos hallado que muchos analitos ensayados en el presente estudio exhibieron diversas dinámicas temporales después de la aparición inicial de los síntomas. Los distintivos de DETERMINANTES apuntan a mantener los niveles de precisión que son invariables hasta el tiempo desde el inicio de los síntomas (hasta los 10 días), considerando los niveles de múltiples analitos con distintas dinámicas temporales, que se usan para compensarse entre sí.

50 Para examinar el desempeño de los distintivos de DETERMINANTES como una función del tiempo desde el inicio de los síntomas, estratificamos a todos los pacientes en la cohorte por 'mayoría (bacteriana, vírica)' según el tiempo desde la aparición inicial de los síntomas (0-2, 2-4, 4-6 y 6-10 días) y ensayamos el desempeño de los distintivos de DETERMINANTES en cada subgrupo. La precisión permaneció prácticamente igual entre los subgrupos evaluados (por ejemplo, el desempeño del distintivo TCM se ilustra en la Figura 30 y en la Tabla 10A), indicando que el desempeño es en general robusto en los primeros 10 días después del inicio de los síntomas. Estratificación de síndromes clínicos

55

Examinamos la precisión de los distintivos de DETERMINANTES en infecciones que ocurren en distintos sistemas fisiológicos y síndromes clínicos (Tabla 10B). El distintivo TCM demostró una muy alta precisión en infecciones respiratorias y víricas (AUC de 0,95 y 0,96, respectivamente) y una precisión ligeramente inferior en infecciones gastrointestinales (AUC de 0,89). El desempeño del distintivo TCM también fue robusto en distintos síndromes clínicos como fiebre sin origen, neumonía adquirida en la comunidad y amigdalitis aguda (AUC de 0,96, 0,94 y 0,94, respectivamente). Otros paneles, incluidos los paneles que midieron CRP y TRAIL, demostraron resultados robustos similares.

Estratificación por temperatura máxima

La precisión de los ensayos diagnósticos puede depender de la gravedad de la enfermedad. La gravedad de la enfermedad infecciosa podría evaluarse usando la temperatura corporal máxima medida durante la infección. Examinamos si el desempeño de los distintivos de DETERMINANTES depende de la fiebre de los pacientes, estratificando a los pacientes en la cohorte por 'mayoría (bacteriana, vírica)' en función de su temperatura máxima y ensayando el desempeño de cada grupo. Descubrimos que la precisión diagnóstica en pacientes con fiebre alta (>39 C) fue similar a aquella observada en pacientes con fiebre baja-media (38-39 C), (por ejemplo la AUC del distintivo TCM fue 0,956 y 0,952, respectivamente) (Figura 31).

Dado que los niños tienden a tener niveles superiores de fiebre que los adultos, dividimos la cohorte en niños (<18 años) y adultos (>18 años) y repetimos el análisis. Nuevamente, no se observó diferencia significativa en el desempeño de los distintivos de DETERMINANTES en pacientes con fiebre alta frente a baja-mediana (Figura 30).

Estratificación de subfamilias de patógenos

Se aisló un total de 44 patógenos distintos de los pacientes participantes en el estudio actual. Evaluamos el desempeño de los distintivos de DETERMINANTES en las diferentes cepas. Con este propósito, los pacientes de la cohorte por 'mayoría (bacteriana, vírica, mixta)' con un aislamiento positivo se estratificaron de acuerdo con el patógeno aislado. Cada cepa bacteriana se ensayó contra todos los pacientes víricos y cada cepa vírica se ensayó contra todos los pacientes bacterianos (por ejemplo, véase la Tabla 10C). Observamos resultados robustos en un amplio intervalo de patógenos con una AUC media de 0,94.

Diagnóstico preciso de adenovirus – un subgrupo vírico que es particularmente difícil de diagnosticar

Los adenovirus son un subgrupo de virus particularmente difícil de diagnosticar debido a que inducen síntomas clínicos y resultados de laboratorio que a menudo imitan a aquellos inducidos por una infección bacteriana. En consecuencia, las infecciones por adenovirus a menudo se tratan como una infección bacteriana (Kunze, Beier, y Groeger 2010). Asimismo, este subgrupo es particularmente importante debido a su amplia prevalencia en niños (5-15% de las infecciones respiratorias y gastrointestinales en niños) (Kunze, Beier, y Groeger 2010). Ensayamos la precisión de los distintivos de DETERMINANTES en niños (<18 años de edad) con cualquier infección bacteriana frente a niños con infecciones víricas y un aislamiento positivo de un adenovirus (79 y 27 niños, respectivamente). Los distintivos de DETERMINANTES alcanzaron niveles de precisión significativamente altos en comparación con los parámetros clínicos y de laboratorio estándar (por ejemplo, véase la Tabla 10D).

Diagnóstico preciso de bacterias atípicas

Las infecciones bacterianas atípicas por lo general causan síntomas clínicos que se asemejan a aquellos de una infección vírica, representando así un reto para el diagnóstico clínico (Principi y Esposito 2001). Los pacientes infectados con bacterias atípicas podrían beneficiarse con antibióticos de macrólidos; pero incluso así a menudo no reciben tratamiento (Marc et al. 2000). A su vez, a menudo se sospecha que los pacientes con infecciones víricas presentan bacterias atípicas, lo cual lleva a la administración errónea de antibióticos (Hersh et al. 2011). Ensayamos la precisión de los distintivos de DETERMINANTES en 23 pacientes infectados con bacterias atípicas (16 Mycoplasma pneumonia, 4 Chlamydia pneumonia, 2 Legionella pneumophila y 1 Rickettsia coronii) frente a 242 pacientes víricos. El mismo ensayo se llevó a cabo usando parámetros clínicos y de laboratorio estándar. Los resultados se resumen en la Tabla 10E. Por ejemplo, el desempeño del distintivo TCM fue significativamente mejor que aquel de cualquiera de los parámetros clínicos y de laboratorio ($P < 0,001$ al comparar cualquiera de las AUC de los parámetros clínicos o de laboratorio con aquella del distintivo TCM).

Estratificación basada en la comorbilidad

En la práctica clínica del mundo real, los pacientes a menudo tienen comorbilidades de fondo, lo que podría potencialmente afectar el nivel de analitos medidos por los distintivos de DETERMINANTES. Por consiguiente examinamos si las comorbilidades particulares impactan en el desempeño de los distintivos de DETERMINANTES. Con este fin, analizamos las comorbilidades más prevalentes en nuestra cohorte de pacientes: hipertensión, hiperlipidemia, obesidad, asma, enfermedades relacionadas con aterosclerosis (p. ej., cardiopatía isquémica, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), diabetes mellitus 2, y enfermedades inflamatorias (p. ej., artritis reumatoidea, colitis ulcerosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus 1, fibromialgia y fiebre familiar mediterránea [FMF]). Para cada una de estas comorbilidades, examinamos las concentraciones de los analitos construyendo algunos de los distintivos de DETERMINANTES y buscamos las diferencias en los niveles de

analitos entre pacientes con y sin la comorbilidad. Concretamente, los pacientes fueron divididos primero por tipo de enfermedad (enfermedad bacteriana o mixta, vírica y no infecciosa). Para cada una de las comorbilidades, los pacientes se dividieron además según si la tenían (grupo diana) o no (grupo fondo). Dado que algunas comorbilidades dependen de la edad, controlamos las diferencias de edad en los grupos diana y fondo computando un intervalo de edad característico en el grupo diana (mediana \pm 2xSD) y excluimos a cualquiera de los pacientes que se categorizaban fuera de este intervalo en los grupos diana y fondo. Después ensayamos si las concentraciones de los analitos que construyen algunos de los distintivos de DETERMINANTES eran diferentes en los grupos diana frente a fondo usando valores p de WS (Tabla 10F). Ninguna de las comorbilidades evaluadas se asoció con alteraciones importantes en los niveles de analitos de distintivos (grupos diana frente a fondo, lo que indica que los analitos que construyen los distintivos de DETERMINANTES son por lo general insensibles a las comorbilidades evaluadas.

Estratificación por esquemas de fármacos crónicos

En la práctica clínica del mundo real, los pacientes a menudo se encuentran bajo varios esquemas de fármacos crónicos, lo que podría potencialmente afectar el nivel de analitos incluidos en los distintivos de DETERMINANTES. Por lo tanto examinamos si los fármacos específicos repercuten en el desempeño de los distintivos de DETERMINANTES, llevando a cabo el mismo análisis que para las comorbilidades (ver arriba). Examinamos los siguiente fármacos: estatinas (Simvastatina, Pravastatina, Lipitor y Crestor), fármacos para la diabetes (insulina, Metformina, Gliburida, Repaglinida, Sitagliptina y Acarbosa), betabloqueantes (Atenolol, Carvedilol, Metoprolol, Normalol, Propranolol y Bisprolol), Aspirina, antiácidos (Omeprazol, Ranitidina y Famotidina), corticosteroides inhalados (Budesónida, Salmeterol, Budesónida combinada con formoterol, e Hidrocortisona), broncodilatadores (Ipratropio, Salbutamol y Montelukast) y diuréticos (Furosemida, Disotiazida y Espironolactona). La Tabla 10G ilustra los valores p de WS para comparar concentraciones de analitos medidas en pacientes que se sometieron a un esquema de fármacos específicos frente a aquellos que no lo hicieron. Ninguno de los grupos de fármacos evaluados se asoció con alteraciones importantes en los niveles de analitos de distintivos de DETERMINANTES.

Estratificación basada en septicemia

La septicemia es una afección potencialmente mortal caracterizada por un estado inflamatorio de todo el cuerpo (llamado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica [SIRS]) y la presencia de una infección conocida o sospecha de infección (Levy et al. 2003). Los pacientes con una septicemia bacteriana se benefician con la terapia temprana con antibióticos; el diagnóstico demorado o erróneo puede tener consecuencias graves o incluso fatales (Bone et al. 1992; Rivers et al. 2001). Nos enfocamos en pacientes adultos para quienes la definición de SIRS es clara y examinamos la capacidad de los distintivos de DETERMINANTES de distinguir entre pacientes adultos con septicemia bacteriana y aquellos con infecciones víricas, y también entre pacientes adultos con septicemia bacteriana y aquellos con septicemia vírica.

Los pacientes adultos con septicemia bacteriana se definieron de acuerdo con el American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine (Bone et al. 1992). Se definió el síndrome SIRS por la presencia de por lo menos dos de los siguientes hallazgos: (i) temperatura corporal $<36^{\circ}\text{C}$ o $>38^{\circ}\text{C}$, (ii) frecuencia cardiaca >90 latidos por minuto, (iii) frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto o, en gases sanguíneos, un PaCO_2 <32 mm Hg (4,3 kPa), y (iv) WBC <4.000 células/ mm^3 o >12.000 células/ mm^3 o $>10\%$ formas de banda. Hallamos que los distintivos DETERMINANTES alcanzaron muy altos niveles de precisión en distinguir entre pacientes adultos con septicemia bacteriana y aquellos con infecciones víricas (por ejemplo, el distintivo TCM exhibió una AUC de 0,98 y 0,96 para la cohorte por 'consenso [septicemia bacteriana adulta, vírica adulta]' y la cohorte por 'mayoría [septicemia bacteriana adulta, vírica adulta]', respectivamente, Tabla 10H). Observamos resultados similares para distinguir entre pacientes con septicemia bacteriana y aquellos con septicemia vírica (AUC de 0,97 y 0,95 para la cohorte por 'consenso [septicemia bacteriana adulta, septicemia vírica adulta]' y la cohorte por 'mayoría [septicemia bacteriana adulta, septicemia vírica adulta]', respectivamente). Estos resultados demuestran la utilidad de los distintivos de DETERMINANTES en la diferenciación de pacientes adultos con septicemia bacteriana de pacientes adultos con infecciones víricas.

Ejemplo 10: el desempeño de los distintivos de DETERMINANTES permanece robusto entre los diferentes sitios y ámbitos clínicos

Estratificación basada en el ámbito clínico

Comparamos el desempeño de los distintivos de DETERMINANTES en los siguientes ámbitos clínicos: El ámbito de emergencia (es decir ED pediátrico [PED] y ED) y en el ámbito no de emergencia (es decir, departamentos de pediatría e interno) (Tabla 11). Los desempeños en los ámbitos de emergencia y no de emergencia fueron similares (por ejemplo, el distintivo TCM exhibió una AUC de 0,95 frente a 0,96 en la cohorte por 'consenso [bacteriana, vírica]', y 0,92 frente a 0,91 en la cohorte por 'mayoría [bacteriana, vírica, mixta]', respectivamente).

Además, comparamos el desempeño de los distintivos de DETERMINANTES en pacientes participantes en dos hospitales diferentes y hallamos que el desempeño era similar en ambos sitios (Tabla 12).

Ejemplo 11: cambio en los niveles de determinantes como una función de la edad

Examinamos los niveles de DETERMINANTES de pacientes víricos y bacterianos como una función de la edad. Hallamos que los niveles de muchos DETERMINANTES dependen de la edad. Por ejemplo, los niveles de DETERMINANTES inducidos por virus RSAD2, MX1, TRAIL y Mac-2BP exhiben niveles relativamente altos en niños pequeños, seguidos por una disminución gradual con la edad. En contraste, los niveles de DETERMINANTES de CHI3L1 aumentan con la edad. La Figura 32 expone ejemplos de niveles de DETERMINANTES en diferentes infecciones como una función de la edad. Este hallazgo se puede usar para mejorar la precisión de los DETERMINANTES para diferenciar entre distintos tipos de infecciones realizando normalización o estratificación dependiente de la edad (es decir, normalización o estratificación dependiente de la edad). Por ejemplo, el experto en la técnica puede generar una función que se ajusta a los niveles promedio de la población de cada DETERMINANTE como una función de la edad y usarla para normalizar el DETERMINANTE de niveles de sujetos individuales en las distintas edades. Otra forma de mejorar la precisión en el diagnóstico es estratificar al sujeto según su edad y determinar los umbrales o valores índice para cada grupo de edad en forma independiente. Por ejemplo, cuando se ensayó la precisión del DETERMINANTE solamente en niños pequeños (0-5 años de edad), los siguientes DETERMINANTES mejoraron su precisión: TRAIL (0,9 a 0,93 AUC), RSAD2 (0,81 a 0,83 AUC) y Mac-2BP (0,78 a 0,85 AUC).

Ejemplo 12: el desempeño es robusto ante la presencia de bacterias y virus que son parte de la flora natural

Muchos patógenos causantes de enfermedades son también parte de la flora natural y con frecuencia se encuentran en individuos sanos y en pacientes con enfermedades no infecciosas (Vanechoutte et al. 1990; Regev-Yochay et al. 2004; Shaikh, Leonard, y Martin 2010). Estas bacterias y virus no patogénicos, denominados colonizadores, representan un reto diagnóstico considerable debido a que su presencia no necesariamente implica patogenicidad. En otros términos, el solo hecho de aislar estas cepas bacterianas/víricas de un paciente no necesariamente indica que son agentes causantes de enfermedad; por lo tanto, el tratamiento apropiado puede seguir siendo confuso.

Investigamos si los distintivos de DETERMINANTES están influenciados por colonización, centrándonos en las cepas bacterianas más prevalentes en nuestra cohorte de pacientes, *Streptococcus pneumoniae* (SP) y *Haemophilus influenzae* (HI), y en la cepa vírica *Rhinovirus A/B/C*. Para detectar estas cepas, aplicamos PCR múltiple al lavado nasofaríngeo de la cohorte por 'mayoría (bacteriana, vírica, mixta, no infecciosa)'. Primero, examinamos la prevalencia de estas cepas en pacientes con enfermedades no infecciosas (n = 46) (Figura 33.A). La tasa de aislamiento fue mayor (aproximadamente 5 veces) en niños (≤ 18 años) que en adultos (> 18 años), según estudios previos (Regev-Yochay et al. 2012). Luego examinamos la prevalencia de estas cepas en pacientes con infecciones bacterianas (n = 208), víricas (n = 242) y mixtas (n = 34) según lo determinado por la mayoría de nuestro panel de expertos (Figura 33.B y Tabla 13). Las cepas bacterianas SP y HI fueron altamente prevalentes en pacientes víricos (51% y 36%, respectivamente) y se detectó el *rhinovirus A/B/C* en 4% de los pacientes bacterianos. Por ende, las etiologías bacterianas y víricas no pueden inferirse basándose exclusivamente en el aislamiento de una cepa específica.

Para ensayar si el desempeño de los distintivos de DETERMINANTES está influenciado por la colonización de SP, estratificamos a los pacientes en función de la colonización de SP y examinamos la precisión de los distintivos de DETERMINANTES (víricos frente a bacterianos) en cada grupo por separado. Por ejemplo, descubrimos que el distintivo TCM se desempeñó de forma similar en ambos grupos (AUC de $0,95 \pm 0,03$ frente a $0,94 \pm 0,04$ en los grupos con y sin colonización de SP, respectivamente). Usamos el mismo planteamiento para evaluar el impacto de la colonización de HI y *rhinovirus A/B/C*, y los hallazgos fueron comparables (Figura 34). Por lo tanto, nuestros hallazgos indican que el desempeño de los distintivos de DETERMINANTES es robusto en la colonización de pacientes por SP, HI o *rhinovirus A/B/C*.

Ejemplo 13: Trail es un polipéptido eficaz para diagnosticar infecciones víricas

En un ámbito en el que los recursos son limitados (p. ej., el consultorio de un médico de familia), puede ser ventajoso contar con un ensayo rápido y sencillo de realizar, incluso a expensas de una precisión diagnóstica reducida. En esta sección, exploramos la precisión de TRAIL como un polipéptido individual para detectar infecciones víricas. Si bien la precisión de TRAIL es menor que aquella de algunos distintivos de DETERMINANTES, requiere la medición de un solo polipéptido y por lo tanto es fácilmente mensurable en una amplia gama de aparatos como analizadores de inmunoensayo de flujo lateral que están ampliamente difundidos en el ámbito de centros de atención. Examinamos la utilidad diagnóstica de TRAIL usando la cohorte por 'consenso (bacteriana, vírica)' (n = 343, 153 bacterianos y 190 víricos) y hallamos que las concentraciones de TRAIL eran sustancialmente superiores en pacientes víricos frente a bacterianos (prueba de la t $P < 10^{-23}$) (Figura 35) y que la AUC era 0,9 (Figura 36).

Una aplicación del ensayo basado en TRAIL consiste en descartar infecciones bacterianas (p. ej., usando un valor de corte que produce una sensibilidad de 97% y una especificidad de 55%; Figura 36). En un ámbito ambulatorio en donde la relación entre infecciones bacterianas y víricas es $\sim 1:4$, esto se traduciría en NPV de 99% y PPV de 35%. Por ende los antibióticos pueden ser suspendidos en caso de un resultado negativo, mientras que un resultado positivo requeriría un tratamiento adicional para facilitar una decisión de tratamiento informada.

Excluir a pacientes con niveles de TRAIL marginales (es decir, pacientes que se categorizan cerca del valor de corte) puede aumentar más el nivel de precisión. El equilibrio entre el número de pacientes diagnosticados y la precisión del ensayo se ilustra en la Figura 37.

5 Cabe destacar que al comparar los niveles de TRAIL en los distintos subgrupos de pacientes, hallamos que sus concentraciones eran las más altas en pacientes víricos (mediana de 121 ± 132 pg/ml), inferiores en pacientes sanos y no infecciosos (mediana de 88 ± 41 pg/ml) y las más bajas en pacientes bacterianos (52 ± 65 pg/ml). Estos resultados sugieren que no solamente las infecciones víricas aumentan los niveles de TRAIL, sino que además las infecciones bacterianas los reducen. El hallazgo de que las infecciones bacterianas reducen TRAIL está respaldado por nuestra observación de que en co-infecciones víricas y bacterianas (es decir, infecciones mixtas) los niveles de TRAIL son bajos (lo que puede deberse a una dominancia de la respuesta bacteriana). En general, además del aumento de TRAIL en infecciones víricas, su disminución en infecciones bacterianas contribuye a su capacidad de distinguir entre infecciones víricas y bacterianas. Este punto se ilustra en más detalle en la Figura 41.

10 Cabe destacar que la dinámica de TRAIL se correlaciona con la etapa de la enfermedad (Figura 41). Por lo tanto, se puede usar TRAIL no solamente para el diagnóstico de una infección, sino también para identificar la etapa y el pronóstico de la enfermedad.

15 Tablas

En las tablas que siguen, las abreviaturas mono, linf, gran, promedio y total se emplean para indicar las mediciones de DETERMINANTES de polipéptidos en monocitos, linfocitos, granulocitos, además de mediciones de leucocitos promedio y totales respectivamente. Las abreviaturas intra y membrana se emplean para indicar proteínas que se midieron en la fracción intracelular y de membrana respectivamente.

20 Tabla 1. Ejemplos de DETERMINANTES de polipéptidos con una función inmunológica que no diferencian entre sujetos bacterianos frente a víricos.

Los positivos y negativos corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas, respectivamente. Los Positivos (P) y Negativos (N) corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas respectivamente. TA, Sen, Spe y log2(R) corresponden a sensibilidad, especificidad y cociente log2 de la precisión total entre medianas de clases positivas y negativas respectivamente.

DETERMINANTE	AUC	prueba t valor P	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV%	NPV %	P	N	log2(R)
sIL-2Ra, soluble	0,53	2,2E-01	0,19	57	76	42	52	69	21	26	-0,27
IL-9, soluble	0,52	1,1E-01	0,13	55	67	46	50	63	21	26	-0,31
IL-8, soluble	0,66	9,2E-01	-0,23	38	43	35	35	43	21	26	-0,48
IL-4, soluble	0,64	1,9E-01	0,07	49	86	19	46	63	21	26	0,00
IL-33, soluble	0,55	7,6E-01	0,08	55	38	69	50	58	21	26	0,61
IL-3, soluble	0,54	1,9E-01	0,01	49	67	35	45	56	21	26	-0,11
IL-28A, soluble	0,50	5,3E-01	0,03	51	57	46	46	57	21	26	0,00
IL-23, soluble	0,58	5,9E-01	-0,05	50	24	72	42	53	21	25	0,41
IL-21, soluble	0,55	4,2E-01	0,11	57	33	77	54	59	21	26	-0,06
IL-20, soluble	0,57	3,2E-01	0,03	51	57	46	46	57	21	26	-0,16
IL-2, soluble	0,51	1,3E-01	-0,04	47	62	35	43	53	21	26	0,22
IL-lra, soluble	0,56	5,8E-01	-0,08	45	62	31	42	50	21	26	-0,27
IL, soluble	0,76	4,2E-01	-0,35	32	43	23	31	33	21	26	0,08
IL17A, soluble	0,76	8,3E-01	-0,31	34	57	15	35	31	21	26	0,42
IL-16, soluble	0,65	7,1E-01	-0,16	40	62	23	39	43	21	26	-0,06
IL-15, soluble	0,56	2,8E-01	0	49	62	38	45	56	21	26	0,00
IL-13, soluble	0,47	2,5E-01	0,12	53	76	35	48	64	21	26	-0,33
IL12(p70), soluble	0,76	9,2E-01	-0,43	30	14	44	18	38	21	25	0,28
CDH23, mono, membrana	0,53	4,5E-01	0,04	51	47	57	64	39	38	23	0,20
CDH23, promedio, membrana	0,56	2,8E-01	0,14	55	49	65	69	44	37	23	0,14

ES 2 886 979 T3

Los positivos y negativos corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas, respectivamente. Los Positivos (P) y Negativos (N) corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas respectivamente. TA, Sen, Spe y log2(R) corresponden a sensibilidad, especificidad y cociente log2 de la precisión total entre medianas de clases positivas y negativas respectivamente.

DETERMINANTE	AUC	prueba t valor P	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV%	NPV %	P	N	log2(R)
CDH23, linf, membrana	0,54	1,7E-01	0,09	53	49	61	67	42	37	23	0,08
CDH23, gran, membrana	0,56	2,5E-01	0,18	61	66	52	69	48	38	23	-0,15
CD99R, mono, membrana	0,47	4,6E-01	0,11	59	76	34	64	48	45	29	-0,34
CD99R, promedio, membrana	0,53	4,9E-01	0,12	58	64	48	65	47	44	29	-0,14
CD99R, gran, membrana	0,57	6,2E-01	-0,03	50	56	41	60	38	45	29	-0,08
CD69, gran, membrana	0,55	6,0E-01	0,13	56	63	50	56	57	8	8	0,23
CD66F, gran, membrana	0,77	8,8E-01	-0,25	38	38	38	38	38	8	8	0,01
CD64, linf, membrana	0,69	6,4E-01	-0,13	44	63	25	45	40	8	8	-0,07
CD62P, linf, membrana	0,75	8,9E-01	-0,52	25	38	13	30	17	8	8	-1,74
CD62P, gran, membrana	0,77	7,4E-01	-0,26	38	25	50	33	40	8	8	-1,60
CD62L, linf, membrana	0,75	8,0E-01	-0,26	38	50	25	40	33	8	8	0,21
CD62L, gran, membrana	0,88	8,8E-01	-0,63	19	25	13	22	14	8	8	-0,04
CD62E, linf, membrana	0,69	3,6E-01	-0,26	38	50	25	40	33	8	8	-0,06
CD62E, gran, membrana	0,92	7,4E-01	-0,63	19	25	13	22	14	8	8	0,50
CD61, gran, membrana	0,50	1,5E-01	0,13	56	38	75	60	55	8	8	-0,06
CD57, linf, membrana	0,70	7,2E-01	-0,25	38	38	38	38	38	8	8	0,22
CD57, gran, membrana	0,91	8,7E-01	-0,52	25	13	38	17	30	8	8	-0,25
CD56, gran, membrana	0,63	5,7E-01	0	50	63	38	50	50	8	8	-0,06
CD55, linf, membrana	0,58	7,7E-01	0,13	56	63	50	56	57	8	8	0,12
CD55, gran, membrana	0,77	7,3E-01	-0,29	38	13	63	25	42	8	8	0,00
CD54, mono, membrana	0,58	7,0E-01	-0,07	47	51	41	57	35	45	29	-0,15
CD54, promedio, membrana	0,63	8,4E-01	-0,16	42	45	38	53	31	44	29	0,18
CD54, linf, membrana	0,55	5,3E-01	-0,11	45	45	43	54	35	44	30	0,21
CD54, gran, membrana	0,66	9,7E-01	-0,14	44	49	37	54	32	45	30	0,17

ES 2 886 979 T3

Los positivos y negativos corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas, respectivamente. Los Positivos (P) y Negativos (N) corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas respectivamente. TA, Sen, Spe y log2(R) corresponden a sensibilidad, especificidad y cociente log2 de la precisión total entre medianas de clases positivas y negativas respectivamente.

DETERMINANTE	AUC	prueba t valor P	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV%	NPV %	P	N	log2(R)
CD53, linf, membrana	0,81	8,9E-01	-0,25	38	38	38	38	38	8	8	-0,12
CD51/CD61, gran, membrana	0,48	3,1E-01	0,13	56	63	50	56	57	8	8	-0,30
CD50, linf, membrana	0,80	7,8E-01	-0,26	38	50	25	40	33	8	8	-0,01
CD50, gran, membrana	0,53	4,7E-01	0,13	56	63	50	56	57	8	8	0,07
CD5, linf, membrana	0,77	9,1E-01	-0,26	38	25	50	33	40	8	8	-0,09
CD49E, gran, membrana	0,83	4,9E-01	-0,25	38	38	38	38	38	8	8	-0,30
CD49D, linf, membrana	0,75	5,5E-01	-0,29	38	13	63	25	42	8	8	-0,06
CD49D, gran, membrana	0,84	7,1E-01	-0,52	25	13	38	17	30	8	8	0,17
CD49C, linf, membrana	0,77	5,9E-01	-0,25	38	38	38	38	38	8	8	-0,13
CD49C, gran, membrana	0,84	9,9E-01	-0,38	31	25	38	29	33	8	8	-0,22
CD49A, gran, membrana	0,73	3,5E-01	0,16	56	88	25	54	67	8	8	0,25
CD491, mono, membrana	0,48	4,7E-01	0,13	56	63	50	56	57	8	8	-0,41
CD491, promedio, membrana	0,77	6,7E-01	-0,26	38	25	50	33	40	8	8	0,08
CD491, gran, membrana	0,77	7,1E-01	-0,38	31	25	38	29	33	8	8	-0,21
CD48, gran, membrana	0,84	9,8E-01	-0,63	19	13	25	14	22	8	8	-0,08
CD47, linf, membrana	0,70	7,8E-01	-0,13	44	50	38	44	43	8	8	0,12
CD47, gran, membrana	0,55	6,8E-01	-0,29	38	63	13	42	25	8	8	0,09
CD46, gran, membrana	0,52	2,1E-01	0,16	56	88	25	54	67	8	8	-0,05
CD45RO, linf, membrana	0,92	8,0E-01	-0,63	19	13	25	14	22	8	8	-0,19
CD45RB, linf, membrana	0,58	6,3E-01	0,13	56	75	38	55	60	8	8	0,07
CD45RA, linf, membrana	0,66	7,7E-01	-0,13	44	50	38	44	43	8	8	-0,02
CD45RA, gran, membrana	1,00	1,0E+00	-0,88	6	13	0	11	0	8	8	0,22
CD45, mono, membrana	0,52	7,1E-01	-0,07	46	52	41	41	52	54	68	-0,09
CD45, promedio, membrana	0,52	4,5E-01	0,03	49	70	32	45	58	54	68	0,14
CD45, gran, membrana	0,57	6,6E-01	-0,05	46	63	32	42	52	54	69	0,34

ES 2 886 979 T3

Los positivos y negativos corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas, respectivamente. Los Positivos (P) y Negativos (N) corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas respectivamente. TA, Sen, Spe y log2(R) corresponden a sensibilidad, especificidad y cociente log2 de la precisión total entre medianas de clases positivas y negativas respectivamente.

DETERMINANTE	AUC	prueba t valor P	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV%	NPV %	P	N	log2(R)
CD44, linf, membrana	0,83	5,6E-01	-0,63	19	13	25	14	22	8	8	-0,07
CD43, linf, membrana	0,73	5,9E-01	-0,13	44	38	50	43	44	8	8	-0,35
CD41b, gran, membrana	0,70	4,5E-01	-0,13	44	25	63	40	45	8	8	-0,08
CD41a, linf, membrana	0,56	2,8E-01	0,16	56	88	25	54	67	8	8	-0,31
CD40, gran, membrana	0,80	9,7E-01	-0,38	31	25	38	29	33	8	8	-0,09
CD4, linf, membrana	0,61	8,9E-01	0	50	38	63	50	50	8	8	-0,25
CD4, gran, membrana	0,88	8,4E-01	-0,52	25	13	38	17	30	8	8	0,06
CD39, gran, membrana	0,77	8,7E-01	-0,38	31	38	25	33	29	8	8	0,17
CD38, mono, membrana	0,73	9,8E-01	-0,36	32	36	28	43	22	45	29	-0,25
CD38, gran, membrana	0,52	3,6E-01	0,01	52	58	43	60	41	45	30	0,09
CD37, linf, membrana	0,45	4,6E-01	0,15	56	68	46	49	66	41	54	-0,18
CD36, linf, membrana	0,58	4,7E-01	0,16	56	25	88	67	54	8	8	-0,30
CD337 - PE, linf, membrana	0,52	4,4E-01	-0,06	47	46	48	59	35	37	23	-0,31
CD33, gran, membrana	0,63	3,7E-01	0,16	56	25	88	67	54	8	8	-0,08
CD326, promedio, membrana	0,55	3,4E-01	0	50	25	75	50	50	8	8	0,05
CD326, gran, membrana	0,52	3,2E-01	0,16	56	25	88	67	54	8	8	-0,07
CD32, linf, membrana	0,81	9,6E-01	-0,63	19	13	25	14	22	8	8	-0,11
CD31, linf, membrana	0,64	2,2E-01	-0,16	44	13	75	33	46	8	8	-0,05
CD30, linf, membrana	0,83	8,0E-01	-0,52	25	38	13	30	17	8	8	0,13
CD3, linf, membrana	0,61	4,7E-01	-0,13	44	38	50	43	44	8	8	-0,05
CD294, promedio, membrana	0,72	7,9E-01	-0,29	38	13	63	25	42	8	8	0,13
CD294, gran, membrana	0,81	9,1E-01	-0,38	31	25	38	29	33	8	8	-0,12
CD28, gran, membrana	0,58	5,0E-01	0,16	56	88	25	54	67	8	8	0,03
CD275, promedio, membrana	0,64	7,3E-01	-0,13	44	38	50	43	44	8	8	-0,06
CD275, gran, membrana	0,56	5,9E-01	-0,13	44	38	50	43	44	8	8	0,09

ES 2 886 979 T3

Los positivos y negativos corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas, respectivamente. Los Positivos (P) y Negativos (N) corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas respectivamente. TA, Sen, Spe y log2(R) corresponden a sensibilidad, especificidad y cociente log2 de la precisión total entre medianas de clases positivas y negativas respectivamente.

DETERMINANTE	AUC	prueba t valor P	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV%	NPV %	P	N	log2(R)
CD274, gran, membrana	0,64	3,9E-01	-0,38	38	75	0	43	0	8	8	-0,18
CD27, gran, membrana	0,86	7,0E-01	-0,52	25	38	13	30	17	8	8	-0,14
CD267, promedio, membrana	0,92	7,7E-01	-0,29	38	13	63	25	42	8	8	-0,09
CD267, gran, membrana	0,75	7,5E-01	-0,26	38	25	50	33	40	8	8	-0,12
CD26, gran, membrana	0,59	6,7E-01	0	50	63	38	50	50	8	8	-0,05
CD25, linf, membrana	0,95	9,1E-01	-0,77	13	25	0	20	0	8	8	-0,15
CD25, gran, membrana	0,75	7,5E-01	-0,26	38	50	25	40	33	8	8	0,07
CD244, mono, membrana	0,72	7,0E-01	-0,26	38	25	50	33	40	8	8	0,15
CD244, promedio, membrana	0,86	7,7E-01	-0,26	38	50	25	40	33	8	8	0,34
CD244, gran, membrana	0,88	7,9E-01	-0,48	31	63	0	38	0	8	8	0,49
CD243, mono, membrana	0,78	8,8E-01	-0,38	31	38	25	33	29	8	8	-0,11
CD243, promedio, membrana	0,86	7,1E-01	-0,63	19	25	13	22	14	8	8	-0,09
CD243, gran, membrana	0,88	7,8E-01	-0,63	19	25	13	22	14	8	8	0,00
CD235A, mono, membrana	0,86	8,2E-01	-0,58	25	0	50	0	33	8	8	0,02
CD235A, linf, membrana	0,88	8,0E-01	-0,5	25	25	25	25	25	8	8	-0,48
CD226, gran, membrana	0,70	3,8E-01	-0,26	44	88	0	47	0	8	8	-0,12
CD22, gran, membrana	0,53	2,9E-01	0,13	56	38	75	60	55	8	8	0,27
CD212, mono, membrana	0,81	7,6E-01	-0,52	25	38	13	30	17	8	8	-0,31
CD212, promedio, membrana	0,73	7,1E-01	-0,26	38	25	50	33	40	8	8	0,00
CD212, gran, membrana	0,81	8,0E-01	-0,38	31	25	38	29	33	8	8	-0,14
CD210, mono, membrana	0,80	8,2E-01	-0,25	38	38	38	38	38	8	8	0,04
CD210, promedio, membrana	0,80	7,6E-01	-0,13	44	25	63	40	45	8	8	0,11
CD210, gran, membrana	0,86	9,6E-01	-0,52	25	13	38	17	30	8	8	-0,15
CD21, gran, membrana	0,47	6,1E-01	0,13	56	38	75	60	55	8	8	-0,06

ES 2 886 979 T3

Los positivos y negativos corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas, respectivamente. Los Positivos (P) y Negativos (N) corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas respectivamente. TA, Sen, Spe y log2(R) corresponden a sensibilidad, especificidad y cociente log2 de la precisión total entre medianas de clases positivas y negativas respectivamente.

DETERMINANTE	AUC	prueba t valor P	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV%	NPV %	P	N	log2(R)
CD205, mono, membrana	0,52	6,8E-01	0,02	53	62	40	61	41	45	30	-0,30
CD205, promedio, membrana	0,57	2,5E-01	0,1	57	64	47	64	47	44	30	-0,44
CD205, linf, membrana	0,59	8,5E-01	-0,09	49	61	30	56	35	44	30	-0,06
CD201, mono, membrana	0,89	6,2E-01	-0,4	31	13	50	20	36	8	8	0,47
CD201, promedio, membrana	0,80	6,4E-01	-0,48	31	0	63	0	38	8	8	0,12
CD201, linf, membrana	0,80	8,7E-01	-0,67	19	38	0	27	0	8	8	-0,14
CD201, gran, membrana	0,80	7,7E-01	-0,38	31	25	38	29	33	8	8	-0,17
CD200, linf, membrana	0,64	5,4E-01	-0,13	44	63	25	45	40	8	8	0,07
CD20, linf, membrana	0,83	7,0E-01	-0,38	31	25	38	29	33	8	8	-0,34
CD20, gran, membrana	0,64	5,1E-01	0,13	56	75	38	55	60	8	8	-0,03
CD2, gran, membrana	0,64	6,4E-01	-0,26	38	25	50	33	40	8	8	-0,10
CD1D, gran, membrana	0,59	6,2E-01	-0,13	44	38	50	43	44	8	8	-0,28
CD1B, gran, membrana	0,69	9,8E-01	-0,38	31	38	25	33	29	8	8	-0,15
CD195, promedio, membrana	0,73	6,0E-01	-0,26	38	50	25	40	33	8	8	-0,06
CD195, gran, membrana	0,95	9,2E-01	-0,77	13	25	0	20	0	8	8	0,13
CD19, gran, membrana	0,66	8,3E-01	-0,25	38	38	38	38	38	8	8	0,00
CD184, mono, membrana	0,80	9,9E-01	-0,52	25	13	38	17	30	8	8	-0,43
CD184, promedio, membrana	0,66	7,5E-01	0	50	25	75	50	50	8	8	-0,14
CD184, linf, membrana	0,73	8,7E-01	-0,13	44	38	50	43	44	8	8	-0,49
CD184, gran, membrana	0,55	6,2E-01	0	50	38	63	50	50	8	8	0,08
CD183, mono, membrana	0,92	8,7E-01	-0,52	25	38	13	30	17	8	8	0,21
CD183, promedio, membrana	0,73	4,7E-01	-0,29	38	63	13	42	25	8	8	0,09
CD182, promedio, membrana	0,57	5,0E-01	-0,22	43	56	23	54	24	36	22	0,02
CD182, gran, membrana	0,54	2,3E-01	-0,06	51	62	32	61	33	37	22	0,01

ES 2 886 979 T3

Los positivos y negativos corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas, respectivamente. Los Positivos (P) y Negativos (N) corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas respectivamente. TA, Sen, Spe y log2(R) corresponden a sensibilidad, especificidad y cociente log2 de la precisión total entre medianas de clases positivas y negativas respectivamente.

DETERMINANTE	AUC	prueba t valor P	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV%	NPV %	P	N	log2(R)
CD181, mono, membrana	0,58	8,4E-01	-0,03	48	47	50	58	38	45	30	-0,16
CD181, promedio, membrana	0,53	5,4E-01	0,05	51	45	60	63	43	44	30	0,08
CD181, gran, membrana	0,59	7,7E-01	-0,1	45	47	43	55	35	45	30	-0,06
CD180, mono, membrana	0,57	2,9E-01	0,09	55	56	53	64	44	45	30	-0,58
CD180, promedio, membrana	0,55	2,8E-01	0,09	57	66	43	63	46	44	30	-0,21
CD180, linf, membrana	0,55	4,8E-01	-0,06	46	41	53	56	38	44	30	0,16
CD180, gran, membrana	0,56	1,9E-01	0,11	59	73	37	63	48	45	30	-0,27
CD177, mono, membrana	0,67	7,7E-01	-0,38	31	25	38	29	33	8	8	-0,78
CD172B, mono, membrana	0,98	6,5E-01	-0,88	6	0	13	0	11	8	8	0,10
CD171, mono, membrana	0,50	6,3E-01	0,13	56	50	63	57	56	8	8	-0,73
CD171, promedio, membrana	0,86	7,3E-01	-0,4	31	50	13	36	20	8	8	0,24
CD171, gran, membrana	0,88	7,1E-01	-0,48	31	63	0	38	0	8	8	0,36
CD166, mono, membrana	0,78	7,5E-01	-0,13	44	25	63	40	45	8	8	-0,17
CD166, promedio, membrana	0,81	8,3E-01	-0,5	25	25	25	25	25	8	8	0,32
CD166, gran, membrana	0,88	9,3E-01	-0,52	25	38	13	30	17	8	8	0,37
CD165, mono, membrana	0,52	4,0E-01	-0,13	44	50	38	44	43	8	8	-0,06
CD165, promedio, membrana	0,47	3,7E-01	0,13	56	75	38	55	60	8	8	0,03
CD165, gran, membrana	0,72	4,2E-01	0	50	88	13	50	50	8	8	0,16
CD164, promedio, membrana	0,80	5,9E-01	-0,26	38	50	25	40	33	8	8	0,02
CD164, gran, membrana	0,75	6,8E-01	-0,29	38	63	13	42	25	8	8	-0,14
CD163, mono, membrana	0,72	8,2E-01	-0,25	38	38	38	38	38	8	8	-0,27
CD163, promedio, membrana	0,55	3,4E-01	0	50	63	38	50	50	8	8	-0,43
CD162, linf, membrana	0,53	2,9E-01	-0,13	44	50	38	44	43	8	8	-0,06
CD162, gran, membrana	0,56	4,5E-01	0	50	50	50	50	50	8	8	0,13

ES 2 886 979 T3

Los positivos y negativos corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas, respectivamente. Los Positivos (P) y Negativos (N) corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas respectivamente. TA, Sen, Spe y log2(R) corresponden a sensibilidad, especificidad y cociente log2 de la precisión total entre medianas de clases positivas y negativas respectivamente.

DETERMINANTE	AUC	prueba t valor P	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV%	NPV %	P	N	log2(R)
CD161, promedio, membrana	0,64	3,9E-01	-0,16	44	75	13	46	33	8	8	-0,16
CD161, gran, membrana	0,69	3,6E-01	0	50	88	13	50	50	8	8	0,05
CD16, gran, membrana	0,86	6,7E-01	-0,5	25	25	25	25	25	8	8	-0,16
CD15s, gran, membrana	0,84	5,5E-01	-0,63	19	25	13	22	14	8	8	-0,02
CD158B, gran, membrana	0,52	3,7E-01	0,13	56	75	38	55	60	8	8	-0,05
CD153, gran, membrana	0,59	3,6E-01	0	50	88	13	50	50	8	8	-0,11
CD152, mono, membrana	0,89	9,3E-01	-0,63	19	13	25	14	22	8	8	-0,13
CD152, promedio, membrana	0,95	8,3E-01	-0,67	19	38	0	27	0	8	8	0,38
CD152, gran, membrana	0,95	9,6E-01	-0,63	19	25	13	22	14	8	8	0,05
CD151, gran, membrana	0,59	3,5E-01	0	50	88	13	50	50	8	8	-0,13
CD15, mono, membrana	0,55	6,3E-01	-0,08	45	59	33	42	50	56	69	0,09
CD15, linf, membrana	0,44	4,5E-01	0,01	48	68	33	45	56	56	70	-0,27
CD15, gran, membrana	0,64	9,1E-01	-0,2	40	38	43	34	46	56	70	0,18
CD147, gran, membrana	0,95	9,5E-01	-0,67	19	38	0	27	0	8	8	0,57
CD146, gran, membrana	0,52	4,0E-01	-0,13	44	63	25	45	40	8	8	-0,24
CD144, gran, membrana	0,84	7,6E-01	-0,52	25	13	38	17	30	8	8	-0,48
CD141, promedio, membrana	0,92	7,8E-01	-0,4	31	50	13	36	20	8	8	0,54
CD141, gran, membrana	0,94	6,2E-01	-0,26	44	88	0	47	0	8	8	0,62
CD140B, mono, membrana	0,64	5,8E-01	-0,13	44	50	38	44	43	8	8	-0,43
CD140B, linf, membrana	0,52	3,1E-01	0	50	63	38	50	50	8	8	-0,37
CD140A, mono, membrana	0,70	7,4E-01	0	50	38	63	50	50	8	8	-0,29
CD140A, promedio, membrana	0,91	9,2E-01	-0,77	13	25	0	20	0	8	8	0,05
CD140A, gran, membrana	0,95	9,6E-01	-0,63	19	25	13	22	14	8	8	0,06
CD14, gran, membrana	0,84	6,7E-01	-0,4	31	13	50	20	36	8	8	0,45

ES 2 886 979 T3

Los positivos y negativos corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas, respectivamente. Los Positivos (P) y Negativos (N) corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas respectivamente. TA, Sen, Spe y log2(R) corresponden a sensibilidad, especificidad y cociente log2 de la precisión total entre medianas de clases positivas y negativas respectivamente.

DETERMINANTE	AUC	prueba t valor P	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV%	NPV %	P	N	log2(R)
CD137L, mono, membrana	0,72	9,3E-01	-0,38	31	25	38	29	33	8	8	0,02
CD137L, promedio, membrana	0,61	6,0E-01	-0,26	38	50	25	40	33	8	8	0,11
CD137L, gran, membrana	0,75	5,6E-01	-0,16	44	75	13	46	33	8	8	0,06
CD137, mono, membrana	0,53	7,5E-01	-0,13	44	63	25	45	40	8	8	-0,63
CD137, gran, membrana	0,47	4,3E-01	0	50	50	50	50	50	8	8	-0,19
CD135, mono, membrana	0,84	9,1E-01	-0,5	25	25	25	25	25	8	8	0,10
CD127, mono, membrana	0,44	2,2E-01	0,13	56	75	38	55	60	8	8	-0,28
CD127, gran, membrana	0,50	4,6E-01	0	50	50	50	50	50	8	8	-0,12
CD126, promedio, membrana	0,56	4,7E-01	0,13	56	63	50	56	57	8	8	-0,17
CD126, gran, membrana	0,64	5,9E-01	-0,26	38	50	25	40	33	8	8	0,00
CD124, mono, membrana	0,53	2,2E-01	0,13	56	75	38	55	60	8	8	-0,07
CD124, promedio, membrana	0,56	3,6E-01	0	50	88	13	50	50	8	8	-0,27
CD124, gran, membrana	0,66	3,8E-01	-0,26	44	88	0	47	0	8	8	0,00
CD123, gran, membrana	0,47	2,7E-01	0	50	75	25	50	50	8	8	-0,02
CD120B, mono, membrana	0,69	9,4E-01	-0,25	38	38	38	38	38	8	8	0,27
CD120B, promedio, membrana	0,70	5,5E-01	-0,13	44	25	63	40	45	8	8	0,20
CD120B, gran, membrana	0,75	6,1E-01	-0,38	31	25	38	29	33	8	8	-0,11
CD11C, promedio, membrana	0,55	4,2E-01	-0,03	52	66	31	59	38	44	29	0,14
CD11C, linf, membrana	0,54	5,7E-01	-0,12	51	77	13	57	29	44	30	-0,21
CD11C, gran, membrana	0,52	3,2E-01	-0,05	51	62	33	58	37	45	30	-0,12
CD11a, linf, membrana	0,57	2,2E-01	0,13	57	47	66	51	62	47	61	0,11
CD11a, gran, membrana	0,47	4,6E-01	0,12	56	51	61	50	62	47	61	0,11
CD119, mono, membrana	0,55	2,9E-01	0,13	56	50	63	57	56	8	8	-0,05
CD119, promedio, membrana	0,72	5,5E-01	0,16	56	88	25	54	67	8	8	0,17

Los positivos y negativos corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas, respectivamente. Los Positivos (P) y Negativos (N) corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas respectivamente. TA, Sen, Spe y log2(R) corresponden a sensibilidad, especificidad y cociente log2 de la precisión total entre medianas de clases positivas y negativas respectivamente.

DETERMINANTE	AUC	prueba t valor P	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV%	NPV %	P	N	log2(R)
CD119, linf, membrana	0,44	2,6E-01	0,13	56	75	38	55	60	8	8	-0,26
CD119, gran, membrana	0,83	5,3E-01	-0,38	38	75	0	43	0	8	8	0,25
CD116, mono, membrana	0,47	4,2E-01	0,13	56	63	50	56	57	8	8	-0,64
CD114, promedio, membrana	0,89	8,9E-01	-0,63	19	13	25	14	22	8	8	-0,18
CD107A, mono, membrana	0,55	6,5E-01	0,08	54	53	55	65	43	45	29	-0,19
CD107A, promedio, membrana	0,53	2,9E-01	-0,01	51	55	45	60	39	44	29	-0,06
CD107A, gran, membrana	0,43	2,4E-01	-0,12	49	64	24	57	30	45	29	0,26
CD104, gran, membrana	0,69	5,8E-01	-0,25	38	38	38	38	38	8	8	-0,06
CD10, linf, membrana	0,58	4,6E-01	0	50	25	75	50	50	8	8	0,54

Tabla 2A. DETERMINANTES que diferencian entre sujetos con infecciones bacterianas frente a víricas. Los Positivos (P) y Negativos (N) corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas respectivamente. TA, Sen, Spe y log2(R) corresponden a sensibilidad, especificidad y cociente log2 de la precisión total entre medianas de las clases positivas y negativas, respectivamente.

5

DETERMINANTE	AUC	prueba t valor P	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
B2M, soluble	0,45	9,41E-02	0,126	45	62	60	70	51	68	45	0,45
BCA-1, soluble	0,65	3,1E-03	0,21	60	72	49	55	66	116	131	-0,50
CHI3L1, soluble	0,77	7,6E-11	0,43	70	44	93	85	65	114	129	1,19
Eotaxina, soluble	0,67	4,4E-06	0,28	63	74	54	59	70	118	131	-0,41
IL1a, soluble	0,62	2,2E-02	0,27	58	95	24	53	84	118	131	-0,06
IP10, soluble	0,63	1,8E-02	0,21	58	85	34	53	71	118	131	-0,85
MCP, soluble	0,74	5,3E-09	0,35	66	81	53	61	75	118	130	-0,92
Mac-2BP*, soluble	0,77	1,6E-17	0,43	71	77	66	66	77	176	208	
Mac-2BP, soluble	0,73	7,0E-19	0,35	68	71	65	65	71	243	268	
TRAIL, soluble (medido con Luminex)	0,86	0,0E+00	0,56	78	85	71	72	84	118	131	-1,76
TRAIL*, soluble (medido con ELISA)	0,89	2,6E-22	0,6	81	84	79	77	85	177	213	-1,21
TRAIL, soluble (medido con ELISA)	0,85	3,8E-25	0,52	77	78	76	74	80	245	273	-1,18
sCD62L, soluble	0,81	8,0E-06	0,44	72	72	71	72	71	29	28	-0,29
SVEGFR2, soluble	0,77	7,1E-14	0,46	72	82	63	67	80	118	131	-0,45
CHP, total, intra	0,73	2,0E-03	0,23	63	45	76	58	66	33	46	1,07
CMPK2, linf, intra	0,71	2,2E-03	0,34	65	80	54	55	80	50	72	-0,55
CORO1C, total, intra	0,71	5,0E-04	0,26	65	52	74	59	68	33	46	0,82
EIF2AK2, linf, intra	0,79	2,6E-05	0,47	75	82	65	79	68	38	23	-1,12

ES 2 886 979 T3

DETERMINANTE	AUC	prueba t valor P	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
ISG15, gran, intra	0,76	2,5E-05	0,47	75	84	61	78	70	38	23	-1,22
ISG15, linf, intra	0,73	1,3E-04	0,47	75	82	65	79	68	38	23	-0,96
ISG 15, promedio, intra	0,75	7,1E-05	0,42	73	84	57	76	68	37	23	-0,86
ISG 15, mono, intra	0,75	3,7E-05	0,46	75	84	61	78	70	37	23	-1,16
RPL22L1, linf, intra	0,69	3,2E-02	0,36	69	48	84	70	69	33	45	1,91
RPL22L1, total, intra	0,74	9,1E-04	0,33	68	55	78	64	70	33	45	1,42
RTN3, linf, intra	0,75	3,2E-05	0,53	77	70	83	74	79	33	46	1,21
RTN3, total, intra	0,74	9,3E-05	0,32	67	61	72	61	72	33	46	1,03
EIF4B, gran, intra	0,70	6,8E-04	0,24	60	78	45	56	69	86	96	-0,84
EIF4B, linf, intra	0,73	5,0E-03	0,18	57	81	34	53	67	86	96	-0,71
EIF4B, promedio, intra	0,68	6,4E-03	0,14	55	75	38	52	63	84	93	-0,73
EIF4B, mono, intra	0,70	6,8E-04	0,24	60	78	45	56	69	86	96	-0,84
IFIT1, gran, intra	0,74	1,6E-06	0,4	75	84	54	80	62	51	24	-0,59
IFIT1, linf, intra	0,76	4,2E-07	0,47	78	90	52	79	72	51	25	-0,85
IFIT1, promedio, intra	0,77	3,9E-07	0,44	76	84	58	81	64	51	24	-0,91
IFIT1, mono, intra	0,74	1,6E-06	0,4	75	84	54	80	62	51	24	-0,59
IFIT3, gran, intra	0,76	2,1E-04	0,32	69	79	52	73	60	38	23	-0,77
IFIT3, linf, intra	0,73	1,4E-03	0,43	74	84	57	76	68	38	23	-1,09
IFIT3, mono, intra	0,75	2,9E-04	0,32	68	78	52	73	60	37	23	-0,63
LOC26010, gran, intra	0,64	3,9E-04	0,2	59	72	47	55	65	86	96	-0,34
LOC26010, mono, intra	0,64	3,9E-04	0,2	59	72	47	55	65	86	96	-0,34
MBOAT2, total, intra	0,67	1,5E-04	0,22	63	49	72	56	67	59	83	0,49
MX1, gran, intra	0,74	6,7E-10	0,36	68	78	57	66	72	124	119	-0,90
MX1, linf, intra	0,71	1,9E-08	0,29	65	74	55	63	67	124	119	-0,66
MX1, promedio, intra	0,72	9,7E-09	0,37	68	77	59	66	71	121	116	-0,92
MX1, mono, intra	0,73	7,9E-10	0,36	68	78	57	65	72	123	119	-0,91
OAS2, gran, intra	0,66	6,4E-04	0,22	61	73	48	59	63	124	120	-0,63
OAS2, promedio, intra	0,61	2,8E-02	0,15	58	70	44	57	59	121	117	-0,46
OAS2, mono, intra	0,66	7,1E-04	0,21	60	73	48	59	63	123	120	-0,61
PCT, soluble	0,65	0,008626	0,22	59	49	68	56	62	47	57	-0,067
RSAD2, gran, intra	0,81	2,2E-14	0,41	70	79	61	68	74	119	115	-1,50
RSAD2, linf, intra	0,65	6,1E-06	0,19	59	68	50	59	60	119	115	-0,38
RSAD2, promedio, intra	0,77	1,6E-11	0,34	67	76	58	65	70	116	112	-1,15
RSAD2, mono, intra	0,81	3,1E-14	0,4	70	79	61	67	74	118	115	-1,50
RSAD2, total, intra	0,66	4,0E-06	0,3	64	78	51	62	69	116	112	-0,67
CD112, linf, membrana	0,89	6,5E-03	0,6	80	88	71	78	83	8	7	-1,10
CD134, linf, membrana	0,89	5,4E-03	0,4	69	88	50	64	80	8	8	-1,21
CD182, linf, membrana	0,70	3,5E-02	0,44	74	83	59	77	68	36	22	-0,70
CD231, mono, membrana	0,81	2,1E-02	0,67	81	100	63	73	100	8	8	-0,70
CD235A, total, membrana	0,94	1,7E-03	0,63	81	75	88	86	78	8	8	1,06
CD335, linf, membrana	0,96	5,5E-02	0,73	87	88	86	88	86	8	7	-0,57

ES 2 886 979 T3

DETERMINANTE	AUC	prueba t valor P	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
CD337, linf, membrana	0,96	4,3E-03	0,64	80	100	57	73	100	8	7	-0,55
CD45, linf, membrana	0,64	6,1E-02	0,25	63	54	71	59	66	54	69	0,47
CD49D, total, membrana	0,88	1,0E-02	0,61	80	75	86	86	75	8	7	1,03
CD66 A/C/D/E, linf, membrana	0,92	7,0E-02	0,52	75	88	63	70	83	8	8	-0,50
CD73, total, membrana	0,98	1,2E-02	0,75	86	75	100	100	75	8	6	1,05
CD84, total, membrana	0,95	5,6E-02	0,73	85	75	100	100	71	8	5	0,51
EGFR, linf, membrana	0,95	1,3E-02	0,76	87	100	71	80	100	8	7	-1,01
GPR162, total, membrana	0,77	1,0E-03	0,39	70	70	70	79	59	37	23	0,84
HLA-A/B/C, linf, membrana	0,84	4,3E-03	0,47	73	88	57	70	80	8	7	-0,58
HLA-A/B/C, mono, membrana	0,86	1,1E-03	0,76	87	75	100	100	78	8	7	-0,75
ITG AM, gran, membrana	0,68	8,6E-03	0,26	65	52	74	59	68	33	46	1,43
ITG AM, promedio, membrana	0,67	1,1E-02	0,15	59	45	70	52	64	33	46	1,31
ITG AM, total, membrana	0,74	4,8E-04	0,37	70	58	78	66	72	33	46	1,29
NRG1, promedio, membrana	0,68	3,1E-02	0,45	73	67	78	69	77	33	46	0,97
NRG1, total, membrana	0,76	1,0E-04	0,39	71	61	78	67	73	33	46	1,06
RAP1B, gran, membrana	0,66	5,4E-02	0,38	70	64	74	64	74	33	46	1,07
RAP1B, promedio, membrana	0,68	2,2E-02	0,21	62	52	70	55	67	33	46	0,87
RAP1B, total, membrana	0,76	9,0E-05	0,32	67	58	74	61	71	33	46	1,17
SELL, total, membrana	0,67	7,2E-03	0,31	66	64	67	58	72	33	46	0,68
SPINT2, linf, membrana	0,65	5,6E-02	0,28	59	85	41	51	79	33	46	-0,53
SSEAI, gran, membrana	0,95	1,6E-03	0,6	80	88	71	78	83	8	7	-0,68
SSEA1, linf, membrana	0,84	3,1E-02	0,66	80	63	100	100	70	8	7	-1,60
ADIPOR1, gran, membrana	0,68	8,3E-03	0,34	68	60	74	64	70	47	61	1,37
ADIPOR1, promedio, membrana	0,69	2,2E-03	0,37	69	62	75	66	72	47	61	1,21
ADIPOR1, total, membrana	0,77	1,5E-05	0,41	71	60	80	70	72	47	61	1,41
CD15, promedio, membrana	0,67	4,2E-02	0,29	65	59	70	61	68	56	69	0,78
CD15, total, membrana	0,74	3,0E-04	0,36	69	55	80	69	69	56	69	0,86
CD8A, total, membrana	0,97	3,0E-03	0,84	92	88	100	100	80	8	4	1,85
IFITM1, linf, membrana	0,73	2,2E-06	0,29	63	76	52	58	71	79	90	-0,64
IFITM1, mono, membrana	0,72	6,6E-06	0,32	66	72	60	61	71	79	90	-0,75
IFITM3, mono, membrana	0,56	3,1E-01	0,02	52	64	39	54	49	99	88	-0,70
IL7R, promedio, membrana	0,60	1,3E-01	0,17	59	52	65	58	59	100	106	0,52
IL7R, total, membrana	0,71	5,5E-08	0,33	67	58	75	68	65	100	106	0,57
CRP*, soluble	0,89	1,2E-47	0,68	84	82	85	83	85	180	216	2,64
CRP, soluble	0,87	7,9E-50	0,61	81	78	83	81	81	249	277	2,4
sTREM, soluble	0,67	1,2E-05	0,33	66	56	77	70	64	96	98	0,55
SAA*, soluble	0,83	5,3E-33	0,53	78	77	79	75	80	177	213	1,56
SAA, soluble	0,80	9,5E-39	0,50	75	71	78	74	75	244	274	1,50
ANC	0,68	1,6E-07	0,26	63	53	72	65	62	151	159	0,68
Edad	0,81	0,0E+00	0,48	73	55	90	84	67	179	181	3,52
Cr	0,81	6,4E-10	0,51	76	68	83	79	73	148	160	1,01

ES 2 886 979 T3

DETERMINANTE	AUC	prueba t valor P	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
K	0,70	1,1E-04	0,34	67	72	62	65	69	149	151	-0,10
Linf (%)	0,78	0,0E+00	0,43	71	79	63	68	75	178	179	-1,00
Neu %)	0,76	0,0E+00	0,41	70	77	63	68	74	179	180	0,39
Pulso	0,70	2,7E-09	0,34	67	68	66	63	70	141	163	-0,32
Urea	0,64	1,7E-07	0,19	59	48	70	60	59	149	162	0,46
IgG1 de cabra, linf, membrana	0,63	1,7E-01	0,27	63	78	47	60	68	83	83	-0,54
IgG1 de ratón, linf, membrana	0,91	1,0E-02	0,87	93	100	86	89	100	8	7	-1,58
IgG1 de ratón, mono, membrana	1,00	1,9E-02	0,76	87	100	71	80	100	8	7	-1,48
IgG3 de ratón, linf, membrana	0,93	1,3E-02	0,87	93	100	86	89	100	8	7	-1,43

*Resultados obtenidos en pacientes cuyo estándar de referencia se determinó por un consenso de expertos

Tabla 2B. DETERMINANTES que diferencian entre sujetos con infecciones mixtas frente a víricas. Los Positivos (P) y Negativos (N) corresponden a pacientes con infecciones mixtas (es decir co-infecciones bacterianas y víricas) y víricas, respectivamente. TA, Sen, Spe y log2(R) corresponden a sensibilidad, especificidad y cociente log2 de la precisión total entre medianas de las clases positivas y negativas, respectivamente.

5

DETERMINANTE	AUC	prueba t valor P	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
ANC	0,68	4.95E-05	0.18	69	47	74	29	86	36	159	0.5751
ATP6V0B, gran, intra	0,77	4.97E-03	0.3	64	81	60	28	95	16	86	-0.55
ATP6V0B, linf, intra	0,78	2.09E-03	0.26	63	75	60	26	93	16	86	-0.71912
ATP6V0B, promedio, intra	0,81	1.86E-03	0.39	69	88	65	33	96	16	83	-0.74317
ATP6V0B, mono, intra	0,77	4.97E-03	0.3	64	81	60	28	95	16	86	-0.55
B2M, Plasma	0,8	0.0008	0.44	74	63	81	67	78	16	26	-0.33734
CESI, gran, intra	0,80	7.13E-03	0.24	61	75	58	25	93	16	86	-0.87267
CESI, linf, intra	0,78	1.07E-02	0.37	67	88	63	30	96	16	86	-0.75882
CESI, promedio, intra	0,81	6.88E-03	0.29	66	75	64	29	93	16	83	-0.84451
CESI, mono, intra	0,80	7, 13E-03	0, 24	61	75	58	25	93	16	86	-0,87267
CHI3L1, plasma, segregado	0,70	3, 05E-05	0, 43	84	50	91	56	89	28	129	1,167
CMPK2, linf, intra	0,79	3, 33E-03	0, 36	72	77	71	32	94	13	72	-0,80191
CORO1A, promedio, intra	0,75	7, 62E-04	0, 27	59	81	54	27	93	21	101	-0,86925
CRP	0,62	0,00E+00	0, 62	88	79	89	61	95	38	179	2, 7501
HERC5, linf, intra	0,75	6, 80E-02	0, 28	61	81	57	27	94	16	84	-0,78318
IFITM1, linf, membrana	0,78	1, 40E-02	0, 22	55	81	50	22	94	16	90	-1,1503
LIPT1, gran, intra	0,76	7, 28E-03	0, 23	60	75	57	24	92	16	86	-0,44913
LIPT1, linf, intra	0,80	6, 47E-03	0, 35	65	88	60	29	96	16	86	-0,95089
LIPT1, promedio, intra	0,75	8, 21E-03	0, 22	59	75	55	24	92	16	83	-0,45201
LIPT1, mono, intra	0,76	7, 28E-03	0, 23	60	75	57	24	92	16	86	-0,44913
LIPT1, mono, intra	0,84	7, 77E-04	0, 37	68	88	65	29	97	16	96	-0,83291
LOC26010, linf, intra	0,83	9, 65E-04	0, 39	71	88	68	31	97	16	96	-0,90319

ES 2 886 979 T3

DETERMINANTE	AUC	prueba t valor P	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
LOC26010, promedio, intra	0,83	7, 68E-04	0, 37	68	88	65	30	97	16	93	-0,84355
LOC26010, mono, intra	0,84	7, 77E-04	0, 37	68	88	65	29	97	16	96	-0,83291
LRDD, linf, intra	0,84	3, 82E-03	0, 48	78	88	76	39	97	8	46	-1,042
Linf (%)	0,68	3, 41E-04	0, 14	57	62	56	24	87	39	179	-0,94237
MCP-2, suero, segregado	0,71	3, 26E-03	0, 22	56	77	52	27	91	30	130	-0,79708
MX1, gran, intra	0,79	2, 16E-03	0, 31	61	86	57	26	96	21	119	-1,2255
MX1, linf, intra	0,76	1, 55E-03	0, 27	61	81	57	25	94	21	119	-1,1924
MX1, promedio, intra	0,77	1, 89E-03	0, 31	64	81	61	27	95	21	116	-1,1255
MX1, mono, intra	0,79	2,16E-03	0, 31	61	86	57	26	96	21	119	-1,2255
Neu (%)	0,67	4, 46E-04	0, 14	58	62	57	24	87	39	180	0,36
OAS2, gran, intra	0,75	4, 54E-02	0, 23	55	81	51	22	94	21	120	-0,77111
OAS2, mono, intra	0,75	4, 54E-02	0, 23	55	81	51	22	94	21	120	-0,77111
PARP9, gran, intra	0,77	2, 40E-03	0, 33	66	81	63	30	94	16	81	-0,77811
PARP9, linf, intra	0,87	2, 42E-03	0, 48	76	88	74	40	97	16	81	-1,0077
PARP9, mono, intra	0,77	2, 40E-03	0, 33	66	81	63	30	94	16	81	-0,77811
RSAD2, gran, intra	0,83	2, 11E-04	0, 34	65	86	62	29	96	21	115	-1,5097
RSAD2, linf, intra	0,75	3, 01E-03	0, 28	61	81	57	26	94	21	115	-0,80053
RSAD2, promedio, intra	0,79	4, 35E-04	0, 35	65	86	62	30	96	21	112	-1,2099
RSAD2, mono, intra	0,83	2, 11E-04	0, 34	65	86	62	29	96	21	115	-1,5097
SART3, linf, intra	0,82	5, 82E-03	0, 36	68	82	65	32	95	11	55	-1,0403
SAA, Plasma, segregado	0,90	0, 00353	0, 63	82	100	78	50	100	5	23	0,61466
TRAIL, Plasma, segregado	0,88	1, 46E-06	0, 49	77	83	76	45	95	30	129	-1,5522
WBC	0,68	8, 15E-06	0, 18	67	51	71	27	87	39	180	0,44066
Mac-2BP, Plasma	0,61	0,007982	0, 16	55	68	53	24	89	47	220	-0,5046
SVEGFR2, Plasma	0,73	0,003814	0, 32	69	71	69	36	90	34	134	-0,42652

Tabla 2C. DETERMINANTES que diferencian entre sujetos con infecciones mixtas frente a bacterianas. Los Positivos (P) y Negativos (N) corresponden a pacientes con infecciones mixtas (es decir, co-infecciones bacterianas frente a víricas) y con infecciones bacterianas, respectivamente. TA, Sen, Spe y log2(R) corresponden a la sensibilidad, especificidad y cociente log2 de la precisión total entre medianas de las clases positivas y negativas, respectivamente.

5

DETERMINANTE	AUC	prueba t valor P	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
BRI3BP, gran, intra	0,91	2,96E-04	0, 37	75	71	76	36	93	7	37	-1,9632
BRI3BP, promedio, intra	0,91	2,73E-04	0, 4	77	71	78	38	94	7	37	-1,9369
BRI3BP, mono, intra	0,91	2,96E-04	0, 37	75	71	76	36	93	7	37	-1,9632
CES1, gran, intra	0,78	1,03E-03	0, 29	64	75	61	33	90	16	61	-1,0125
CES1, linf, intra	0,78	2,40E-03	0, 38	65	88	59	36	95	16	61	-0,77096
CES1, promedio, intra	0,79	6,48E-04	0, 35	65	81	61	36	92	16	59	-1,1055

CES1, mono, intra	0,78	1,03E-03	0,29	64	75	61	33	90	16	61	-1,0125
Cr	0,69	6,56E-02	0,19	53	76	48	25	90	34	148	-0,87447
LOC26010, linf, intra	0,77	1,01E-03	0,34	68	81	65	30	95	16	86	-0,78619
PARP9, linf, intra	0,76	1,91E-03	0,38	68	81	64	39	92	16	56	-0,60984
TRIM22, gran, intra	0,80	8,44E-04	0,36	70	82	68	31	96	11	63	-0,96135
TRIM22, promedio, intra	0,81	7,76E-04	0,36	70	82	68	31	96	11	63	-0,91131
TRIM22, mono, intra	0,80	8,44E-04	0,36	70	82	68	31	96	11	63	-0,96135

Tabla 2D. DETERMINANTES que diferencian entre sujetos con infecciones bacterianas o mixtas frente a víricas. Los Positivos (P) y Negativos (N) corresponden a pacientes con infecciones bacterianas o mixtas y víricas, respectivamente. TA, Sen, Spe y log2(R) corresponden a sensibilidad, especificidad y cociente log2 de la precisión total entre medianas de las clases positivas y negativas, respectivamente.

5

DETERMINANTE	AUC	prueba t valor P	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
ADIPOR1, total, membrana	0,74	3,63E-05	0,42	71	61	80	75	68	59	61	1,38
ANC	0,69	3,39E-08	0,24	61	51	72	69	56	187	159	0,62
ARG1, total, intra	0,73	1,82E-04	0,31	66	56	74	66	65	41	46	0,75
AST (GOT)	0,37	5,98E-01	0,13	62	77	35	69	45	131	71	-0,54
Edad	0,78	0,00E+00	0,43	68	50	90	86	60	218	181	3,36
B2M, plasma, segregado	0,78	6,25E-05	0,49	75	74	75	82	66	43	28	-0,28
Bili total	0,72	7,24E-03	0,28	60	54	79	90	34	96	29	0,82
CD15, total, membrana	0,73	4,01E-04	0,35	67	56	78	73	64	71	69	0,84
CD337, linf, membrana	0,96	1,58E-03	0,67	83	100	57	79	100	11	7	-0,52
CD73, total, membrana	0,99	7,22E-03	0,78	88	82	100	100	75	11	6	1,06
CD84, total, membrana	0,95	4,24E-02	0,59	81	82	80	90	67	11	5	0,53
CHI3L1, plasma, segregado	0,76	1,67E-10	0,44	68	45	94	89	61	142	129	1,19
CHP, total, intra	0,73	4,15E-03	0,28	64	51	76	66	64	41	46	0,98
CMPK2, linf, intra	0,73	1,63E-04	0,37	67	79	57	62	76	63	72	-0,59
CORO1C, total, intra	0,71	4,22E-04	0,26	63	54	72	63	63	41	46	0,83
CRP, soluble	0,87	7,9E-50	0,61	81	78	83	81	81	249	277	2,68
Cr	0,76	5,27E-09	0,45	72	64	81	79	66	182	160	1,00
EIF2AK2, linf, intra	0,78	2,06E-05	0,43	74	81	61	80	64	43	23	-0,99
EIF4B, gran, intra	0,69	1,33E-03	0,17	59	75	41	57	61	102	96	-0,75
EIF4B, linf, intra	0,70	1,04E-02	0,13	57	78	33	56	59	102	96	-0,67
EIF4B, promedio, intra	0,67	1,85E-02	0,08	54	72	35	55	54	100	93	-0,70
EIF4B, mono, intra	0,69	1,33E-03	0,17	59	75	41	57	61	102	96	-0,75
Eotaxina, plasma, segregado	0,64	5,27E-06	0,23	62	69	53	63	60	148	131	-0,39
GPR162, total, membrana	0,74	1,20E-03	0,41	71	69	74	83	57	42	23	0,79
HLA-A/B/C, mono, membrana	0,94	1,66E-04	0,8	89	82	100	100	78	11	7	-0,80
IFIT1, gran, intra	0,76	5,38E-07	0,41	76	85	54	81	62	54	24	-0,63
IFIT1, linf, intra	0,75	1,77E-07	0,44	77	89	52	80	68	54	25	-0,84
IFIT1, promedio, intra	0,79	1,28E-07	0,45	77	85	58	82	64	54	24	-0,92
IFIT1, mono, intra	0,76	5,38E-07	0,41	76	85	54	81	62	54	24	-0,63

ES 2 886 979 T3

DETERMINANTE	AUC	prueba t valor P	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
IFIT3, gran, intra	0,75	1, 81E-04	0, 35	71	81	52	76	60	43	23	-0,63
IFIT3, mono, intra	0,74	2, 48 E-04	0, 34	71	81	52	76	60	42	23	-0,60
IFITM1, linf, membrana	0,74	1, 01E-06	0, 29	64	77	51	62	68	95	90	-0,73
IFITM1, mono, membrana	0,70	4, 13E-06	0, 31	65	72	59	65	66	95	90	-0,62
IL1a, plasma, segregado	0,64	1, 73E-02	0, 24	61	93	24	58	76	148	131	-0,06
IL7R, total, membrana	0,71	1, 56E-08	0, 37	68	59	77	75	62	122	106	0,56
IP10, plasma, segregado	0,61	7, 41E-02	0, 19	59	83	33	58	63	148	131	-0,78
ISG15, gran, intra	0,75	1, 70E-05	0, 45	76	86	57	79	68	43	23	-1,16
ISG15, promedio, intra	0,74	4, 72E-05	0, 41	74	83	57	78	65	42	23	-0,80
ISG15, mono, intra	0,75	2, 48E-05	0, 44	75	86	57	78	68	42	23	-1,07
ITGAM, total, membrana	0,73	3, 29E-04	0, 36	68	51	83	72	66	41	46	1,26
K	0,68	1, 30E-04	0, 3	66	69	61	68	62	183	151	-0,10
KIAA0082, gran, intra	0,65	2, 33E-04	0, 2	60	68	52	57	64	77	84	-0,26
KIAA0082, mono, intra	0,65	2, 33E-04	0, 2	60	68	52	57	64	77	84	-0,26
LOC26010, gran, intra	0,67	1, 67E-05	0, 24	62	75	49	61	64	102	96	-0,45
LOC26010, promedio, intra	0,65	1, 32E-04	0, 22	61	73	48	60	63	100	93	-0,39
LOC26010, mono, intra	0,67	1, 67E-05	0, 24	62	75	49	61	64	102	96	-0,45
Linf (%)	0,76	0,00E+000	0, 41	71	77	63	72	70	217	179	-0,97
MBOAT2, total, intra	0,66	8, 46E-05	0, 24	62	51	72	62	62	75	83	0,57
MCP-2, plasma, segregado	0,73	2, 17E-10	0, 34	67	80	53	66	70	148	130	-0,90
MX1, gran, intra	0,74	7, 00E-11	0, 38	69	79	57	69	69	145	119	-1,00
MX1, linf, intra	0,72	1, 40E-09	0, 32	67	77	55	67	66	145	119	-0,70
MX1, promedio, intra	0,73	1, 10E-09	0, 36	69	77	59	69	67	142	116	-0,93
MX1, mono, intra	0,74	8, 16E-11	0, 37	69	79	57	69	69	144	119	-1,00
Mac-2BP, plasma, segregado	0,76	9, 56E-12	0, 46	73	86	58	69	79	142	129	-0,87
Mac-2BP, soluble	0,73	7, 0E-19	0, 35	68	71	65	65	71	243	268	-0,84
NA	0,62	3, 88E-05	0, 18	59	58	60	63	55	190	164	-0,01
NRG1, total, membrana	0,77	3, 91E-05	0, 42	71	63	78	72	71	41	46	1,06
Neu (%)	0,74	0, 00E+00	0, 36	68	74	62	70	66	218	180	0,39
OAS2, gran, intra	0,67	2, 55E-04	0, 24	63	76	48	64	62	145	120	-0,68
OAS2, promedio, intra	0,63	1, 34E-02	0, 18	60	73	44	61	57	142	117	-0,49
OAS2, mono, intra	0,67	2, 82E-04	0, 24	63	76	48	63	62	144	120	-0,67
PARP9, gran, intra	0,65	5, 17E-04	0, 21	59	72	48	55	66	72	81	-0,43
PARP9, linf, intra	0,70	2, 63E-04	0, 29	64	72	57	60	70	72	81	-0,53
PARP9, mono, intra	0,65	5, 17E-04	0, 21	59	72	48	55	66	72	81	-0,43
PBS_Mem_2, linf, membrana	0,61	6, 40E-01	-0, 1	43	20	70	44	42	100	83	-0,54
PTEN, gran, intra	0,62	5, 00E-02	0, 16	59	70	46	60	56	92	78	-0,68
Pulso	0,66	1, 91E-07	0, 24	62	64	60	64	60	178	163	-0,25
RAP1B, total, membrana	0,77	2, 25E-05	0, 33	67	59	74	67	67	41	46	1,17
RPL22L1, total, intra	0,74	1, 11E-03	0, 37	69	59	78	71	67	41	45	1,29
RSAD2, gran, intra	0,81	2, 22E-16	0, 41	71	80	60	71	71	140	115	-1,50
RSAD2, linf, intra	0,67	3, 27E-07	0, 22	62	69	52	64	58	140	115	-0,46

DETERMINANTE	AUC	prueba t valor P	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
RSAD2, promedio, intra	0,78	4, 19E-13	0, 39	70	77	61	71	69	137	112	-1,17
RSAD2, mono, intra	0,81	3, 33E-16	0, 41	71	80	60	71	71	139	115	-1,50
RSAD2, total, intra	0,65	3, 12E-06	0, 29	65	77	51	66	64	137	112	-0,67
RTN3, total, intra	0,74	5, 53E-05	0, 31	66	56	74	66	65	41	46	1,03
SELI, total, membrana	0,71	9, 85E-04	0, 4	70	66	74	69	71	41	46	0,73
SSEA1, gran, membrana	0,94	8, 39E-04	0, 53	78	82	71	82	71	11	7	-0,67
SAA, soluble	0,80	9, 50E-39	0, 5	75	71	78	74	75	244	274	1,61
TRAIL, soluble	0,85	3, 8E-25	0, 52	77	78	76	74	80	245	273	-1,30
Urea	0,62	1, 51E-06	0, 18	58	48	69	64	54	187	162	0,39
VEGFR2, plasma, segregado	0,74	2, 46E-03	0, 31	66	81	48	64	68	36	31	-0,25
WBC	0,62	2, 22E-05	0, 17	57	48	68	65	52	218	180	0,29
ZBP1, total, intra	0,74	8, 14E-05	0, 29	65	55	74	65	65	40	46	0,83
mlgGI, mono, membrana	0,94	1, 12E-02	0, 64	83	91	71	83	83	11	7	-1,36
sCD62L, plasma, segregado	0,77	1,90E-05	0,38	69	67	71	78	59	43	28	-0,27
sTREM, plasma, segregado	0,69	1,90E-06	0,33	66	56	77	73	60	111	98	0,56
sTREM1, plasma, segregado	0,75	2,94E-04	0,4	68	58	82	83	56	43	28	0,38
sVEGFR2, plasma, segregado	0,74	7,05E-10	0,4	70	79	60	69	72	148	131	-0,41

Tabla 2E. Pares de DETERMINANTES que diferencian entre sujetos con infecciones bacterianas o mixtas frente a víricas. Los Positivos (P) y Negativos (N) corresponden a pacientes con infecciones bacterianas o mixtas y víricas, respectivamente. TA, Sen, Spe y log2(R) corresponden a sensibilidad, especificidad y cociente log2 de la precisión total entre medianas de las clases positivas y negativas, respectivamente.

5

DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CRP, soluble	Mac-2BP, soluble	0,91	0,66	83	85	83	84	243	268
CRP, soluble	SAA, soluble	0,87	0,64	78	83	80	81	244	274
CRP, soluble	TRAIL (medido con ELISA), soluble	0,91	0,66	84	82	81	85	245	273
Mac-2BP, soluble	SAA, soluble	0,85	0,54	76	80	77	78	243	268
Mac-2BP, soluble	TRAIL (medido con ELISA), soluble	0,87	0,54	78	80	78	80	243	267
SAA, soluble	TRAIL (medido con ELISA), soluble	0,88	0,61	82	80	78	83	244	273

Tabla 2F. tripletes de DETERMINANTES que diferencian entre sujetos con infecciones bacterianas o mixtas frente a víricas. Los Positivos (P) y Negativos (N) corresponden a pacientes con infecciones bacterianas o mixtas y víricas, respectivamente. TA, Sen, Spe y log2(R) corresponden a la sensibilidad, especificidad y cociente log2 de la precisión total entre medianas de las clases positivas y negativas, respectivamente,

DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	DETERMINANTE #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CRP, soluble	Mac-2BP, soluble	SAA, soluble	0,91	0,66	83	84	83	85	243	268
CRP, soluble	Mac-2BP, soluble	TRAIL (medido con ELISA), soluble	0,93	0,71	84	88	86	86	243	267
CRP, soluble	SAA, soluble	TRAIL (medido con ELISA), soluble	0,91	0,65	83	83	81	85	244	273
Mac-2BP, soluble	SAA, soluble	TRAIL (medido con ELISA), soluble	0,90	0,64	83	82	81	84	243	267

ES 2 886 979 T3

Tabla 2G. DETERMINANTES que diferencian entre sujetos con enfermedades infecciosas frente a no infecciosas. Los Positivos (P) y Negativos (N) corresponden a pacientes con enfermedad infecciosa y no infecciosa, respectivamente. TA, Sen, Spe y log2(R) corresponden a sensibilidad, especificidad y cociente log2 de la precisión total entre medianas de las clases positivas y negativas, respectivamente.

Símbolo del gen	AUC	prueba t	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
ARPC2, total, intra	0,73	4,57E-03	0,27	57	53	88	97	21	170	24	1,01
ATP6V0B, total, intra	0,76	4,50E-05	0,3	61	56	84	95	28	158	32	0,69
BCA-1, suero, segregado	0,83	3,23E-03	0,22	69	69	79	98	11	277	14	1,27
CCL19-MIP3b, suero, secreted	0,84	2,40E-03	0,26	72	71	86	99	13	280	14	1,30
CES1, total, intra	0,73	5,71E-04	0,16	54	50	72	90	23	158	32	0,84
CMPK2, total, intra	0,87	3,35E-04	0,39	68	64	95	99	28	130	19	1,06
Cr	0,68	1,22E-01	0,13	69	72	46	90	19	342	48	-0,55
Eos (%)	0,73	3,56E-06	0,22	77	81	47	92	25	334	45	-2,15
HERC5, total, intra	0,73	2,50E-04	0,28	61	57	81	94	27	157	31	0,72
IFI6, total, intra	0,80	3,10E-04	0,41	70	67	89	97	33	105	19	0,90
IFIT3, gran, intra	0,74	1,65E-03	0,24	58	54	80	94	23	206	35	1,59
IFIT3, promedio, intra	0,76	1,27E-03	0,23	56	53	81	95	21	203	31	1,57
IFIT3, mono, intra	0,75	1,61E-03	0,26	58	54	82	95	23	205	34	1,62
IFIT3, total, intra	0,81	1,03E-04	0,29	64	62	81	95	24	203	31	1,90
KIAA0082, total, intra	0,75	6,81E-05	0,3	63	59	81	94	29	156	32	0,54
LIPT1, total, intra	0,73	1,50E-04	0,25	59	56	78	93	26	158	32	0,75
LOC26010, total, intra	0,76	4,30E-05	0,33	63	59	88	97	26	193	32	0,64
LRDD, total, intra	0,86	4,02E-02	0,41	73	71	91	98	29	87	11	0,83
Temperatura máxima	0,92	0,00E+00	0,55	86	86	86	98	44	397	51	0,08
MBOAT2, total, intra	0,72	2,99E-04	0,26	62	59	75	92	27	158	32	1,27
Mouse IgG Intra, total, intra	0,74	2,00E-02	0,33	63	59	84	95	30	157	32	0,72
MX1, gran, intra	0,76	1,62E-05	0,26	61	58	80	95	23	264	41	1,15
MX1, linf, intra	0,71	2,42E-04	0,22	56	52	80	95	21	264	41	0,65
MX1, promedio, intra	0,76	1,99E-05	0,25	60	57	81	95	21	258	37	1,09
MX1, mono, intra	0,77	1,12E-05	0,28	62	59	83	96	23	263	40	1,16
MX1, total, intra	0,81	5,34E-07	0,31	65	62	84	96	24	258	37	1,47
OAS2, gran, intra	0,74	1,56E-04	0,24	61	59	76	94	22	265	41	0,69
OAS2, promedio, intra	0,74	1,44E-04	0,23	61	59	76	94	21	259	37	0,75
OAS2, mono, intra	0,74	1,54E-04	0,25	62	59	78	95	22	264	40	0,70
OAS2, total, intra	0,80	5,45E-06	0,31	66	63	84	96	24	259	37	1,24
PARP9, total, intra	0,77	2,76E-04	0,33	64	60	85	96	28	148	27	0,90
PBS Intra 2, total, intra	0,76	6,27E-03	0,34	62	57	88	96	30	114	24	0,59
Pulso	0,79	6,81E-11	0,36	68	66	88	97	26	341	48	0,49
QARS, total, intra	0,88	3,15E-01	0,47	74	71	100	100	31	87	11	1,03
RAB13, gran, intra	0,81	2,00E-03	0,38	67	63	89	97	30	105	19	0,67
RAB13, promedio, intra	0,80	1,01E-03	0,36	65	60	89	97	29	105	19	0,55
RAB13, mono, intra	0,81	2,00E-03	0,38	67	63	89	97	30	105	19	0,67
RAB13, total, intra	0,88	2,65E-04	0,52	75	70	100	100	38	105	19	1,10
RPL34, total, intra	0,92	3,33E-04	0,49	81	79	91	99	36	87	11	1,47

ES 2 886 979 T3

Símbolo del gen	AUC	prueba t	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
RSAD2, gran, intra	0,75	1,07E-04	0,31	59	55	92	98	22	255	36	1,21
RSAD2, promedio, intra	0,72	3,90E-04	0,26	58	54	88	97	20	249	32	0,93
RSAD2, mono, intra	0,75	1,21E-04	0,31	60	56	91	98	22	254	35	1,24
RSAD2, total, intra	0,78	1,65E-05	0,34	67	65	88	98	24	249	32	1,19
SART3, total, intra	0,83	2,72E-04	0,38	70	68	84	96	32	105	19	0,87
TRIM22, total, intra	0,80	1,19E-04	0,3	67	65	79	96	24	139	19	1,34
UBE2N, gran, intra	0,80	1,05E-03	0,35	67	63	84	96	30	104	19	0,84
UBE2N, promedio, intra	0,77	9,48E-03	0,29	64	62	79	94	27	104	19	0,93
UBE2N, mono, intra	0,80	1,05E-03	0,35	67	63	84	96	30	104	19	0,84
UBE2N, total, intra	0,86	3,21E-05	0,52	77	74	95	99	40	104	19	1,44
UBE2N, total, intra	0,76	1,08E-03	0,31	62	57	88	97	25	148	24	0,74
IP10 (mediciones Luminex)	0,83	6,13E-05	0,17	0,8	0,79	0,79	99	17	266	14	1,87
I-TAC	0,78	1,66E-04	0,33	0,7	0,72	0,65	68	69	36	34	2,25
Mac-2BP	0,71	2,40E-09	0,20	0,6	0,62	0,76	95	21	560	74	0,70
CRP	0,873	0	0,43	71	79	83	95	51	265	70	1,69
ILlra	0,823	3,43E-13	0,44	70	74	84	95	46	265	70	0,68
IP10 (mediciones ELISA)	0,816	1,38E-14	0,44	69	75	80	93	46	265	70	0,92
Linf (%)	0,668	9,41E-07	0,17	0,6	63	68	93	22	555	82	
Neu (%)	0,628	0,000185	0,14	0,5	49	74	92	17	557	82	
Pulso	0,783	5,49E-16	0,33	0,7	66	80	95	26	522	79	
SAA	0,845	0	0,46	72	86	76	93	58	265	70	2,22
TNFR1	0,78	5,70E-05	0,49	0,8	72	79	788	73	36	34	
TRAIL	0,655	1,49E-05	0,17	0,6	53	73	94	17	572	73	
WBC	0,645	2,08E-05	0,16	0,6	56	73	93	19	558	82	

Tabla 2H. A. DETERMINANTES que diferencian entre sujetos con una enfermedad infecciosa frente a sujetos sanos; B. pares de DETERMINANTES que diferencian entre sujetos con una enfermedad infecciosa frente a sujetos sanos; C. Tripletes de DETERMINANTES que diferencian entre sujetos con una enfermedad infecciosa frente a sujetos sanos. Los Positivos (P) y Negativos (N) corresponden a pacientes con una enfermedad infecciosa y a sujetos sanos, respectivamente. TA, Sen, Spe y log2(R) corresponden a sensibilidad, especificidad y cociente log2 de la precisión total entre medianas de las clases positivas y negativas, respectivamente.

5

A.											
DETERMINANTE	AUC	prueba t valor P	MCC	TA %	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	log2(R)
ANC	0,79	2,03E-03	0,18	67	66	79	99	9	346	14	0,59066
LC1C26010, total, intra	0,86	8,58E-03	0,26	73	73	88	99	12	193	8	0,92663
MX1, gran, intra	0,79	6,38E-03	0,18	66	65	77	98	10	264	13	1,0446
MX1, promedio, intra	0,84	1,38E-02	0,2	69	68	88	99	8	258	8	1,1112
MX1, mono, intra	0,79	6,37E-03	0,18	66	65	77	98	10	263	13	1,0513
MX1, total, intra	0,89	5,96E-03	0,27	74	73	100	100	10	258	8	1,3168
Temperatura máxima	1,00	0,00E+00	0,63	95	95	100	100	41	397	14	0,09163
CRP	0,759	0,00050258	0,24	53	54	91	97	14	265	22	-

ES 2 886 979 T3

											0,95832
IL1ra	0,832	2,15E-05	0,321	66	77	86	97	24	265	22	0,54337
IP10	0,844	1,94E-06	0,317	67	80	82	98	26	265	22	0,78014
SAA	0,929	1,41E-11	0,416	75	86	100	100	37	265	22	-1,7295
Pulso	0,93	3,09E-04	0,25	80	80	100	100	8	341	6	0,66879
B.											
DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV%	NPV %	P	N		
CRP	IL1ra	0,863	0,339	80	86	99	27	265	22		
CRP	IP10	0,911	0,391	82	86	99	29	265	22		
CRP	SAA	0,946	0,43	86	95	100	37	265	22		
IL1ra	IP10	0,879	0,348	83	86	99	29	265	22		
IL1ra	SAA	0,93	0,484	92	95	100	49	265	22		
IP10	SAA	0,943	0,517	89	95	100	43	265	22		
C.											
DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	DETERMINANTE #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N	
CRP	IL1ra	IP10	0,912	0,401	84	86	99	31	265	22	
CRP	IL1ra	SAA	0,944	0,498	91	95	100	47	265	22	
CRP	IP10	SAA	0,953	0,527	91	95	100	46	265	22	
IL1ra	IP10	SAA	0,942	0,517	92	91	99	49	265	22	

Tabla 3A. Pares de DETERMINANTES que diferencian entre sujetos con infecciones bacterianas frente a víricas. Los positivos y negativos corresponden a pacientes con infecciones bacterianas y víricas, respectivamente

DETERMINANTE	Símbolo del gen #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV%	NPV %	P	N
CRP	VEGFR2, plasma	0,96	0,8	81	97	94	88	21	31
PCT, soluble	SAA, soluble	0,77	0,53	68	86	80	80	47	57
CRP	PCT soluble	0,86	0,64	77	95	92	83	47	57
PCT soluble	TRAIL soluble	0,88	0,52	79	75	72	81	47	57
B2M, soluble	PCT soluble	0,80	0,21	45	72	75	42	33	18
B2M, soluble	SAA, soluble	0,82	0,43	72	78	83	65	68	45
CRP*, soluble	TRAIL* (medido con ELISA), soluble	0,94	0,74	84	91	88	87	177	213
CRP, soluble	TRAIL (medido con ELISA), soluble	0,91	0,66	84	82	81	85	245	273
TRAIL, plasma	VEGFR2, plasma	0,94	0,67	90	77	73	92	21	31
CRP*, soluble	Mac-2BP*, soluble	0,93	0,72	87	87	85	89	176	208
CRP, soluble	Mac-2BP, soluble	0,90	0,66	83	85	83	84	243	268
B2M, Plasma	CRP	0,94	0,71	80	92	94	75	41	26
CRP	RSAD2, promedio, intra	0,93	0,73	83	89	86	88	72	95

ES 2 886 979 T3

DETERMINANTE	Símbolo del gen #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV%	NPV %	P	N
CRP	RSAD2, gran, intra	0,93	0,72	83	89	89	83	117	113
CRP	IFIT1, promedio, intra	0,92	0,6	80	83	91	66	51	23
CRP	Eotaxina, plasma	0,92	0,66	76	89	86	80	116	129
CRP	MCP-2,plasma	0,92	0,65	75	89	86	80	116	128
BCA-1,plasma	CRP	0,92	0,7	78	91	88	82	114	129
CRP	Cr	0,92	0,68	80	88	86	82	147	159
CRP	RSAD2, promedio, intra	0,92	0,69	79	90	89	80	114	110
CRP	sVEGFR2,plasma	0,92	0,68	79	88	86	83	116	129
MX1, gran, intra	VEGFR2, plasma	0,92	0,71	100	71	71	100	12	17
MX1, mono, intra	VEGFR2, plasma	0,92	0,71	100	71	71	100	12	17
RSAD2, promedio, intra	VEGFR2, plasma	0,92	0,51	86	67	60	89	7	12
TRAIL, plasma	sCD62L, plasma	0,92	0,71	90	80	83	89	21	20
CMPK2, linf, intra	CRP	0,92	0,69	73	93	88	83	49	70
Cr	TRAIL, plasma	0,91	0,7	89	81	81	89	113	121
CRP	IP10,plasma	0,91	0,66	76	89	86	80	116	129
CRP	MX1, gran, intra	0,91	0,69	80	89	88	81	122	117
B2M, Plasma	TRAIL, Plasma	0,91	0,74	93	80	88	87	40	25
CHI3L1, plasma	EIF2AK2, linf, intra	0,91	0,75	78	100	100	71	9	5
CRP	MX1, mono, intra	0,91	0,69	80	89	88	81	121	117
EIF2AK2, linf, intra	sVEGFR2,plasma	0,91	0,52	85	67	79	75	26	18
Edad	CRP	0,91	0,65	77	88	86	80	177	179
EIF4B, linf, intra	IFIT1, promedio, intra	0,91	0,65	84	83	91	71	51	24
CHI3L1, plasma	CRP	0,91	0,65	73	91	87	79	112	127
CRP	Pulso	0,91	0,65	73	91	87	80	139	161
CRP	MX1, promedio, intra	0,91	0,66	78	88	87	79	119	114
CRP	IFITM1, mono, membrana	0,90	0,63	74	88	84	79	78	88
CRP	IL1a,plasma	0,90	0,64	73	89	86	79	116	129
CRP	sTREM, plasma	0,90	0,66	78	88	86	80	94	96
CRP	Linf (%)	0,90	0,66	74	90	89	78	176	177
CRP	MX1, linf, intra	0,90	0,65	77	88	87	79	122	117
CRP	Neu (%)	0,90	0,64	73	89	87	77	177	178
Edad	TRAIL, plasma	0,90	0,68	86	82	81	87	117	129
CRP	OAS2, gran, intra	0,90	0,62	73	88	86	76	122	118
CRP	Urea	0,90	0,64	72	91	88	78	148	161
CHI3L1, plasma	OAS2, gran, intra	0,90	0,41	57	83	80	63	14	12
CHI3L1, plasma	OAS2, mono, intra	0,90	0,41	57	83	80	63	14	12

ES 2 886 979 T3

DETERMINANTE	Símbolo del gen #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV%	NPV %	P	N
CRP	K	0,90	0,61	72	89	86	76	148	150
CRP	OAS2, mono, intra	0,90	0,62	73	88	86	76	121	118
CRP	RSAD2, linf, intra	0,90	0,61	74	86	84	76	117	113
CRP	sCD62L, plasma	0,90	0,68	82	86	85	83	28	28
MX1, promedio, intra	VEGFR2, plasma	0,90	0,56	92	65	65	92	12	17
Neu (%)	VEGFR2, plasma	0,90	0,51	81	71	65	85	21	31
ANC	CRP	0,90	0,63	72	89	86	77	149	157
Cr	IFIT1, promedio, intra	0,90	0,65	88	77	88	77	26	13
CRP	IFITM1, linf, membrana	0,90	0,64	76	88	84	80	78	88
CRP	EIF2AK2, linf, intra	0,89	0,53	76	78	85	67	37	23
CHI3L1, plasma	IFIT1, promedio, intra	0,89	0,53	73	83	90	59	26	12
CRP	NA	0,89	0,62	70	90	87	77	151	163
EIF4B, gran, intra	TRAIL, plasma	0,89	0,61	80	81	76	85	51	69
EIF4B, mono, intra	TRAIL, plasma	0,89	0,61	80	81	76	85	51	69
CRP	EIF4B, promedio, intra	0,89	0,63	71	90	87	77	83	91
EIF2AK2, linf, intra	TRAIL, plasma	0,89	0,62	85	78	85	78	26	18
EIF4B, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,89	0,58	80	79	74	84	50	66
TRAIL, plasma	sVEGFR2, plasma	0,89	0,63	88	74	76	87	117	128
TRAIL, plasma	Urea	0,89	0,61	85	76	76	85	113	123
EIF4B, linf, intra	TRAIL, plasma	0,89	0,59	78	81	75	84	51	69
Cr	RSAD2, gran, intra	0,89	0,58	78	80	79	80	91	97
EIF2AK2, linf, intra	Mac-2BP, plasma	0,89	0,58	81	78	84	74	26	18
IFIT1, promedio, intra	RSAD2, promedio, intra	0,89	0,56	82	75	88	67	51	24
Linf (%)	VEGFR2, plasma	0,89	0,64	90	74	70	92	21	31
Cr	RSAD2, mono, intra	0,88	0,58	78	80	79	80	90	97
CRP	EIF4B, gran, intra	0,88	0,63	71	90	87	77	85	94
CRP	EIF4B, mono, intra	0,88	0,63	71	90	87	77	85	94
CRP	EIF4B, linf, intra	0,88	0,61	68	90	87	76	85	94
MX1, gran, intra	TRAIL, plasma	0,88	0,58	84	74	74	84	77	87
IFIT1, promedio, intra	RSAD2, gran, intra	0,88	0,58	84	75	88	69	51	24
IFIT1, promedio, intra	RSAD2, mono, intra	0,88	0,58	84	75	88	69	51	24
Mac-2BP*, soluble	TRAIL* (medido con ELISA), soluble	0,91	0,63	85	84	81	87	176	208
Mac-2BP, soluble	TRAIL (medido con ELISA), soluble	0,87	0,54	78	81	78	80	243	267
CHI3L1, plasma	MX1, gran, intra	0,88	0,62	79	83	85	77	14	12
CHI3L1, plasma	MX1, mono, intra	0,88	0,62	79	83	85	77	14	12

ES 2 886 979 T3

DETERMINANTE	Símbolo del gen #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV%	NPV %	P	N
Linf (%)	TRAIL, plasma	0,88	0,6	85	74	75	85	116	128
MX1, mono, intra	TRAIL, plasma	0,88	0,57	84	72	73	84	76	87
Eotaxina, plasma	TRAIL, plasma	0,88	0,56	83	73	74	82	117	128
Cr	RSAD2, promedio, intra	0,88	0,56	74	82	79	77	88	96
K	TRAIL, plasma	0,88	0,67	88	79	80	86	113	113
Neu (7o)	TRAIL, plasma	0,88	0,61	85	75	76	85	117	128
Pulso	TRAIL, plasma	0,88	0,6	84	76	75	85	109	125
MX1, linf, intra	TRAIL, plasma	0,88	0,6	86	75	75	86	77	87
MX1, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,88	0,62	87	75	76	86	75	84
MX1, linf, intra	VEGFR2, plasma	0,88	0,56	92	65	65	92	12	17
RSAD2, gran, intra	TRAIL, plasma	0,88	0,56	82	74	74	82	72	82
CHI3L1, plasma	CRP	0,88	0,65	75	89	88	78	28	28
RSAD2, mono, intra	TRAIL, plasma	0,88	0,56	82	74	73	82	71	82
Cr	Eotaxina, plasma	0,87	0,6	80	80	79	81	114	123
IFITM1, linf, membrana	TRAIL, plasma	0,87	0,5	79	71	67	82	47	63
MCP-2,plasma	TRAIL, plasma	0,87	0,61	86	75	76	86	117	127
IP10,plasma	TRAIL, plasma	0,87	0,61	85	75	76	85	117	128
BCA-1,plasma	TRAIL, plasma	0,87	0,59	84	74	75	84	115	128
Cr	MX1, linf, intra	0,87	0,58	77	81	80	79	96	101
NA	TRAIL, plasma	0,87	0,61	85	75	76	85	116	124
OAS2, gran, intra	TRAIL, plasma	0,87	0,6	86	75	75	86	77	87
CHI3L1, plasma	TRAIL, plasma	0,87	0,61	85	76	76	85	113	127
Cr	MX1, gran, intra	0,87	0,54	74	80	78	76	96	101
Cr	Mac-2BP, plasma	0,87	0,54	76	78	76	78	110	121
OAS2, mono, intra	TRAIL, plasma	0,87	0,6	86	75	75	86	76	87
RSAD2, linf, intra	VEGFR2, plasma	0,87	0,43	86	58	55	88	7	12
RSAD2, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,87	0,58	86	72	73	85	70	79
Cr	MCP-2,plasma	0,87	0,61	79	82	80	81	114	122
Cr	MX1, mono, intra	0,87	0,54	74	80	78	76	95	101
Cr	VEGFR2, plasma	0,87	0,6	81	80	74	86	21	30
IL1a, plasma	TRAIL, plasma	0,87	0,6	85	74	75	85	117	128
Linf (%)	RSAD2, gran, intra	0,87	0,6	83	76	79	81	119	114
Linf (%)	RSAD2, mono, intra	0,87	0,59	83	75	78	81	118	114
ANC	TRAIL, plasma	0,87	0,63	86	76	77	85	115	123
Cr	MX1, promedio, intra	0,87	0,54	74	80	78	77	93	100
CHI3L1, plasma	MX1, promedio, intra	0,86	0,53	71	82	83	69	14	11

ES 2 886 979 T3

DETERMINANTE	Símbolo del gen #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV%	NPV %	P	N
Cr	RSAD2, linf, intra	0,86	0,56	73	84	80	76	91	97
Linf (%)	RSAD2, promedio, intra	0,86	0,59	83	76	78	81	116	112
CHI3L1, plasma	MX1, linf, intra	0,86	0,55	71	83	83	71	14	12
RSAD2, linf, intra	TRAIL, plasma	0,86	0,58	85	73	73	85	72	82
ANC	VEGFR2, plasma	0,86	0,53	86	68	64	88	21	31
CHI3L1, plasma	VEGFR2, plasma	0,86	0,62	71	90	80	84	17	29
Cr	EIF2AK2, linf, intra	0,86	0,45	73	73	82	62	37	22
Cr	sTREM, plasma	0,86	0,59	74	85	83	76	92	91
Neu (%)	sCD62L, plasma	0,86	0,54	76	79	79	76	29	28
Neu (%)	RSAD2, gran, intra	0,86	0,57	82	75	77	80	119	114
IFIT1, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,86	0,51	85	67	85	67	26	12
Neu (%)	RSAD2, mono, intra	0,86	0,57	82	75	77	80	118	114
Edad	Eotaxina, plasma	0,86	0,6	77	82	80	80	118	131
Edad	RSAD2, gran, intra	0,86	0,57	77	80	80	77	119	115
Linf (%)	sCD62L, plasma	0,86	0,5	79	71	73	77	28	28
Edad	RSAD2, mono, intra	0,86	0,58	78	80	80	78	118	115
BCA-1,plasma	EIF2AK2, linf, intra	0,86	0,44	77	67	77	67	26	18
CHI3L1, plasma	IFITM1, mono, membrana	0,86	-0,1	17	71	33	50	6	7
Cr	sVEGFR2,plasma	0,86	0,59	79	80	78	80	114	123
MX1, gran, intra	sCD62L, plasma	0,86	0,61	86	75	80	82	14	12
MX1, mono, intra	sCD62L, plasma	0,86	0,61	86	75	80	82	14	12
RSAD2, gran, intra	sCD62L, plasma	0,86	0,54	79	75	79	75	14	12
RSAD2, gran, intra	sVEGFR2,plasma	0,86	0,56	79	76	74	81	73	84
RSAD2, mono, intra	sCD62L, plasma	0,86	0,54	79	75	79	75	14	12
Edad	Mac-2BP, plasma	0,86	0,55	77	78	75	79	114	129
Edad	VEGFR2, plasma	0,86	0,49	71	77	68	80	21	31
RSAD2, mono, intra	sVEGFR2,plasma	0,86	0,55	79	76	74	81	72	84
CHI3L1, plasma	Cr	0,86	0,58	70	87	83	76	110	121
Neu (7o)	RSAD2, promedio, intra	0,86	0,58	81	77	78	80	116	112
EIF2AK2, linf, intra	Neu (%)	0,85	0,54	84	70	82	73	38	23
Mac-2BP, plasma	RSAD2, gran, intra	0,85	0,57	86	71	72	85	72	82
Cr	IFITM1, linf, membrana	0,85	0,6	76	84	78	83	55	74
Cr	IFITM1, mono, membrana	0,85	0,56	75	81	75	81	55	74
IFIT1, promedio, intra	Pulso	0,85	0,62	88	73	85	79	25	15
Linf (%)	MCP-2, plasma	0,85	0,59	85	74	75	85	117	129
TRAIL, plasma	sTREM, plasma	0,85	0,53	80	72	74	79	96	98

ES 2 886 979 T3

DETERMINANTE	Símbolo del gen #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV%	NPV %	P	N
CHI3L1, plasma	Mac-2BP, plasma	0,85	0,56	81	75	74	82	114	129
EIF4B, linf, intra	RSAD2, gran, intra	0,85	0,49	80	68	69	79	81	91
EIF4B, linf, intra	RSAD2, mono, intra	0,85	0,49	80	68	69	79	81	91
IFITM1, mono, membrana	TRAIL, plasma	0,85	0,54	83	71	68	85	47	63
Mac-2BP, plasma	RSAD2, mono, intra	0,85	0,57	86	71	72	85	71	82
Edad	CHI3L1, plasma	0,85	0,49	56	90	83	70	114	129
MCP-2,plasma	VEGFR2, plasma	0,85	0,5	81	70	65	84	21	30
NA	VEGFR2, plasma	0,85	0,57	90	67	66	91	21	30
Urea	VEGFR2, plasma	0,85	0,38	62	76	65	73	21	29
CHI3L1, plasma	sVEGFR2, plasma	0,85	0,56	81	75	77	79	21	20
Cr	OAS2, gran, intra	0,85	0,55	73	82	80	76	96	101
MCP-2, plasma	Neu (%)	0,85	0,59	86	72	74	85	118	129
sCD62L, plasma	sVEGFR2,plasma	0,85	0,66	86	80	82	84	21	20
Cr	OAS2, mono, intra	0,85	0,55	73	82	79	76	95	101
EIF4B, promedio, intra	RSAD2, gran, intra	0,85	0,49	81	68	70	80	79	88
EIF4B, promedio, intra	RSAD2, mono, intra	0,85	0,49	81	68	70	80	79	88
Edad	Linf (%)	0,85	0,52	75	78	77	76	178	179
CHI3L1, plasma	TRAIL, plasma	0,85	0,62	90	70	76	88	21	20
CHI3L1, plasma	RSAD2, gran, intra	0,85	0,6	76	83	80	80	72	82
EIF4B, gran, intra	RSAD2, gran, intra	0,85	0,49	80	68	69	79	81	91
EIF4B, gran, intra	RSAD2, mono, intra	0,85	0,49	80	68	69	79	81	91
EIF4B, mono, intra	RSAD2, gran, intra	0,85	0,49	80	68	69	79	81	91
EIF4B, mono, intra	RSAD2, mono, intra	0,85	0,49	80	68	69	79	81	91
Mac-2BP, plasma	sCD62L, plasma	0,85	0,52	86	65	72	81	21	20
OAS2, gran, intra	VEGFR2, plasma	0,85	0,48	83	65	63	85	12	17
OAS2, mono, intra	VEGFR2, plasma	0,85	0,48	83	65	63	85	12	17
Cr	IP10, plasma	0,85	0,54	75	80	77	77	114	123
K	sCD62L, plasma	0,85	0,54	78	76	78	76	27	25
Edad	MCP-2, plasma	0,85	0,54	67	86	81	74	118	130
CHI3L1, plasma	RSAD2, mono, intra	0,85	0,58	76	82	78	80	71	82
CMPK2, linf, intra	Cr	0,85	0,66	75	89	84	83	48	66
CHI3L1, plasma	RSAD2, gran, intra	0,85	0,46	71	75	77	69	14	12
CHI3L1, plasma	RSAD2, mono, intra	0,85	0,46	71	75	77	69	14	12
EIF4B, gran, intra	Mac-2BP, plasma	0,85	0,57	90	68	67	90	49	69
EIF4B, mono, intra	Mac-2BP, plasma	0,85	0,57	90	68	67	90	49	69
IFITM1, mono, membrana	RSAD2, gran, intra	0,85	0,5	81	69	69	81	78	90

ES 2 886 979 T3

DETERMINANTE	Símbolo del gen #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV%	NPV %	P	N
IFITM1, mono, membrana	RSAD2, mono, intra	0,85	0,5	81	69	69	81	78	90
MCP-2,plasma	sCD62L, plasma	0,85	0,66	81	85	85	81	21	20
ANC	sCD62L, plasma	0,84	0,44	70	74	73	71	27	27
EIF4B, linf, intra	Mac-2BP, plasma	0,84	0,57	88	70	67	89	49	69
IFITM1, linf, membrana	RSAD2, gran, intra	0,84	0,44	79	64	66	78	78	90
IFITM1, linf, membrana	RSAD2, mono, intra	0,84	0,44	79	64	66	78	78	90
RSAD2, promedio, intra	sCD62L, plasma	0,84	0,37	64	73	75	62	14	11
ANC	Edad	0,84	0,53	69	84	80	74	151	159
CHI3L1, plasma	IFITM1, mono, membrana	0,84	0,49	62	86	76	75	47	63
CMPK2, linf, intra	TRAIL, plasma	0,84	0,54	83	72	68	85	41	57
ANC	Cr	0,84	0,53	71	81	79	74	146	150
CHI3L1, plasma	MX1, gran, intra	0,84	0,58	73	84	80	78	75	87
Cr	IL1a, plasma	0,84	0,57	75	82	79	78	114	123
Edad	MX1, linf, intra	0,84	0,48	67	81	78	70	124	119
Edad	Neu (%)	0,84	0,52	74	78	77	75	179	180
EIF2AK2, linf, intra	Linf (%)	0,84	0,47	82	65	79	68	38	23
RSAD2, promedio, intra	sVEGFR2, plasma	0,84	0,56	82	74	73	82	71	81
CHI3L1, plasma	MCP-2, plasma	0,84	0,51	75	76	74	77	114	127
CHI3L1, plasma	MX1, mono, intra	0,84	0,57	73	84	79	78	74	87
EIF4B, promedio, intra	Mac-2BP, plasma	0,84	0,6	90	71	69	90	48	66
Edad	sVEGFR2, plasma	0,84	0,51	69	82	77	74	118	131
CHI3L1, plasma	CMPK2, linf, intra	0,84	0,58	69	88	81	79	42	57
CHI3L1, plasma	IFITM1, linf, membrana	0,84	0,53	64	87	79	76	47	63
Eotaxina, plasma	VEGFR2, plasma	0,84	0,52	90	61	61	90	21	31
OAS2, gran, intra	sCD62L, plasma	0,84	0,35	50	83	78	59	14	12
OAS2, mono, intra	sCD62L, plasma	0,84	0,35	50	83	78	59	14	12
Cr	Linf (%)	0,84	0,54	77	77	76	78	147	159
Mac-2BP, plasma	RSAD2, promedio, intra	0,84	0,53	86	67	70	84	70	79
MX1, gran, intra	Mac-2BP, plasma	0,84	0,55	88	67	69	87	75	87
Edad	MX1, gran, intra	0,84	0,53	73	80	79	74	124	119
Edad	RSAD2, promedio, intra	0,84	0,49	71	79	77	72	116	112
MX1, mono, intra	Mac-2BP, plasma	0,84	0,55	88	67	69	87	74	87
Edad	MX1, mono, intra	0,84	0,54	74	80	79	75	123	119
BCA-1, plasma	Cr	0,84	0,56	73	82	79	77	112	123
CHI3L1, plasma	EIF4B, gran, intra	0,84	0,62	65	93	86	79	49	69
CHI3L1, plasma	EIF4B, promedio, intra	0,84	0,61	63	94	88	78	48	66

ES 2 886 979 T3

DETERMINANTE	Símbolo del gen #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV%	NPV %	P	N
CHI3L1, plasma	EIF4B, mono, intra	0,84	0,62	65	93	86	79	49	69
CHI3L1, plasma	Eotaxina, plasma	0,84	0,54	72	82	78	77	114	128
Cr	EIF4B, gran, intra	0,84	0,64	75	89	83	82	59	79
Cr	EIF4B, linf, intra	0,84	0,64	75	89	83	82	59	79
Cr	EIF4B, mono, intra	0,84	0,64	75	89	83	82	59	79
Edad	IL1a, plasma	0,84	0,51	58	89	83	70	118	131
EIF2AK2, linf, intra	sTREM, plasma	0,84	0,53	81	72	81	72	26	18
CHI3L1, plasma	MX1, linf, intra	0,83	0,49	65	83	77	73	75	87
Cr	EIF4B, promedio, intra	0,83	0,66	75	90	84	83	57	78
MX1, promedio, intra	Mac-2BP, plasma	0,83	0,55	84	71	72	83	73	84
Edad	IP10,plasma	0,83	0,48	56	89	83	69	118	131
CHI3L1, plasma	EIF2AK2, linf, intra	0,83	0,44	77	67	77	67	26	18
IFIT1, promedio, intra	MCP-2,plasma	0,83	0,55	96	50	81	86	26	12
ANC	EIF2AK2, linf, intra	0,83	0,58	84	74	84	74	38	23
CHI3L1, plasma	MX1, promedio, intra	0,83	0,55	73	82	78	78	73	84
EIF2AK2, linf, intra	Pulso	0,83	0,46	80	65	78	68	35	23
Linf (%)	RSAD2, linf, intra	0,83	0,51	79	72	75	77	119	114
Edad	IFITM1, linf, membrana	0,83	0,5	63	86	79	73	79	90
Edad	MX1, promedio, intra	0,83	0,52	71	81	80	73	121	116
Edad	sTREM, plasma	0,83	0,51	58	90	85	69	96	98
B2M, Plasma	Mac-2BP, Plasma	0,82	0,59	79	80	86	71	39	25
SAA*, soluble	CRP*, soluble	0,91	0,68	84	84	81	86	177	213
SAA, soluble	CRP, soluble	0,87	0,64	78	83	80	81	244	274
SAA*, soluble	TRAIL* (medido con ELISA), soluble	0,91	0,66	83	84	81	85	177	213
SAA, soluble	TRAIL (medido con ELISA), soluble	0,88	0,61	82	78	78	83	244	273
SAA, Plasma	SVEGFR2	0,796	0,46	76	73	86	57	25	11
SAA*, soluble	Mac-2BP*, soluble	0,88	0,62	77	85	81	81	176	208
SAA, soluble	Mac-2BP, soluble	0,85	0,54	76	79	77	78	243	268

*Resultados obtenidos en pacientes cuyo estándar de referencia fue determinado por un consenso de expertos

Tabla 3B. Tripletes de DETERMINANTES que diferencian entre sujetos con infecciones bacterianas frente a víricas

DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	DETERMINANTE #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CRP*, soluble	Mac-2BP*, soluble	SAA*, soluble	0,94	0,71	89	86	84	90	176	208
CRP, soluble	Mac-2BP, soluble	SAA, soluble	0,91	0,66	83	84	83	85	243	268
CRP*, soluble	SAA*, soluble	TRAIL*(ELISA), soluble	0,95	0,73	87	87	85	89	177	213
CRP, soluble	SAA, soluble	TRAIL L(E LISA), soluble	0,91	0,65	83	83	81	85	244	273
Mac-2BP*, soluble	SAA*, soluble	TRAIL*(ELISA), soluble	0,92	0,73	89	86	84	90	176	208
Mac-2BP, soluble	SAA, soluble	TRAIL L(E LISA), soluble	0,90	0,64	83	82	81	84	243	267
CRP	MX1, promedio, intra	Mac-2BP, plasma	0,96	0,76	87	89	87	89	71	82
CRP*, soluble	Mac-2BP*, soluble	TRAIL*(ELISA), soluble	0,96	0,80	90	91	89	92	176	208
CRP, soluble	Mac-2BP, soluble	TRAIL L(E LISA), soluble	0,93	0,71	84	88	86	86	243	267
CRP	Mac-2BP, plasma	FSAD2, promedio, intra	0,96	0,76	85	91	89	88	68	77
CRP	Cr	TRAIL, plasma	0,96	0,73	84	89	88	86	112	120
CRP	MX1, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,96	0,74	88	87	85	89	73	82
CRP	MX1, promedio, intra	sVEGFR2, plasma	0,95	0,75	85	89	88	87	74	84
Edad	CRP	TRAIL, plasma	0,95	0,72	83	89	87	85	115	127
CRP	K	TRAIL, plasma	0,95	0,73	81	91	90	83	112	112
CRP	RSAD2, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,95	0,78	88	90	88	90	68	77
CRP	RSAD2, promedio, intra	sVEGFR2, plasma	0,95	0,71	83	89	86	85	69	79
CRP	TRAIL, plasma	sVEGFR2, plasma	0,95	0,73	85	88	87	87	115	126
CRP	MCP-2, plasma	TRAIL, plasma	0,95	0,68	80	88	86	83	115	125
CRP	Linf (%)	TRAIL, plasma	0,95	0,76	86	90	88	88	114	126
CRP	Pulso	TRAIL, plasma	0,95	0,74	83	90	88	86	107	123
CRP	MCP-2, plasma	Mac-2BP, plasma	0,95	0,77	85	92	90	87	112	125
CRP	Neu (%)	TRAIL, plasma	0,95	0,75	85	90	88	87	115	126
ANC	CRP	TRAIL, plasma	0,94	0,7	82	88	86	84	113	121
CRP	Cr	Mac-2BP, plasma	0,94	0,78	87	91	90	89	109	120
B2M, Plasma	CRP	Mac-2BP, Plasma	0,94	0,75	84	92	94	79	38	25
B2M, Plasma	CRP	TRAIL, Plasma	0,94	0,68	85	84	89	78	39	25
CHI3L1, plasma	CRP	TRAIL, plasma	0,94	0,7	82	88	86	85	111	125
CRP	Cr	FSAD2, promedio, intra	0,94	0,74	83	91	89	85	87	95
ANC	CRP	Mac-2BP, plasma	0,94	0,75	84	91	89	86	110	121
CRP	Cr	MCP-2, plasma	0,94	0,74	82	91	89	85	113	121

DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	DETERMINANTE #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CRP	K	Mac-2BP, plasma	0,94	0,75	83	92	91	85	109	113
CRP	Linf (%)	Mac-2BP, plasma	0,94	0,76	85	91	90	87	111	126
CRP	Mac-2BP, plasma	Neu (%)	0,94	0,76	85	91	90	87	112	126
Edad	CRP	Mac-2BP, plasma	0,94	0,78	87	91	90	89	112	127
CRP	Cr	MX1, promedio, intra	0,94	0,71	80	90	88	83	92	99
CRP	MCP-2, plasma	MX1, promedio, intra	0,94	0,69	81	88	86	84	74	83
CHI3L1, plasma	CRP	MX1, promedio, intra	0,94	0,71	82	89	87	85	71	82
CRP	Mac-2BP, plasma	sVEGFR2, plasma	0,94	0,76	85	91	90	87	112	126
CRP	MCP-2, plasma	RSAD2, promedio, intra	0,94	0,7	81	88	86	84	69	78
CHI3L1, plasma	CRP	Mac-2BP, plasma	0,94	0,77	84	92	90	87	112	127
CRP	Mac-2BP, plasma	Pulso	0,94	0,76	85	91	89	88	105	123
CHI3L1, plasma	CRP	RSAD2, promedio, intra	0,94	0,72	84	88	86	86	68	77
CRP	Linf (%)	RSAD2, promedio, intra	0,93	0,72	85	87	87	85	114	110
CRP	MCP-2, plasma	Neu (%)	0,93	0,68	78	89	87	82	116	127
CRP	Neu (%)	RSAD2, promedio, intra	0,93	0,7	82	87	87	83	114	110
CRP	Cr	sVEGFR2, plasma	0,93	0,71	82	89	87	84	113	122
CRP	Linf (%)	MCP-2, plasma	0,93	0,7	79	91	88	83	115	127
CRP	K	MCP-2, plasma	0,93	0,67	76	90	89	79	113	113
Edad	CRP	MCP-2, plasma	0,93	0,7	80	89	87	83	116	128
CRP	Cr	K	0,93	0,7	80	90	88	82	143	146
CRP	MCP-2, plasma	sVEGFR2, plasma	0,93	0,68	81	87	85	83	116	128
Cr	MX1, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,93	0,74	90	84	83	90	72	79
Cr	RSAD2, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,93	0,68	87	81	81	87	67	75
Edad	CRP	sVEGFR2, plasma	0,93	0,7	83	87	85	85	116	129
CRP	Cr	Linf (%)	0,93	0,71	81	90	88	84	146	158
ANC	CRP	MCP-2, plasma	0,93	0,65	77	88	85	80	114	122
Edad	CRP	RSAD2, promedio, intra	0,93	0,67	79	88	87	80	114	110
CRP	K	sVEGFR2, plasma	0,93	0,69	79	89	88	81	113	114
CHI3L1, plasma	CRP	Cr	0,92	0,65	77	88	85	81	109	120
CRP	Linf (%)	MX1, promedio, intra	0,92	0,69	82	88	87	82	119	114
ANC	Edad	CRP	0,92	0,69	81	89	87	83	149	157
ANC	CRP	Cr	0,92	0,69	79	89	88	82	145	149

DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	DETERMINANTE #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CHI3L1, plasma	CRP	MCP-2, plasma	0,92	0,68	79	89	86	82	112	125
CRP	Neu (%)	sVEGFR2, plasma	0,92	0,7	81	89	87	84	116	128
Edad	CRP	Linf (%)	0,92	0,73	82	91	90	83	176	177
CRP	Cr	Neu (%)	0,92	0,71	81	89	88	84	147	159
CRP	Linf (%)	sVEGFR2, plasma	0,92	0,72	81	91	89	84	115	128
CRP	MCP-2, plasma	Pulso	0,92	0,69	78	90	88	82	108	124
CRP	MX1, promedio, intra	Neu (%)	0,92	0,65	78	87	86	79	119	114
Edad	CRP	Neu (%)	0,92	0,69	79	89	88	81	177	178

*Resultados obtenidos en pacientes cuyo estándar de referencia fue determinado por consenso de expertos

ES 2 886 979 T3

Tabla 3C. Pares de DETERMINANTES que diferencian entre sujetos con infecciones mixtas frente a víricas *Los positivos y negativos corresponden a pacientes con infecciones mixtas y víricas

DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV%	NPV %	P	N
ATP6V0B, promedio, intra	CRP	0,995	0,77	93	93	70	99	15	81
CRP	LIPT1, linf, intra	0,995	0,87	100	95	79	100	15	84
CESI, gran, intra	CRP	0,993	0,85	93	96	82	99	15	84
CESI, promedio, intra	CRP	0,992	0,82	93	95	78	99	15	81
CRP	PARP9, linf, intra	0,992	0,84	100	94	75	100	15	79
PARP9, linf, intra	TRAIL, plasma	0,991	0,76	100	88	65	100	15	64
CESI, gran, intra	TRAIL, plasma	0,986	0,83	100	93	75	100	15	69
CESI, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,986	0,78	100	89	68	100	15	66
ATP6V0B, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,985	0,81	100	91	71	100	15	66
LOC26010, linf, intra	TRAIL, plasma	0,978	0,71	93	88	64	98	15	69
CRP	LOC26010, linf, intra	0,977	0,75	87	95	72	98	15	94
MX1, gran, intra	TRAIL, plasma	0,972	0,72	94	89	63	99	18	87
MX1, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,97	0,69	94	87	61	99	18	84
LOC26010, gran, intra	TRAIL, plasma	0,969	0,71	93	88	64	98	15	69
CRP	LOC26010, gran, intra	0,968	0,66	87	90	59	98	15	94
CRP	LOC26010, promedio, intra	0,968	0,66	87	90	59	98	15	91
LOC26010, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,965	0,71	93	88	64	98	15	66
RSAD2, gran, intra	TRAIL, plasma	0,964	0,71	94	88	63	99	18	82
LIPT1, linf, intra	TRAIL, plasma	0,962	0,69	87	90	65	97	15	69
RSAD2, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,956	0,63	89	85	57	97	18	79
CRP	MX1, gran, intra	0,953	0,7	85	92	65	97	20	117
CRP	MX1, promedio, intra	0,949	0,69	85	92	65	97	20	114
CRP	TRAIL, plasma	0,933	0,61	83	87	59	96	29	127
CRP	RSAD2, promedio, intra	0,924	0,76	95	92	68	99	20	110
CRP	RSAD2, gran, intra	0,923	0,75	95	91	66	99	20	113
PARP9, linf, intra	RSAD2, gran, intra	0,918	0,5	88	77	42	97	16	81
B2M, Plasma	CRP	0,916	0,8	88	92	88	92	16	26
LOC26010, linf, intra	RSAD2, gran, intra	0,906	0,49	88	77	40	97	16	91
PARP9, linf, intra	RSAD2, promedio, intra	0,903	0,48	88	74	41	97	16	78
CESI1, promedio, intra	RSAD2, gran, intra	0,898	0,51	88	77	44	97	16	78
ATP6V0B, promedio, intra	RSAD2, gran, intra	0,897	0,51	88	77	44	97	16	78
CESI1, gran, intra	RSAD2, gran, intra	0,896	0,5	88	77	42	97	16	81
CHI3L1, plasma	CRP	0,894	0,54	78	85	53	95	27	127
LOC26010, gran, intra	RSAD2, gran, intra	0,894	0,47	88	75	38	97	16	91
LOC26010, promedio, intra	RSAD2, gran, intra	0,893	0,47	88	75	39	97	16	88
CHI3L1, plasma	PARP9, linf, intra	0,888	0,56	71	89	59	93	14	64
LOC26010, linf, intra	RSAD2, promedio, intra	0,881	0,47	81	78	41	96	16	88
LIPT1, linf, intra	RSAD2, gran, intra	0,878	0,44	81	75	39	95	16	81
CESI1, promedio, intra	CHI3L1, plasma	0,876	0,62	71	92	67	94	14	66
ATP6V0B, promedio, intra	RSAD2, promedio, intra	0,874	0,48	88	74	41	97	16	78
LOC26010, linf, intra	PARP9, linf, intra	0,873	0,41	81	72	36	95	16	81

ES 2 886 979 T3

DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV%	NPV %	P	N
CHI3L1, plasma	RSAD2, gran, intra	0,873	0,46	71	83	46	93	17	82
CES1, gran, intra	RSAD2, promedio, intra	0,873	0,39	75	74	38	94	16	78
MX1, gran, intra	PARP9, linf, intra	0,87	0,59	94	80	48	98	16	81
B2M, Plasma	TRAIL, Plasma	0,87	0,58	88	72	67	90	16	25
CES1, promedio, intra	RSAD2, promedio, intra	0,869	0,4	75	76	39	94	16	78
CHI3L1, plasma	LIPT1, linf, intra	0,867	0,6	71	91	63	94	14	69
LOC26010, gran, intra	RSAD2, promedio, intra	0,866	0,52	88	80	44	97	16	88
LOC26010, gran, intra	PARP9, linf, intra	0,865	0,46	88	73	39	97	16	81
MX1, promedio, intra	PARP9, linf, intra	0,865	0,59	94	79	48	98	16	78
ATP6V0B, promedio, intra	CHI3L1, plasma	0,863	0,54	64	91	60	92	14	66
LOC26010, linf, intra	MX1, promedio, intra	0,863	0,46	88	74	37	97	16	93
ATP6V0B, promedio, intra	PARP9, linf, intra	0,863	0,47	88	73	40	97	16	78
CES1, gran, intra	PARP9, linf, intra	0,863	0,39	81	70	35	95	16	81
CES1, promedio, intra	PARP9, linf, intra	0,863	0,41	81	72	37	95	16	78
LOC26010, promedio, intra	RSAD2, promedio, intra	0,862	0,51	88	78	42	97	16	88
LOC26010, linf, intra	MX1, gran, intra	0,861	0,45	88	74	36	97	16	96
LOC26010, promedio, intra	PARP9, linf, intra	0,861	0,47	88	73	40	97	16	78
B2M, Plasma	Mac-2BP, Plasma	0,749	0,51	67	84	71	81	15	25
SAA, Plasma	CRP	0,882	0,51	71	81	83	68	42	31
Mac-2BP, Plasma	SAA, Plasma	0,831	0,61	85	76	83	79	40	29
SAA, Plasma	TRAIL, Plasma	0,873	0,6	78	83	86	73	40	29
SAA Plasma	sVEGFR2, segregado	0,796	0,46	76	73	86	57	25	11

Tabla 3D. Tripletes de DETERMINANTES que diferencian entre sujetos con infecciones mixtas frente a víricas. Los positivos y negativos corresponden a pacientes con infecciones mixtas y víricas, respectivamente

DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	DETERMINANTE #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CES1, gran, intra	CRP	TRAIL, plasma	1	0,96	100	99	93	100	14	67
CES1, promedio, intra	CRP	TRAIL, plasma	1	0,96	100	98	93	100	14	64
ATP6V0B, promedio, intra	CRP	TRAIL, plasma	0,999	0,92	100	97	88	100	14	64
CRP	LIPT1, linf, intra	PARP9, linf, intra	0,999	0,84	100	94	75	100	15	79
CRP	LIPT1, linf, intra	TRAIL, plasma	0,998	0,92	100	97	88	100	14	67
CRP	PARP9, linf, intra	RSAD2, gran, intra	0,998	0,87	100	95	79	100	15	79
CES1, gran, intra	CRP	PARP9, linf, intra	0,997	0,85	93	96	82	99	15	79
CES1, gran, intra	CRP	RSAD2, gran, intra	0,997	0,88	93	97	88	99	15	79
CRP	LIPT1, linf, intra	RSAD2, gran, intra	0,997	0,9	100	96	83	100	15	79
CRP	PARP9, linf, intra	TRAIL, plasma	0,997	0,92	100	97	88	100	14	62
ATP6V0B, promedio, intra	CRP	PARP9, linf, intra	0,996	0,86	100	95	79	100	15	76
ATP6V0B, promedio, intra	CRP	RSAD2, gran, intra	0,996	0,86	100	95	79	100	15	76
ATP6V0B, promedio, intra	CRP	RSAD2, promedio, intra	0,996	0,84	100	93	75	100	15	76
CES1, gran, intra	CRP	RSAD2, promedio, intra	0,996	0,88	93	97	88	99	15	76
CES1, promedio, intra	CRP	PARP9, linf, intra	0,996	0,82	93	95	78	99	15	76
CES1, promedio, intra	CRP	RSAD2, gran, intra	0,996	0,88	93	97	88	99	15	76
CES1, promedio, intra	CRP	RSAD2, promedio, intra	0,996	0,85	93	96	82	99	15	76
CRP	LIPT1, linf, intra	MXI, gran, intra	0,996	0,87	100	95	79	100	15	84
CRP	LIPT1, linf, intra	MXI, promedio, intra	0,996	0,87	100	95	79	100	15	81
CRP	LIPT1, linf, intra	RSAD2, promedio, intra	0,996	0,86	100	95	79	100	15	76
CRP	PARP9, linf, intra	RSAD2, promedio, intra	0,996	0,84	100	93	75	100	15	76
ATP6V0B, promedio, intra	CRP	MXI, gran, intra	0,995	0,82	93	95	78	99	15	81
CES1, gran, intra	CRP	MXI, gran, intra	0,995	0,85	93	96	82	99	15	84
CES1, gran, intra	CRP	MXI, promedio, intra	0,995	0,85	93	96	82	99	15	81

DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	DETERMINANTE #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CES1, promedio, intra	CRP	MX1, gran, intra	0,995	0,85	93	96	82	99	15	81
CES1, promedio, intra	CRP	MX1, promedio, intra	0,995	0,82	93	95	78	99	15	81
CRP	MX1, gran, intra	PARP9, linf, intra	0,995	0,84	100	94	75	100	15	79
ATP6V0B, promedio, intra	CRP	LIPT1, linf, intra	0,994	0,79	93	94	74	99	15	81
CES1, gran, intra	CRP	LIPT1, linf, intra	0,994	0,82	93	95	78	99	15	84
CRP	LOC26010, gran, intra	TRAIL, plasma	0,994	0,89	100	96	82	100	14	67
CRP	LOC26010, linf, intra	TRAIL, plasma	0,994	0,92	100	97	88	100	14	67
ATP6V0B, promedio, intra	CES1, gran, intra	CRP	0,993	0,79	93	94	74	99	15	81
ATP6V0B, promedio, intra	CRP	MX1, promedio, intra	0,993	0,77	93	93	70	99	15	81
CES1, promedio, intra	CRP	LIPT1, linf, intra	0,993	0,82	93	95	78	99	15	81
CRP	LIPT1, linf, intra	LOC26010, linf, intra	0,993	0,87	100	95	79	100	15	84
CRP	MX1, promedio, intra	PARP9, linf, intra	0,993	0,79	93	93	74	99	15	76
ATP6V0B, promedio, intra	CES1, promedio, intra	CRP	0,992	0,79	93	94	74	99	15	81
CES1, promedio, intra	CRP	LOC26010, linf, intra	0,992	0,82	93	95	78	99	15	81
CRP	LOC26010, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,992	0,89	100	95	82	100	14	64
CES1, gran, intra	CES1, promedio, intra	CRP	0,991	0,85	93	96	82	99	15	81
CES1, gran, intra	CRP	LOC26010, linf, intra	0,991	0,82	93	95	78	99	15	84
CRP	LIPT1, linf, intra	LOC26010, gran, intra	0,991	0,82	93	95	78	99	15	84
CRP	LOC26010, linf, intra	MX1, gran, intra	0,991	0,8	93	95	74	99	15	94
CRP	LOC26010, linf, intra	PARP9, linf, intra	0,991	0,82	93	95	78	99	15	79
CRP	LOC26010, linf, intra	RSAD2, gran, intra	0,991	0,8	93	94	74	99	15	89
CES1, gran, intra	CRP	LOC26010, gran, intra	0,99	0,85	93	96	82	99	15	84
CES1, promedio, intra	CRP	LOC26010, promedio, intra	0,99	0,82	93	95	78	99	15	81
CRP	LIPT1, linf, intra	LOC26010, promedio, intra	0,99	0,82	93	95	78	99	15	81
CRP	LOC26010, linf, intra	MX1, promedio, intra	0,99	0,8	93	95	74	99	15	91
ATP6V0B, promedio, intra	CRP	LOC26010, linf, intra	0,989	0,77	93	93	70	99	15	81

DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	DETERMINANTE #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
ATP6V0B, promedio, intra	CRP	LOC26010, promedio, intra	0,989	0,74	93	91	67	99	15	81
CES1, gran, intra	CRP	LOC26010, promedio, intra	0,989	0,82	93	95	78	99	15	81
CES1, gran, intra	PARP9, linf, intra	TRAIL, plasma	0,989	0,78	93	92	74	98	15	64
CES1, promedio, intra	CRP	LOC26010, gran, intra	0,989	0,82	93	95	78	99	15	81
CRP	LOC26010, gran, intra	PARP9, linf, intra	0,989	0,79	93	94	74	99	15	79
CRP	LOC26010, promedio, intra	PARP9, linf, intra	0,989	0,79	93	93	74	99	15	76
PARP9, linf, intra	RSAD2, gran, intra	TRAIL, plasma	0,989	0,8	100	91	71	100	15	64
ATP6V0B, promedio, intra	CRP	LOC26010, gran, intra	0,988	0,77	93	93	70	99	15	81
ATP6V0B, promedio, intra	PARP9, linf, intra	TRAIL, plasma	0,988	0,75	93	90	70	98	15	61
CRP	LOC26010, gran, intra	MX1, gran, intra	0,988	0,73	87	94	68	98	15	94
CRP	LOC26010, gran, intra	MX1, promedio, intra	0,988	0,73	87	93	68	98	15	91
CRP	LOC26010, promedio, intra	MX1, gran, intra	0,988	0,73	87	93	68	98	15	91
MX1, gran, intra	PARP9, linf, intra	TRAIL, plasma	0,988	0,76	93	91	70	98	15	64
MX1, promedio, intra	PARP9, linf, intra	TRAIL, plasma	0,987	0,75	93	90	70	98	15	61
PARP9, linf, intra	RSAD2, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,987	0,8	100	90	71	100	15	61
CES1, gran, intra	CES1, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,986	0,81	100	91	71	100	15	66
CRP	LOC26010, linf, intra	RSAD2, promedio, intra	0,986	0,8	93	94	74	99	15	86
ATP6V0B, promedio, intra	CES1, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,985	0,81	100	91	71	100	15	66
CES1, promedio, intra	PARP9, linf, intra	TRAIL, plasma	0,985	0,83	100	92	75	100	15	61
ATP6V0B, promedio, intra	CES1, gran, intra	TRAIL, plasma	0,984	0,83	100	92	75	100	15	66
CES1, gran, intra	LOC26010, linf, intra	TRAIL, plasma	0,984	0,79	93	93	74	98	15	69
CES1, gran, intra	MX1, gran, intra	TRAIL, plasma	0,984	0,79	93	93	74	98	15	69
CRP	LOC26010, gran, intra	RSAD2, promedio, intra	0,984	0,73	87	93	68	98	15	86
CES1, gran, intra	LOC26010, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,983	0,79	93	92	74	98	15	66
CES1, gran, intra	MX1, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,983	0,83	100	92	75	100	15	66
CES1, gran, intra	RSAD2, gran, intra	TRAIL, plasma	0,983	0,83	100	92	75	100	15	64

DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	DETERMINANTE #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CES1, promedio, intra	LOC26010, gran, intra	TRAIL, plasma	0,983	0,79	93	92	74	98	15	66
CES1, promedio, intra	LOC26010, linf, intra	TRAIL, plasma	0,983	0,76	93	91	70	98	15	66
CES1, promedio, intra	LOC26010, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,983	0,79	93	92	74	98	15	66
CES1, promedio, intra	MX1, gran, intra	TRAIL, plasma	0,983	0,83	100	92	75	100	15	66
CES1, promedio, intra	MX1, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,983	0,83	100	92	75	100	15	66
LOC26010, linf, intra	PARP9, linf, intra	TRAIL, plasma	0,983	0,76	93	91	70	98	15	64
ATP6V0B, promedio, intra	MX1, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,982	0,76	93	91	70	98	15	66
CES1, gran, intra	LOC26010, gran, intra	TRAIL, plasma	0,982	0,79	93	93	74	98	15	69
CRP	LOC26010, promedio, intra	RSAD2, promedio, intra	0,982	0,73	87	93	68	98	15	86
ATP6V0B, promedio, intra	LOC26010, linf, intra	TRAIL, plasma	0,981	0,79	93	92	74	98	15	66
ATP6V0B, promedio, intra	MX1, gran, intra	TRAIL, plasma	0,981	0,76	93	91	70	98	15	66
CES1, promedio, intra	RSAD2, gran, intra	TRAIL, plasma	0,981	0,83	100	92	75	100	15	61
ATP6V0B, promedio, intra	RSAD2, gran, intra	TRAIL, plasma	0,98	0,78	100	89	68	100	15	61
ATP6V0B, promedio, intra	RSAD2, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,98	0,8	100	90	71	100	15	61
CES1, gran, intra	RSAD2, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,98	0,83	100	92	75	100	15	61
CES1, promedio, intra	RSAD2, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,98	0,83	100	92	75	100	15	61
LOC26010, gran, intra	PARP9, linf, intra	TRAIL, plasma	0,98	0,73	93	89	67	98	15	64
CRP	LOC26010, promedio, intra	RSAD2, gran, intra	0,979	0,75	87	94	72	98	15	86
LOC26010, promedio, intra	PARP9, linf, intra	TRAIL, plasma	0,979	0,73	93	89	67	98	15	61
ATP6V0B, promedio, intra	LOC26010, gran, intra	TRAIL, plasma	0,978	0,76	93	91	70	98	15	66
CES1, promedio, intra	LIPT1, linf, intra	TRAIL, plasma	0,978	0,73	93	89	67	98	15	66
CRP	LOC26010, gran, intra	RSAD2, gran, intra	0,978	0,75	87	94	72	98	15	89
LIPT1, linf, intra	PARP9, linf, intra	TRAIL, plasma	0,978	0,78	93	92	74	98	15	64
ATP6V0B, promedio, intra	LOC26010, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,977	0,76	93	91	70	98	15	66
CES1, gran, intra	LIPT1, linf, intra	TRAIL, plasma	0,977	0,79	93	93	74	98	15	69
CES1, promedio, intra	CHI3L1, plasma	TRAIL, plasma	0,977	0,7	86	91	67	97	14	65
LOC26010, linf, intra	RSAD2, gran, intra	TRAIL, plasma	0,976	0,76	93	91	70	98	15	64

DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	DETERMINANTE #3	AUC	MCC	Sen %	Spe %	PPV %	NPV %	P	N
CES1, gran, intra	CHI3L1, plasma	TRAIL, plasma	0,975	0,73	86	93	71	97	14	68
ATP6V0B, promedio, intra	LIPT1, linf, intra	TRAIL, plasma	0,974	0,76	93	91	70	98	15	66
ATP6V0B, promedio, intra	CHI3L1, plasma	CRP	0,972	0,76	92	92	71	98	13	64
CRP	MX1, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,972	0,75	88	93	71	97	17	82
LOC26010, linf, intra	MX1, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,972	0,79	93	92	74	98	15	66
LOC26010, linf, intra	RSAD2, promedio, intra	TRAIL, plasma	0,972	0,75	93	90	70	98	15	61
ATP6V0B, promedio, intra	CHI3L1, plasma	TRAIL, plasma	0,971	0,7	86	91	67	97	14	65
CHI3L1, plasma	LIPT1, linf, intra	TRAIL, plasma	0,971	0,73	86	93	71	97	14	68
CRP	LOC26010, gran, intra	LOC26010, linf, intra	0,971	0,68	87	91	62	98	15	94
CRP	MX1, gran, intra	TRAIL, plasma	0,971	0,8	88	95	79	98	17	85
CES1, gran, intra	CHI3L1, plasma	CRP	0,97	0,74	92	91	67	98	13	67
CRP	LOC26010, linf, intra	LOC26010, promedio, intra	0,97	0,68	87	91	62	98	15	91
LOC26010, gran, intra	RSAD2, gran, intra	TRAIL, plasma	0,97	0,76	93	91	70	98	15	64
LOC26010, linf, intra	MX1, gran, intra	TRAIL, plasma	0,97	0,79	93	93	74	98	15	69
B2M, Plasma	CRP	TRAIL, Plasma	0,93	0,64	75	88	80	85	16	25
B2M, Plasma	CRP	Mac-2BP, Plasma	0,928	0,73	80	92	86	88	15	25
B2M, Plasma	Mac-2BP, Plasma	TRAIL, Plasma	0,853	0,54	80	76	67	86	15	25

ES 2 886 979 T3

Tabla 3E. Pares de DETERMINANTES que diferencian entre pacientes con enfermedades infecciosas frente a no infecciosas. Los Positivos (P) y Negativos (N) corresponden a pacientes con enfermedad infecciosa y no infecciosa, respectivamente.

DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	AUC	TA	Sen	Spe	PPV	NPV	P	N
CRP	IL1ra	0,908	0,791	0,84	0,84	0,95	0,58	265	70
CRP	IP10	0,93	0,797	0,87	0,81	0,95	0,63	265	70
CRP	Linf (%)	0,847	0,814	0,824	0,74	0,958	0,37	552	77
CRP	Neu (%)	0,837	0,791	0,792	0,779	0,963	0,343	554	77
CRP	Pulso	0,879	0,852	0,857	0,811	0,969	0,448	519	74
CRP	SAA	0,896	0,743	0,84	0,80	0,94	0,58	265	70
CRP	TNFR1	0,862	0,821	0,806	0,839	0,853	0,788	36	31
CRP	TRAIL	0,843	0,777	0,78	0,75	0,963	0,29	569	68
CRP	WBC	0,828	0,775	0,777	0,766	0,96	0,322	555	77
IL1ra	IP10	0,858	0,728	0,79	0,81	0,94	0,50	265	70
IL1ra	Linf (%)	0,849	0,8	0,833	0,765	0,789	0,813	36	34
IL1ra	Neu (%)	0,827	0,786	0,806	0,765	0,784	0,788	36	34
IL1ra	Pulso	0,829	0,825	0,742	0,906	0,885	0,784	31	32
IL1ra	SAA	0,879	0,776	0,80	0,86	0,95	0,54	265	70
IL1ra	TNFR1	0,821	0,786	0,778	0,794	0,8	0,771	36	34
IL1ra	TRAIL	0,835	0,785	0,758	0,813	0,806	0,765	33	32
IL1ra	WBC	0,79	0,771	0,806	0,735	0,763	0,781	36	34
IP10	Linf (%)	0,868	0,814	0,889	0,735	0,78	0,862	36	34
IP10	Neu (%)	0,85	0,8	0,917	0,676	0,75	0,885	36	34
IP10	Pulso	0,86	0,857	0,806	0,906	0,893	0,829	31	32
IP10	SAA	0,896	0,785	0,80	0,84	0,95	0,53	265	70
IP10	TNFR1	0,847	0,8	0,833	0,765	0,789	0,813	36	34
IP10	TRAIL	0,861	0,831	0,818	0,844	0,844	0,818	33	32
IP10	WBC	0,821	0,8	0,806	0,794	0,806	0,794	36	34
Linf (%)	Neu (%)	0,698	0,669	0,67	0,659	0,93	0,228	555	82
Linf (%)	Pulso	0,821	0,753	0,752	0,759	0,953	0,319	516	79
Linf (%)	SAA	0,871	0,794	0,788	0,838	0,972	0,354	534	74
Linf (%)	TNFR1	0,827	0,771	0,833	0,706	0,75	0,8	36	34
Linf (%)	TRAIL	0,711	0,643	0,636	0,699	0,94	0,206	538	73
Linf (%)	WBC	0,72	0,673	0,674	0,671	0,933	0,233	555	82
Neu (%)	Pulso	0,799	0,698	0,678	0,835	0,964	0,283	518	79
Neu (%)	SAA	0,865	0,796	0,793	0,824	0,97	0,355	535	74
Neu (%)	TNFR1	0,801	0,786	0,75	0,824	0,818	0,757	36	34
Neu (%)	TRAIL	0,684	0,61	0,598	0,699	0,936	0,19	540	73
Neu (%)	WBC	0,682	0,643	0,646	0,622	0,921	0,206	557	82
Pulso	SAA	0,871	0,886	0,898	0,803	0,97	0,528	501	71
Pulso	TNFR1	0,799	0,825	0,871	0,781	0,794	0,862	31	32
Pulso	TRAIL	0,786	0,735	0,738	0,714	0,949	0,273	507	70
Pulso	WBC	0,793	0,727	0,717	0,797	0,959	0,3	519	79
SAA	TNFR1	0,854	0,826	0,861	0,788	0,816	0,839	36	33

DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	AUC	TA	Sen	Spe	PPV	NPV	P	N
SAA	TRAIL	0,867	0,797	0,792	0,843	0,976	0,335	562	70
SAA	WBC	0,861	0,8	0,797	0,824	0,97	0,359	536	74
TNFR1	TRAIL	0,799	0,785	0,758	0,813	0,806	0,765	33	32
TNFR1	WBC	0,801	0,757	0,778	0,735	0,757	0,758	36	34
TRAIL	WBC	0,708	0,718	0,726	0,658	0,94	0,245	541	73

Tabla 3F. Tripletes de DETERMINANTES que diferencian entre pacientes con enfermedad infecciosa frente a no infecciosa. Los Positivos (P) y Negativos (N) corresponden a pacientes con enfermedad infecciosa frente a no infecciosa, respectivamente.

DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	DETERMINANTE #3	AUC	TA	Sen	Spe	P	N
CRP	IL1ra	IP10	0,931	0,788	0,85	0,84	265	70
CRP	IL1ra	Linf (%)	0,864	0,821	0,778	0,871	36	31
CRP	IL1ra	Neu (%)	0,872	0,821	0,806	0,839	36	31
CRP	IL1ra	Pulso	0,859	0,9	0,871	0,931	31	29
CRP	IL1ra	SAA	0,92	0,797	0,87	0,81	265	70
CRP	IL1ra	TNFR1	0,866	0,836	0,861	0,806	36	31
CRP	IL1ra	TRAIL	0,888	0,855	0,939	0,759	33	29
CRP	IL1ra	WBC	0,905	0,851	0,889	0,806	36	31
CRP	IP10	Linf (%)	0,9	0,821	0,806	0,839	36	31
CRP	IP10	Neu (%)	0,9	0,836	0,833	0,839	36	31
CRP	IP10	Pulso	0,889	0,9	0,903	0,897	31	29
CRP	IP10	SAA	0,935	0,8	0,83	0,86	265	70
CRP	IP10	TNFR1	0,882	0,821	0,806	0,839	36	31
CRP	IP10	TRAIL	0,903	0,887	0,879	0,897	33	29
CRP	IP10	WBC	0,894	0,836	0,833	0,839	36	31
CRP	Linf (%)	Neu (%)	0,843	0,8	0,803	0,779	552	77
CRP	Linf (%)	Pulso	0,882	0,838	0,842	0,811	513	74
CRP	Linf (%)	SAA	0,871	0,827	0,831	0,797	531	69
CRP	Linf (%)	TNFR1	0,818	0,791	0,778	0,806	36	31
CRP	Linf (%)	TRAIL	0,86	0,746	0,731	0,868	535	68
CRP	Linf (%)	WBC	0,846	0,738	0,728	0,805	552	77
CRP	Neu (%)	Pulso	0,886	0,846	0,85	0,811	515	74
CRP	Neu (%)	SAA	0,867	0,819	0,823	0,783	532	69
CRP	Neu (%)	TNFR1	0,821	0,791	0,778	0,806	36	31
CRP	Neu (%)	TRAIL	0,857	0,757	0,747	0,838	537	68
CRP	Neu (%)	WBC	0,84	0,721	0,709	0,805	554	77
CRP	Pulso	SAA	0,864	0,837	0,835	0,848	498	66
CRP	Pulso	TNFR1	0,84	0,85	0,903	0,793	31	29
CRP	Pulso	TRAIL	0,869	0,831	0,827	0,862	504	65
CRP	Pulso	WBC	0,886	0,829	0,826	0,851	516	74
CRP	SAA	TNFR1	0,857	0,833	0,833	0,833	36	30
CRP	SAA	TRAIL	0,869	0,817	0,819	0,8	559	65

ES 2 886 979 T3

DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	DETERMINANTE #3	AUC	TA	Sen	Spe	P	N
CRP	SAA	WBC	0,859	0,827	0,833	0,783	533	69
CRP	TNFR1	TRAIL	0,853	0,806	0,758	0,862	33	29
CRP	TNFR1	WBC	0,872	0,806	0,833	0,774	36	31
CRP	TRAIL	WBC	0,852	0,762	0,76	0,779	538	68
IL1ra	IP10	Linf (%)	0,863	0,829	0,861	0,794	36	34
IL1ra	IP10	Neu (%)	0,863	0,814	0,861	0,765	36	34
IL1ra	IP10	Pulso	0,88	0,905	0,871	0,938	31	32
IL1ra	IP10	SAA	0,899	0,8	0,79	0,89	265	70
IL1ra	IP10	TNFR1	0,837	0,8	0,833	0,765	36	34
IL1ra	IP10	TRAIL	0,879	0,862	0,848	0,875	33	32
IL1ra	IP10	WBC	0,835	0,829	0,861	0,794	36	34
IL1ra	Linf (%)	Neu (%)	0,837	0,786	0,722	0,853	36	34
IL1ra	Linf (%)	Pulso	0,869	0,841	0,774	0,906	31	32
IL1ra	Linf (%)	SAA	0,887	0,841	0,833	0,848	36	33
IL1ra	Linf (%)	TNFR1	0,826	0,771	0,778	0,765	36	34
IL1ra	Linf (%)	TRAIL	0,836	0,785	0,697	0,875	33	32
IL1ra	Linf (%)	WBC	0,85	0,814	0,778	0,853	36	34
IL1ra	Neu (%)	Pulso	0,849	0,825	0,774	0,875	31	32
IL1ra	Neu (%)	SAA	0,893	0,855	0,889	0,818	36	33
IL1ra	Neu (%)	TNFR1	0,811	0,757	0,778	0,735	36	34
IL1ra	Neu (%)	TRAIL	0,813	0,754	0,758	0,75	33	32
IL1ra	Neu (%)	WBC	0,842	0,8	0,806	0,794	36	34
IL1ra	Pulso	SAA	0,864	0,903	0,903	0,903	31	31
IL1ra	Pulso	TNFR1	0,833	0,825	0,871	0,781	31	32
IL1ra	Pulso	TRAIL	0,837	0,847	0,828	0,867	29	30
IL1ra	Pulso	WBC	0,826	0,841	0,742	0,938	31	32
IL1ra	SAA	TNFR1	0,875	0,841	0,889	0,788	36	33
IL1ra	SAA	TRAIL	0,899	0,877	0,939	0,813	33	32
IL1ra	SAA	WBC	0,936	0,884	0,889	0,879	36	33
IL1ra	TNFR1	TRAIL	0,789	0,769	0,758	0,781	33	32
IL1ra	TNFR1	WBC	0,828	0,771	0,806	0,735	36	34
IL1ra	TRAIL	WBC	0,775	0,723	0,727	0,719	33	32
IP10	Linf (%)	Neu (%)	0,855	0,786	0,833	0,735	36	34
IP10	Linf (%)	Pulso	0,889	0,841	0,774	0,906	31	32
IP10	Linf (%)	SAA	0,911	0,87	0,917	0,818	36	33
IP10	Linf (%)	TNFR1	0,841	0,757	0,806	0,706	36	34
IP10	Linf (%)	TRAIL	0,856	0,8	0,879	0,719	33	32
IP10	Linf (%)	WBC	0,855	0,786	0,833	0,735	36	34
IP10	Neu (%)	Pulso	0,873	0,841	0,774	0,906	31	32
IP10	Neu (%)	SAA	0,911	0,87	0,889	0,848	36	33
IP10	Neu (%)	TNFR1	0,834	0,771	0,861	0,676	36	34
IP10	Neu (%)	TRAIL	0,83	0,769	0,758	0,781	33	32
IP10	Neu (%)	WBC	0,837	0,786	0,861	0,706	36	34

ES 2 886 979 T3

DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	DETERMINANTE #3	AUC	TA	Sen	Spe	P	N
IP10	Pulso	SAA	0,884	0,903	0,903	0,903	31	31
IP10	Pulso	TNFR1	0,855	0,841	0,871	0,813	31	32
IP10	Pulso	TRAIL	0,872	0,864	0,828	0,9	29	30
IP10	Pulso	WBC	0,845	0,841	0,806	0,875	31	32
IP10	SAA	TNFR1	0,885	0,826	0,778	0,879	36	33
IP10	SAA	TRAIL	0,916	0,892	0,909	0,875	33	32
IP10	SAA	WBC	0,923	0,884	0,917	0,848	36	33
IP10	TNFR1	TRAIL	0,832	0,8	0,848	0,75	33	32
IP10	TNFR1	WBC	0,86	0,786	0,694	0,882	36	34
IP10	TRAIL	WBC	0,803	0,769	0,848	0,688	33	32
Linf (%)	Neu (%)	Pulso	0,83	0,773	0,771	0,785	516	79
Linf (%)	Neu (%)	SAA	0,863	0,796	0,792	0,824	534	74
Linf (%)	Neu (%)	TNFR1	0,827	0,771	0,75	0,794	36	34
Linf (%)	Neu (%)	TRAIL	0,733	0,722	0,73	0,658	538	73
Linf (%)	Neu (%)	WBC	0,723	0,661	0,652	0,72	555	82
Linf (%)	Pulso	SAA	0,878	0,843	0,845	0,831	496	71
Linf (%)	Pulso	TNFR1	0,834	0,825	0,935	0,719	31	32
Linf (%)	Pulso	TRAIL	0,805	0,757	0,754	0,771	501	70
Linf (%)	Pulso	WBC	0,826	0,79	0,802	0,709	516	79
Linf (%)	SAA	TNFR1	0,843	0,768	0,75	0,788	36	33
Linf (%)	SAA	TRAIL	0,887	0,836	0,841	0,8	529	70
Linf (%)	SAA	WBC	0,865	0,778	0,772	0,824	534	74
Linf (%)	TNFR1	TRAIL	0,822	0,769	0,788	0,75	33	32
Linf (%)	TNFR1	WBC	0,824	0,786	0,861	0,706	36	34
Linf (%)	TRAIL	WBC	0,746	0,722	0,727	0,685	538	73
Neu (%)	Pulso	SAA	0,886	0,856	0,861	0,817	497	71
Neu (%)	Pulso	TNFR1	0,833	0,841	0,935	0,75	31	32
Neu (%)	Pulso	TRAIL	0,78	0,712	0,7	0,8	503	70
Neu (%)	Pulso	WBC	0,796	0,737	0,734	0,759	518	79
Neu (%)	SAA	TNFR1	0,848	0,812	0,861	0,758	36	33
Neu (%)	SAA	TRAIL	0,885	0,803	0,798	0,843	530	70
Neu (%)	SAA	WBC	0,862	0,783	0,781	0,797	535	74
Neu (%)	TNFR1	TRAIL	0,802	0,785	0,818	0,75	33	32
Neu (%)	TNFR1	WBC	0,822	0,771	0,778	0,765	36	34
Neu (%)	TRAIL	WBC	0,714	0,672	0,676	0,644	540	73
Pulso	SAA	TNFR1	0,811	0,823	0,903	0,742	31	31
Pulso	SAA	TRAIL	0,865	0,878	0,885	0,821	497	67
Pulso	SAA	WBC	0,878	0,889	0,902	0,803	498	71
Pulso	TNFR1	TRAIL	0,803	0,814	0,862	0,767	29	30
Pulso	TNFR1	WBC	0,833	0,825	0,871	0,781	31	32
Pulso	TRAIL	WBC	0,784	0,749	0,748	0,757	504	70
SAA	TNFR1	TRAIL	0,859	0,785	0,788	0,781	33	32
SAA	TNFR1	WBC	0,891	0,812	0,833	0,788	36	33

DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	DETERMINANTE #3	AUC	TA	Sen	Spe	P	N
SAA	TRAIL	WBC	0,879	0,832	0,836	0,8	531	70
TNFR1	TRAIL	WBC	0,79	0,754	0,758	0,75	33	32

Tabla 3G. Precisión diagnóstica de cuadrupletes de DETERMINANTES

Pacientes con infecciones mixtas frente a víricas (cuadrupletes de DETERMINANTES)						
DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	DETERMINANTE #3	DETERMINANTE #4	AUC	Sen %	Spe %
CRP	Mac-2BP, Plasma	TRAIL, Plasma	SVEGFR2, Plasma	0,949	94	89
CRP	Mac-2BP, Plasma	SAA, Plasma	SVEGFR2, Plasma	0,909	100	82
Mac-2BP, Plasma	SAA, Plasma	TRAIL, Plasma	SVEGFR2, Plasma	0,864	100	73
CRP	SAA, Plasma	TRAIL, Plasma	SVEGFR2, Plasma	0,727	100	55
CRP	Mac-2BP, Plasma	SAA, Plasma	TRAIL, Plasma	0,63	67	89
Pacientes con infecciones bacterianas o mixtas frente a víricas (cuadrupletes de DETERMINANTES)						
DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	DETERMINANTE #3	DETERMINANTE #4	AUC	Sen %	Spe %
CRP	Mac-2BP, Plasma	TRAIL, Plasma	SVEGFR2, Plasma	0,956	93	90
CRP	SAA, Plasma	TRAIL, Plasma	SVEGFR2, Plasma	0,941	87	91
Mac-2BP, Plasma	SAA, Plasma	TRAIL, Plasma	SVEGFR2, Plasma	0,941	91	82
CRP, soluble	Mac-2BP, soluble	SAA, soluble	TRAIL (ELISA), soluble	0,932	85	88
CRP	Mac-2BP, Plasma	SAA, Plasma	SVEGFR2, Plasma	0,893	83	82
Pacientes con infecciones bacterianas frente a víricas (cuadrupletes de DETERMINANTES)						
DETERMINANTE #1	DETERMINANTE #2	DETERMINANTE #3	DETERMINANTE #4	AUC	Sen %	Spe %
CRP	Mac-2BP, Plasma	TRAIL, Plasma	SVEGFR2, Plasma	0,947	93	89
CRP	SAA, Plasma	TRAIL, Plasma	SVEGFR2, Plasma	0,922	90	82
CRP*, soluble	Mac-2BP*, soluble	SAA*, soluble	TRAIL* (ELISA), soluble	0,958	91	90
CRP, soluble	Mac-2BP, soluble	SAA, soluble	TRAIL (ELISA), soluble	0,932	85	88
Mac-2BP, Plasma	SAA, Plasma	TRAIL, Plasma	SVEGFR2, Plasma	0,905	86	82
CRP	Mac-2BP, Plasma	SAA, Plasma	SVEGFR2, Plasma	0,87	90	82
*Resultados obtenidos en pacientes cuyo estándar de referencia fue determinado por un consenso de expertos						

Tabla 4. Características iniciales de pacientes bacterianos y víricos por grupo de edad. A. pacientes pediátricos; B. pacientes adultos.

A. Pacientes pediátricos.					
	Pacientes bacterianos (n = 79)		Pacientes víricos (n = 201)		Valor P*
Edad, a	6,18 (4,5)	3,64 (3,9)	<0,001		
Sexo, %					
Femenino	52	47	0,39		

ES 2 886 979 T3

Masculino	48	53	0,4		
Etnia, %					
Musulmana	34	35	0,8		
Judía Sefaradí	31	33	0,64		
Judía Asquenazí	27	24	0,67		
Cristiana	1,2	1,4	0,9		
CBC					
WBC, x1000/ μ l	16,4 (8,5)	11,1 (5,58)	<0,001		
Linfocitos, %	17,9 (13,3)	33,2 (18,3)	<0,001		
Neutrófilos, %	72,7 (16)	56,2 (19,7)	<0,001		
ANC, x1000/ μ l	12,5 (8,2)	6,5 (4,48)	<0,001		
Pruebas clínicas/de laboratorio					
Temp. máxima, °C	39,4 (0,74)	39,1 (0,72)	0,007		
Frecuencia respiratoria, inhalaciones/minuto	31 (13)	32 (11,9)	0,66		
Pulso, latidos/minuto	141 (25)	137 (27,5)	0,32		
Hallazgos en la auscultación, %	12	14	0,67		
Urea, mg/dl	19,9 (8,9)	18,8 (7,73)	0,29		
B. Pacientes adultos.					
	Pacientes bacterianos (n = 129)	Pacientes víricos (n = 41)	Valor P*		
Edad, a	50,4 (19,1)	43,4 (17,5)	0,04		
Sexo, %					
Femenino	48	57	0,28		
Masculino	52	43	0,18		
Etnia, %					
Musulmana	15,8	18	0,71		
Judía Sefaradí	25	16	0,22		
Judía Asquenazí	52	47	0,63		
Cristiana	0,8	4	0,09		
Comorbilidades, %					
Asma	6,8	5	0,6		
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	4,5	5	0,99		
Insuficiencia cardíaca congestiva (CHF)	2,2	5	0,43		
Hipertensión	36,1	18	0,03		
Hipercolesterolemia	2,3	5	0,43		
CBC					
WBC, x1000/ μ l	10,57 (4,42)	6,92 (3,17)	<0,001		

Linfocitos, %	16,23 (8,42)	23,54 (13,79)	<0,001		
Neutrófilos, %	74,14 (11,36)	64,93 (15,42)	<0,001		
ANC, x1000/ μ l	8,12 (4,12)	4,27 (2,79)	<0,001		
Pruebas clínicas /de laboratorio					
Temp. máxima, °C	38,8 0,62	38,6 0,68	0,1		
Frecuencia respiratoria, inhalaciones/minuto	17,8 5,9	17,8 8,2	0,98		
Pulso, latidos/minuto	94,5 15,9	93 16,4	0,61		
Hallazgos en la auscultación, %	33,5	26,9	0,06		
Urea, mg/dl	0,2 0,4	0,1 0,3	0,13		

Tabla 5: Precisión del distintivo TCM en el diagnóstico de infecciones bacterianas frente a víricas en pacientes cuyo diagnóstico era claro (la cohorte ' clara [bacteriana, vírica]’).

Medición de precisión (95% IC)		
LR+	12,9	[8,0, 20,5]
LR-	0,108	[0,071, 0,163]
DOR	119,6	[60,2, 237,5]

Tabla 6: A. Distribución de edades de la cohorte por 'consenso [bacteriana, vírica]’; B. Precisión del distintivo TCM en el diagnóstico de infecciones bacterianas frente a víricas en esta cohorte por grupo de edad.

A.

	Pacientes totales, n	Pacientes bacterianos, n (%)*	Pacientes víricos, n (%)*
Todas las edades	343	153 (45%)	190 (55%)
< 18 a	219	53 (24%)	166 (76%)
>18 a	124	100 (81%)	24 (19%)

*De los pacientes en el mismo grupo de edad

B.

	LR+ [95% IC]		LR- [95% IC]		DOR [95% IC]	
Todas las edades	11,8	[7,2, 19,1]	0,065	[0,035, 0,122]	180,2	[76,6, 423,8]
<18 a	9,7	[6,0, 15,5]	0,077	[0,029, 0,207]	125,1	[39,9, 392,0]
> 18 a	23,3	[3,3, 165,2]	0,073	[0,036, 0,150]	318,9	[37,3, 2722,1]

Tabla 7: A. Distribución de edades de la cohorte por 'mayoría [bacteriana, vírica]'; B. Precisión del distintivo TCM en el diagnóstico de infecciones bacterianas frente a víricas en esta cohorte por grupo de edad.

A.

	<i>Pacientes totales, n</i>	<i>Pacientes bacterianos, n (%)*</i>	<i>Pacientes víricos, n (%)*</i>
Todas las edades	450	208 (46%)	242 (54%)
<18 a	280	79 (28%)	201 (72%)
>18 y	170	129 (24%)	41 (76%)

*De los pacientes en el mismo grupo de edad.

B.

	LR+ [95% IC]		LR- [95% IC]		DOR [95% IC]	
Todas las edades	8,1	[5,6, 11,6]	0,124	[0,084, 0,182]	65,5	[36,3, 118,1]
<18 a	7,4	[5,0, 10,8]	0,138	[0,076, 0,251]	53,3	[24,2, 117,2]
> 18 a	11,8	[3,9, 35,1]	0,151	[0,098, 0,234]	78,0	[21,8, 279,6]

Tabla 8: Distribución de edades de la cohorte por 'mayoría [vírica, mixta]'.

	<i>Pacientes totales, n</i>	<i>Pacientes con co-infecciones mixtas, n (%)*</i>	<i>Pacientes víricos, n (%)*</i>
Todas las edades	276	34 (12,3%)	242 (87,7%)
<18 a	221	20 (9,1%)	201 (91,0%)
>18 a	55	14 (25,4%)	41 (74,5%)

*De los pacientes en el mismo grupo de edad.

Tabla 9: Cohorte de pacientes utilizada para investigar el desempeño del distintivo TCM en pacientes inicialmente excluidos.

	Pacientes totales, n	Pacientes bacterianos, n	Pacientes víricos, n
Cohorte por 'consenso (bacteriana, vírica)'	343	153	190
Cohorte por 'consenso (bacteriana, vírica)' + pacientes excluidos con diagnóstico unánime	368	167	201
Cohorte por 'mayoría (bacteriana, vírica)'	450	208	242
Cohorte por 'mayoría (bacteriana, vírica)' + pacientes excluidos con diagnóstico por mayoría	504	238	266

Tabla 10A: Distribución del tiempo desde el inicio de los síntomas en la cohorte por 'mayoría (bacteriana, vírica)'.

Tiempo desde el inicio de los síntomas	Pacientes totales, n	Pacientes bacterianos, n (%)*	Pacientes víricos, n (%)*
0-2 días	185	71 (38,4%)	114 (61,6%)
2-4 días	133	67 (50,4%)	66 (49,6%)
4-6 días	85	45 (52,9%)	40 (47,1%)
6-10 días	47	25 (53,2%)	22 (46,8%)

*De los pacientes en el mismo subgrupo.

Tabla 10B: Precisión del distintivo TCM en los distintos sistemas fisiológicos y síndromes clínicos (el análisis se efectuó usando la cohorte por 'mayoría [bacteriana, vírica]' y por lo tanto los niveles indicados de precisión son estimaciones conservadoras de la precisión real)-

	AUC [95% IC]	Precisión total [95% IC]	Sensibilidad [95% IC]	Especificidad [95% IC]	Pacientes totales	Pacientes bacterianos, n	Pacientes víricos
Sistema fisiológico							
Respiratorio	0,95 [0,92, 0,98]	0,90 [0,85,0,95]	0,90 [0,84, 0,96]	0,89 [0,83,0,95]	241	129	112
Sistémico	0,96 [0,89, 1,00]	0,96 [0,91, 1,00]	0,91 [0,79, 1,00]	0,97 [0,93, 1,00]	92	23	69
Gastrointestinal	0,89 [0,70,0,99]	0,83 [0,72,0,92]	0,87 [0,72, 1,00]	0,80 [0,67,0,93]	63	23	40
Síndromes clínicos							
Fiebre sin origen	0,96 [0,89, 1,00]	0,95 [0,91, 1,00]	0,92 [0,73, 1,00]	0,96 [0,91, 1,00]	84	12	72
Neumonía	0,94 [0,88, 0,99]	0,87 [0,79,0,94]	0,85 [0,76, 0,94]	0,94 [0,81, 1,00]	79	63	16
Amigdalitis aguda	0,94 [0,87, 1,00]	0,91 [0,82, 1,00]	0,96 [0,89, 1,00]	0,81 [0,61, 1,00]	44	28	16

Tabla 10C: Precisión del distintivo TCM en distintos patógenos (el análisis se efectuó usando la cohorte por 'mayoría [bacteriana, vírica, mixta]').

Patógeno	AUC [95% CI]	Precisión total [95% IC]	Sensibilidad [95% IC]	Especificidad [95% IC]	Pacientes totales n	Pacientes bacterianos n	Pacientes víricos n
Virus							
Gripe A/B	0,97 [0,95, 0,99]	0,96 [0,93,0,98]	0,95 [0,93, 0,98]	0,96 [0,89, 1,00]	269	242	27
Adenovirus	0,91 [0,87, 0,95]	0,85 [0,81,0,90]	0,85 [0,81, 0,90]	0,85 [0,71, 1,00]	269	242	27

ES 2 886 979 T3

Patógeno	AUC [95% CI]	Precisión total [95% IC]	Sensibilidad [95% IC]	Especificidad [95% IC]	Pacientes totales n	Pacientes bacterianos n	Pacientes víricos n
Paragripal 1/2/3/4	0,96 [0,93, 0,98]	0,92 [0,88, 0,95]	0,92 [0,88, 0,95]	0,90 [0,76, 1,00]	262	242	20
Sincicial respiratorio A/B	0,97 [0,95, 0,99]	0,91 [0,87, 0,94]	0,90 [0,86, 0,94]	1,00 [1,00, 1,00]	259	242	17
Enterovirus	0,95 [0,92, 0,98]	0,88 [0,84, 0,92]	0,88 [0,84, 0,92]	0,92 [0,76, 1,00]	255	242	13
Bocavirus 1/2/3/4	0,97 [0,95, 1,00]	0,94 [0,91, 0,97]	0,94 [0,91, 0,97]	1,00 [1,00, 1,00]	252	242	10
Metapneumovirus	0,91 [0,85, 0,97]	0,84 [0,80, 0,89]	0,84 [0,79, 0,89]	0,89 [0,63, 1,00]	251	242	9
CMV	0,92 [0,86, 0,97]	0,84 [0,79, 0,88]	0,83 [0,79, 0,88]	0,89 [0,63, 1,00]	251	242	9
Bacteria							
E. Coli	0,90 [0,82, 0,98]	0,81 [0,76, 0,86]	0,89 [0,76, 1,00]	0,80 [0,75, 0,85]	269	27	242
Strep grupo A	0,96 [0,87, 1,00]	0,91 [0,87, 0,95]	1,00 [1,00, 1,00]	0,90 [0,87, 0,90]	253	11	242
Bacteria atípica							
Mycoplasma pneu	0,88 [0,78, 1,00]	0,75 [0,70, 0,80]	0,86 [0,65, 1,00]	0,74 [0,69, 0,8]	256	14	242
Chlamyophila pneu	0,96 [0,82, 1,00]	0,92 [0,89, 0,96]	1,00 [1,00, 1,00]	0,92 [0,89, 0,96]	246		242

Tabla 10D: Comparación del distintivo TCM y parámetros de laboratorio estándar para la identificación de infecciones bacterianas frente a adenovíricas.

	AUC [95% IC]	Precisión total [95% IC]	Sensibilidad [95% IC]	Especificidad [95% IC]
Distintivo TCM	0,91 [0,85, 0,96]	0,85 [0,78, 0,92]	0,85 [0,78, 0,93]	0,85 [0,71, 1,00]
ANC	0,68 [0,58, 0,79]	0,63 [0,53, 0,71]	0,57 [0,46, 0,68]	0,76 [0,60, 0,92]
Linf (%)	0,78 [0,70, 0,86]	0,74 [0,67, 0,82]	0,74 [0,65, 0,84]	0,76 [0,60, 0,92]
Temperatura máxima	0,52 [0,41, 0,64]	0,54 [0,45, 0,63]	0,5 [0,38, 0,61]	0,66 [0,48, 0,84]
WBC	0,53 [0,41, 0,65]	0,54 [0,45, 0,63]	0,51 [0,40, 0,62]	0,63 [0,45, 0,81]

Tabla 10E: Comparación del distintivo TCM y parámetros de laboratorio estándar para la identificación de bacterias atípicas.

	AUC [95% IC]	Precisión total [95% IC]	Sensibilidad [95% IC]	Especificidad [95% IC]
Distintivo TCM	0,91 [0,83, 1,00]	0,89 [0,87, 0,94]	0,76 [0,55, 0,96]	0,90 [0,86, 0,93]
ANC	0,70 [0,57, 0,83]	0,76 [0,56, 0,96]	0,63 [0,57, 0,69]	0,64 [0,59, 0,70]
Linf (%)	0,73 [0,61, 0,86]	0,71 [0,50, 0,92]	0,74 [0,69, 0,80]	0,74 [0,69, 0,79]
Neu (%)	0,73 [0,60, 0,85]	0,67 [0,45, 0,89]	0,75 [0,69, 0,80]	0,74 [0,69, 0,79]
Temperatura máxima	0,52 [0,39, 0,65]	0,61 [0,55, 0,67]	0,43 [0,20, 0,66]	0,63 [0,57, 0,69]
WBC	0,62 [0,48, 0,75]	0,71 [0,5, 0,92]	0,52 [0,46, 0,58]	0,54 [0,48, 0,60]

Tabla 10F: Evaluación de la sensibilidad de los DETERMINANTES a diversas comorbilidades

	WS valor P (grupos diana frente a fondo)			Grupo diana (pacientes con una comorbilidad), n	Grupo fondo (pacientes sin una comorbilidad), n	Intervalo edad, a
	TRAIL	Mac-2BP	CRP			
Bacteriana/Mixta						
Hipertensión	0,27	0,34	0,57	57	49	[38, 94]
Hiperlipidemia	0,26	0,18	0,81	39	55	[36, 90]
Obesidad	0,29	0,77	0,18	21	114	[23, 87]
Asma	0,73	0,46	0,63	17	225	Todas las edades
Aterosclerosis	0,44	0,42	0,95	22	91	[34, 94]
Diabetes mellitus 2	0,37	0,77	0,14	17	66	[44, 80]
Inflamatoria	0,24	0,61	0,13	9	233	Todas las edades
Vírica						
Hipertensión	0,23	0,19	0,55	8	27	[38, 94]
Hiperlipidemia	0,512	0,16	0,91	4	21	[36, 90]
Asma	0,46	0,51	0,05	8	234	Todas las edades
Diabetes mellitus 2	0,34	0,49	0,08	4	14	[44, 80]
No infecciosa						
Inflamatoria	0,442	0,692	0,498	7	39	Todas

Tabla 10G: Evaluación de la sensibilidad de los DETERMINANTES a diversos tipos de esquemas de fármacos crónicos.

	WS valor P (pacientes tratados con un fármaco específico frente a pacientes no tratados)			Pacientes tratados con el fármaco, n	Pacientes no tratados con el fármaco, n	Intervalo edad, a
	TRAIL	Mac-2BP	CRP			
Bacteriana/Mixta						
Estatinas	0,30	0,70	0,76	40	86	[26, 90]
Asociados a diabetes	0,11	0,17	0,53	28	75	[39, 87]
Betabloqueantes	0,61	0,13	0,76	22	108	[24, 106]
Aspirina	0,44	0,65	0,09	32	79	[36, 96]
Antiácido	0,27	0,05	0,78	27	119	[21, 101]
Corticosteroides inhalados	0,17	0,96	0,97	16	226	Todas las edades
Broncodilatadores	0,84	0,77	0,76	11	231	Todas las edades
Diuréticos	0,27	0,64	0,15	14	42	[55, 82]
Víricas						
Estatinas	0,26	0,12	0,35	6	35	[26, 90]
Aspirina	0,36	0,77	0,71	4	22	[36, 96]
Antiácido	0,82	0,23	0,16	5	39	[21, 101]
Corticosteroides inhalados	0,68	0,78	0,21	7	235	Todas las edades
Broncodilatadores	0,09	0,11	0,10	7	235	Todas las edades

Tabla 10H: Precisión del distintivo TCM para diagnosticar septicemia bacteriana frente a infecciones víricas en pacientes adultos.

	AUC [95% IC]	Precisión total [95% IC]	Sensibilidad [95% IC]	Especificidad [95% CI]	Pacientes totales (adultos), n	Pacientes con septicemia bacteriana (adultos), n	Pacientes Víricos (adultos)n
Cohorte 'consenso (septicemia bacteriana adulta, vírica adulta)'	0,98 [0,95,1,00]	0,96 [0,91, 1,00]	0,96 [0,90, 1,00]	0,96 [0,87, 1]	89	65	24
Cohorte 'mayoría (septicemia bacteriana adulta, vírica adulta)' cohort	0,96 [0,93, 0,99]	0,91 [0,86, 0,96]	0,90 [0,83, 0,97]	0,93 [0,85, 1]	128	87	41

Tabla 11: Evaluación de la sensibilidad del distintivo TCM a diversos tipos de ámbitos clínicos.

	Departamento	AUC [95% IC]	Pacientes, n	Paciente bacterianos, n	Pacientes víricos, n
Cohorte 'consenso (bacteriana, vírica, mixta)**	PED y emergencia	0,95 [0,90, 0,99]	201	56	145
	PED	0,91 [0,84, 0,98]	157	30	127
	Emergencia	0,98 [0,94, 1,00]	44	26	18
	Pediatría e interno	0,96 [0,93, 0,99]	147	102	45
	Pediatría	0,95 [0,90, 1,00]	66	27	39
	Interno	NA NA	NA	NA	NA
	Cohorte 'mayoría (bacteriana, vírica, mixta)'	PED y Emergencia	0,92 [0,88, 0,95]	286	110
PED		0,89 [0,83, 0,95]	210	59	151
Emergencia		0,95 [0,91, 1,00]	76	51	25
Pediatría e interno		0,91 [0,87, 0,95]	198	132	66
Pediatría		0,92 [0,86, 0,98]	91	41	50
Interno		0,9 [0,83, 0,96]	107	91	16

*La cohorte por consenso (bacteriana, vírica) del departamento interno tuvo solamente un pequeño número de paciente víricos (n = 6) y por lo tanto fue excluida del análisis.

Tabla 12: Evaluación de la sensibilidad del distintivo TCM a los sitios clínicos

	Hospital	AUC [95% IC]	Pacientes, n	Pacientes bacterianos, n	Pacientes víricos, n
Cohorte por 'consenso (bacteriana, vírica, mixta)**	Hillel Yaffe				
	Medical Center	0,94 [0,89, 0,99]	190	44	146
	Bnai Zion Medical Center	0,94 [0,91, 0,98]	158	114	44
Cohorte por 'mayoría (bacteriana, vírica, mixta)'	Hillel Yaffe				
	Medical Center	0,93 [0,89, 0,97]	255	79	176
	Bnai Zion Medical Center	0,92 [0,89, 0,96]	229	163	66

Tabla 13: Prevalencia de cepas bacterianas y víricas selectas en pacientes con enfermedades infecciosas por grupos de edad (cohorte por 'mayoría [bacteriana, vírica, mixta]').

	Todas las edades (n = 484)		Edad ≤ 18 a (n = 300)			Edad > 18 e (n = 184)			
	Bacteriana n = 208	Vírica n = 242	Mixta n = 34	Bacteriana n = 79	Vírica n = 201	Mixta n = 20	Bacteriana n = 129	Vírica n = 41	Mixta n = 14
Streptococcus pneumoniae	34,4%	50,6%	55,9%	56,1%	54,5%	75,0%	21,1%	31,8%	28,6%
Haemophilus influenzae	19,1%	36,2%	38,2%	37,8%	40,4%	60,0%	7,5%	15,9%	28,6%
Rhinovirus A/B/C	4,2%	16,7%	26,5%	9,8%	18,8%	30,0%	0,8%	6,8%	21,4%

Tabla 14: La utilidad diagnóstica del distintivo TCM aumenta a medida que los valores de corte utilizados para filtrar a pacientes con respuestas marginales se tornan más rigurosos. Los resultados se computaron usando la cohorte por 'consenso (bacteriana, vírica)'.

% de pacientes diagnosticados	DOR	LR+	LR-
100%	145,7	12,1	0,083
97%	190,8	13,8	0,072
92%	268,7	16,4	0,061
89%	430,1	20,7	0,048
77%	1045,4	32,3	0,031

5 Tabla 15: La utilidad diagnóstica del distintivo TCM aumenta a medida que los valores de corte utilizados para filtrar a pacientes con respuestas marginales se tornan más rigurosos. Los resultados se computaron utilizando la cohorte por 'mayoría (bacteriana, vírica)'.

% de pacientes diagnosticados	DOR	LR+	LR-
100%	64,1	8,0	0,125
97%	72,7	8,5	0,117
93%	88,7	9,4	0,106
90%	102,2	10,1	0,099
85%	193,9	13,9	0,072
73%	273,7	16,5	0,060
64%	495,3	22,3	0,045

Referencias

10 A. Putto, O. Meurman, and O. Ruuskanen. 1986. "C-reactive Protein in the Differentiation of Adenoviral, Epstein-Barr Viral and Streptococcal Tonsillitis in Children." *European Journal of Pediatrics* 145 (3). <http://www.springerlink.com/content/nl526441457905pl/>.

Akira, S., and S. Uematsu, et al. 2006. "Pathogen Recognition and Innate Immunity." *Cell* 124 (4): 783-801.

15 Appenzeller C, Ammann RA, Duppenhaler A, Gorgievski-Hrisoho M, and Aebi C. 2002. "Serum C-reactive Protein in Children with Adenovirus Infection." *Swiss Med Wkly* 132.

Arias, C.A., and B.E. Murray. 2009. "Antibiotic-resistant Bugs in the 21st Century--a Clinical Super-challenge." *The New England Journal of Medicine* 360 (5): 439-443.

20 Bayraktaroğlu, Taner, Ahmet Sükrü Aras, Selim Aydemir, Can Davutoğlu, Yücel Ustündağ, Hulusi Atmaca, and Ali Borazan. 2004. "Serum Levels of Tumor Necrosis Factor-alpha, Interleukin-6 and Interleukin-8 Are Not Increased in Dyspeptic Patients with Helicobacter Pylori-associated Gastritis." *Mediators of Inflammation* 13 (1) (February): 25-28. doi:10.1080/09629350410001664789.

25 Bone, R C, R A Balk, F B Cerra, R P Dellinger, A M Fein, W A Knaus, R M Schein, and W J Sibbald. 1992. "Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine." *Chest* 101 (6) (June): 1644-1655.

Bossuyt, Patrick M, Johannes B Reitsma, David E Bruns, Constantine A Gatsonis, Paul P Glasziou, Les M Irwig, David Moher, Drummond Rennie, Henrica C. W De Vet, and Jeroen G Lijmer. 2003. "The STARD Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy: Explanation and Elaboration." *Annals of Internal Medicine* 138 (1) (January 7): W1-W12.

- Brian Clyne, and Jonathan S Olshaker. 1999. "The C-reactive Protein." *The Journal of Emergency Medicine* 17 (6): 1019-1025. doi:10.1016/S0736-4679(99)00135-3.
- Brunkhorst, F. M., and B. Al-Nawas, et al. 2002. "Procalcitonin, C-reactive Protein and APACHE II Score for Risk Evaluation in Patients with Severe Pneumonia." *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 8 (2): 93-100.
- Cadioux, G., and R. Tamblyn, et al. 2007. "Predictors of Inappropriate Antibiotic Prescribing Among Primary Care Physicians." *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal De l'Association Medicale Canadienne* 177 (8): 877-883.
- Cao, Wenjun, Bill Sun, Mark A Feitelson, Tong Wu, Ran Tur-Kaspa, and Qishi Fan. 2009. "Hepatitis C Virus Targets Over-expression of Arginase I in Hepatocarcinogenesis." *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 124 (12) (June 15): 2886-2892. doi:10.1002/ijc.24265.
- "CDC - About Antimicrobial Resistance." 2011. <http://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>.
- "CDC - Get Smart: Fast Facts About Antibiotic Resistance." 2011. <http://www.cdc.gov/getsmart/antibiotic-use/fast-facts.html>.
- CDC.gov. 2012. "NAMCS/NHAMCS - NCHS Reports Using Ambulatory Health Care Data." Accessed June 6. <http://www.cdc.gov/nchs/ahcd/ahcd/reports.htm>.
- Christensen, R D, P P Bradley, and G Rothstein. 1981. "The Leukocyte Left Shift in Clinical and Experimental Neonatal Sepsis." *The Journal of Pediatrics* 98 (1) (January): 101-105.
- Cillóniz, Catia, Santiago Ewig, Eva Polverino, Maria Angeles Marcos, Cristina Esquinas, Albert Gabarrús, Josep Mensa, and Antoni Torres. 2011. "Microbial Aetiology of Community-Acquired Pneumonia and Its Relation to Severity." *Thorax* 66 (4) (April 1): 340-346. doi:10.1136/thx.2010.143982.
- Clements, Helena, Terence Stephenson, Vanessa Gabriel, Timothy Harrison, Michael Millar, Alan Smyth, William Tong, and Chris J Linton. 2000. "Rationalised Prescribing for Community Acquired Pneumonia: A Closed Loop Audit." *Archives of Disease in Childhood* 83 (4) (October 1): 320-324. doi:10.1136/adc.83.4.320.
- Craig, Jonathan C, Gabrielle J Williams, Mike Jones, Miriam Codarini, Petra Macaskill, Andrew Hayen, Les Irwig, Dominic A Fitzgerald, David Isaacs, and Mary McCaskill. 2010. "The Accuracy of Clinical Symptoms and Signs for the Diagnosis of Serious Bacterial Infection in Young Febrile Children: Prospective Cohort Study of 15 781 Febrile Illnesses." *BMJ : British Medical Journal* 340. doi:10.1136/bmj.c1594.
- Davey, P., and E. Brown, et al. 2006. "Systematic Review of Antimicrobial Drug Prescribing in Hospitals." *Emerging Infectious Diseases* 12 (2): 211-216.
- Fjaertoft, G., and T. Foucard, et al. 2005. "Human Neutrophil Lipocalin (HNL) as a Diagnostic Tool in Children with Acute Infections: a Study of the Kinetics." *Acta Paediatrica (Oslo, Norway)* 94 (6): 661-666.
- Gobert, Alain P, Yulan Cheng, Jian-Ying Wang, Jean-Luc Boucher, Ramaswamy K Iyer, Stephen D Cederbaum, Robert A Casero Jr, Jamie C Newton, and Keith T Wilson. 2002. "Helicobacter Pylori Induces Macrophage Apoptosis by Activation of Arginase II." *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 168 (9) (May 1): 4692-4700.
- Gong, Jh, H Sprenger, F Hinder, A Bender, A Schmidt, S Horch, M Nain, and D Gemsa. 1991. "Influenza A Virus Infection of Macrophages. Enhanced Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha) Gene Expression and Lipopolysaccharide- Triggered TNF-alpha Release." *The Journal of Immunology* 147 (10) (November 15): 3507 -3513.
- Grassmé, Heike, Susanne Kirschnek, Joachim Riethmueller, Andrea Riehle, Gabriele von Kürthy, Florian Lang, Michael Weller, and Erich Gulbins. 2000. "CD95/CD95 Ligand Interactions on Epithelial Cells in Host Defense to Pseudomonas Aeruginosa." *Science* 290 (5491) (October 20): 527 -530. doi:10.1126/science.290.5491.527.
- Hatherill, M., and S. M. Tibby, et al. 1999. "Diagnostic Markers of Infection: Comparison of Procalcitonin with C Reactive Protein and Leucocyte Count." *Archives of Disease in Childhood* 81 (5): 417-421.
- Hatipoğlu, Nevin, Ayper Somer, Selim Badur, Emin Unüvar, Meral Akçay-Cıblak, Ensar Yekeler, Nuran Salman, Melike Keser, Hüsem Hatipoğlu, and Rengin Siraneci. 2011. "Viral Etiology in Hospitalized Children with Acute Lower Respiratory Tract Infection." *The Turkish Journal of Pediatrics* 53 (5) (October): 508-516.
- Hersh, Adam L, Daniel J Shapiro, Andrew T Pavia, and Samir S Shah. 2011. "Antibiotic Prescribing in Ambulatory Pediatrics in the United States." *Pediatrics* 128 (6) (December): 1053-1061. doi:10.1542/peds.2011-1337.
- Houck, P.M., and D. W. Bratzler, et al. 2002. "Pneumonia Treatment Process and Quality." *Archives of Internal Medicine* 162 (7): 843-844.

- Johansson, Niclas, Mats Kalin, Annika Tiveljung-Lindell, Christian G Giske, and Jonas Hedlund. 2010. "Etiology of Community-acquired Pneumonia: Increased Microbiological Yield with New Diagnostic Methods." *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 50 (2) (January 15): 202-209. doi:10.1086/648678.
- 5 Johnstone, Jennie, Sumit R Majumdar, Julie D Fox, and Thomas J Marrie. 2008. "Viral Infection in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia Prevalence, Pathogens, and Presentation." *Chest* 134 (6) (December 1): 1141-1148. doi:10.1378/chest.08-0888.
- Jones, A. E., and J.F. Fiechtl, et al. 2007. "Procalcitonin Test in the Diagnosis of Bacteremia: a Meta-analysis." *Annals of Emergency Medicine* 50 (1): 34-41.
- 10 Kunze, Wolfgang, Dietmar Beier, and Katrin Groeger. 2010. "Adenovirus Respiratory Infections In Children. Do They Mimic Bacterial Infections?" (October 31). http://www.webmedcentral.com/article_view/1098.
- Levy, Mitchell M, Mitchell P Fink, John C Marshall, Edward Abraham, Derek Angus, Deborah Cook, Jonathan Cohen, Steven M Opal, Jean-Louis Vincent, and Graham Ramsay. 2003. "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference." *Critical Care Medicine* 31 (4) (April): 1250-1256. doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
- 15 Linder, J.A., and R.S. Stafford. 2001. "Antibiotic Treatment of Adults with Sore Throat by Community Primary Care Physicians: a National Survey, 1989-1999." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 286 (10): 1181-1186.
- Little, P. 2005. "Delayed Prescribing of Antibiotics for Upper Respiratory Tract Infection." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 331 (7512): 301-302.
- 20 Little, P.S., and I. Williamson. 1994. "Are Antibiotics Appropriate for Sore Throats? Costs Outweigh the Benefits." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 309 (6960): 1010-1011.
- Del Mar, C. 1992. "Managing Sore Throat: a Literature Review. I. Making the Diagnosis." *The Medical Journal of Australia* 156 (8): 572-575.
- 25 Marc, E, M Chaussain, F Moulin, J L Iniguez, G Kalifa, J Raymond, and D Gendrel. 2000. "Reduced Lung Diffusion Capacity After Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia." *The Pediatric Infectious Disease Journal* 19 (8) (August): 706-710.
- Murphy, K., and P. Travers, et al. 2007. "Janeway's Immunobiology, Seventh Edition | Mendeley." <http://www.mendeley.com/research/janeways-immunobiology-seventh-edition-immunobiology-immune-system-janeway/>.
- Peltola, Ville, Jussi Mertsola, and Olli Ruuskanen. 2006. "Comparison of Total White Blood Cell Count and Serum C-reactive Protein Levels in Confirmed Bacterial and Viral Infections." *The Journal of Pediatrics* 149 (5) (November): 721-724. doi:10.1016/j.jpeds.2006.08.051.
- 30 Pickering, Larry K., and Herbert L. DuPont. 1986. *Infectious Diseases of Children and Adults: a Step-by-step Approach to Diagnosis and Treatment*. Addison-Wesley, Health Sciences Division.
- Povoa P. 2002. "C-reactive Protein: a Valuable Marker of Sepsis." *Intensive Care Medicine* 28 (3): 235-243.
- 35 Principi, N, and S Esposito. 2001. "Emerging Role of Mycoplasma Pneumoniae and Chlamydia Pneumoniae in Paediatric Respiratory-tract Infections." *The Lancet Infectious Diseases* 1 (5) (December): 334-344. doi:10.1016/S1473-3099(01)00147-5.
- Pulcini, C., and E. Cua, et al. 2007. "Antibiotic Misuse: a Prospective Clinical Audit in a French University Hospital." *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology* 26 (4): 277-280.
- 40 Regev-Yochay, Gili, Izzeldin Abullaish, Richard Malley, Bracha Shainberg, Miriam Varon, Yulia Roytman, Arnona Ziv, et al. 2012. "Streptococcus Pneumoniae Carriage in the Gaza Strip." *PloS One* 7 (4): e35061. doi:10.1371/journal.pone.0035061.
- 45 Regev-Yochay, Gili, Meir Raz, Ron Dagan, Nurith Porat, Bracha Shainberg, Erica Pinco, Nathan Keller, and Ethan Rubinstein. 2004. "Nasopharyngeal Carriage of Streptococcus Pneumoniae by Adults and Children in Community and Family Settings." *Clinical Infectious Diseases* 38 (5) (March 1): 632-639. doi:10.1086/381547.
- Restrepo, Marcos I, Eric M Mortensen, Jose A Velez, Christopher Frei, and Antonio Anzueto. 2008. "A Comparative Study of Community-Acquired Pneumonia Patients Admitted to the Ward and the ICU*." *Chest* 133 (3) (March 1): 610-617. doi:10.1378/chest.07-1456.

- Rivers, E, B Nguyen, S Havstad, J Ressler, A Muzzin, B Knoblich, E Peterson, and M Tomlanovich. 2001. "Early Goal-directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock." *The New England Journal of Medicine* 345 (19) (November 8): 1368-1377. doi:10.1056/NEJMoa010307.
- 5 Rudensky, B., and G. Sirota, et al. 2008. "Neutrophil CD64 Expression as a Diagnostic Marker of Bacterial Infection in Febrile Children Presenting to a Hospital Emergency Department." *Pediatric Emergency Care* 24 (11): 745-748.
- Scott, J. G., and D. Cohen, et al. 2001. "Antibiotic Use in Acute Respiratory Infections and the Ways Patients Pressure Physicians for a Prescription." *The Journal of Family Practice* 50 (10): 853-858.
- 10 Shaikh, Nader, Erica Leonard, and Judith M Martin. 2010. "Prevalence of Streptococcal Pharyngitis and Streptococcal Carriage in Children: a Meta-analysis." *Pediatrics* 126 (3) (September): e557-564. doi:10.1542/peds.2009-2648.
- Shapiro, Howard. 2005. Practical Flow Cytometry. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471722731.fmatter/summary>.
- 15 Shibli, Fahmi, Bibiana Chazan, Orna Nitzan, Edit Flatau, Hana Edelstein, Orna Blondheim, Raul Raz, and Raul Colodner. 2010. "Etiology of Community-acquired Pneumonia in Hospitalized Patients in Northern Israel." *The Israel Medical Association Journal: IMAJ* 12 (8) (August): 477-482.
- Song, Jae-Hoon, Won Sup Oh, Cheol-In Kang, Doo Ryeon Chung, Kyong Ran Peck, Kwan Soo Ko, Joon Sup Yeom, et al. 2008. "Epidemiology and Clinical Outcomes of Community-acquired Pneumonia in Adult Patients in Asian Countries: a Prospective Study by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens." *International Journal of Antimicrobial Agents* 31 (2) (February): 107-114. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.09.014.
- 20 Spiro, D. M., and K. Y. Tay, et al. 2006. "Wait-and-see Prescription for the Treatment of Acute Otitis Media: a Randomized Controlled Trial." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 296 (10): 1235-1241.
- Tang M. P., and Eslick GD. 2007. "Accuracy of Procalcitonin for Sepsis Diagnosis in Critically Ill Patients: Systematic Review and Meta-analysis." *The Lancet Infectious Diseases* 7 (3): 210-217.
- 25 Thorn, George W., Adams, Braunwald, Isselbacher, and Petersdorf. 1977. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 8th Edition.
- Uyeki, Timothy M, Ramakrishna Prasad, Charles Vukotich, Samuel Stebbins, Charles R Rinaldo, Yu-Hui Ferng, Stephen S Morse, et al. 2009. "Low Sensitivity of Rapid Diagnostic Test for Influenza." *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 48 (9) (May 1): e89-92. doi: 10.1086/597828.
- 30 Vaneechoutte, M, G Verschraegen, G Claeys, B Weise, and A M Van den Abeele. 1990. "Respiratory Tract Carrier Rates of *Moraxella* (Branhamella) *Catarrhalis* in Adults and Children and Interpretation of the Isolation of *M. Catarrhalis* from Sputum." *Journal of Clinical Microbiology* 28 (12) (December): 2674-2680.
- Wirth U., and Muller D. 2002. "Post-translational Modification Detection Using Metastable Ions in Reflector Matrix-assisted Laser Desorption/ionization-time of Flight Mass Spectrometry." *Proteomics* 2 (10): 1445-1451.
- 35 Zhou, Chao, Feng-Zhen Ma, Xue-Jie Deng, Hong Yuan, and Hong-Sheng Ma. 2008. "Lactobacilli Inhibit Interleukin-8 Production Induced by *Helicobacter Pylori* Lipopolysaccharide-activated Toll-like Receptor 4." *World Journal of Gastroenterology* : WJG 14 (32) (August 28): 5090-5095. doi:10.3748/wjg.14.5090.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un kit que comprende anticuerpos para distinguir entre una infección bacteriana y una infección vírica o bacteriana o infección mixta, y una infección vírica, en donde un primer anticuerpo de dichos anticuerpos se une a un ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL) y un segundo anticuerpo de dichos anticuerpos se une a la proteína C reactiva (CRP) y un tercer anticuerpo de dichos anticuerpos se une a la proteína 10 inducible por interferón γ (IP10) en donde dichos anticuerpos consisten en dicho primer anticuerpo, dicho segundo anticuerpo y dicho tercer anticuerpo.
2. El kit de la reivindicación 1, en donde dichos anticuerpos están inmovilizados en una matriz sólida
3. El kit de la reivindicación 1, en donde dichos anticuerpos son anticuerpos monoclonales.

FIG. 1
ESQUEMA DEL ESTUDIO

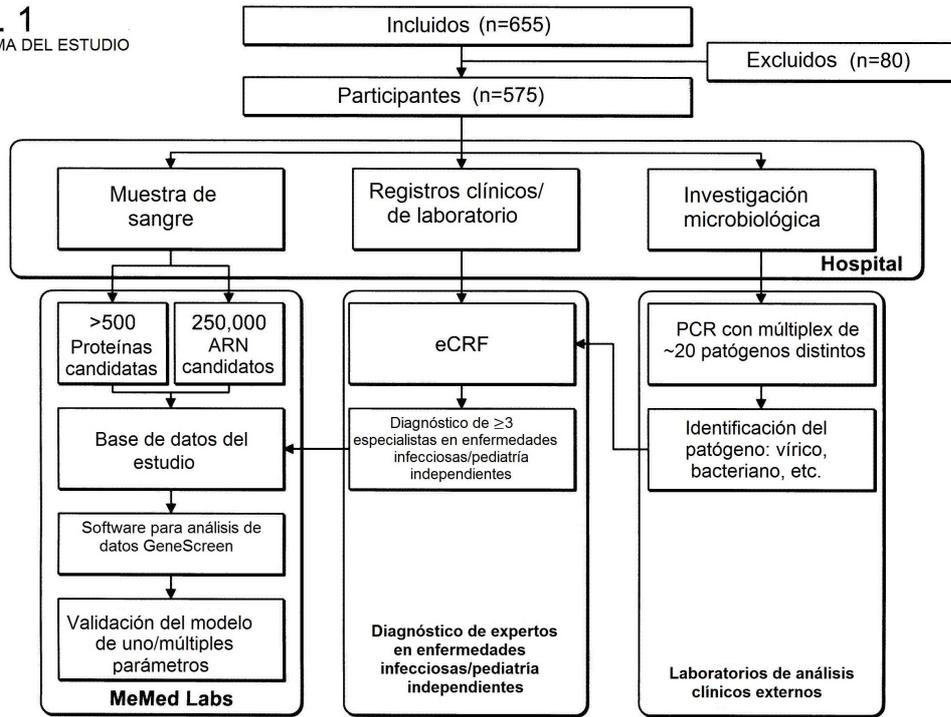


FIG. 2 DESTINO DE LOS PACIENTES: ETIQUETAS DIAGNÓSTICAS BASADAS EN EL ESTÁNDAR DE REFERENCIA

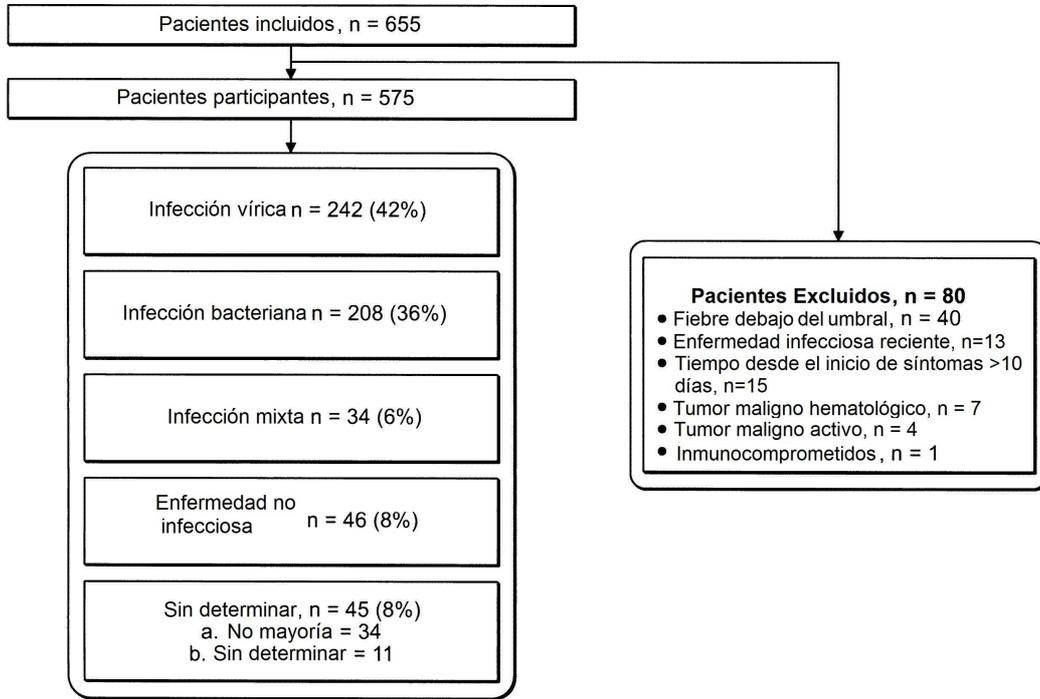


FIG. 3 RESUMEN DE COHORTES DE PACIENTES

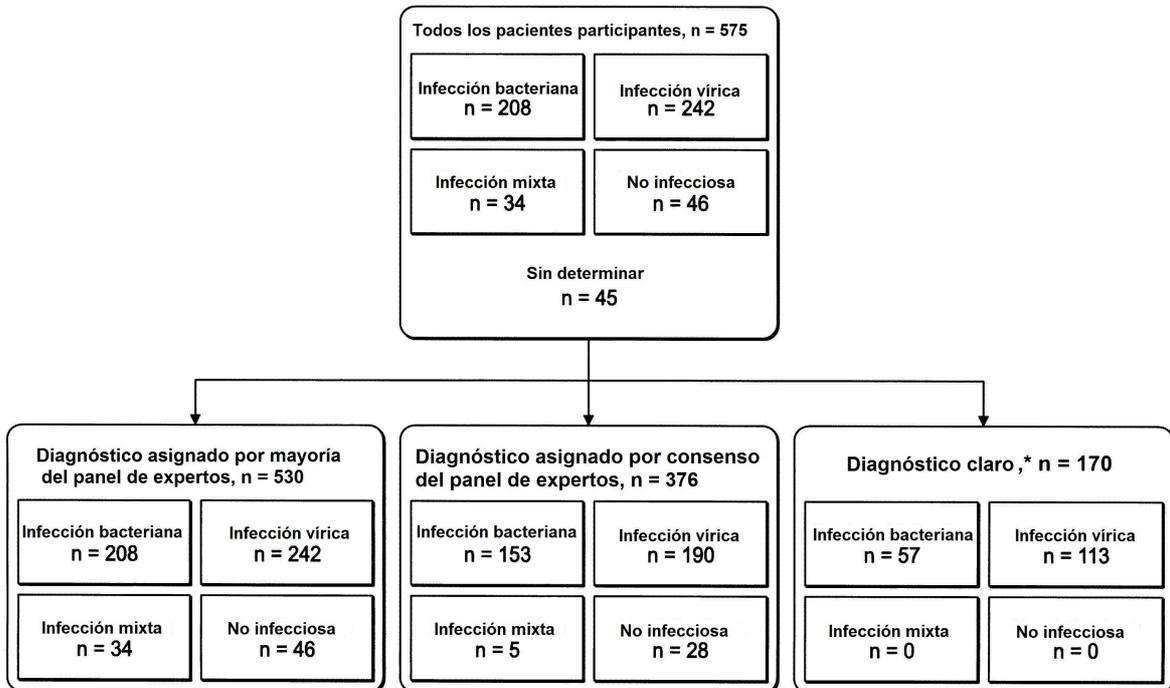


FIG. 4 DISTRIBUCIÓN DE EDADES DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO.

A. POBLACIÓN TOTAL DEL ESTUDIO (N=575); PACIENTES PEDIÁTRICOS SOLAMENTE (N=350).

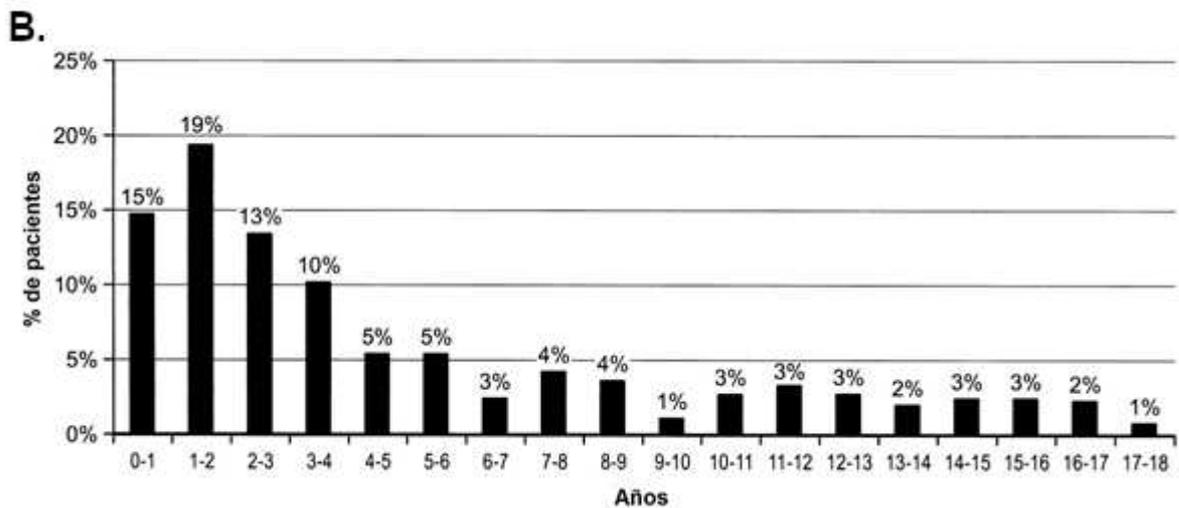
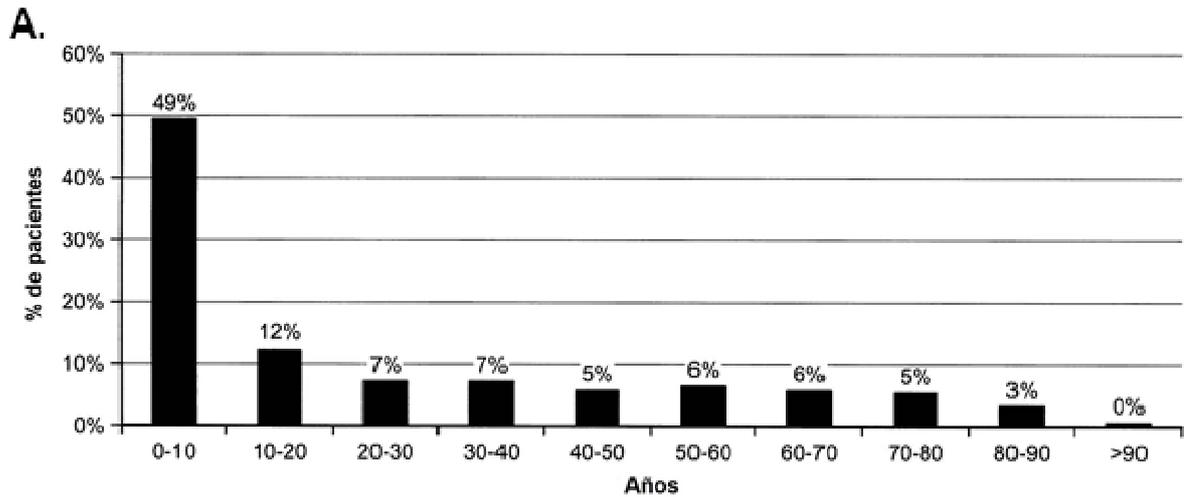


FIG. 5 DISTRIBUCIÓN DE PATÓGENOS.

A. DISTRIBUCIÓN DE PATÓGENOS AISLADOS POR SUBGRUPOS PATOGENICOS; B. DISTRIBUCIÓN DE PATÓGENOS AISLADOS POR CEPA (SE PRESENTAN CEPAS AISLADAS >1% DE PACIENTES)

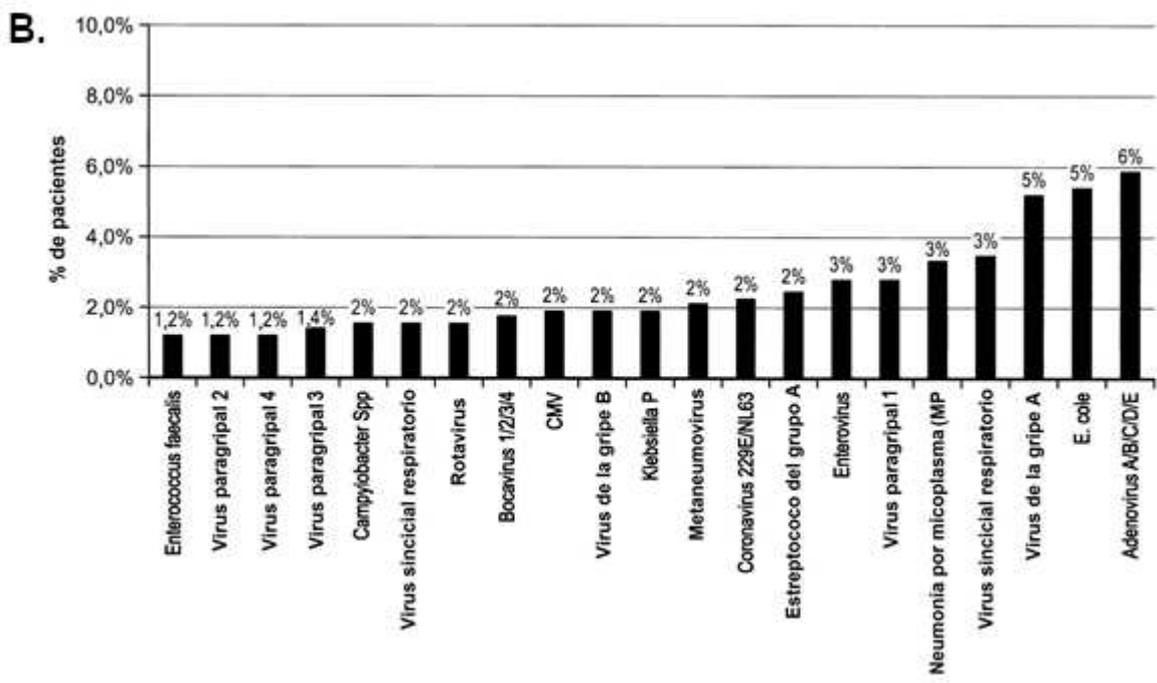
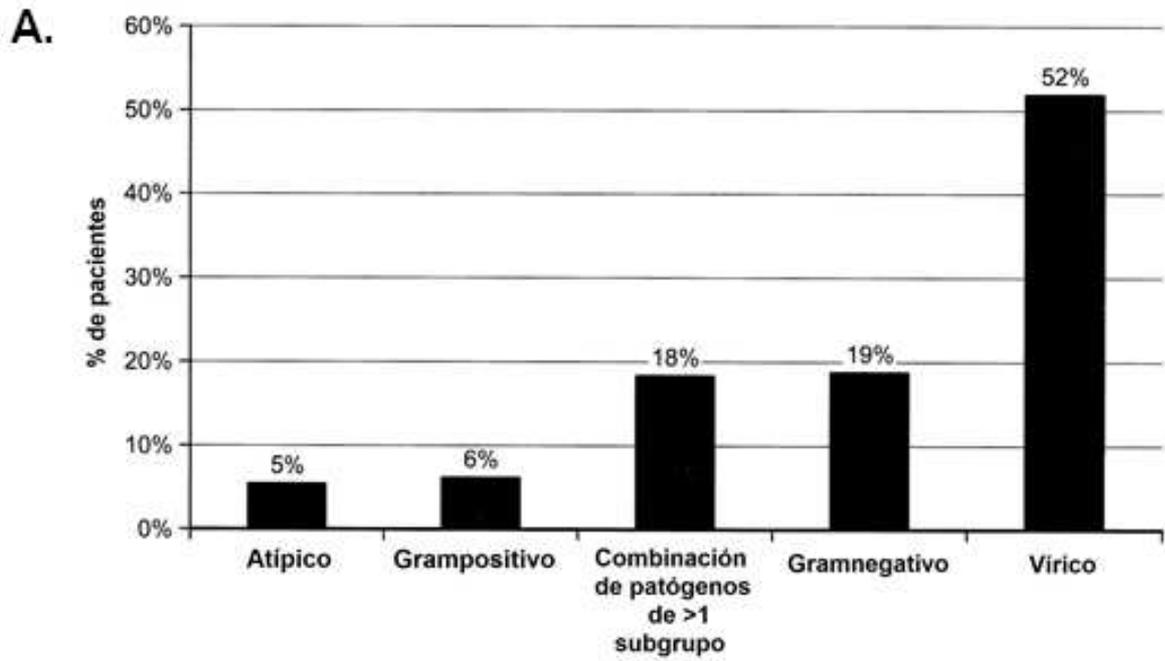


FIG. 6 DISTRIBUCIÓN DE SISTEMAS FISIOLÓGICOS COMPROMETIDOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFECCIOSA (N = 484)

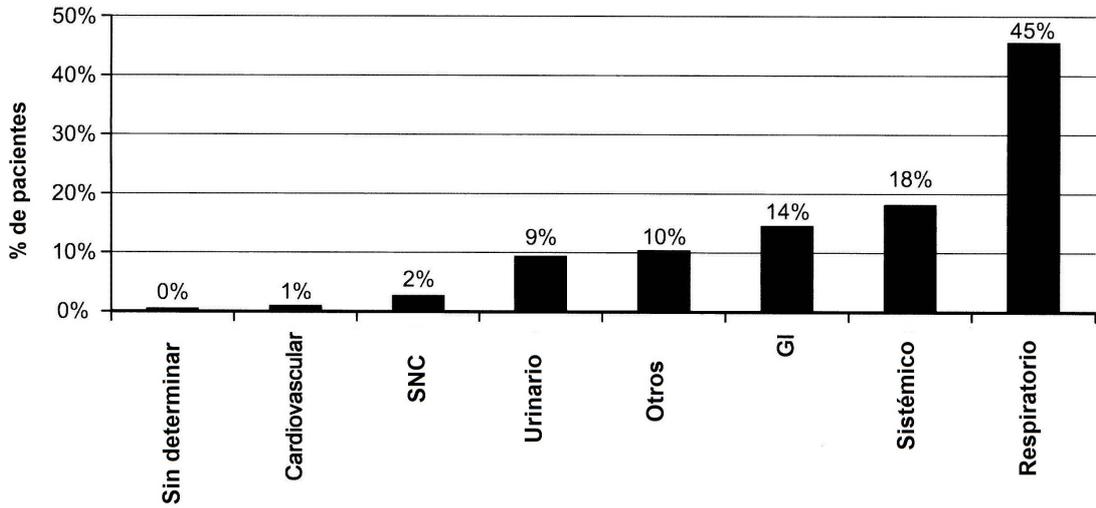
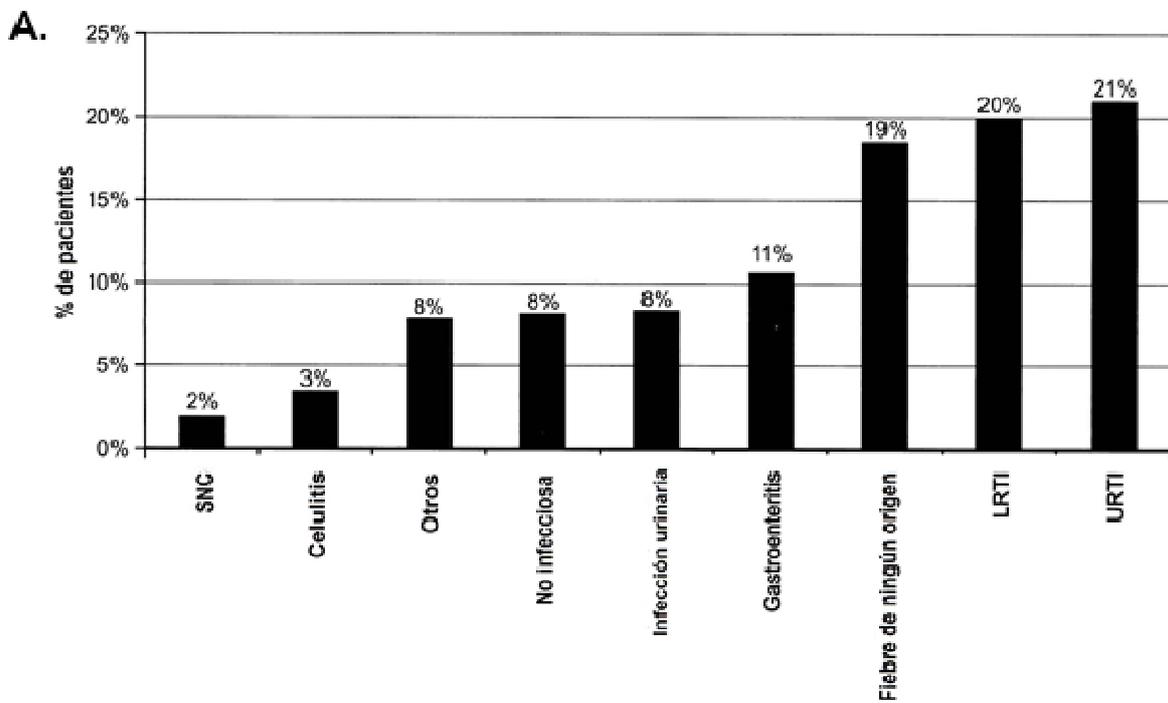


FIG. 7 DISTRIBUCIÓN DE SÍNDROMES CLÍNICOS (TODOS LOS PACIENTES PARTICIPANTES, N = 575)
 A. SÍNDROMES CLÍNICOS PRINCIPALES; B. SÍNDROMES CLÍNICOS ESPECÍFICOS



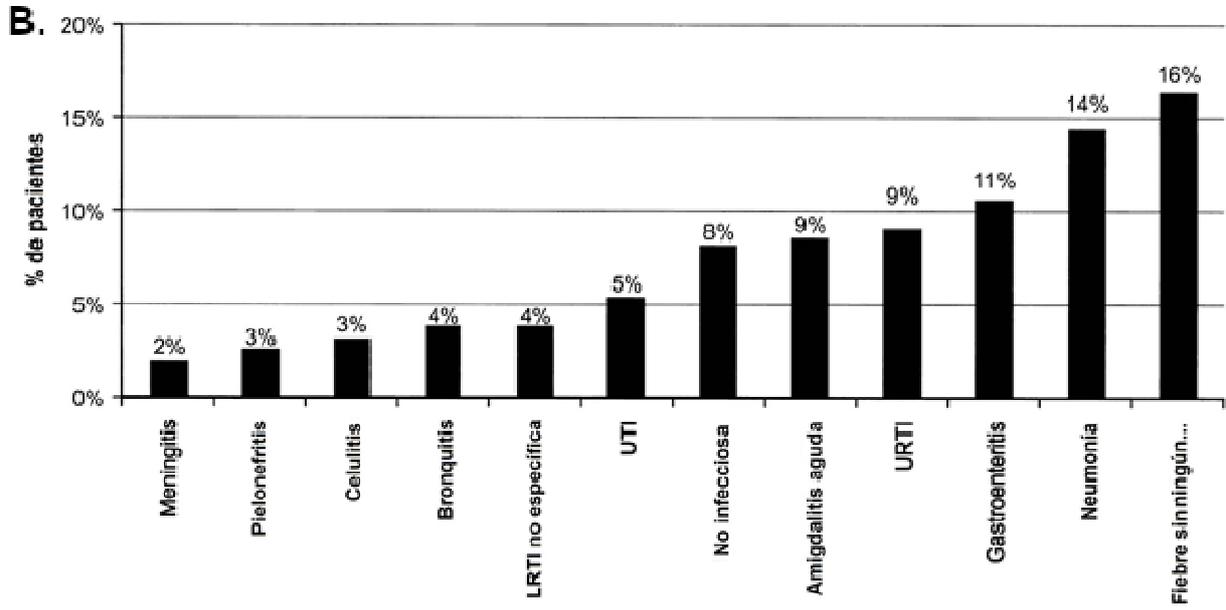


FIG. 8 DISTRIBUCIÓN DE TEMPERATURAS CORPORALES MÁXIMAS (TODOS LOS PACIENTES PARTICIPANTES, N = 575)

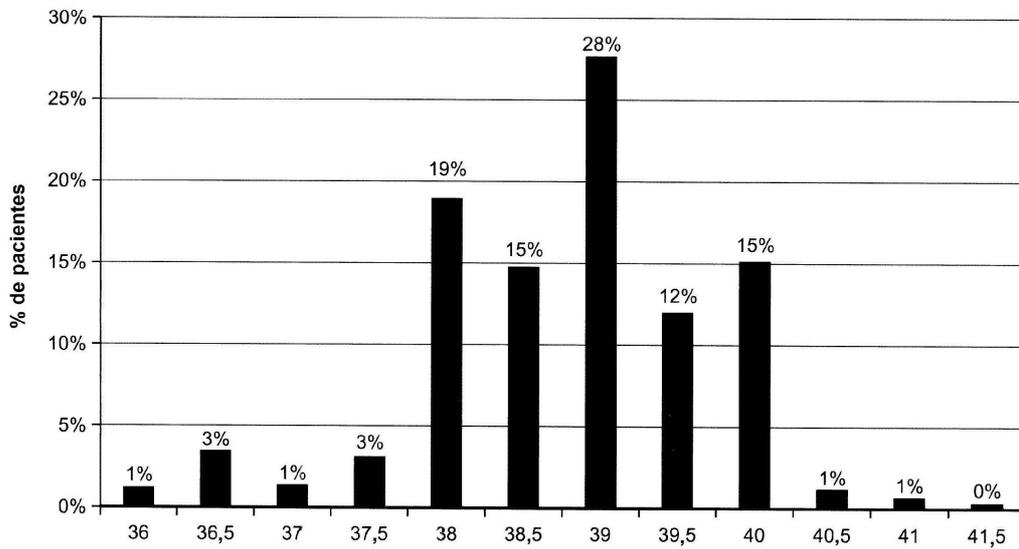


FIG. 9 DISTRIBUCIÓN DEL TIEMPO DESDE EL INICIO DE LOS SÍNTOMAS (TODOS LOS PACIENTES PARTICIPANTES, N = 575)

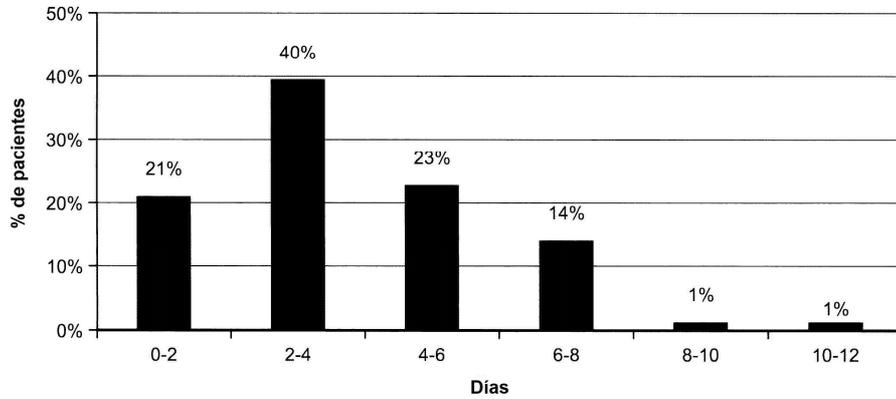
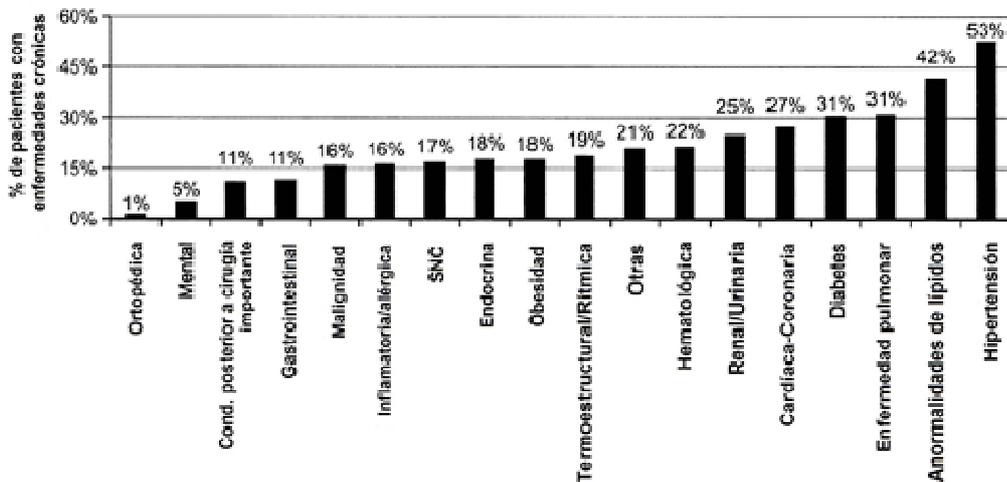


FIG. 10 CARACTERIZACIÓN RELACIONADA CON GOMORBILIDADES DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES. A. DISTRIBUCIÓN DE COMORBILIDADES (TODOS LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS, N=170); B. DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS CRÓNICOS (TODOS LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS, N=170).

A.



B.

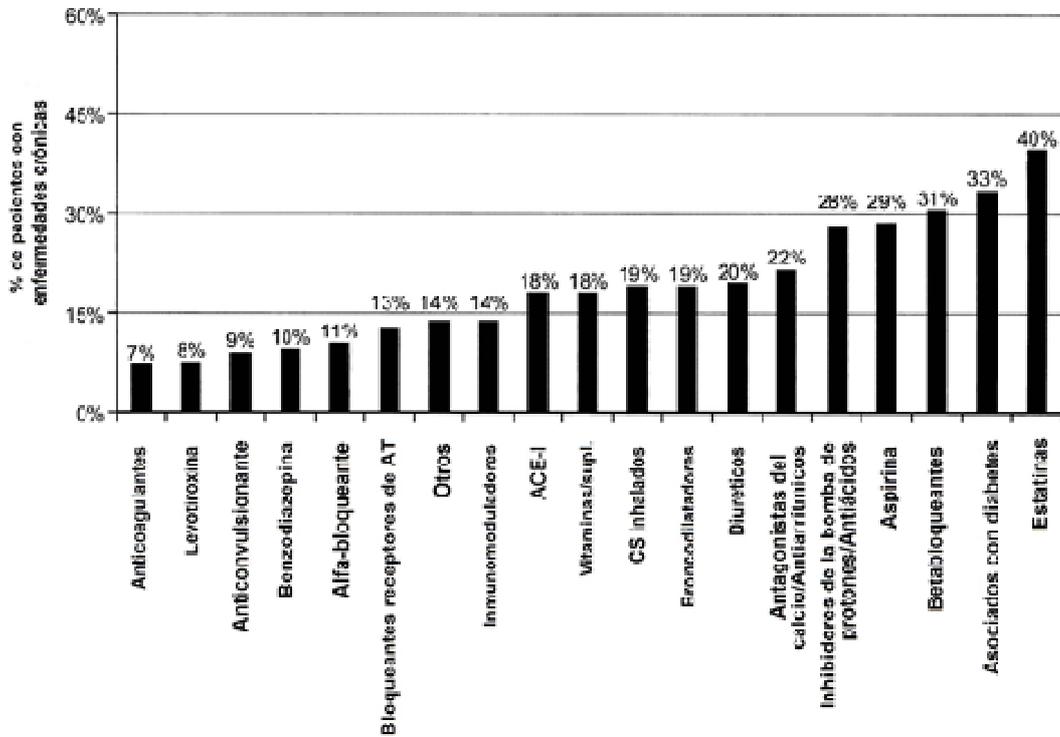


FIG. 11 DISTRIBUCIÓN DE SITIOS DE INCLUSIÓN (TODOS LOS PACIENTES PARTICIPANTES, N = 575)

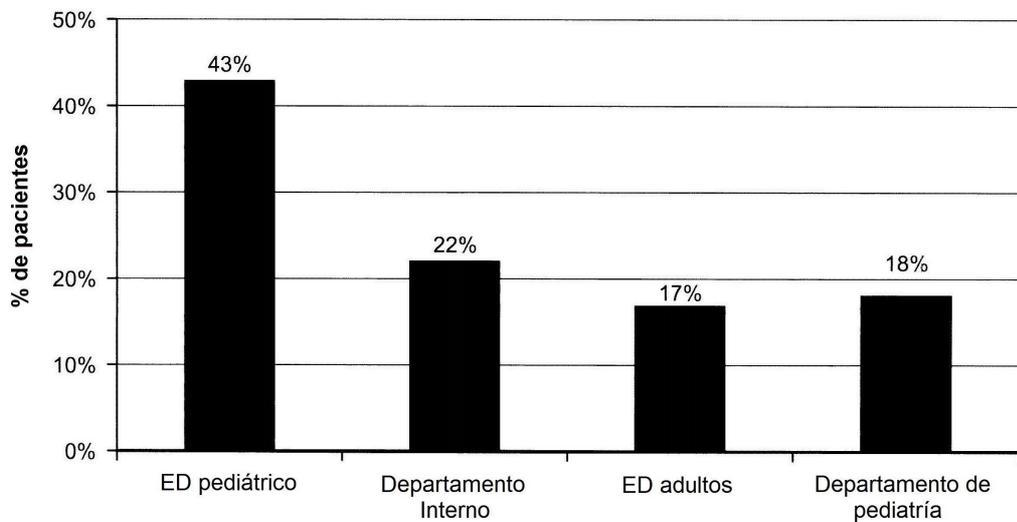


FIG. 12. CURVA DE CALIBRACIÓN DE TRAIL (A), MAC-2BP (B), Y SAA (C).

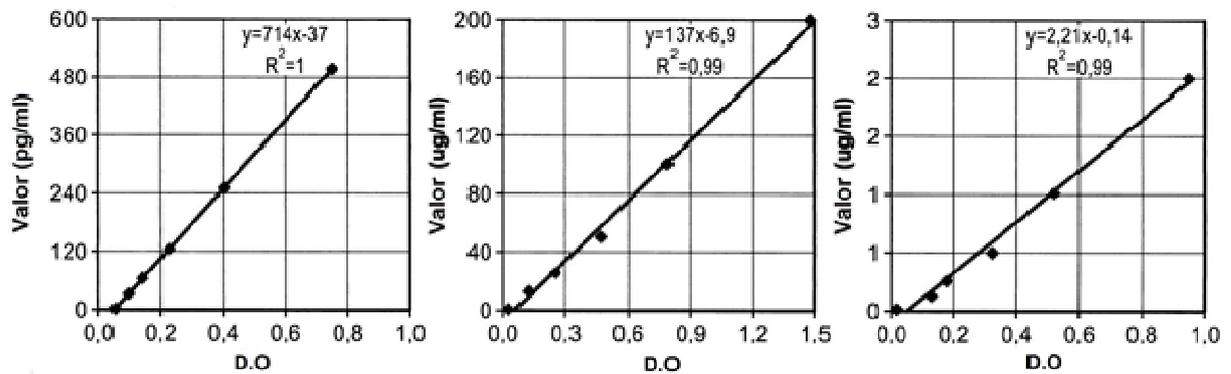


FIG. 13. VARIABILIDAD INTRA-ENSAYO PARA TRAIL (A), MAC-2BP (B), Y SAA (C).

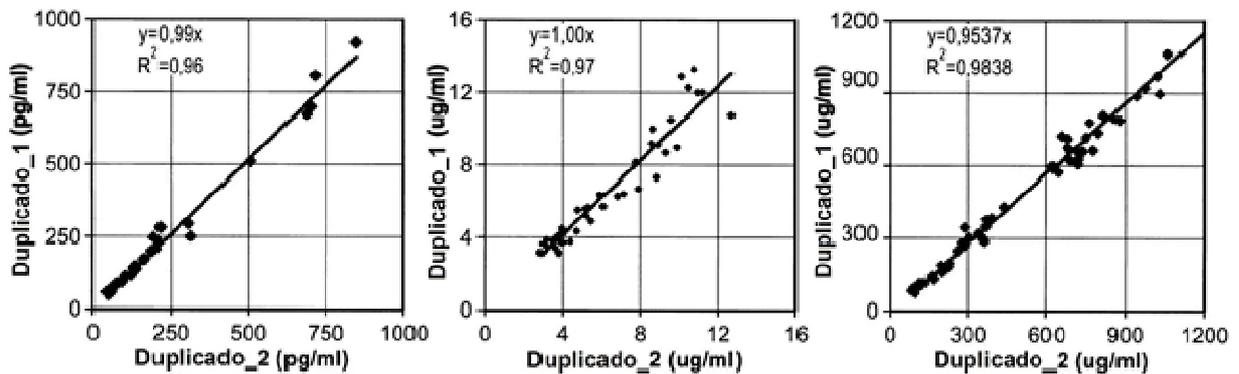


FIG. 14. VARIABILIDAD INTRA-ENSAYO PARA TRAIL (A), MAC-2BP (B), Y SAA (C).

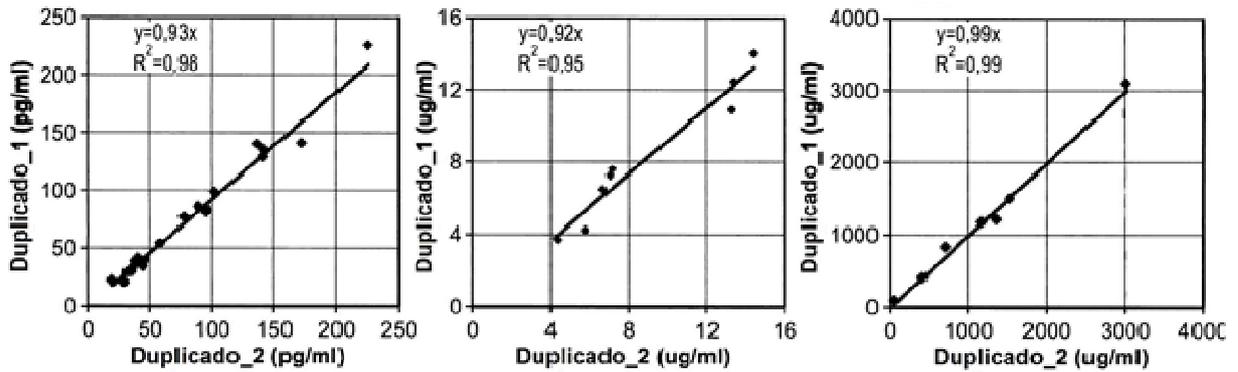


FIG. 15. MEDICIONES DE CONCENTRACIONES EN PLASMA FRENTE A SUERO DE TRAIL (A), MAC-2-BP (B), Y SAA (C).

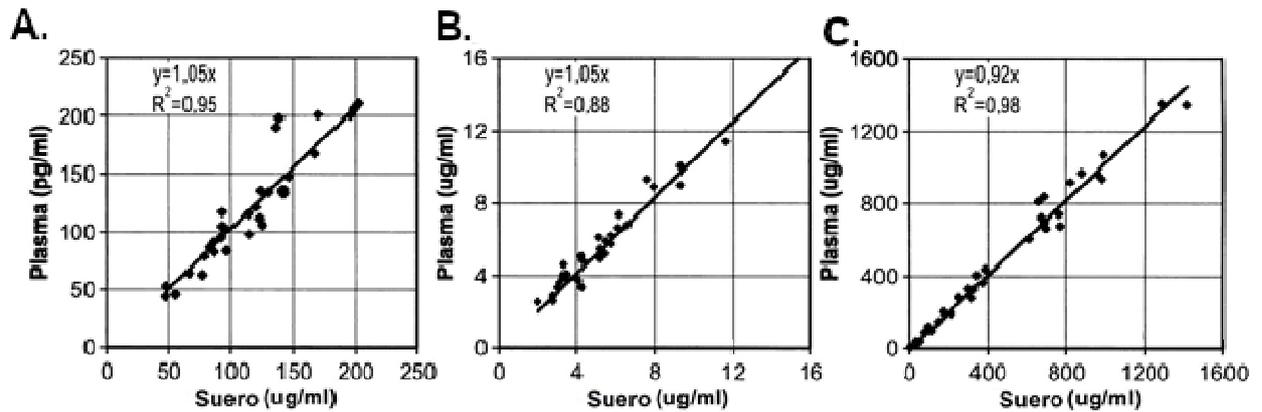


FIG. 16. TASAS DE DETERIORO DE ANALITOS A 25°C PARA TRAIL (A), MAC-2-BP (B), Y SAA (C).

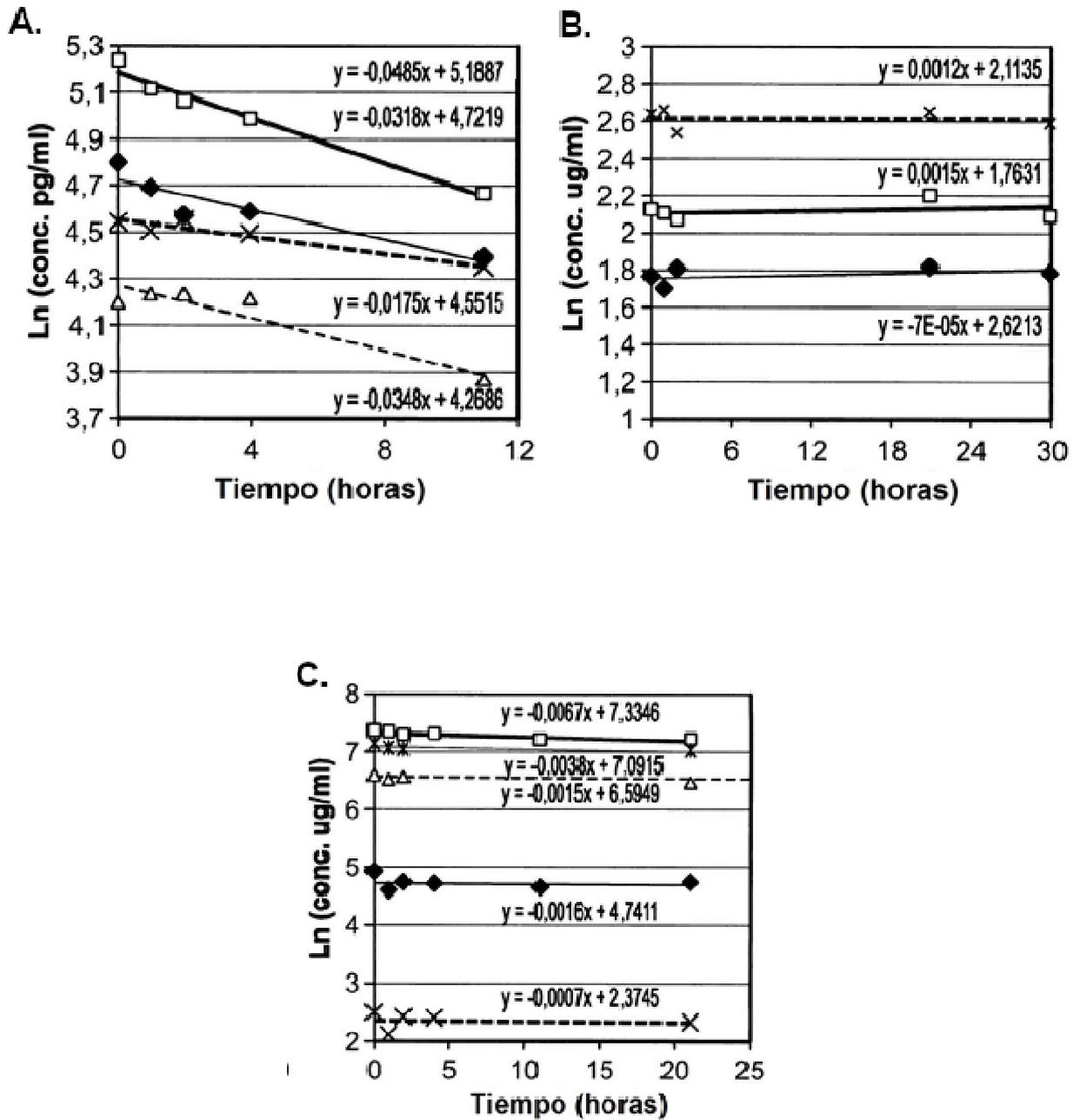


FIG. 17 CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE TRAIL MEDIDOS USANDO ELISA Y LUMINEX.

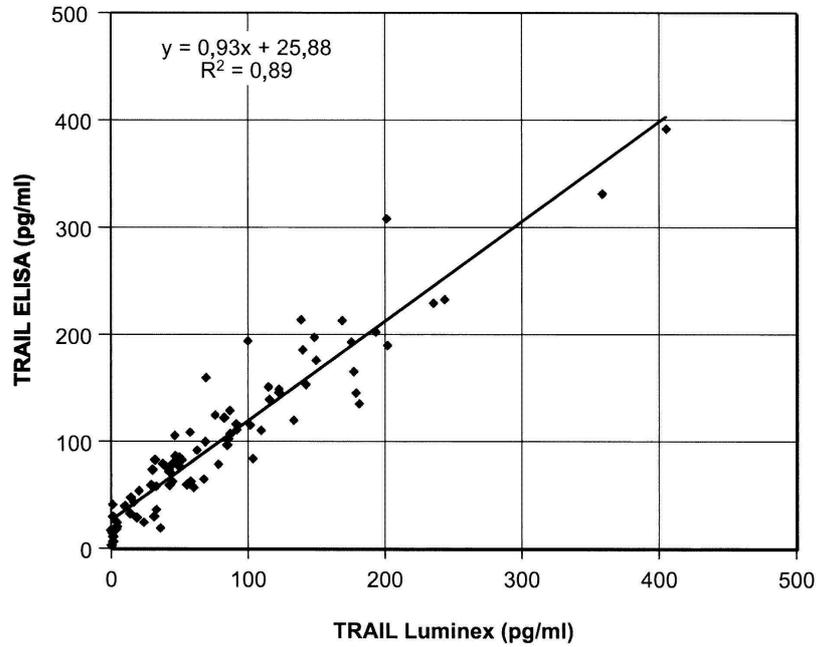
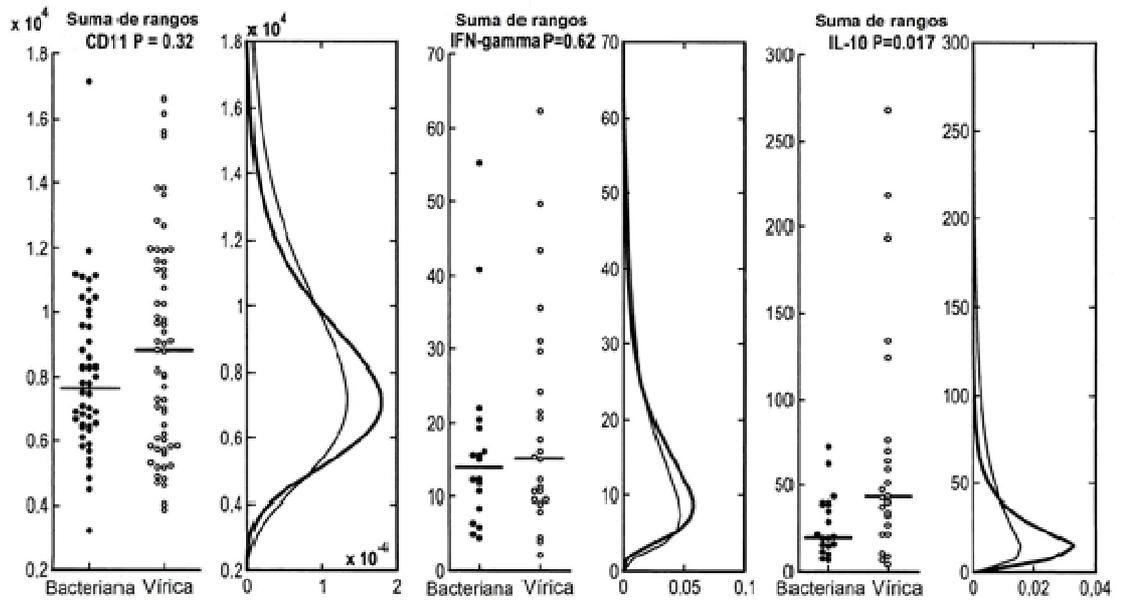
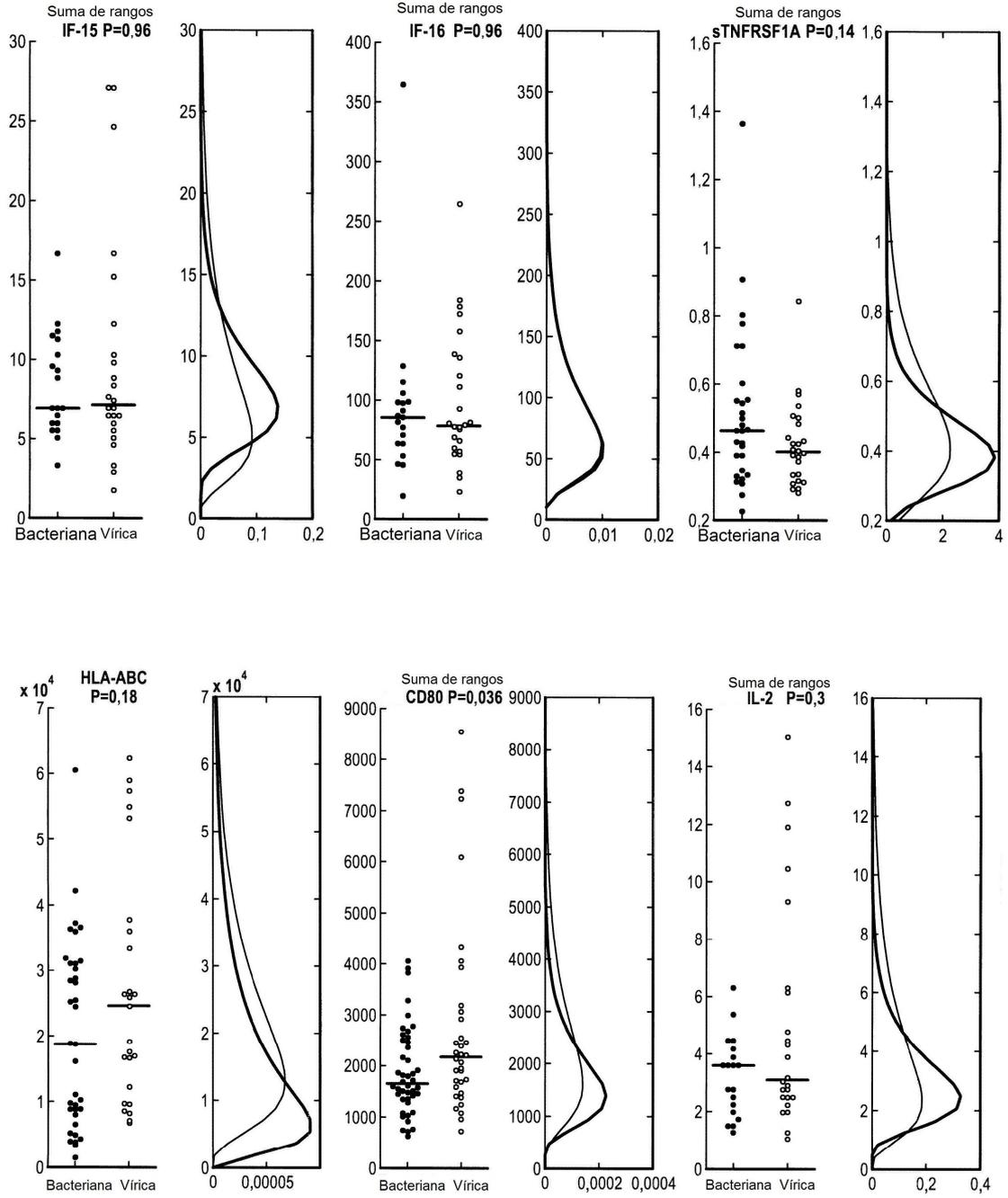
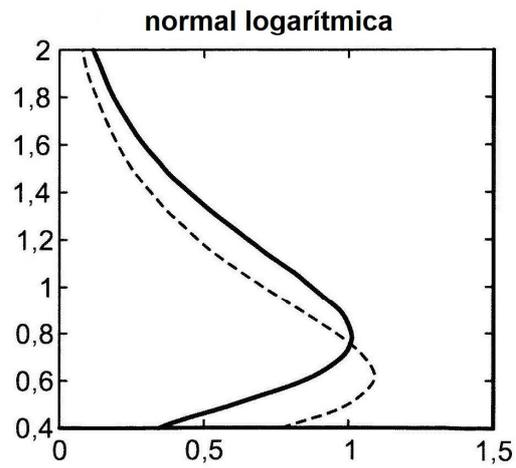
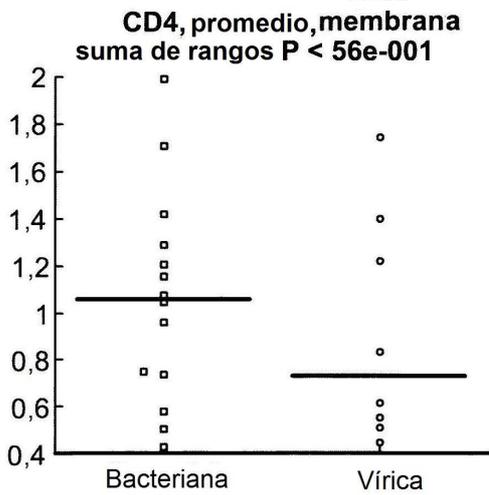
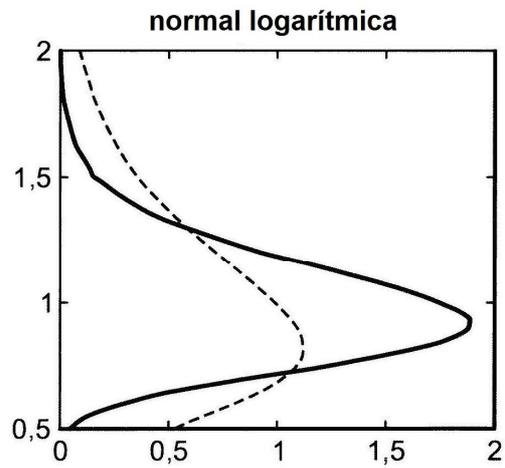
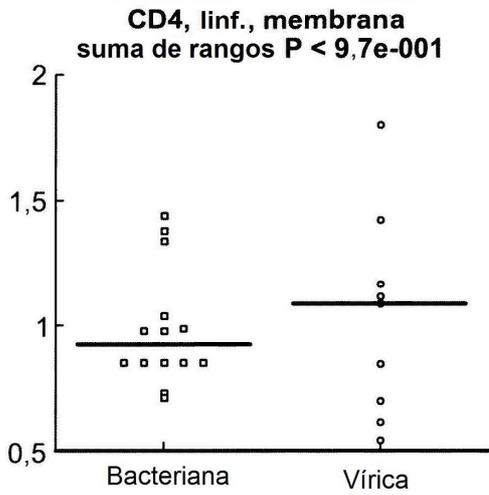
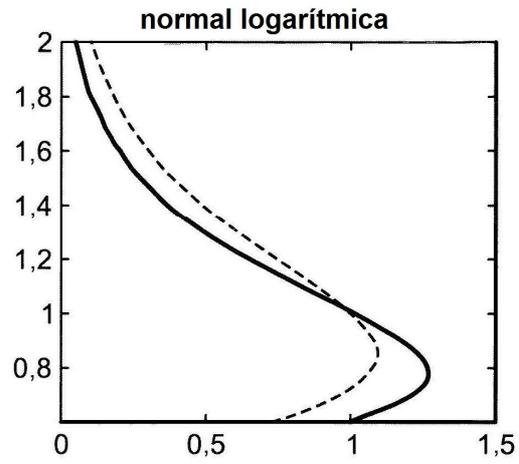
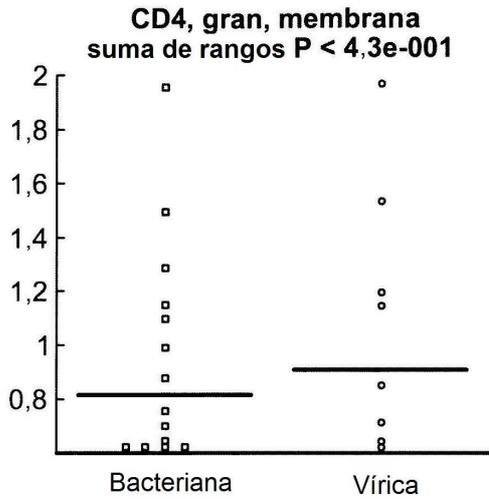
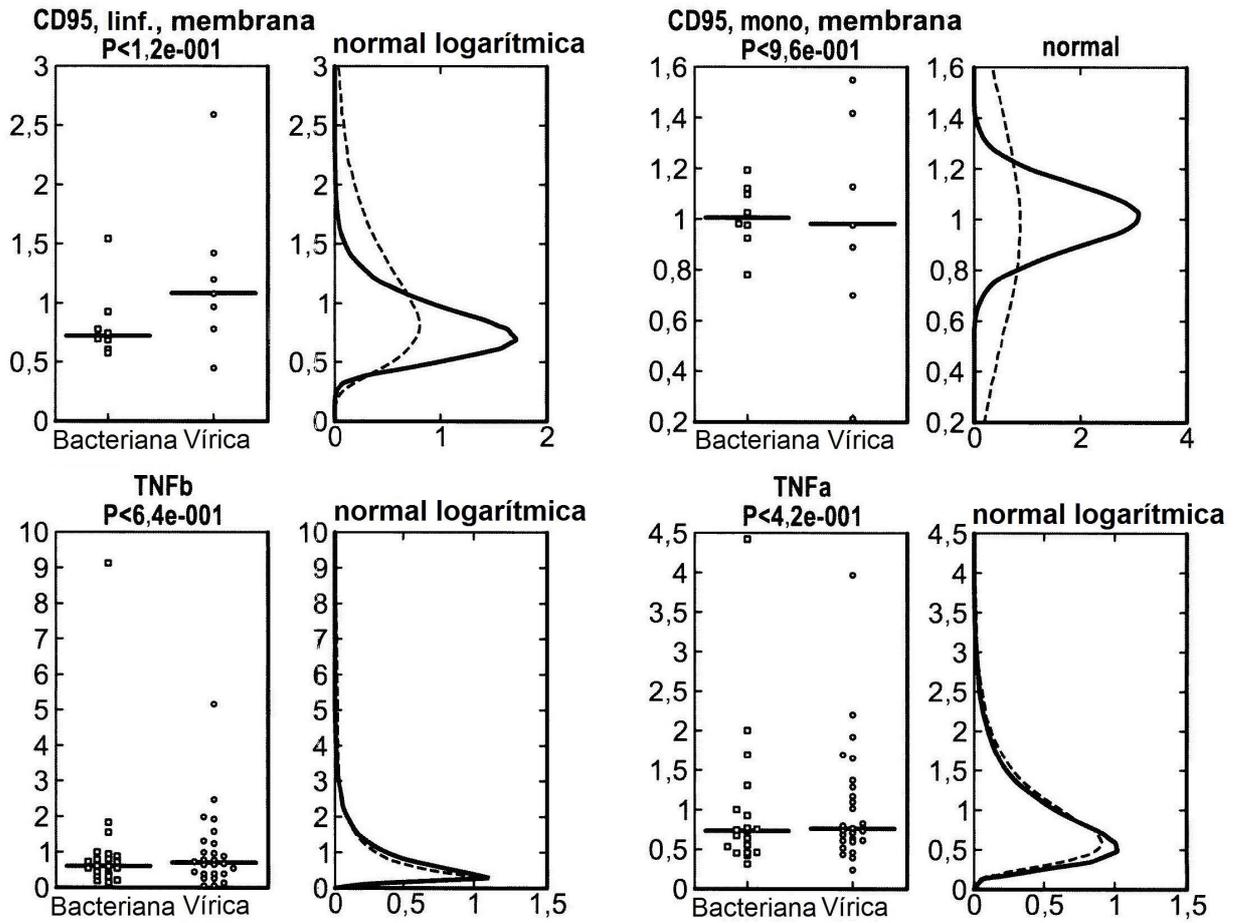


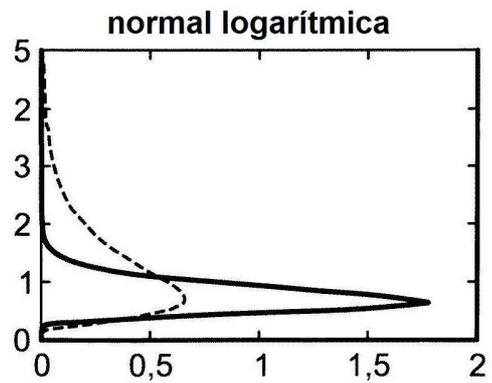
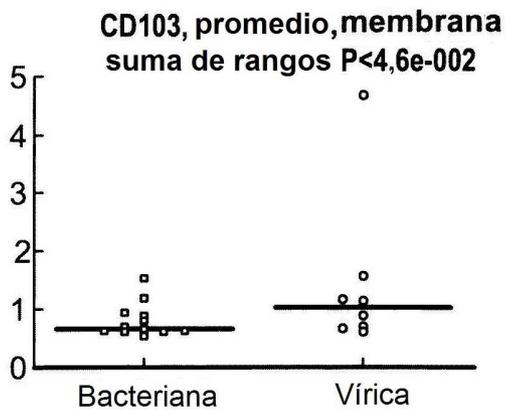
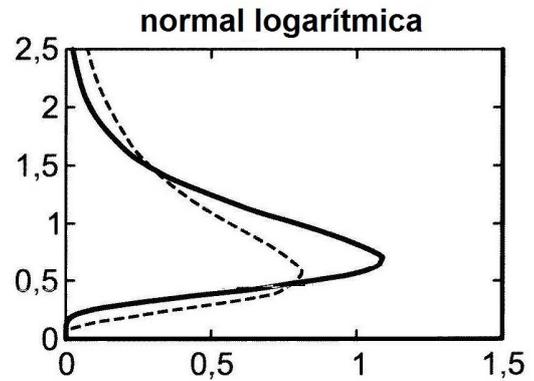
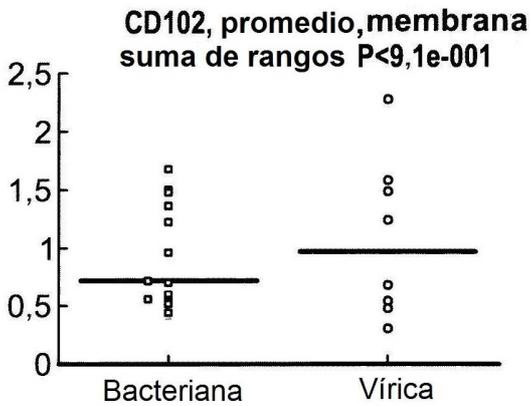
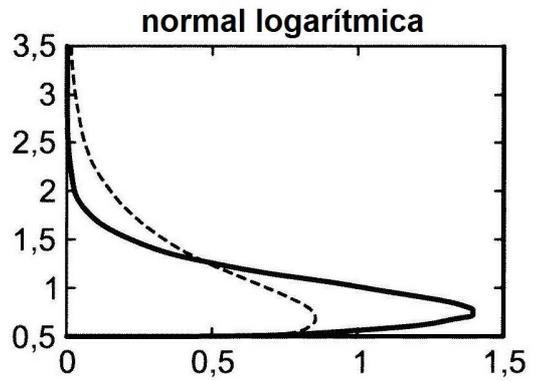
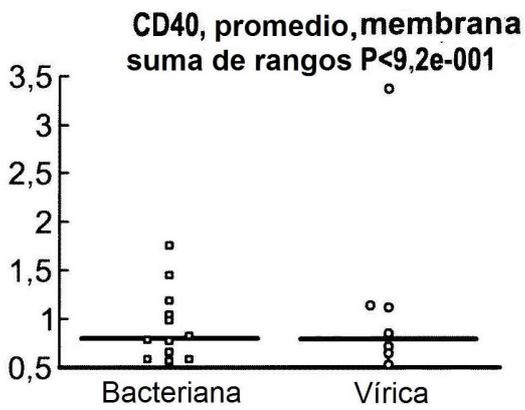
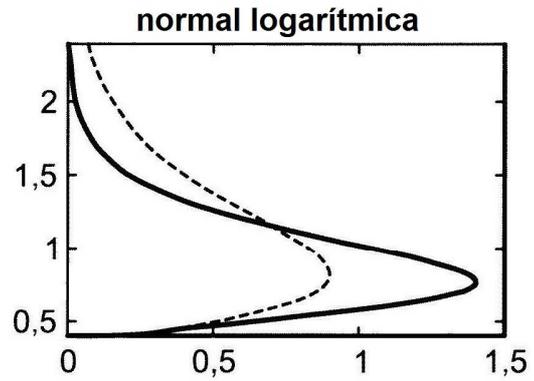
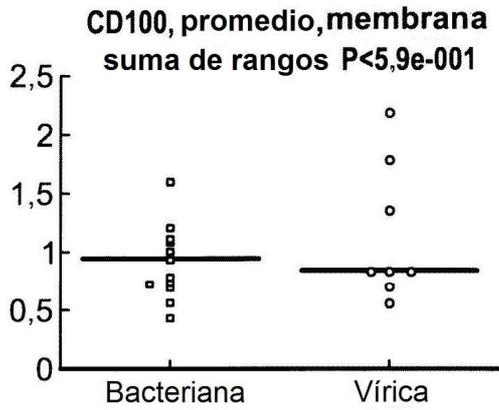
FIG. 18 LOS POLIPÉPTIDOS CON FUNCIÓN INMUNOLÓGICA NO NECESARIAMENTE EXHIBEN UNA RESPUESTA DIFERENCIAL

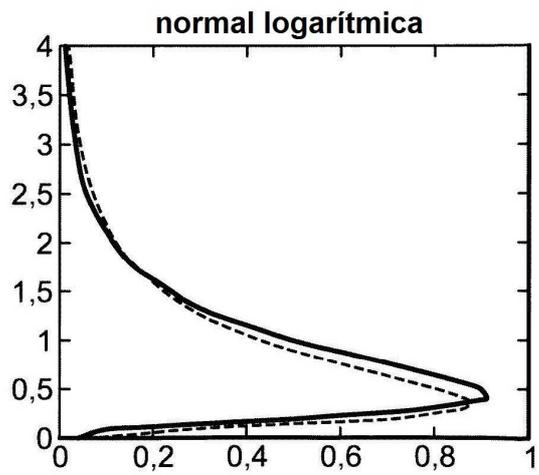
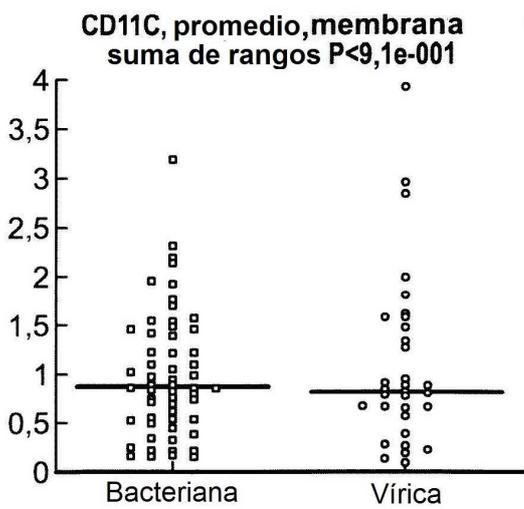
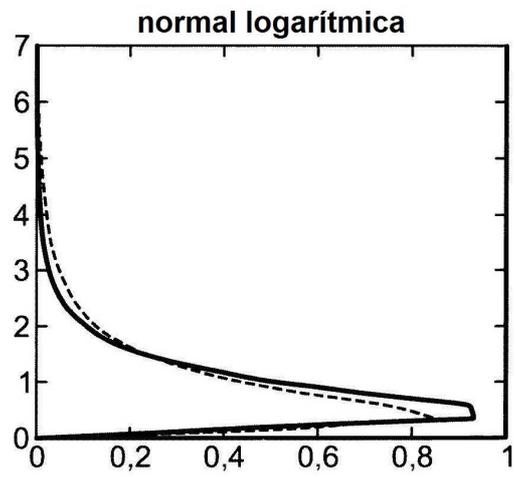
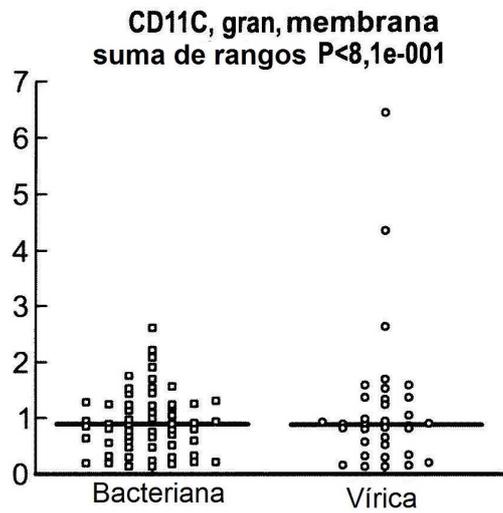
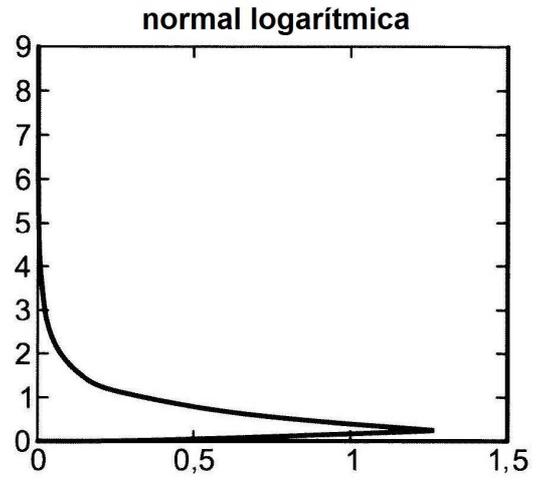
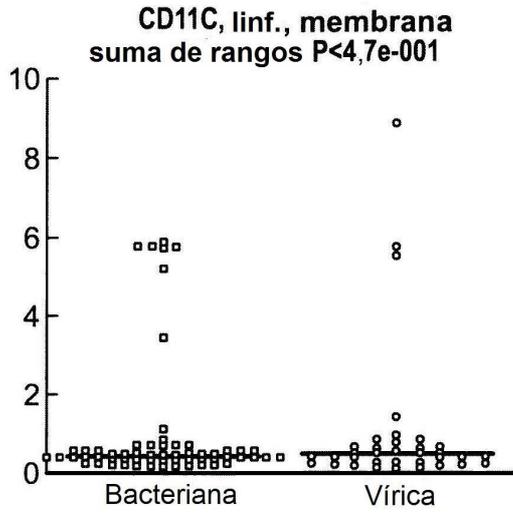












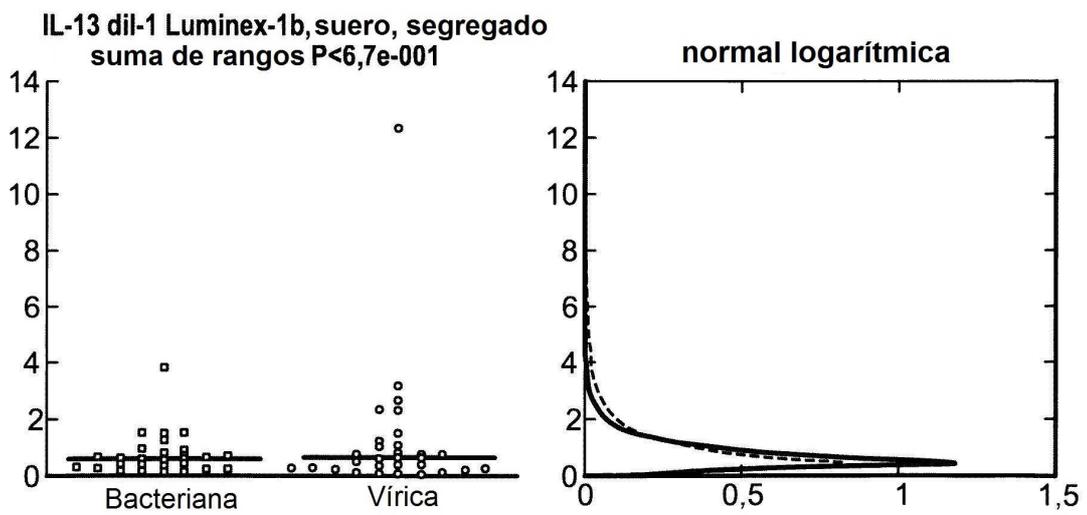
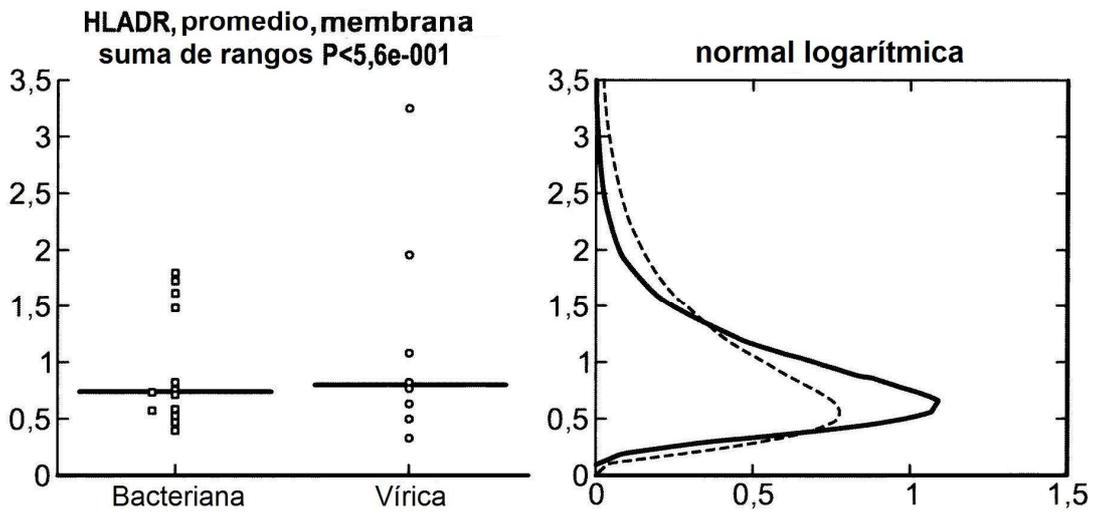
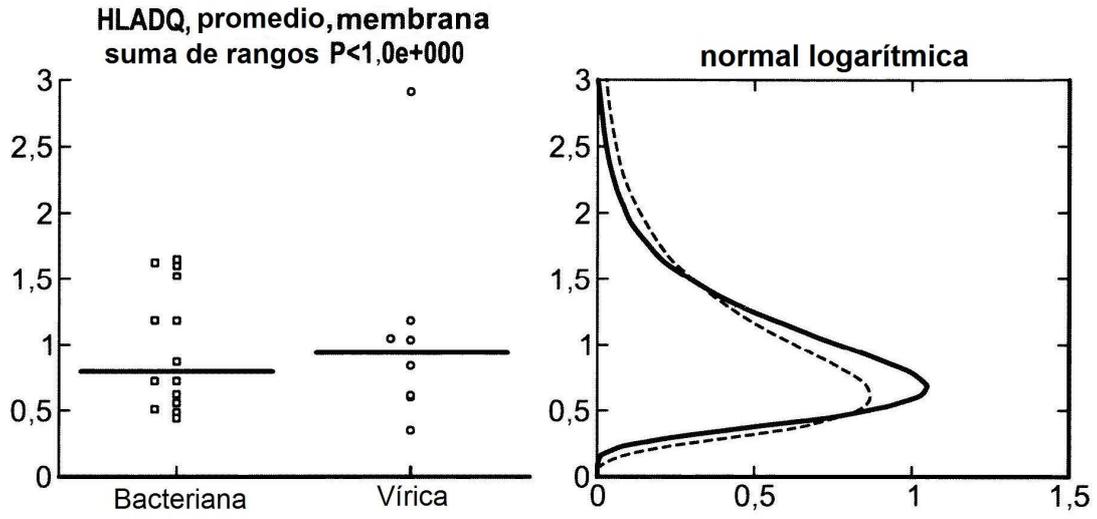


FIG. 19

LOS POLIPÉPTIDOS EXPRESADOS EN FORMA DIFERENCIAL IN VITRO NO NECESARIAMENTE DEMUESTRAN EXPRESIÓN DIFERENCIAL IN VIVO

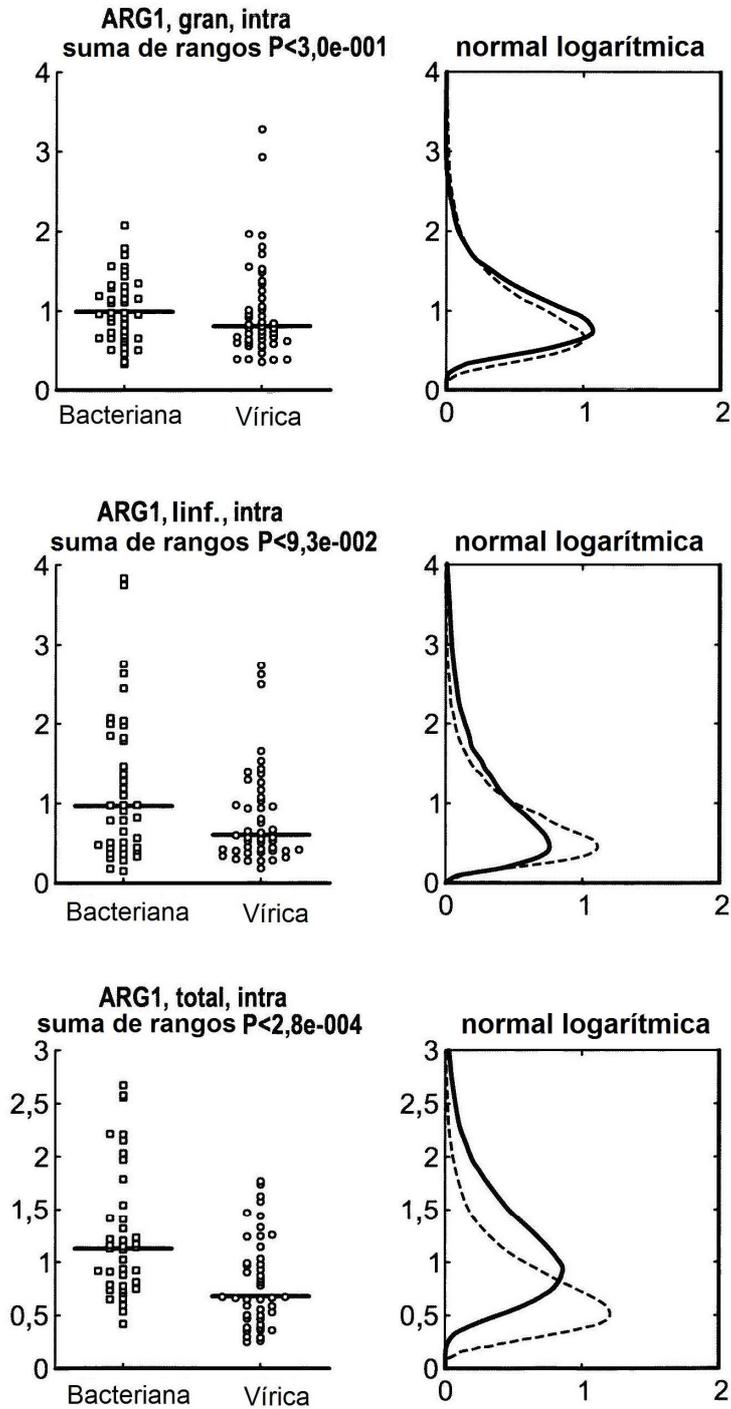
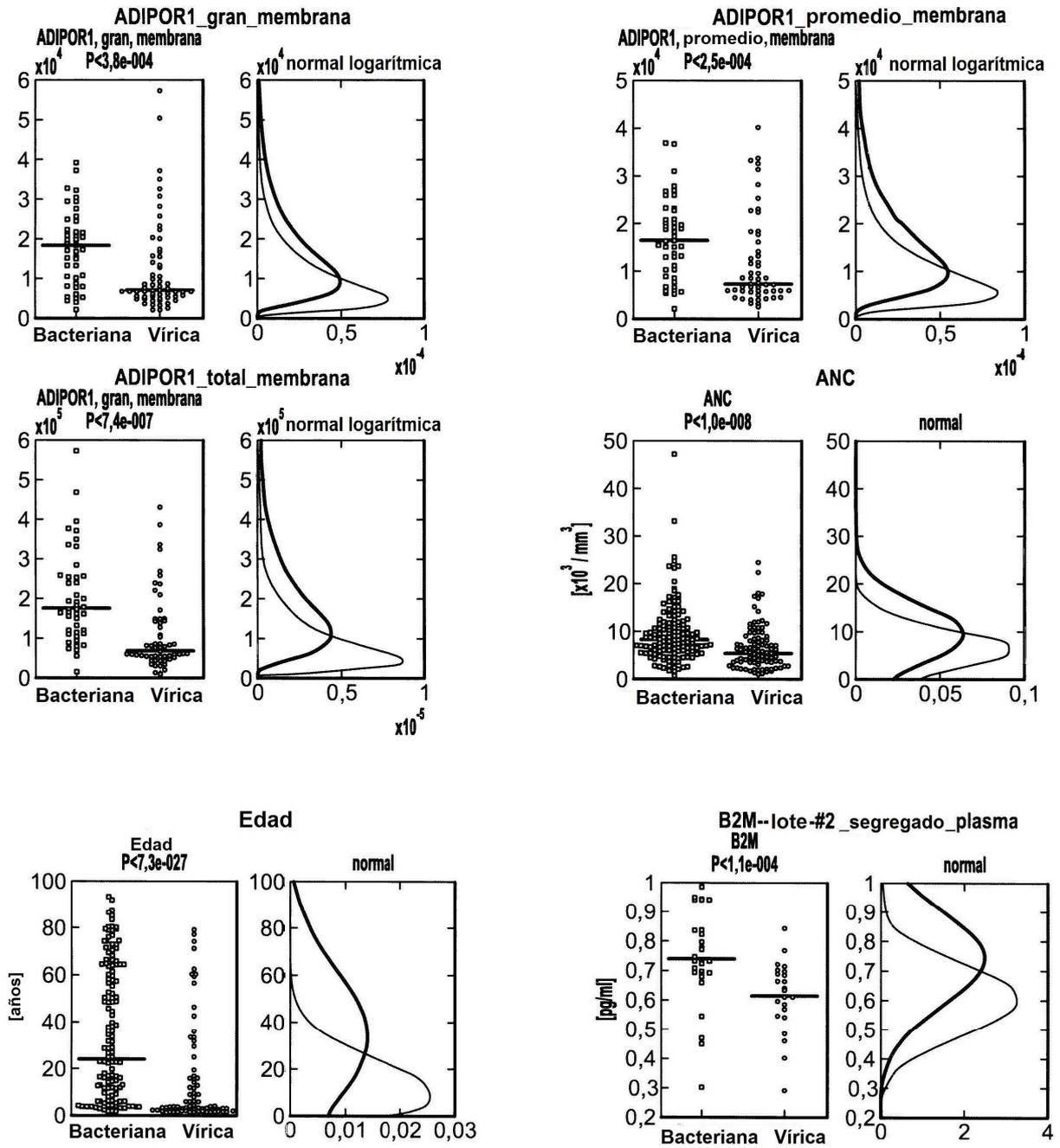
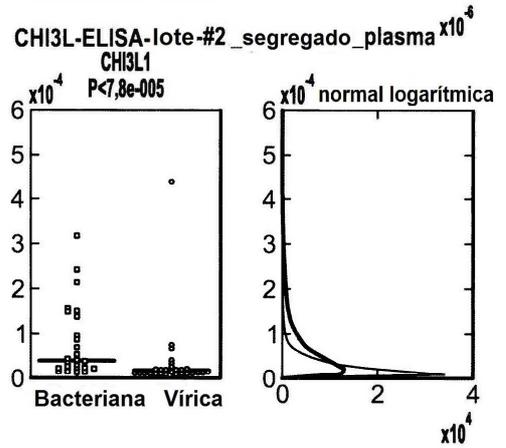
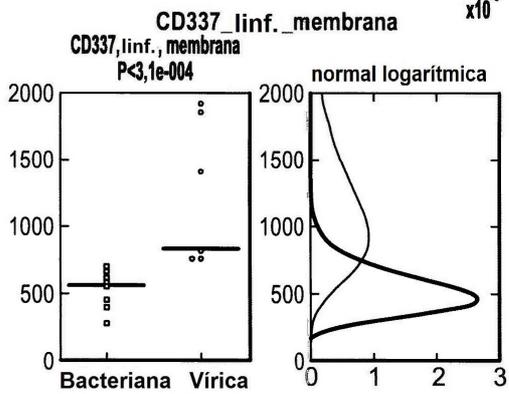
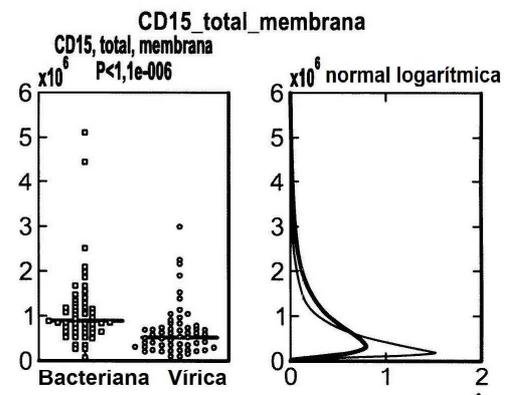
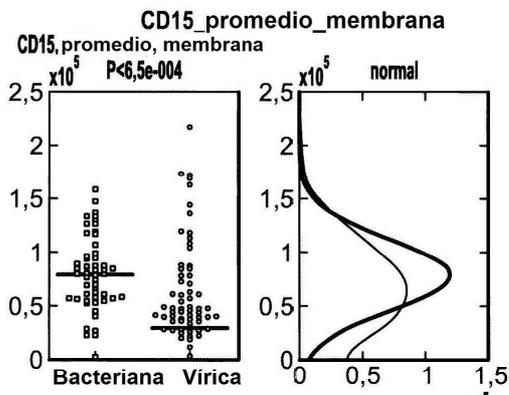
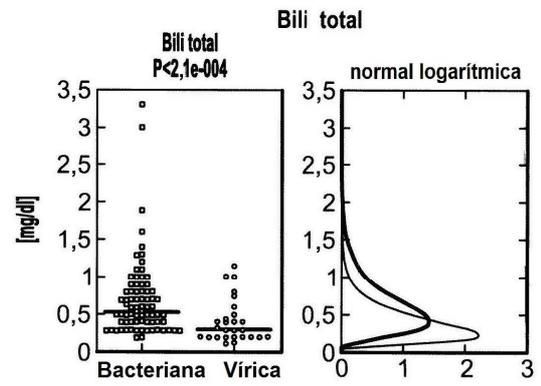
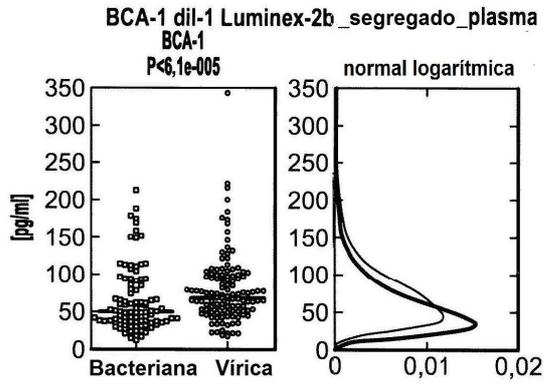
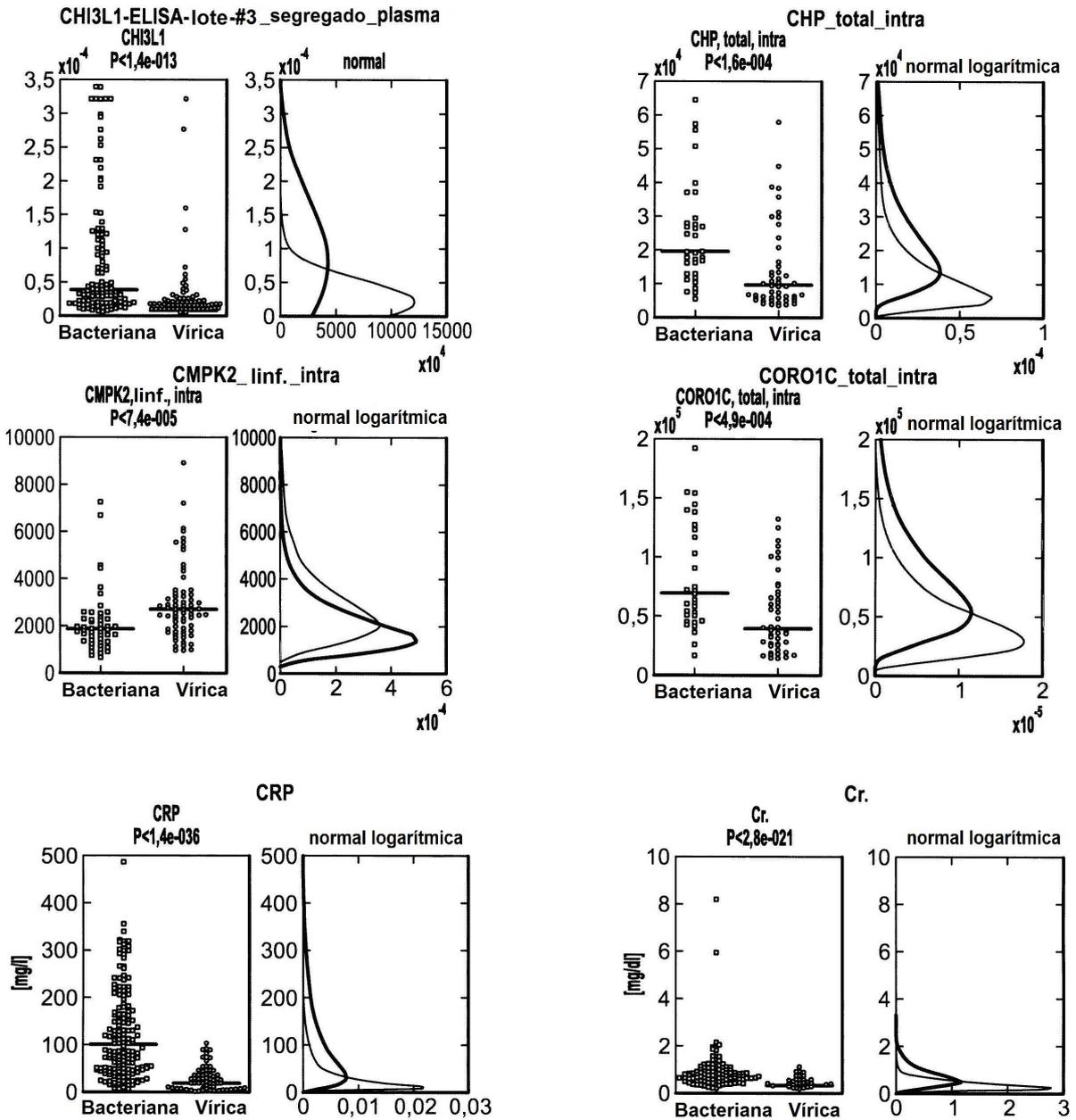
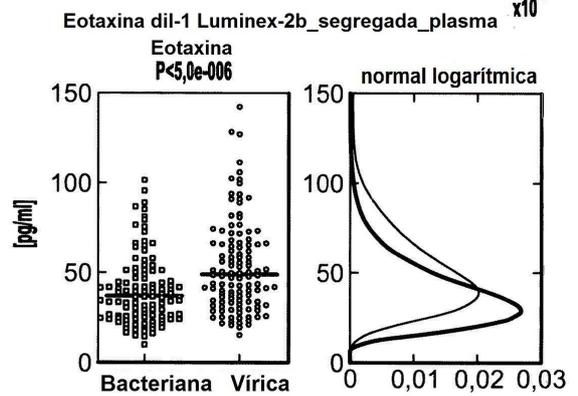
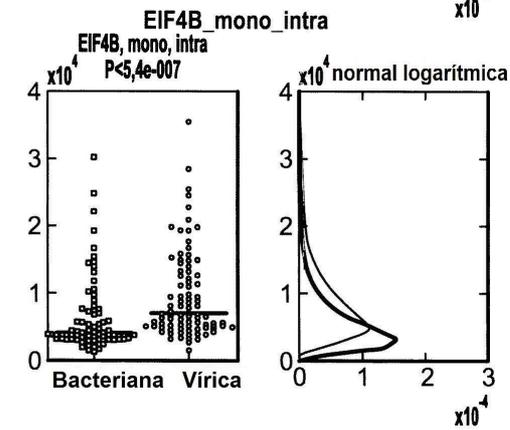
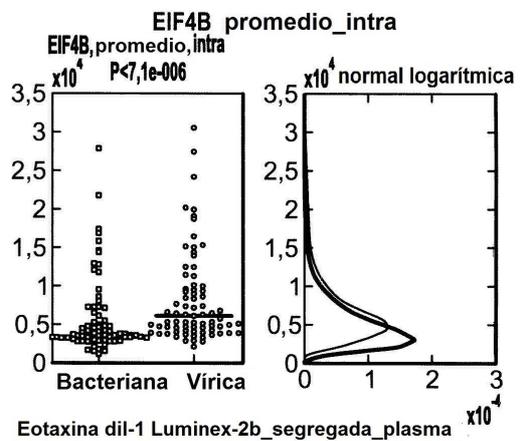
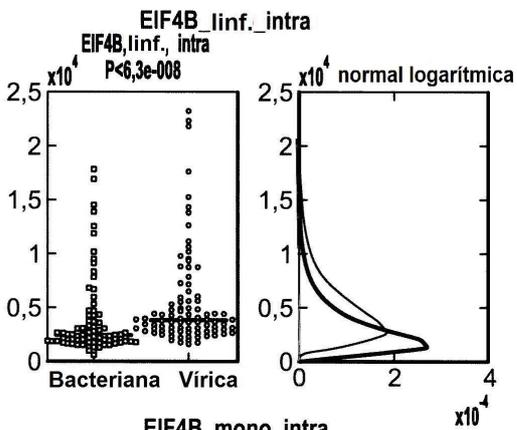
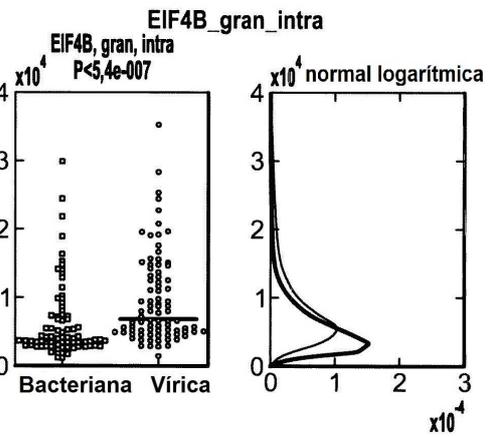
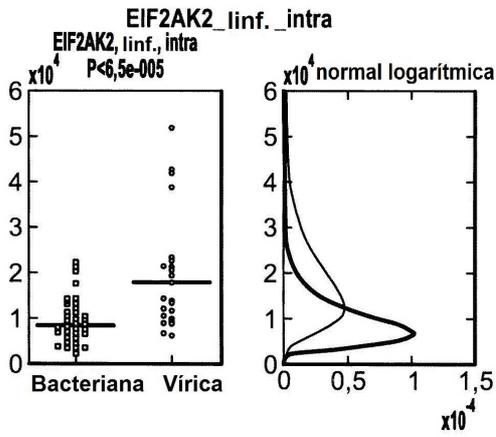


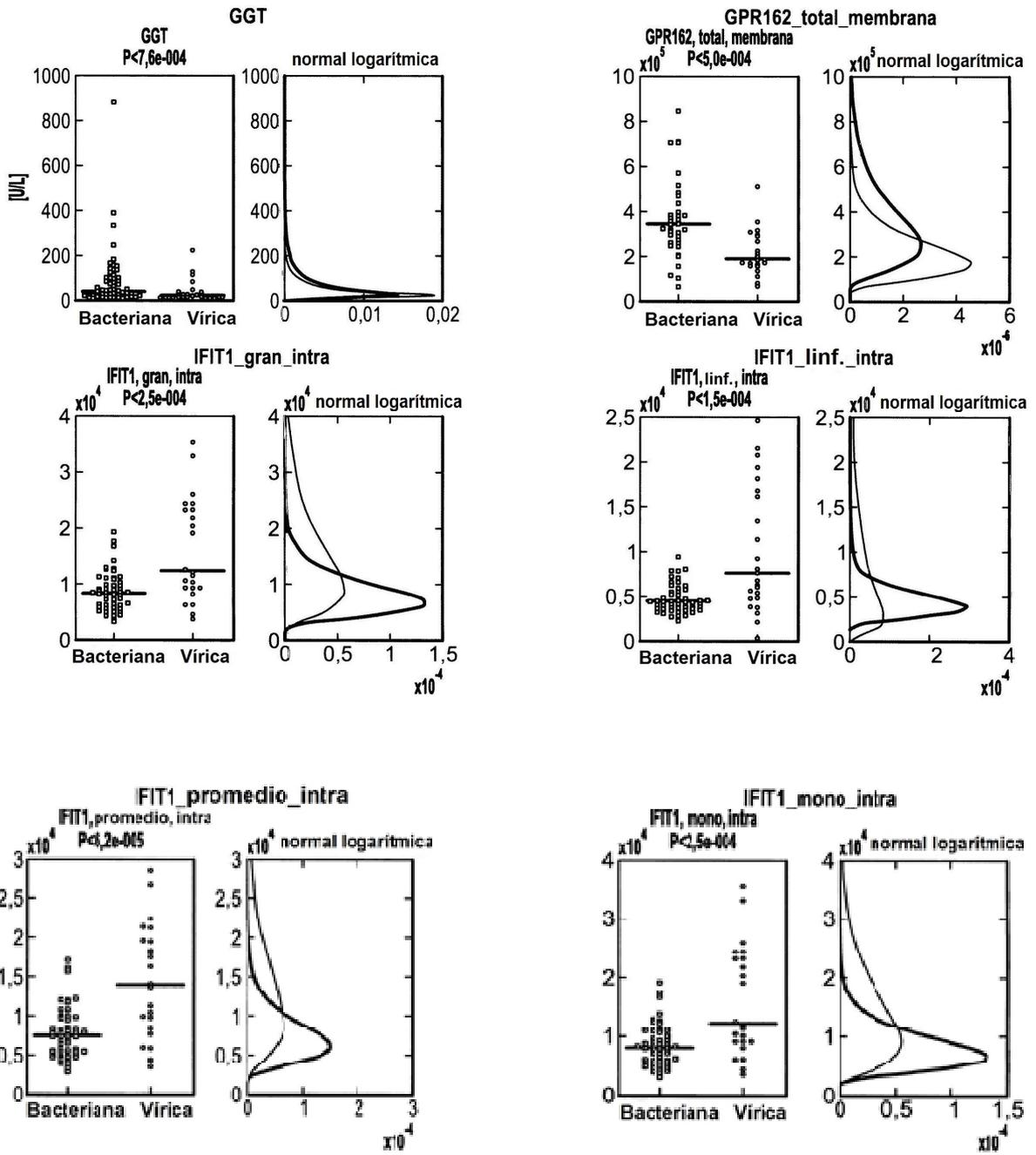
FIG. 20 POLIPÉPTIDOS INDIVIDUALES BACTERIANOS FRENTE A VÍRICOS

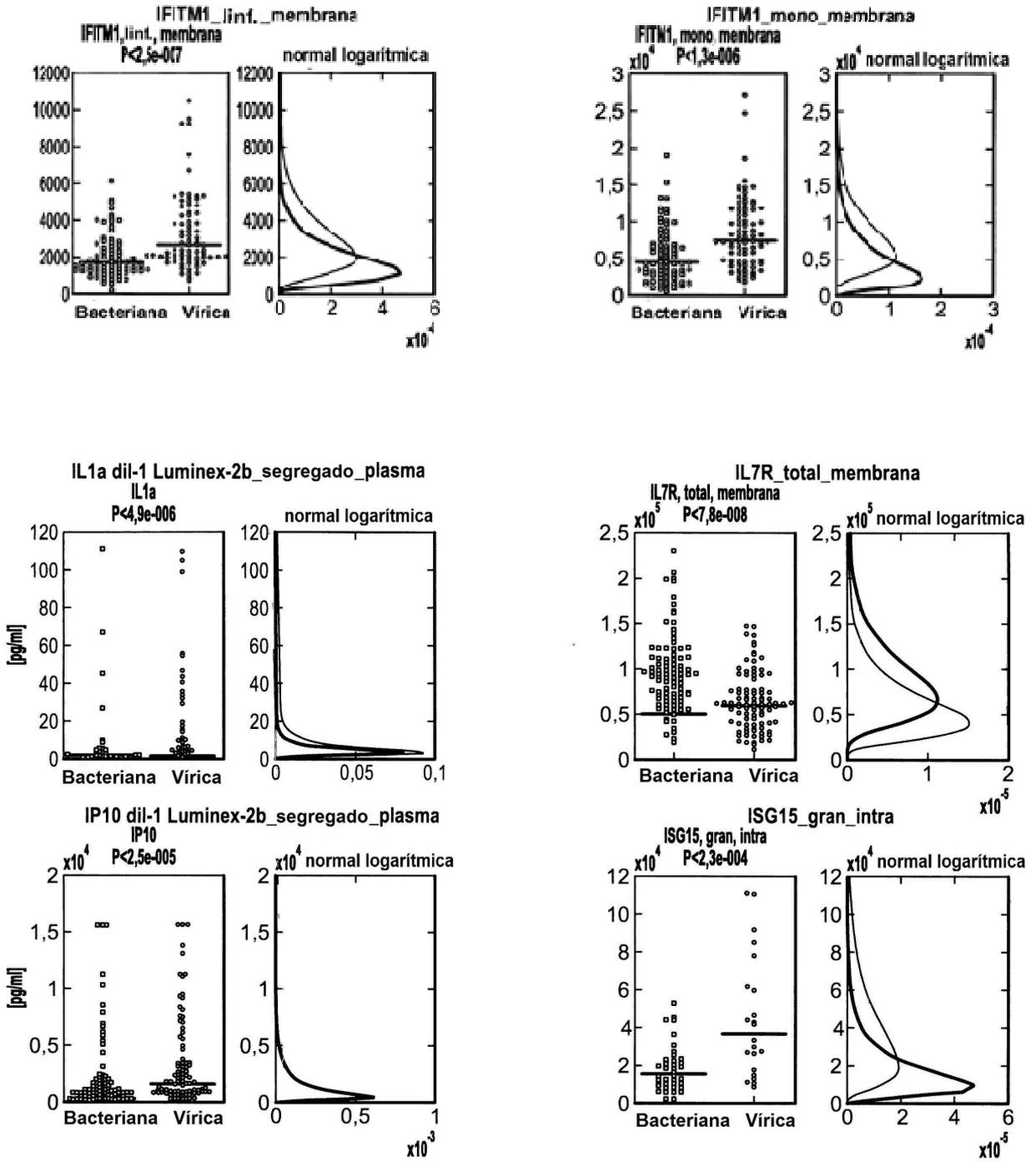


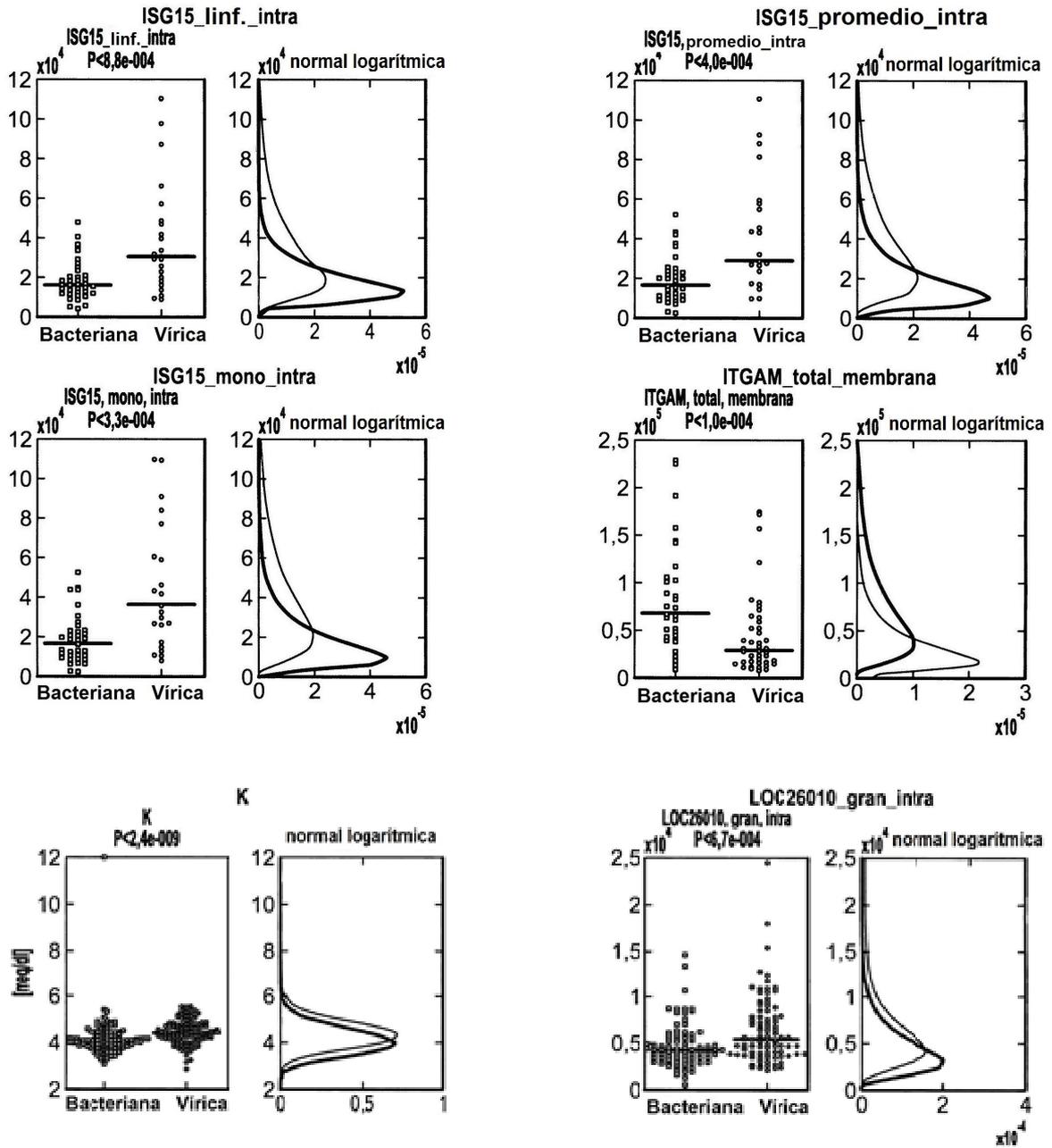


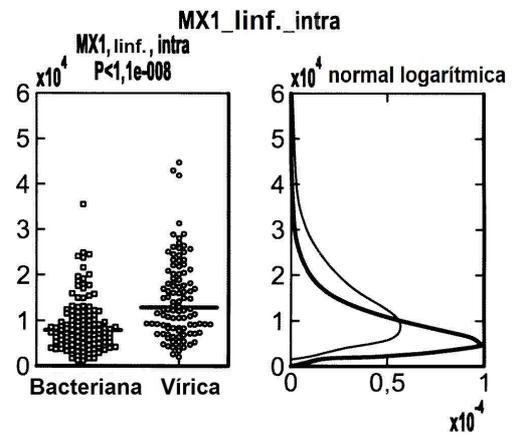
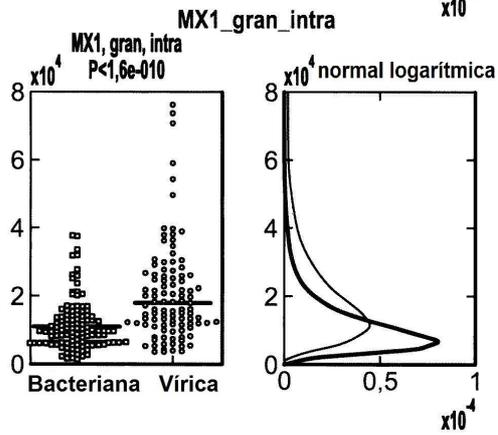
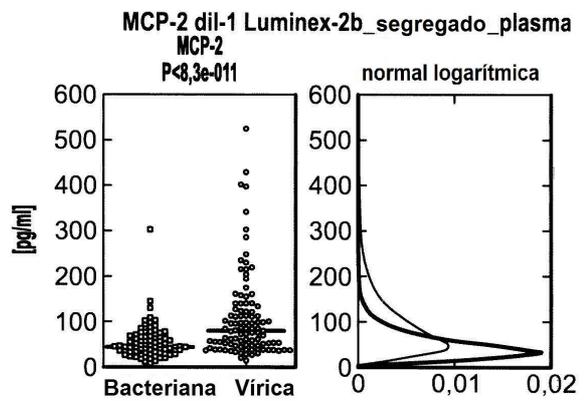
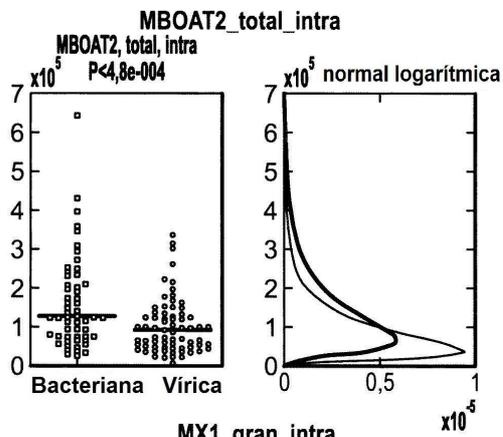
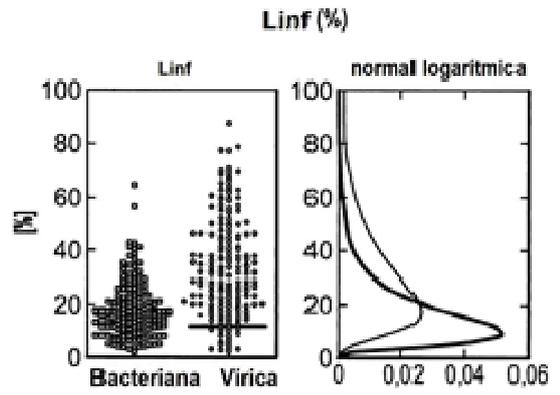
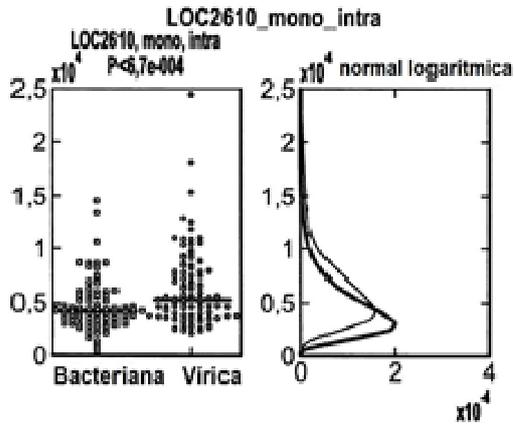


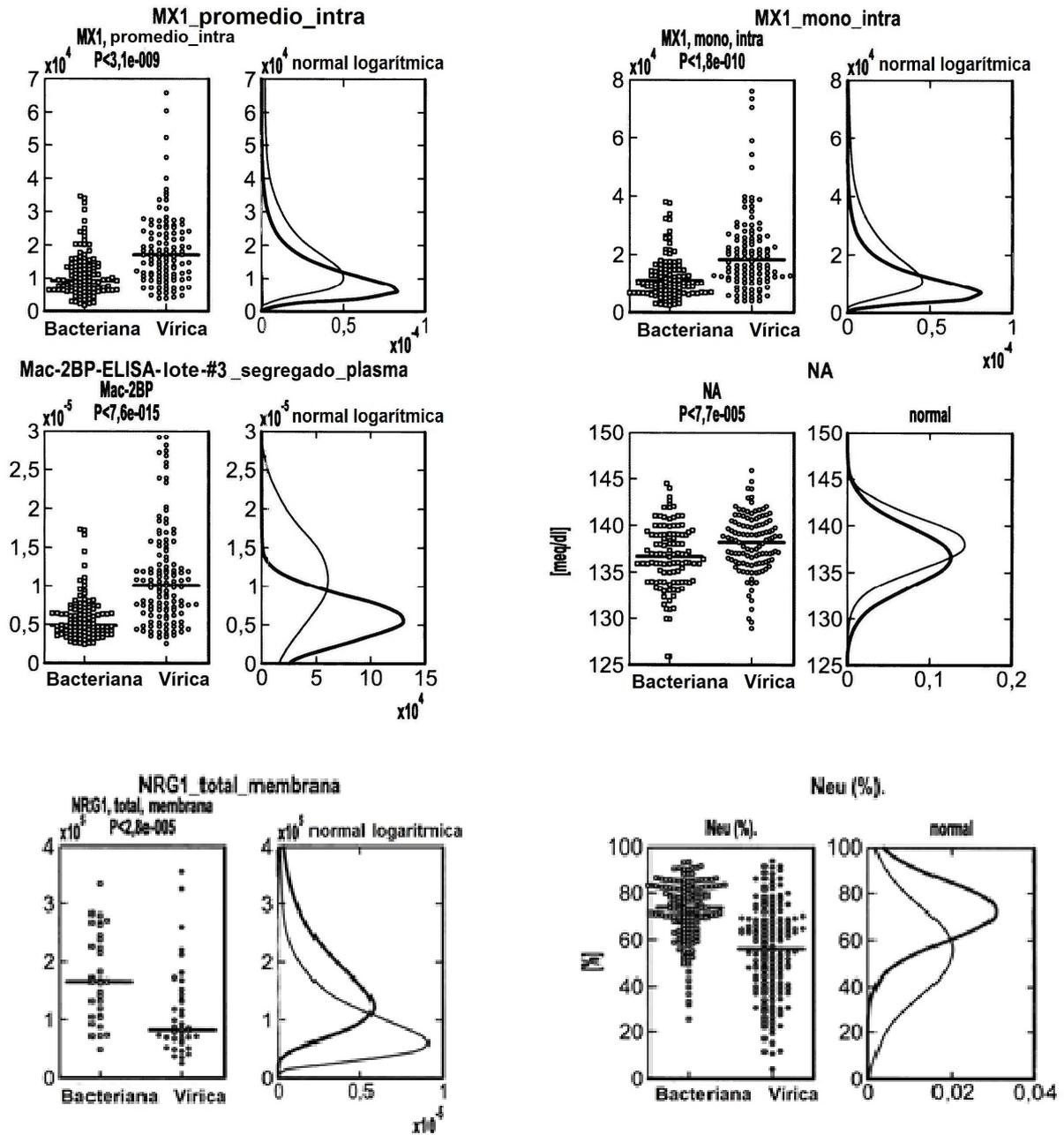


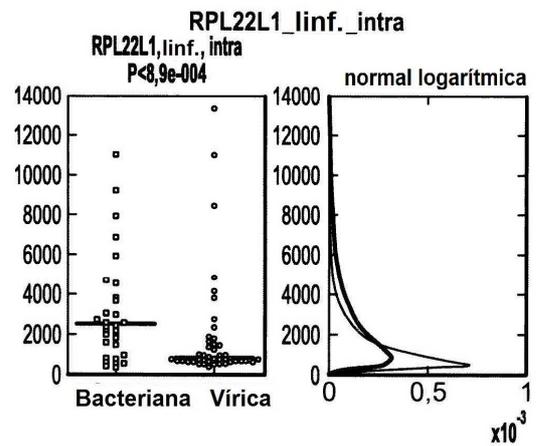
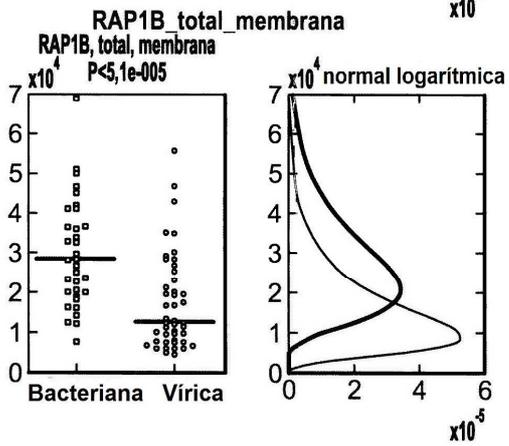
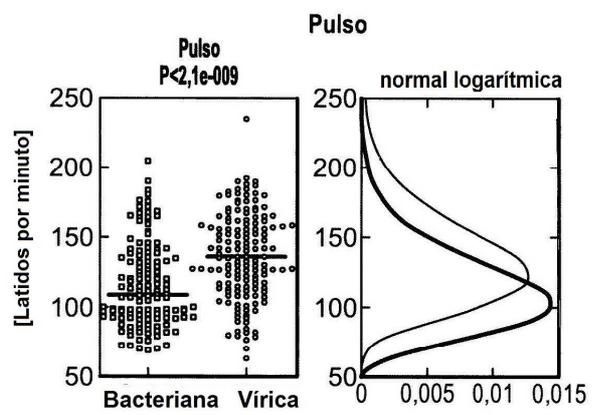
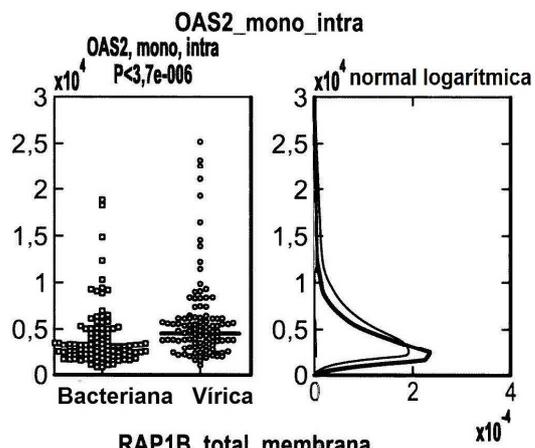
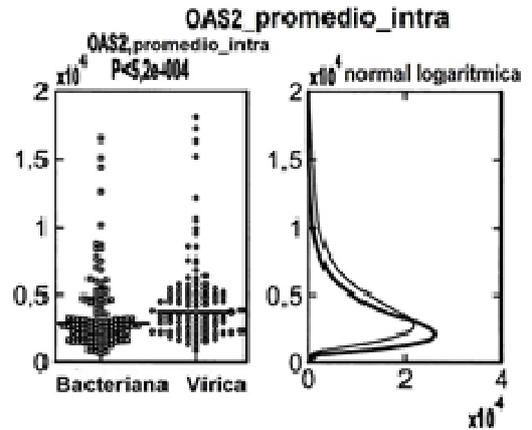
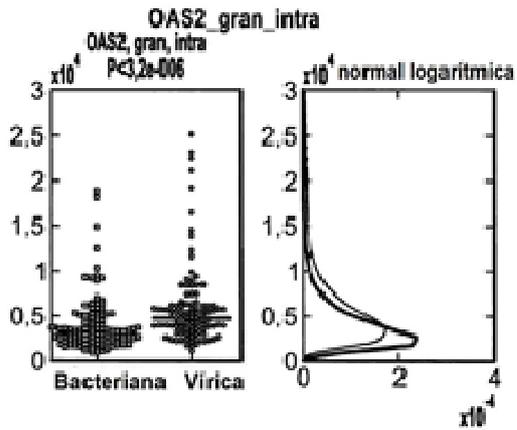


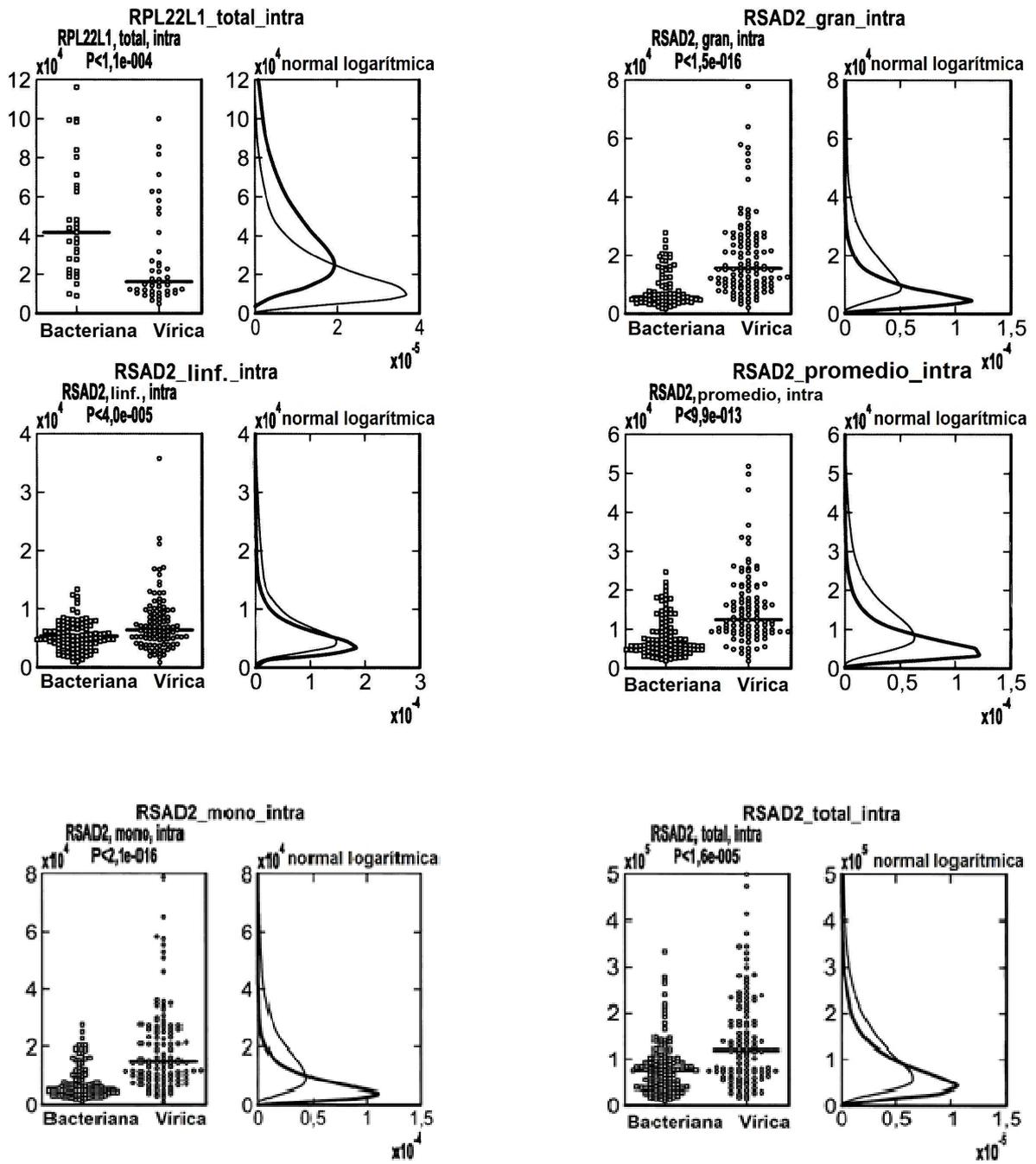


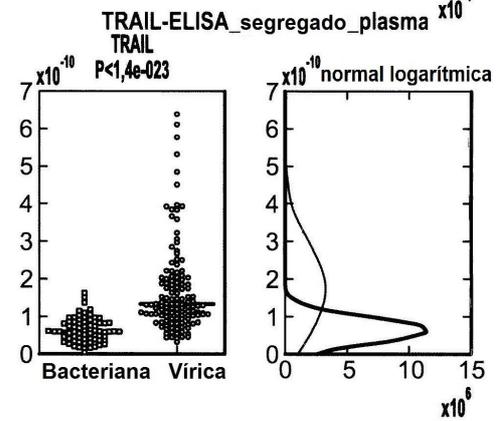
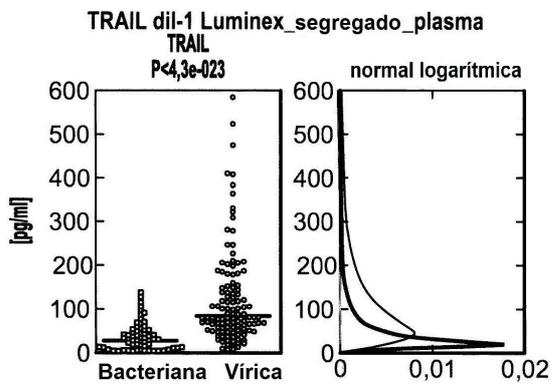
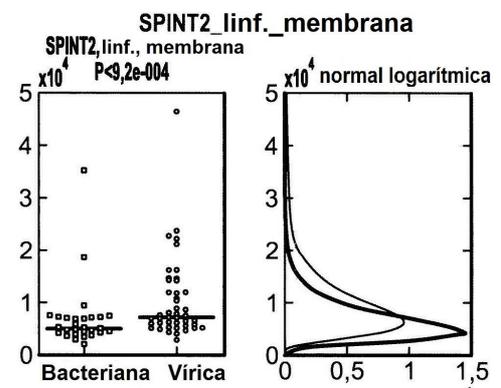
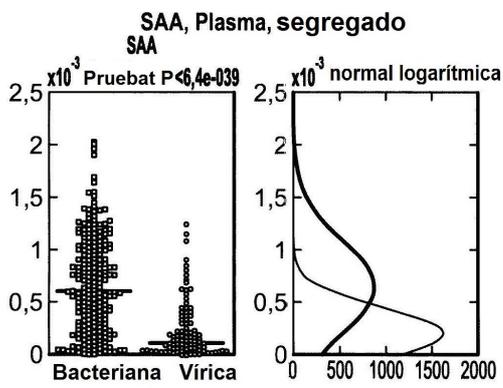
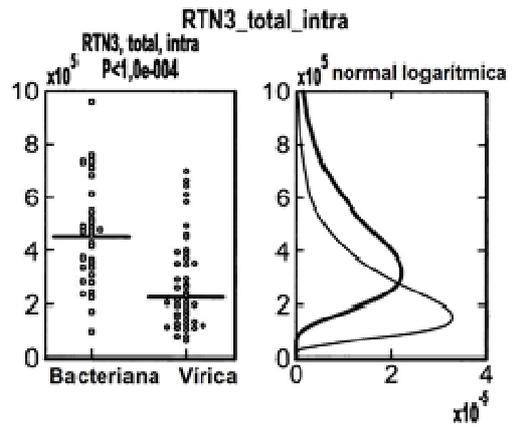
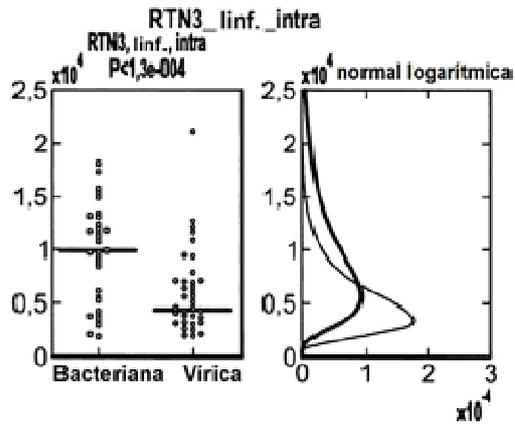












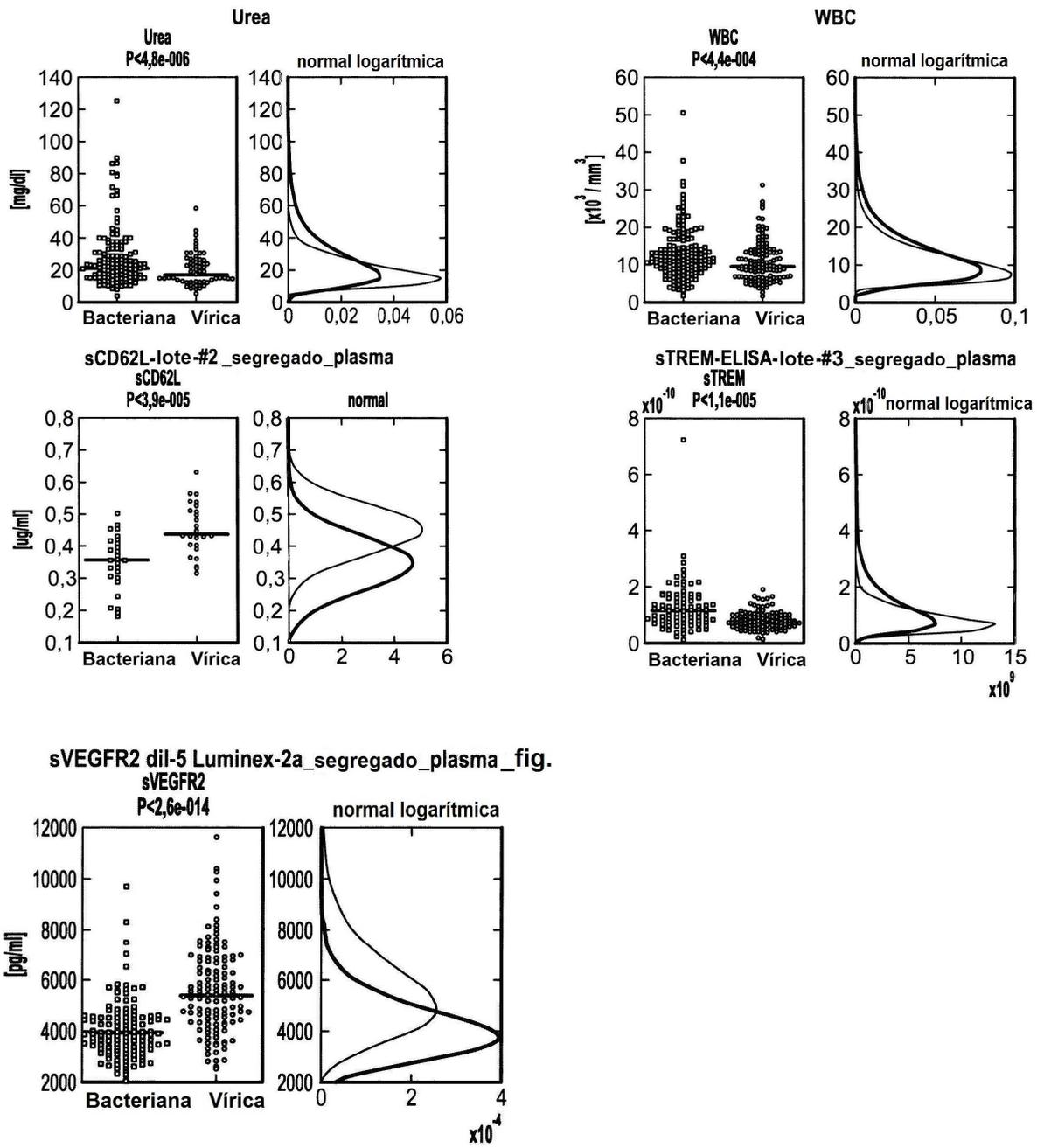
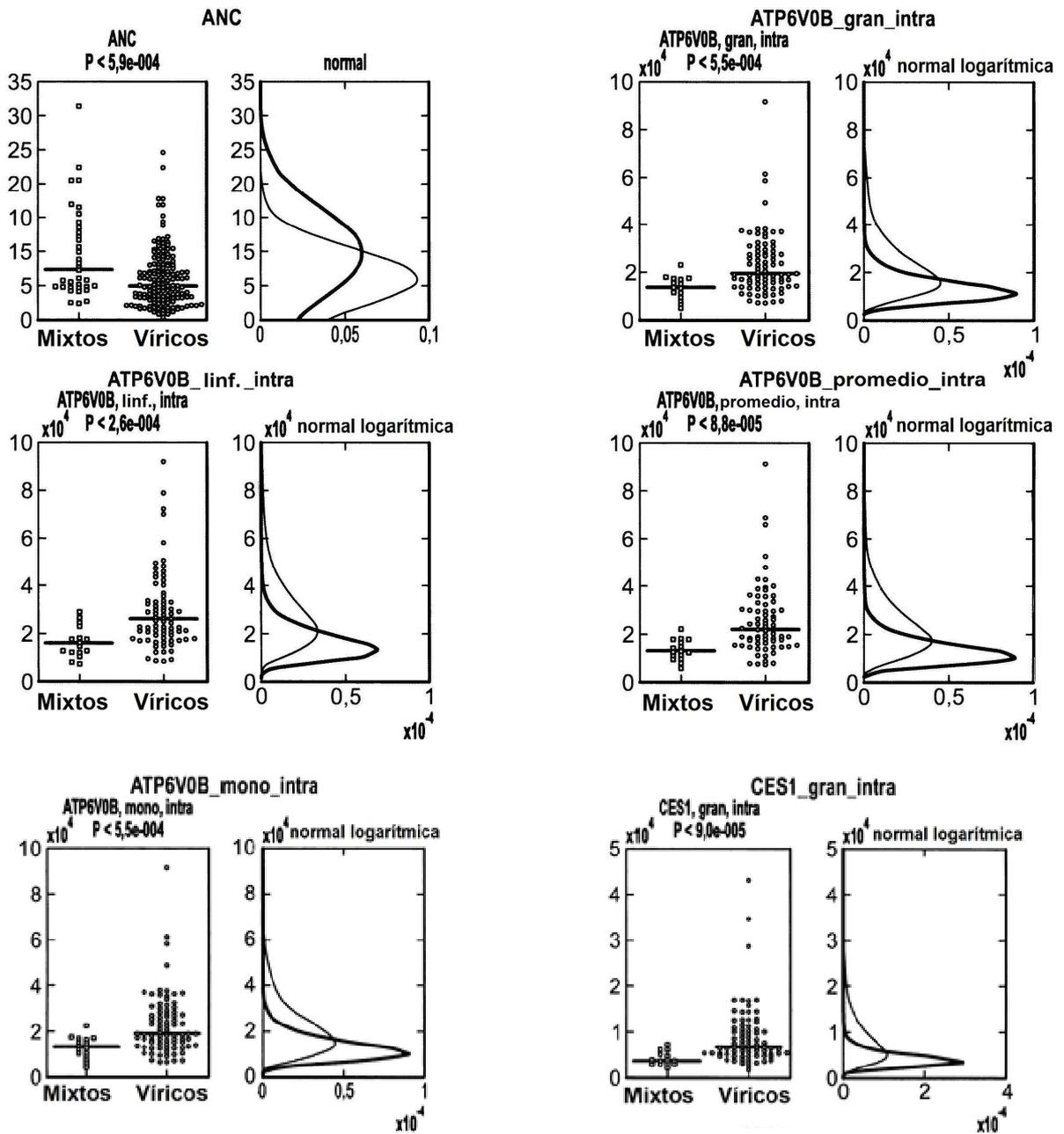
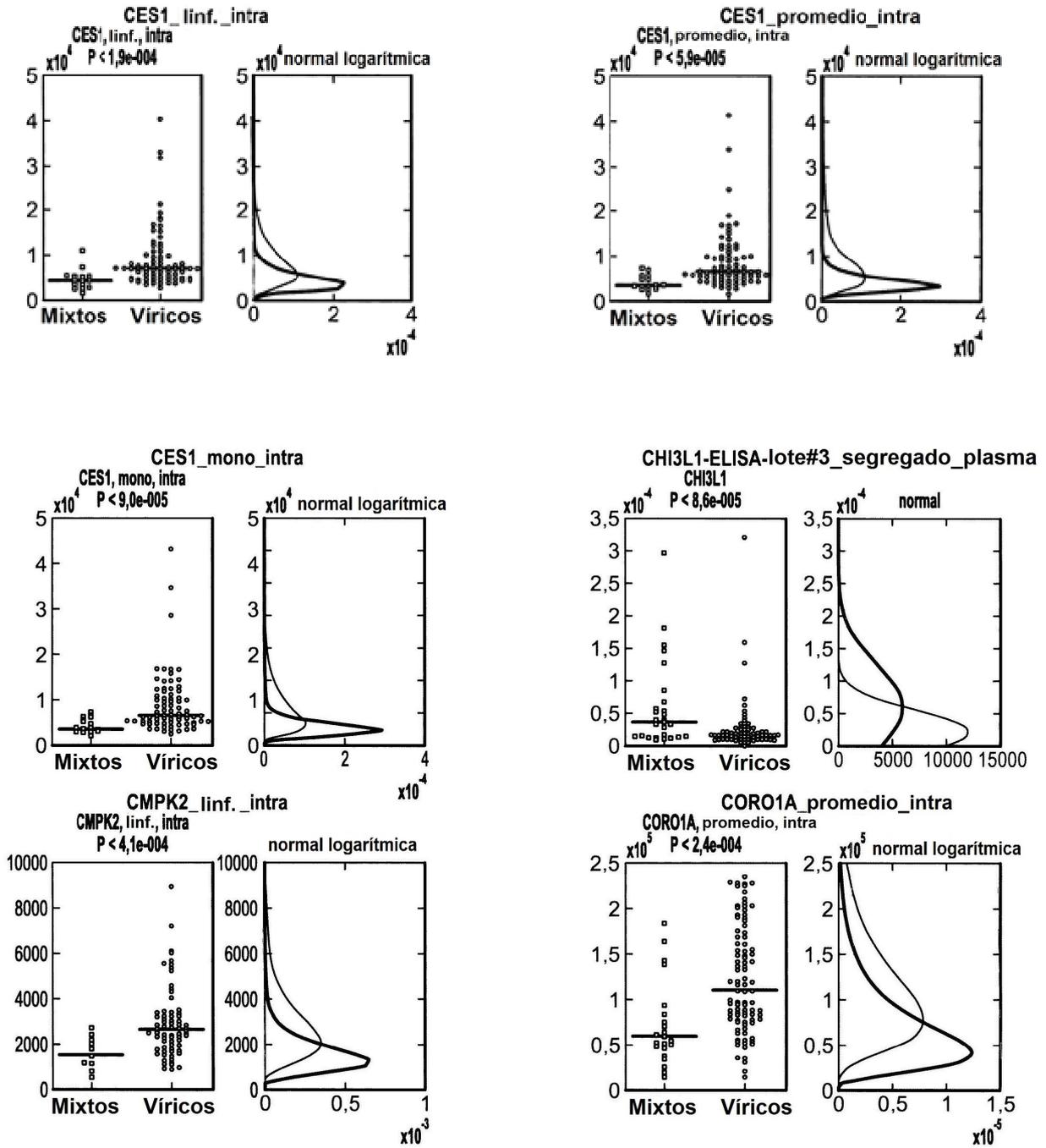
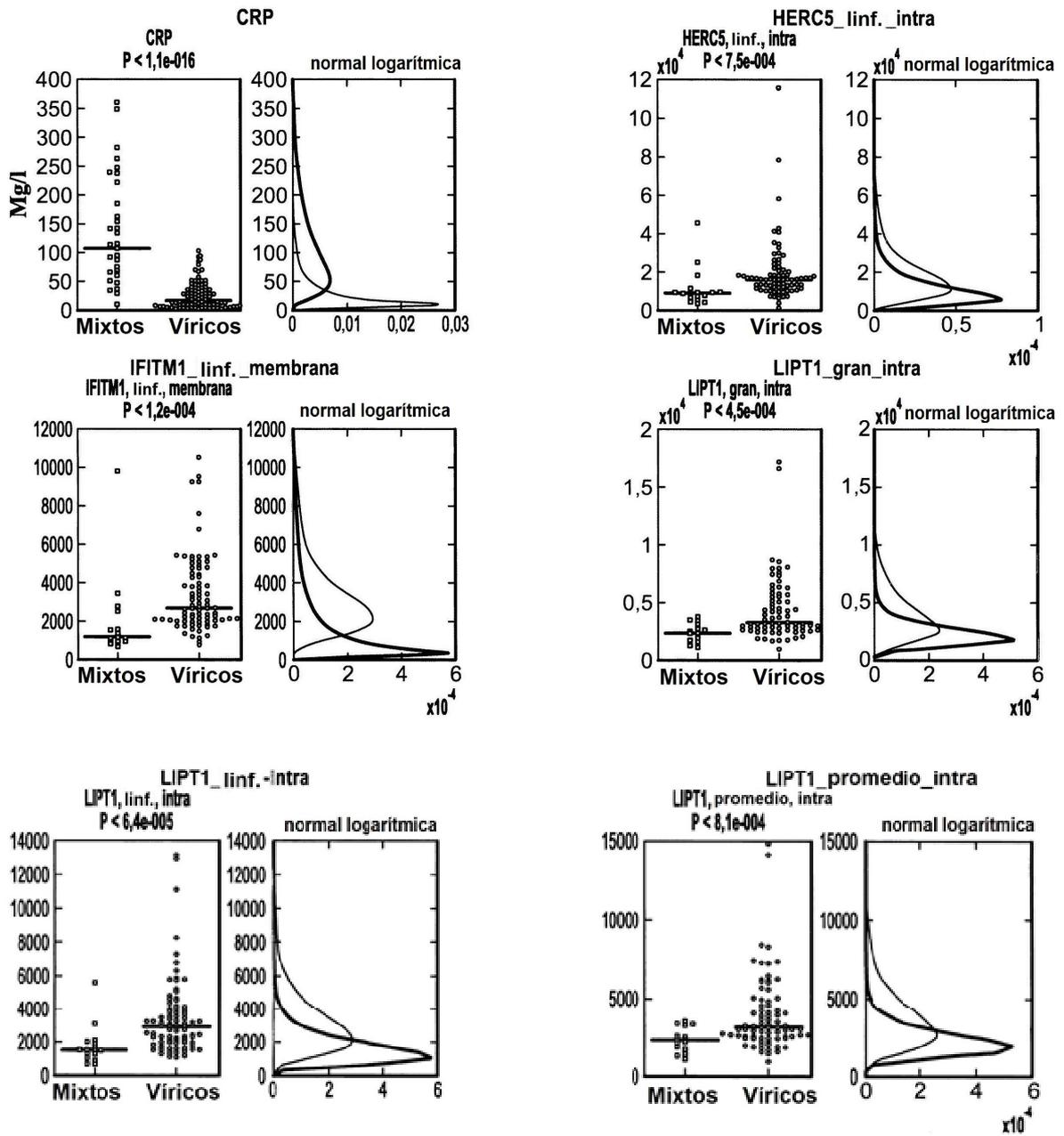


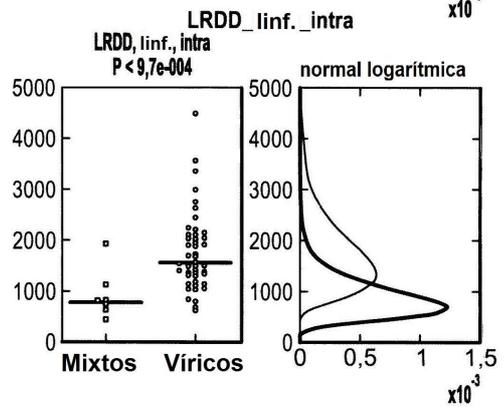
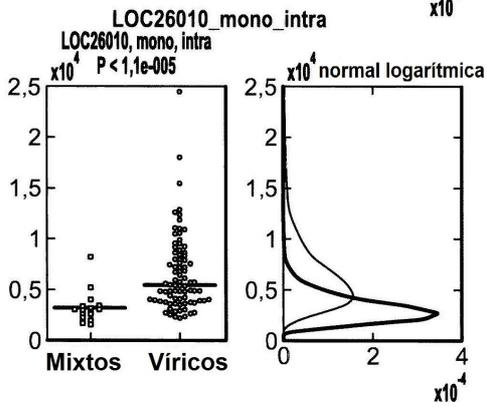
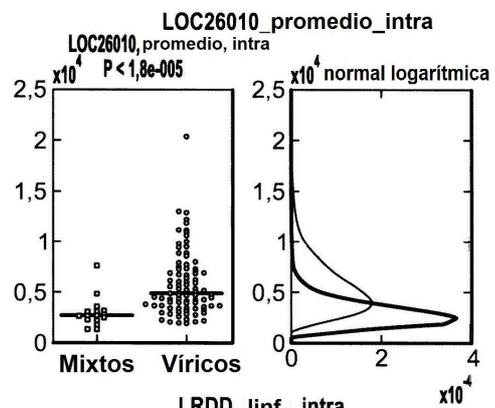
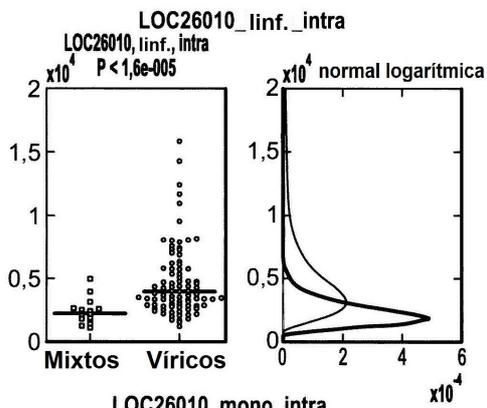
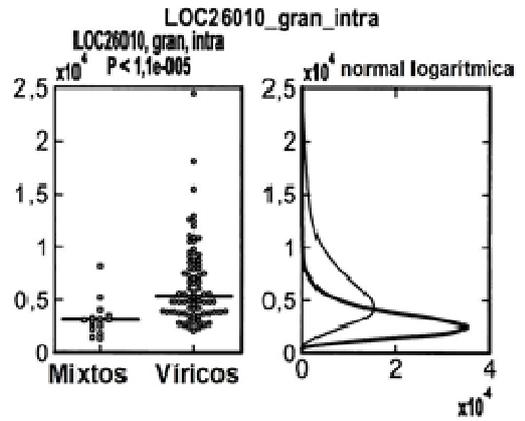
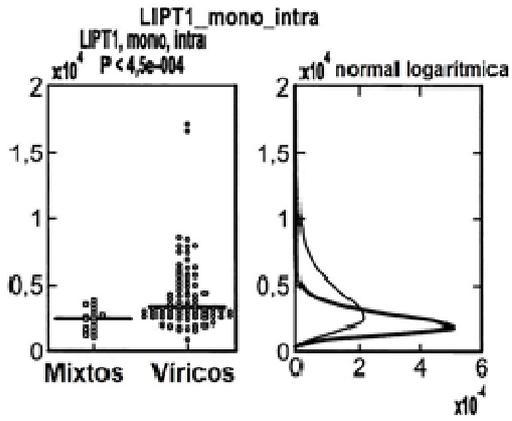
FIG. 21. POLIPÉPTIDOS INDIVIDUALES: A. MIXTOS FRENTE A VÍRICOS; B. INFECCIOSOS FRENTE A NO INFECCIOSOS; C. INFECCIOSOS FRENTE A SANOS

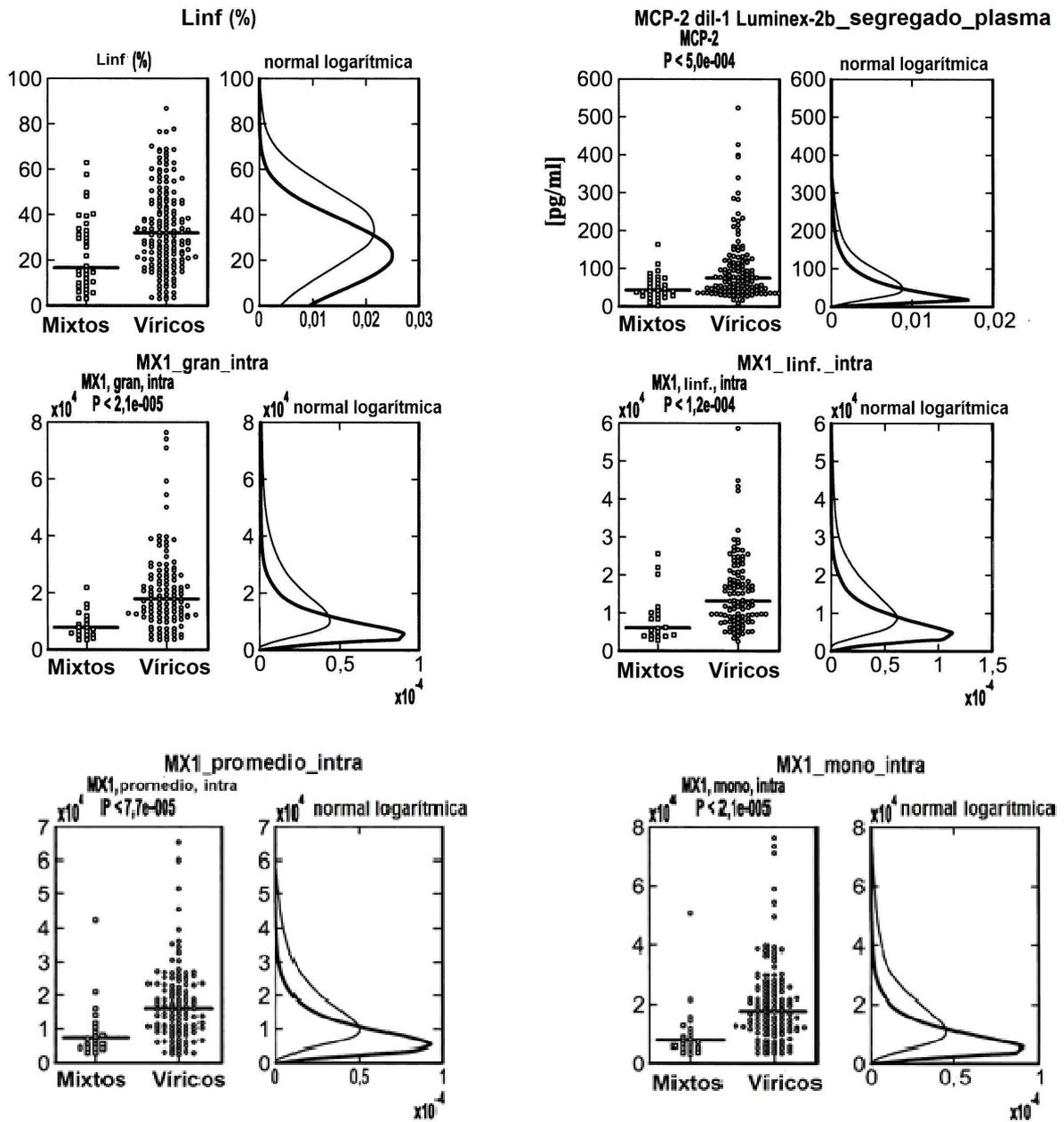
A.

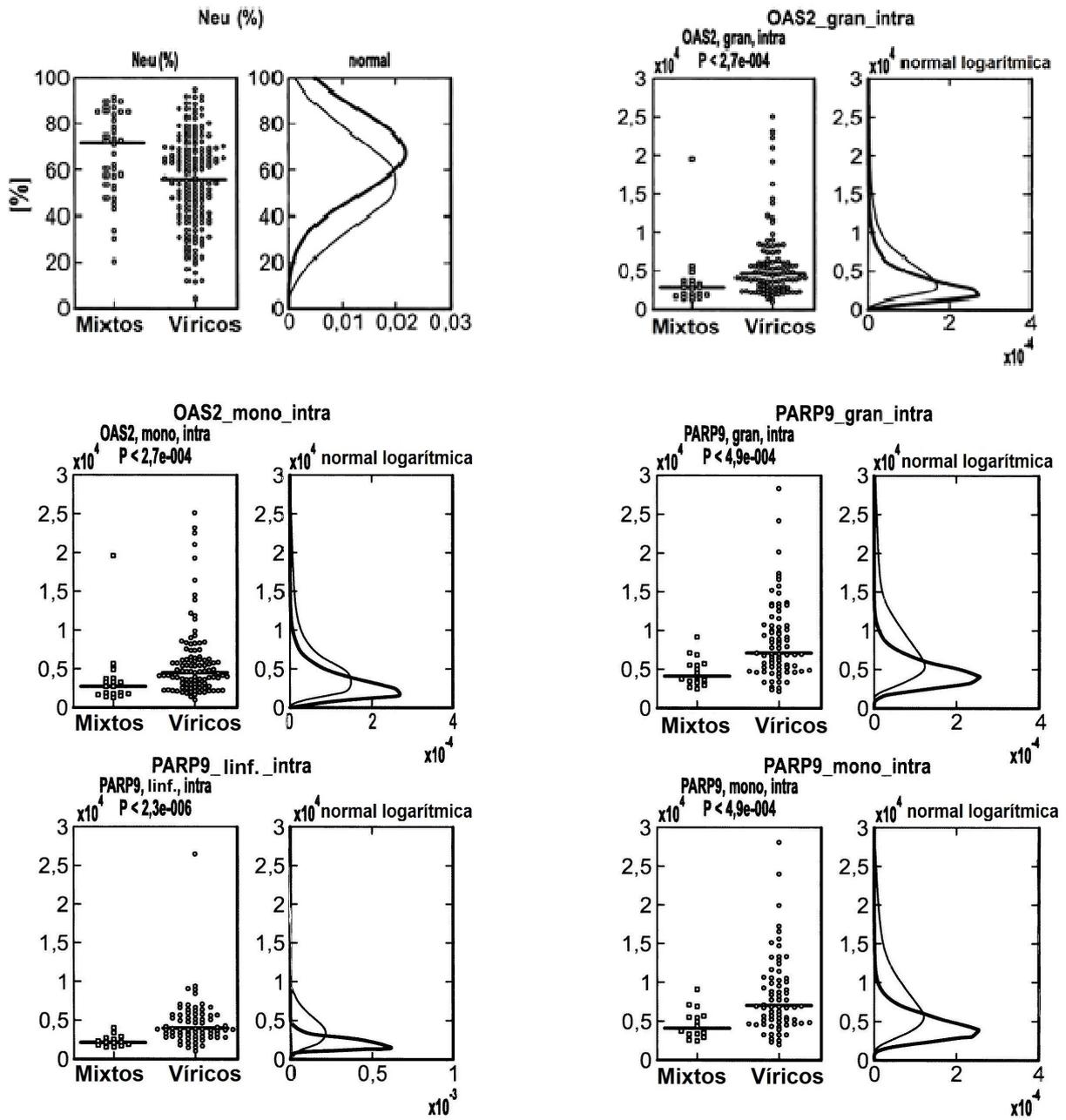


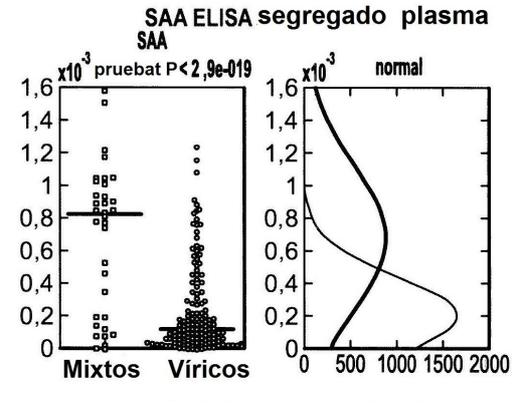
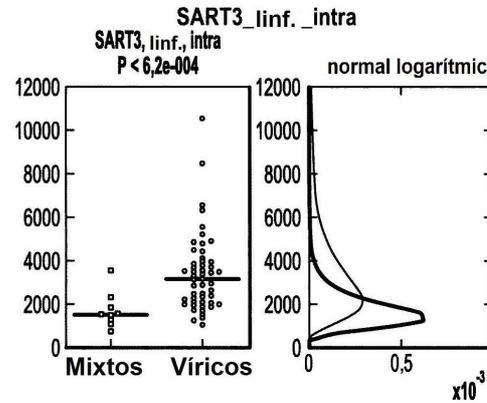
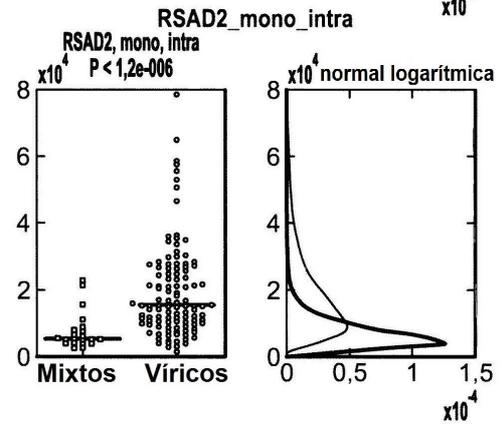
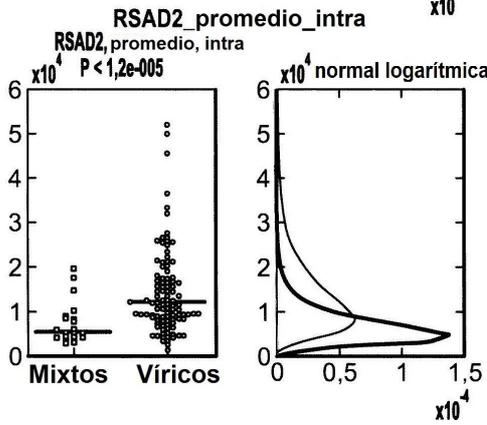
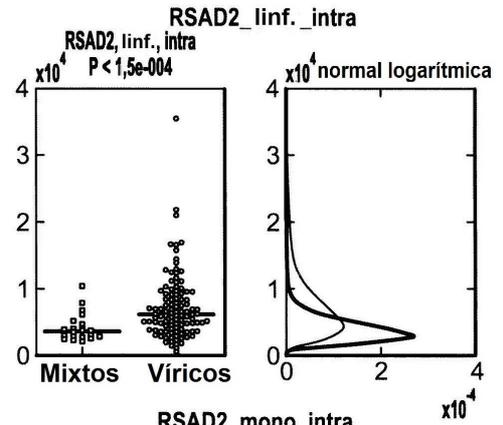
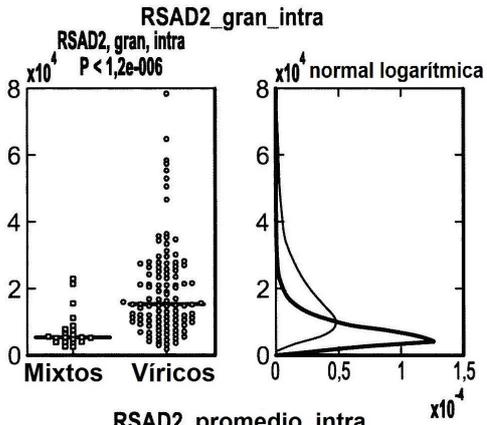


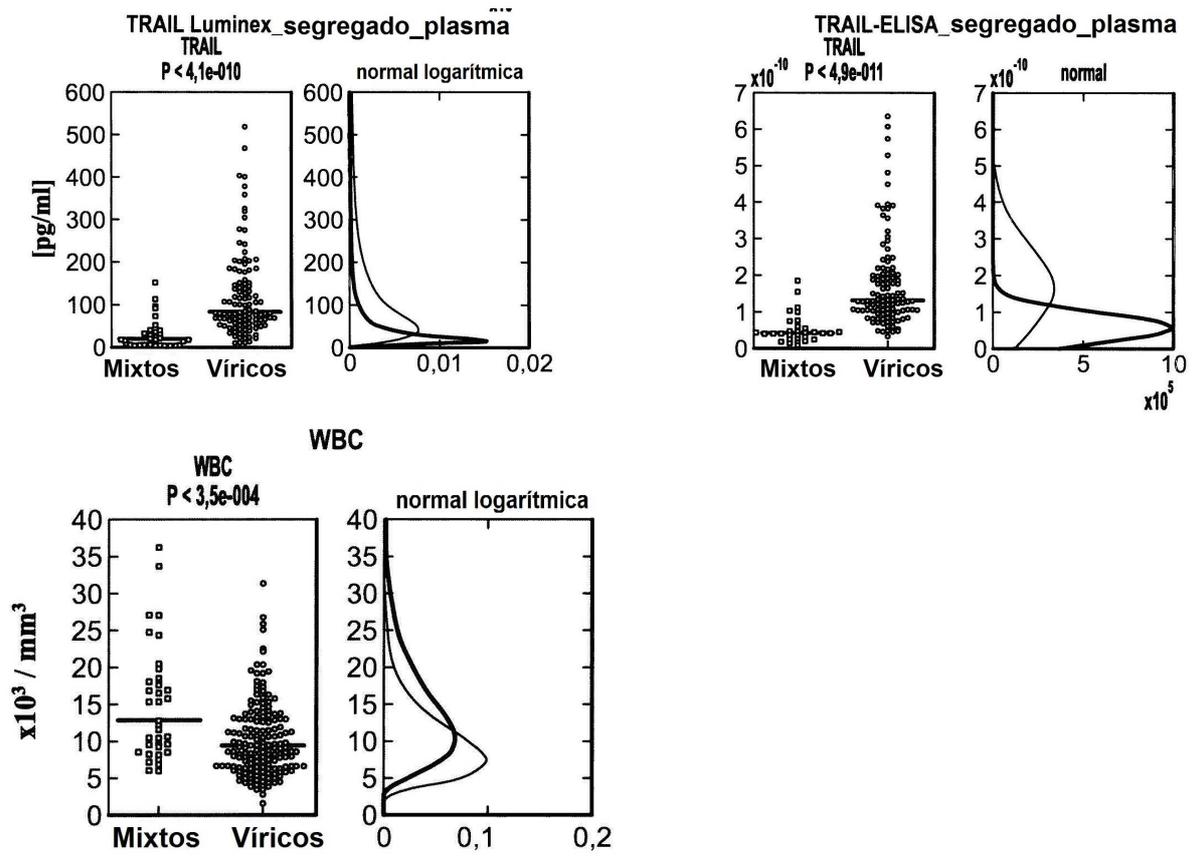






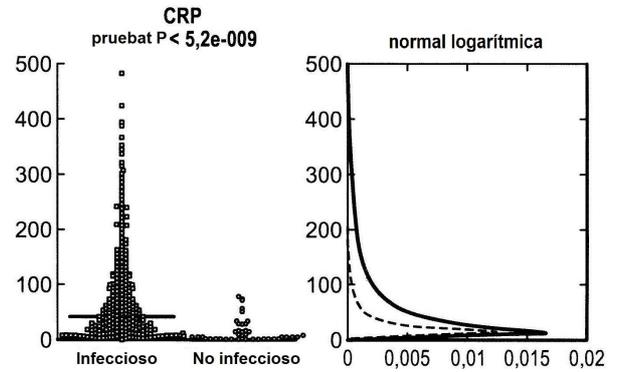
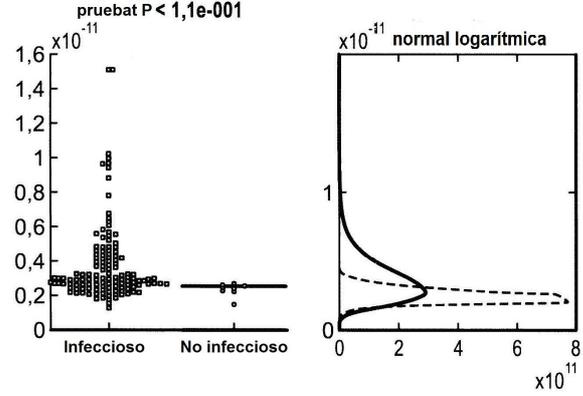




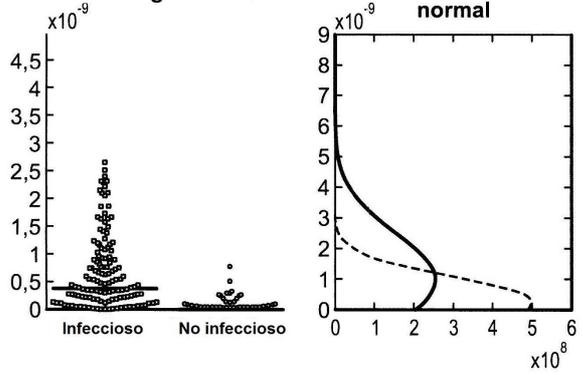


B.

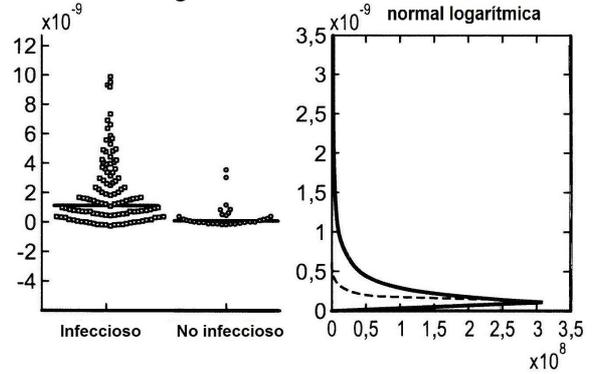
B2M-ELISA, segregado, plasma-suero



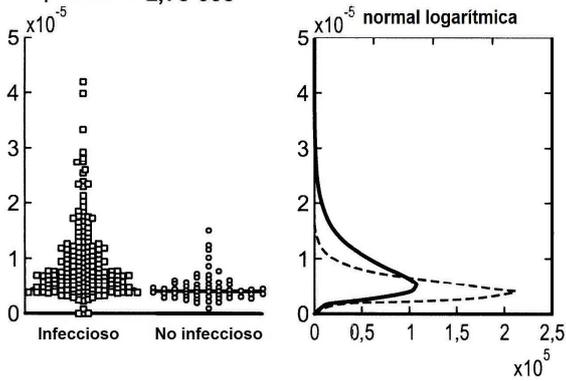
IP10-ELISA, plasma-suero
suma de rangos $P < 7,0e-017$



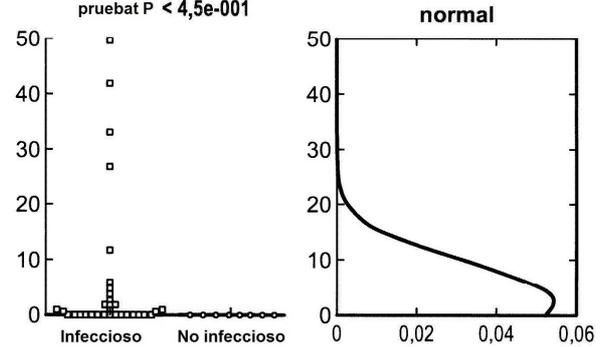
IL1ra-ELISA, plasma-suero
suma de rangos $P < 9,1e-018$



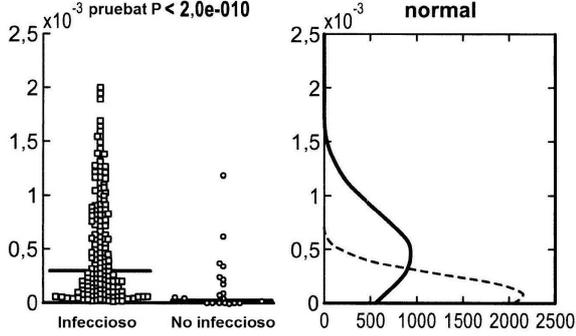
Mac-2BP-ELISA, Plasma
pruebat $P < 2,7e-006$



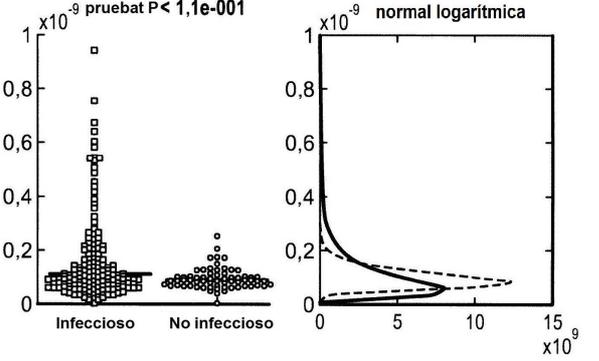
PCT-ELISA, Plasma-suero
pruebat $P < 4,5e-001$



SAA-ELISA, segregado, plasma-suero

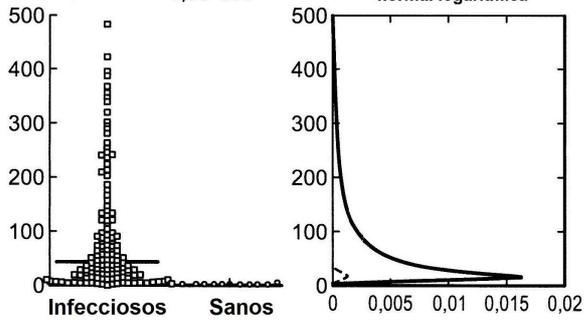


TRAIL-ELISA, segregado, plasma-suero

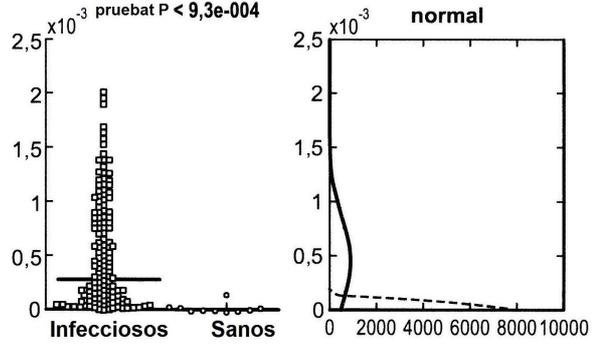


C.

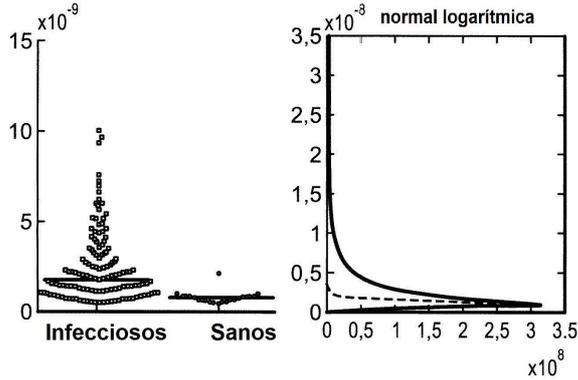
CRP
pruebat $P < 3,8e-003$



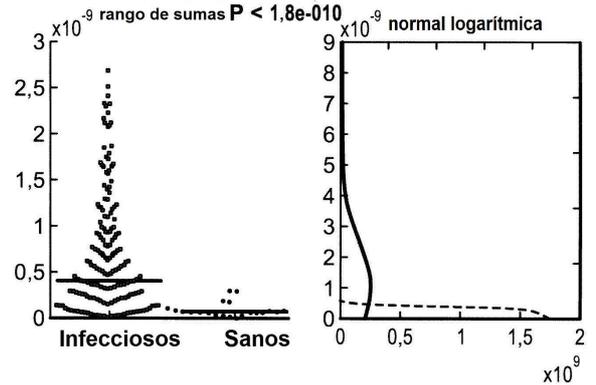
SAA-ELISA, segregado, plasma-suero



IL1ra-ELISA, plasma-suero,
rango de sumas $P < 3,0e-009$



IP10-ELISA, segregado, plasma-suero



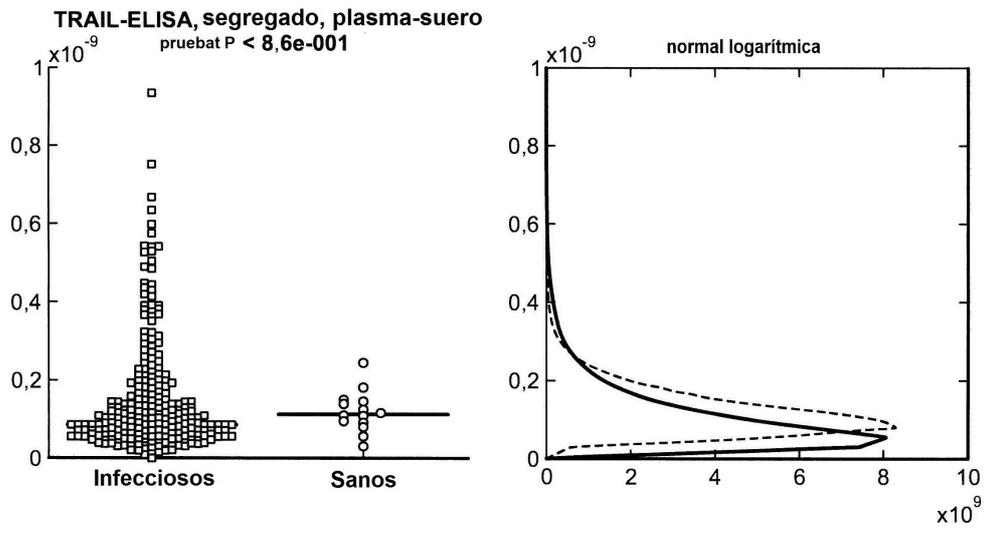


FIG. 22

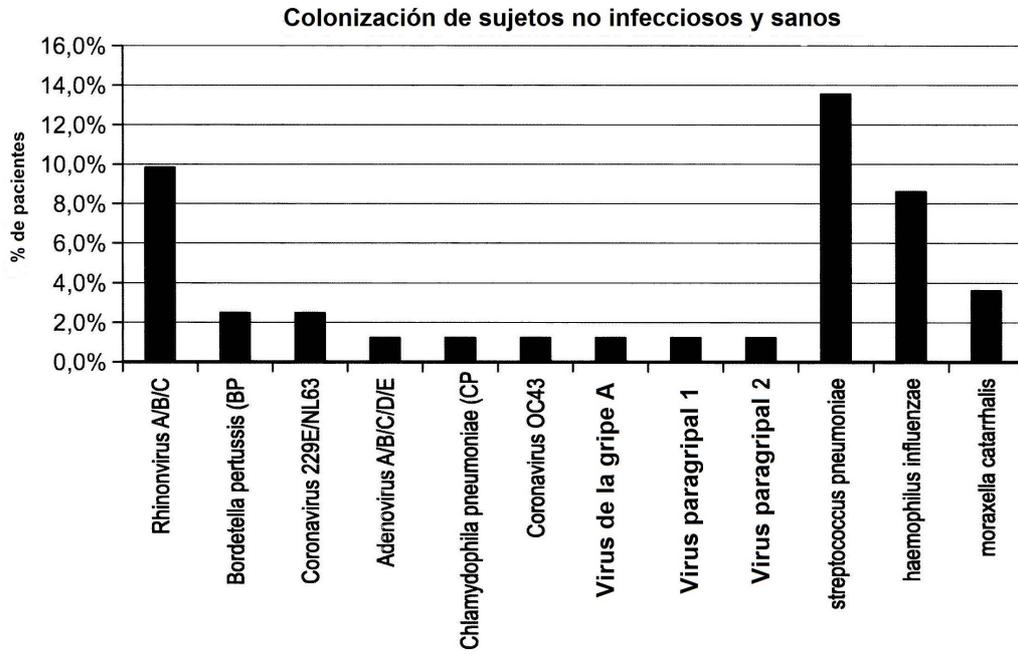
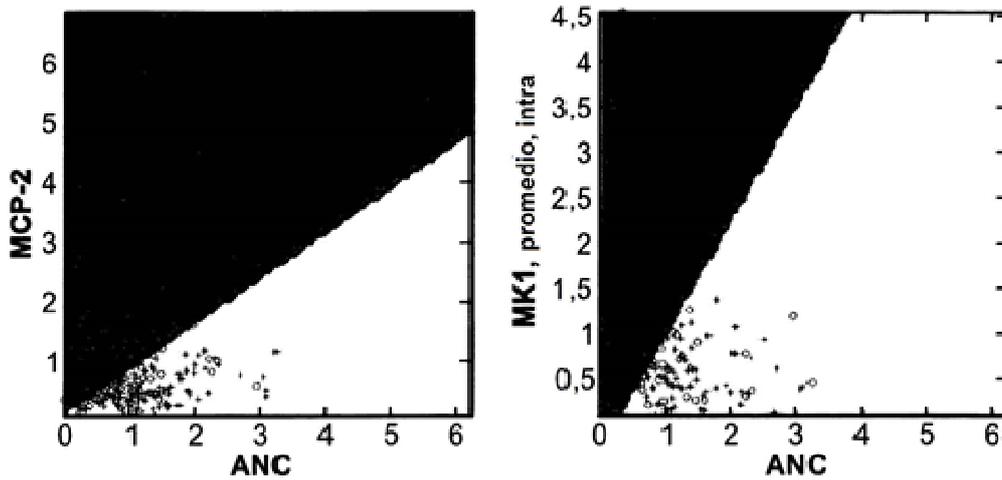
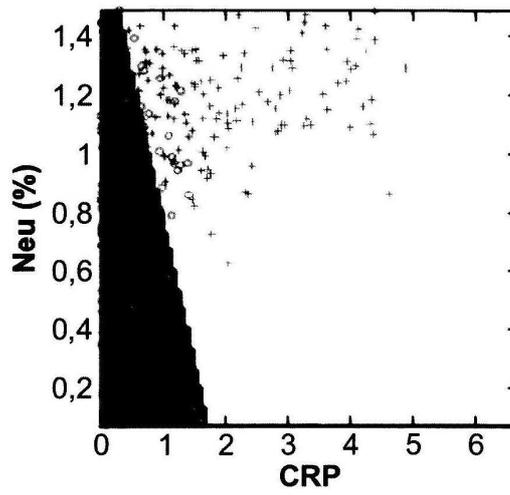
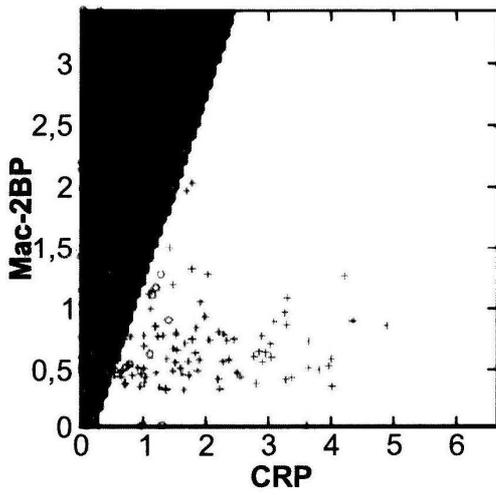
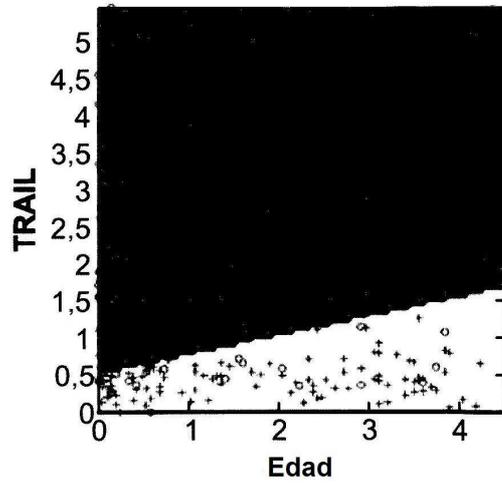
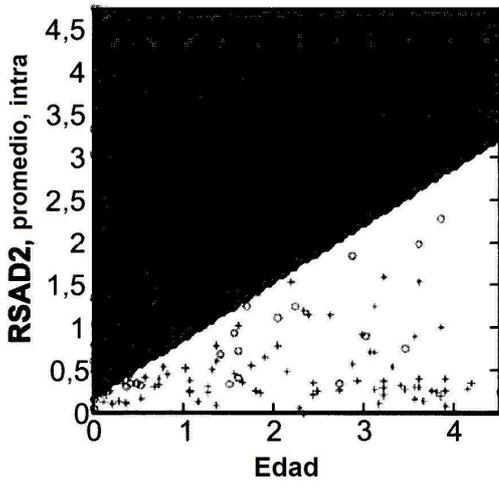
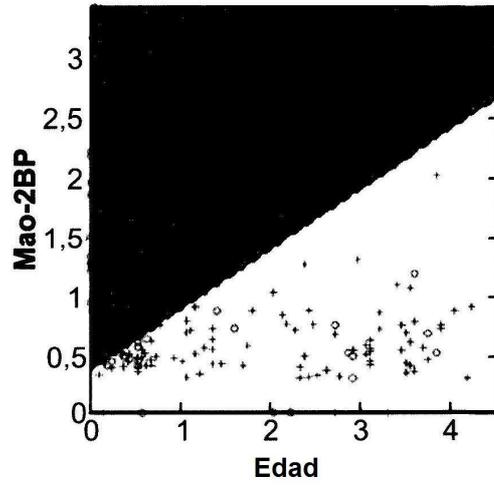
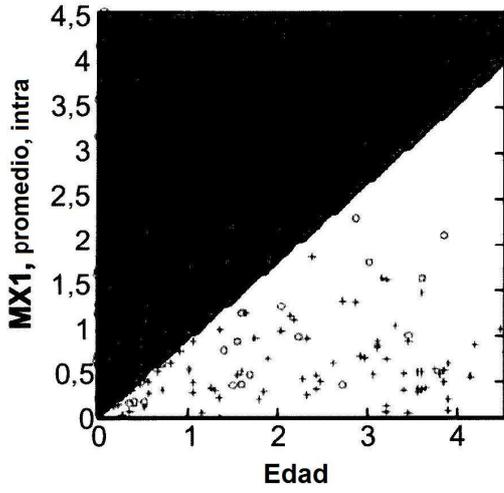


FIG. 23

COMBINACIONES DE POLIPÉPTIDOS: BACTERIANOS FRENTE A VÍRICOS





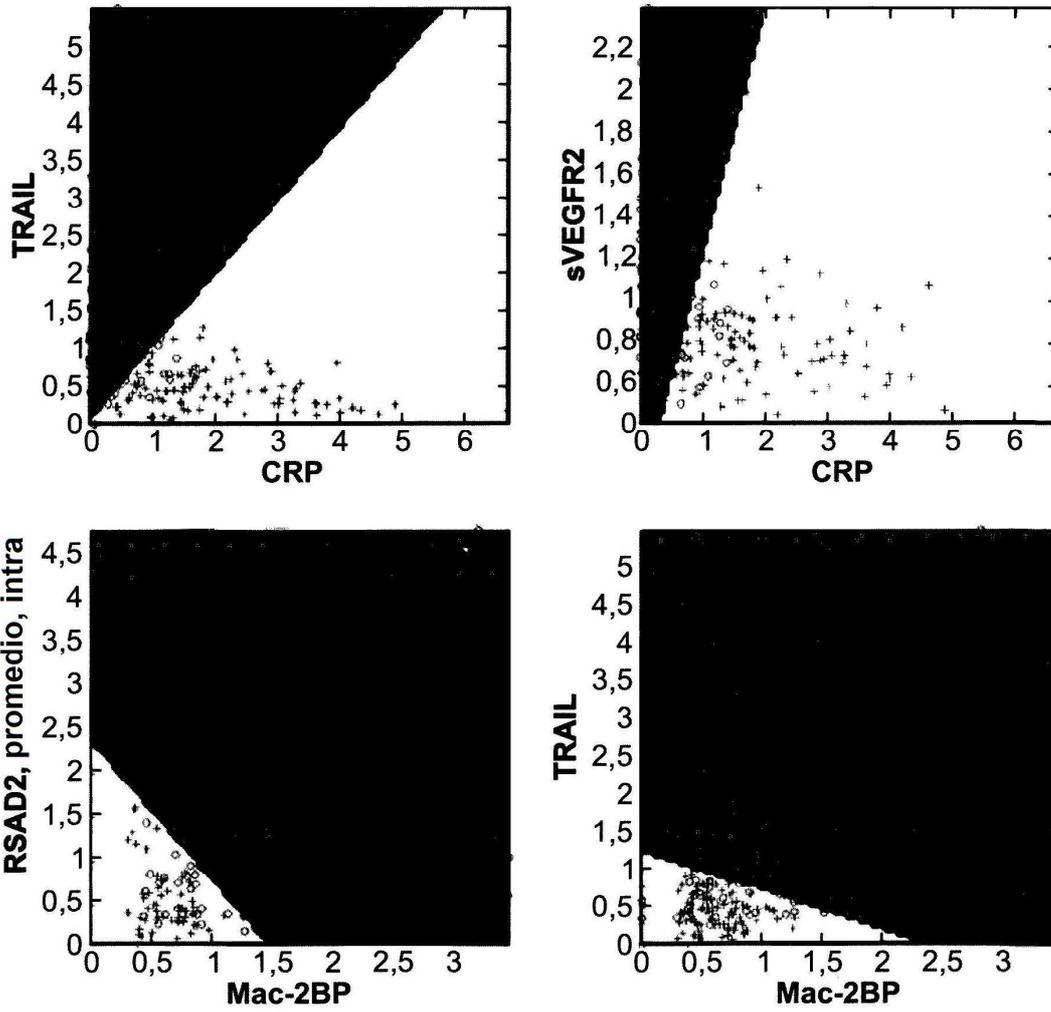
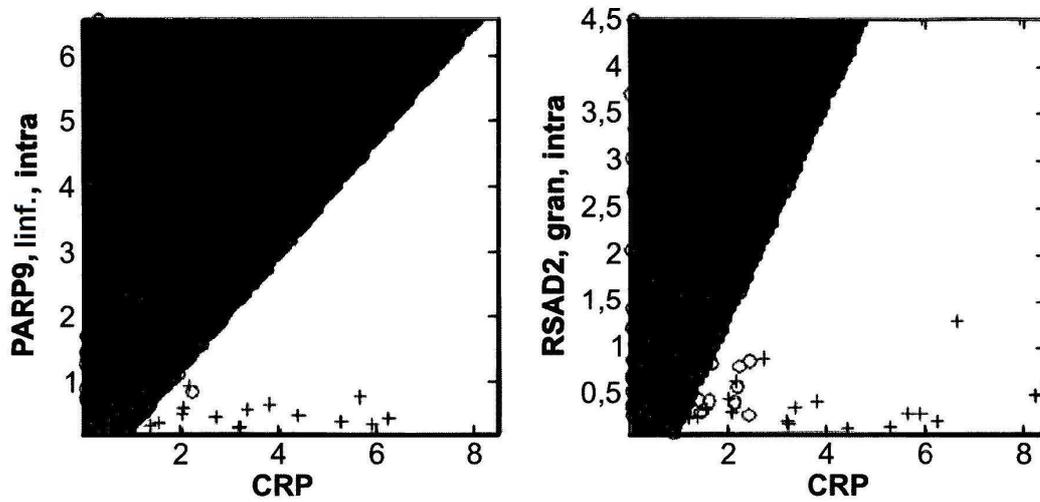


FIG. 24

COMBINACIONES DE POLIPÉPTIDOS: MIXTOS FRENTE A VÍRICOS



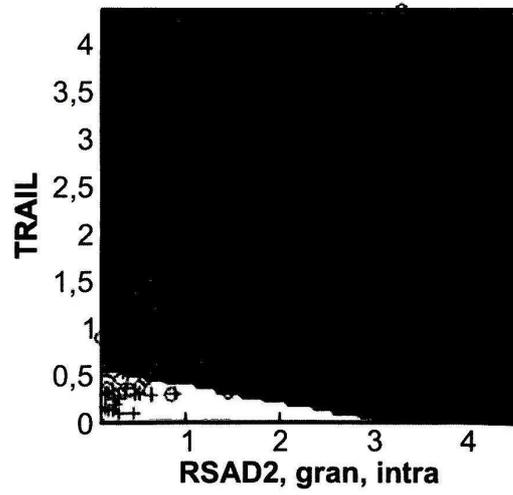
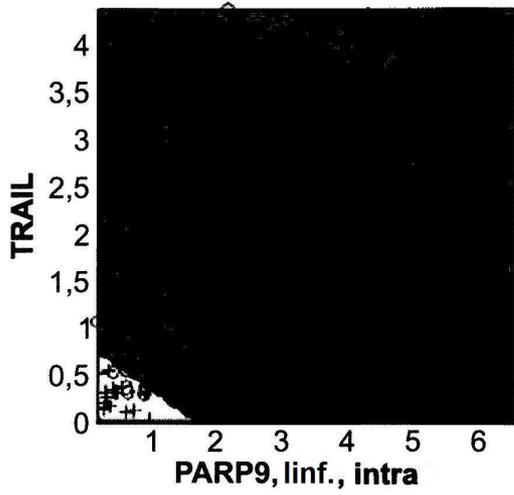
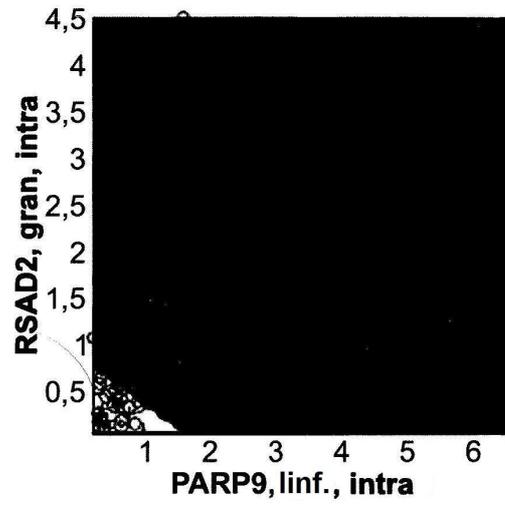
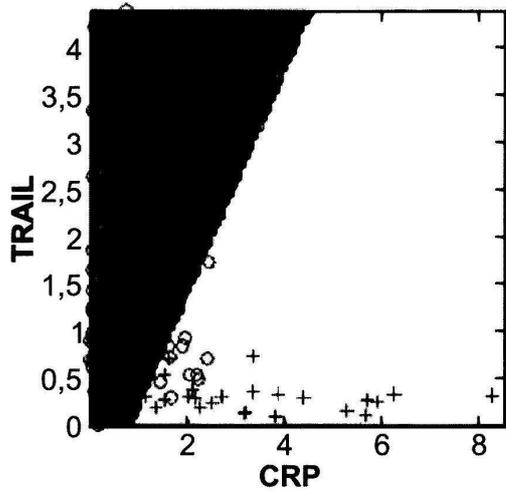


FIG. 25

PRECISIÓN DEL DISTINTIVO TCM EN EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES BACTERIANAS FRENTE A VÍRICAS EN PACIENTES CUYO DIAGNÓSTICO ERA CLARO (LA COHORTE "CLARA [BACTERIANA, VÍRICA]"; N =170)

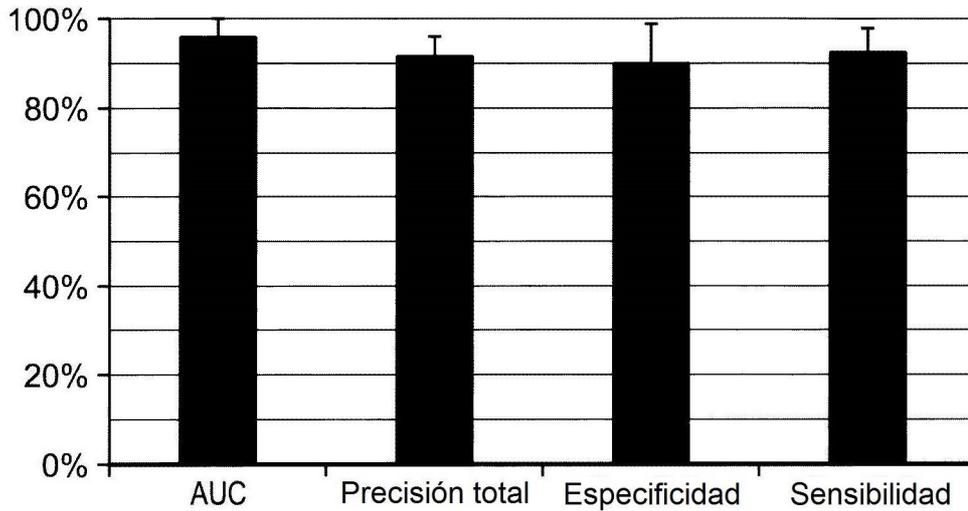


FIG. 26

PRECISIÓN DEL DISTINTIVO TCM EN EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES BACTERIANAS FRENTE A VÍRICAS EN PACIENTES CUYO DIAGNÓSTICO SE DETERMINÓ POR UN CONSENSO DE EXPERTOS (LA COHORTE "DE CONSENSO [BACTERIANA, VÍRICA]")

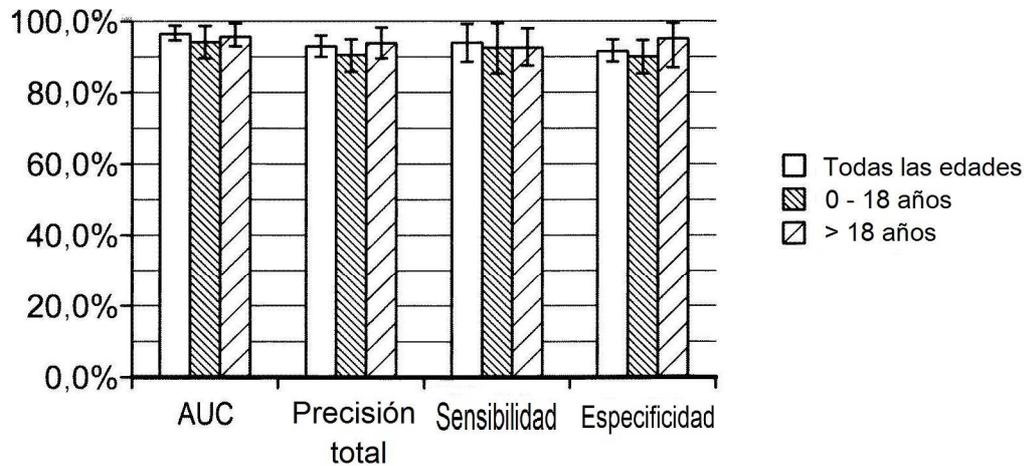


FIG. 27

PRECISIÓN DEL DISTINTIVO TCM EN EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES BACTERIANAS FRENTE A VÍRICAS EN PACIENTES CUYO DIAGNÓSTICO SE DETERMINÓ POR MAYORÍA DE NUESTRO PANEL DE EXPERTOS (LA COHORTE "POR MAYORÍA [BACTERIANA, VÍRICA]").

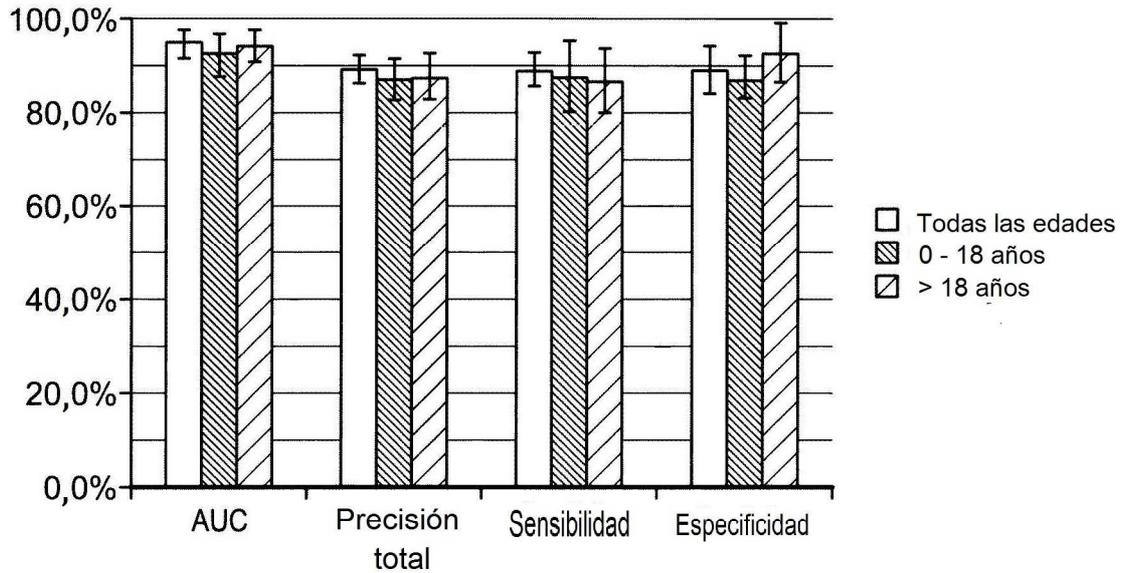


FIG. 28

PRECISIÓN DEL DISTINTIVO TCM EN LA DISTINCIÓN DE CO-INFECCIONES MIXTAS DE INFECCIONES VÍRICAS PURAS EN LA COHORTE "POR MAYORÍA (VÍRICA, MIXTA)".

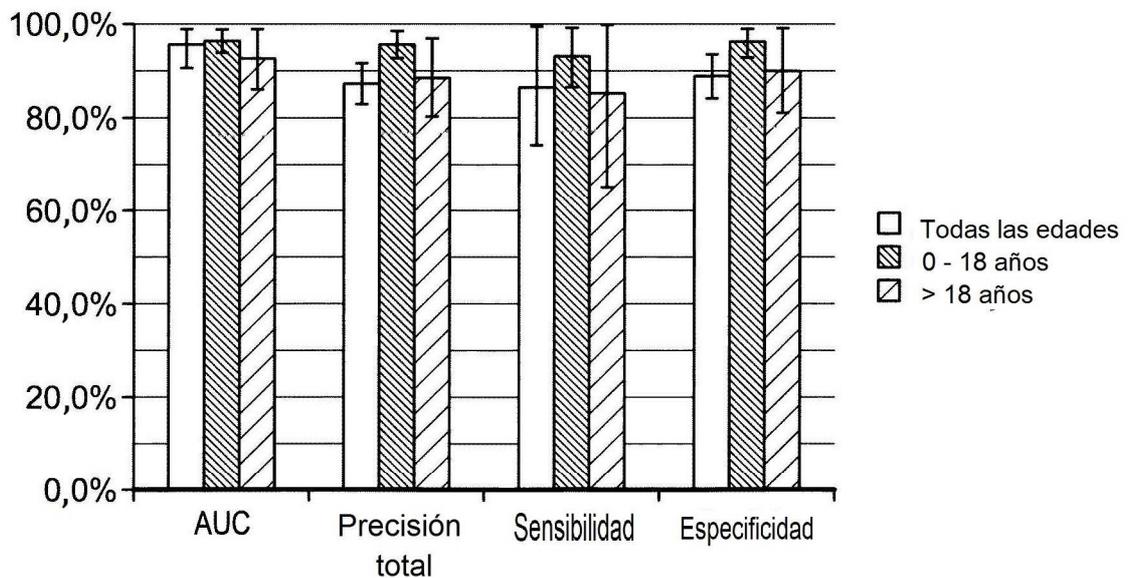
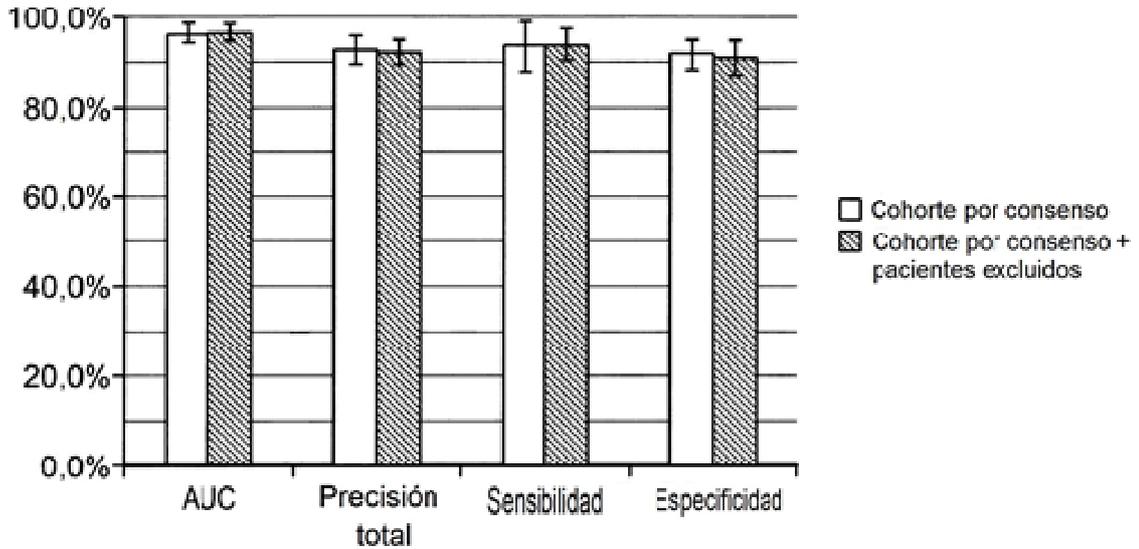


FIG. 29: LA PRECISIÓN DEL DISTINTIVO TCM EN EL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES BACTERIANOS FRENTE A VÍRICOS EN LA COHORTE “POR CONSENSO (BACTERIANA, VÍRICA)” (A) Y LA COHORTE “POR MAYORÍA (BACTERIANA, VÍRICA)”. (B) ANTES Y DESPUÉS DE LA INCLUSIÓN DE PACIENTES QUE INICIALMENTE EXCLUIDOS DEL ESTUDIO.

A.



B.

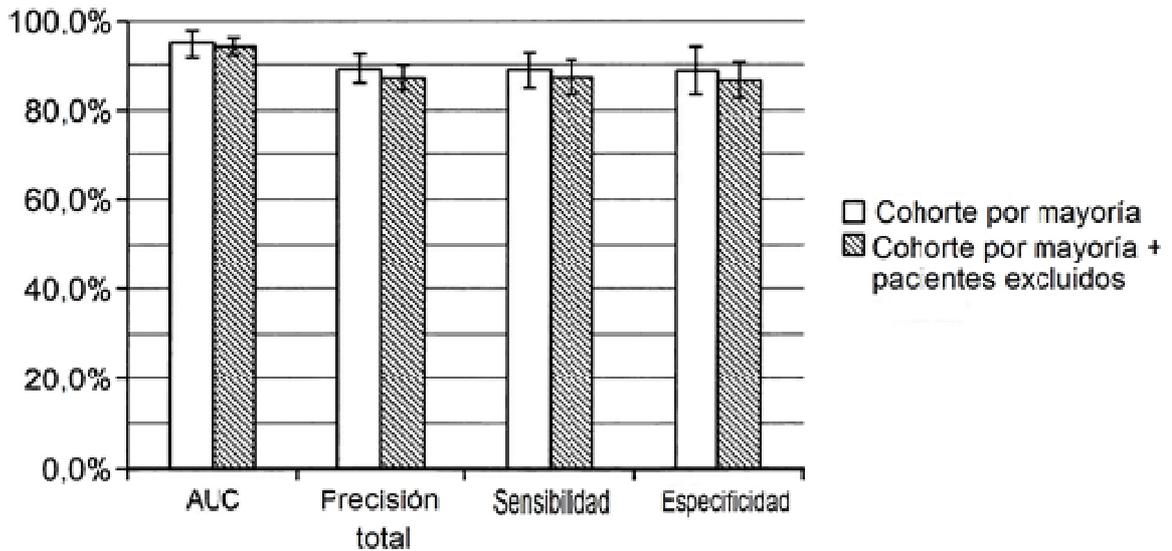


FIG. 30

PRECISIÓN DEL DISTINTIVO TCM COMO UNA FUNCIÓN DEL TIEMPO DESDE EL INICIO DE LOS SÍNTOMAS.

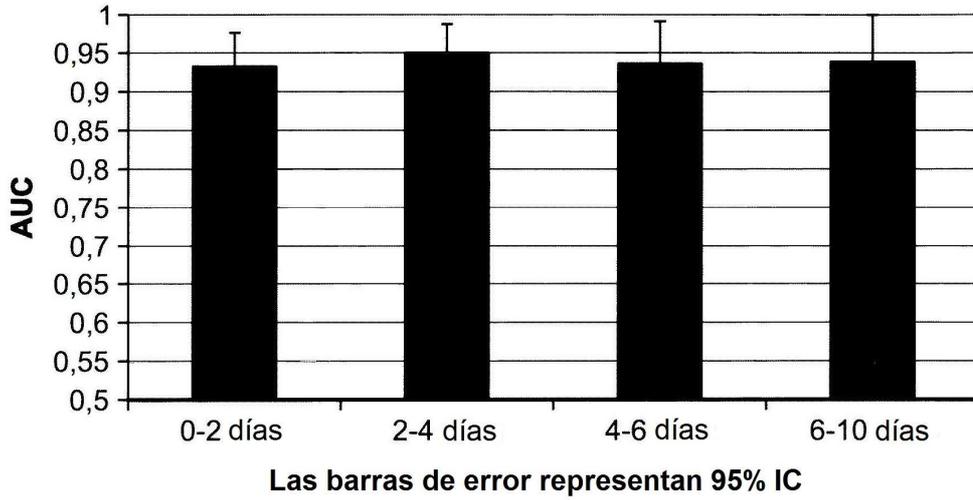


FIG. 31

PRECISIÓN DEL DISTINTIVO TCM COMO UNA FUNCIÓN DE FIEBRE MÁXIMA MEDIDA

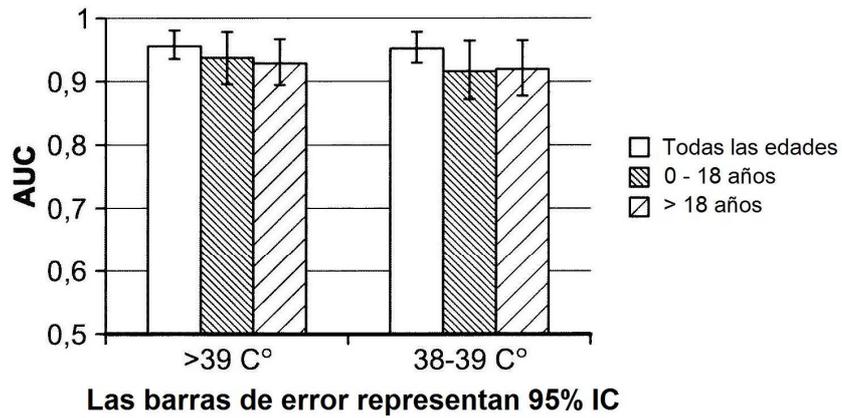


FIG. 32

CONDUCTA DETERMINANTE DEPENDIENTE DE LA EDAD

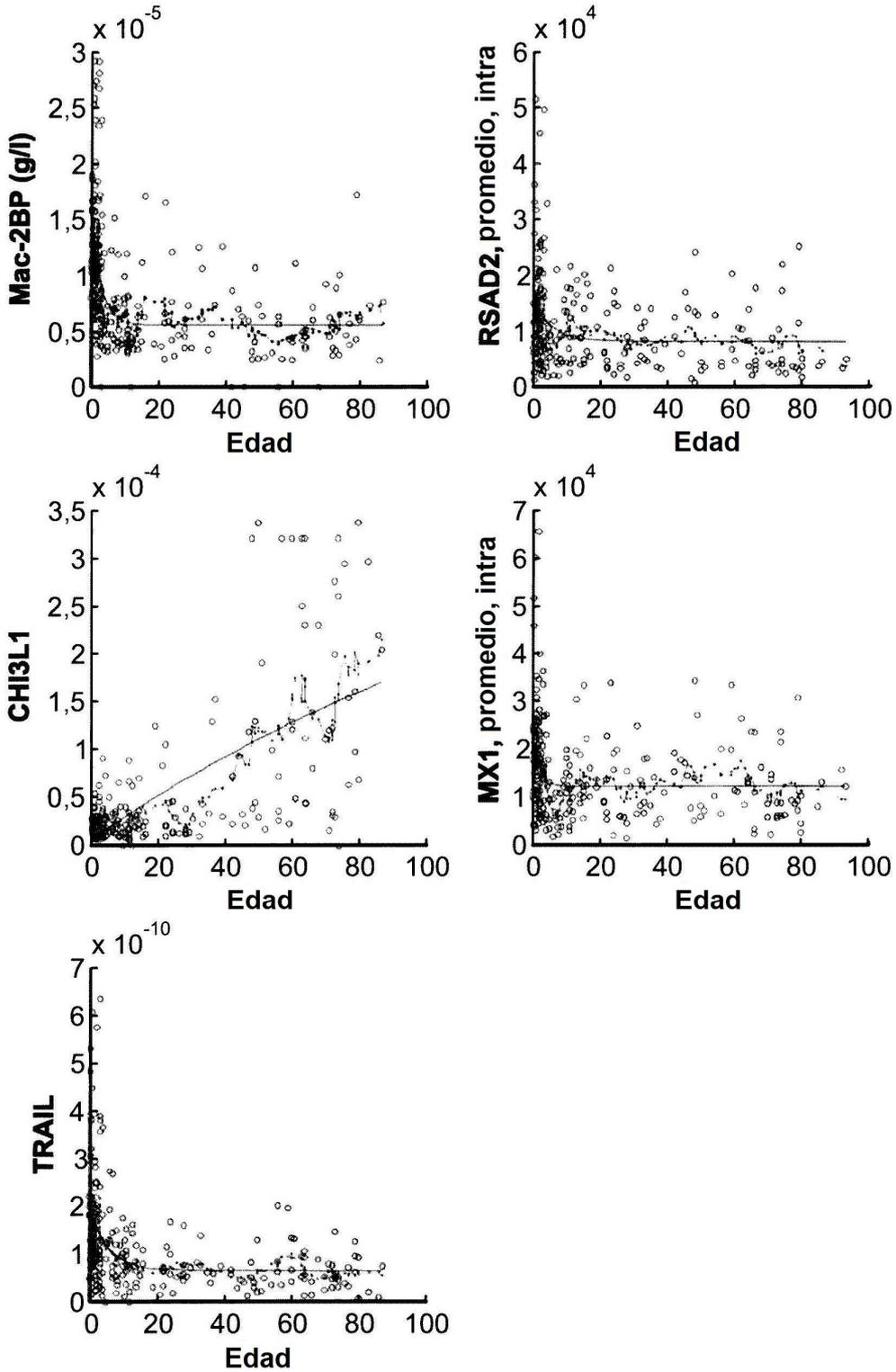
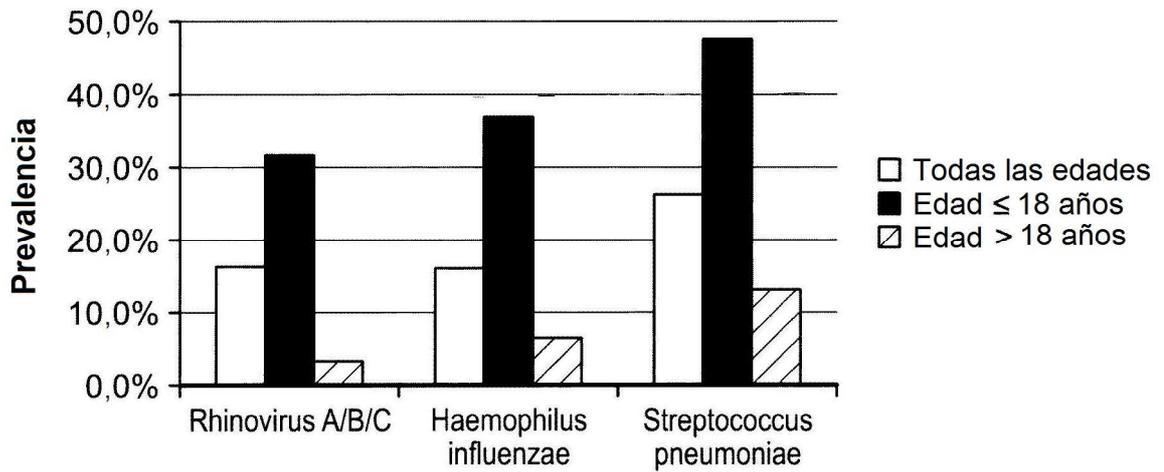


FIG. 33: PREVALENCIA DE CEPAS SELECTAS BACTERIANAS Y VÍRICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES NO INFECCIOSAS (A) E INFECCIOSAS (B) ENFERMEDADES EN LA COHORTE “POR MAYORÍA (BACTERIANA, VÍRICA, MIXTA, NO INFECCIOSA)”

A.



B.

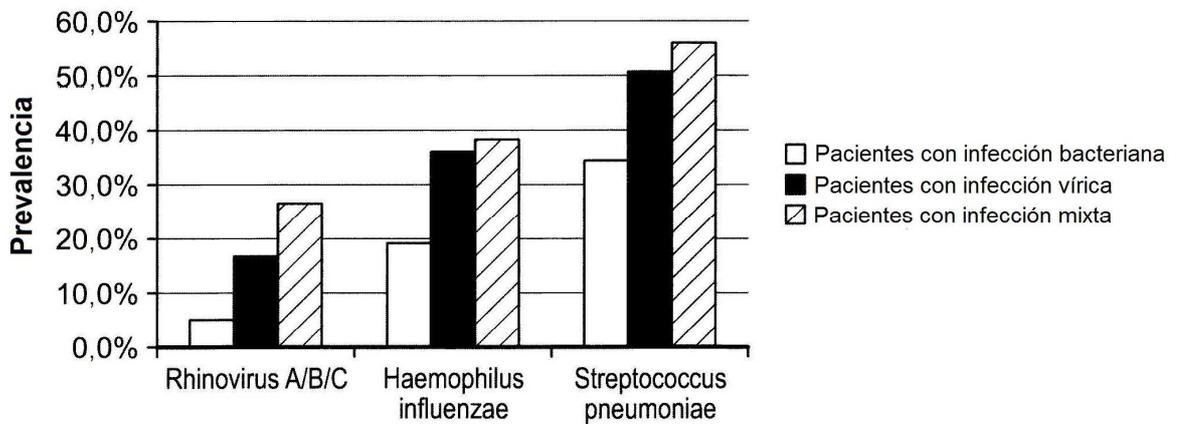
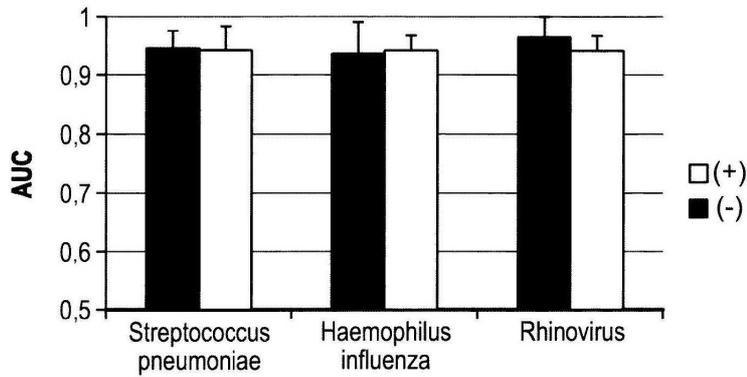


FIG. 34

DESEMPEÑO DEL DISTINTIVO TCM EN PACIENTES CON (+) Y SIN (-) COLONIZACIÓN DE CEPAS SELECTAS BACTERIANAS Y VÍRICAS



LAS BARRAS DE ERROR REPRESENTAN 95% IC

FIG. 35

GRÁFICOS DE DISPERSIÓN DE LOS NIVELES DE TRAIL EN PACIENTES BACTERIANOS Y VÍRICOS; LOS DIAGRAMAS DE CAJA Y APROXIMACIÓN DE LAS DISTRIBUCIONES NORMALES LOGARÍTMICAS DE PACIENTES BACTERIANOS Y VÍRICOS SE PRESENTAN EN LOS PANELES CENTRAL Y DERECHO, RESPECTIVAMENTE (ANÁLISIS REALIZADO USANDO LA COHORTE "POR CONSENSO (BACTERIANA, VÍRICA)", N =343).

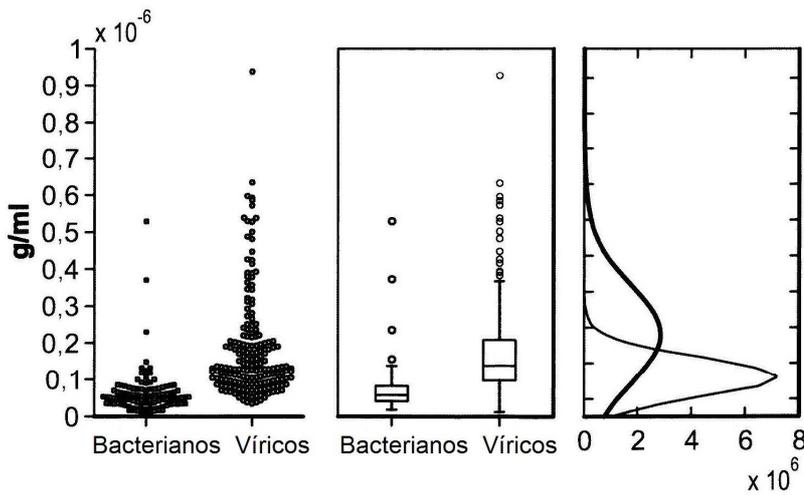


FIG. 36

CURVA ROC PARA ANALITO TRAIL (ANÁLISIS REALIZADO USANDO LA COHORTE "POR CONSENSO [BACTERIANA, VÍRICA]", N= 343).

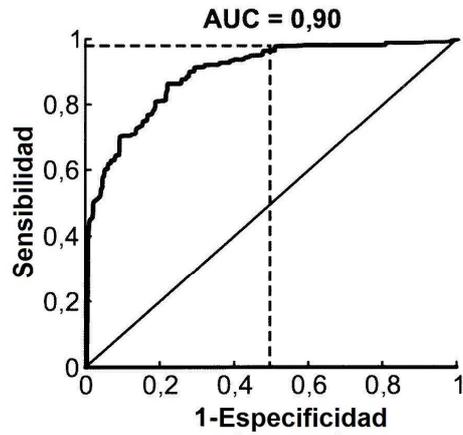


FIG. 37

ELIMINAR A PACIENTES CON NIVELES DE TRAIL MARGINALES AUMENTA SU PRECISIÓN

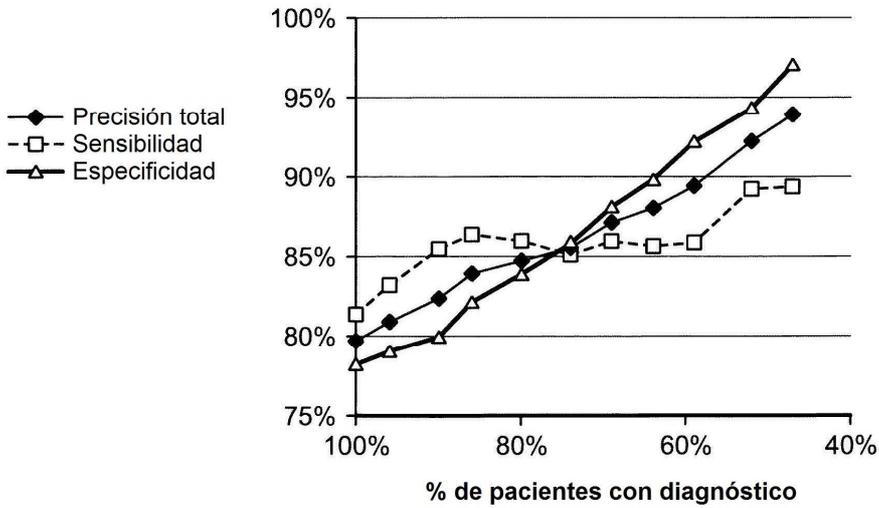
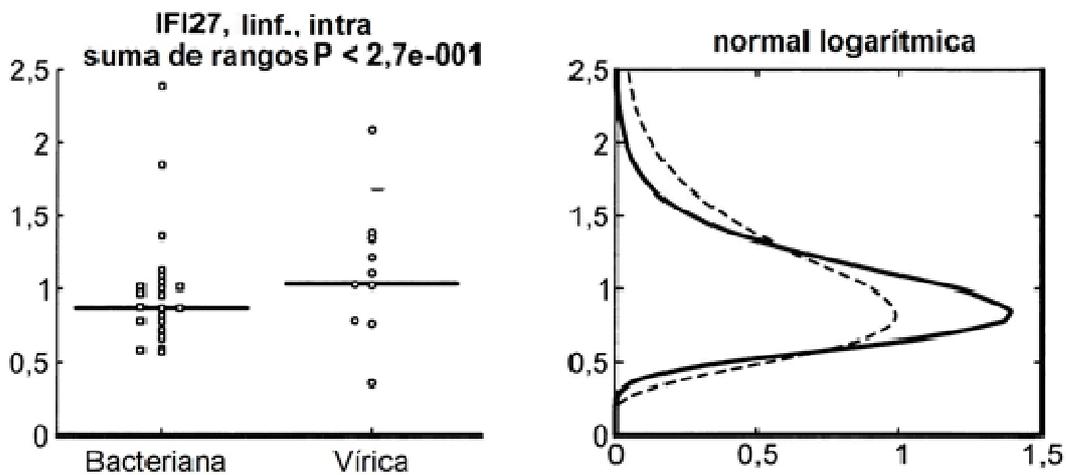
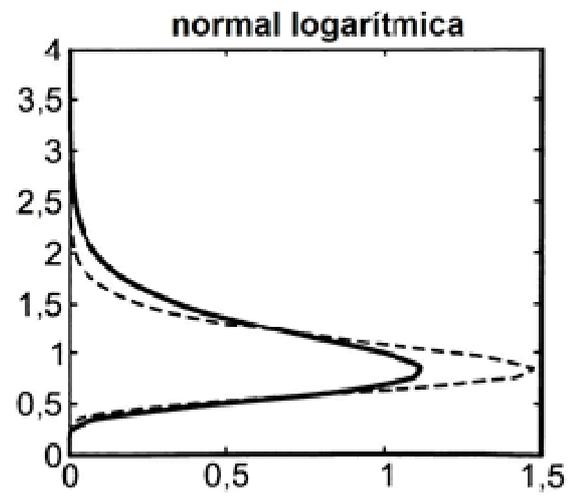
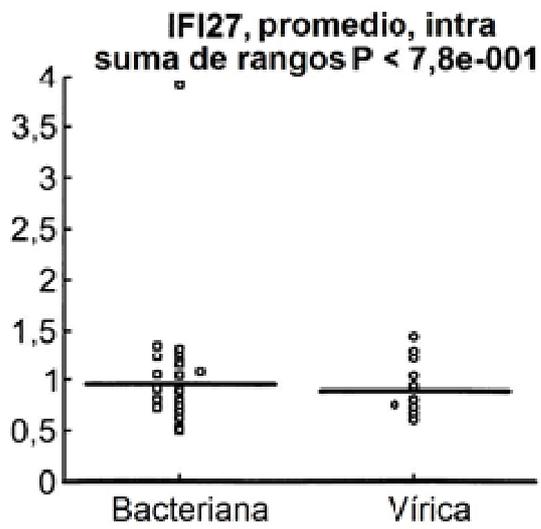
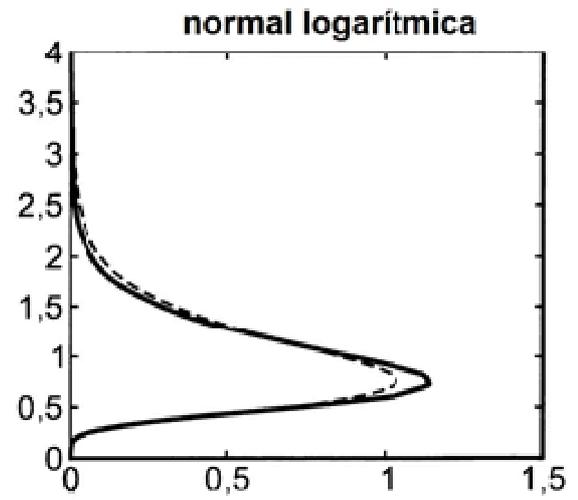
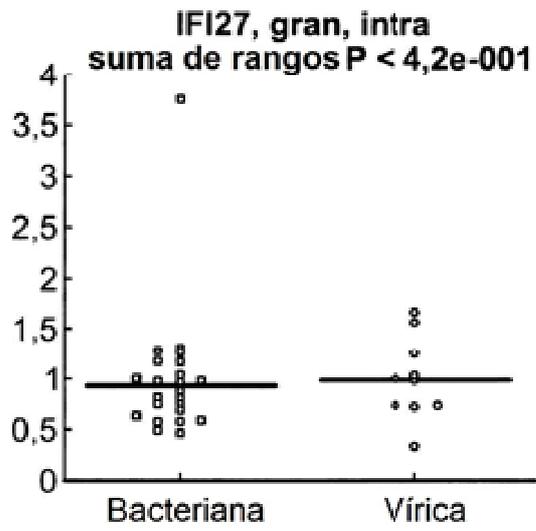


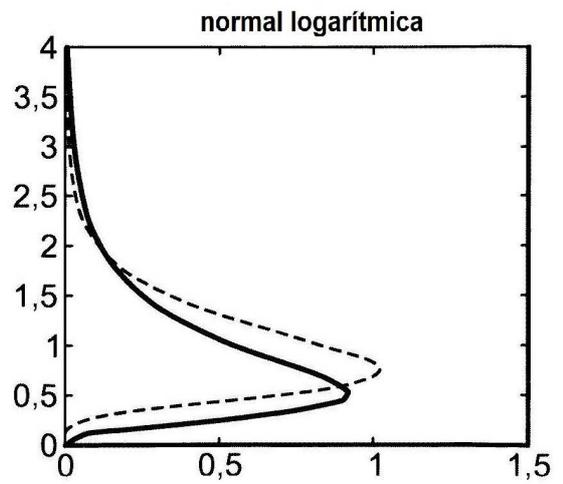
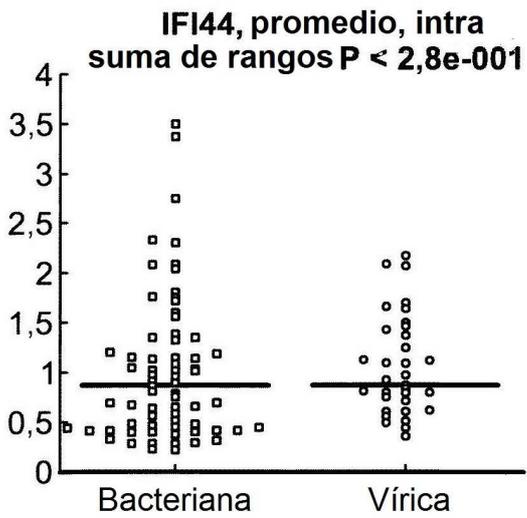
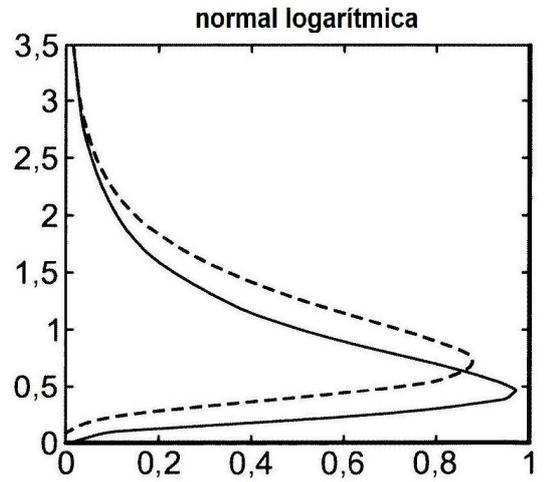
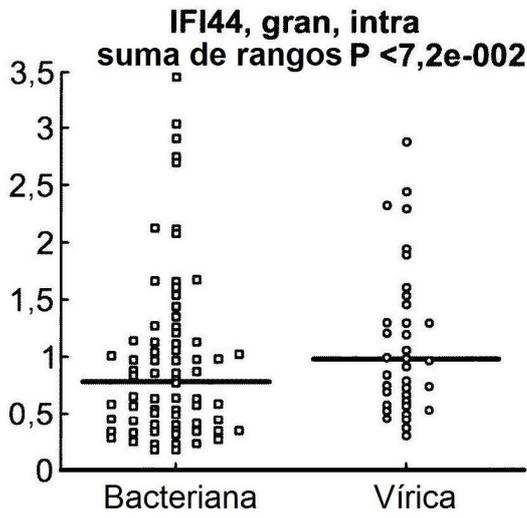
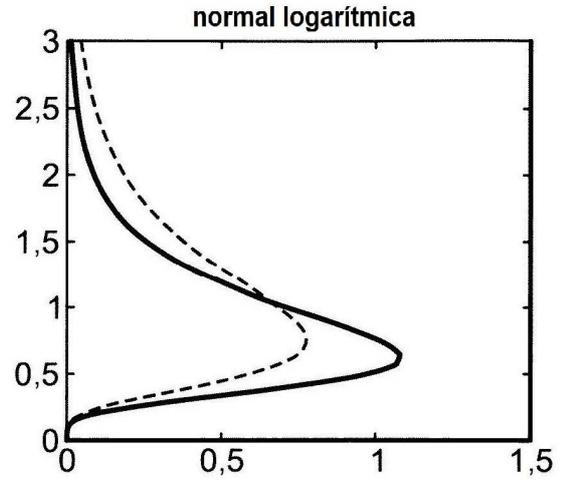
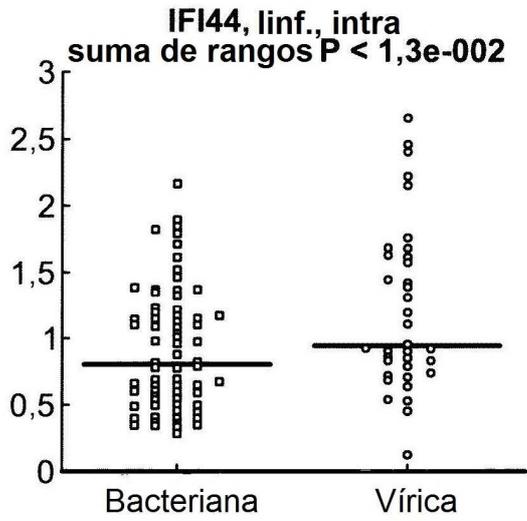
FIG. 38. LOS GENES CON ARN_M EXPRESADOS EN FORMA DIFERENCIAL NO NECESARIAMENTE SE EXPRESARON EN FORMA DIFERENCIAL EN EL NIVEL DE LA PROTEÍNA.

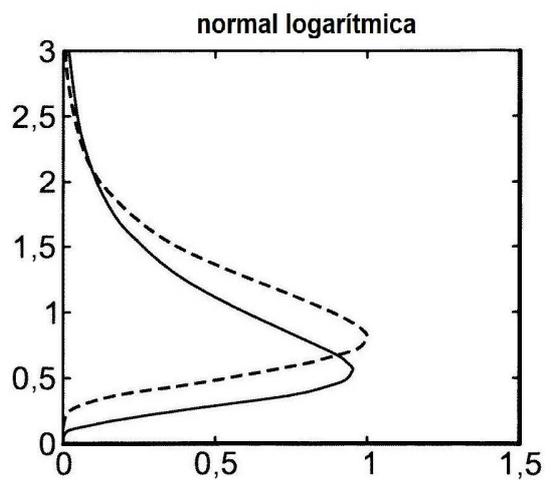
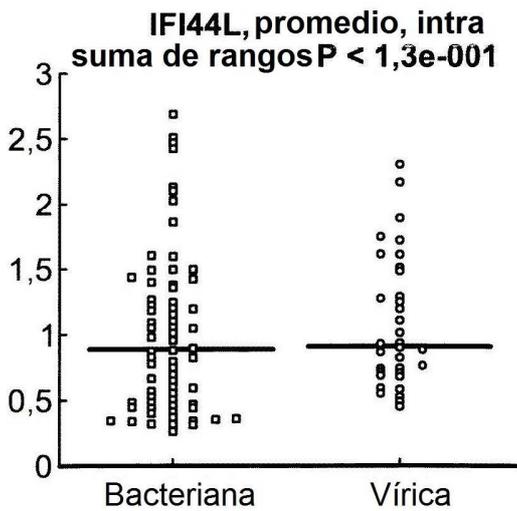
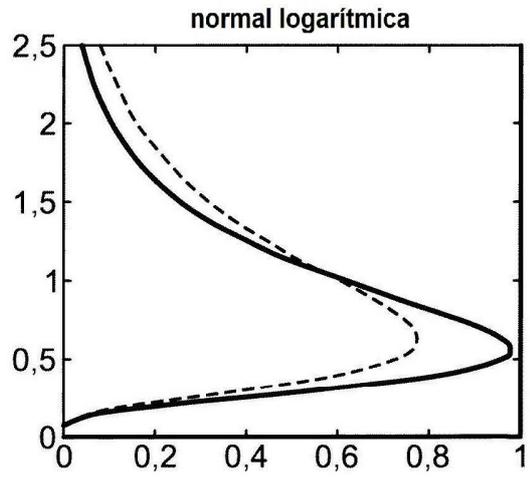
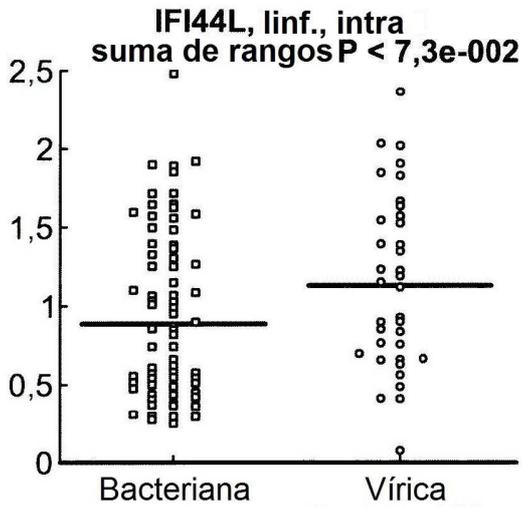
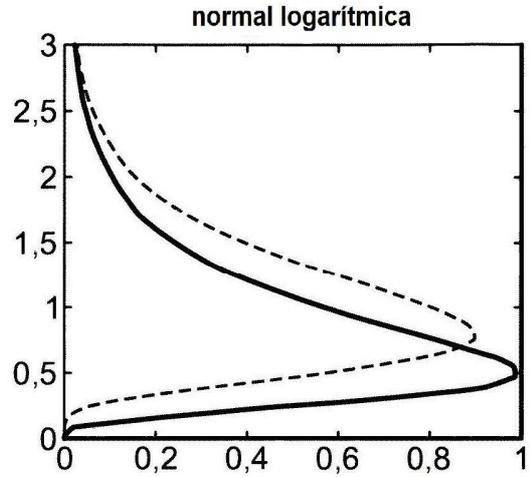
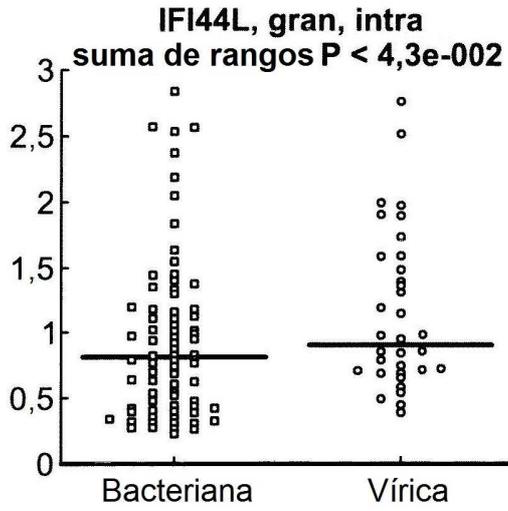
A. NIVELES DE EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS DE IFI44, IFI44L E IFI27 EN INFECCIONES BACTERIANAS (ROMBOS) Y VÍRICAS (CUADRADOS); B. NIVELES DE EXPRESIÓN DE LOS GENES IFI44, IFI44L E IFI27 EN INFECCIONES BACTERIANAS (ROMBOS) Y VÍRICAS (CUADRADOS), EL VALOR MEDIANO DE INDICA CON UNA LÍNEA CONTINUA (ANÁLISIS BASADO EN LOS RESULTADOS POR RAMILO ER AL. 2007)

A.

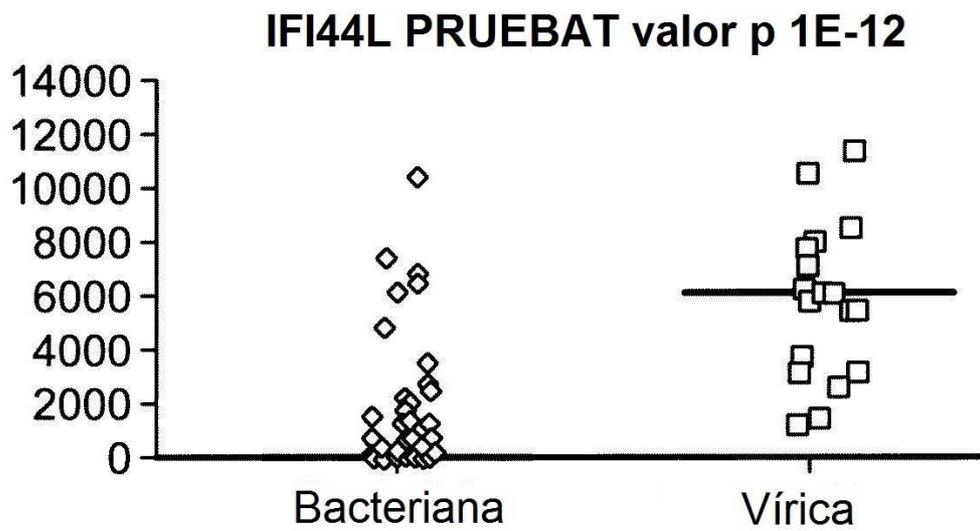
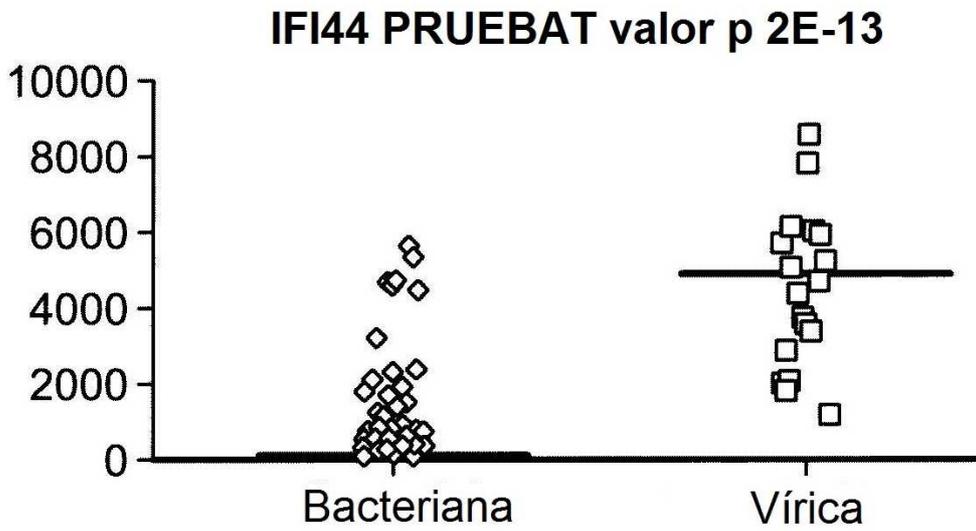








B.



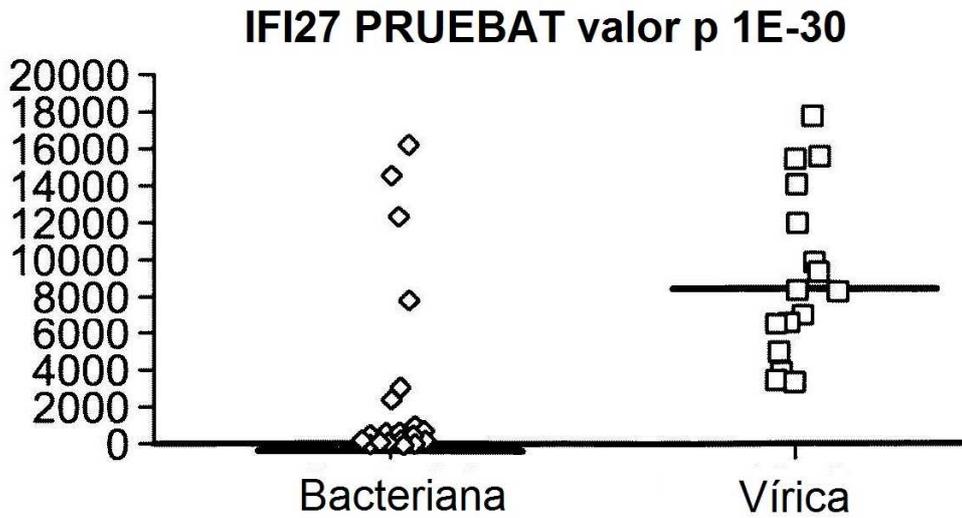


FIG. 39

LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL DISTINTIVO TCM AUMENTAN A MEDIDA QUE LOS VALORES DE CORTE UTILIZADOS PARA FILTRAR A PACIENTES CON RESPUESTAS MARGINALES SE TORNAN MÁS RIGUROSOS. LOS RESULTADOS SE COMPUTARON USANDO LA COHORTE "POR CONSENSO (BACTERIANA, VÍRICA)". CADA PUNTO CORRESPONDE A LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD ALCANZADAS EN EL VALOR DE CORTE EN EL QUE AMBAS MEDICIONES SE MANTUVIERON IGUAL.

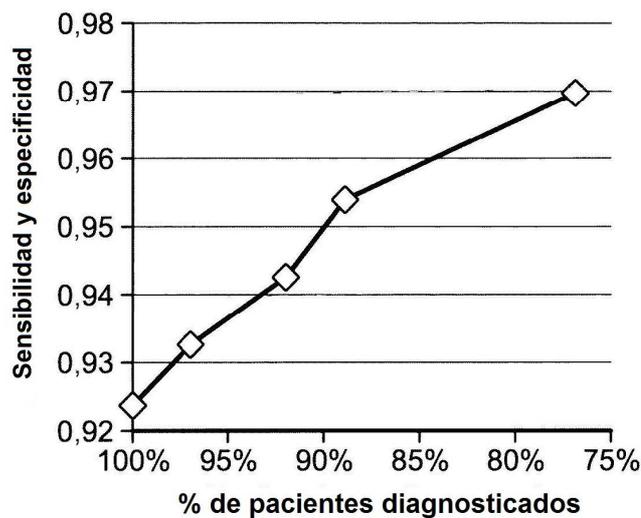


FIG. 40

LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL DISTINTIVO TCM AUMENTAN A MEDIDA QUE LOS VALORES DE CORTE UTILIZADOS PARA FILTRAR A PACIENTES CON RESPUESTAS MARGINALES SE TORNAVÁN MÁS RIGUROSOS. LOS RESULTADOS SE COMPUTARON USANDO LA COHORTE "POR MAYORÍA (BACTERIANA, VÍRICA)". CADA PUNTO CORRESPONDE A LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD ALCANZADAS EN EL VALOR DE CORTE EN EL QUE AMBAS MEDICIONES SE MANTUVIERON IGUAL.

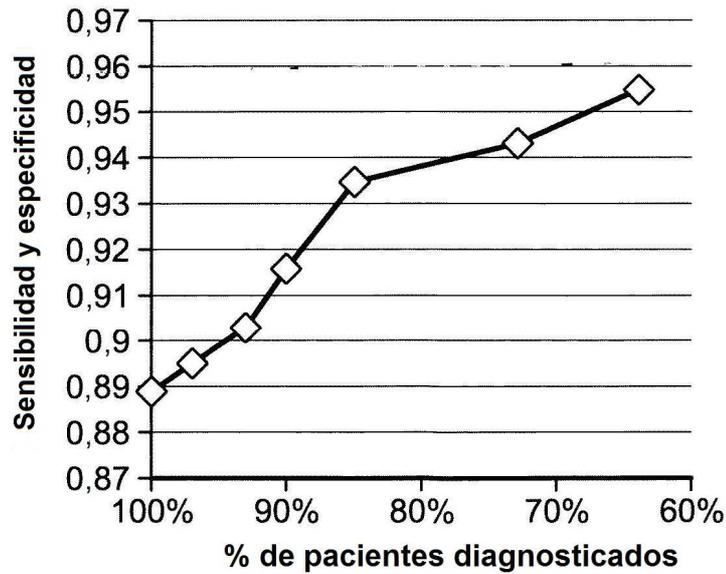
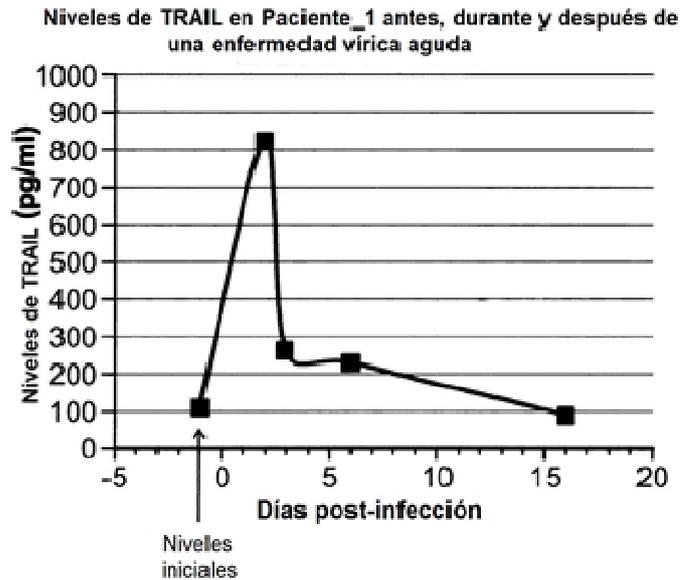
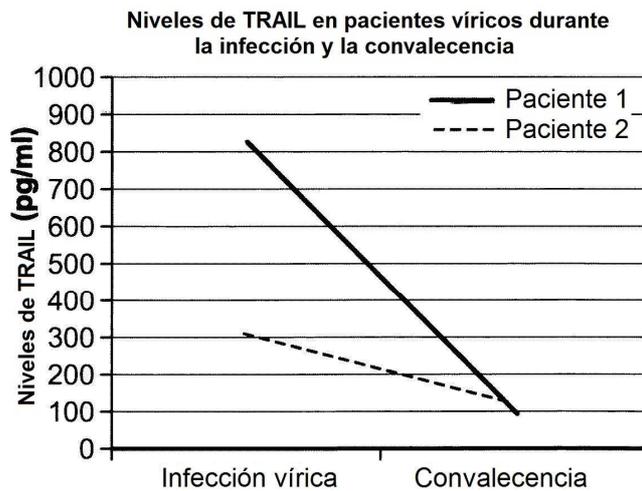


FIG. 41: (A, B) LOS NIVELES DE TRAIL AUMENTAN DURANTE LA FASE AGUDA DE UNA INFECCIÓN VÍRICA Y LUEGO DISMINUYEN GRADUALMENTE HASTA LOS NIVELES INICIALES. SE PUEDE OBSERVAR QUE LA DINÁMICA DE TRAIL ES INDICATIVA DE LA ETAPA DE LA ENFERMEDAD (DESDE EL INICIO HASTA LA RECUPERACIÓN) (C) LOS NIVELES DE TRAIL DISMINUYEN EN PACIENTES CON INFECCIÓN BACTERIANA AGUDA Y LUEGO VUELVEN A AUMENTAR HASTA LOS NIVELES INICIALES DURANTE LA CONVALESCENCIA.

A.



B.



C.

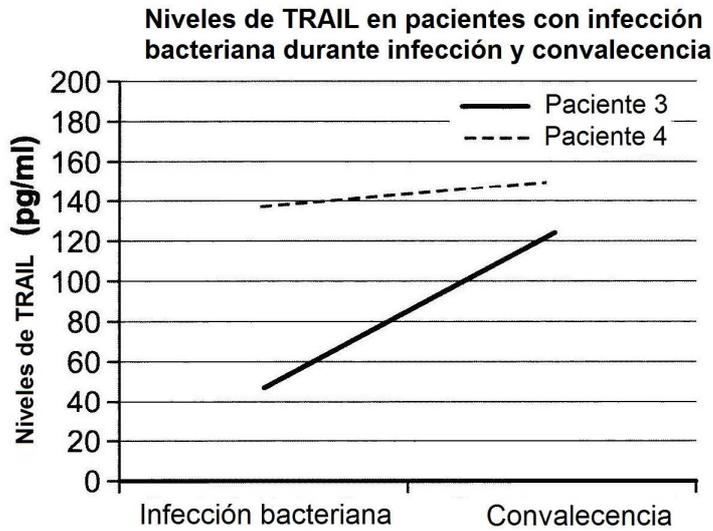


FIG. 42: COMPARACIÓN DE LA SECUENCIA GENÉTICA DE TRAIL EN LOS ORGANISMOS.

chr3:172,223,298-172,241,297 18,000 bp.

