



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Diseño de un Sistema de Información para Detección
Precoz y Seguimiento de Pacientes con Sepsis**

D.^a Eva Mónico Castillo

2022

AGRADECIMIENTOS

Quiero comenzar esta tesis agradeciendo enormemente el apoyo de mis directores para llevarla a cabo, ya que en algunos momentos de este largo viaje llegué a pensar que no terminaría nunca.

A Aurelio Luna por ese optimismo, esa capacidad de trabajo y esa mente privilegiada que siempre lo ha visto todo claro y que no ha permitido que tirara la toalla.

A Juan Antonio Gómez, mi mano derecha, mi apoyo incondicional, por su dedicación, su tiempo y su capacidad de trabajo sin el cual tengo claro que no habría llegado hasta aquí.

Agradecer también el apoyo de mi familia, mi marido, mi madre y mis hijas que han entendido y que me han facilitado en todo momento las cosas para llevar a cabo este proyecto.

Y no quiero terminar sin dedicar este trabajo a mi padre que falleció durante la realización del mismo sin poder llegar a verlo terminado pero que sin duda se sentiría orgulloso de su hija como yo me siento de él.

GRACIAS.

RESUMEN

Introducción

En 2016 se define la sepsis como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección, paralelamente surge la Campaña Sobrevivir a la Sepsis donde se establecen las pautas de tratamiento y se destaca la “hora de oro”, siendo ésta la primera hora en la que debemos actuar para reducir la mortalidad. Queda demostrada la importancia de la precocidad en el diagnóstico para iniciar el tratamiento y dado que se trata de un síndrome que se caracteriza por alteraciones hemodinámicas y elevación de biomarcadores decidimos llevar a cabo el diseño de un sistema informático que ayudase en la detección precoz de este síndrome basándose en las variables hemodinámicas y analíticas características para su detección.

Objetivos

1. Objetivo principal

- Evaluar un sistema automatizado de detección precoz de los pacientes con procesos sépticos que acuden a un servicio de urgencias hospitalarias.

2. Objetivos secundarios

- Revisar los puntos de corte de las variables clínicas
- Revisar los puntos de corte de las variables analíticas
- Revisar los puntos de corte de las variables demográficas
- Revisar los puntos de corte de los factores de riesgo cardiovascular
- Identificar las variables analíticas y hemodinámicas con mayor “peso”.
- Determinar las condiciones clínicas del paciente que influyen en el diagnóstico de sepsis y deberían ser tenidas en cuenta en un algoritmo de detección automatizada.

Pacientes y método

Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

La población diana son los pacientes mayores de 14 años atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Virgen de La Arrixaca en el periodo comprendido del 1 de enero de 2019 a 31 de julio de 2019 con una muestra total de 19.733 pacientes.

Resultados

En 2.883 casos del total de atendidos se activó la alarma por posible sepsis. De los 2.883 casos detectados por el sistema, 1.685 (58,4%) fueron confirmados como sepsis por los facultativos mientras que el 41,6% no lo fueron. Por tipo, de las 1.872 sepsis detectadas por el sistema, el 35,4% (n = 662) no resultaron confirmadas por los médicos, un 63,5% (n = 1.118) fueron confirmadas como sepsis mientras que un 1,2% (n = 22) se confirmaron como sepsis graves. Con respecto a las sepsis graves, de las 1.011 detectadas por el sistema no fueron confirmadas por los médicos un 53% (n = 536), un 23,3% (n = 236) sí que los fueron un 23,6% (n = 239) se confirmaron como sepsis.

Para la temperatura, la PCR y la procalcitonina las curvas mostraron que se pueden establecer nuevos puntos de corte para la detección.

Los puntos de corte óptimo para la detección de sepsis de la temperatura se establecen en 37°C lo que determina una sensibilidad del 74,3%, una especificidad del 54,9% y un ABC = 0,733 (p < 0,001). Para la PCR, el punto de corte se establece en 6,1 lo que determina una sensibilidad del 70,4%, una especificidad del 69,4% y un ABC = 0,777 (p < 0,001). En la Figura 12 se muestran las curvas ROC para la temperatura y PCR. Para la procalcitonina, el punto de corte se establece en 0,3 lo que determina una sensibilidad del 60,6%, una especificidad del 61,2% y un ABC = 0,674 (p < 0,001).

Conclusiones

- El sistema de alerta informático creado en base a los criterios SIRS funciona.
- Las variables introducidas en el sistema de alerta podrían reducirse en número.
- Existen variables que podrían obviarse para la detección precoz.
- Modificando los puntos de corte de las principales variables aumentaríamos la sensibilidad y la especificidad en la detección.
- La implantación de un programa de alerta ayuda a la identificación precoz.

ABSTRACT

Introduction

In 2016, sepsis was defined as a life-threatening organic dysfunction caused by a deregulated response of the host to the infection, in parallel with the Surviving Sepsis Campaign where treatment guidelines are established and the “golden hour” is highlighted, this being the first hour in which we must act to reduce mortality. The importance of early diagnosis to start treatment has been demonstrated and given that it is a syndrome characterized by hemodynamic alterations and elevated biomarkers, we decided to carry out the design of a computer system that would help in the early detection of this syndrome based on the characteristic hemodynamic and analytical variables for its detection.

Objectives

1. Main objective

- To evaluate an automated system for the early detection of patients with septic processes who attend a hospital emergency service.

2. Secondary objectives

- Review the cut-off points of the clinical variables
- Review the cut-off points of the analytical variables
- Review the cut-off points of the demographic variables
- Review the cut-off points for cardiovascular risk factors
- Identify the analytical and hemodynamic variables with the greatest “weight”.
- Determine the clinical conditions of the patient that influence the diagnosis of sepsis and should be considered in an automated detection algorithm.

Patients and method

Observational, descriptive, cross-sectional and retrospective study.

The target population is patients older than 14 years seen in the emergency service of the Virgen de La Arrixaca University Hospital in the period from January 1, 2019, to July 31, 2019, with a total sample of 19,733 patients.

Results

In 2,883 cases of the total number of patients treated, the alarm was activated due to possible sepsis. Of the 2,883 cases detected by the system, 1,685 (58.4%) were confirmed as sepsis by the doctors while 41.6% were not. By type, of the 1,872-sepsis detected by the system, 35.4% (n = 662) were not confirmed by doctors, 63.5% (n = 1,118) were confirmed as sepsis while 1.2% (n = 22) were confirmed as severe sepsis. Regarding severe sepsis, of the 1,011 detected by the system, 53% (n = 536) were not confirmed by doctors, 23.3% (n = 236) were confirmed by 23.6% (n = 239) were confirmed as sepsis.

For temperature, PCR and procalcitonin the curves showed that new cut-off points for detection can be established.

The optimal cut-off points for the detection of temperature sepsis are established at 37°C, which determines a sensitivity of 74.3%, a specificity of 54.9% and an AUC = 0.733 (p <0.001). For CRP, the cut-off point is set at 6.1, which determines a sensitivity of 70.4%, a specificity of 69.4%, and an AUC = 0.777 (p <0.001). ROC curves for temperature and CRP are shown in Figure 12. For procalcitonin, the cut-off point is set at 0.3, which determines a sensitivity of 60.6%, a specificity of 61.2%, and an AUC = 0.674 (p <0.001).

Conclusions

- The computerized alert system created based on the SIRS criteria works.
- The variables entered the alert system could be reduced in number.
- There are variables that could be ignored for early detection.
- By modifying the cut-off points for the main variables, we would increase the sensitivity and specificity of detection.
- The implementation of an alert program helps early identification.

RESUMEN DE ABREVIATURAS

Ácido desoxirribonucleico	ADN
Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation.....	APACHE
Adrenomedulina	ADM
American College of Chest Physicians	ACCP
American Thoracic Society	ATS
Angiotensin-converting enzyme.....	ACE
Antibióticos	ATB
Antitrombina III	ATIII
Área bajo la curva ROC	AUC o ABC
Asamblea Mundial de la Salud.....	AMS
Biomarcador.....	BM
Biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección.....	BMRIeI
Buena Práctica Clínica	BPC
Clasificación internacional de enfermedades 9 ^a revisión	ICD-9
Coagulación intravascular diseminada	CID
Critical Care Medicine.....	SCCM
Curva característica de funcionamiento del receptor.....	curva ROC
Estados Unidos	EE. UU
European Society of Intensive Care Medicine	ESICM
Excreción fraccionada	EF
Factor activador de plaquetas	PAF
Factor de necrosis tumoral α	TNF α
Filtrado Glomerular	FG
Fracaso renal agudo.....	FRA
Flujo sanguíneo renal	FSR
Factor Tisular	TF
Fracción inspirada de Oxígeno	FIO ₂
Historia Clínica Electrónica.....	HCE
Infarto agudo de miocardio.....	IAM
Índice internacional normalizado.....	INR
Interleuquina	IL
Insuficiencia renal aguda	IRA
Lectina de unión a manosa.....	MBL
Lesión Pulmonar Aguda	LPA
Linfocitos T	LT, Th
Logistic Organ Dysfunction Score	LODS
Necrosis tubular aguda	NTA
Neumonía adquirida en la comunidad.....	NAC
Organización Mundial de la Salud	OMS
Óxido nítrico.....	NO
Proteína C Reactiva.....	PCR
Proteína del dominio de oligomerización de unión a nucleótidos.....	NOD

Proteína ligante de lipopolisacáridos	LBP
Patrones moleculares asociados a patógenos	PAMP
Patrones moleculares asociados al daño.....	DAMP
Presión parcial de Oxígeno	pCO ₂
Presión Venosa Central	PVC
Proadrenomedulina.....	proADM
Procalcitonina	PCT
Proteína C Activada Recombinante Humana	PCArh
Proteínas selectinas.....	SE, SP
Quick-SOFA.....	qSOFA
Radicales libres de oxígeno	ROS
Receptor endotelial de la proteína C.....	EPCR
Receptor de superficie expresado en las células mieloides.....	sSTREM1
Región medial de la proADM.....	MRproADM
Respuesta inflamatoria sistémica.....	SIRS
Sepsis grave.....	SG
Sequential Organ Failure Assessment	SOFA
Servicios de Urgencias hospitalarios.....	SUH
Servicio Murciano de Salud.....	SMS
Síndrome de distrés respiratorio del adulto	SDRA
Sistema del complemento	C
Shock séptico.....	SS
Society of Critical Care Medicine	SCCM
Sodio.....	NA+
Surgical Infection Society.....	SIS
Tiempo parcial de tromboplastina activada	TPTA
Trombosis Venosa Profunda.....	TVP
Unidad de Corta Estancia	UCE
Unidad de Cuidados Intensivos.....	UCI
Un tipo de receptores NOD	NALP
Valor de referencia de cambio clínico	VRC
Valor predictivo positivo	VPP
Valor predictivo negativo	VPN
Virus de Inmunodeficiencia Humana Adquirido.....	VIH/SIDA

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	13
1. SEPSIS: MARCO TEÓRICO	15
1.1 Concepto y definición	15
1.2 Epidemiología y demografía de la sepsis	17
1.3 Fisiología y Fisiopatología.....	20
1.3.1 Introducción	20
1.3.2 Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica....	21
1.3.3 Fisiología de la Inflamación	22
1.3.4 Fisiopatología de la sepsis	26
1.4 Clínica	33
1.5 Diagnóstico	38
1.5.1 Biomarcadores	38
1.5.2 Escalas diagnósticas.....	45
1.5.3 qSOFA vs SIRS	55
1.6 Tratamiento de la Sepsis	56
2. PROGRAMAS DE DETECCIÓN PRECOZ	63
2.1 Introducción	63
2.2 Criterios de detección.....	63
2.3 Funcionamiento del sistema	66
2.4 Aportaciones del sistema	70
II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	71
1. Justificación	73
2. Objetivos.....	74
2.1 Objetivo Principal	75
2.2 Objetivos secundarios.....	75
III. MATERIAL Y MÉTODO	
1. Ámbito y periodo del estudio.....	79
2. Diseño del estudio	79
3. Población del estudio	80

4. Variables del estudio	81
5. Recogida de datos.....	83
6. Aspectos éticos	83
7. Método	84
IV. RESULTADOS.....	87
V. DISCUSIÓN.....	101
VI. LIMITACIONES	115
VII. CONCLUSIONES.....	119
VIII. BIBLIOGRAFÍA	123

INTRODUCCIÓN

1. SEPSIS: MARCO TEÓRICO

1.1. Concepto y definición

El término σηψιζ (*sepsis*) es de origen griego cuyo significado era «descomposición o putrefacción». Fue introducido por primera vez en la medicina por Hipócrates en el siglo IV a.C. como un proceso de descomposición de la carne y posterior infección de las heridas. Hipócrates consideraba que la sepsis era el proceso de putrefacción de la carne y supuración de las heridas.

En 1914 Hugo Schottmüller (1) expone su definición de sepsis: “*La sepsis se desarrolla a partir de un foco patógeno de bacterias que invaden constante o periódicamente el torrente sanguíneo de tal manera que provocan síntomas objetivos y subjetivos*”. Esta definición era problemática porque se basaba en observaciones clínicas subjetivas.

En 1972, Lewis Thomas (2) propuso que la respuesta del sistema inmune frente a los microorganismos durante una infección puede ser tan fuerte que se convierte en nociva para nosotros mismos. Roger Bone en los años 90 acuñó el término síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)(2) para describir a aquellos pacientes que presentaban evidencia clínica de este fenómeno.

Sin embargo, no es hasta 1992, año en el que se publica el consenso del *American College of Chest Physicians* y la *Society of Critical Care Medicine Consensus Conference*, (3) cuando se establece el concepto de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). En dicha publicación se llegó a una uniformidad en los criterios diagnósticos logrando una oportuna “sospecha diagnóstica”. De esa forma, se introdujo un concepto novedoso de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS); respuesta generalizada del organismo ante determinados estímulos cuya presencia puede obedecer a causas infecciosas o no infecciosas. El concepto fue criticado por su falta de especificidad y de sensibilidad adecuada para detectar todos los casos de una situación con mortalidad elevada. Las definiciones de sepsis y shock séptico que conocemos hasta la actualidad, centradas en la respuesta inflamatoria del huésped, han permanecido prácticamente invariables desde el año 1992.

Los criterios propuestos de SIRS por la conferencia de consenso tuvieron aceptación por su sencillez y han sido empleados y validados en multitud de ensayos clínicos desde entonces, pero no son excluyentes, existiendo otras muchas manifestaciones propias de la respuesta inflamatoria del organismo y por tanto indicativas de SIRS.

La siguiente propuesta para mejorar el diagnóstico tardó en llegar más de 10 años, al publicarse una *Segunda Conferencia de Consenso en el año 2001*. (4) Así pues en el 2001, el grupo de expertos del *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), la *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), la *American College of Chest Physicians* (ACCP), la *American Thoracic Society* (ATS), y la *Surgical Infection Society* (SIS) expandió la lista de criterios diagnósticos, aumentando parámetros generales, parámetros hemodinámicos, parámetros inflamatorios y parámetros de perfusión tisular, pero no sugirió cambios en las definiciones por ausencia de evidencia.

Un aspecto importante de las definiciones introducidas por la conferencia de consenso del 2001 es el concepto de la sepsis y sus secuelas (disfunción y fallo de órganos) como un espectro continuo de gravedad, por lo que los distintos síndromes sépticos se pueden considerar estadios de la sepsis: **sepsis**, **sepsis grave** y **shock séptico**; teniendo cada uno ellos una morbilidad y mortalidad mayores que el anterior.

La Conferencia Internacional de Definiciones de Sepsis de 2001 modificó el modelo de SIRS y desarrolló una visión ampliada de la sepsis después de revisar la literatura. Esta conferencia desarrolló el concepto de un sistema de estadificación para la sepsis basado en cuatro características separadas designadas por el acrónimo PIRO(5):

- P: significa predisposición, lo que indica condiciones comórbidas preexistentes que reducirían la supervivencia.
- I: es la agresión o infección, que refleja el conocimiento clínico de que algunos organismos patógenos son más letales que otros.
- R: representa la respuesta al desafío infeccioso, incluido el desarrollo de SIRS.
- O: significa disfunción orgánica e incluye el fallo orgánico, así como el fallo de un sistema como el de la coagulación.

Sin embargo, las definiciones propuestas hasta ese momento seguían sin dar respuesta a la clave de porqué algunos pacientes reaccionan en exceso en términos de “hiperinflamación” y desarrollan una tormenta de citoquinas mientras que otros no presentan síntomas, aunque el mismo microorganismo se pueda detectar en la piel o vías respiratorias. Por tanto, se concluye que el huésped convive con los microorganismos pudiendo verse alterada esta tolerancia.

Finalmente hay que esperar hasta la *nueva conferencia de consenso del año 2016* para que el grupo de trabajo formado por expertos en sepsis de la *European Society Of Intensive Care Medicine* y de la *Society of Critical Care Medicine* definan la Sepsis como "La disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped para la infección que supone una amenaza a la supervivencia" (6). Existe también activación temprana de mediadores pro y antiinflamatorios dañando así sus propios órganos y tejidos dando alteraciones no inmunológicas (cardiovascular, neuronal, hormonal, metabólica y coagulación).

Esta nueva definición destaca la primacía de la respuesta no homeostática del huésped a la infección, la posible letalidad que sobrepasa considerablemente la de una infección común y la necesidad de un diagnóstico precoz.

Así pues, los conceptos actuales de sepsis y shock séptico parecen, en principio, útiles para la rutina clínica; sin embargo, no permiten la estadificación de los pacientes o la predicción de la respuesta del huésped a la infección.

1.2. Epidemiología y demografía de la sepsis

La sepsis ha estado presente desde que han existido agentes infecciosos. Debido a que las bacterias son anteriores a los humanos, la sepsis probablemente sea anterior al hombre moderno.

Cada año, aproximadamente, 31 millones de personas sufren un episodio de sepsis. De estos, unos 6 millones de personas fallecen a causa de la sepsis. En los países de bajos y medianos ingresos la carga de la sepsis es más elevada y representa una de las causas principales de muerte maternal y neonatal (7).

Cada 3,5 segundos se produce una muerte por sepsis. La mortalidad varía entre el 15 y más del 50% (8).

En España, su incidencia y mortalidad es todavía es más elevada. Los estudios epidemiológicos más recientes de nuestro país reflejan una variabilidad importante. Así, el estudio Bouza (BMC Infectious Diseases 2014) (9) reporta una incidencia de 87 casos por 100.000 habitantes y año, y una mortalidad del 40%, mientras que datos más recientes (Yebeles; Ann. Intensive Care 2017)(10) hablan de una incidencia de 212 casos por 100.000 habitantes y año, y una mortalidad del 19%.

En nuestro medio, el 10,4% de los pacientes que acuden a los Servicios de Urgencias hospitalarios (SUH) son diagnosticados de un proceso infeccioso (el más frecuente de origen respiratorio), y el 20,6% requerirán ingreso hospitalario; de éstos ingresan en el hospital entre el 5-17% (11).

La incidencia de estos procesos infecciosos está aumentando a un ritmo del 7- 9% anual por diversos factores, como son el aumento de la expectativa de vida, que deriva en un mayor número de procesos crónicos en la población, incremento de realización de técnicas invasivas, estados de inmunodepresión por fármacos, enfermos tratados con quimioterapia, etc... Los pacientes mayores de 65 años presentan la mayoría (60-85%) de todos los episodios de sepsis y con una población que envejece cada vez más, es probable que la incidencia de sepsis continúe aumentando.

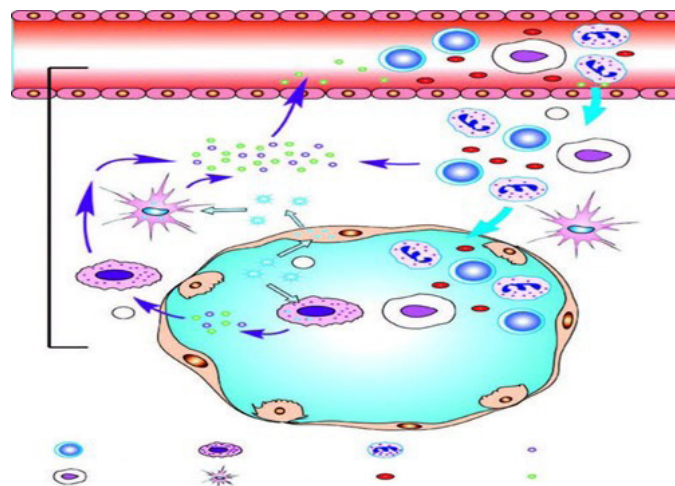
La incidencia también es mayor durante en época invernal, probablemente debido a la mayor prevalencia de infecciones respiratorias.

La sepsis representa hoy la enfermedad más prevalente en las UCI con una tasa de mortalidad muy elevada, estimándose en unos 97 casos/100.000 habitantes/año de sepsis grave (aunque los casos de sepsis representan unos 333 casos/100.000 habitantes/año). El 29% de las sepsis se transformarán en «graves» y el 9% en «shock séptico».(12) Además hay que tener en cuenta que más de la mitad de los casos diagnosticados de sepsis grave se van a atender fuera de las UCI.

Según datos del estudio EDU- SEPSIS, en España, de octubre a diciembre 2005, la sepsis grave presentó una mortalidad del 47%, y los casos de shock séptico alcanzaron el 84%. (12). Estas cifras de mortalidad son muy superiores a las de enfermedades como el infarto agudo de miocardio (IAM) o el ictus. De hecho, comparativamente fallecen más personas afectadas por sepsis que por cáncer de mama, colon o como complicación de un IAM. El coste económico por episodio de sepsis se ha estimado en unos 10.000 euros, siendo muy superior al coste del IAM.

La sepsis por tanto constituye un grave problema de salud.

La incidencia de sepsis grave es menor en las mujeres. Las causas de esta diferencia no se conocen, pero pueden tener relación con el efecto de las hormonas sexuales sobre la inmunidad innata y adaptativa y sobre la respuesta cardiovascular a las señales de la citocina. La incidencia también es mayor en las personas de raza negra, incluso después de mejorar sus condiciones socioeconómicas y de salud, lo que sugiere que quizás también participan factores genéticos.



Inmunodepresión y cáncer

Las enfermedades que deprimen la inmunidad innata y adaptativa son factores de riesgo para la sepsis. Las enfermedades crónicas que deprimen el sistema inmunitario (entre ellas el VIH/SIDA, la cirrosis, la asplenia y las enfermedades autoinmunes) son muy comunes en grandes estudios epidemiológicos de pacientes con sepsis. En un estudio de observación francés publicado en 2014, (13) de pacientes ingresados en UCIs con

sepsis grave o shock séptico se halló que el 31% eran inmunodeprimidos debido a SIDA, trasplante de órganos, neutropenia, cáncer, enfermedad inflamatoria y deficiencia inmunitaria primaria.

Los pacientes con cáncer a menudo son inmunodeprimidos, no solo por el proceso de base, sino también por el tratamiento aplicado contra el mismo. Un análisis de los códigos de la ICD-9 (clasificación internacional de enfermedades 9ª revisión) de seis estados de los EE. UU. halló que los pacientes con cáncer tenían un riesgo relativo para sepsis grave de casi 4 (16,4/1000 casos/1000 población con cáncer), junto con mortalidad hospitalaria un 52% mayor y hospitalización tres veces más prolongada que la de pacientes sin cáncer.(13) Los pacientes con cáncer hematológico tuvieron la peor evolución.

Un análisis retrospectivo de pacientes con cáncer ingresados con shock séptico en 41 UCIs francesas entre 1997 y 2008 identificó la respiración asistida, la diálisis renal y la infección micótica como factores de riesgo independientes de mortalidad. Este estudio también informó sobre el gran descenso de la mortalidad en la UCI en pacientes con cáncer y shock séptico del 70% en 1997 al 53% en 2008 e hizo la importante observación de que los resultados eran mejores en centros con gran volumen de pacientes.(13)

Variantes genéticas

En un estudio que se llevó a cabo en Dinamarca con más de 1000 personas que habían sido adoptadas entre las décadas de 1920- 1940 señaló un notable aumento del riesgo de muerte por infección antes de los 50 años si uno de los padres biológicos había muerto por causa infecciosa (13). Aunque provienen de una era anterior al empleo generalizado de antibióticos, estos datos proporcionan evidencia de que la probabilidad de morir por una infección es en parte hereditaria.

Los estudios de asociación de todo el genoma en pacientes con sepsis fueron difíciles debido a los problemas con la definición de sepsis y la consiguiente heterogeneidad de estos pacientes.

Los polimorfismos en el receptor tipo *toll* (TLR4) y TLR1 se asociaron con aumento de la susceptibilidad al shock séptico por gérmenes gramnegativos, candidiasis y aspergilosis invasivas. Un estudio de asociación de todo el genoma de 520 pacientes con shock séptico descendientes de europeos, de 27 UCI de América del norte y Australia identificó un polimorfismo de un solo nucleótido asociado con aumento de la mortalidad a 28 días y disfunción orgánica. (13) Fue el *alelo C de SVEP*, que codifica una molécula de adhesión celular con múltiples dominios capaz de interactuar con el complemento, los factores de crecimiento, las integrinas y las citocinas.

Factores de riesgo modificables

En análisis epidemiológicos se mostró que el consumo de alcohol aumenta el riesgo de sepsis y la insuficiencia orgánica y la mortalidad relacionada. La evidencia que vincula el tabaco con la sepsis es menos fuerte. El tabaquismo aumenta el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva y el riesgo de shock séptico en la neumonía neumocócica. El tabaquismo también parece predisponer a los pacientes a las infecciones postoperatorias.

La vacunación disminuye el riesgo de sepsis causada por gérmenes específicos, entre ellos el *Haemophilus influenza*.

1.3. Fisiología y Fisiopatología de la sepsis

1.3.1. Introducción

La respuesta inmune de nuestro organismo a los patógenos se basa en componentes innatos y adaptativos.

La **primera línea** de defensa que tenemos frente a los invasores está representada por nuestras barreras físicas como la piel y las membranas mucosas de nuestros tractos gastrointestinal, respiratorio y genitourinario.

La **segunda línea** es la defensa rápida que ejerce el sistema inmunitario innato (incluidas las proteínas del complemento, las células fagocitarias centinelas y las células asesinas naturales), que desempeña un papel activador y controlador del sistema inmunitario adaptativo.

El sistema innato actúa mediante un amplio reconocimiento de los antígenos, principalmente mediante la detección de *patrones moleculares asociados a patógenos* (PAMP) ubicados en las superficies de los patógenos comunes. En general, cuando una respuesta local se propaga sistémicamente, la activación de varias clases de receptores de reconocimiento de patrones generará una tormenta de citoquinas y quimiocinas; sin embargo, se liberan moléculas muy similares debido a la lesión celular después de un trauma, quemaduras, isquemia, reperfusión, pancreatitis, cirugía mayor, etc., derivadas de células necróticas, principalmente de las mitocondrias. Estos se denominan "*patrones moleculares asociados al daño*" (DAMP). Fue un reconocimiento muy importante el hecho de que después de la lesión celular se liberarán proteínas similares durante la infección bacteriana, porque el fondo genético de las bacterias y las mitocondrias es muy similar. Se acuñó el concepto de "*Bone*" que mezcló a pacientes que sufrieron agresión debido a PAMP, DAMP o la mezcla de los dos.

La activación de neutrófilos, macrófagos y monocitos por moléculas coestimuladoras

en el sitio de la infección, activará el sistema inmunitario adaptativo local y dará “permiso” al sistema adaptativo para responder a un insulto infeccioso. El objetivo de la respuesta innata es la erradicación de DAMP y PAMP, a lo que sigue la respuesta adaptativa con la resolución del proceso inmunológico. La respuesta inmune adaptativa se basa en la maduración y la proliferación, ambas influenciadas por la “*firma de citoquinas*” de la respuesta innata.

En circunstancias normales, estos procesos están bien regulados manteniendo un equilibrio uniforme entre las fuerzas contrarias, por lo tanto, manteniendo la respuesta inflamatoria localizada.

Sin embargo, en el caso de una respuesta no equilibrada (proinflamatoria y antiinflamatoria), desregulada (maduración y proliferación), el proceso localizado se descontrola y se vuelve sistémico, en otras palabras, la enfermedad se disemina a todo el cuerpo y por lo tanto, entra en riesgo la función de órganos vitales distantes. Esto hace que la manifestación clínica de la enfermedad crítica sea tan similar independientemente del insulto. Un ejemplo representativo ocurre con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), shock o deterioro de la función mental, que puede ocurrir tras procesos como la pancreatitis, tras una cirugía mayor, o debido a cualquier tipo de infección.

El sistema inmunitario adaptativo como **tercera línea** de defensa se basa en sus recuerdos permitiendo la adaptación y protección contra casi cualquier invasor.

En resumen, la “firma de citoquinas” de neutrófilos y macrófagos dará señales a los linfocitos T y B a través de las células dendríticas, expresarán diferentes receptores de la superficie celular en formas solubles o unidas a la membrana. La respuesta inmune adaptativa consiste en la activación en forma de cascada de citocinas, factores de coagulación, la liberación de proteínas de fase aguda, hormonas del estrés y diferentes quimiocinas y hormonas, formando una red compleja. El factor clave de la resolución inmune es el equilibrio entre las fuerzas proinflamatorias y antiinflamatorias, que se determina principalmente por el equilibrio entre la relación de Th1, Th2, Th17 y $\gamma\Delta T$ entre sí, es decir, la maduración, la magnitud y la duración de su actividad.

1.3.2. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)

Inicialmente el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, acuñado en la Conferencia de Consenso en 1991 (Laszlo et al.) (14) se ponía de manifiesto al unir los criterios clásicos del “síndrome de sepsis” sin infección clínica o bacteriológicamente comprobada.

Los criterios de SIRS también han sido criticados por razones similares a la definición de “síndrome de sepsis” pero, sin embargo, este concepto de SIRS asumió que la respuesta inflamatoria sistémica puede ocurrir por una agresión sin infección.

En el pasado, se pensaba que SIRS estaba relacionado principalmente con el desequi-

librio entre las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias. Sin embargo, es más complejo. En el contexto de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, tanto los procesos proinflamatorios como los antiinflamatorios tienen lugar de manera paralela. Cuando las fuerzas proinflamatorias y antiinflamatorias entran en acción, las fuerzas proinflamatorias sobrepasan al proceso antiinflamatorio. En general, podemos decir que hay un breve retraso de la respuesta antiinflamatoria en comparación con la proinflamatoria. Este “dominio” proinflamatorio dura de 2 a 4 días, pero es una respuesta de gran tamaño, lo que significa que el insulto localizado se vuelve sistémico, dando lugar a diferentes grados de daño tisular, shock y eventualmente insuficiencia orgánica. Durante el curso de la enfermedad, la respuesta adaptativa se inicia por la reacción Th1. En la siguiente fase, el proceso proinflamatorio lentamente se “apaga”, mientras que la respuesta adaptativa cambiará a una respuesta Th2. En otras palabras, esta fase posterior ayuda a sobrevivir al proceso proinflamatorio después de la erradicación de la agresión. Sin embargo, una forma desregulada y sistémica de la respuesta adaptativa podría inducir más tarde inmunoparálisis, poniendo en peligro la defensa del cuerpo, por lo que es más propenso a infecciones más oportunistas.

1.3.3. Fisiología de la inflamación (15)

Durante el proceso inflamatorio se producen cuatro eventos fundamentales:

- a. Vasodilatación
- b. Incremento de la permeabilidad microvascular
- c. Activación y adhesión celulares
- d. Coagulación

a. Vasodilatación

La inflamación es una respuesta a la infección o agresión tisular que está diseñada para erradicar el origen de la agresión y facilitar la reparación tisular. Fundamentalmente se caracteriza por un aumento del diámetro vascular y del flujo sanguíneo, exudación de un fluido rico en proteínas y migración de leucocitos hacia el sitio de la agresión, causando inicialmente un incremento de flujo sanguíneo local.

Aunque el incremento del flujo sanguíneo es un rasgo importante de la efectividad de la respuesta inflamatoria, la activación sistémica de la vasodilatación puede causar hipotensión.

b. Incremento de la permeabilidad microvascular

El incremento en el flujo sanguíneo durante la inflamación se va a acompañar de un incremento de la permeabilidad vascular que se debe a la retracción de las células endoteliales y al desarrollo de poros transcitoplasmáticos así como por efecto directo de la agresión o por los productos tóxicos liberados por los leucocitos.

La primera reacción ocurre en las vénulas postcapilares, trayendo como consecuencia la exudación de un fluido rico en proteínas desde el compartimiento vascular hacia el compartimiento intersticial. El propósito de esta respuesta es trasladar los mediadores solubles, como anticuerpos y proteínas de fase aguda, hacia el sitio de la agresión. Este incremento en la permeabilidad vascular es mediado por varios factores que incluyen la histamina, bradicinina, el factor activador plaquetario, sustancia P y los leucotrienos.

c. Activación y adhesión celulares

Migración leucocitaria

Otro elemento importante en respuesta inflamatoria es la migración de los leucocitos. La exudación de fluido rico en proteínas desde el compartimiento vascular trae como consecuencia hemoconcentración y éxtasis en el sitio de la agresión. Este proceso facilita el movimiento de leucocitos hacia la superficie endotelial de los capilares y vénulas. La activación de las células endoteliales por citoquinas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral ($\text{TNF}\alpha$), inicialmente induce expresión en la superficie celular de proteínas llamadas selectinas (SE y SP) que causan una unión débil de los leucocitos a la célula endotelial, este proceso es denominado "rolling". La producción continua de citoquinas también estimula la expresión de moléculas de adhesión de alta afinidad con las células endoteliales llamadas integrinas (ICAM-1, ICAM-2.) La adhesión de la célula endotelial y de los leucocitos por las integrinas constituye una unión firme. (15)

La respuesta inmune es correctamente controlada y usualmente funciona de forma efectiva para limitar la infección y promover la reparación tisular. Normalmente existe un balance entre citoquinas proinflamatorias como el $\text{TNF}\alpha$, interleukina1 (IL-1), IL-12 y el interferón γ (IFN- γ) y señales antiinflamatorias como IL-10, IL-4, IL-6, factor de crecimiento transformador β , el antagonista del receptor IL-1 y algunas prostaglandinas. Este equilibrio conlleva a una activación efectiva y por tanto a la resolución de la respuesta inflamatoria. Sin embargo, en el caso de una respuesta desequilibrada (proinflamatoria y antiinflamatoria), desregulada (maduración y proliferación), el proceso localizado se descontrola y se vuelve sistémico, por tanto, cede el paso al deterioro de la función de órganos vitales distantes. Esto hace que la manifestación clínica de una enfermedad crítica sea tan similar independientemente del insulto. (16)

Citoquinas

Las citoquinas son los mensajeros fisiológicos de la respuesta inflamatoria. Se trata de pequeñas moléculas de polipéptidos que intervienen en la transmisión de información de una célula a otra.

Se unen a receptores específicos de sus células blanco, provocando en estas células modificaciones que llevan a la síntesis y liberación de mediadores secundarios como puede ser en el caso de la inflamación, induciendo la liberación de otras citoquinas. Las

principales citoquinas proinflamatorias son el factor de necrosis tumoral α (TNF α), las interleukinas (IL-1, IL-6 e IL-8) y los interferones.

La infección es el mayor estímulo para la liberación de las citoquinas por la acción de moléculas bacterianas como puede ser la endotoxina (LPS) que son reconocidas por las células del sistema inmune innato. Otros estímulos no infecciosos pueden también inducir su síntesis y liberación desencadenando la reacción inflamatoria.

Interacciones neutrófilos -célula endotelial

Los polimorfonucleares, monocitos/macrófagos y las células endoteliales son los efectores celulares de la respuesta inflamatoria. La activación leucocitaria lleva a la agregación de leucocitos en la microcirculación con liberación de mediadores. Las células endoteliales expuestas a este medio de factores humorales y leucocitarios también se activan y comienza la expresión de diversas moléculas de adhesión y receptores en su superficie que favorecen el paso de polimorfonucleares a los tejidos injuriados, junto con la síntesis y secreción de citoquinas y otros mediadores inflamatorios secundarios como las prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, factor activador de plaquetas (PAF), radicales libres de oxígeno (ROS), óxido nítrico (NO) y proteasas. (15)

Cuando las células endoteliales son activadas, como en la inflamación, expresan propiedades procoagulantes y proadhesión celular (plaquetas y leucocitos), activando la cascada de la coagulación provocando fenómenos trombóticos locales.

La inflamación localizada es una respuesta fisiológica protectora, adecuadamente controlada y limitada por el organismo al sitio de la lesión. La pérdida de este control local o una respuesta exagerada se traduce en manifestaciones clínicas anormales que son englobadas bajo el término de SIRS.

Roger Bone en 1996 (17) propuso tres estadios para explicar el desarrollo del SIRS. En el **estadio I** en respuesta a una agresión se producen citoquinas que ponen en marcha un mecanismo local con liberación de mediadores destinado a la curación de heridas y al reclutamiento de células del sistema inmunitario. El **estadio II**, caracterizado por la liberación hacia la circulación de pequeñas cantidades de citoquinas que amplifican la respuesta local. En esta etapa se presentan los signos clínicos y de laboratorio que ponen de manifiesto la activación de la cascada inflamatoria (SIRS). Esta respuesta de fase aguda es estrictamente controlada por la liberación simultánea de antagonistas endógenos (receptores solubles de TNF, antagonistas del receptor de IL-1, IL-4 e IL-10) con propiedades antiinflamatorias. Esta situación continúa hasta que ocurre la reparación tisular o curación de la herida, la infección se resuelve y la homeostasis se restaura. En ocasiones la homeostasis no se restablece y pasamos al **estadio III** (SIRS), iniciando una respuesta sistémica masiva. El efecto de las citoquinas se transforma en deletéreo y los mediadores inflamatorios disparan distintas cascadas con activación sostenida del sistema retículoendotelial, pérdida de la integridad microvascular y disfunción de órganos distantes al sitio de la injuria inicial. (15)

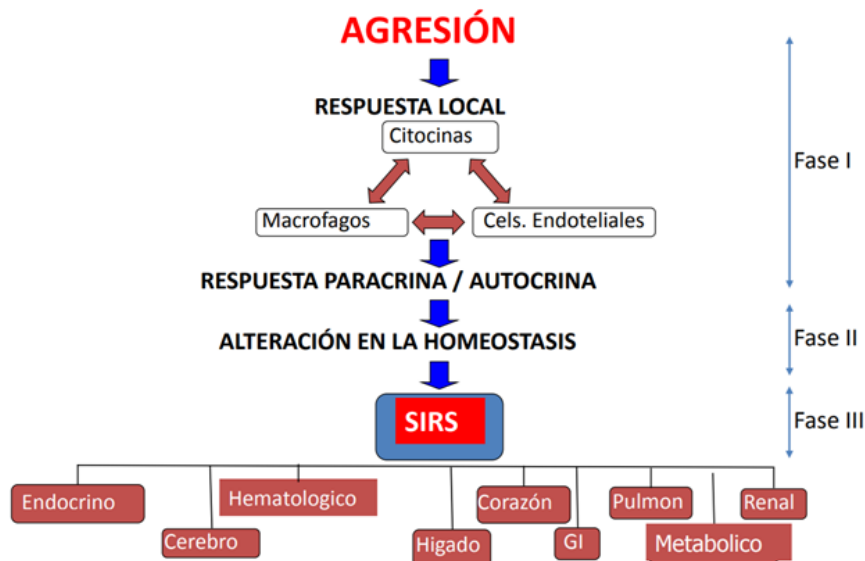


Figura 1. Juan C. Montejo: Curso medicina y cirugía 2013-2014. Universidad Complutense de Madrid

d. Coagulación (18)

La coagulación de la sangre es un proceso dinámico y complejo en el que participan numerosas proteínas plasmáticas conocidas como factores y cofactores de la coagulación. La mayor parte de los factores circulan como zimógenos que, al ser activados, adquieren actividad enzimática de serinoproteasas. Los cofactores de la coagulación circulan como pro-cofactores que necesitan activación enzimática

Se consideró hace más de medio siglo que las reacciones de coagulación se llevaban a cabo de manera secuencial, en donde cada factor era una proenzima que al ser activada se transformaba en una enzima capaz de activar a otro factor. De esta teoría nació la definición de “cascada de la coagulación”

La “cascada de coagulación” publicada por MacFarlane en 1964 («Cascada de MacFarlane») (19) ha sido de gran utilidad durante muchos años para empezar a entender el complejo problema de la formación del trombo. Según MacFarlane, habría dos vías, la extrínseca formada por el factor tisular y el factor VII y la intrínseca, en la que participan los factores XII, XI, IX, VIII y V. Ambas vías convergen para activar el factor X y continuar conjuntamente el proceso de transformación de la protrombina en trombina y, a través de la trombina el fibrinógeno, en fibrina. Por otra parte, el papel de la plaqueta para terminar en agregación se consideraba un proceso independiente.

Durante las tres décadas siguientes han tenido lugar múltiples investigaciones, que se resumen en 1994 en las publicaciones casi simultáneas de investigadores de Houston (Schafer et al) (20) y de Carolina del Norte (Monroe et al) (21)

Ambos grupos coinciden en presentar una «nueva cascada» (fig.2) que ha sido aceptada internacionalmente, como demuestra el documento reciente de la Task Force de la

Sociedad Europea de Cardiología. (19) Las aportaciones a la cascada clásica son las siguientes:

1. El complejo formado por el factor tisular y el factor VII participa en la activación del factor IX, por lo que las dos vías de la coagulación, intrínseca y extrínseca, van unidas casi desde el inicio del proceso.
2. El proceso completo no se realiza de forma continua, sino que son precisas tres fases consecutivas; inicial, de amplificación y de propagación. En las dos últimas participan activamente las plaquetas y la trombina.

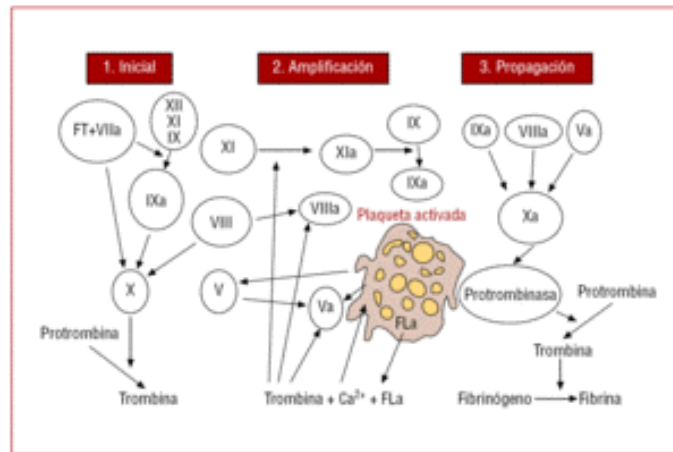


Figura 2: cascada de la coagulación. Francisco Pérez-Gómez, Ramón Bover. 2007

1.3.4. Fisiopatología de la sepsis

La secuencia de fenómenos que conducen a la sepsis probablemente comience con la bacteriemia.

El $\text{TNF}\alpha$ y la IL-1 determinan la fisiopatología del estado séptico a través de sus efectos sobre la regulación de la temperatura, la resistencia y la permeabilidad vasculares a nivel de la piel, la función cardíaca y el estado inotrópico del corazón, la médula ósea y numerosas enzimas tales como la lactatodeshidrogenasa y la lipoproteínlipasa, las cuales modifican el consumo de energía a nivel de varios tejidos.

Todos estos procesos patogénicos pueden desarrollarse en ausencia de una endotoxina inductora, como ocurre en el caso del shock séptico por grampositivos o después de eliminar la endotoxina de la circulación. Muchos de los efectos de las citoquinas son mediados a nivel de los tejidos efectores por el óxido nítrico, las prostaglandinas, los eicosanoides, el factor activador plaquetario y los derivados de la lipooxigenasa. La IL-1 y el $\text{TNF}\alpha$ estimulan la elaboración de otras citoquinas, lo que desencadena un efecto cascada a medida que las citoquinas inducen a otras citoquinas.

También tiene lugar la activación de las cascadas del complemento, la coagulación y las

quininas, las cuales desempeñan un papel importante en el estado séptico. De manera paralela se producen sustancias anticitoquinas específicas e inespecíficas, tales como los glucocorticoides, el antagonista antiinflamatorio del receptor de la IL-1 (IL-1ra) y los receptores solubles de citoquinas y endotoxinas.

El TNF- α y otras citocinas, incrementan la expresión de la sintetasa inducible de óxido nítrico (NOS). La incrementada producción de óxido nítrico causa vasodilatación y pérdida a nivel capilar que contribuye a depresión cardíaca, insuficiencia que también puede ocurrir a nivel del miocardio como efecto directo del TNF- α . Además de la hipoxia, las células pueden estar disóxicas, es decir con incapacidad de utilizar el oxígeno disponible, esto se ha observado en los miocitos de pacientes sometidos a biopsia, en donde se encontró evidencia de una alterada respiración mitocondrial, este es otro efecto atribuible al exceso de óxido nítrico (22).

Además del deterioro en la perfusión tisular, también se evidencia una incapacidad de las células para extraer y utilizar adecuadamente el oxígeno. Un mecanismo importante es el aumento de producción del Óxido Nítrico (NO) que puede explicar la poca respuesta a los agentes vasoactivos. En estados sépticos la isoenzima inducible de NO se activa por medio de citocinas y endotoxinas, generando gran cantidad de NO que desencadena vasodilatación arteriolar, empeorando la disfunción macro y microcirculatoria (15).

Otro mecanismo de alteración en la perfusión tisular es la alteración en la coagulación durante la sepsis secundaria a la disfunción endotelial. Las concentraciones de antitrombina se reducen por aumento de su degradación o alteración en la producción; la proteína C, un anticoagulante endógeno, está alterada por disminución en la síntesis e incremento en su consumo. Adicionalmente, la sepsis se encuentra asociada a una deficiencia relativa del ADAMTS13 (un tipo de desintegrina y metaloproteasa con trombospondina tipo 1 no. 13), lo cual resulta en acúmulos de grandes multímeros de factor Von Willebrand, que facilitan adhesión plaquetaria al endotelio dañado. El factor tisular (FT) es el inductor principal de la coagulación en sepsis; la actividad del inhibidor de la vía del FT asociado al factor VIIa se puede alterar en sepsis, y esto conlleva a la activación de una coagulación intravascular diseminada (CID). El deterioro en la oxigenación tisular es el punto final que explica la disfunción multiorgánica; la hipoxia tisular causa daño severo mitocondrial afectando la cadena respiratoria, lo que conlleva disminución de los niveles de Adenosin Trifosfato (ATP) y caída en el consumo de Oxígeno (23).

Fallo del sistema inmune en la sepsis

Los pacientes con sepsis tienen presenta hallazgos de inmunosupresión, incluyendo pérdida de la hipersensibilidad retardada, incapacidad para eliminar la infección y una predisposición para desarrollar infecciones nosocomiales.

Mecanismo de inmunosupresión en la sepsis

La actividad de las células TCD4 están programadas por la secreción de citoquinas, cuyos efectos son antagónicos. Ellas pueden secretar citoquinas con propiedades inflamatorias (célula helper tipo 1 [Th1]), que incluyen el TNF α interferón δ y la IL-2 o citoquinas antiinflamatorias (célula helper 2 [Th2]) como, por ejemplo, IL-4 e IL-10. Los factores que determinan qué tipo de respuesta producirán las células T, Th1 ó Th2, no son conocidos, pero pudieran influir el tipo de patógeno, la cantidad de inóculo bacteriano y el sitio de infección. (15)

Hay que señalar también que el nivel de IL-10 está aumentado en los pacientes con sepsis y esta elevación puede ser un predictor de mortalidad.

Los defectos en la proliferación y secreción de citoquinas por las células T están correlacionados con mortalidad.

En autopsias realizadas en pacientes que fallecen de sepsis se descubrió una marcada y progresiva apoptosis que disminuye el número de células del sistema inmunitario, tales como los linfocitos B, TCD4 y células dendríticas, mientras que los linfocitos CD8, y los macrófagos no disminuyen. La pérdida de linfocitos B, TCD4 y células dendríticas disminuye la producción de anticuerpos, activación de macrófagos y la presentación de antígenos respectivamente.

No se sabe si la inmunosupresión es una respuesta primaria más que compensadora durante la sepsis o bien una consecuencia.

Factores genéticos y sistema inmune

Actualmente se han asociado diversas alteraciones genéticas con el desarrollo de sepsis y sus complicaciones, fundamentalmente mediante la comparación de pacientes sépticos con individuos controles, con el fin de detectar diferencias que lleven a la determinación de genes candidatos.(24)

El conocimiento de los aspectos genéticos del paciente crítico es importante por las siguientes razones:

- La variabilidad genética puede ser un factor de riesgo y un indicador pronóstico.
- La identificación de características genéticas permitirá una mejor selección de pacientes para ensayos clínicos.
- El estudio de los genes puede ayudar a descubrir las bases moleculares de la respuesta a los fármacos.
- Los genes pueden resultar en un futuro próximo una diana en el tratamiento: terapia génica del paciente crítico.

El polimorfismo es una variación en la secuencia del ADN que ocurre en al menos 1% de la población. Algunas personas pueden tener alteraciones o polimorfismos en los genes que controlan la respuesta a los microbios. Dentro de estas alteraciones se han descrito polimorfismos en los receptores de TNF, receptores de IL-1, receptores Fc δ y de los receptores transmembranas (TLRs). Los polimorfismos en los genes de las citoquinas pueden determinar las concentraciones producidas de citoquinas inflamatorias y anti-inflamatorias, y puede influir en si una persona tiene una marcada respuesta hiperinflamatoria o hipoinflamatoria a la infección. El riesgo de muerte en algunos pacientes con sepsis está en relación con los polimorfismos genéticos del TNF α y TNF β .(15)

Sistema del complemento y sepsis

La cascada del complemento forma parte del sistema inmune innato y actúa produciendo lisis de células, bacterias y virus recubiertos.

El complemento además de participar en la respuesta inmunitaria del huésped puede ocasionar daño debido a los mediadores inflamatorios activados.

Es conocido que las cascadas consisten en dos brazos de iniciación específicos: la vía clásica (CP) y la vía de la lectina (LP) y uno con recambio continuo: la vía alternativa (AP). El propósito principal de este esquema de activación rápido y poderoso, diseñado para funcionar en la superficie de patógenos bacterianos, es prevenir la invasión de la circulación. Debido a esta última función, el sistema del complemento a menudo se denomina «guardián del espacio intravascular». Además, las poderosas cascadas de activación requieren una regulación estricta para mantener la homeostasis adecuada y evitar un daño excesivo a uno mismo. Casi la mitad de todas las proteínas del complemento sirven como reguladores o inhibidores.(25)

Se ha visto también que la neutralización del receptor de C5a con anticuerpos, protege contra la muerte durante la sepsis, esto se correlacionan con una disminución de los niveles de TNF α e IL-6, sugiriendo que la activación del receptor de C5a es responsable directa o indirectamente de la síntesis de estos mediadores. En la activación difusa del complemento como ocurre en la sepsis, la presencia intravascular de C5a paraliza a los neutrófilos, haciendo que éstos no respondan a otros quimioatrayentes. Además, la agregación de los leucocitos en la microvasculatura ocurre secundariamente a una regulación en alta de las moléculas de adhesión por C5a. La producción localizada de C5a establece un gradiente de quimiotaxis para los leucocitos. Una alta concentración local de C5a impide la quimiotaxis, ocasionando la producción de radicales tóxicos de oxígeno y liberación de enzimas desde los gránulos y mediadores relevantes para la inmunidad innata.(15)

En el laboratorio los elementos del sistema del complemento más estudiados son:

- Complemento C3: es la proteína más abundante del sistema del complemen-

to. Se emplea para evaluar la vía alternativa y el final de la cascada del complemento. Valor de referencia: 70-160 mg/dL

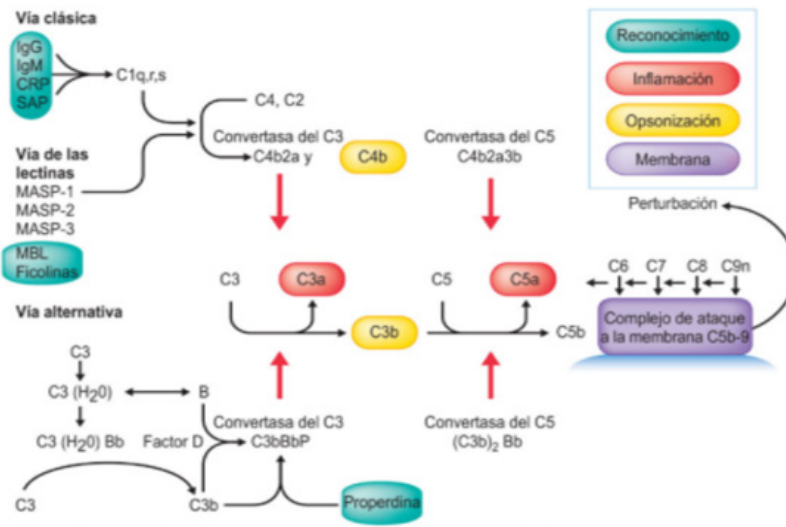


Figura 3: Descripción de las vías del complemento: John P. Atkison. 2019

- Complemento C4: se solicita para evaluar la vía clásica y la vía de las lectinas. Valor de referencia: 20- 40 mg/dL

La finalidad de estos análisis es saber si hay ciertas deficiencias que están causando infecciones de repetición o en el caso contrario, que nos encontremos con una elevación de dichos marcadores como ocurre en los angioedemas u otros procesos inflamatorios (sobre todo enfermedades autoinmunes como por ejemplo las glomerulonefritis, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico o las vasculitis).

Un dato importante a tener en cuenta es que el que estén alterados los niveles de estos elementos del complemento no me indican una patología concreta, pero sí me está indicando la implicación del sistema inmune en dicha alteración.

Interacción entre la inflamación y la coagulación

En los pacientes sépticos la coagulación intravascular diseminada (CID) aparece frecuentemente, pudiendo complicar la ya compleja situación clínica y contribuir a alta mortalidad.

La activación de la coagulación acompaña habitualmente a la inflamación sistémica. Existe una estrecha interacción entre inflamación y coagulación. La inflamación sistémica activa la coagulación e impide la fibrinólisis. Las citoquinas proinflamatorias favorecen la expresión del factor tisular en células endoteliales y monocitos, activando la coagulación. No obstante, no solo la inflamación activa la coagulación, sino que la coa-

gulación actúa sobre la primera. El depósito de fibrina se asocia con isquemia tisular; la hipoxia resultante es un potente estimulante de los mediadores de la inflamación (26).

En las etapas iniciales de la sepsis predomina un estado procoagulante, en tanto que, en etapas más tardías, por acción del TNF α y de las endotoxinas, puede existir activación de la fibrinólisis. La activación de la coagulación se produce a dos niveles diferentes y en distintos momentos evolutivos del SIRS-SDOM. Inicialmente ocurre una activación del denominado sistema de contacto (factor XI, XII, precalicreína y kininógeno), lo cual se traduce en acción procoagulante y pérdida del tono vasomotor con hiperpermeabilidad capilar(26). Más tarde, la activación de la cascada resulta de la interacción citoquinas-endotelio, lo que favorece la formación de fibrina.

La activación del sistema de coagulación y la coagulopatía microvascular son parte de la respuesta del huésped a la infección, la estrecha relación entre la coagulación microvascular, la sepsis y la mortalidad no ha sido totalmente apreciada.

Los pacientes con sepsis severa presentan frecuentemente trombocitopenia, niveles elevados de producto de degradación de fibrina o Dímero D, que son marcadores de coagulopatía microvascular.

Todas estas acciones contribuyen a la aparición del estado procoagulante característico de la respuesta inflamatoria sistémica, que lleva al consumo de los factores de coagulación y de los anticoagulantes naturales, y a una ruptura del balance normal entre la coagulación y la fibrinólisis.

Sistema de la proteína C en la sepsis

La proteína C es una serino proteasa dependiente de la vitamina K con actividad anti-coagulante. La proteína C es sintetizada en los hepatocitos e inhibe la producción del Factor de necrosis tumoral (FTN) en monocitos humanos, macrófagos alveolares o células endoteliales; además, inhibe la producción de citoquinas en el macrófago, sin afectar las propiedades adherentes, de fagocitosis y de citotoxicidad a bacterias gram negativas.(26)

En condiciones normales, la formación de trombos intravasculares se encuentra altamente regulada por un equilibrio entre los mecanismos protrombóticos y antitrombóticos. Los principales mecanismos antitrombóticos dependen de la acción de la proteína C, la antitrombina y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). La activación de la proteína C requiere la formación de un complejo entre la trombina y la trombomodulina. (15)

La proteína C activada en unión a su cofactor, la proteína S, hidroliza los factores Va y VI-IIa, inhibiendo así la formación de complejos factor XaVIIIa (factor Xasa) y factor XaVa (protrombinasa), respectivamente. Se entiende así que el equilibrio entre la hemostasia normal y la situación patológica (caracterizada por una formación anormal de trom-

bos) está determinado por la actividad dual de la trombina: procoagulante (formación de fibrina y activación de las plaquetas) y anticoagulante (activación de la proteína C). El sistema de la proteína C, tan importante para mantener una hemostasia normal, es disfuncionante en la sepsis, favoreciendo la instauración de una situación marcadamente procoagulante. Tres cambios explican la reducción de la función de la proteína C:

- Disminución de la concentración plasmática de la proteína C, por un aumento de su consumo en el proceso de la coagulación;
- Disminución de la activación de la proteína C debida a una reducción de la expresión de trombomodulina en la superficie de la célula endotelial.
- Disminución de la acción de la proteína C debida a un aumento del reactante de fase aguda C4bBP, que se une con gran afinidad a la proteína S, cofactor de la proteína C.(27).

El papel de la proteína C en la sepsis se encuentra apoyado por varias observaciones clínicas. Existe una correlación inversa entre la concentración de proteína C y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico.(27)

Resumiendo, existen pruebas que indican que la activación de la proteína C es deficiente en la sepsis, contribuyendo a la formación excesiva de depósitos de fibrina en la circulación. La deficiente activación de la proteína C en la sepsis se explica por la disminución de la expresión de la trombomodulina, la degradación del complejo de activación de la proteína C (complejo trombina-trombomodulina), la disminución de la expresión del receptor endotelial de la proteína C, y la formación de complejos proteína S-C4bBP. Estos cambios justifican el interés por administrar proteína C en su forma activada, más que proteína C (inactiva) como tratamiento de la coagulopatía de la sepsis.(27)

Finalmente hay que dejar claro que existe una diferencia entre la Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) y la Sepsis que se resume en que la sepsis aparece por tanto cuando la respuesta del cuerpo a una infección lesiona sus propios tejidos y órganos.

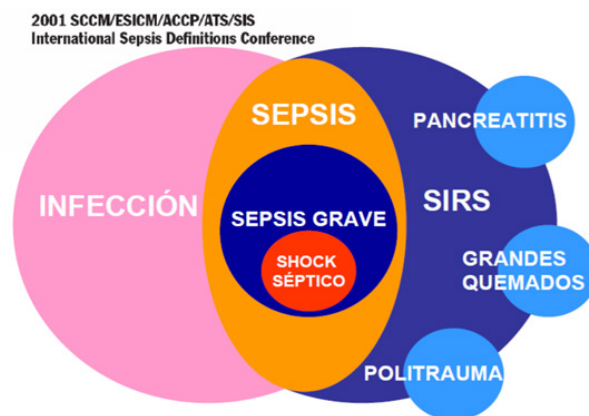


Figura 4: Juan C. Montejo: Curso 2013-2014. Universidad Complutense de Madrid.

1.4. Clínica

Las manifestaciones clínicas de la sepsis son muy variables, dependiendo del lugar inicial de la infección, el organismo causante, el patrón de disfunción orgánica, el estado de salud subyacente del paciente y el intervalo transcurrido antes del inicio del tratamiento antibiótico (28)

Las manifestaciones de la sepsis son el resultado de una respuesta exagerada del huésped a agentes infecciosos no controlada por inhibidores naturales. Aunque los mecanismos de defensa naturales son beneficiosos y dirigidos a neutralizar microorganismos invasores, eliminar desechos celulares y reparar tejidos, su actividad excesiva puede ser perjudicial.

La disfunción orgánica que se produce en la sepsis afecta principalmente a los sistemas respiratorio y cardiovascular.

Fiebre

Está presente en el 60% de los casos, pero puede estar ausente si el paciente recibe antiinflamatorios, tiene insuficiencia renal o es de edad avanzada. La hipotermia no es común, pero es un signo de mal pronóstico, asociándose a tasas de mortalidad elevada (60%) (29).

Manifestaciones respiratorias:

El compromiso respiratorio se manifiesta clásicamente como dificultad respiratoria aguda: síndrome de distrés respiratorio del adulto: SDRA

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es una insuficiencia respiratoria aguda secundaria a edema pulmonar inflamatorio, con aumento de permeabilidad capilar, inundación alveolar e hipoxemia profunda subsiguiente. El trastorno subyacente es la presencia de shunt intrapulmonar, característicamente refractario a las FIO₂ elevadas. El SDRA se manifiesta dentro de la semana de la exposición a un factor de riesgo, habitualmente neumonía, shock, sepsis, aspiración de contenido gástrico, trauma, y otros (30).

Clínicamente el SDRA se presenta con hipoxemia grave, infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax y gran caída de la distensibilidad o compliance pulmonar, que se expresa como requerimiento de altas presiones de insuflación durante la ventilación mecánica. La característica histopatológica del SDRA es el daño alveolar difuso, cuyos elementos son las membranas hialinas, edema, y necrosis de células alveolares y endoteliales (30).

Todo ello se va a manifestar clínicamente con taquipnea (aumento de la frecuencia respiratoria (>16) y disminución de la Saturación de O₂.

Manifestaciones cardiovasculares

La incidencia de la disfunción cardíaca en el shock séptico, miocardiopatía séptica, está entre el 40-60% (31).

El conocimiento de las manifestaciones cardiovasculares de la sepsis y del shock séptico ha crecido significativamente en los últimos años. Antes de la introducción en la práctica clínica de los catéteres de flotación pulmonar se conocían dos presentaciones clínicas, la primera caracterizada por gasto cardíaco elevado asociado a piel caliente y seca, pulso amplio e hipotensión, a lo que se denomina shock caliente, y una segunda caracterizada por hipotensión, hipoperfusión generalizada, gasto cardíaco bajo, pulso débil y filiforme que se conocía como shock frío. Clowes unificó estos dos estadios como las diferentes fases de evolución del shock séptico, entendido como un continuo, con una fase inicial (caliente) y una tardía (fría) asociada a una elevada mortalidad. En este estudio y en otros no se tomó en cuenta el estado del volumen intravascular y su relación con el estado hemodinámico.

Estudios más recientes, sobre todo ecocardiográficos, han demostrado patrones de llenado ventricular lentos y diastólicos alterados, lo que correlaciona con una fase de relajación ventricular alterada y que explica los diferentes patrones de respuesta al volumen y la falta de correlación entre presiones de llenado, diastólica y capilar pulmonar. Las resistencias vasculares sistémicas bajas disminuyen la postcarga ventricular izquierda, sin embargo, la postcarga ventricular derecha está elevada por aumento en la resistencia vascular pulmonar secundaria a la lesión pulmonar aguda. Estos patrones fisiopatológicos representan los diferentes comportamientos ventriculares en sepsis. El ventrículo derecho tiene un patrón de respuesta caracterizado por disminución en su fracción de expulsión y dilatación. La disfunción ventricular derecha es independiente de la resistencia vascular pulmonar y de la presión capilar, lo que deja claro que hay otros mecanismos relacionados con ésta (8).

El índice cardíaco y la PVC no son factores de riesgo de mal pronóstico en sepsis, debido a las múltiples variables que los determinan y a que la PVC no es marcador de función ventricular ni del estado de volumen intravascular, lo que ha modificado el concepto de que un estado de bajo gasto cardíaco es determinante de mal pronóstico.

Los patrones hemodinámicos de respuesta y pronóstico en sepsis grave son los siguientes: (31)

- Shock distributivo con índice cardíaco elevado y resistencias sistémicas bajas. No dilatación ventricular. Volumen diastólico final del ventrículo izquierdo elevado hipotensión refractaria. Rápida progresión a disfunción orgánica múltiple.

- Shock cardiogénico temprano. No dilatación ventricular. Incremento del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo. Hipoperfusión sistémica, acidosis láctica refractaria. Rápida progresión a disfunción orgánica múltiple.
- Índice cardiaco elevado, con resistencias sistémicas bajas, dilatación ventricular izquierda, fracción de expulsión baja y disminución del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo. Asociada a un mejor pronóstico y con recuperación de la función cardiaca entre el séptimo a décimo día.

Manifestaciones Neurológicas

Son más frecuentes en personas con alteraciones neurológicas previas y en ancianos. Se puede producir desorientación, confusión, estupor y coma. La presentación como focalidad neurológica es rara, pero los déficits focales preexistentes pueden agravarse. Así mismo, puede haber disfunción autonómica con alteración en la frecuencia cardiaca y afectación de nervios periféricos (polineuropatías).

Las alteraciones del nivel de conciencia varían desde un estado de agitación, confusión, delirio, obnubilación, hasta el coma. Pueden ser atribuidas a la hipotensión arterial o a la hipoxemia. La persistencia de la disfunción cerebral no explicada por otras causas se denomina encefalopatía séptica (29).

Manifestaciones musculares

Otra característica clínica de la sepsis son las mialgias que acompañan los cuadros febriles secundarias a un aumento del tono muscular a través de los nervios somáticos y a lesión muscular directa.

Manifestaciones endocrinometabólicas

Entre las manifestaciones endocrinometabólicas destacan la acidosis láctica (aunque al inicio puede existir cierto componente de alcalosis metabólica por hiperventilación), aceleración del catabolismo de las proteínas, disminución de los niveles de albúmina e hiperglucemia. La presencia de hipoglucemia junto con cifras tensionales que no remontan con drogas vasoactivas debe hacernos sospechar la presencia de una insuficiencia suprarrenal relativa subyacente

Manifestaciones hematológicas

En los pacientes con sepsis se observan frecuentemente alteraciones de la coagulación y fibrinólisis que probablemente están relacionadas con la presencia de mediadores inflamatorios y los cambios del endotelio vascular inducidos por la sepsis. Se ha demostrado la formación de microtrombos en la microcirculación hepática en respuesta

a la administración de endotoxina dando lugar a hipoperfusión, necrosis tisular y disfunción multiorgánica. La coagulopatía microvascular de la sepsis se manifiesta en la frecuente presencia de trombocitopenia y niveles elevados de productos de degradación de la fibrina o dímeros D y esto, a su vez, se correlaciona con la mortalidad. Aunque menos del 20% de los pacientes con sepsis grave presentan coagulación intravascular diseminada manifiesta, casi todos tienen concentraciones elevadas de dímero-D y alteraciones de la proteína C. (32).

Es frecuente la presencia de leucocitosis con neutrofilia. La trombopenia es un hallazgo muy frecuente asociado o no a coagulación intravascular diseminada. Ante una cifra de plaquetas inferior a 50.000 acompañada a un aumento del tiempo de protrombina y una disminución del fibrinógeno se debe sospechar una CID cuya manifestación más frecuente es la hemorragia, aunque también puede existir trombosis.

Manifestaciones renales

La insuficiencia renal aguda (IRA) se produce en el 7% de los pacientes hospitalizados y entre el 36 y el 67% de los enfermos críticos (según la definición que se aplique). El 5-6% de los pacientes ingresados en la UCI con fracaso renal agudo (FRA) van a requerir técnicas de sustitución renal, siendo la sepsis y el shock séptico la causa más frecuente (50%), con una tasa de mortalidad que varía dependiendo de la severidad entre el 21 y el 57%. (33)

En la fase inicial de la IRA por sepsis las lesiones tubulares son focales y mínimas y la morfología glomerular está conservada, apuntando como principal responsable a la inestabilidad hemodinámica. Existen, por otra parte, efectos directos e indirectos de la endotoxemia que tras la liberación de mediadores son los responsables de la disminución del FSR, FG y disfunción tubular. La presencia de productos bacterianos en la circulación sistémica activa las células inflamatorias que infiltran el tejido renal y liberan radicales libres, proteasas y citoquinas.

La NTA es la forma más común de IRA séptica. Histológicamente se pueden encontrar tanto apoptosis como necrosis celular. (33)

En la IRA relacionada con la sepsis, la reabsorción de Na⁺ en los túbulos renales está alterada de manera bifásica. Durante la fase funcional, la excreción fraccionada (EF) Na⁺ es baja, y una vez instaurada hay un aumento por la lesión tubular; todo ello parece verse influido por el efecto de las citoquinas (natriuresis por IL-1). Los niveles de angiotensina I y II (responsables de la vasoconstricción de la arteriola eferente y células mesangiales) están disminuidos, provocando una caída de la presión glomerular, por vasodilatación de la arteriola eferente y, secundariamente, del FG. Se produce un descenso de la proliferación y regeneración celular y un aumento de la apoptosis.(33)

El Sistema Renina Angiotensina Aldosterona juega un papel esencial en la regulación

de la función cardiovascular y la presión arterial sistémica, manteniendo el equilibrio adecuado de las concentraciones de sales y homeostasis de líquidos.

Cuando se reduce el flujo sanguíneo renal, las células yuxtaglomerulares de los riñones secretan renina, una aspartil proteasa que escinde el angiotensinógeno circulante producido por el hígado para formar el decapeptido inactivo angiotensina I; éste es escindido por la enzima convertidora de angiotensina (ACE), por sus siglas en inglés de Angiotensin-converting enzyme) que se encuentra principalmente en el endotelio de los vasos pulmonares, dando lugar al octapéptido bioactivo angiotensina II. La angiotensina-II se une a dos tipos de receptor transmembranales (AT1 y AT2). Particularmente AT1 está acoplado a una proteína G heterotrimérica que desencadena una amplia gama de efectos biológicos, incluidos la secreción de aldosterona, la retención de sal y agua, la inflamación, proliferación, fibrosis y la vasoconstricción arteriolar potente.(34)

El shock séptico se suele acompañar de oliguria e hiperazoemia y deterioro de la función renal que suele ser reversible. El daño renal suele ser de origen pre-renal y en la orina tenemos inversión del cociente sodio/potasio, aunque puede deberse a otros mecanismos como necrosis tubular aguda o la secundaria a fármacos.

Manifestaciones digestivas

Alteración de las pruebas de función hepática. La ictericia colestásica es frecuente que se produzca en pacientes con y sin enfermedad hepática previa.

Manifestaciones cutáneas

Existe un amplio espectro de lesiones cutáneas que se producen por diversos mecanismos: inoculación local, diseminación hematógena, lesiones por hipoperfusión como livideces o zonas de necrosis. En ocasiones las lesiones cutáneas pueden hacer sospechar determinados agentes patógenos.

Pueden ser consecuencia de una infección primaria de piel o mucosas (ej. dolor, eritema e induración por celulitis, eritema en el borde de heridas, hiperestesia o secreciones purulentas, lesiones vesiculares por infección herpética) o infecciones sistémicas diseminadas (ej. nódulos gangrenosos por bacteriemia, émbolos sépticos por endocarditis infecciosa, eritema macular difuso por síndrome de shock tóxico, púrpura fulminante simétrica distal por meningococemia).

1.5. Diagnóstico

1.5.1. Biomarcadores

Definición

Se define como biomarcador (BM) a aquella molécula medible en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico y sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento. El BM debe proporcionar información adicional a la que se obtiene con los datos clínicos del paciente y ayudar a la hora de tomar decisiones urgentes en los SUH.(35)

Al BM ideal, que no existe, se le debería reconocer y exigir la capacidad para:

1. Establecer un diagnóstico precoz
2. Cuantificar la gravedad y estratificar el riesgo, identificar a los pacientes con infección grave (sepsis, SG y SS) con la máxima sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP).
3. Monitorizar la evolución de la infección bacteriana y su respuesta al tratamiento, de forma que sirva de guía para la terapia antibiótica.

Clasificación de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección

Interleucina 6

La IL-6 es sintetizada por las células del sistema mononuclear fagocítico y se convierte en un estímulo para la liberación de las proteínas de fase aguda. Destaca, junto a la IL-8, como la citoquina con mayor sensibilidad y especificidad para distinguir sepsis de un SIRS no infeccioso y por su poder predictivo de mortalidad.(35)

sTREM1

TREM-1 es un receptor de activación expresado en las células mieloides y se ha postulado recientemente como un biomarcador de diagnóstico/ pronóstico para la sepsis. TREM-1 pertenece a la superfamilia de inmunoglobulinas y se expresa en monocitos y neutrófilos. La expresión de TREM-1 puede ser inducida por productos bacterianos como lipopolisacáridos y ácido lipoteicoico. Se cree que TREM-1 es un potente amplificador de la respuesta inflamatoria a los patógenos invasores, ya que la activación de este receptor durante la infección da como resultado una mayor producción de citocinas proinflamatorias. El TREM-1 soluble (sTREM-1) se desprende de las células fagocíticas activadas y puede cuantificarse en plasma humano y fluidos corporales. El nivel

plasmático de sTREM-1 parece ser un parámetro fiable para diferenciar a los pacientes con sepsis de aquellos con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (36).

Además, Gibot et al. (37) informaron que las concentraciones de sTREM-1 permanecieron estables o incluso más altas en pacientes sépticos que fallecieron, mientras que disminuyeron en los supervivientes, lo que sugiere que el seguimiento de los niveles plasmáticos de sTREM-1 puede tener valor pronóstico durante la sepsis. Sin embargo, se ha cuestionado el valor pronóstico de sTREM-1 en la sepsis sobre todo porque el microorganismo causante puede influir en el patrón de la respuesta inmune provocada. Por lo tanto, el valor pronóstico y terapéutico de TREM-1 puede requerir una validación cuidadosa para cada situación particular.

Neopterina

La neopterina, un derivado de las pteridinas, es liberada por macrófagos activados que han sido estimulados por el interferón gamma.

Por consiguiente, la producción de neopterina estaría estrechamente relacionada con la activación de la inmunidad celular. La función biológica de la neopterina no ha sido totalmente esclarecida: está asociada a la síntesis de óxido nítrico y a la formación de metabolitos reactivos de oxígeno, y podría ser tóxica para los microorganismos. La elevación de la neopterina se ha asociado al daño endotelial, enfermedades neoplásicas e inflamatorias y al riesgo de complicaciones sépticas.(38)

Se ha considerado como un marcador de infección vírica ya que en esta se eleva de forma más precoz y acentuada que en la infección bacteriana, con buena sensibilidad y especificidad.(35). Su uso conjunto con la PCT puede elevar su capacidad y el rendimiento diagnóstico mutuo.

Proadrenomedulina

Como nuevo BM desde hace unos años se utiliza la proadrenomedulina (proADM). Dado que la medición de ADM es difícil (vida media corta y gran unión a receptores), se utiliza la región medial de la proADM (MRproADM), que tiene más estabilidad. Su concentración aumenta en las situaciones de estrés celular y es reconocida como BMRIeI, pero también de otras enfermedades, entre las que destacan las cardiovasculares.(35)

La MRproADM se ha mostrado superior respecto a la PCT en la capacidad predictiva de mortalidad a corto (7-30 días) y a medio plazo (90-180 días) e incluso en estudios con seguimiento de un año. También se demostró su utilidad en el diagnóstico de infección bacteriana frente a la vírica, de sepsis y su evolución a SS y como predictor de bacteriemia. Un aspecto importante de la MRproADM es que sus niveles aumentan con la edad, hecho que hay que tener en cuenta y «corregir» en los mayores de 70 años.(35)

Lactato

Es considerado el mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular, su obtención es rápida y barata y está incluido en todas las recomendaciones de valoración de los pacientes con sepsis, SG y SS en los SUH.

El lactato se ha empleado en el paciente inestable desde 1964. Peretz et al. (39) reconocieron que la mortalidad del shock se incrementó del 18 al 73% cuando el lactato arterial superó el valor de 4 mEq/l. Vincent et al. (40) introdujeron el concepto de evolución temporal de la concentración de lactato denominado aclaramiento de lactato y postularon que debe considerarse un cambio en el tratamiento instituido si no se logra reducir la lactacidemia arterial al menos un 10% a la hora de haberse comenzado el tratamiento.

Por otro lado, hay que remarcar que el lactato no es un BM que nos ayude a diferenciar la sepsis de un SIRS no infeccioso, sino que su utilidad se centra en la demostración de hipoperfusión tisular y la valoración de la respuesta al tratamiento en los SUH. Kruse et al. (41) en una revisión sistemática reciente establecieron que todos los pacientes con lactato > 2,5 mmol/l deben ser estrechamente vigilados monitorizados clínicamente en el SUH, pues dicho valor es un predictor independiente de gravedad (SG-SS), mala evolución clínica y mortalidad. Del mismo modo concluyeron que la correlación entre los niveles de lactato arterial, venoso periférico y capilar es aceptable, por lo que, como refieren también otros autores se recomendaría realizar el lactato venoso como medición inicial y realizar una muestra arterial si el resultado es > 2,5 mmol/l.(35)

No obstante, y como ocurre con el resto de BMRleI, distintos estudios han señalado el mayor rendimiento pronóstico cuando se combinan varios BMRleI. Green et al. (42) encontraron en pacientes adultos con procesos infecciosos valorados en los SUH que cuando el lactato es ≥ 4 mmol/l y la PCR ≥ 10 mg/dl el riesgo de muerte a los 28 días es muy alto (odds ratio [OR]: 12.3; IC 95%: 6,8-22,3).

Otro aspecto importante fue comprobar que el aclaramiento del lactato en las 6 primeras horas tras recibir el tratamiento se relacionaba con el pronóstico, de forma que por cada 10% de aclaramiento del lactato que se consigue, se disminuye un 11% la probabilidad de morir.

Proteína C reactiva

Fue descubierta hacia 1930 en sueros de paciente con infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, los cuales poseían una estructura proteica que se podía unir al polisacárido de la pared bacteriana (polisacárido C) y aumentaba de manera notable en presencia de necrosis tisular, además de reaccionar con el ADN, los nucleótidos, lípidos y otros polisacáridos.(43)

La PCR es una proteína de fase aguda liberada en los hepatocitos tras la estimulación de la IL-6 e IL-8 en respuesta a cualquier tipo de inflamación aguda, incluyendo infeccio-

nes víricas, bacterianas localizadas y otros procesos inflamatorios, y está involucrada en diferentes funciones inmunológicas. (35)

Desde hace décadas ha sido clásicamente el BMRIeI de referencia de respuesta inflamatoria sistémica, pero plantea bastantes limitaciones y su capacidad diagnóstica (de infección bacteriana, sepsis, SG-SS) y pronóstica (bacteriemia, mortalidad) son insuficientes (35) salvo que no se disponga de otro BMRIeI, aunque sí superiores a síntomas como la fiebre o el recuento leucocitario

Entre sus debilidades se encuentran su cinética y su elevación en múltiples procesos infecciosos y no infecciosos. (44)

La PCR, como muchas proteínas de fase aguda, se encuentra normalmente en concentraciones séricas $< 0,1-0,2\text{mg/dl}$. (45) dependen de la edad, del sexo y de la raza, de forma que para mujeres de 25-70 años se fija su límite superior normal sumando 7 mg/l al cociente edad/65, y para hombres de 25-70 años sumando 1 mg/l al cociente edad/65.

Frente al estímulo inflamatorio los valores de PCR aumentan en las primeras 6 a 8h y alcanzan un pico máximo a las 48h para descender rápidamente, con una vida media de eliminación que oscila entre 4 y 9h (45). Se ha establecido su vida media constante e independiente del proceso subyacente. Las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva reflejan el grado de inflamación o daño tisular comparada con otros marcadores.

Sin embargo, se ha establecido que existen múltiples situaciones clínicas asociadas con patologías no infecciosas, donde se evidencia elevación de la proteína C reactiva. A pesar de ser el biomarcador más antiguo, los ensayos clínicos existentes en pacientes críticos como elemento diagnóstico o pronóstico en sepsis son escasos, presentando resultados contradictorios y de menor valor respecto a otros como la procalcitonina. Los estudios reportan mayor utilidad en pacientes febriles en sepsis con una sensibilidad y especificidad de 87.5% y 86.1%. (43)

Hay que destacar la existencia de estudios que consiguen resultados muy superiores si utilizamos la PCR conjuntamente con otros BMRIeI y con las escalas pronósticas de gravedad, como se puede comprobar en una revisión reciente sobre la utilidad de los BMRIeI en la NAC.(35)

Procalcitonina

La PCT, precursor polipeptídico de la calcitonina, es una proteína sintetizada principalmente en la glándula tiroides y las células neuroendocrinas del pulmón (células de Kultschitzky). En condiciones normales toda su producción es procesada, por lo que en personas sanas su concentración habitual es casi indetectable (0,043 ng/ml en hombres y 0,038 ng/ml en mujeres) y se consideran valores normales a concentraciones $< 0,05$

ng/ml.(35). En cuanto a su cinética tiene una elevación precoz a las 4-6 h con pico máximo a las 12 h y una vida media de 20-36 h.

Se ha visto que muchos otros tejidos pueden producir PCT en situaciones de infección bacteriana y sepsis y sus niveles tienen relación con la carga bacteriana (concentración de endotoxina).

En trabajos recientes, Oh et al. (46) y Julián et al. (44) confirmaron la utilidad de la PCT semicuantitativa que ofrece una sensibilidad y una especificidad mayores del 90% con PCT > 2 ng/ml y un ABC de 0,916 (IC 95%: 0,83-0,96) para distinguir sepsis, SG y SS de SRIS no infeccioso, y si PCT > 10 ng/ml con sensibilidad del 98% y especificidad del 87%. De especial interés para los clínicos resulta definir el porcentaje de variación entre 2 mediciones de PCT que nos pueda indicar con seguridad la progresión de la respuesta inflamatoria y la infección, así como un valor numérico fijo comparativo entre 2 mediciones que nos señale que realmente existe evolución en la situación clínica (favorable o no). Estos son, por un lado, el aclaramiento de PCT y, por otro lado, el valor de referencia de cambio clínico (VRC), que evita la variabilidad interpersonal y los posibles errores de laboratorio con las técnicas cuantitativas. De forma que, si se encuentra una variación entre 2 mediciones de PCT mayor al VRC, siempre habrá que considerar una evolución clínica (mejoría o empeoramiento).

Suberviola et al. (47) demostraron que la determinación seriada de PCT predecía mejor que una determinación única el pronóstico en los pacientes con SS, de forma que el aclaramiento del 70% a las 48-72 h discriminaba la supervivencia hospitalaria con sensibilidad del 94,7% y especificidad del 53%.

Cabe destacar sobre este biomarcador que su capacidad diagnóstica y predictiva se mantiene en caso de enfermos con insuficiencia renal, cirrosis, oncohematológicos y neutropénicos, ancianos o con enfermedades autoinmunes o reumatológicas.

Proteína C reactiva vs procalcitonina

Se trata de la comparación entre dos BMRIeI más estudiada, evaluada y validada en centenares de estudios y revisiones, por lo que se constituye en una clara referencia cuando se comparan distintos BMRIeI, pero pocas veces orientada a los SUH. Simon et al. (48) elaboraron un metaanálisis clásico de 22 estudios y 1.386 pacientes para evaluar la PCR y la PCT, donde la PCT se muestra claramente superior a la PCR para distinguir infección bacteriana tanto de otras causas de respuesta inflamatoria como de infección vírica.

Otros estudios (49), han validado la superioridad de la capacidad diagnóstica de la PCT para sospechar infección bacteriana, sepsis, SG y SS. Hay que señalar también la revisión sistemática de Tang et al. (50) que minimiza el valor de PCT, y no la recomendaría de rutina, esta se basa en pacientes de 18 estudios de los cuales solo 3 (440 pacientes en

total) proceden del SUH, por lo que estas limitaciones no permiten sacar conclusiones definitivas.

Otro metaanálisis sobre 25 estudios y 2.966 pacientes de otro tipo (politraumatizados y posquirúrgicos) elaborado por Uzzan et al. (51) obtuvo para la PCT una OR de 15,7 (IC95%: 9,1-27,1) frente a la de PCR de 5,4 (IC95%: 3,2-9,2), $p < 0,0001$, y también encontraron diferencias significativas con superioridad de la PCT entre las infecciones bacterianas y las infecciones víricas.

En este sentido, un estudio español (44) en 300 pacientes con SIRS de causa no infecciosa, 100 con sepsis y 30 con SG y SS, demostró que la elevación de la PCT es más sensible y específica que la PCR. Este artículo concluyó que si la PCT es >2 ng/ml se debería ingresar al paciente, obtener hemocultivos y administrar ATB de forma inmediata. Esto es debido a que cuando la PCR >60 mg/l y la PCT >2 ng/ml la probabilidad de sepsis es $>90\%$, y cuando la PCR >90 mg/l y la PCT >10 ng/ml esta se eleva a más del 98%. Señalaron también que cuando la PCT es superior a 2ng/ml se asocia significativamente ($p < 0,05$) con mayor gravedad clínica (SG-SS), mayor mortalidad a los 30 días (21% vs 8%), mayor tasa de ingresos (88% vs 36%), mayor estancia hospitalaria (8,5 vs 5,5 días) y mayor tasa de bacteriemia comprobada (20% vs 2%). (50)

Haciendo referencia a un último estudio (47) los pacientes con incremento en los valores de PCT presentaron una mayor mortalidad hospitalaria en comparación con los que presentaron un descenso de los mismos (58,8 frente al 15,4%, $p < 0,01$). Este efecto no se observó en las determinaciones de PCR ni los leucocitos. La mejor área bajo la curva ROC para el pronóstico correspondió al aclaramiento de PCT (0,79). El aclaramiento del 70% en los valores de PCT permitió discriminar la supervivencia hospitalaria con una sensibilidad del 94,7% y una especificidad del 53%.

Principales utilidades y características de los BMRIeI

- Distinción entre SIRS no infeccioso y Sepsis.
- Distinción entre infección bacteriana y viral.
- Distinción entre infección bacteriana focal o localizada y sistémica.
- Detección precoz del paciente con infección grave: S, SG, SS.
- Predicción de bacteriemia e indicación de obtener hemocultivos y otras pruebas microbiológicas.
- Estratificación del riesgo de mala evolución, progresión a SG-SS y mortalidad a corto, medio y largo plazo.
- Orientación en la decisión de alta o ingreso (en observación, UCE, planta o UCI).
- Detección de subgrupos de pacientes con indicación de ingreso en la UCI al necesitar tratamientos y/o vigilancia clínica más intensivos.
- Orientación diagnóstica hacia determinados patógenos en distintas in-

fecciones o situaciones particulares (NAC grave, meningitis, sepsis urológicas, etc.).

- Indicación de tratamiento de soporte agresivo en fases precoces de la respuesta inflamatoria antes de la aparición de determinados síntomas y signos como la hipotensión .
- Indicación de administración inmediata de antibióticos.
- Indicación y monitorización del tratamiento antibiótico, su mantenimiento, cese o cambio de pauta.
- Monitorización de la evolución del paciente y de su grado de respuesta inflamatoria sistémica.
- Fiabilidad y seguridad de algunos BMRiEi en pacientes neutropénicos, inmunodeprimidos, oncohematológicos, ancianos, con insuficiencia renal o hepática y enfermedades reumatológicas .
- Seriación de los BMRiEi (6, 8, 12 y/o 24 h) para confirmar un diagnóstico precoz o dudoso a partir de su incremento o de su aclaramiento según un porcentaje estimado.
- Aumento del poder predictivo de otros BM, escalas pronósticas o modelos de predicción al utilizarse en combinación entre ellos («sinergia de los BM»), con variables clínicas o con índices de comorbilidad (p. ej: índice de Charlson) .
- Definición de distintos puntos o intervalos (detecciones semicuantitativas) de corte en función de la situación clínica, características del enfermo, foco o lugar de infección y de las decisiones que se necesiten tomar en el SUH según el porcentaje de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo o negativo a aplicar .

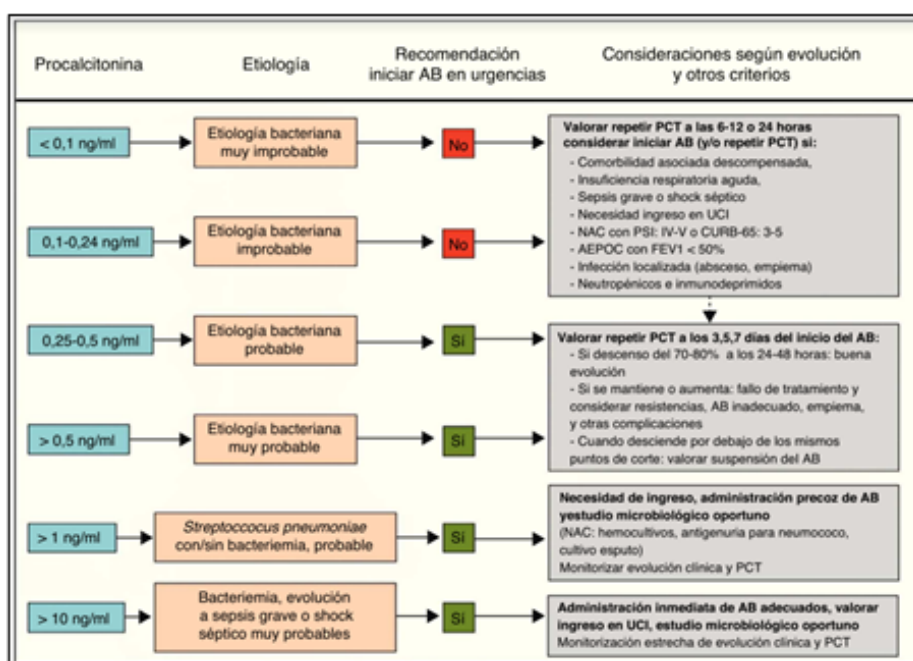


Figura 5: Algoritmo recomendaciones guiadas por PCT Julián et al. 2014

BMRIeI	Capacidad diagnóstica ^a	Capacidad pronóstica ^b	Otras ^c	Comentarios
Citoquinas				
TNF α	-	++	-	Primer mediador que estimula a su vez la aparición de IL-1, IL-6, IL-8
IL-6	+++	+++	+	Se ha relacionado con gravedad (SG-SS), mala evolución (FMO), mortalidad a los 28-30 días, sepsis neonatal y en pacientes pediátricos. Utilidad demostrada en neutropénicos
IL-8	++	+++	+	Se ha relacionado con gravedad (SG-SS), mala evolución (FMO, CID), mortalidad a los 28-30 días. Utilidad en neutropénicos. Sensibilidad y especificidad > 90%
IL-10	+	+	-	Se ha relacionado con gravedad (SG-SS) y mortalidad a 28 días
IL-12	+++	++	-	Se ha relacionado con infección bacteriana y sepsis, más en pacientes pediátricos. Sensibilidad y especificidad > 90%
Proteínas de fase aguda				
PCR	+++	++	+	Se ha relacionado con infección bacteriana, sepsis, gravedad (SG-SS), bacteriemia, mala evolución, mortalidad, como guía de tratamiento AB. Menor sensibilidad y especificidad que la PCT
PCT	+++++	++++	+++	Se ha relacionado con infección bacteriana, sepsis, gravedad (SG-SS), mortalidad, bacteriemia, mala evolución (FMO, necesidad de UCI), guía de tratamiento AB (sepsis, NAC, EPOC), evolución según aclaramiento porcentual. Sensibilidad y especificidad > 90% según puntos de corte. Utilidad en: neutropénicos, pacientes oncohematológicos, reumatológicos, con insuficiencia renal o hepática. Utilidad en pacientes ancianos con similar sensibilidad y especificidad. Asociación con escalas pronósticas de gravedad. Orientación de etiología microbiana específica (NAC, meningitis). Estimación de puntos de corte, intervalos semicuantitativos y VRC. Utilidad de seriación y medición del aclaramiento. Es el BM con mayor poder diagnóstico ^d
ET1 y Pro-ET1	-	++	-	Mortalidad a los 28 días y correlación con SOFA
Receptores solubles				
sTREM1	++	+++	+	Se ha relacionado con gravedad (SG-SS) y mortalidad a los 28 días. Estudios recientes le otorgan menor poder predictivo que PCT y otros BM. Más útil en UCI que en SUH. Receptores de superficie celular
CD14	-	+	-	Mortalidad a los 28 días
CD64	+++	++	-	En sepsis frente a SRIS con sensibilidad y especificidad > 90%. Correlación con APACHE II y SOFA
CD11b	+++	+	-	En sepsis frente a SRIS con sensibilidad y especificidad > 90%. Utilidad en neonatos
Factores de la coagulación				
Trombopenia	-	++	+	Predice FMO y mortalidad a los 28-30 días
Dimero D	-	+++	-	Se ha relacionado con la gravedad (SG-SS), mala evolución (FMO, CID), APACHE II y mortalidad a los 28 días
TTPa	+	++	-	Correlación con FMO, CID y mortalidad
AT-III	-	++	-	Predicen FMO y mortalidad
Proteínas C y S	-	++	-	Descenso de proteínas C y S predicen mala evolución y mortalidad
Daño vascular endotelial y/o vasodilatación				
Endocan	++	++	-	Se ha relacionado con gravedad (SG-SS) y mortalidad a los 28 días. Diagnóstico de sepsis frente a SRIS no infeccioso
Neopterinina	+	++	++	Se relaciona con infección vírica y mortalidad a los 28 días. Orientación etiológica en NAC
Pro-ADM MR-proADM	+	+++++	+	Se ha relacionado con gravedad (SG-SS) y mortalidad a las 3, 28, 90, 180 días. Asociación con escalas pronósticas de gravedad en NAC. Es el BM con mayor poder pronóstico ^b de mortalidad
Pro-ANP	-	++	-	Se relaciona con mortalidad a los 28 días en pacientes con SS con depresión miocárdica y distensión auricular. Disfunción orgánica
Copeptina	-	++	-	Mortalidad a los 28 días y correlación con APACHE II
Óxido nítrico	+	++	-	Se ha relacionado con gravedad (SG-SS)
Otros BM				
FosfolipasaA2 tipo II	+++	+++	-	Se ha relacionado con S y bacteriemia con sensibilidad y especificidad > 90%. Mortalidad a los 28 días.
Lactato	-	+++++	+	Mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular. Predictor de mala evolución, gravedad (SG-SS) y mortalidad. Utilidad de seriación y medición del aclaramiento. Respuesta al tratamiento
Complemento (C3, C4, C5a)	+	++	-	Mortalidad a los 28 días. Distingue entre S y SRIS. No adecuado para el SUH

Tabla 1. Clasificación de BMRIeI y utilidades relevantes en urgencias. Julian et al. 2014

1. 5.2. Escalas diagnósticas de la sepsis

SEPSIS-1

En agosto de 1991 se celebró una Conferencia de Consenso, patrocinada por el American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine, (52) con el obje-

tivo de acordar un conjunto de definiciones que pudieran aplicarse a los pacientes con sepsis y sus secuelas. En ésta se propusieron las definiciones de los síndromes sépticos aceptadas en la actualidad junto con variables fisiológicas detalladas mediante las cuales se podría clasificar a un paciente. Se introdujo el concepto novedoso de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), respuesta generalizada del organismo ante determinados estímulos, cuya presencia puede obedecer a causas infecciosas o no infecciosas. Mientras que el SIRS es la respuesta del organismo a una variedad de estímulos, incluyendo el infeccioso, la sepsis es la respuesta del organismo a la infección.

Definiciones y criterios de sepsis modificados de la conferencia de consenso de 1991: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica: SIRS

Presencia de 2 o más de los siguientes:

- Fiebre mayor de 38°C o hipotermia menor de 36°C (temperatura central)
- Taquicardia (frecuencia cardiaca mayor de 90 lpm)
- Taquipnea (más de 20 rpm o pCO₂ menor de 32 mmHg) o ventilación mecánica
- Alteración del recuento de leucocitos (más de 12.000 o menos de 4.000 leucocitos por mm³ o un 10% de cayados)

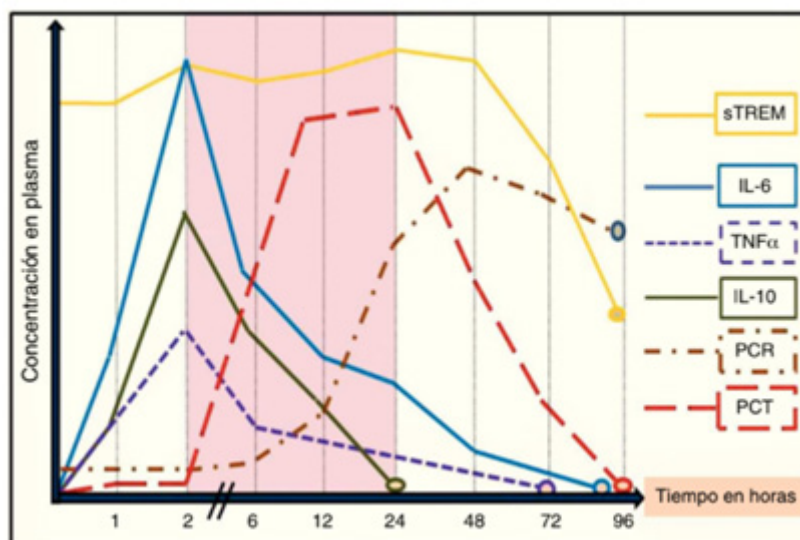


Figura 6: Cinética de los biomarcadores de inflamación e infección Julian et al. 2014

SEPSIS-2

La declaración de 1992 de la Conferencia de Consenso ACCP / SCCM introdujo en el lenguaje común el término "síndrome de respuesta inflamatoria sistémica" (SIRS). El término proporcionó una referencia para los complejos hallazgos que resultan de una activación sistémica de la respuesta inmune innata, independientemente de la causa. La declara-

ción planteó la hipótesis de que el SIRS se desencadena por una infección localizada o generalizada, traumatismo, lesión térmica o procesos inflamatorios estériles como por ejemplo una pancreatitis aguda.

El concepto SIRS ha sido adoptado globalmente por médicos e investigadores. Una búsqueda en Medline con fecha de enero 1992-mayo de 2002 produjo casi 800 publicaciones que mencionan SIRS en el título o en el resumen.

Bone y col. (14) definió “sepsis” como SIRS más infección, “sepsis grave” como sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión y “sepsis shock” como sepsis con hipotensión arterial a pesar de la reanimación con líquidos “adecuada”. Estas definiciones generales son ahora ampliamente utilizadas en la práctica y sirven como base para numerosos criterios de inclusión de ensayos clínicos. Los datos de ensayos recientes relacionados con una serie de nuevas intervenciones han creado la necesidad de revisar y modificar las definiciones de 1992 para reflejar mejor nuestra comprensión de la fisiopatología de estos síndromes. El diagnóstico y tratamiento precoces puede conducir a una mejor supervivencia en estos pacientes críticamente enfermos. Además, muchos médicos creen que la definición de consenso no proporciona una definición clara de sepsis.

Esta brecha en la comprensión de los médicos y el aumento simultáneo de los datos de los ensayos clínicos respaldaron la necesidad de una revisión de las definiciones de 1992 de sepsis y afecciones relacionadas.

En 2001, las definiciones originales de sepsis de 1992 se modificaron para facilitar la comprensión ampliada de la fisiopatología del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y el síndrome de sepsis en ese momento. El resultado fue la definición revisada de 2003 de la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos / Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Críticos / Colegio Estadounidense de Médicos Torácicos / Sociedad Torácica Estadounidense, Sociedad de Infecciones Quirúrgicas (SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS) Sin embargo, debido a su complejidad, esta última definición no se usa ampliamente, y los artículos y estudios actuales todavía se aplican a las definiciones de 1992.(53)

Los objetivos generales de la conferencia fueron triples y comenzó con una revisión de las fortalezas y debilidades de las definiciones actuales de sepsis y afecciones relacionadas.

El segundo objetivo se centró en la identificación de formas de mejorar las definiciones actuales. El objetivo final buscaba identificar metodologías para aumentar la precisión, confiabilidad y / o utilidad clínica del diagnóstico de sepsis.

La conferencia se llevó a cabo en Washington D.C. en diciembre de 2001 e incluyó a 29 participantes de Europa y América del Norte. Antes de la convocatoria, cinco subgrupos

se formaron para evaluar los signos y síntomas de la sepsis, marcadores celulares, citoquinas, datos microbiológicos y parámetros de coagulación. (33)

La Conferencia de consenso de 2001 sirvió para fijar un esquema conceptual sobre la sepsis que ha permitido conocer mejor la historia natural de la enfermedad y ha sido ampliamente aceptado y empleado en numerosos estudios epidemiológicos y ensayos clínicos. La del año 2001 consideró que, aunque la clasificación de sepsis, sepsis grave y shock séptico no permite un estadiaje preciso de la respuesta del huésped a la infección, se sigue considerando útil y válida; del mismo modo, se recomendó mantener el concepto de SIRS, aun reconociendo su escasa especificidad. A este respecto los expertos presentaron una lista ampliada de signos y síntomas de sepsis, que denominan “criterios diagnósticos de sepsis”, que en realidad no es más que un agregado no exhaustivo de datos sugestivos de infección, respuesta inflamatoria y disfunción de órganos, de sensibilidad y especificidad desconocidos, que los propios autores reconocen como arbitrarios, y cuyo esquema clasificatorio parece también dudoso

Criterios diagnósticos de sepsis. Conferencia de Consenso 2001

Infección sospechada o documentado más uno de los siguientes:

- **Parámetros generales:** Fiebre, taquicardia, taquipnea, hipotermia, alteración del estado mental, aparición de edemas o balance hídrico positivo, hiperglucemia.
- **Parámetros inflamatorios:** Leucocitosis, leucopenia, desviación izquierda, elevación de proteína C reactiva, elevación de procalcitonina.
- **Parámetros hemodinámicos:** Hipotensión arterial, desaturación mixta de oxígeno, índice cardiaco elevado, parámetros de disfunción de órganos, hipoxemia arterial, oliguria, aumento de creatinina sérica, prolongación de tiempos de coagulación (INR, TPTA), trombopenia, hiperbilirrubinemia.
- **Parámetros de perfusión tisular:** Hiperlactacidemia, relleno capilar lento, livideces

Al mismo tiempo, durante esa reunión hubo un debate considerable sobre un nuevo concepto que había sido propuesto predominantemente por John Marshall, de Toronto. Sugirió que podríamos pensar en la sepsis grave de una manera que podría ser análoga al cáncer, donde se clasifican los cánceres por tumores / ganglios / metástasis, la clasificación TNM, y tal vez se pueda considerar pensar en la sepsis de la misma manera.(54)

Esto dio origen al concepto de PIRO, que está pensando en pacientes sépticos graves y que reconocen que se trata de una clasificación básica que consta de cuatro elementos:

- **P:** de factores **P**redisponentes (comorbilidades y factores genéticos)
- **I:** de **I**nfección (foco, microorganismo y extensión)
- **R:** de **R**espuesta del huésped (mediadores y marcadores biológicos)
- **O:** de disfunción de **Ó**rganos

Cada uno de los elementos del esquema PIRO tiene influencia independiente en la gravedad, el pronóstico y el tratamiento de la sepsis. El sistema se presenta como una plantilla para la investigación futura y como un modelo en desarrollo más que como un producto acabado, y aún no se ha desarrollado ninguna aplicación práctica a partir del mismo.

Conflicto en las definiciones de sepsis

La definición de sepsis basada en los criterios de SIRS ha sido ampliamente criticada por su alta sensibilidad, y es que, con ellos, cerca del 90% de los pacientes admitidos a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) cumplen con la definición de sepsis. Sin embargo, estos criterios tienen una baja especificidad, como la reportada en el estudio de Lai NA et al. (55) que encontró que los criterios de SIRS para predecir una infección confirmada microbiológicamente tienen una sensibilidad baja con valores entre el 27,3% al 70,6%, especificidad del 37,5% al 77,5%, VPP del 61,5% y un VPN del 39,8% al 45,1%. Estos valores son similares a los reportados anteriormente por Jaimes F et al. (56) en relación a los criterios de SIRS, quien describió sensibilidad de 69%, especificidad de 35%, valor predictivo positivo de 90% y valor predictivo negativo de 12%, esta baja especificidad se atribuye a que esta definición incluye una respuesta inflamatoria sistémica que se presenta en diversas patologías infecciosas y no infecciosas, como infarto agudo de miocardio, pancreatitis, quemaduras, entre otras que son procesos inflamatorios estériles.

A los cuestionamientos mencionados, se agrega el hecho de que en el “Simposio Merinoff” celebrado en septiembre de 2010 (57) para lograr tres objetivos específicos. Un intenso proceso de colaboración produjo: *Una definición clínica de sepsis:* “sepsis es una afección potencialmente mortal que se produce cuando la respuesta del cuerpo a una infección ataca a sus propios tejidos y órganos. *Una definición molecular de sepsis:* “las moléculas derivadas del huésped y productos extraños de la infección convergen sobre los mecanismos moleculares que producen una activación desequilibrada de la inmunidad innata. Las moléculas extrañas y endógenas interactúan con los receptores de reconocimiento de los patógenos expresados sobre o en las células del sistema inmune. La activación de los receptores de reconocimiento de los patógenos culmina en la liberación de mediadores inmunes que producen los signos y síntomas de la sepsis” y un llamamiento a la acción global:

Para reconocer la sepsis como una emergencia y generar datos que investiguen la sepsis como la vía común de muerte y una de las principales causas de muerte en todo el mundo.

De esta manera, se pone en relieve, que la sepsis, más que una respuesta inflamatoria con infección es un síndrome difícil de definir por los diversos procesos fisiopatológicos e inmunológicos involucrados y muchos de ellos aún inciertos y con diversa presentación clínica la que puede variar dependiendo del paciente

Otro problema asociado, es que los términos sepsis y sepsis severa se tienden a usar indistintamente, y esta es una confusión crítica cuando nos referimos a sepsis severa, con la que estamos tratando de definir a un paciente que necesita cuidado médico estricto, con monitoreo hemodinámico, pues estamos implicando disfunción orgánica, elevación de lactato, alteraciones en el medio interno, trastorno del sensorio y otras condiciones que ponen en riesgo la vida del paciente, pues el no reconocimiento temprano, permite que la sepsis severa progrese

SEPSIS - 3

Entre 2014 y 2015 la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos y la Sociedad de Medicina de Cuidados Intensivos convocaron un grupo de trabajo de 19 especialistas en cuidados intensivos, enfermedades infecciosas, quirúrgicas y pulmonares que tenía como copresidentes a los Dres. Deutschman y Singer. (58).

El grupo de trabajo buscó diferenciar la sepsis de la infección no complicada y actualizar las definiciones de sepsis y shock séptico para que sean compatibles con una mejor comprensión de la fisiopatología. Una definición es la descripción de un concepto de enfermedad; por lo tanto, una definición de sepsis debe describir lo que “es” la sepsis. Este enfoque elegido permitió la discusión de conceptos biológicos, así como de las influencias genéticas y las anomalías celulares. El grupo de trabajo reconoció que la sepsis es un síndrome sin, en la actualidad, una prueba de diagnóstico estándar de criterio validado.

El consenso definió la sepsis como **“una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección”**. Esta nueva definición implica una respuesta no homeostática del huésped a la infección e incluye el concepto de disfunción orgánica, lo cual implica severidad, necesidad de diagnóstico y manejo precoz y convierte en superfluo el término sepsis severa.

El Grupo de Trabajo propone además la puntuación SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, por sus siglas en inglés), que incluye una serie de criterios clínicos, de laboratorio y de manejo (tabla 2), se asume que la puntuación SOFA basal es CERO, en pacientes sin disfunción orgánica preexistente, mientras que, para definir los criterios clínicos que identifican los pacientes infectados con sepsis, el Grupo de Trabajo reco-

mienda emplear un cambio en la puntuación SOFA inicial de 2 puntos o más para representar la disfunción orgánica.

Un modelo clínico desarrollado con regresión logística multivariable identificó que 2 de 3 variables clínicas (puntuación de la escala de coma de Glasgow de 13 o menos, presión arterial sistólica de 100 mm Hg o menos y frecuencia respiratoria de 22 rpm o más) ofrecían validez predictiva (AUROC = 0,81; IC del 95%, 0,80-0,82) similar a la puntuación SOFA completa fuera de la UCI. (59). Este modelo fue robusto para múltiples análisis de sensibilidad, incluida una evaluación más simple de la alteración de la capacidad mental (puntuación de la escala de coma de Glasgow <15) y en entornos extrahospitalarios, de urgencias y salas dentro de los conjuntos de datos externos de EE. UU. y otros países.

Esta nueva medida, denominada qSOFA (para SOFA rápido) y que incorpora una alteración de la capacidad mental, una presión arterial sistólica de 100 mm Hg o menos y una frecuencia respiratoria de 22/ min o más, proporciona criterios sencillos al lado de la cama para identificar a los pacientes adultos con sospecha de infección que probablemente puedan tener malos resultados.

El análisis retrospectivo inicial indicó que qSOFA podría ser una herramienta clínica útil, especialmente para los médicos y otros profesionales que trabajan fuera de la UCI (y quizás incluso fuera del hospital, dado que qSOFA se basa solo en los hallazgos del examen clínico), para identificar rápidamente a los pacientes infectados con mala probabilidad. Sin embargo, debido a que la mayoría de los datos se extrajeron de bases de datos extraídas de EE. UU, el grupo de trabajo recomienda encarecidamente la validación prospectiva en múltiples entornos de atención médica de EE. UU. y fuera de EE. UU. para confirmar su solidez y potencial de incorporación en versiones futuras de las definiciones. Esta puntuación simple al lado de la cama puede ser particularmente relevante en entornos de escasos recursos en los que los datos de laboratorio no están fácilmente disponibles y cuando la literatura sobre epidemiología de la sepsis es escasa.(4)

Sistema	SCORE				
	0	1	2	3	4
Respiración					
PaO ₂ /FIO ₂ ^{a,b} (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	<200 con soporte respiratorio	<100 con soporte respiratorio
Coagulación					
Plaquetas (10 ³ /μl)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hígado					
Bilirrubinas (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	> 12,0
Cardiovascular					
PAM o su manejo	PAM ≥70 mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamina <5 o dobutamina (cualquier dosis)*	Dopamina 5,1-15 o epinefrina ≤0,1 o norepinefrina ≤0,1*	Dopamina >15 o epinefrina >0,1 o norepinefrina >0,1*
Sistema Nervioso Central					
Escala de coma de Glasgow	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Renal					
Creatinina (mg/dL)	1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	> 5,0
Gasto urinario (mL/día)				< 500	< 200

PaO₂: Presión arterial de oxígeno FIO₂: Fracción inspirada de oxígeno PAM Presión arterial media
*Dosis de catecolaminas se dan en μg/kg/min por lo menos 1 hora

Tabla 2. Criterios SOFA. Adaptado de Singer et al. 2016

Quick SOFA (qSOFA)
Frecuencia respiratoria ≥ 22 resp /min
Alteración del sensorio
Presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg

Tabla 3. Criterios qSOFA. Adaptado de Singer et al. 2016

Así pues, haciendo referencia a estas nuevas escalas podemos decir:

La disfunción orgánica se puede identificar como un cambio agudo en la puntuación total de SOFA ≥ 2 puntos como consecuencia de la infección.

Se puede suponer que la puntuación SOFA inicial es cero en pacientes en los que no existe una disfunción orgánica preexistente.

Una puntuación SOFA ≥ 2 refleja un riesgo de mortalidad general de aproximadamente el 10% en una población hospitalaria general con sospecha de infección. Incluso los pacientes que presentan una disfunción moderada pueden deteriorarse aún más, lo que enfatiza la gravedad de esta afección y la necesidad de una intervención rápida y adecuada.

Los pacientes con sospecha de infección que probablemente tengan una estancia prolongada en la UCI o mueran en el hospital pueden identificarse rápidamente junto a la cama con qSOFA, es decir, alteración del estado mental, presión arterial sistólica ≤ 100 mm Hg o frecuencia respiratoria ≥ 22 / min.

El shock séptico es un subconjunto de sepsis en el que las anomalías circulatorias y celulares / metabólicas subyacentes son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad.

Los pacientes con shock séptico pueden identificarse por una hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener la PAM ≥ 65 mm Hg y tener un nivel de lactato sérico > 2 mmol/L (18 mg/dl) a pesar de la reanimación con volumen adecuado. Con estos criterios, la mortalidad hospitalaria supera el 40%.

Como se ha indicado con anterioridad, la disfunción orgánica puede detectarse con una variación de 2 puntos en el indicador SOFA. Un valor igual o mayor a 2 puntos se asocia a un riesgo de mortalidad de aproximadamente el 10% en una población hospitalaria general con sospecha de infección.

Por tanto, debido a la alta mortalidad que conlleva, es de crucial importancia identificar y tratar de forma precoz a los pacientes con sepsis. Sin embargo, los síntomas y signos iniciales de la sepsis son inespecíficos y aplicar la escala SOFA implica la obtención de parámetros analíticos que pueden demorar el diagnóstico. En este contexto se ha propuesto el quick SOFA (qSOFA) como una herramienta útil para identificar, sin necesidad

de exploraciones complementarias, a los pacientes que consultan por infección y tienen un mayor riesgo de mortalidad (4).

SEPSIS	
Infección documentada o sospechada y uno de los siguientes parámetros:	
Parámetros generales	
Fiebre (temperatura > 38,3 °C)	
Hipotermia (Temperatura < 36 °C)	
Frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto o 2 DS por encima del valor normal para la edad	
Taquipnea > 30 respiraciones/minuto	
Alteración del estado mental	
Edema significativo o balance de fluidos positivo (> 20 mL/kg en 24 horas)	
Hiperglicemia (glucosa plasmática > 110 mg/dL) en ausencia de diabetes	
Parámetros inflamatorios	
Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos > 12000/μL)	
Leucopenia (recuento de glóbulos blancos < 4000/μL)	
Recuento de glóbulos blancos normal con más del 10% de formas inmaduras	
Proteína C reactiva en plasma > 2 DS sobre el valor normal	
Procalcitonina en plasma > 2 DS sobre el valor normal	
Parámetros hemodinámicos	
Hipotensión arterial (PAS < 90 mmHg, PAM < 70 mmHg o disminución PAS > 40 mmHg en adultos o < 2 DS debajo de lo normal para la edad)	
Saturación venosa mixta de oxígeno > 70%	
Índice cardíaco > 3,5 L/min/m ²	
Parámetros de disfunción orgánica	
Hipoxemia arterial (PaO ₂ /FiO ₂ < 300)	
Oliguria aguda (gasto urinario < 0,5 ml/kg/h o 45 mm/L por lo menos 2 horas)	
Incremento de la creatinina ≥ 0,5 mg/dL	
Anormalidades de la coagulación: INR > 1,5 o TTP activado > 60 segundos)	
Ileo (ausencia de ruidos hidroaéreos)	
Trombocitopenia (Recuento de plaquetas < 100000/μL)	
Hiperbilirrubinemia (Bilirrubina total en plasma > 4 mg/dL)	
Parámetros de perfusión tisular	
Hiperlactatemia (> 3 mmol/L)	
Disminución del llenado capilar o moteado	

PAS: presión arterial sistólica, PAM: presión arterial media, PaO₂: presión arterial de oxígeno, FiO₂: fracción inspirada de oxígeno * Adaptado de Levy et al. ¹⁰

Tabla 4. Evaluación secuencial de insuficiencia orgánica. Adaptado de Singer et al. 2016

El nuevo consenso SEPSIS-3 nos presenta ciertas limitaciones en cuanto a las definiciones y escalas planteadas por los autores:

- La validación de estos criterios ha sido en base a cohortes retrospectivas, habría que plantearse la necesidad de realizar estudios prospectivos para validar los nuevos criterios diagnósticos propuestos tanto de la escala SOFA para diagnóstico de sepsis como la escala de puntuación qSOFA. (4)
- Otra limitante también es el uso de la hiperlactatemia como criterio diagnóstico de shock séptico, ya que por un lado los niveles elevados de lactato se consideran un marcador importante de “shock séptico” en ausencia de hipotensión pero plantea la preocupación por la especificidad y la no disponibilidad en todos los entornos, lo cual dificultaría el diagnóstico de shock séptico por los criterios que plantean. Las cifras de lactato son un indicador sensible, si bien inespecífico, de estrés celular o metabólico más que de “shock” (60). En este caso, cuando no se dispone de la medición del lactato, sería necesario emplear la hipotensión y otros criterios compatibles con hipoperfusión tisular para el diagnóstico de shock séptico. (4)
- Las puntuaciones SOFA y qSOFA se han evaluado y validado como predictores de mortalidad, pero no como criterios diagnósticos de sepsis.
- Como hemos señalado anteriormente la nueva definición de sepsis implica la

respuesta del huésped a una infección, sin embargo, en los criterios SOFA no se incluyen criterios de infección o la demostración microbiológica, puntos que aún siguen siendo difíciles de demostrar, las definiciones sólo se refieren a disfunción orgánica y severidad de esta. (61)

- Los nuevos criterios diagnósticos en SEPSIS-3 para definir sepsis y shock séptico plantean dejar de lado el concepto de SIRS y reemplazarlo por la puntuación SOFA y qSOFA, sin embargo, la definición sigue siendo subjetiva. La definición utilizada tradicionalmente como un proceso inflamatorio asociado a una infección permite sospechar tempranamente que el paciente es portador de un cuadro de sepsis y no deberían abandonarse aún, por las definiciones planteadas en SEPSIS-3, ya que éstas no han demostrado mayor sensibilidad para el diagnóstico precoz. (4)
- La puntuación SOFA si bien es un método simple y efectivo para describir disfunción orgánica en pacientes críticamente enfermos y evaluar su evolución durante la permanencia de los pacientes en las UCIs, no permite distinguir entre disfunción orgánica aguda, crónica o crónica reagudizada, ni permite determinar si la disfunción orgánica es secundaria a la ocurrencia de un cuadro infeccioso u otra condición que conlleve a este fallo orgánico. (4)
- La escala de puntuación SOFA ha sido descrita y validada en UCIs, y para la realización de este consenso, se encontró que en las UCIs la validez predictiva de la mortalidad hospitalaria de la puntuación SOFA fue estadísticamente mejor que la de los criterios de SIRS y la puntuación del qSOFA, pero, en pacientes en los que se sospechaba infección. (4)
- También hay que señalar que la escala de puntuación SOFA, incluye entre otros, exámenes de laboratorio, uso de ventilación mecánica e inotrópicos por tanto, es un criterio diagnóstico que pueda ser aplicado en todos los niveles de atención clínica. En este contexto, debemos preguntarnos si estos criterios son conocidos por médicos generales y médicos de familia que se encuentran en los centros de atención primaria y hospitales de primer y segundo nivel, a pesar de que la escala de puntuación SOFA es fácil de aplicar, requiere difusión, capacitación de los médicos y sobre todo disponibilidad de los exámenes que se requieren para realizar la evaluación. (4)
- La alteración del estado mental, establecida en el q-SOFA como criterio, es inespecífica, debido a que puede ocurrir en otras condiciones médicas como encefalopatías metabólicas, trastornos hidroelectrolíticos, eventos vasculares, entre otros. Además, es importante tener en cuenta la ambigüedad asociada a la subjetividad en su evaluación, dado que no se ha establecido un punto de corte o una escala para la valoración de este criterio. (4)

La aplicación de los criterios de Sepsis-3 resulta en una selección de una subpoblación de pacientes menor, pero más grave, y esto va en consonancia con el ánimo de la definición, que intenta reconocer el shock séptico como un estado más avanzado y con mucha más probabilidad de mortalidad. La habilidad para poder identificar a pacientes sépticos que puedan estar en riesgo de desarrollo de disfunción orgánica, y por tanto de mayor mortalidad, es crucial para iniciar tratamiento efectivo precoz y disminuir su mortalidad.

Una consecuencia importante de la nueva definición es la eliminación del concepto de sepsis sin disfunción orgánica y esto podría ser una importante limitación en el momento de identificar a pacientes que podrán beneficiarse de una rápida intervención terapéutica. (60)

1.5.3. qSOFA vs SIRS

Los nuevos criterios diagnósticos en SEPSIS-3 para definir sepsis y shock séptico se han postulado como nuevos criterios para dejar de lado el concepto de SIRS y reemplazarlo por la puntuación SOFA y qSOFA, sin embargo, no debe de ser así ya que la definición sigue dependiendo de la valoración subjetiva, del clínico.

La definición utilizada tradicionalmente como un proceso inflamatorio asociado a una infección que plantea la definición SIRS permite sospechar tempranamente que el paciente es portador de un cuadro de sepsis y no deberían abandonarse aún por las definiciones planteadas en SEPSIS-3, ya que éstas no han demostrado mayor sensibilidad para el diagnóstico precoz. La puntuación SOFA si bien es un método simple y efectivo para describir disfunción orgánica en pacientes críticamente enfermos y evaluar su evolución durante la permanencia de los pacientes en las UCIs, no permite distinguir entre disfunción orgánica aguda, crónica o crónica reagudizada, ni permite determinar si la disfunción orgánica es secundaria a un cuadro infeccioso u otro proceso que conlleve a este fallo orgánico. La escala de puntuación SOFA ha sido descrita y validada en UCIs, y para la realización de este consenso, se encontró que en las UCIs la validez predictiva de la mortalidad hospitalaria de la puntuación SOFA fue estadísticamente mejor que la de los criterios de SIRS y la puntuación del qSOFA, pero, en pacientes en los que se sospechaba infección. Por las características de sus criterios, la escala de puntuación SOFA como ya he señalado antes no es un criterio diagnóstico que pueda ser aplicado en todos los niveles de atención médica.

En un metanálisis de estudios observacionales (62) ilustra que qSOFA es un marcador predictivo menos sensible que los criterios de SIRS para la mortalidad hospitalaria en pacientes hospitalizados con sospecha de infección. Sin embargo, qSOFA es más específico que los criterios SIRS a este respecto. La fortaleza más importante de este metaanálisis es su gran número de bases de datos de pacientes de varias regiones geográficas del mundo.

Curiosamente, este metanálisis encontró que qSOFA tiene una menor sensibilidad para predecir la mortalidad incluso en pacientes hospitalizados que no están en la UCI. Como la mayoría de los pacientes de la UCI reciben asistencia respiratoria mecánica y/o vasopresores, se espera que el qSOFA tenga poco valor clínico real en este entorno. Encontramos un ABC de la curva ROC resumida de 0,72 y los estudios incluidos en este metanálisis informaron un amplio rango de ABC ROC de 0,55 a 0,82. Pero desde un punto de vista clínico, ABC ROC tiene poco valor en este escenario, porque el objetivo de formular qSOFA era desarrollarlo como una herramienta de detección. Como herramienta de detección para la identificación de pacientes de alto riesgo, es deseable tener al menos una alta sensibilidad. Encontramos que la especificidad combinada de qSOFA es 0,79 para todos los pacientes, lo que es razonablemente bueno.

Como qSOFA es un criterio simple y no incluye ninguna investigación de laboratorio, su uso generalizado en diferentes entornos, incluidos departamentos de emergencia y áreas prehospitalarias, es factible. Aunque el lactato sanguíneo es un marcador pronóstico bien conocido en pacientes con sepsis (41) agregar lactato en sangre al qSOFA original tiene un valor cuestionable. La definición actual de Sepsis-3 recomienda que se pueda utilizar qSOFA para identificar a los pacientes que están en riesgo de muerte o de una estancia prolongada en la UCI. Sin embargo, este metanálisis no encontró ninguna evidencia de que se pueda utilizar para identificar a los pacientes que están en riesgo de muerte intrahospitalaria, ya que la sensibilidad general es de solo 0,54. Al ser una herramienta predictiva diseñada para predecir la mortalidad, la puntuación debe tener un nivel razonablemente alto de sensibilidad, del que evidentemente carece la qSOFA. Dado que la qSOFA no es un criterio diagnóstico para identificar a los pacientes con sepsis, su utilidad clínica es cuestionable.

Finalmente, debemos señalar que los criterios diagnósticos basados en el diagnóstico de SIRS, a pesar de tener una serie de limitaciones, tienen una gran virtud y es la de permitir la sospecha temprana de sepsis, algo que todavía no se ha podido demostrar con el resto de los criterios. Por tanto, sería prudente mantener ambos criterios en la práctica clínica hasta tener las correspondientes validaciones y la confirmación de que podemos sustituir los antiguos criterios por los nuevos cuando existan las suficientes evidencias que avalen dicha decisión.

1.6. Tratamiento de la sepsis

En 2003, expertos en cuidado crítico y enfermedades infecciosas representando 11 organizaciones internacionales, desarrollaron guías de manejo para la sepsis severa y el Shock séptico que serían de uso práctico para el clínico, bajo el auspicio de la " Campaña para Sobrevivir a la Sepsis", (63) un esfuerzo internacional para aumentar la conciencia acerca de la enfermedad y mejorar la supervivencia en sepsis severa.

Ésta se va a basar en los siguientes pasos:

Resucitación Inicial

La resucitación de un paciente con sepsis severa o hipoperfusión tisular inducida por sepsis (hipotensión o acidosis láctica) debe comenzar tan pronto como el síndrome es reconocido y no se debe de retrasar.

Durante las primeras 6 horas, los objetivos de la resucitación inicial de la hipoperfusión inducida por sepsis deben incluir como parte del protocolo de tratamiento todos los siguientes:

- Presión Venosa Central: 8-12 mm Hg
- Presión Arterial Media \geq 65 mm Hg
- Gasto Urinario \geq 50 ml/h

Diagnóstico

Siempre se deben obtener cultivos apropiados antes de iniciar la terapia antimicrobiana. Para optimizar la identificación de los agentes causales, por lo menos dos hemocultivos deben ser obtenidos, uno percutáneo y uno a través de cada vía de acceso vascular, a menos que esta vía haya sido insertada recientemente ($<$ 48 horas). Cultivos de otros sitios tales como orina, líquido cefalorraquídeo, heridas, secreciones respiratorias, u otras secreciones corporales, deben ser obtenidos antes que la terapia antibiótica sea iniciada, de acuerdo con la situación clínica del paciente.

Terapia Antibiótica

Se debe iniciar la terapia antibiótica intravenosa en la primera hora del reconocimiento de la sepsis severa, después que se han obtenido los cultivos apropiados.

La terapia empírica anti-infecciosa temprana debe incluir una o más drogas con actividad contra los patógenos más probables (bacterianos o fúngicos) y que penetren en las fuentes presuntivas de sepsis. La elección de los medicamentos antimicrobianos debe ser guiada por los patrones de susceptibilidad de los microorganismos en la comunidad y en el hospital.

Control de Fuentes de Infección

Cada paciente que se presente con sepsis severa debe ser evaluado para la presencia de un foco de infección susceptible a medidas para el control de esta, específicamente el drenaje de un absceso o un foco local de infección, el desbridamiento de tejido necrótico infectado, la eliminación de una vía de acceso potencialmente infectada, o el control definitivo de una fuente de contaminación microbiana continuo.

Terapia con Líquidos

La resucitación con líquidos puede consistir en coloides naturales o artificiales o cristaloides. No hay soporte basado en la evidencia para recomendar un tipo de líquido sobre otro.

Vasopresores

Cuando la reposición de volumen apropiado falla en restablecer la presión arterial y perfusión orgánica, se debe iniciar terapia con agentes vasopresores. La terapia con vasopresores puede también ser requerida en forma transitoria para sostener transitoriamente la vida y mantener la perfusión en el caso de hipotensión potencialmente letal, aun cuando la reposición de volumen se encuentra en progreso y la hipovolemia no se ha corregido todavía.

Terapia Inotrópica

En pacientes con bajo gasto cardiaco a pesar de una adecuada resucitación con líquidos, la dobutamina puede ser empleada para aumentar el gasto cardiaco. Si se emplea en la presencia de baja presión arterial, debe ser combinada con vasopresores.

Esteroides

Los corticosteroides intravenosos (hidrocortisona 200-300 mg/día, por 7 días en tres a cuatro dosis o por infusión continua) se recomiendan en pacientes con shock séptico quienes, a pesar del reemplazo apropiado con líquidos, requieren terapia con vasopresores para mantener una presión arterial adecuada.

Proteína C Activada Recombinante Humana (PCArh)

PCArh se recomienda en pacientes en alto riesgo de muerte (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation- APACHE II >25, fallo orgánico multisistémico inducido por sepsis, choque séptico o Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) inducido por sepsis) y sin contraindicaciones absolutas relacionadas con riesgo de sangrado o contraindicación relativa que sobrepase el beneficio potencial de la PCArh.

Administración de Productos Sanguíneos

Una vez que la hipoperfusión tisular ha sido resuelta y en la ausencia de circunstancias extenuantes, tales como enfermedad arterial coronaria, hemorragia aguda, o acidosis láctica (ver recomendaciones para la resucitación inicial), la transfusión de glóbulos rojos sólo debe ocurrir cuando la hemoglobina disminuye a < 7.0.

Ventilación Mecánica de Lesión Pulmonar Aguda Inducida por Sepsis (LPA)/SDRA

El objetivo es mantener una PO₂ en torno al 93%, utilizaremos el apoyo ventilatorio cuando:

- $PO_2 > 90\%$
- Frecuencia respiratoria > 30 rpm
- Utilización de musculatura accesorio
- Encefalopatía con bajo nivel de consciencia

Sedación, Analgesia, y Bloqueo Neuromuscular en Sepsis

Se deben usar protocolos cuando se requiere sedación en los pacientes críticos con ventilación mecánica. El protocolo debe incluir un objetivo de la sedación, medido por una escala estandarizada de sedación subjetiva.

Control de la Glucosa

Después de la estabilización inicial de los pacientes con sepsis severa, se debe mantener la glucosa sérica < 150 mg/dl (8,3 mmol/l).

Reemplazo Renal

En el fallo renal agudo, y en la ausencia de inestabilidad hemodinámica, la hemofiltración veno-venosa continua y la hemodiálisis intermitente se consideran equivalentes. La hemofiltración continua ofrece un manejo fácil del balance de líquidos en el paciente séptico, hemodinámicamente inestable.

Terapia con Bicarbonato

No se recomienda la administración de bicarbonato, con el propósito de mejorar los parámetros hemodinámicos o disminuir los requerimientos de vasopresores, para el tratamiento de acidosis láctica inducida por hipoperfusión cuando el pH es ≥ 7.15

Profilaxis para Trombosis Venosa Profunda

Los pacientes con sepsis severa deben recibir profilaxis para trombosis venosa profunda (TVP) con heparina no fraccionada a bajas dosis o con heparinas de bajo peso molecular

Profilaxis de Úlceras de Estrés

Se debe dar profilaxis de úlceras de estrés a todos los pacientes con sepsis severa. Los inhibidores H2 son más eficaces que el sucralfato y son los agentes preferidos

Una vez descritos los pasos a seguir en cuanto al tratamiento del paciente séptico hay que hacer hincapié en que la base de toda actuación encaminada al tratamiento del paciente séptico es la detección precoz para llevar a cabo el inicio del tratamiento lo antes posible describiendo en la literatura la llamada "**hora de oro**" de la sepsis.

Todo el tratamiento se basa en la detección precoz y el inicio de la terapia antimicrobiana dentro de la primera hora introduciendo a la par la terapia guiada por objetivos que establece la Campaña para Sobrevivir a la sepsis.

La Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos, la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos y el Foro Internacional de Sepsis establecieron la “**Campaña para Sobrevivir a la Sepsis**”, con el objetivo de mejorar el cuidado de los pacientes sépticos. La primera fase de la Campaña fue desarrollada en la conferencia de Barcelona de la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos en 2002, e incluyó la declaración inicial de Barcelona, una campaña médica que identificó a la sepsis como una condición letal y la necesidad para mejorar la conciencia pública y para reducir la mortalidad. (64)

Las recomendaciones de la SSC iniciales se publicaron por primera vez en 2004 y se revisaron en 2008 y en 2012. La versión actual se basa en las nuevas búsquedas de literatura que se incorporaron al manuscrito en desarrollo hasta julio de 2016.

Resumiendo, las conclusiones de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis en su última revisión serían:

1. La sepsis y el shock septicémico son emergencias médicas y recomiendan iniciar el tratamiento y la reanimación inmediatamente.
2. Aconsejan que, en la reanimación desde una hipoperfusión inducida por sepsis, se administren al menos 30 ml/kg de cristaloides intravenosos dentro de las primeras 3 horas
3. Recomendamos que, después de la reanimación inicial con líquidos, se administren más líquidos según la revaloración frecuente del estado hemodinámico.
4. Aconsejan otras valoraciones hemodinámicas (como la evaluación de la función cardíaca) para determinar el tipo de shock si la exploración clínica no lleva a un diagnóstico claro.
5. Sugieren la utilización de variables dinámicas en lugar de estáticas para predecir la respuesta a la administración de líquidos, cuando estén disponibles.
6. Recomendamos una presión arterial media (MAP) objetivo de 65 mm Hg en pacientes con choque septicémico que requieren vasopresores.
7. Sugieren realizar la reanimación con objetivo de normalizar el lactato en pacientes con niveles elevados de lactato como un marcador de hipoperfusión tisular.
8. Recomendamos la obtención de cultivos microbiológicos de rutina adecuados (incluso de sangre) antes de comenzar el tratamiento antibiótico en pacientes con sospecha de sepsis o shock septicémico si esto no demorara sustancialmente el inicio de los antibióticos.

9. Recomiendan iniciar el tratamiento intravenoso con antibióticos tan pronto como sea posible después de la confirmación de la sepsis y el shock septicémico y en el plazo máximo de una hora.
10. Aconsejan un tratamiento empírico de amplio espectro con uno o más antibióticos para los pacientes que se presentan con sepsis o shock septicémico a fin de cubrir todos los patógenos probables.
11. Sugieren reducir el tratamiento antibiótico empírico una vez que se identifique el patógeno y las sensibilidades y/o se observe la mejoría clínica adecuada.
12. Recomiendan que se identifique o excluya un diagnóstico anatómico específico de la fuente de las infecciones que requieran control emergente de la fuente tan pronto como sea posible en pacientes con sepsis o shock septicémico, y que se implemente cualquier intervención para el control de fuente apenas sea médica y logísticamente posible una vez realizado el diagnóstico.
13. Recomiendan la extracción oportuna de los dispositivos de acceso vascular que puedan ser una fuente posible de sepsis o shock septicémico después de que se haya establecido otro acceso vascular.

Debemos tener en cuenta que todo lo indicado en dicha campaña, son recomendaciones creadas por un comité de expertos pertenecientes a varias sociedades médicas. A mayor calidad de evidencia, más sólida será la recomendación, pero en definitiva no dejan de ser recomendaciones. No obstante, actualmente el tratamiento de la sepsis se basa prácticamente en el 90% de los casos en estas recomendaciones, tanto en servicios de UCI, urgencias, así como en servicios de Medicina Interna.

2. PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ

2.1. Introducción

Dentro de las líneas estratégicas en el ámbito de los Sistemas de Información del Servicio Murciano de Salud encaminadas a facilitar y mejorar la asistencia sanitaria, figura la implantación de un sistema inteligente integrado dentro de la aplicación de Historia Clínica Electrónica (HCE) utilizada en los hospitales del SMS (Selene), que permite la automatización de tareas en base a la recogida de datos durante el proceso asistencial del paciente.

Este sistema se basa en la implementación de un workflow (flujo de trabajo) que recoge de forma automatizada datos provenientes tanto de los formularios de HCE cumplimentados por el facultativo y/o enfermería, así como datos provenientes de laboratorio (análisis clínicos y microbiología), alertando al profesional en caso de encontrarse ante un paciente susceptible a padecer un cuadro séptico. Este algoritmo permite un análisis continuo de la situación del paciente alertando y advirtiendo de forma automatizada por medio de la propia estación clínica tanto al facultativo responsable como al grupo de facultativos que se encuentren trabajando en el momento de la alerta.

Así pues, el objetivo ha sido crear un algoritmo automatizado en un Servicio de Urgencias Hospitalario incluido en la historia clínica electrónica en pacientes adultos mayores de 14 años con el objetivo de asegurar la detección temprana de pacientes con Sepsis, su tratamiento precoz y con ello mejorar la supervivencia y la morbilidad.

2.2. Criterios de detección

Para establecer los Criterios se utilizó la versión 15 de St. John Sepsis Surveillance Agent, que combina parámetros clínicos y analíticos.

Se descartó la nueva clasificación de qSOFA al precisar datos de introducción manual, lo cual dificulta la recogida de datos y ponía en riesgo el éxito del proyecto.

La aplicación “identifica” de forma automatizada los datos preseleccionados provenientes de laboratorio, microbiología y formularios clínicos cada vez que un valor nuevo es registrado, estableciendo una alerta de sepsis en caso de cumplir los criterios establecidos; de esa forma, se genera de forma simultánea una alerta y una “tarea” tanto al facultativo como al grupo de facultativos a través de la HCE, siendo los encargados de

confirmar si se encuentra o no ante un caso de sepsis. Posteriormente y tras confirmar la existencia de un cuadro compatible, el sistema indica nuevas actuaciones y pasos a seguir ya protocolizados para este cuadro clínico.

Criterios utilizados

1. **Criterios de detección de SIRS** (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica). Los valores a considerar de cada uno de los datos variarán en función de la edad del paciente, estableciendo estos (Tabla 5).

	<i>A partir de 14 Años</i>
Leucocitos	≤ 4 o ≥ 12 mm ³ (x10e9/L)
Temperatura	< 35.5° o > 38.5° C
Pulso	> 95 lpm
Respiración	> 22 rpm
PCO2	< 32 mmHg
Glucosa	> 140 y < 200 mg/dL
PCR	> 4.3 mg/dL
Procalcitonina	> 0.74 ng/mL

Tabla 5. Criterios detección SIRS para mayores de 14 años

Para establecer el diagnóstico de SIRS se deben verificar al menos 3 de los criterios anteriores analizando el dato más reciente en las últimas 24h.

2. **Criterios de detección de Sepsis con disfunción orgánica:** se precisan 2 Criterios de (SIRS) y al menos 1 de estos criterios. Los valores para considerar de cada uno de los datos variarán en función de la edad del paciente, estableciendo estos (Tabla 6):

	A partir de 14 Años
Tensión Arterial Sistólica	< 90 mmHg
Tensión Arterial Media	< 65 mmHg
Bilirrubina Total	> 2 y < 10 mg/dL
Lactato	> 2 mmol/L
Creatinina	> 2.0 e incremento > 0.5 mg/dL
Plaquetas	< 100 x10 ³ /uL (x10e9/L)
INR	> 1.5
aPTT	> 60 sec

Tabla 6. Criterios de detección de sepsis con disfunción orgánica para mayores de 14 años

2.3. Funcionamiento del sistema

Como se ha comentado con anterioridad, el algoritmo se encuentra inmerso dentro del sistema de información (HCE) con el que el facultativo se encuentra familiarizado, sin tener que abandonar en ningún instante su interfaz principal.

Cuando un paciente cumple los criterios establecidos, se genera automáticamente una alerta que pueden alertar al facultativo de varias formas en la estación clínica:

- Sobre la lista de pacientes configurada como pantalla “tapiz” de inicio, se muestran iconografías alertando de la condición de “Posible Sepsis” del paciente.



Posible sepsis



Sepsis con disfunción orgánica

Por Actos Clínicos: Tipo: Urgencias, Estado: Activo, Tipo Marca: POSIBLE SEPSIS, POSIB				
Recurso Activo	Marcas de paciente	N.H.C.	Apellidos y Nombre	Edad
M02		765678		62 Años
M12		53		
PAS3-4		54		
PREH04		31		
PREH10		51		
PREH14		51		
PREH19		51		
4C		7		

POSIBLE SEPSIS CON DISFUNCION ORGANICA (

Criterios de inclusion:

- * Leucocitos:25,96x10³/uL (18/10/2021 01:17)
- * Respiracion:96r.p.m. (18/10/2021 00:01)
- * PCR:8,13mg/dL (18/10/2021 01:17)
- * INR: 2,17* (18/10/2021 01:17)

Otros valores analizados:

- * Temperatura:36,6°C (18/10/2021 00:01)
- * Pulso:93l.p.m. (18/10/2021 00:01)
- * Glucosa:129mg/dL (18/10/2021 01:17)
- * PCO2:39mmHg (18/10/2021 01:17)
- * Procalcitonina: 4ng/mL (18/10/2021 01:17)
- * TAS: 139mm Hg (18/10/2021 00:01)
- * Plaquetas: 554x10³/uL (18/10/2021 01:17)
- * PTTA: 42,9seg (18/10/2021 01:17)

- Al situarse sobre la marca de alerta sepsis se muestra la información relativa a la preselección del paciente, es decir, los motivos por los cuales ese paciente ha sido seleccionado y cuáles de ellos se han analizado.
- En la parte superior de la pantalla, en la conocida como “lanzadera”, se mues-



Tareas pendientes

Formularios (2)

NHC: [redacted] / Hombre / 48 Años / [redacted] / M06 / [redacted]

Crear toma al paciente de la plantilla Formulario de Evaluacion Sepsis ▶ Omitir

Creada:18/10/2021 09:17 Prioridad:0

Proceso: Proceso de Urgencias

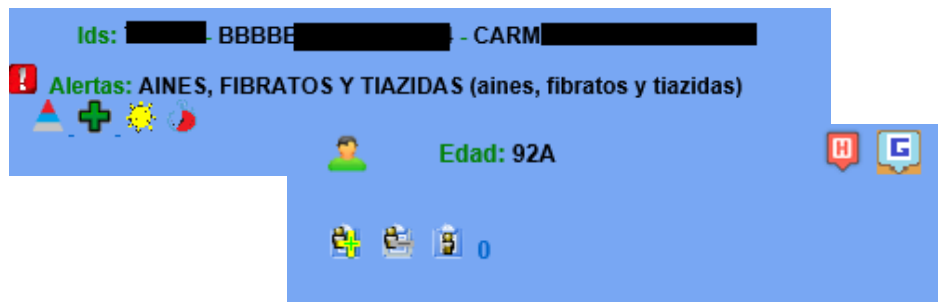
NHC: [redacted] / Hombre / 63 Años / [redacted]

Crear toma al paciente de la plantilla Formulario de Evaluacion Sepsis ▶ Omitir

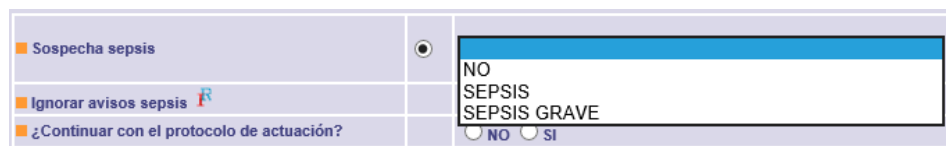
Creada:18/10/2021 08:32 Prioridad:0

Proceso: Proceso de Urgencias

tran una serie de tareas que debe atender el facultativo, ya sean relacionadas con la Sepsis o no.

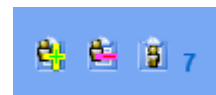


- Esta iconografía de alerta sepsis, así como las distintas tareas asociadas también se muestran en la “cabecera” de cada paciente, donde se muestran alertas relevantes, alergias, etc....



- Una vez analizado el paciente, el facultativo puede otorgarle la condición de “*Paciente Séptico*” si así lo considera o por el contrario es un falso positivo, existiendo en este último caso la posibilidad de descartar los próximos avisos en durante un periodo establecido.

Hemos de señalar que al paciente no se le asigna esta condición de forma automatizada, ya que podría incidir en errores, sino que es necesaria una confirmación “humana”, hecho que se realiza por medio de un formulario específico.



Si el facultativo asigna una condición de “Sepsis” el paciente entra al formar parte del Workflow (lista de trabajo/ vía clínica), establecida para tal fin, recibiendo de forma automatizada una serie de tareas asociadas. Paralelamente de forma automática se realiza una codificación automatizada del episodio clínico de urgencias y comienzan a darse recomendaciones clínicas al facultativo responsable que abarcan desde el mantenimiento de hidratación adecuada, diu-



resis y oxigenación hasta la cumplimentación de un formulario de consejo antibiótico empírico:

Por un lado, se recomiendan una serie de exploraciones complementarias que en caso de no tener solicitadas el paciente deberían ser tenidas en cuenta en el proceso actual.

El proceso se realiza de una forma proactiva y haciendo el procedimiento de solicitud automáticamente solo a la espera de confirmación.

Concretamente, para el caso del laboratorio, analiza si hay una solicitud en las últimas 12h de Procalcitonina, Coagulación, PCR o gasometría venosa, y en caso de microbiología completando la solicitud de hemocultivos en el caso de no tener solicitudes en las últimas 72h.

Formularios (1)

NHC: [REDACTED] / Hombre / 69 Años / [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Crear toma al paciente de la plantilla Consejo de tratamiento antibiótico empírico.
Creada: 18/10/2021 12:56 Prioridad: 0
Proceso: Proceso de Urgencias

Omitir

!!!TENGA EN CUENTA LAS ALERGIAS O INTOLERANCIAS DEL PACIENTE, ASÍ COMO SU FUNCIÓN RENAL. !!!

Origen de la Sepsis	Sepsis de Origen Conocido
Foco de la Sepsis ^R	Sepsis genitourinaria
Microorganismos implicados en la Sepsis ^R	Bacilos Aerobicos Gram negativos (E. Faecalis) , pseu
Tipo de Terapia de la Sepsis ^R	Bacilos Gram negativos
Terapia empírica recomendada(1) ^R	Levofloxacino
Antibiotico recomendado(1) ^R	Levofloxacino 500mgr/ 12- 24h IV
Terapia empírica recomendada(2) ^R	
Antibiotico recomendado(2) ^R	Valor previo no seleccionado

Al recibir un resultado positivo (últimas 48 horas) de las pruebas de microbiología identificadas, el algoritmo detecta que tiene SIRS o Sepsis grave, asignando directamente el Workflow sin pasar por el formulario de valoración por parte del facultativo.

Por otro lado, se muestran una serie de avisos sobre las medidas de soporte a adoptar.

Y finalmente se abre la posibilidad de ejecutar un formulario de consejo de tratamiento antibiótico empírico, consensuado con la comisión de infecciones del centro hospitalario.

Este formulario no es de obligada cumplimentación ni es vinculante con la prescripción del paciente, sino que supone una ayuda al facultativo en la decisión terapéutica.

El proceso finaliza cuando el facultativo ha realizado todas las tareas recomendadas. Existe posibilidad en cualquier momento de abandonar el algoritmo en caso de no precisar más soporte a la decisión clínica/ recomendaciones.

Algoritmo general de Actuación

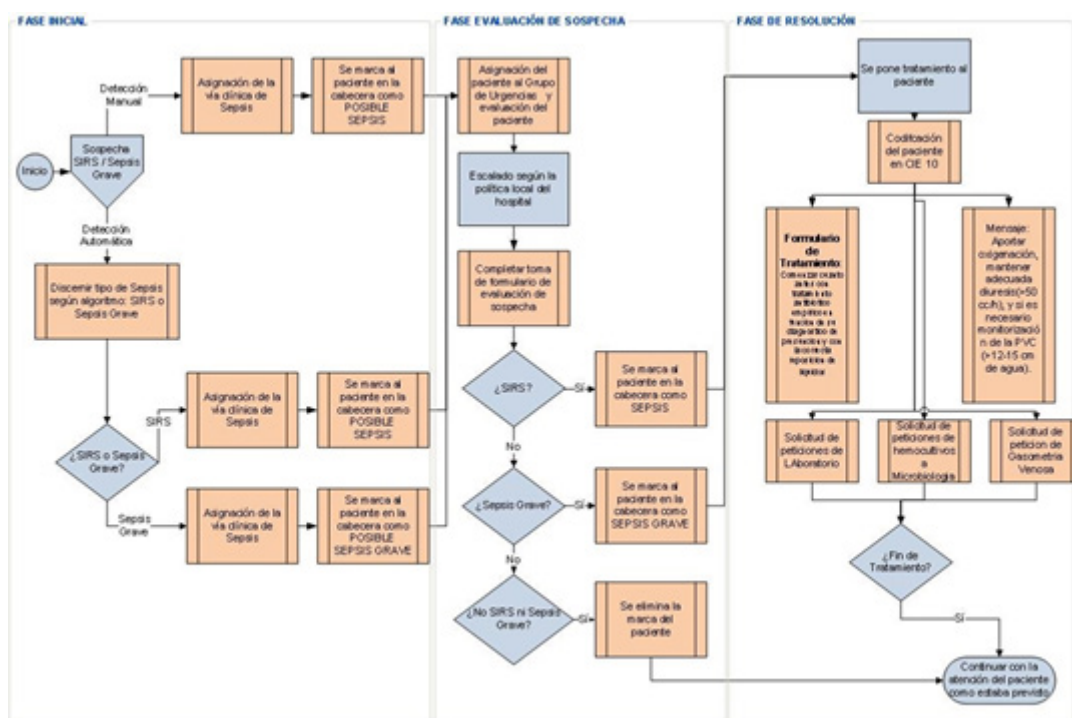


Figura 7: algoritmo general de actuación en el Servicio de Urgencias del Hospital Virgen de La Arrixaca.

Consideraciones

La variante de la implementación de una alerta no bloqueante en el sistema respecto a otros sistemas a la hora de su confirmación conduce a una menor adopción. La alerta se atiende y el paciente recibe una atención rápida, pero no se confirma en la totalidad de los casos. El paso a una alerta bloqueante, así como la introducción de un reloj con el tiempo desde alerta a confirmación son las siguientes modificaciones previstas en el circuito.

2.4. Aportaciones del sistema

- Es un sistema que se encuentra Integrado dentro del flujo de trabajo.
- Se trata de un sistema interactivo, no es un sistema estático, sino que va a interactuar con el facultativo de forma continua, siendo imprescindible la actuación del médico para continuar con el sistema de trabajo.
- Adaptable a los distintas Servicios y/o agentes, aunque la idea inicial se ha desarrollado en el ámbito de urgencias por ser la puerta de entrada de un gran número de pacientes con criterios de sepsis, la idea es trasladar el mismo sistema al resto de servicios hospitalarios como pueden ser las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), plantas de hospitalización de Medicina Interna, incluso en los departamentos de microbiología.
- Es un sistema que está condicionado por los resultados, es decir dependerá de que se acepte la alerta y continuemos en el sistema para valorar posibles focos infecciosos, recomendaciones de tratamiento...
- Variable en el tiempo, conforme van cambiando las condiciones clínicas del paciente el sistema va a ir alertando de forma continua.
- Es un sistema dinámico (no solo se activa al inicio, sino que está en constante "chequeo").
- Es capaz de establecer reglas adaptadas a las condiciones clínicas previas del paciente. Con esto quiero decir que se ha tenido en cuenta a la hora de evaluar criterios como INR o glucemia si el paciente era previamente diabético o tomaba Sintrom, de tal forma que se va a tomar como punto de corte para que salte la alerta los valores que el paciente tenía previamente, saltando solo en el caso de que existan modificaciones con respecto a analíticas previas.

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN

Como ya señalamos previamente en nuestro apartado de epidemiología, la Sepsis hoy en día supone unos 50.000-100.000 casos/año en nuestro país, y de éstos, alrededor del 30% evolucionarán a cuadros de sepsis grave o shock séptico. Presentado en los casos de sepsis grave una mortalidad superior al 47%. (65)

La incidencia de estos procesos infecciosos está aumentando a un ritmo del 7-9% anual por diversos factores que se destacaron con anterioridad. (65)

La sepsis es una prioridad de salud global para la OMS y los organismos internacionales aconsejan a las autoridades sanitarias y a los centros hospitalarios organizar la asistencia a la sepsis con el objetivo de reducir la mortalidad asociada (66).

Tal y como señaló Sir Liam Donaldson, ex- director médico de Inglaterra y actual enviado de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la seguridad del paciente, el 24 de mayo de 2017: (67)“Algunos temas clínicos muy importantes, algunos de ellos que afectan la vida y la muerte, permanecen en gran parte en un remanso habitado por académicos, profesionales y entusiastas, muy bien tratados a nivel clínico y científico pero no visibles para el público. Es en el espacio público y político donde debe estar la sepsis para que las cosas cambien “



Dos días después de esta declaración, la Asamblea Mundial de la Salud (AMS), que es el órgano que toma las decisiones de la OMS, adoptó una resolución sobre la mejora de la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la sepsis.

Asegurar una mayor conciencia por parte del público y los trabajadores de la salud es un paso crucial para reducir la carga global de sepsis. Aproximadamente el 70% de los casos de sepsis se adquieren en la comunidad, y dado que el tratamiento con antibióticos apropiados debe comenzar temprano para ser efectivo, educar a las personas sobre la búsqueda de tratamiento sin demora es clave para prevenir muertes y discapacidades innecesarias. Así pues, se trata de un problema sanitario en auge ante el cuál existe todavía poca concienciación.

Como se ha abordado en este documento con anterioridad, la detección precoz de esta entidad y por consiguiente su abordaje integral supone una reducción de la mortalidad ampliamente demostrada; sin embargo, en la actualidad sólo en unos pocos hospitales

españoles existe el “código sepsis” no siendo así con el código ictus o el código infarto, ampliamente extendidos.

Actualmente existe la Fundación Código Sepsis (Valencia 2017) cuyos objetivos son:

- Promover un marco de participación conjunto de los profesionales sanitarios interesados en una intervención sociosanitaria en la sepsis.
- Crear un sistema educacional continuado para promover el conocimiento para los profesionales.
- Generar una concienciación social y económica del problema.
- Facilitar un análisis compartido multidisciplinar sobre la trascendencia y la repercusión de la sepsis.
- Conectar con otras realidades europeas e internacionales.



Figura 8: *Objetivos Básicos Código Sepsis* Código Sepsis. Gandía Martínez F. et al. 2013.

En nuestra Región y concretamente en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca donde se lleva a cabo nuestro estudio, no existe un “código sepsis” tal y como ocurre con otras patologías que suscitan un mayor interés. Por ello nos planteamos la necesidad de intervenir y llevar a cabo un reconocimiento precoz y automatizado de posibles pacientes afectados de cuadros compatibles con Sepsis, facilitando de esta forma al facultativo (en nuestro caso, de urgencias), las herramientas adecuadas para las detección y consiguiente actuación precoz con la finalidad última de reducir mortalidad.

2. OBJETIVOS

El objetivo de nuestro trabajo ha consistido en diseñar e implementar una herramienta para el diagnóstico precoz de la Sepsis que sirva de ayuda al profesional sanitario que

se enfrenta a problemas de diversa índole, ayudando en la toma de decisiones y alertando sobre posibles situaciones de sepsis, donde como ya se ha desarrollado a lo largo del presente documento, el factor tiempo es determinante y crucial en la evolución del paciente.

2.1. Objetivo Principal

El objetivo principal de nuestro estudio es evaluar un sistema automatizado de detección precoz de los pacientes con procesos sépticos que acuden a un servicio de urgencias hospitalarias.

2.2. Objetivos Secundarios

1. Revisar los puntos de corte de las distintas variables clínicas en la detección de la sepsis.
2. Revisar los puntos de corte de las distintas variables analíticas en la detección de la sepsis.
3. Revisar los puntos de corte de las distintas variables demográficas en la detección de la sepsis.
4. Revisar los puntos de corte de los factores de riesgo cardiovascular en la detección de la sepsis.
5. Determinar cuáles son las variables analíticas y hemodinámicas con mayor “peso” a la hora de llevar a cabo el diagnóstico de sepsis.
6. Determinar cuáles son las condiciones clínicas del paciente que influyen en el diagnóstico de sepsis y deberían ser tenidas en cuenta en un algoritmo de detección automatizada.

III. MATERIAL Y MÉTODO

1. ÁMBITO Y PERIODO DEL ESTUDIO

El estudio se desarrolla en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Virgen de La Arrixaca, que incluye el Área de Salud Básica I (Murcia/Oeste) pero al tratarse de un servicio de libre acceso y hospital de referencia de la Región, en el estudio se han incluido pacientes del resto de áreas de salud de la Región de Murcia.

Delimitación y áreas de salud. Servicio Murciano de Salud

- ÁREA I - MURCIA OESTE.
- ÁREA II - CARTAGENA.
- ÁREA III - LORCA.
- ÁREA IV - NOROESTE.
- ÁREA V - ALTIPLANO.
- ÁREA VI - VEGA MEDIA DEL SEGURA.
- ÁREA VII- MURCIA ESTE.
- ÁREA VIII - MAR MENOR.

El marco temporal del estudio incluye el diseño general del mismo, así como la recogida de datos que incluye un periodo de 6 meses desde enero de 2019 hasta julio de 2019 ambos incluidos.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño de un estudio debe cumplir las siguientes características:

- **Neutralidad:** Los resultados proyectados en el diseño deben estar libres de sesgos y ser neutrales.
- **Fiabilidad:** Si se lleva a cabo una investigación de manera regular, el investigador involucrado espera que se calculen resultados similares cada vez.
- **Validez:** Existen múltiples herramientas de medición disponibles para el diseño, pero las herramientas de medición válidas son aquellas que ayudan al investigador a medir los resultados de acuerdo con el objetivo de la investigación y nada más.
- **Generalización:** El resultado del diseño de investigación debe ser aplicable a una población y no sólo a una muestra restringida. La ge-

neralización es una de las características clave del diseño de la investigación.

Tipo de diseño

- **Observacional:** el investigador observa, mide y analiza las variables de interés, sin controlar el factor. Valora y analiza lo que ocurre en su realidad, sin intervenir en ella.
- **Descriptivo:** permite estimar frecuencia, tendencia temporal en una población particular y elaborar o generar hipótesis etiológicas más específicas de un problema de salud.
- **Transversal o de prevalencia:** examina la relación entre diferentes variables en una población definida en un momento de tiempo determinado. Los datos de cada sujeto pueden corresponder a la presencia, ausencia o diferentes grados de una característica. Requiere definir claramente: población de referencia sobre la que se desea extrapolar los resultados, población susceptible de ser incluida, selección y definición de variables por las que se va a caracterizar el proceso y las escalas de medida a utilizar.
- **Retrospectivo:** hace referencia al proceso de evaluación de la precisión del método de pronóstico mediante el uso de datos históricos existentes.

3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

3.1. Número de sujetos y población diana

Tomamos como población de referencia o diana (entendida como conjunto de elementos sobre los que se desea realizar inferencias y generalizar los estudios), a aquellos pacientes que consultan en el Servicio de Urgencias del Hospital Virgen de la Arrixaca (adultos mayores de 14 años).

La muestra final del estudio se ha constituido con 19.733 pacientes atendidos en urgencias en los 6 meses en los que se realiza el estudio de los cuales saltó la alarma de sepsis en 2.883 pacientes de los cuales 1.596 son hombres (55.4%) y 1.287 son mujeres (44.6%)

3.2. Criterios de selección de pacientes

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 14 años que acuden al servicio de urgencias del Hospital Virgen de La Arrixaca y en los que salta la alerta informática según los criterios introducidos y descritos posteriormente.

Criterios de exclusión

Pacientes atendidas en Hospital Maternal afectadas de patologías sépticas de origen ginecológico.

4. VARIABLES DEL ESTUDIO

4.1. Variables sociodemográficas

- **Edad:** expresada en años: variable cuantitativa.
- **Sexo:** variable independiente dicotómica nominal.
- **Área de Salud:** Área de salud del Servicio Murciano de Salud: variable politómica cualitativa.
- **Zona de salud:** Zona básica de salud dentro de la Región de Murcia: centro de salud y consultorios ligados: variable politómica cualitativa.

4.2. Variables en relación con factores de riesgo cardiovascular

- **Hipertensión.** Existencia de hipertensión arterial en el individuo analizado: variable dicotómica cualitativa.
- **Diabetes Mellitus:** Existencia de diagnóstico establecido de diabetes mellitus en el individuo analizado: variable dicotómica cualitativa.
- **Dislipemia.** Existencia de diagnóstico de dislipemia en el individuo analizado: variable dicotómica cualitativa.

4.3. Variables en relación con hábitos tóxicos

- **Tabaco.** Antecedentes de tabaquismo en el individuo estudiado: variable cualitativa dicotómica.

- **Alcohol.** Antecedentes de consumo de alcohol en el individuo analizado: variable cualitativa dicotómica.

4.4. Variables del sistema de Alerta Sepsis

- **Temperatura:** variable extraída de la historia clínica del paciente: variable cuantitativa.
- **Pulso:** variable extraída de la historia clínica del paciente: variable cuantitativa.
- **Respiración:** variable extraída de la historia clínica del paciente: variable cuantitativa.
- **Tensión arterial sistólica (TAS):** variable extraída de la historia clínica del paciente: variable cuantitativa.
- **Tensión arterial media (TAM):** variable extraída de la historia clínica del paciente: variable cuantitativa.
- **Leucocitos:** variable extraída de la analítica en sangre realizada al paciente: variable cuantitativa.
- **Glucosa:** variable extraída de la analítica en sangre realizada al paciente: variable cuantitativa.
- **PCR:** Valor de proteína C reactiva: variable extraída de la analítica en sangre realizada al paciente: variable cuantitativa.
- **Procalcitonina:** variable extraída de la analítica en sangre realizada al paciente: variable cuantitativa.
- **Incremento de creatinina:** variable extraída de la analítica en sangre realizada al paciente: variable cuantitativa.
- **Bilirrubina:** variable extraída de la analítica en sangre realizada al paciente: variable cuantitativa.
- **Plaquetas:** variable extraída de la analítica en sangre realizada al paciente: variable cuantitativa.
- **INR:** variable extraída de la analítica en sangre realizada al paciente: variable cuantitativa.
- **Lactato:** variable extraída de la analítica en sangre realizada al paciente: variable cuantitativa.
- **PCO2:** variable extraída de la analítica en sangre realizada al paciente: variable cuantitativa.

Valores de Corte del sistema de alerta:

Alerta SIRS: 3 o más de los siguientes criterios:

- Temperatura > 38.5°C o < 35.5.
- Frecuencia Cardíaca > 110 lpm.
- Frecuencia Respiratoria >22 o pCO2 < 32 mmHg.

- Leucocitos > 11.000 cel./mm³ o <4.500 cel./mm³.
- Glucosa 140 < 200.
- PCR > 4.3 ng/dl.
- Procalcitonina >0.74 ng/ml.

Alerta Sepsis Grave: 2 o más Criterios de SIRS y uno o más de los siguientes:

- TAS < 90mmHg o TAM < 65 mmHg.
- Creatinina >2mg/dl o un incremento de su valor basal > 0.5 mg/dl.
- Bilirrubina >2 mg/dl y < 10 mg/dl.
- Recuento plaquetario < 100.000 u/l.
- APTT >60 sec o INR > 1.5 .
- Lactato >2 mmol/l.

5. RECOGIDA DE DATOS

5.1. Fuente de datos

Los datos se han obtenido a través de las historias clínicas de los pacientes en los cuales se activó la alerta diseñada, revisando por número de historia cada una de ellas, se llevó a cabo la realización de una tabla de Excel en la cual se introdujeron todas las variables indicadas con los correspondientes números de historia clínica de cada paciente.

Debido a la deficiente calidad de algunos datos se requirió la ayuda del archivo de historias clínicas del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, para recabar información de algunos datos, aun en formato analógico.

Se revisaron una por una las historias clínicas informatizadas de cada paciente en los que había saltado la alerta de sepsis, completando de forma manual cada una de las variables que no se habían volcado de forma automática.

6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

La presente investigación se realiza bajo el compromiso del cumplimiento de las normas éticas de investigación y de los requerimientos legales necesarios para poder llevar a cabo este tipo de estudio.

El marco legal que recoge las normas éticas de aplicación en investigación biomédica es el siguiente:

- Principios de la Declaración de Helsinki (Seúl, octubre 2008) y normas de Buena Práctica Clínica (BPC) emitidas por el Grupo de Trabajo sobre Eficacia de Sustancias Medicinales de la Comunidad Económica Europea (1990).
- Convenio de Oviedo para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respeto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997, ratificado con su publicación en el BOE el 20 de octubre de 1999.
- Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación Biomédica. - Decreto nº 58/1998, de 8 de octubre de 1998, por el que se regulan los Comités Éticos de Investigación Clínica en la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

7. MÉTODO

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico descriptivo de la muestra se han empleado los métodos descriptivos básicos, de modo que, para las variables cualitativas, se calculó el número de casos presentes en cada categoría y el porcentaje correspondiente; y para las variables cuantitativas, los valores mínimos, máximo, media y desviación típica.

Para la comparación de medias entre dos grupos se empleó el test t-Student para muestras independientes, una vez comprobados los supuestos de normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov y de homogeneidad de varianzas con el test de Levene. Para la comparación de las variables cualitativas se empleó la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

La capacidad discriminativa de las variables del sistema SIRS para predecir la sepsis se evaluó mediante el valor del área bajo la curva (ABC o AUC) y se calculó el punto de corte para determinar el valor de la variable a partir de la cual clasificar a un paciente como enfermo.

El modelo de regresión logística múltiple se realizó para determinar qué variables del sistema SIRS tienen un efecto en la detección de la sepsis.

Se calcularon los índices de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) con sus intervalos de confianza al 95% para la evaluación del sistema de detección con los nuevos puntos obtenidos de las variables de temperatura, PCR y procalcitonina.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 25.0 para Windows. Las diferencias consideradas estadísticamente significativas son aquellas cuya $p < 0.05$.

IV. RESULTADOS

1. Estudio descriptivo

La muestra final del estudio se ha constituido con 19.733 pacientes atendidos en urgencias. En la Tabla 7 se muestra el descriptivo de los 2.883 pacientes del total de atendidos en los que se activó la alarma por posible sepsis. En ella se observa que el 55,4% de los pacientes son hombres siendo el 82,6% pertenecientes al área de salud 1 y la edad media fue de 61,6 años (DT = 21,9, Rango: 14-103).

	n	%
Sexo		
Mujer	1.287	44,6
Hombre	1.596	55,4
Área Salud		
1	2.379	82,6
2	41	1,4
3	92	3,2
4	49	1,7
5	35	1,2
6	141	4,9
7	88	3,1
8	33	1,1
9	25	0,9

Tabla 7. Desc. var demográficas.

En la Tabla 8 se muestra el descriptivo de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en la que se observa que el 51,4% de los pacientes tiene HTA, un 33,6% diabetes y un 36,9% dislipemia. Con respecto a los hábitos, el 22,4% es fumador y un 16,1 es bebedor de forma ocasional.

	n	%
HTA		
No	724	48,6
Sí	765	51,4
Diabetes		
No	967	66,4
Sí	490	33,6
Dislipemia		
No	863	63,1
Sí	504	36,9
Hábito tabáquico		
No	467	55,3
Sí	189	22,4
Ex	189	22,4
Hábito enólico		
No	497	75,4
Sí	35	5,3
Ocasional	106	16,1
Ex	21	3,2

Tabla 8. Descriptivo FRCV.

2. Evaluación del sistema de alerta por sepsis

En 2.883 casos del total de atendidos se activó la alarma por posible sepsis. En la Tabla 9 se muestra el descriptivo de los casos detectados por el sistema y el resultado final tras la valoración del facultativo. De los 2.883 casos detectados por el sistema, 1.685 (58,4%) fueron confirmados como sepsis por los facultativos mientras que el 41,6% no lo fueron. Por tipo, de las 1.872 sepsis detectadas por el sistema, el 35,4% (n = 662) no resultaron confirmadas por los médicos, un 63,5% (n = 1.118) fueron confirmadas como sepsis mientras que un 1,2% (n = 22) se confirmaron como sepsis graves. Con respecto a las sepsis graves, de las 1.011 detectadas por el sistema no fueron confirmadas por los médicos un 53% (n = 536), un 23,3% (n = 236) sí que los fueron un 23,6% (n = 239) se confirmaron como sepsis.

Sistema	Confirmación facultativa			Total
	No	Sepsis	Sepsis grave	
Sepsis	662	1.188	22	1.872
Sepsis grave	536	239	236	1.011
Total	1.198	1.427	258	2.883

Tabla 9. Detección y confirmación de la sepsis.

En la Figura 9 se muestra la distribución de los casos en los que ha saltado la detección de sepsis en función del número de criterios que han causado la alarma. En el 76,2% de los casos la alarma saltó por 3 criterios

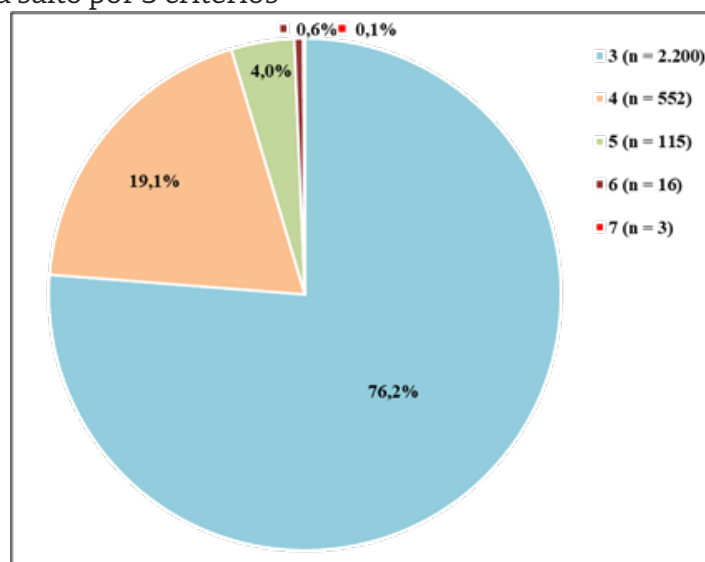


Figura 9: Distribución de casos según número de criterios

En la tabla 10 he llevado a cabo una reagrupación de los criterios, tomando como referencia el valor que en más ocasiones ha hecho saltar la alerta, de tal forma que en el

criterio 1 la alerta habría saltado en 1895 pacientes atendiendo a la alteración en el valor de los leucocitos seguido del pulso y la temperatura cumpliendo así la norma de 3 valores alterados.

En un segundo grupo la alerta habría saltado en más ocasiones (en 1209 pacientes) por alteraciones en los valores del pulso, seguido de respiración y temperatura.

Se puede observar que solo en un caso la combinación de lactato, plaquetas y PTTA hicieron saltar la alerta.

	n		n
CRITERIO 1		CRITERIO 4	
Leucocitos	1895	TAM	224
Pulso	583	PCR	174
Temperatura	291	Lactato	61
Respiración	83	TAS	58
Glucosa	16	Plaquetas	48
PCO2	9	PCO2	43
PCR	6	Glucosa	31
CRITERIO 2		Procalcitonina	21
Pulso	1209	PTTA	8
Respiración	809	Bilirrubina	5
Temperatura	294	POSITIVOS de	5
PCR	287	Micro. Último	3
Glucosa	169	CRITERIO 5	
PCO2	103	TAM	33
Procalcitonina	12	Plaquetas	24
CRITERIO 3		PCR	22
PCR	984	Lactato	20
Respiración	466	PTTA	9
TAS	378	Bilirrubina	8
Glucosa	242	TAS	5
Lactato	163	Procalcitonina	4
Plaquetas	144	PCO2	2
Pulso	138	CRITERIO 6	
PCO2	130	Plaquetas	6
Procalcitonina	93	Lactato	5
TAM	59	TAM	3
Bilirrubina	50	PTTA	2
PTTA	34	CRITERIO 7	
Incremento		Lactato	1
Creatinina	2	Plaquetas	1
		PTTA	1

Tabla 10. Descriptivo principales causas de detección

En la Tabla 11 se muestra el descriptivo de las variables empleadas para la detección de la sepsis según diagnóstico de sepsis, así como los resultados de las pruebas t-Student realizadas para comparar los niveles de las variables entre los pacientes sin sepsis y con sepsis. Los resultados evidenciaron que los niveles de temperatura, leucocitos, PCR, procalcitonina e INR de los pacientes con sepsis fueron significativamente superiores

a los de los pacientes sin sepsis. Por el contrario, los niveles de TAS, TAM, bilirrubina y lactato de los pacientes con sepsis fueron significativamente inferiores a los de los pacientes sin sepsis.

	Sepsis, <i>media (DT)</i>		Prueba <i>t</i> -Student	
	No	Sí	<i>t</i> (g.l.)	<i>p</i> -valor
Temperatura	36,56 (0,91)	37,4 (1,12)	-21,54 (2871)	< 0,001
Pulso	99,51 (21,55)	100,46 (19,62)	-1,22 (2847)	0,221
Respiración	21,73 (3,02)	20,72 (3,69)	1,67 (1605)	0,095
TAS	121,94 (26,67)	118,21 (24,72)	3,85 (2864)	< 0,001
TAM	85,88 (17,7)	82,71 (16,35)	4,94 (2855)	< 0,001
Leucocitos	12,43 (5,64)	13,75 (6,39)	-5,73 (2855)	< 0,001
Glucosa	156,01 (80,54)	151,17 (67,57)	1,75 (2862)	0,081
PCR	5 (5,76)	13,19 (10,32)	-21,70 (2502)	< 0,001
Procalcitonina	0,55 (1,18)	3,97 (13,07)	-2,82 (644)	0,005
Incremento creatinina	0,03 (0,63)	0,04 (0,79)	-0,11 (225)	0,916
Bilirrubina	0,91 (1,38)	0,73 (1,22)	2,94 (1936)	0,003
Plaquetas	245,34 (117,92)	246,83 (128,31)	-0,32 (2870)	0,752
INR	1,35 (0,82)	1,45 (1,09)	-2,75 (2589)	0,006
Lactato	2,47 (1,86)	2,18 (1,29)	4,01 (1872)	< 0,001
PCO2	41,27 (10,67)	40,83 (8,63)	0,98 (1888)	0,327

DT: desviación típica. g.l.: grados de libertad

Tabla 11. Descriptivo y comparativo de las variables para la detección de la sepsis según diagnóstico de sepsis.

En la Tabla 12 se muestra el descriptivo de los factores de riesgo cardiovascular según diagnóstico de sepsis, así como los resultados de las pruebas Chi-cuadrado realizadas para comparar las variables entre los pacientes sin sepsis y con sepsis. Los resultados evidenciaron que en ninguna de las variables se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes según el diagnóstico de la sepsis.

	Sepsis, n (% de fila)		Prueba Chi-cuadrado	
	No	Sí	χ^2 (g.l.)	p-valor
HTA				
No	314 (43,4)	410 (56,6)	3,56 (1)	0,059
Sí	295 (38,6)	470 (61,4)		
Diabetes				
No	390 (40,3)	577 (59,7)	0,16 (1)	0,687
Sí	203 (41,4)	287 (58,6)		
Dislipemia				
No	353 (40,9)	510 (59,1)	0,01 (1)	0,934
Sí	205 (40,7)	299 (59,3)		
Hábito tabáquico				
No	178 (38,1)	289 (61,9)	0,84 (2)	0,657
Sí	79 (41,8)	110 (58,2)		
Ex	72 (38,1)	117 (61,9)		
Hábito enólico				
No	195 (39,2)	302 (60,8)	2,10 (3)	0,552
Sí	18 (51,4)	17 (48,6)		
Ocasional	42 (39,6)	64 (60,4)		
Ex	9 (42,9)	12 (57,1)		

Tabla 12. Descriptivo y comparativo de los FRC según diagnóstico de sepsis.

3. Revisión de los puntos de corte del sistema SIRS de las variables para la detección de la sepsis.

Se calcularon las curvas ROC para los parámetros que determinan un caso de sepsis una vez que los facultativos han revisado los casos. En los parámetros de pulso, respiración, TAS, TAM, leucocitos y glucosa las curvas ROC no mostraron nuevos puntos de corte óptimos (Tabla 13) ya que los valores de las ABC de las variables se situaron alrededor del 0,5. En las siguientes figuras se muestran las curvas ROC.

	Punto corte sistema SIRS	ABC (IC 95%)	p-valor
Pulso	>90	0,517 (0,495 - 0,539)	0,123
Respiración	>20	0,433 (0,388 - 0,477)	0,003
TAS	<90	0,458 (0,436 - 0,479)	< 0,001
TAM	<65	0,449 (0,427 - 0,470)	< 0,001

Tabla 13. Áreas bajo la curva (ABC) para los parámetros del SIRS, según variables hemodinámicas

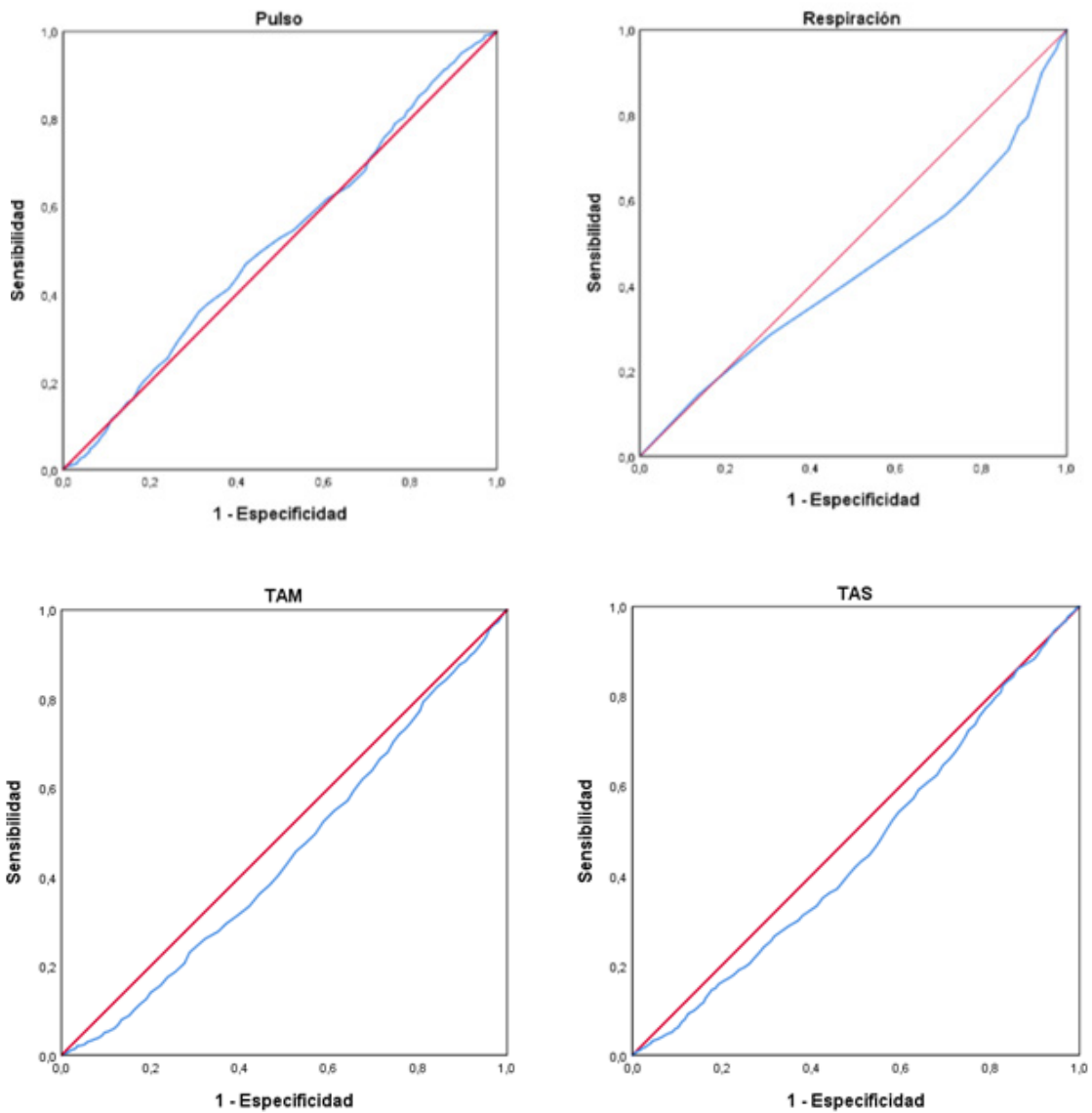
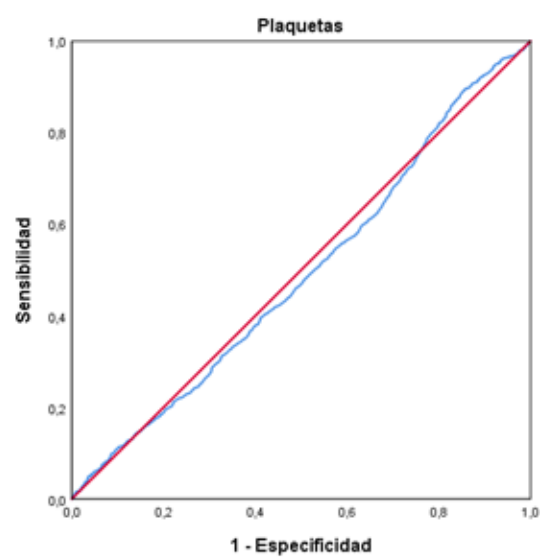
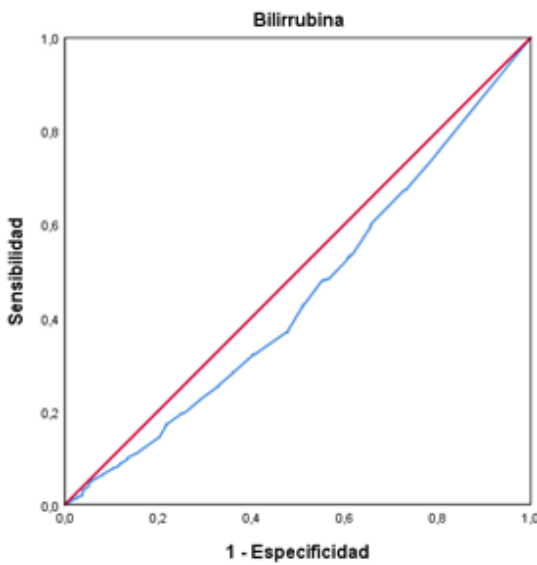
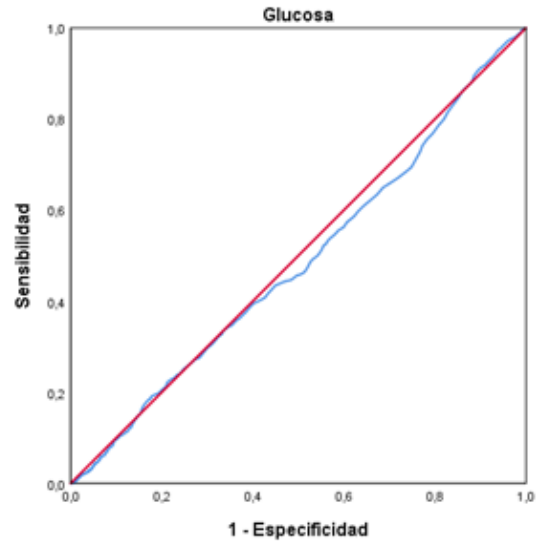
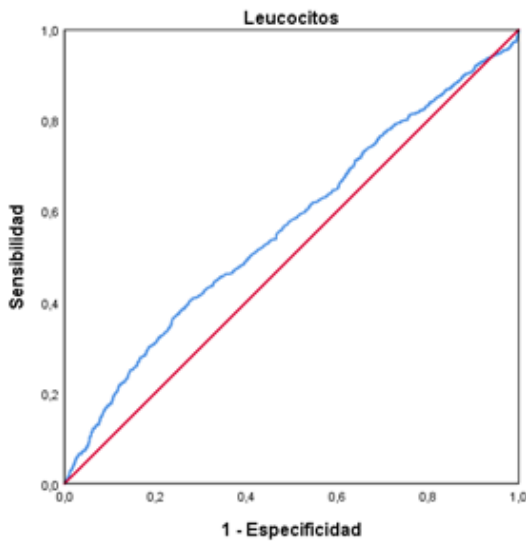
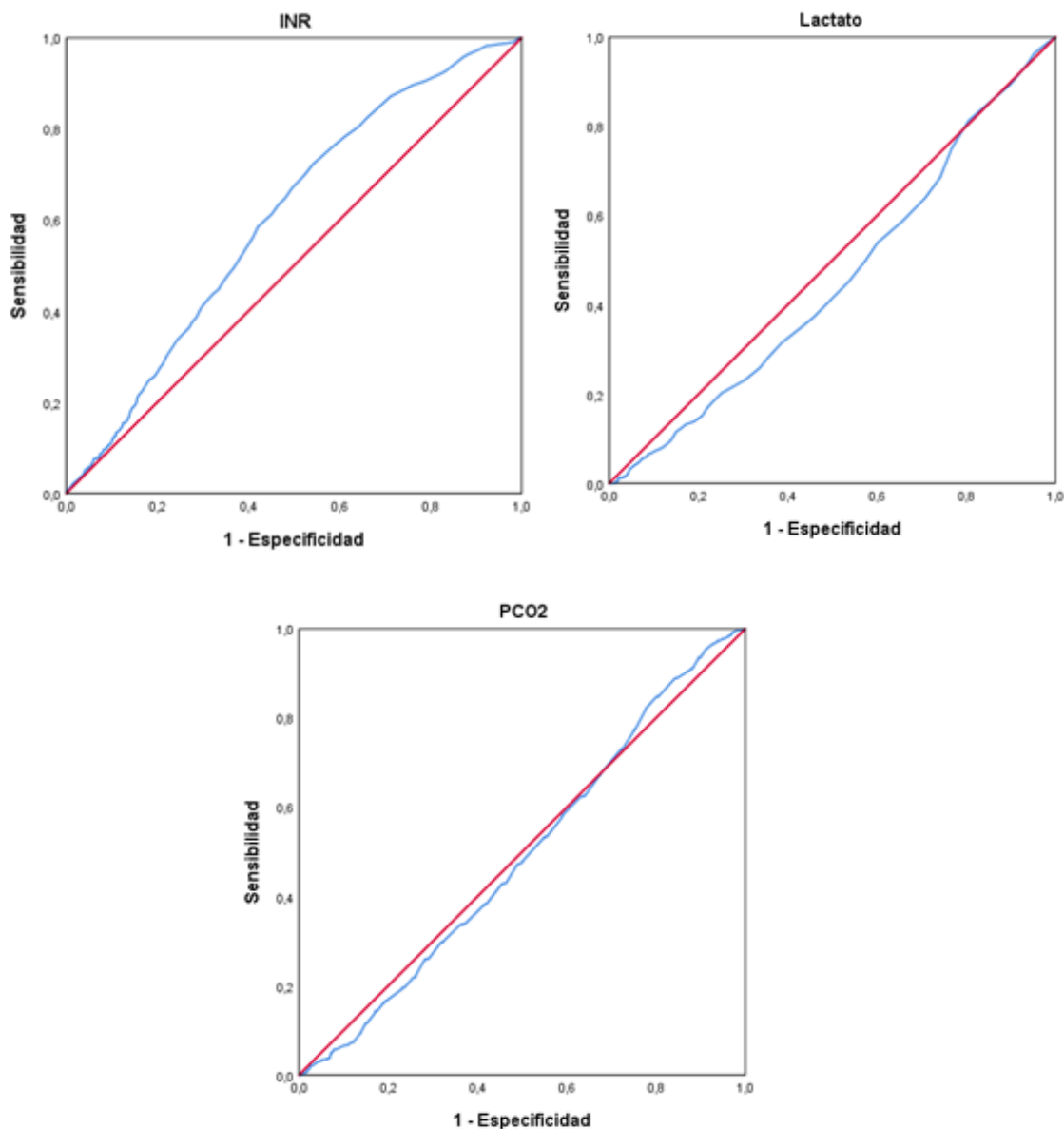


Figura 10: Curvas ROC (1)

Tabla 14. Áreas bajo la curva (ABC) para los parámetros del SIRS, según variables analíticas.

	Punto corte sistema SIRS	ABC (IC 95%)	p-valor
Leucocitos	<4.000 o >12.000	0,515 (0,493 - 0,536)	< 0,001
Glucosa	<141 o >200	0,485 (0,464 - 0,507)	0,176
Bilirrubina	≥2 y ≤10	0,447 (0,421 - 0,473)	< 0,001
Plaquetas	< 10.000	0,491 (0,469 - 0,512)	0,402
INR	>1,5	0,544 (0,501 - 0,586)	0,001
Lactato	>2	0,455 (0,428 - 0,482)	0,001
PCO2	<90	0,492 (0,465 - 0,519)	0,563

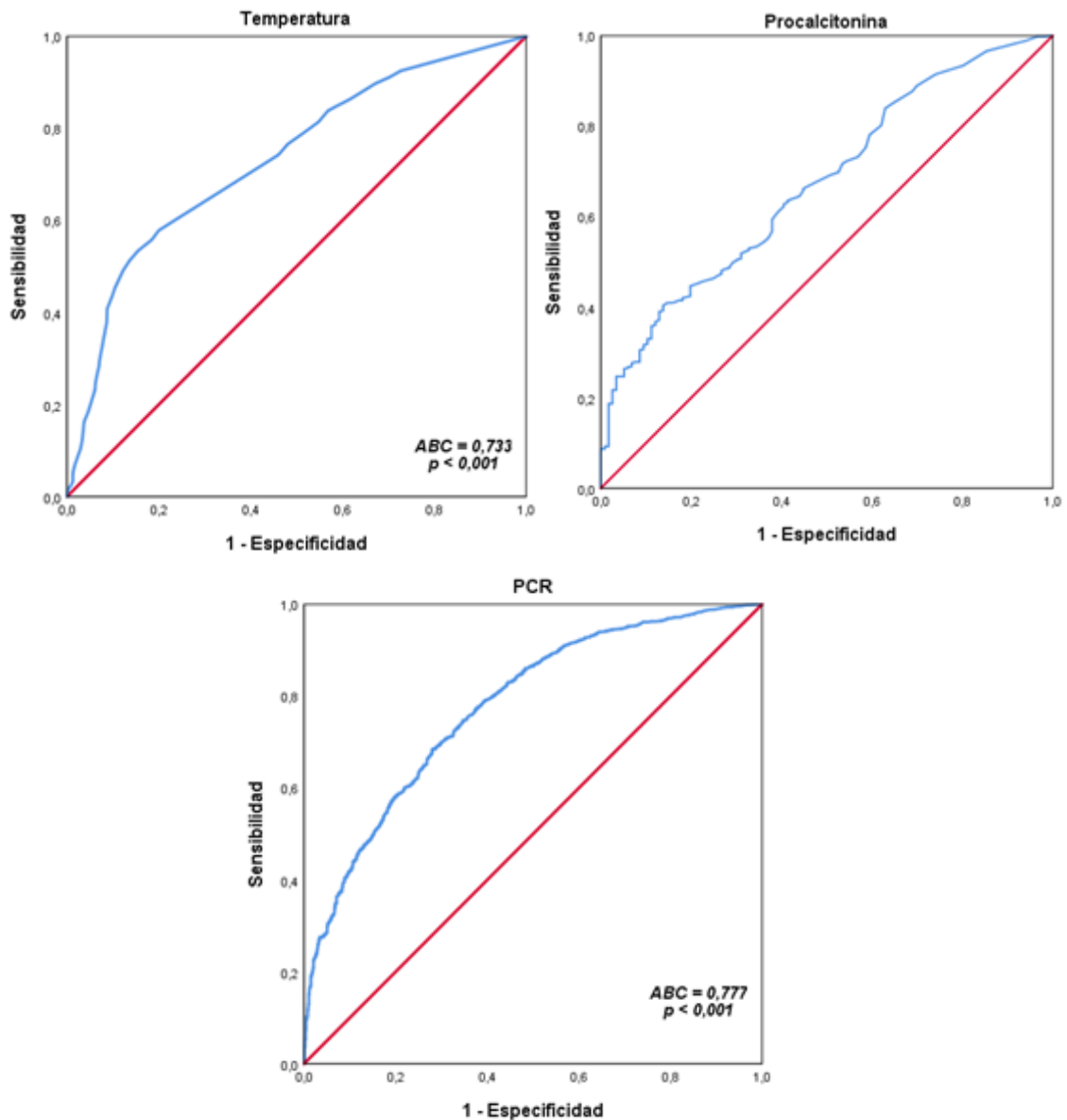




Figuras 11: Curvas ROC (2)

Para la temperatura, la PCR y la procalcitonina las curvas mostraron que se pueden establecer nuevos puntos de corte para la detección.

Así el nuevo punto de corte óptimo para la detección de sepsis de la temperatura se establece en 37°C lo que determina una sensibilidad del 74,3%, una especificidad del 54,9% y un ABC = 0,733 ($p < 0,001$). Para la PCR, el punto de corte se establece en 6,1 lo que determina una sensibilidad del 70,4%, una especificidad del 69,4% y un ABC = 0,777 ($p < 0,001$). En la Figura 12 se muestran las curvas ROC para la temperatura y PCR. Para la procalcitonina, el punto de corte se establece en 0,3 lo que determina una sensibilidad del 60,6%, una especificidad del 61,2% y un ABC = 0,674 ($p < 0,001$).



Figuras 12: Curvas ROC de temperatura, PCR y procalcitonina.

4. Variables influyentes en la detección de la sepsis.

Para determinar qué variables tienen un efecto en la detección de la sepsis se realizó un modelo de regresión logística múltiple. En la Tabla 15 se muestran los resultados del modelo en la que se observa que las variables que pronostican la sepsis son la temperatura y la PCR.

	B (ET)	Wald	OR (IC95%)	p-valor
Temperatura	0,73 (0,07)	111,592	2,08 (1,81 - 2,38)	< 0,001
Pulso	0,00 (0,00)	0,194	1,00 (1,00 - 1,01)	0,66
TAS	0,01 (0,01)	2,995	1,01 (1,00 - 1,02)	0,084
TAM	-0,01 (0,01)	1,306	0,99 (0,98 - 1,01)	0,253
Leucocitos	0,02 (0,01)	2,139	1,02 (0,99 - 1,04)	0,144
Glucosa	0,00 (0,00)	0,015	1,00 (1,00 - 1,00)	0,904
PCR	0,56 (0,07)	59,63	1,74 (1,51 - 2,01)	< 0,001
Bilirrubina	-0,07 (0,06)	1,7	0,93 (0,84 - 1,04)	0,192
Plaquetas	0,00 (0,00)	0,388	1,00 (1,00 - 1,00)	0,533
INR	0,05 (0,08)	0,37	1,05 (0,90 - 1,21)	0,543
Lactato	0,00 (0,05)	0,007	1,00 (0,91 - 1,09)	0,933
PCO2	0,01 (0,01)	2,581	1,01 (1,00 - 1,02)	0,108

B: coeficiente de regresión. ET: error típico. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza

Tabla 15. Efecto de las variables en la detección de la sepsis.

En relación con la evaluación del modelo, la prueba de significación del modelo muestra que éste fue significativo y, por tanto, el modelo de regresión logística es válido ($\chi^2(12) = 529,79; p < 0,001$) con un coeficiente de determinación del 40,4% (R^2 Nagelkerke = 0,404). La evaluación del ajuste del modelo se realizó, en primer lugar, mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow (contrasta la hipótesis nula de que no existen diferencias significativas entre los valores observados y pronosticados) que, según el resultado obtenido, se puede afirmar que el modelo es adecuado ($\chi^2(8) = 11,47; p = 0,177$); y en segundo lugar mediante la tabla de clasificación, el que se comprueba cómo clasifica el modelo obtenido los casos de la muestra en comparación con lo observado. El modelo obtenido clasificó correctamente a 338 pacientes de no sepsis, lo que representa un 63,5% (338 de 532); respecto a los pacientes con sepsis el modelo clasificó correctamente un 84,7% (845 de 998). De forma global, el modelo clasificó correctamente al 77,3% de los pacientes.

Con los nuevos criterios de temperatura, PCR y procalcitonina (Tabla 16), el número de casos que se diagnosticaría como sepsis es de 2.366 mientras que 517 casos serían no sepsis.

Detección con nuevos criterios	Confirmación		Total
	No	Sí	
No	344	173	517
Sí	854	1.512	2.366
Total	1.198	1.685	2.883

Tabla 16. Detección con nuevos criterios de temperatura y PCR

Respecto a los valores de los índices de validez diagnóstica (Tabla 17), el nuevo sistema de detección alcanzaría una sensibilidad del 89,7% y una especificidad del 28,7%.

	Valor (%)	IC(95%)
Sensibilidad	89,73	88,25 - 91,21
Especificidad	28,71	26,11 - 31,32
Valor predictivo +	63,91	61,95 - 65,86
Valor predictivo -	66,54	62,37 - 70,7

Tabla 17. Índices validez diagnóstica (%) detección de sepsis.

V. DISCUSIÓN

Es conocido que el médico de urgencias en la mayoría de las circunstancias actúa en un escenario “muy complejo y difícil”, sobre todo en los entornos hospitalarios, donde múltiples pacientes se encuentran de forma simultánea mostrando diversas dolencias, y en ocasiones, como el caso que nos ocupa (sepsis), una actuación precoz puede ser determinante en la evolución del paciente. El módulo de detección intercepta los resultados provenientes de los datos analíticos, microbiológicos y las constantes vitales incluso antes de que el médico reciba dichos resultados, mostrando diversas alertas asociadas al paciente que redundan en que el médico responsable actúe con celeridad sobre el proceso y no pase inadvertido entre el resto de los pacientes. Con ello se reduce o minimiza el posible retraso que una masiva actividad asistencial pudiera provocar.

Como hemos observado a lo largo de la bibliografía, las definiciones de sepsis han ido evolucionando a lo largo de los años y han sido múltiples; actualmente en nuestro medio las más utilizadas han sido las que se han basado en las escalas SIRS y SOFA.

En 2016 se publicó el Tercer Consenso Internacional para Sepsis y Shock Séptico (Sepsis-3) (58) en el cual el SIRS desaparecía de las definiciones y quedando así desvinculado de la sepsis. Se realizaron varias reuniones durante los años 2014-2015 que contaron con 19 expertos de sociedades de cuidados críticos norteamericanas y europeas, y de la base de que la sepsis (entendida como un síndrome) hasta la fecha, no contaba con una prueba diagnóstica validada, que el SIRS mostraba una baja validez discriminante (falsos positivos) y una baja validez convergente (falsos negativos), y que se requería una «herramienta más operativa, más pragmática”, que diferenciara la infección no complicada de una verdadera sepsis, entendida esta última como «una respuesta del huésped a la infección, no regulada y aberrante»(68). Para hacer operativo lo anterior se escogió la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) y se creó una versión resumida de tamización (quick SOFA o qSOFA) que evalúa la respiración, el estado mental y la presión arterial sistólica. De forma simultánea, desaparece el concepto de *sepsis grave*, la sepsis se considera como una infección sospechada o comprobada con disfunción orgánica (dada por un aumento en el puntaje SOFA), y el shock séptico como una sepsis con anormalidades circulatorias y metabólicas. Cabe destacar que dicho consenso fue avalado por 31 sociedades científicas, pero otras (especialmente de atención primaria y de urgencias, como el American College of Chest Physicians, el American College of Emergency Physicians, la Society for Academic Emergency Medicine y el Latin American Sepsis Institute) no lo han hecho hasta el momento. (68)

Parecería por tanto adecuado haber realizado este trabajo basándonos en las escalas SOFA y qSOFA, sin embargo, a lo largo de todo el estudio hemos intentado demostrar que los parámetros utilizados para la definición de SIRS son más útiles en nuestro medio hospitalario para llevar a cabo la detección precoz y automatizada de los posibles casos de sepsis por diversos motivos:

- El SIRS ha demostrado su utilidad clínica y académica por más de 20 años.
- La escala SOFA no está ampliamente aceptada ni se utiliza de manera generalizada en las UCI, y menos aún en los servicios de urgencias. Además, su uso en la sepsis no ha sido validado e incluye elementos de laboratorio que no están disponibles en todos los escenarios clínicos ni en todos los perfiles epidemiológicos.(68)
- Tratándose de una enfermedad que va desde la infección hasta el fallecimiento, la disfunción orgánica estaría «más allá» que el SIRS en dicha gama, lo que podría generar un retraso en la identificación y en la instauración de las medidas terapéuticas necesarias en pacientes con enfermedad grave que aún no hayan desarrollado la disfunción de un órgano.(68)
- Cuando se hace referencia al shock en la definición de Sepsis-3 solo incluiría aquel que cursa con un aumento del lactato e hipotensión, pero no el shock criptogénico (definido como concentración de lactato ≥ 4 mmol / L sin hipotensión arterial (o uso de vasopresores) ni el shock vasopléjico (hipotensión refractaria a la fluidoterapia con lactato sérico normal). (69)
- La intención de abandonar una herramienta clínica de tan amplio recorrido como ha sido el SIRS, debe sustentarse en datos objetivos y de peso y prudencia en la toma de decisiones.
- La construcción de Sepsis-3 derivó de un análisis retrospectivo de bases de datos en UCI, sin que mediara una validación posterior. Por tanto, predice la mortalidad y la estancia en la UCI, pero no ha probado reducir la mortalidad. Es decir, pareciera que aumenta la especificidad a expensas de la sensibilidad, que para muchos es precisamente la virtud que ha tenido el SIRS: centrarse en la sensibilidad. Es así como un reciente metaanálisis mostró una mejor sensibilidad del SIRS frente a la escala qSOFA para el diagnóstico de sepsis, mientras que la qSOFA fue ligeramente superior para predecir la mortalidad.(68)

Como anteriormente se ha mencionado, la definición de qSOFA contiene 3 parámetros que en la mayoría de las circunstancias no pueden ser recogidos de forma automática:

- Tensión Arterial.
- Escala de Coma de Glasgow.
- Frecuencia respiratoria.

Por lo que pensamos que, en nuestro medio, urgencias hospitalarias, podría suponer una ayuda a “pie de cama” del paciente pero poco útil como sistema de alerta automatizada. Además, al ser parámetros recogidos de forma manual y estar sujetos a la valoración del profesional, podrían plantear cierto grado de subjetividad. Si pensamos que su utilidad resultaría de máxima aplicación en un medio de urgencias extrahospitalarias, donde, ante la precariedad de sistemas analíticos, estas definiciones pueden lograr una gran aproximación diagnóstica de los cuadros sépticos.

Basándonos en este hecho y analizando alguno de los componentes del qSOFA citados, hay diversos estudios que analizan la subjetividad a la hora de valorar la escala de coma de Glasgow. Como demuestra el estudio realizado a 217 profesionales de emergencias por Bryan E Bledsoe y Michael J Casey,(61) la precisión general de la puntuación total de la GCS fue del 33,1% (IC del 95%, 30,2-36,0). La mayor precisión se observó en el componente verbal de la GCS (69,2%; IC del 95%, 67,8-70,4). El componente de apertura de ojos fue el segundo más preciso (61,2%; IC del 95%, 59,5-62,9). El componente menos preciso fue el componente motor (59,8%; IC del 95%, 58,1-61,5), en un estudio realizado. Un pequeño número de sujetos (9,2%) asigna puntuaciones GCS que no existen en el sistema de puntuación GCS. La puntuación de la Escala de coma de Glasgow por tanto no debe considerarse precisa. Debería desarrollarse y validarse un sistema de puntuación más simplificado.

Basándonos en el metaanálisis de Jian jun Jiang, Jin Yang, Jing Mei, Yongmei Jin and Youjin Lude (Mayo 2020) (70) se muestra que una puntuación de qSOFA ≥ 2 se asoció con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con infecciones en el servicio de urgencias. El RR agrupado fue de 4,55 (IC del 95%, 3,38-6,14), lo que sugiere que una puntuación de qSOFA ≥ 2 predice un pronóstico moderado para los pacientes con infecciones. Al analizar el rendimiento pronóstico de qSOFA se obtuvo una alta especificidad y un gran valor para el cribado de pacientes infectados que tienen más probabilidades de desarrollar resultados adversos. Por lo tanto, los criterios de qSOFA se pueden utilizar para instar a los médicos a investigar más a fondo la presencia de disfunción orgánica en pacientes infectados, iniciar o escalar la terapia adecuada y considerar derivar a los pacientes a la UCI. Sin embargo, la menor sensibilidad de los criterios qSOFA significa que incluso algunos pacientes que en realidad tienen un mayor riesgo de muerte pueden ser clasificados incorrectamente y tratados como no graves.

En particular, cuando se utilizaron los primeros valores clínicos medidos para calcular la puntuación de qSOFA, la sensibilidad de qSOFA para predecir la mortalidad fue bastante baja. Los valores iniciales de qSOFA tenían un valor pronóstico limitado en pacientes con infecciones en el servicio de urgencias.

Con respecto a los criterios de SIRS, se encontró que un punto de corte ≥ 2 era un marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con infecciones en el SUH, con un RR agrupado de 2,75 (IC del 95%, 1,96-3,86). En cuanto a la predicción de la mortalidad, se observó que los criterios de SIRS podían identificar correctamente a los pacientes que tenían un riesgo bajo de muerte y tenían infecciones no graves, con una sensibilidad de 0,81 (IC del 95%, 0,75 a 0,86) y una NLR combinada de 0,47 (IC del 95%, 0,37-0,59), lo que da a los médicos más confianza para distinguir a los pacientes que pueden no necesitar ser hospitalizados. Sin embargo, también se observó que los criterios de SIRS pueden conducir a más falsos positivos con una especificidad de 0,41 (IC del 95%, 0,32-0,50), por lo que se desperdicia innecesariamente tiempo y recursos.

Al comparar el rendimiento de qSOFA y SIRS, qSOFA tuvo un ABC (área bajo la curva)

relativamente alto en comparación con el de SIRS; sin embargo, cabe destacar que las características reales de interés para el uso clínico son la sensibilidad y la especificidad de los puntos de corte dados (p. ej., puntuación qSOFA ≥ 2 ; SIRS ≥ 2). Sin embargo, las ABC pueden representar la capacidad discriminadora general. Independientemente de si las comparaciones fueron directas o indirectas, todas indicaron consistentemente que una puntuación de qSOFA ≥ 2 era más específica pero menos sensible para predecir la mortalidad que una puntuación de SIRS ≥ 2 . Además, qSOFA tenía una probabilidad positiva superior en comparación con la de SIRS, pero SIRS tenía una probabilidad negativa muy buena. (tabla 18)

	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PLR (95% CI)	NLR (95% CI)	DOR (95% CI)	AUC (95% CI)
qSOFA	0.42 (0.31–0.54)	0.88 (0.83–0.92)	3.5 (2.8–4.4)	0.66 (0.56–0.78)	5 (4–7)	0.78 (0.74–0.81)
SIRS	0.81 (0.75–0.86)	0.41 (0.32–0.50)	1.4 (1.2–1.6)	0.47 (0.37–0.59)	3 (2–4)	0.70 (0.65–0.73)

qSOFA, quick Sequential Organ Failure Assessment, SIRS, systemic inflammatory response syndrome, PLR positive likelihood ratio, NLR negative likelihood ratio, DOR diagnostic odds ratio, AUC area under the curve, CI confidence interval

Tabla 18: características de rendimiento agrupadas de los criterios qSOFA y SIRS para predecir la mortalidad en pacientes con infección en el servicio de urgencias Metanálisis de Jian jun Jiang et al. 2018

Por lo tanto, los criterios de qSOFA no son mejores ni peores que los criterios de SIRS para identificar a los pacientes con alto riesgo de muerte en un entorno de urgencias. Estas herramientas de clasificación tienen sus fortalezas y sus debilidades. SIRS es una herramienta de detección selectiva y altamente sensible que es muy adecuada para la atención temprana y la prevención de casos perdidos.

Por otro lado, y debido a la detección de falsos positivos ayudaría a detectar pacientes que acuden a urgencias con cuadros graves que requieren también de una pronta actuación.

Sin embargo, el enfoque de qSOFA es la identificación específica de pacientes con un riesgo de muerte aún mayor, lo que podría ayudar a los médicos a decidir sobre la atención y el tratamiento.

Así pues, la elección de una u otra herramienta podría depender de la actitud del médico hacia el uso de recursos y la atención médica, así como de la mortalidad relacionada con la infección. Existen algunos entornos de urgencias, donde la mortalidad por infección es relativamente baja y los recursos son limitados por tanto, la menor sensibilidad del qSOFA no debe ser un inconveniente importante. Su alta especificidad y facilidad de uso pueden ayudar a los médicos a concentrarse en los pacientes que requieren más atención clínica. Sin embargo, los entornos de urgencias hospitalarias donde nos vamos a encontrar con infecciones más complejas con una tasa de mortalidad por infecciones relativamente alta y con mayor disposición de recursos, se puede preferir la prueba más sensible (SIRS).

En el estudio de Seymour et al (59), atendiendo a la nueva definición de sepsis como una respuesta desregulada del huésped a la infección, en ausencia de una prueba estándar “de oro” que nos permita un diagnóstico precoz y certero de sepsis, se utilizaron varios dominios de validez para evaluar criterios clínicos que pudiesen hacer operativa esta definición. Entre los enfermos con sospecha de infección en la UCI, SOFA y LODS tuvieron una validez predictiva estadísticamente mayor en comparación con los criterios SIRS.

En zonas externas a la UCI, qSOFA como escala más sencilla que tenía en cuenta la alteración mental, presión arterial sistólica baja y frecuencia respiratoria elevada se observó tenía un VPP mayor a la puntuación SOFA.

La validez predictiva de qSOFA parece muy válida para la evaluación de pacientes con posible sepsis, pero bajo diversas condiciones de medición. Por otro lado, hay que decir que fue estadísticamente inferior en comparación con SOFA para los enfermos en la UCI y tiene una validez estadísticamente más baja como medida de disfunción multiorgánica. Por lo tanto, el grupo de trabajo recomendó el uso de una puntuación SOFA de 2 puntos o más en pacientes con infección como criterio para sepsis y uso de qSOFA en entornos fuera de UCI para considerar la posibilidad de sepsis.(4)

Si se quieren establecer criterios para los pacientes infectados fuera de la UCI, hay que centrarse en el reconocimiento temprano de la sepsis. Las escalas tanto SOFA como LODS, requieren de parámetros analíticos, y tienen la limitación de que no se pueden usar en entornos extra-hospitalarios, por lo cual su validez para el diagnóstico precoz se ve disminuida.(71).

Estas características pueden aumentar la carga de medición para los médicos. En comparación, con un modelo simple (qSOFA) que usa 3 variables clínicas, no tiene pruebas de laboratorio y tiene un pronóstico de validez fuera de la UCI que es estadísticamente mayor que la puntuación SOFA ($p < 0,001$). Las puntuaciones qSOFA y SOFA también tuvieron un acuerdo aceptable en la mayoría de los encuentros.

Sin embargo, vale la pena señalar 3 cuestiones potencialmente controvertidas: En primer lugar, se derivó y probó qSOFA entre pacientes en los que ya se sospechaba infección por tanto no queda demostrado que se trate de una alerta que por sí sola pueda diferenciar a los pacientes con infección de los que no tienen infección. Por otro lado, como ya he señalado con anterioridad la evaluación del estado mental va a variar según el contexto, lo que puede afectar el rendimiento de la qSOFA. Aunque inicialmente la escala qSOFA tiene buenos resultados en cuanto a su sensibilidad a la hora de evaluar la escala Glasgow no hay estudios suficientes para aclarar su utilidad clínica y por otro lado cabe destacar que evalúa solo un estado mental anormal no si este ha cambiado desde su situación basal También hay que tener en cuenta que los niveles de lactato sérico, que se han propuesto como una herramienta de detección de sepsis o shock séptico, no se tuvieron en cuenta a la hora de la construcción de la escala qSOFA. Cuando se

agregaron los niveles de lactato sérico a qSOFA la validez predictiva aumentó estadísticamente, pero con poca diferencia en la forma en que los pacientes fueron clasificados. Sin embargo, entre los pacientes de riesgo intermedio (puntuación qSOFA = 1), la adición de un nivel de lactato sérico de 2,0 mmol / L (18 mg / dL) o superior identificó con un perfil de riesgo similar a los de 2 puntos qSOFA. (72) Por lo tanto, áreas de investigación adicional incluyen si el nivel de lactato sérico elevado podría usarse para pacientes con valores límite de qSOFA o como un sustituto de las variables qSOFA individuales (particularmente estado mental, dados los problemas inherentes discutidos anteriormente), especialmente en aquellas áreas de salud las que los niveles de lactato se pueden medir de forma rápida y sencilla y a bajo coste.

En cuanto a los criterios utilizados en la UCI el diagnóstico de sepsis puede ser más complejo debido a que se trata de paciente que pueden tener ya a una disfunción orgánica preexistente por otra causa. En este estudio, como otros han informado en una región geográfica distinta y sistema de salud, las herramientas tradicionales como los criterios de SIRS tienen poca validez predictiva entre los pacientes que ya se han diagnosticado de infección. Sin embargo, en este estudio, las puntuaciones de SOFA y LODS tuvieron mayor validez predictiva en la UCI. Estos resultados coinciden con otros estudios previos de la utilización de las escalas de SOFA y LODS en la UCI. En promedio, solo 2 de cada 100 fallecidos infectados en la UCI tenían una puntuación SOFA o LODS menor de 2. La puntuación qSOFA tenía una validez predictiva estadísticamente peor en la UCI, probablemente relacionada con los efectos de confusión del soporte continuo de órganos (p. ej., ventilación mecánica, vasopresores)(59)

Una de las críticas que se han realizado a los nuevos criterios diagnósticos de sepsis basados en las escalas SOFA y qSOFA es la baja sensibilidad que presentan frente al clásico síndrome de respuesta inflamatorio (SIRS), lo que no permitiría detectar pacientes sépticos con la suficiente antelación. (71).

Hay que decir que el fin último de todas estas escalas es el de poder llevar a cabo una detección precoz de aquellos pacientes que estén desarrollando un proceso séptico y de ahí el interés y la multitud de estudios llevados a cabo para poder validar dichas escalas y encontrar aquella que sea más útil en la práctica clínica

Tal y como se mostró en el estudio extendido sobre prevalencia de infecciones en la Unidades de Cuidados Intensivos (Estudio EPIC III),(73) el 80% de los pacientes sépticos tratados correctamente en la primera hora sobreviven al proceso, lo cual viene a corroborar la necesidad de la actuación precoz y la lucha en la búsqueda de herramientas de alerta cada vez más sofisticadas, que sin perder sensibilidad persigan la máxima especificidad.

El Estudio Extendido sobre Prevalencia de Infección en Cuidados Intensivos (EPIC III) se llevará a cabo coincidiendo con el Día Mundial de la Sepsis y consistirá en un estudio de 24 horas de prevalencia puntual. Esta investigación internacional aspira a actuar en el

conocimiento de las infecciones en las unidades de cuidados paliativos, y tiene el apoyo de la Federación Mundial de Sociedades de Medicina Intensiva y Crítica.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio confirman lo que otros autores ya han hecho a lo largo de numerosos estudios: al analizar los componentes principales que intervienen en el desarrollo de sepsis hay una serie de variables que son las que realmente tienen “peso” a la hora de definir que un paciente padece un proceso de Sepsis.

Tal y como se expone en múltiples trabajos, debemos aún aceptar que los criterios diagnósticos basados en el diagnóstico de SIRS, si bien presentan una serie de limitaciones, tienen una gran virtud y es la de permitir la temprana sospecha de sepsis, algo que aún no sabemos si ocurrirá con relación a estos nuevos criterios propuestos y de otro lado, se espera sea superada la limitación existente en cuanto a pronóstico de muerte de las definiciones, lo que es también incierto. Dicho esto, en este escenario, tal vez sería prudente mantener ambos criterios en la práctica clínica hasta tener las correspondientes validaciones y la confirmación de que podemos sustentar el cambio de los antiguos criterios con la tan necesaria evidencia.

Por todo ello, aunque la definiciones de SOFA y qSOFA parecen tomar más protagonismo en los últimos años, nuestro grupo de trabajo se ha inclinado por utilizar para el desarrollo de la herramienta mostrada en este estudio, las últimas definiciones John Sepsis Surveillance Agent (SIRS Ver. 15), ya que los indicadores provienen la mayoría de los casos de fuentes automatizadas que se muestran al profesional dejando una mínima intervención manual para la introducción de datos.

En el estudio realizado por Robert C. Amland et al. (74) en múltiples centros de pacientes con sospecha de infección encontró que la incidencia de los criterios de la escala de St. John Sepsis Surveillance Agent, en comparación con qSOFA, es 3 veces mayor para la misma cohorte de pacientes. No solo la tasa de qSOFA fue sustancialmente más baja, sino que el tiempo transcurrido desde que se inició la sospecha de infección llevó a la mayoría de los pacientes más allá de la ventana de las de 3 primeras horas. Por el contrario, los pacientes que activaron los criterios del St. John Sepsis Surveillance Agent cuando se inició la sospecha de infección, en comparación con qSOFA, lo hicieron mucho antes, y una proporción considerable de pacientes en realidad activaron el St. John Sepsis Surveillance Agent antes del inicio de la sospecha de infección. Además, 1 de cada 2 pacientes que experimentaron el resultado combinado (es decir, muerte o ingreso en la UCI) habían activado previamente el agente de vigilancia de la sepsis de St. John, mientras que solo 1 de cada 7 pacientes tuvo un evento clínico de qSOFA. Además, el modelo St. John Sepsis Surveillance Agent, en comparación con el modelo qSOFA, fue más preciso para predecir la mortalidad y los resultados de ingreso en la UCI, lo que resultó en un mayor beneficio de reclasificación del riesgo inicial. Por último, el análisis del tiempo transcurrido hasta el evento mostró que los pacientes con una “alerta de sepsis” del modelo St. John Sepsis Surveillance Agent tenían más probabilidades de que se llevaran a cabo las medidas de actuación de soporte y terapéuticas, en comparación con qSOFA.

Existen múltiples estudios que demuestran que las instituciones que utilizaron un sistema de alerta temprana para la detección de sepsis, incluido un sistema de alerta electrónico, redujeron el tiempo de triaje hasta el diagnóstico y ayudaron a disminuir y mantener tiempos más bajos de diagnóstico y por tanto de tratamiento antibiótico durante el período de estudio.

Además de facilitar la recopilación de datos de los pacientes, algunas publicaciones han sugerido que las historias clínicas electrónicas pueden ayudar a reconocer a los pacientes en riesgo.

Sawyer y col. (75) observaron intervenciones diagnósticas y terapéuticas más tempranas después de que los pacientes sépticos fueran identificados con un sistema de alerta electrónico.

Umscheid et al.(76) utilizaron un registro de salud electrónico que evaluó las alteraciones del SIRS y la disfunción de órganos, según lo determinado por el lactato o la hipotensión. Los pacientes recibieron antibióticos antes y de manera más apropiada, se les administró más líquidos y se solicitaron con mayor frecuencia hemocultivos y niveles de lactato. Además, se demostró que los sistemas de alerta electrónica son factibles y seguros para la detección de pacientes en riesgo en la UCI, pero pueden ser más útiles fuera de la UCI porque los sistemas en sí mismos no fueron suficientes para reducir los cambios en el cumplimiento de las pautas o la mortalidad.

Larosa et al. (77) creó una herramienta para identificar a los pacientes que no están en la UCI con riesgo de sepsis mediante un formulario de detección escrito y un sistema de alerta aérea. Los autores encontraron un mejor cumplimiento con el uso de antibióticos y la dosis de lactato en el grupo de pacientes examinados con su forma. Además, las tasas de mortalidad ajustadas fueron significativamente más bajas en este grupo.

Es importante considerar que los sistemas de “seguimiento y activación” tienden a lograr mejores resultados cuando existe una combinación suficiente de habilidades entre el personal experimentado. Estos protocolos del sistema de alerta electrónica deben utilizarse de manera flexible junto con el juicio clínico, y el personal debe tener acceso a una educación continua, multiprofesional y basada en competencias.

De manera similar Kurczewski et al.(78) plantearon la hipótesis del uso de un sistema de alerta electrónico para notificar a los médicos cuando un paciente cumple con los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica modificada para disminuir el tiempo hasta el inicio de la terapia dirigida por objetivos. Este estudio retrospectivo analizó pacientes adultos identificados con sepsis o shock séptico y comparó a 30 pacientes antes del inicio de la alerta electrónica con 30 pacientes después del inicio. El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta cualquier intervención relacionada con la sepsis. Los pacientes del grupo posterior a la alerta demostraron un tiempo más

corto para cualquier intervención relacionada con la sepsis con una diferencia media de 3,5 horas ($p=0.02$).

El uso de registros médicos computarizados para crear un sistema de alerta electrónico tiene el potencial de identificar a los pacientes de alto riesgo e iniciar las intervenciones antes.

Por lo tanto, la detección temprana de la sepsis que lleva a la administración temprana de antibióticos es la verdadera razón de la diferencia en la mortalidad observada en estos estudios

Atendiendo a la bibliografía, sabemos que la sepsis se caracteriza por el incremento de una serie de parámetros como son la procalcitonina, la PCR, los leucocitos, etc... Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por otros autores, demostrando que efectivamente existe una elevación de dichos valores en los pacientes sépticos. Tal y como indicamos en la tabla 10, nuestros pacientes fueron detectados por elevación en su mayoría de leucocitos, en segundo lugar, por frecuencia cardíaca y en tercero por elevado valor de PCR.

A la hora de realizar un análisis de componentes principales se observa que se reduce el número de variables, es decir, que no son necesarias todas las variables; esto lo corrobora el estudio de las curvas ROC, que nos indican que hay muchas variables que no discriminan porque no distribuyen y el discriminante lo que indica que existen una serie de variables que son las que realmente tienen importancia y "peso", lo que permitiría reducir el número de variables y dejar aquellas que tienen un valor predictivo positivo o las que tienen un valor predictivo negativo. Un ejemplo práctico de esto sería aplicable con la Procalcitonina como marcador específico de sepsis, ya que tal y como se muestra es una variable importante que discrimina más que el resto, al igual que una PCR alta nos está hablando de un proceso inflamatorio; al combinar ambas variables, una muy sensible pero poco específica, como es la PCR que expresa una respuesta inflamatoria global, con la procalcitonina que es muy específica de la sepsis, se podría reducir el número de variables de tal forma que con un menor número de ellas se podría llegar a un diagnóstico de sepsis.

Atendiendo al análisis estadístico de los datos podemos observar que, con variables como la temperatura, la PCR y la procalcitonina tendríamos clasificados de forma significativa a la inmensa mayoría de los pacientes sépticos con una especificidad cercana al 70%.

Sin embargo, si nos fijamos en la clasificación SOFA, ésta da más importancia a valores como la tensión arterial y la frecuencia respiratoria que en nuestro estudio no han sido determinantes, por no hablar de la escala Glasgow que necesitaría de un facultativo bien entrenado para hacer una correcta valoración por lo que pensamos que no es una variable fiable.

Así pues, todo esto nos lleva a reafirmar la utilización de la escala de SIRS modificada como herramienta válida de detección precoz de la sepsis, al considerar todas las variables de una manera más objetiva

Igualmente deducimos de este estudio que nuestra herramienta de análisis no perderá eficacia si retiramos un porcentaje elevado de variables, pudiendo reducir falsos positivos y facilitando el proceso.

Por tanto, hay un número de variables que se han introducido desde una hipótesis teórica más que desde una hipótesis práctica y que en la práctica clínica se reduce sustantivamente el número de variables a utilizar en la fórmula con lo cual no se pierde capacidad de clasificación y facilitamos el uso de la herramienta.

Para finalizar, podemos decir que la creación de una herramienta informatizada para llevar a cabo la detección de pacientes sépticos en la mayor brevedad posible y con ello llevar a cabo la actuación terapéutica sobre ellos que finalmente va a suponer una reducción en la mortalidad, es un instrumento que funciona y que no va a depender ni de la valoración subjetiva del médico ni de la pericia de éste, ya que se trata de variables que se obtienen de forma automática y por tanto no sujetas a valoraciones personales.

Varios estudios de cohortes prospectivos de dos fases (79) observaron que, aunque el cumplimiento de la terapia antibiótica adecuada se mantuvo igual a lo largo del tiempo, la mortalidad se redujo significativamente después de la implementación de la vigilancia activa que reduce el tiempo para identificar a los pacientes con sospecha de sepsis. La implementación de estrategias institucionales basadas en sistemas de alerta para identificar la sepsis en etapas tempranas puede reducir significativamente el tiempo para reconocer a los pacientes con sospecha de sepsis y mortalidad relacionada con la sepsis.

Por otro lado, la sensibilidad que presenta la herramienta informática es próxima al 90%. Esta elevada sensibilidad conlleva un aumento en la codificación de los casos y por tanto una mayor prevalencia de ingresos por SG/SS en el periodo de alarmas, sin que implique un aumento real de casos. La utilización de herramientas estandarizadas de screening precoz, terapias guiadas por objetivos y paquete de tratamiento conlleva implícita una mayor diligencia de los facultativos en la codificación de los procesos sépticos.

Para mayor justificación de nuestro estudio, en un sistema sanitario español en el que trabajamos en los servicios de urgencias con facultativos en formación, supone una herramienta tremendamente práctica que va a ayudar a detectar una patología como es la sepsis con una alta prevalencia y con una alta mortalidad si no se actúa sobre ella a tiempo.

Por otro lado, no se trata de una herramienta que necesite de formación muy cualificada

para su utilización, ya que se encuentra “inmersa” dentro de la estación clínica electrónica con la que se siente familiarizado y supone mucho más allá que una simple alerta ya que indica pautas de actuación a seguir y facilita así la labor del facultativo.

CONSIDERACIONES FINALES

En un servicio de urgencias hospitalario como en el que se ha llevado a cabo este estudio, lo que nos interesa es establecer un sistema de alarma que nos alerte ante un posible caso de sepsis, para esto, es importante utilizar aquellas variables que sean lo más específicas posibles de sepsis, porque como hemos visto a lo largo de la introducción, la intervención precoz reduce sustancialmente la mortalidad del proceso y mejora el pronóstico.

En una situación de sepsis nos encontramos con una serie de respuestas tanto desde el punto de vista de síntomas como desde el punto de vista de signos y de parámetros bioquímicos. Unas van a derivar de una respuesta inespecífica del organismo como ya he señalado, comunes todas ellas para el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundarias a la vasodilatación, incremento de la permeabilidad microvascular, la activación y adhesiones celulares con la activación de las citoquinas y a la activación de la cascada de la coagulación y que producen los síntomas generales como la hipotensión o la taquicardia entre otros. Por otro lado, existen otros marcadores más específicos que ponen de manifiesto la respuesta del sistema inmunológico ante el proceso de infección como son los biomarcadores específicos: proteína C reactiva, procalcitonina, IL.-6 o lactato.

Para un diagnóstico de sepsis, por tanto, serían más útiles para crear un sistema de alerta eficaz, aquellos marcadores específicos mientras que los marcadores inespecíficos tendrán más importancia desde el punto de vista pronóstico. Si analizamos los resultados vemos que muchas de las variables que se podrían eliminar del sistema de alerta para sospecha de sepsis debido a que teniendo un valor pronóstico indudable por lo que deben de tenerse en cuenta, sin embargo, no adicionan ninguna utilidad a el diagnóstico, tales como glucosa, bilirrubina, plaquetas pCO₂, pulso y tensión arterial

Por último, decir que las mejoras en nuestro sistema de alerta han ayudado a reducir el tiempo necesario para realizar el diagnóstico de sepsis y consiguientemente el tiempo de administración de antibióticos y que la migración a un sistema de alerta electrónico jugó un papel clave en la reducción del tiempo de triaje hasta el diagnóstico.

VI. LIMITACIONES

Las limitaciones de este estudio vienen derivadas de tratarse de un estudio retrospectivo con variables procedentes de bases de datos automatizadas sobre las que no se puede intervenir. Uno de los mayores problemas ha sido el registro de la variable “frecuencia respiratoria” ya que precisaba del uso de monitorización específica que no se ha realizado de manera correcta en un gran número de pacientes.

Por otro lado debido a un problema de presupuesto la detección de “procalcitonina” dejó de realizarse de manera sistemática en el “perfil infeccioso”, por tanto, sólo en aquellos pacientes en los que se sospechó sepsis el facultativo solicitó procalcitonina reduciendo así el número de pacientes con esta variable.

VII. CONCLUSIONES

- El sistema de alerta creado en base a los criterios SIRS funciona adecuadamente en nuestro Servicio de Urgencias, tanto en la detección precoz como en la identificación precoz por parte del facultativo y por tanto el inicio de la actuación terapéutica correspondiente.
- Las variables introducidas en el sistema de alerta para la detección precoz de sepsis podrían reducirse en número. Se demuestra que utilizando 3 variables como son la temperatura, la PCR y la procalcitonina obtendríamos una buena sensibilidad y especificidad.
- Las variables que menos han aportado en este estudio han sido frecuencia respiratoria, tensión arterial media y sistólica, bilirrubina, plaquetas, pCO₂, INR y lactato
- Queda demostrado que modificando los puntos de corte de las principales variables y estableciendo nuevos puntos de corte para la procalcitonina >0,3 ng/ml, para la PCR >6,1 ng/dl y para la temperatura >37,1^o en nuestro medio, aumentaríamos la sensibilidad y la especificidad en la detección de posibles casos de sepsis.
- La implantación de un programa de alerta ayuda a la identificación precoz de los casos sospechosos de sepsis y por tanto a la pronta actuación del facultativo ante ellos, facilitando así la intervención en la conocida "hora de oro".

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med.* 21 de marzo de 2019;
2. Hernández JAM. Fisiopatología de la Sepsis. Blog Formación Alcalá. 2016
3. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* junio de 1992;20(6):864-74.
4. Neira-Sanchez ER, Málaga G. Sepsis-3 y las nuevas definiciones, ¿es tiempo de abandonar SIRS? *Acta Médica Peru.* julio de 2016;33(3):217-22.
5. Ramirez AP. Valoración de la gravedad de la sepsis. Aplicación del sistema piro [Internet] Universidad de La Laguna; 2008
6. Mervyn Singer, Clifford S. Deutschman, Christopher Warren Seymour, Manu Shankar-Hari, Djilali Annane, Michael Bauer et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-810
7. Sanchez JD, Sepsis: Información General. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2018
8. Estudio Bouza (BMC Infectious Diseases 2014) Día Mundial de la Sepsis: 13 de septiembre de 2019. Isanidad.
9. Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011). *BMC Infect Dis.* 21 de diciembre de 2014.
10. Yébenes JC, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R, Clèries M, Bosch A, Lorenzo C, et al. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann Intensive Care.* diciembre de 2017;7(1):19.
11. Carmen Bouza*, Teresa López-Cuadrado, Zuleika Saz-Parkinson and José María Amate-Blanco. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011)
12. León Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, Artigas Raventós A, Borges Sa M, Candel González FJ, et al. Documento de Consenso (SEMES-SEMI-CYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias hospitalarios. *Med Intensiva.* 1 de octubre de 2007;31(7):375-87.
13. Gotts JE, Matthay MA Fuente: *BMJ* 2016; 353: i1585 Sepsis: pathophysiology and clinical management
14. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest.* 1 de junio de 1992;101(6):1644-55.
15. Briceño I. Sepsis: Definiciones y Aspectos Fisiopatológicos. *MEDICRIT Rev Med Crítica.* 31 de octubre de 2005;2(8):164.
16. László I, Trásy D, Molnár Z, Fazakas J. Sepsis: From Pathophysiology to Individualized Patient Care. *J Immunol Res.* 2015.
17. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic in-

flammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med.* enero de 1996;24(1):163-72.

18. Martinuzzo M: Blood Coagulation System Physiology. *HEMATOLOGÍA Volumen 21 N° Extrarordinario: 31-42 Fisiología de la hemostasia normal (agosto 2017)*

19. Pérez-Gómez F, Bover R. La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia. *Rev Esp Cardiol.* 1 de diciembre de 2007;60(12):1217-9.

20. Schafer AI. Hypercoagulable states: molecular genetics to clinical practice. *Lancet Lond Engl.* 24 de diciembre de 1994;344(8939-8940):1739-42.

21. Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. Platelet procoagulant complex assembly in a tissue factor-initiated system. *Br J Haematol.* octubre de 1994;88(2):364-71.

22. Antonio S-MR, Gerald G-MS, Alicia S-N. Desregulación de la función inmune en sepsis y biomarcadores actuales. :7.

23. Rangel-Vera JA, Laguado-Nieto MA, Amaris-Vergara AA, Vargas-Ordoñez JE, García-leon SJ, Centeno-Hurtado KT. Actualización en sepsis y choque séptico en adultos. *MedUNAB.* 26 de septiembre de 2019;22(2):213-27.

24. Ospina JPZ. Sepsis: la otra cara de la respuesta inmune. 2011;24:12.

25. Liszewski MK, Atkinson JP. Complement regulators in human disease: lessons from modern genetics. *J Intern Med.* 2015;277(3):294-305.

26. Gelsumino, C: Disfunción multiorgánica y coagulación *Rev.Arg. Anest(2002),60,4:249-265*

27. Lorente JA, Landín L. El sistema de la proteína C en la sepsis. *Med Intensiva.* 1 de marzo de 2003;27(3):171-3.

28. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 29 de agosto de 2013;369(9):840-51.

29. Vera Carrasco O. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO TERAPÉUTICO DE LA SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO. *Rev Médica Paz.* 2010;16(1):45-52.

30. Estenssoro E, Dubin A. SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO. 2016;7.

31. Aneman A, Vieillard-Baron A. Cardiac dysfunction in sepsis. *Intensive Care Med.* 1 de diciembre de 2016;42(12):2073-6.

32. López Rodríguez A. Alteraciones de la coagulación en la sepsis. *Med Intensiva.* 1 de abril de 2005;29(3):166-77.

33. Liétor A, Cuadra R, Tenorio T, Liaño F. Ira y Sepsis. Conceptos actuales. *Nefrología.* 1 de diciembre de 2010;3(3):9-19.

34. Cristian Julian Arriero Carrillo y Angélica Rueda y Sánchez de la Vega: Renin Angiotensin Aldosterone System, angiotensin converting enzyme, hypertension, diabetes, SARS-CoV-2, COVID-19. *Revista de Educación Bioquímica (REB)* 39(4):121-130, 2020

35. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* marzo de 2014;32(3):177-90.

36. Horst SA, Linnér A, Beineke A, Lehne S, Höltje C, Hecht A, et al. Prognostic Value and Therapeutic Potential of TREM-1 in *Streptococcus pyogenes*-Indu-

ced Sepsis. *J Innate Immun.* noviembre de 2013;5(6):581-90.

37. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene M-C, Faure G, Bollaert P-E. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med.* 29 de enero de 2004;350(5):451-8.

38. Gil-Gómez R, Blasco-Alonso J, Sánchez-Yáñez P, Rosa-Camacho V, Milano Manso G. Niveles de neopterinina y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en pacientes críticos pediátricos. *An Pediatría.* 1 de diciembre de 2017;87(6):343-9.

39. Peretz DI, Scott HM, Duff J, Dossetor JB, MacLean LD, McGregor M. The Significance of Lacticacidemia in the Shock Syndrome*. *Ann N Y Acad Sci.* 1965;119(3):1133-41.

40. Vincent JL, Dufaye P, Berré J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med.* junio de 1983;11(6):449-51.

41. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 28 de diciembre de 2011;19:74.

42. Green JP, Berger T, Garg N, Shapiro NI. Serum lactate is a better predictor of short-term mortality when stratified by C-reactive protein in adult emergency department patients hospitalized for a suspected infection. *Ann Emerg Med.* marzo de 2011;57(3):291-5.

43. Franco DM, Duque MG, Beltrán E, González MV, Valbuena IFR, Franco LF, et al. Medicina de precisión en sepsis: utilidad de los biomarcadores en pacientes biomarcadores en pacientes críticamente enfermos. *Rev Repert Med Cir.* 11 de febrero de 2020;29(2):75-83.

44. Julián-Jiménez A, Palomo de los Reyes MJ, Sentenac JG, Aguilar J. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en la neumonía adquirida en la comunidad en urgencias. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 1 de noviembre de 2010;28(9):666-7.

45. Florencia Prieto M, Kilstein J, Bagilet D, Maris Pezzotto S. Proteína C reactiva como factor pronóstico de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva.* 1 de diciembre de 2008;32(9):424-30.

46. Oh JS, Kim SU, Oh YM, Choe SM, Choe GH, Choe SP, et al. The usefulness of the semiquantitative procalcitonin test kit as a guideline for starting antibiotic administration. *Am J Emerg Med.* septiembre de 2009;27(7):859-63.

47. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock séptico. *Med Intensiva.* abril de 2012;36(3):177-84.

48. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 15 de julio de 2004;39(2):206-17.

49. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin.* julio de 2006;22(3):503-19, ix-x.

50. Tang BMP, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* marzo de 2007;7(3):210-7.

51. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G-Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* julio de 2006;34(7):1996-2003.

52. Rafael González de Castro. Conferencia Internacional de Consenso en Sepsis y Shock Séptico... ¡y van tres!!.. AnestesiaR. 2016.,
- COVID-19. Revista de Educación Bioquímica (REB) 39(4):121-130, 202053. For the International Sepsis Definitions Conference, Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med. abril de 2003;29(4):530-8.
54. Angus DC, Burgner D, Wunderink R, Mira J-P, Gerlach H, Wiedermann CJ, et al. The PIRO concept: P is for predisposition. Crit Care. 2003;7(3):248-51.
55. Lai N, Kruger P. The predictive ability of a weighted systemic inflammatory response syndrome score for microbiologically confirmed infection in hospitalised patients with suspected sepsis. Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med. 1 de septiembre de 2011;13:146-50.
56. Jaimes F, Garcés J, Cuervo J, Ramírez F, Ramírez J, Vargas A, et al. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room. Intensive Care Med. 1 de agosto de 2003;29(8):1368-71.
57. Czura CJ. "Merinoff Symposium 2010: Sepsis" –Speaking with One Voice. Mol Med. 2011;17(1-2):2-3.
58. Singer M, Deutschman C, Warren Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23 de febrero de 2016;315:801.
59. Seymour C, Liu V, Iwashyna T, Brunkhorst F, Rea T, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA - J Am Med Assoc. 23 de febrero de 2016;315.
60. Nuevas-definiciones-para-sepsis-y-shock-séptico.pdf. Disponible en: <http://clinicainfectologica2hnc.webs.fcm.unc.edu.ar/files/2018/03/Nuevas-definiciones-para-sepsis-y-shock-s%C3%A9ptico.pdf>
61. Bledsoe BE, Casey MJ, Feldman J, Johnson L, Diel S, Forred W, et al. Glasgow Coma Scale Scoring is Often Inaccurate. Prehospital Disaster Med. febrero de 2015;30(1):46-53.
62. Maitra S, Som A, Bhattacharjee S. Accuracy of quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria for predicting mortality in hospitalized patients with suspected infection: a meta-analysis of observational studies. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. noviembre de 2018;24(11):1123-9.
63. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. enero de 2008;36(1):296-327.
64. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. Crit Care Med. marzo de 2017;45(3):486-552.
65. María del Rocío Pérez Benítez . Actualización de la sepsis en adultos. Código sepsis.2015;52 Curso Experto Universitario en Abordaje del Paciente en Atención Primaria (2013/14)
66. Llamamiento de la OMS a la acción mundial contra la septicemia, causa de una de cada cinco muertes en el mundo. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/08-09-2020-who-calls-for-global-action-on-sepsis---cause-of-1-in-5-deaths-worldwide>
67. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Re-

- cognizing Sepsis as a Global Health Priority – A WHO Resolution. *N Engl J Med*. 3 de agosto de 2017;377(5):414-7.
68. Jaramillo-Bustamante JC, Piñeres-Olave BE, González-Dambrauskas S. SIRS o no SIRS: ¿es esa la infección? Una revisión crítica de los criterios de definición de sepsis. *Bol Méd Hosp Infant México*. 24 de agosto de 2020;77(6):3782.
69. Carneiro AH, Póvoa P, Gomes JA. Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(1):4-8.
70. Jiang J, Yang J, Mei J, Jin Y, Lu Y. Head-to-head comparison of qSOFA and SIRS criteria in predicting the mortality of infected patients in the emergency department: a meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 11 de julio de 2018;26(1):56.
71. Redondo-González A, Varela-Patiño M, Álvarez-Manzanares J, Oliva-Ramos JR, López-Izquierdo R, Ramos-Sánchez C, et al. Valoración de escalas de gravedad en pacientes incluidos en un código sepsis en un servicio de urgencias hospitalario. *Rev Esp Quimioter*. agosto de 2018;31(4):316-22.
72. Isaías GVAR Piragua Meneses Andrea Carolin, Enríquez Santos Diana, Gutiérrez Uvalle Gabriela Elaine, Gracida Mancilla Noé. Validación de la puntuación qSOFA adicionando el nivel de lactato sérico para predecir mortalidad en pacientes con sepsis abdominal. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=114460>
73. EPIC III: A Prospective Multicenter International One-Day Prevalence Study. Disponible en: <http://amci.org.co/portfolio/22-noticias-cientificas/431-epic-iii-the-extended-study-on-prevalence-of-infection-in-intensive-care>
74. Amland RC, Sutariya BB. Quick Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment (qSOFA) and St. John Sepsis Surveillance Agent to Detect Patients at Risk of Sepsis: An Observational Cohort Study. *Am J Med Qual Off J Am Coll Med Qual*. febrero de 2018;33(1):50-7.
75. Sawyer AM, Deal EN, Labelle AJ, Witt C, Thiel SW, Heard K, et al. Implementation of a real-time computerized sepsis alert in nonintensive care unit patients*. *Crit Care Med*. marzo de 2011;39(3):469-73.
76. Umscheid CA, Betesh J, VanZandbergen C, Hanish A, Tait G, Mikkelsen ME, et al. Development, Implementation and Impact of an Automated Early Warning and Response System for Sepsis. *J Hosp Med*. enero de 2015;10(1):26-31.
77. LaRosa JA, Ahmad N, Feinberg M, Shah M, DiBrienza R, Studer S. The Use of an Early Alert System to Improve Compliance with Sepsis Bundles and to Assess Impact on Mortality. *Crit Care Res Pract*. 2012;2012:980369.
78. Kurczewski L, Sweet M, McKnight R, Halbritter K. Reduction in Time to First Action as a Result of Electronic Alerts for Early Sepsis Recognition. *Crit Care Nurs Q*. junio de 2015;38(2):182-7.
79. Westphal GA, Pereira AB, Fachin SM, Sperotto G, Gonçalves M, Albino L, et al. An electronic warning system helps reduce the time to diagnosis of sepsis. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(4):414-22.

