UNIVERSIDAD DE MURCIA

Escuela de Doctorado

TESIS DOCTORAL

# *Caracterización de la mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con sepsis.*


AUTOR/A Mónica Martínez Martínez

DIRECTOR/ES Enrique Bernal Morell


2025

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Escuela de Doctorado

TESIS DOCTORAL

# *Caracterización de la mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con sepsis.*

AUTOR/A Mónica Martínez Martínez

DIRECTOR/ES Enrique Bernal Morell

2025

UNIVERSIDAD DE MURCIA

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TITULO DE DOCTOR/A

*Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19 de octubre de 2022.*

Yo,D.Mónica Martínez Martínez, habiendo cursado el Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM), como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a titulada:

| |
|---|
| Caracterización de la mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con sepsis |

y dirigida por:

| |
|---|
| D.:Enrique Bernal Morell<br>D.:<br>D.: |

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

Murcia, a (29 de Mayo de 2025)

*(firma)*

Firmado por MARTINEZ MARTINEZ MONICA - ***5467** el día 29/05/2025 con un certificado emitido por AC FNMT Usuarios

| Información básica sobre protección de sus datos personales aportados: | |
|---|---|
| Responsable | Universidad de Murcia.<br>Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia.<br>Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es |
| Legitimación | La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos |
| Finalidad | Gestionar su declaración de autoría y originalidad |
| Destinatarios | No se prevén comunicaciones de datos |
| Derechos | Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia |

*Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la quinta hoja, después de la portada de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a.*

# RESUMEN

## *RESUMEN*

**INTRODUCCIÓN:** La sepsis es una patología infecciosa de incidencia creciente y un problema importante de salud pública, con una elevada mortalidad. En los últimos años, dicha mortalidad tiende a disminuir, lo que ha aumentado el número de pacientes sépticos que sobreviven. Estos supervivientes se enfrentan a una serie de secuelas propias de enfermedades críticas que conllevan una menor calidad de vida en un futuro inmediato. Pero, además, cada vez hay más conciencia de que existen no solo secuelas a corto plazo sino consecuencias a largo plazo que aumentan la morbimortalidad. La identificación de factores clínicos y biomarcadores que permitan la implementación de modelos predictivos es clave para mejorar la estratificación del riesgo y el desarrollo de estrategias personalizadas dirigidas a aquellos que sobreviven a la sepsis con la intención de mejorar los resultados clínicos en esta población vulnerable.

**OBJETIVO:** Evaluar la mortalidad a corto (30 días) y largo plazo (2 y 5 años) en pacientes con sepsis y sus factores asociados.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron consecutivamente a todos los pacientes procedentes del Servicio de urgencias del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia con sepsis, según los criterios de la campaña para sobrevivir a la sepsis de 2012, durante un periodo de 6 meses. A todos ellos se les realizó una analítica con marcadores inflamatorios, simultáneamente a la valoración de datos clínicos de comorbilidad, gravedad y mortalidad y un seguimiento vía informática a cinco años desde el ingreso. Para el análisis de los datos se ha utilizado el paquete estadístico IBM SPSS Statistics ® versión 22.0 para Windows® y para la realización del árbol de decisión se ha utilizado el lenguaje de programación mediante Python a través de Google Colab.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 290 pacientes con una alta prevalencia de comorbilidad (87,2%) y de factores predisponentes (66,9%). Ciento noventa y siete tenían una puntuación en la escala de disfunción orgánica SOFA $\geq$ 2. El 10% falleció en los 30 días desde el ingreso y el 55% en los primeros 5 años. El 46,9% de los supervivientes sufrió infecciones recurrentes en los próximos dos años y reingresaron el 51,8%. La sepsis se asoció de forma significativa e independiente con la mortalidad tanto aguda como tardía a los dos años (HR 7,14 [IC 95% 1,70-29,98], p= 0,007; HR 2,24 [IC 95% 1,45-3,48], p< 0,001, respectivamente) aún ajustando el análisis con las comorbilidades. Sin embargo, no se relacionó de forma independiente con la mortalidad a los cinco años. La demencia y el tener

una neoplasia o un ulcus péptico fueron los parámetros clínicos asociado a mayor mortalidad aguda (OR 2,50 [IC 95% 1,16-5,33], p= 0,018; OR 2,88 [IC 95% 1,25-6,63], p= 0,013, OR 2,95 [IC 95% 1,18-7,36], p= 0,020, respectivamente) junto a factores evolutivos como el desarrollo de shock o disfunción respiratoria durante el evento. En los pacientes que sobreviven a la sepsis, la demencia y el antecedente de insuficiencia cardíaca crónica se asocian a una mayor mortalidad a los dos años (OR 3,26 [IC 95% 1,58-6,75], p= 0,001, OR 2,41 [IC 95% 1,15-5,23], p= 0,019, respectivamente), al igual que el uso de corticoides durante el evento (OR 2,94 [IC 95% 1,50-5,81], p= 0,002), tratamiento que se asoció también a una mayor mortalidad aguda (OR 3,23 [IC 95% 1,36-7,67], p= 0,008). En cuanto a los biomarcadores analizados, el proBNP fue el único biomarcador con capacidad discriminativa de mortalidad tanto precoz como tardía en pacientes con sepsis con una precisión que aumenta al hacer el análisis combinado con otros factores relacionados con una mayor mortalidad como la demencia o el uso de corticoides, entre otros (AUC 0,827 vs 0,672 a corto plazo y AUC 0,775 vs 0,683 a los dos años). El Árbol de Decisión basado en inteligencia artificial implementado proporcionó una precisión global de 0,71, con un mejor desempeño en la identificación de casos de mortalidad. La sepsis por sí misma no se relacionó con un aumento del riesgo de reinfecciones ni reingresos durante los dos años siguientes al evento, siendo las comorbilidades las que alcanzaron significación estadística (OR 4,21, p 0,037 para los reingresos y OR 36,4, p < 0,001 para las reinfecciones), sobre todo, el padecer diabetes mellitus (OR 4,7, p 0,013 para los reingresos y OR 5,61, p 0,031 para las reinfecciones).

**CONCLUSIONES:** Los pacientes con sepsis presentan un riesgo elevado de mortalidad a corto y largo plazo, independientemente de sus comorbilidades, así como una alta tasa de reingresos y reinfecciones. El uso de corticoides durante el ingreso se asocia con mayor mortalidad, mientras que el proBNP es un marcador predictivo útil, especialmente en combinación con otros factores de riesgo. Aunque se requieren estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos, el modelo de árbol de decisión implementado predice la mortalidad a dos años, permitiendo identificar pacientes de alto riesgo que podrían beneficiarse de un seguimiento temprano.

**PALABRAS CLAVE**: Sepsis, mortalidad aguda, mortalidad tardía, biomarcadores, modelo predictivo.

## ABSTRACT

## *ABSTRACT*

**INTRODUCTION:** Sepsis is an infectious disease of increasing incidence and a major public health problem, with a high mortality rate. In recent years, this mortality rate has tended to decrease, which has increased the number of septic patients who survive. These survivors face a series of sequelae typical of critical illnesses that lead to a lower quality of life in the immediate future. In addition, there is increasing awareness that there are not only short-term sequelae but also long-term consequences that increase morbidity and mortality. The identification of clinical factors and biomarkers that allow the implementation of predictive models is key to improving risk stratification and the development of personalized strategies aimed at those who survive sepsis with the intention of improving clinical outcomes in this vulnerable population.

**OBJECTIVE:** To evaluate short-term (30 days) and long-term (2 and 5 years) mortality in patients with sepsis and its associated factors. MATERIAL AND METHODS: Prospective observational study in which all patients with sepsis from the Emergency Department of the Reina Sofía University General Hospital in Murcia were consecutively included, according to the criteria of the 2012 campaign to survive sepsis, over a period of 6 months. All of them underwent an analysis with inflammatory markers, simultaneously with the assessment of clinical data on comorbidity, severity and mortality and a computerized follow-up five years after admission. For the analysis of the data, the statistical package IBM SPSS Statistics ® version 22.0 for Windows® was used, and for the creation of the decision tree, the programming language Python was used through Google Colab.

**RESULTS:** 290 patients with a high prevalence of comorbidity (87.2%) and predisposing factors (66.9%) were included. One hundred ninety-seven had a SOFA organ dysfunction score ≥ 2. Ten percent died within 30 days of admission and 55% within the first 5 years. Forty-six point nine percent of survivors suffered recurrent infections within the next two years and 51.8% were readmitted. Sepsis was significantly and independently associated with both acute and late mortality at two years (HR 7.14 [95% CI 1.70-29.98], p= 0.007; HR 2.24 [95% CI 1.45-3.48], p< 0.001, respectively) even after adjusting for comorbidities. However, it was not independently associated with five-year mortality. Dementia and having a neoplasm or peptic ulcer were the clinical parameters associated with higher acute mortality (OR 2.50 [95% CI 1.16-5.33], p= 0.018; OR 2.88 [95% CI 1.25-6.63], p= 0.013, OR 2.95 [95% CI 1.18-7.36], p= 0.020, respectively) together with evolutionary factors such

as the development of shock or respiratory dysfunction during the event. In patients who survive sepsis, dementia and a history of chronic heart failure are associated with higher 2-year mortality (OR 3.26 [95% CI 1.58-6.75], p= 0.001, OR 2.41 [95% CI 1.15-5.23], p= 0.019, respectively), as is the use of corticosteroids during the event (OR 2.94 [95% CI 1.50-5.81], p= 0.002), a treatment that was also associated with higher acute mortality (OR 3.23 [95% CI 1.36-7.67], p= 0.008). Regarding the biomarkers analyzed, proBNP is the only biomarker with the capacity to discriminate between early and late mortality in patients with sepsis, with an accuracy that increases when combined with other factors related to higher mortality, such as dementia or corticosteroid use, among others (AUC 0.827 vs 0.672 in the short term and AUC 0.775 vs 0.683 at two years). The AI-based Decision Tree implemented provided an overall accuracy of 0.71, with better performance in identifying mortality cases. Sepsis itself was not associated with an increased risk of reinfections or readmissions during the two years following the event, with comorbidities reaching statistical significance (OR 4.21, p 0.037 for readmissions and OR 36.4, $p < 0.001$ for reinfections), especially diabetes mellitus (OR 4.7, p 0.013 for readmissions and OR 5.61, p 0.031 for reinfections).

**CONCLUSIONS:** Patients with sepsis are at high risk of short- and long-term mortality, regardless of comorbidities, and have a high rate of readmissions and reinfections. The use of corticosteroids during admission is associated with increased mortality, while proBNP is a useful predictive marker, especially in combination with other risk factors. Although prospective studies are required to confirm these findings, the implemented decision tree model predicts two-year mortality, allowing the identification of high-risk patients who could benefit from early follow-up.

**KEYWORDS:** Sepsis, acute mortality, late mortality, biomarkers, predictive model.

«El conocimiento no es una vasija que se llena, sino un fuego que se enciende».

Plutarco

# AGRADECIMIENTOS

## AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi director de tesis, el Dr. Enrique Bernal Morell, por haberme abierto las puertas a las enfermedades infecciosas y por enseñarme lo enriquecedor que es combinar clínica con docencia e investigación, por estar disponible en cualquier momento y por contar conmigo siempre esté donde esté. Gracias por la paciencia y apoyo constante durante este proyecto. Su experiencia y orientación han sido fundamentales para el desarrollo de esta investigación.

Agradezco también a los miembros del equipo de Enfermedades infecciosas del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia (inlcuido el Dr. Alfredo Cano) y en especial a Toñi Alcaraz, por su colaboración y disposición para ayudar en cada etapa de este y cualquier estudio. De igual manera agradezco a los miembros del equipo de Enfermedades infecciosas del Hospital Morales Meseguer (Joaquín Bravo, Antonio Sánchez e Isabel Carpena) por el apoyo incondicional, el trabajo en equipo y darme facilidades para poder terminar este proyecto. En especial, a "Pepito Grillo", por su apoyo constante y saber encontrar siempre las palabras adecuadas en el momento adecuado.

Deseo extender mi gratitud a mis amigos, los de siempre y los que he ido encontrando en el camino. Su compañía ha hecho que este viaje sea más llevadero y enriquecedor.

A mi familia, gracias por ser mi pilar fundamental, por su amor incondicional y ánimo constante durante todos estos años de estudio. A mis padres, Magdalena y Paco, por enseñarme la importancia del esfuerzo y la perseverancia, por entender mis inquietudes y darme siempre el apoyo sin condiciones para conciliar y conseguir mis metas.

Agradezco a todas las personas que, de alguna manera, contribuyeron a que este trabajo se llevara a cabo (compañeros adjuntos y residentes, que participaron en la recogida de datos. A todo el personal que ha colaborado en el estudio: auxiliares, técnicos de laboratorio, enfermeros y compañeros médicos). Y, sobre todo, a los pacientes que participaron en el estudio, por su confianza y por ser el verdadero motor de la investigación en medicina.

Finalmente, a Pedro, mi marido, y a mis niñas, Vega y Lía, por ser mi soporte en todo momento, por sacrificar tiempo para los proyectos en los que me embarco, por estar siempre ahí y ser el motor que guía mis pasos.

A todos ustedes, mi más profundo agradecimiento.

Mónica Martínez Martínez

# ABREVIATURAS

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS:

a.C.: antes de Cristo

d.C.: después de Critsto

Fig.: Figura

SSC: Campaña sobreviviendo a la sepsis

E.E.U.U.: Estados Unidos de América

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

ºC: Grados centígrados

PaC02: Presión parcial de CO2 en sangre

mmHg: milímetros de mercurio

MODS: Síndrome de disfunción orgánica múltiple

SCCM: Society of Clitical Care Medicine

ESICM: European Society of Intensive Care Medicine

ACCP: American College of Chest Physicians

ATS: American Thoracic Society

SIS: Surgical Infection Society

SOFA: sepsis-related organ failure assessment

p. ej.: por ejemplo

Tª: temperatura

Lpm: latidos por minuto

DE: Desviación estándar

Rpm: respiraciones por minuto

PCR: Proteína C reactiva

PCT: Procalcitonina

TAS: tensión arterial sistólica

TAD: tensión arterial diastólica

SvcO2: Saturación venosa de oxígeno

VM: Ventilación mecánica

PA: Presión arterial

PAM: presión arterial media

Dop: dopamina

Epi: adrenalina

Nor: noradrenalina

FC: Frecuencia cardíaca

FR: Frecuencia respiratoria

TAM: Tensión arterial media

IL: interleucina

CARS: Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora

DAMP: patrón molecular asociado al daño

NK: Células Natural Killer

RPR: receptores de reconocimiento de patógenos

TLR: receptores de reconocimiento de patógenos receptores tipo Toll

PAMPS: patrones moleculares asociados a patógenos.

ON: Óxido nítrico

NET: trampas extracelulares de neutrófilos

CID: Coagulación intravascular diseminada

CPA: células presentadoras de antígenos

MDSC: células supresoras derivadas de mieloides

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos

PCT: procalcitonina

PCR: proteína C reactiva

Il-6: interleucina-6

Strem-1: receptor soluble desencadenante expresado en células mieloides 1

LBP: proteína de unión a lipopolisacáridos

Nt-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide

MR-proADM: Mid-Regional-Proadrenomedulina

suPAR: Receptor de plasminógeno tipo uroquinasa soluble

IL: Interleucina

TNF: factor de necrosis tumoral

MIF: Factor inhibidor de macrófagos

HMGB1: proteína B1 del grupo de alta movilidad

TP: tiempo de protrombina

INR: Índice internacional normalizado

TTP: tiempo de tromboplastina parcial

TT: Tiempo de trombina

PF: Factor plaquetario

TREM-1: activador del receptor expresado en células mieloides-1

CD: Grupo de diferenciación

C5Ar: Receptor para el complemento 5 activado

ADM: proadrenomedulina

VSG: Velocidad de eritrosedimentación globular.

MIF: factor inhibidor de lamigración de los macrófagos.

DE: Desviación estándar

RI: Rango intercuartílico

C. Isquémica: Cardiopatía isquémica

I. Cardiaca: Insuficiencia cardíaca

Enf.: enfermedad

Insuf.: insuficiencia

Mod.: moderada

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

I.Charlson: índice de charlson

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

PAFI: Cociente entre la presión parcial de oxígeno en sangre y la fracción inspirada de oxígeno.

SNC: Sistema Nervioso Central

PAM: Presión arterial media

# ÍNDICE

# ÍNDICE


- **INTRODUCCIÓN …… 27**

**1. Definición y consensos a lo largo de la historia** 28

- Sepsis 1 31
- Sepsis 2 34
- Sepsis 3 36

**2. Fisiopatología** 39

**3. Epidemiología** 48

**4. Consecuencias a largo plazo** 53

**5. Biomarcadores y escalas predictivas de mortalidad** 58

- **JUSTIFICACIÓN ..…… 62**
- **HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN ……..... 65**

**1. Hipótesis de trabajo** 66

**2. Objetivos** 66

a) Objetivo principal

b) Objetivos secundarios

- **MATERIAL Y MÉTODOS …….. 68**

**1. Diseño** 69

**2. Sujetos** 69

**3. Criterios de inclusión y exclusión** 69

**4. Tamaño de la muestra y procedimiento** 69

**5. Variables del estudio** 70

a) Variable principal

b) Variables secundarias

**6. Recogida de variables** 72

**7. Análisis de los datos** 72

**8. Limitaciones del estudio** 74

**9. Aspectos éticos y legales** 75

- **RESULTADOS …… 77**

**1. Análisis descriptivo** 78

**2. Estudio de supervivencia** 84

**3. Contraste de hipótesis** 89

.3.1. Evaluación de la asociación entre variables y la mortalidad aguda en pacientes sépticos 90

.3.2. Evaluación de la asociación entre variables y la mortalidad a los dos años de seguimiento en pacientes sépticos 93

.3.3. Evaluación de la asociación entre variables y la mortalidad a los cinco años de seguimiento en pacientes sépticos 98

.3.4. Evaluación de la capacidad predictiva de mortalidad 102

**4. Análisis Estadístico del Modelo de Árbol de Decisión para Mortalidad en Pacientes Sépticos a los 2 años** 104

**5. Evaluación de los factores asociados a los reingresos y reinfecciones** 107

- **DISCUSIÓN …… 110**
- **CONCLUSIONES…… 124**
- **BIBLIOGRAFÍA …… 127**
- **APÉNDICES…… 147**

# INTRODUCCIÓN

## INTRODUCCIÓN

### 1. Definición y consensos a lo largo de la historia

A pesar de que las primeras descripciones de sepsis se remontan a la antigüedad, esta entidad clínica sigue siendo una amenaza contemporánea y un importante problema de salud pública actual por su alta mortalidad a corto plazo, su incidencia creciente, su elevado coste hospitalario y las múltiples secuelas a largo plazo que implica.

La palabra ‘’ sepsis ‘’ deriva del griego *“shjiz”* que se refiere a la “descomposición de materia animal, vegetal u orgánica en presencia de bacterias” [1].

Se trata de una de las enfermedades descritas más antiguas. El término fue utilizado por primera vez en un contexto médico en la Ilíada de Homero y en el Corpus Hippocraticum [1,2] del gran médico y filósofo Hipócrates alrededor del año 400 a. C. para describir el proceso natural a través del cual la carne se descompone y los pantanos liberan gases en descomposición, pero también a través del cual las heridas infectadas se vuelven purulentas [2].

Galeno (129-199 d.C.), destacado médico y filósofo romano de origen griego, también fue una figura histórica muy venerada en el estudio de las teorías de la sepsis. Entre otras cosas, teorizó que la formación de pus (“pus loable”) es crítica para la curación de los tejidos lesionados [1].

Las teorías iniciales sobre las enfermedades infecciosas promovidas por ambos, Hipócrates y Galeno, que entendían la sepsis como una condición que causa la putrefacción del cuerpo sin asociación microbiana, permanecieron en gran medida sin respuesta hasta el siglo XIX [3].

En este momento se inició una era de crecimiento exponencial en el conocimiento del origen y transmisión de las enfermedades infecciosas en manos de científicos como Lister, Semmelweiss, Koch y Pasteur [3]. Estos avanzaron rápidamente no sólo en la caracterización de la enfermedad y el origen bacteriano de la misma, sino en la adopción de medidas preventivas de higiene y saneamiento, dando como resultado un cambio de paradigma en la forma en que se entendía la sepsis. Ignaz Semmelweis fue quien aportó el concepto clásico de sepsis durante su estudio sobre la fiebre puerperal. Fue el primero en demostrar experimentalmente que la fiebre puerperal, una sepsis que estaba causando el fallecimiento de las mujeres después del parto, era una enfermedad contagiosa prevenible.

Además, describió que la materia animal descompuesta que entra en la sangre era la causa real de la fiebre. Sin embargo, la comunidad científica del momento no dio mucho crédito a sus descubrimientos [4].

En 1837, Pierre Piorry (1794-1879) acuñó el término **septicemia** combinando las palabras griegas sepsis (putrefacción) y aima (sangre). La septicemia se definió como una alteración sanguínea por cuestiones pútridas o sépticas sin un claro origen de esta. Dicho origen se clarificó tras el descubrimiento por Louis Pasteur de que las bacterias eran los fermentos de la putrefacción, añadiéndose a la definición en 1882: "Septicemia se considera el nombre común para designar a un conjunto de enfermedades causadas por agentes tóxicos que se encuentran en la sangre" [4].

Sin embargo, a finales del siglo XIX, el término septicemia se volvió vago y se usó para designar a trastornos febriles que acompañaban a heridas más o menos inflamadas (pero no necesariamente pútridas), englobando un subconjunto de enfermedades cuya puerta de entrada de los microorganismos era el hueso o el tejido subcutáneo y eran derivadas de la putrefacción o fermentación, como la piemia, la fiebre puerperal, la erisipela o la gangrena.

Así pues, el término septicemia, a lo largo de los años, se ha utilizado clínicamente y en la literatura médica de varias maneras, lo que ha aumentado la confusión y las dificultades en la interpretación de los datos de los diferentes estudios realizados sobre esta patología al no existir un consenso global. De hecho, la dificultad a la hora de establecer una definición y unos criterios de reconocimiento precisos, ha sido uno de los principales problemas de esta patología, ya que no se trata de una enfermedad única, sino de un término general para un conjunto de síntomas que acompañan a la infección.

Sobre la base de estos trabajos previos, los científicos del siglo XX y XXI han comenzado a desentrañar los misterios moleculares de la sepsis. Esto ha permitido una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y el establecimiento de nuevas definiciones.

En 1914, Hugo Schottmüller definió por primera vez la sepsis de manera científica como "Un estado causado por la invasión microbiana de una fuente infecciosa local en el torrente sanguíneo, lo que conduce a signos de enfermedad sistémica en órganos remotos" [5].

En 1991, 2001 y 2016, especialistas en el campo de la sepsis se reunieron para redefinir el término, publicando unos consensos internacionales conocidos como Sepsis-1, Sepsis-2 y

Sepsis-3, respectivamente. Fueron dos los objetivos principales de estas reuniones. Por un lado, intentar que las definiciones generales propuestas mejorasen la detección temprana de la enfermedad con el fin llevar a cabo una intervención terapéutica precoz. Por otro lado, intentar una estandarización y simplificación de esta terminología con el fin de mejorar la calidad y aunar los criterios de clasificación de las investigaciones futuras [6-9]. Al estandarizar términos, la capacidad de comparar protocolos y evaluar intervenciones terapéuticas mejora significativamente.

Además de estos consensos internacionales cuyo objetivo principal es establecer una definición clara y unos criterios de diagnóstico validados, a lo largo de los años se han publicado consensos cuyo objetivo ha sido establecer unas recomendaciones de tratamiento para pacientes con sepsis y shock séptico, con la intención de disminuir la mortalidad. Estas recomendaciones están destinadas a ser las mejores prácticas y no están creadas para representar el estándar de atención, a pesar de lo cual su uso en la práctica clínica diaria ha mejorado la atención de los pacientes y los resultados clínicos.

En estos consensos los grupos de trabajo se han basado en definiciones establecidas en las publicaciones de sepsis 1-2 y sepsis 3 y, en otros, se han hecho algunas puntualizaciones. Las conclusiones de estas reuniones se han ido publicando a lo largo de los años en varias guías clínicas (**Figura 1**), siendo la última la "Campaña Sobreviviendo a la sepsis (SSC): Recomendaciones internacionales para el manejo de la sepsis y el shock séptico", publicada en 2021 [10,11].

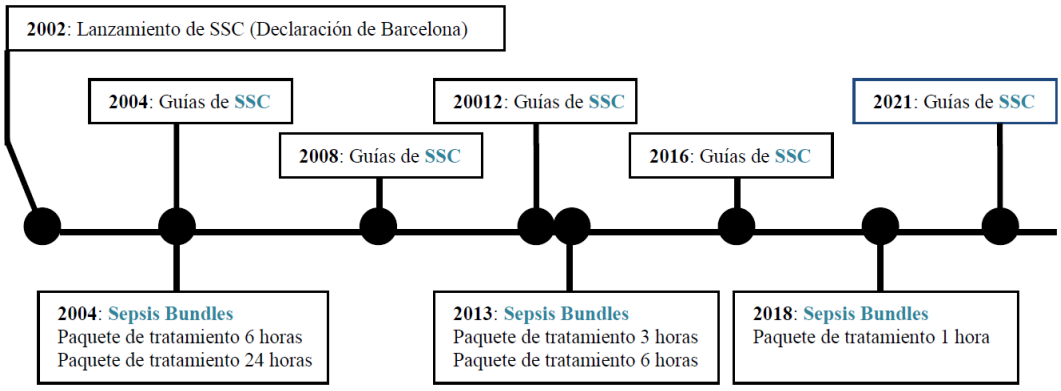



**Figura 1.** Publicaciones de las recomendaciones de tratamiento para la sepsis en el siglo XXI (adaptación de 12)

## 1. Sepsis-1

En agosto de 1991, en Chicago (E.E.U.U.), se celebró la Conferencia de la American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine con el objetivo de proporcionar un marco conceptual y práctico para definir la respuesta sistémica inflamatoria a la infección [6].

El concepto de **síndrome de respuesta inflamatoria sistémica** (SIRS) surge como una respuesta clínica similar o idéntica a la desencadenada por infecciones, pero independientemente de su causa (Fig. 2). Se puede observar después de infecciones, pancreatitis, isquemia, traumatismos múltiples, lesiones tisulares, shock hemorrágico, lesiones de órganos inmunomediados y tras la administración exógena de tales mediadores putativos del proceso inflamatorio como factor de necrosis tumoral u otras citoquinas.

Los parámetros fisiológicos por los cuales se puede clasificar a un paciente con SIRS representan una alteración aguda desde el inicio en ausencia de otras causas conocidas de tales anormalidades como quimioterapia, neutropenia inducida o leucopenia. Estos parámetros son los siguientes:

- Temperatura corporal > 38 °C o < 36 °C.
- Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto.
- Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto ó PaC02 de menos de 32 mm Hg.
- Alteración en el recuento de glóbulos blancos: > 12,000 / cu mm, < 4,000 / cu mm o la presencia de > 10% de neutrófilos inmaduros (“bandas”).

Se considera que un paciente presenta SIRS si se dan dos o más de las anteriores manifestaciones clínicas.

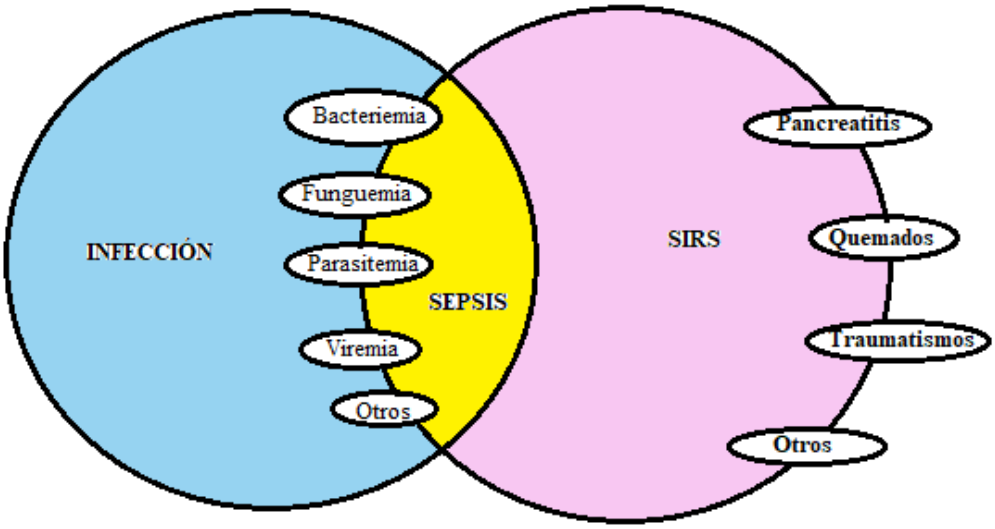



**Figura 2.** Interrelación entre el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis e infección.

En este primer consenso internacional se define **sepsis** como la respuesta inflamatoria sistémica derivada de una infección. Las manifestaciones clínicas son las mismas que las definidas previamente para SIRS pero derivadas siempre de un proceso infeccioso. Además, se concluye que la sepsis y sus secuelas representan **un continuo** de gravedad clínica y fisiopatológica (Fig. 3), que abarca tanto componentes infecciosos como inflamatorios. Este continuo se iniciaría con la infección y potencialmente conduciría a sepsis con disfunción orgánica y shock séptico. Así, plantean las siguientes definiciones:

- **Sepsis severa:** sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión inducida por sepsis.
    - Las anormalidades de hipoperfusión incluyen acidosis láctica, oliguria y alteración aguda del estado mental.
    - Se entiende por hipotensión inducida por sepsis a la presencia de una presión arterial sistólica de menos de 90 mm Hg o su reducción en 40 mm Hg o más desde el inicio en ausencia de otras causas de hipotensión (p. ej., Shock cardiogénico).

**Shock séptico:** hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la adecuada reanimación con líquidos, sumado a la presencia de anomalías de hipoperfusión o disfunción orgánica. Es posible que los pacientes que reciben agentes inotrópicos o vasopresores ya no sean hipotensos en el momento en que

manifiestan anormalidades de hipoperfusión o disfunción orgánica, pero aún se consideraría que tienen shock séptico.

- **Síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS):** presencia de función orgánica alterada en un paciente agudo, de modo que la homeostasis no puede mantenerse sin intervención.

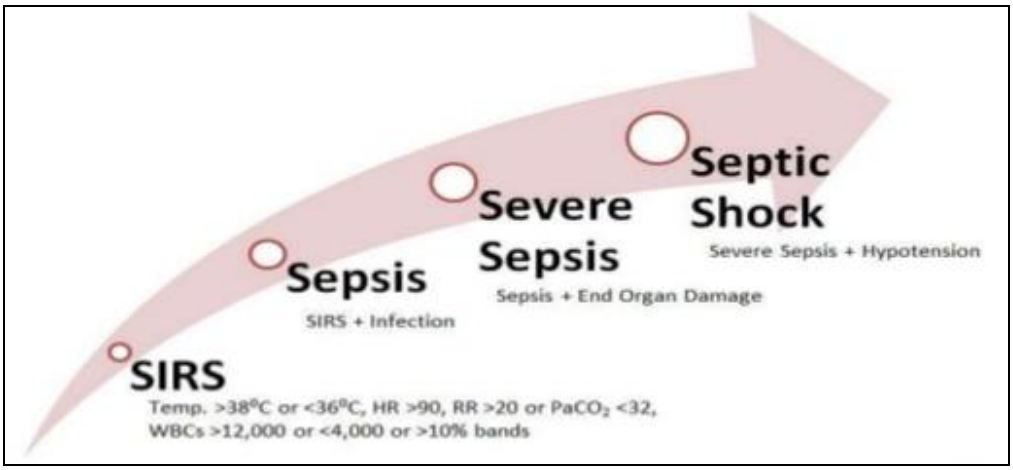



**Figura 3.** Continuo de gravedad en la sepsis.

En este consenso se considera que estas etapas críticas del proceso séptico podrían tener implicaciones de pronóstico independientes. Por ello, se sugiere por primera vez, la posible utilidad de métodos de puntuación de gravedad en pacientes sépticos como una herramienta complementaria para evaluar mortalidad.

No obstante, a pesar de este amplio planteamiento del marco conceptual y práctico para la definición de sepsis, persistió una importante brecha en la comprensión del médico y en los criterios y definiciones de sepsis utilizados en los distintos estudios. Este hecho respaldó la necesidad de una revisión. Pero no fue hasta diez años después cuando se elaboró un manuscrito actualizado conocido como sepsis-2.

## 2. Sepsis-2

En diciembre de 2001 se celebró en Washington la Conferencia Internacional de Definiciones de Sepsis, que incluyó a 29 participantes de Europa y América del Norte. Patrocinada por la 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) se elaboró un manuscrito en el que se intentaron actualizar las definiciones aportadas en el consenso de sepsis de 1991 [7].

Sin embargo, tras llevar a cabo la revisión, concluyeron que no existía evidencia para respaldar ningún cambio en dichas definiciones. No obstante, aunque se matizó que el SRIS seguía siendo un concepto útil, los criterios propuestos para caracterizarlo se consideraron demasiado sensibles e inespecíficos. Por todo ello, la actualización de este consenso consistió exclusivamente en expandir la lista de signos y síntomas de sepsis como método para identificarla clínicamente a pie de cama (**Tabla 1**).

Al igual que en el anterior consenso, se insiste en la necesidad de refinar y probar estas definiciones a través de una mejor comprensión de las características inmunológicas y bioquímicas de la sepsis. Además, se presume que las mejoras en el tratamiento de los pacientes críticos con infecciones graves seguirán el desarrollo de un sistema de estadificación que podrá caracterizar mejor el síndrome en función de factores predisponentes y condiciones premórbidas, la naturaleza de la infección subyacente, las características de la respuesta del huésped y el alcance de la disfunción orgánica resultante.

Es importante enfatizar que ninguno de los hallazgos de la Tabla 1 es específico para la sepsis. Por ello, es importante que, para establecer el diagnóstico de sepsis, solo se incluyan los hallazgos que no pueden explicarse fácilmente por otras causas.

A pesar del esfuerzo por mejorar y aunar definiciones para una mejor comprensión, detección y estudio de esta patología, no se consiguió optimizar el trabajo publicado en 1991. Por ello, durante casi dos décadas, persistió la gran brecha que siempre ha existido entorno al conocimiento y descripción de la sepsis, hasta que en 2016 se publicó el último consenso internacional vigente hasta la fecha y conocido como sepsis-3.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de sepsis. Sepsis-2.

| **INFECCIÓN DOCUMENTADA O SOSPECHADA MÁS UNO O MÁS DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS** |
|---|
| **Parámetros generales** |
| o Fiebre (Tª>38,3ºC) o hipotermia (Tª<36ºC) |
| o Frecuencia cardíaca >90 lpm o >2 DE del valor normal para la edad |
| o Frecuencia respiratoria >30 rpm |
| o Alteración del estado mental |
| o Edema significativo o balance positivo de fluidos (>20 mL/kg durante más de 24 horas) |
| o Hiperglucemia (>120 mg/dL o 6,7 mmol/L en ausencia de diabetes) |
| **Parámetros de inflamación** |
| o Leucocitosis (>12,000/mm3) o leucopenia (<4,000/mm3) |
| o Recuento normal de leucocitos con un porcentaje de bandas o cayados >10% |
| o PCT y/o PCR >2 DE del valor normal |
| **Parámetros hemodinámicos** |
| o Hipotensión arterial (TAS <90mmHg. TAD <70mmHg o descenso de la TAS ≥40mmHg en adultos o <2 DE por debajo de lo normal para la edad) |
| o SvcO2 >70% |
| o Índice cardíaco >3,5 l/min/m2 de superficie de área corporal |
| **Variables de disfunción orgánica** |
| o Hipoxemia arterial (PaO2/FiO2) <300 |
| o Oliguria aguda (diuresis <0,5 mL/kg/h durante al menos 2 horas a pesar de un aporte adecuado de líquidos) |
| o Aumento de la concentración sérica de creatinina >0,5 mg/dL |
| o Trastornos de la coagulación: INR >1,5 o TTPA >60 segundos |
| o Íleo paralítico (ausencia de ruidos intestinales) |
| o Trombopenia (<100,000 plaquetas/mm3) |
| o Hiperbilirrubinemia (>4mg/dL o 68 µmol/L) |
| **Parámetros de perfusión tisular** |
| o Lactato >1mmol/L |
| o Retraso en el relleno capilar o moteado |

Tª: tempertatura; lpm: latidos por minuto; DE: desviaciones estándar; rpm: respiraciones por minuto; ml: mililitros; Kg: kilogramo; mg: miligramos; dl: decilitro; mmol: milimoles; L: litro; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; mmHg: milímetros de mercurio; SvcO2: saturación venosa central de oxígeno; min: minuto; PaO2: presión parcial de oxígeno; FiO2:fracción inspirada de oxígeno; h: hora; INR: índice internacional normalizado; TTPA: tiempo parcial de tromboplastina activada; µmol: micromoles;

## 3. Sepsis-3

Ante la necesidad de reexaminar las definiciones establecidas, la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos convocaron un grupo de trabajo de 19 especialistas en cuidados críticos, enfermedades infecciosas, quirúrgicas y pulmonares en enero de 2014. Las definiciones existentes se revisaron a la luz de una mejor apreciación de la pato-biología de la sepsis y la disponibilidad de grandes bases de datos electrónicas de registros de salud y cohortes de pacientes. En 2016 se publicó este nuevo consenso internacional como sepsis-3 [8].

En él se define sepsis como "una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta del huésped desregulada a una infección". En este consenso, los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) son considerados poco útiles por no describir necesariamente la pato-biología de la sepsis, desaparece la definición de sepsis grave y se establecen unos criterios basados en la escala de riesgo de disfunción orgánica SOFA *(Sepsis-related Organ Failure Assessment)* (**Tabla 2**) como medio para caracterizar clínicamente a un paciente séptico. Sin embargo, los componentes del SOFA requieren pruebas de laboratorio y, por lo tanto, pueden no capturar rápidamente la disfunción orgánica. Por ello, surge la puntuación quick SOFA (**Figura 4**) como indicador de sepsis a pie de cama. Al recoger criterios clínicos es capaz de identificar rápidamente a los pacientes con sospecha de infección que tienen mayor riesgo de mala evolución.

**Figura 4.** Puntuación quick SOFA

**Tabla 2**. Escala de evaluación de la disfunción orgánica SOFA *(Sepsis-related Organ Failure Assessment)*

| SOFA score | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Respiración:** PaO2/FiO2 | >400 | ≤400 | ≤300 | ≤200 VM | ≤100 VM |
| **Sistema nervioso:** escala de coma de Glasgow | 15 | 13-14 | 10-12 | 6-9 | < 6 |
| **Sistema cardiovascular:** PA o dosis de catecolaminas | No hipotensión | PAM < 70 mmHg | * Dop ≤ 5 o Dob a cualquier dosis | Dop 5-15 o A o Nor ≤ 0,1 | *Dop > 15 o A o Nor > 0,1 |
| **Hígado:** espiratóri (mg/dl) | < 1,2 | 1,2 – 1,9 | 2,0 – 5,9 | 6,0 – 11,9 | >12 |
| **Coagulación:** plaquetas x $10^3$ | >150 | <150 | <100 | <50 | <20 |
| **Sistema renal** (creatinina o aclaramiento) | < 1,2 | 1,2 – 1,9 | 2,0 3,4 | 3,5 – 4,9 (o <500 ml/d) | >5,0 o <200 ml/d |

PaO2/FiO2: relación entre la presión parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; PAM: presión arterial media; Dop: Dopamina; Dob: Dobutamina; A: adrenalina; Nor: Noradrenalina. * La dosis de medicación vasopresora está en mcg/kg/min

Este grupo de trabajo consideró relevante hacer hincapié en la generalización y el uso de identificadores fácilmente medibles que pudieran capturar mejor la conceptualización actual de los mecanismos subyacentes a la sepsis. Por ello, la nueva definición de sepsis refleja una visión actualizada de la patología biológica y se establecen unos criterios clínicos fácilmente medibles que capturan la esencia de la sepsis pero que pueden traducirse y registrarse objetivamente. Aunque estos criterios no pueden abarcar todo, son fáciles de usar y ofrecen una coherencia en la terminología para los profesionales clínicos e investigadores.

No obstante, también reconoció, desde el inicio, la imposibilidad de lograr un consenso total en todos los puntos e insistió en que aún existen desafíos inherentes en la definición de sepsis y shock séptico. Por ello, se recomienda encarecidamente la validación prospectiva en múltiples entornos de atención de la salud.

Después de este recorrido por la historia, queda claro que la sepsis es un término amplio aplicado a un proceso incompleto cuya definición y criterios de diagnóstico han variado a lo

largo de los años (**Tabla 3**) [7]. Hasta el momento, no hay criterios clínicos simples o inequívocos o características biológicas, de imágenes o de laboratorio que identifiquen de manera única a un paciente séptico. Además, los consensos aluden a población adulta y se necesita desarrollar definiciones actualizadas similares para poblaciones pediátricas. Asimismo, también sería oportuno el uso de criterios clínicos que tengan en cuenta su variación dependiente de la edad en los rangos fisiológicos normales y en las respuestas fisiopatológicas.

Por tanto, aún sigue siendo un trabajo en progreso el buscar definiciones actualizadas y criterios clínicos que faciliten el reconocimiento temprano y el manejo más preciso de los pacientes con sepsis o en riesgo de desarrollarla.

**Tabla 3.** Cambios en los criterios de diagnóstico de sepsis y su continuo a través de consensos internacionales.

| | SRIS | Sepsis | Sepsis Grave | Shock Séptico |
|---|---|---|---|---|
| **1991 Sepsis-1** | ○ Tª > 38 °C o < 36 °C<br>○ FC > 90 lpm<br>○ FR > 20 rpm ó PaC02 < 32 mm Hg<br>○ Leucocitos > 12,000/cu mm, < 4,000/cu mm o > 10% de neutrófilos inmaduros | Infección + ≥ 2 SIRS | Sepsis + disfunción orgánica | Sepsis + hipotensión inducida por sepsis a pesar de la adecuada reposición con fluidos (TAS < 90mmHg o disminución ≥ 40 mmHg desde la basal) |
| **2001 Sepsis-2** | Ver Tabla 1 | Infección + ≥1 SIRS | Sin cambios | Sin cambios |
| **2012 SCC** | Sin cambios | Sin cambios | Sepsis + disfunción orgánica. Lactato > 4mmol/L | La TAM aumentó a < 70 mm Hg y se definió el bolo de fluidos en 30 mL/kg |
| **2016 Sepsis-3** | Eliminado | Infección + ≥ 2 criterios de SOFA<br>Surge el qSOFA | Eliminado | TAS < 90 mm Hg y lactato > 2 mmol/L tras la adecuada reposición de fluidos |
| **2016 SCC** | Eliminado | Infección + disfunción orgánica con riesgo vital (no criterios clínicos definidos) | Eliminado | Subconjunto de sepsis con disfunción circulatoria y celular/metabólica asociada con un mayor riesgo de mortalidad. Sin criterios clínicos definidos |
| **2021 SCC** | Eliminado aunque vuelven a mencionarlo como herramienta de detección de pacientes sépticos más sensible que el qSOFA. | Eliminado el qSOFA como única herramienta de detección | Eliminado | Priorizan el uso de sueros balanceados frente al suero salino habitual e indican vasopresores de inmediato, si es necesario por vía periférica |

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; Tª: Temperatura; ºC: Grados centígrados; FC: Frecuencia cardíaca; L.p.m.: Latidos por minuto; FR: Frecuencia respiratoria; R.p.m.: respiraciones por minuto; paCO2: presión parcial de Oxógeno; mmHg: Milímetros de mercurio; SCC: Campaña sobreviviendo a la sepsis. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score; qSOFA: quick SOFA. Tabla adaptada de (7).

## 2. Fisiopatología de la sepsis

A lo largo de la historia y con el paso de los años se han ido describiendo distintas hipótesis y teorías acerca del origen de la sepsis. Inicialmente, en la antigua Grecia se entendía la sepsis como una condición que causa la putrefacción del cuerpo, pero sin asociación microbiana [1]. En el siglo XIX afloraron teorías que consideraban que las manifestaciones clínicas y consecuencias derivadas de este proceso infeccioso se debían principalmente al efecto directo de microorganismos causales [4]. Sin embargo, alrededor de los años 70 surge la idea de que es la propia respuesta defensiva del huésped, errática y descontrolada, la responsable de estos efectos [13].

En los últimos 40 años, se ha desarrollado una creciente investigación en biología celular y molecular básica que está ayudando a comprender los mecanismos exactos que se encuentran detrás del por qué el organismo reacciona en ocasiones con una inflamación abrumadora a las infecciones [14].

Es bien conocido que, en las infecciones locales, una respuesta inflamatoria normal del huésped controla el foco. Sin embargo, en algunos pacientes se desencadena una respuesta inflamatoria exagerada y desregulada a la infección, responsable de lo que hoy conocemos como sepsis [14].

Hasta hace pocos años, las consecuencias propias de este descontrol de respuesta se atribuían al desarrollo de una "tormenta citocínica" consistente en la liberación masiva de multitud de factores y **marcadores proinflamatorios** como el factor de necrosis tumoral o la interleucina (IL) -1 [15], entre otras. Poco a poco, la lista se ha ido ampliando para incluir otras citocinas, productos de desgranulación de neutrófilos, a las plaquetas y los factores de coagulación formados en su superficie, los fragmentos del complemento, el factor activador de las plaquetas, los derivados del ácido araquidónico o las quimiocinas [16].

Además, cada día hay más evidencia de que en el organismo se genera, al mismo tiempo que se produce la activación temprana y exagerada de estas vías inmunes pro-inflamatorias (SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), una respuesta inmune **antiinflamatoria (CARS: Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora)** [17], en respuesta a la reacción inflamatoria original, cuyos agentes identificados hasta ahora incluyen: interleucinas-4, -10, -11 y -13, factor de crecimiento transformante beta, factores estimulantes de colonias, receptores solubles del factor de necrosis tumoral y antagonistas de

los receptores de IL-1, entre otros. Debido a que la mayoría de estos mediadores se han descubierto recientemente, sabemos muy poco sobre sus acciones y menos aún sobre sus efectos sobre la cascada pro-inflamatoria. Sin embargo, ya se ha demostrado que algunos de ellos, especialmente algunas de las interleucinas, tienen un efecto negativo sobre la función de los monocitos, incluida la actividad de presentación de antígenos. También se han relacionado con la inhibición de la actividad de los linfocitos T y B, incluida la proliferación de linfocitos T específicos de antígeno [18-19]. El resultado de estas acciones es la inmunosupresión, que a veces puede ser profunda.

La magnitud de ambas respuestas depende de múltiples factores como la virulencia de los patógenos, la localización de la infección, de la genética, comorbilidades y del estado nutricional del huésped [20-22]. De hecho, se han publicado en los últimos años estudios que relacionan ciertas mutaciones o variantes alélicas con una mayor suceptibilidad a presentar sepsis, aunque los resultados son contradictorios: variantes alélicas del gen que codifica el TNF-alfa, polimorfismos en el gen que codifica la IL-1 beta o en el promotor del gen que codifica para la IL-6 [18].

Los mediadores liberados en ambas vías inmunológicas interactúan inicialmente en el microambiente. Si se equilibran se restablece la homeostasis a nivel local y se consigue contener la infección. De lo contrario, si no se puede establecer el equilibrio a nivel local y no se restablece la homeostasis, se producirá una reacción pro-inflamatoria o anti-inflamatoria masiva con consecuencias clínicas desfavorables como compromiso cardiovascular (que suele manifestarse como shock), aumento de la apoptosis (muerte celular programada), disfunción orgánica (única o múltiple) o supresión del sistema inmunológico (anergia y / o mayor susceptibilidad a la infección) según predomine una u otra (**Figura 5**) [23].

El por qué en los pacientes sépticos se produce ese descontrol y desequilibrio de estas respuestas no está descrito y sigue siendo un gran enigma en la actualidad. Sin embargo, sí hay evidencia de que muchas moléculas implicadas en la estimulación de estas respuestas se encuentran elevadas en los pacientes con sepsis y podrían ayudar en la predicción pronóstica de esta patología. Por ejemplo, la proteína HMGB1 [24] se encuentra en concentraciones plasmáticas elevadas hasta una semana después del alta hospitalaria [18] en los pacientes sépticos. Puede ser liberada por células necróticas o de manera activa por monocitos y macrófagos activados, parece activar a los neutrófilos en los pacientes sépticos y, además, promueve aún más la producción de citocinas pro-inflamatorias. Otros factores endógenos

que podrían contribuir al estado inflamatorio exacerbado son los DAMP mitocondriales, moléculas que, al ser reconocidas por los neutrófilos, provocan su activación, migración y degranulación tanto in vivo como in vitro.

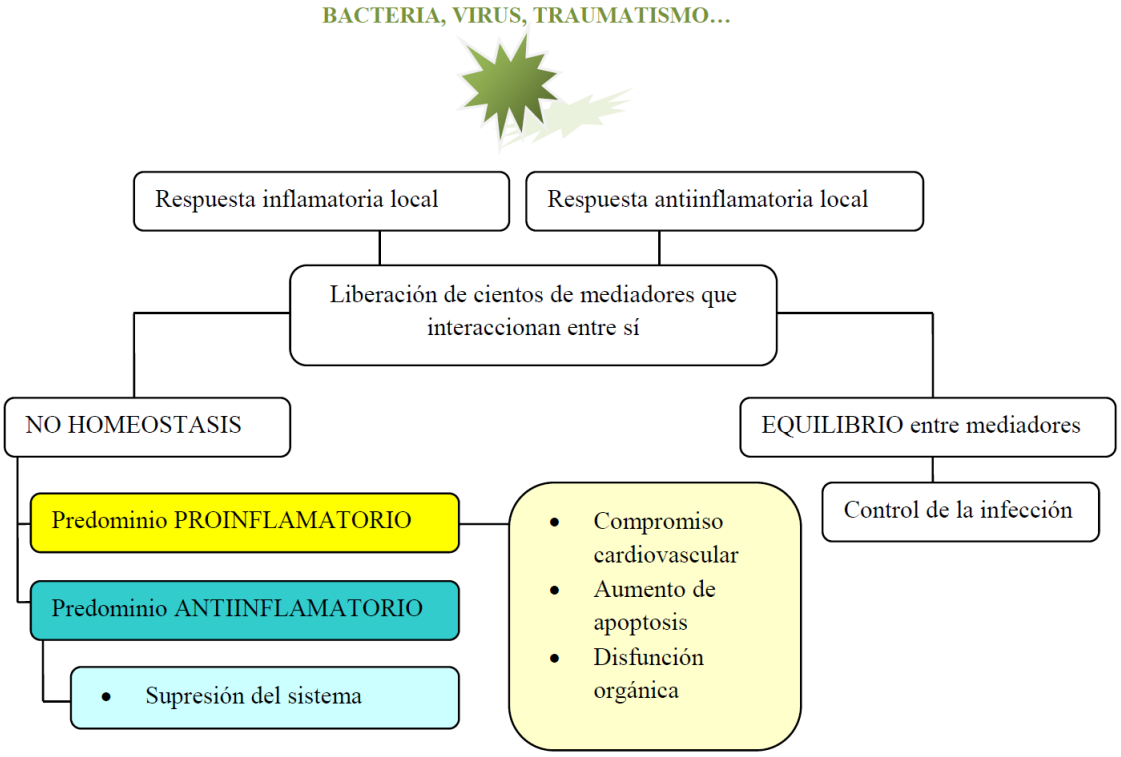



**Figura 5.** Consecuencias clínicas de la respuesta inmune desencadenada en pacientes sépticos (Adaptado de 21)

De la misma manera, se ha descrito que la molécula HLA-DR, presente en la superficie del 90% de los monocitos de las personas sanas, está disminuida en los monocitos de los pacientes que padecen un evento séptico, lo que se ha asociado a defectos en la producción de citocinas inflamatorias y en la presentación antigénica a los linfocitos T [24-28].

Esta respuesta inmunológica pro-inflamatoria y anti-inflamatoria ocurre en combinación con modificaciones importantes en las **vías no inmunológicas**, como las cardiovasculares, neuronales, autonómicas, hormonales, bioenergéticas, metabólicas y de coagulación [28-31]. Finalmente, toda esta cascada de acontecimientos desemboca en consecuencia en un daño endotelial responsable de la hipoperfusión tisular, disfunción y fracaso multiorgánico que acontece en la sepsis.

<u>Activación de las vías inmunológicas:</u>

La respuesta inmune inmediata que aparece a los pocos minutos u horas de la entrada del microorganismo en el huésped es la respuesta inmune innata (**Figura 6**). Constituye el primer mecanismo de defensa ante una infección y no es específica, es decir, se activa frente a cualquier agresor, aunque no haya atacado previamente al huésped [24-25].

El conjunto de células y proteínas que participan en ella (macrófagos, neutrófilos, monocitos, células dendríticas, células Natural Killer (NK)…) atacan e intimidan al patógeno no deseado para evitar que prolifere y cause una infección. Para ello disponen de unos receptores de reconocimiento de patógenos (**RPR**: receptores tipo Toll o TLR, tipo lectina C, tipo gen 1 del ácido retinoico y tipos dominio de oligomerización de unión a nucleótidos o NOD), que interaccionan con estructuras de los microorganismos agresores, conocidas como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS). La interacción entre algunos de estos receptores (los TLR) y sus respectivos ligandos activa vías de señalización que **inducen la respuesta inflamatoria** [32-33].

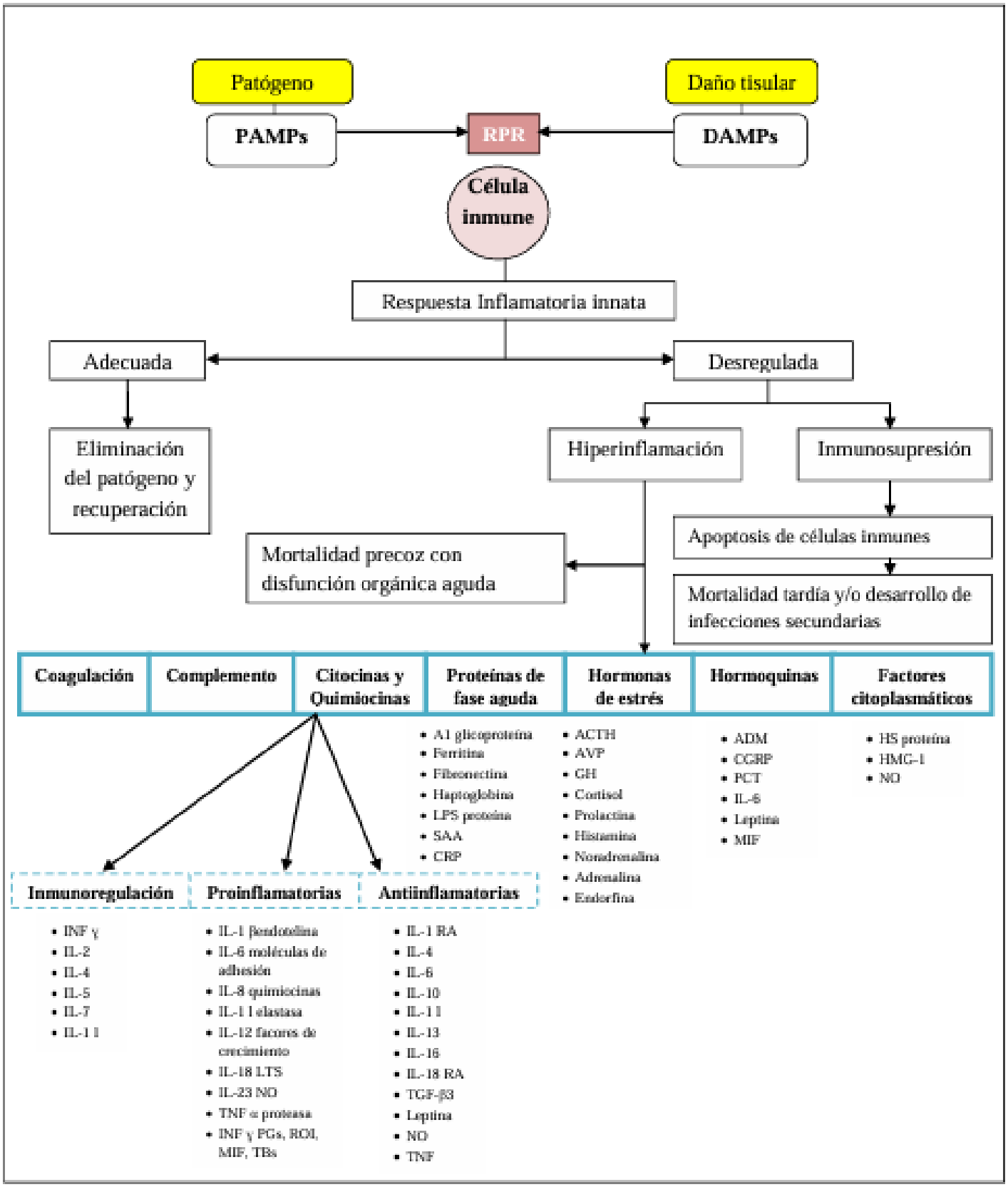
Los mismos RPR que reconocen estructuras microbianas, también identifican moléculas endógenas liberadas por el daño celular, llamadas patrones moleculares asociados a daño (DAMP), que son liberados durante daños estériles, como traumas o cirugías, lo que respalda el concepto de que el fallo orgánico múltiple que se desarrolla en la sepsis, no es diferente a la enfermedad crítica no infecciosa [28].

El reconocimiento de los patógenos por parte de macrófagos y mastocitos presentes en los tejidos provoca una cascada de señales que desemboca en la liberación de diversos mediadores inflamatorios. Éstos atraen a monocitos, neutrófilos y otras células efectoras hasta el lugar de la infección o donde se encuentra el daño tisular, activan cascadas de señalización con la consiguiente liberación de más mediadores, inducen la respuesta inmune en fase aguda…; en definitiva, amplifican la respuesta inflamatoria. Además, algunos de estos mediadores como el TNF-alfa, la IL-1 beta o la IL-6, también provocan la activación del endotelio y de otros leucocitos; mientras que otros son capaces de generar un daño en los tejidos que contribuye a amplificar aún más la respuesta inflamatoria al inducir la liberación de moléculas endógenas que potencian la activación del sistema inmune y la liberación de más productos pro-inflamatorios. En los pacientes sépticos, todas estas moléculas se liberan de forma masiva, por lo que podrían servir como biomarcadores diagnóstico-pronósticos de esta patología [34].

Por otro lado, la inmunidad innata también tiene la misión de alertar y activar el siguiente nivel de defensa, la **inmunidad adaptativa** o **adquirida**, que está constituida principalmente por **los linfocitos T** y **B.** Se trata de células que representan las tropas de élite del sistema inmune y que lanzan un ataque específicamente adaptado al agente infeccioso que ha penetrado en nuestro organismo con el fin de eliminarlo.

Los linfocitos B desarrollan **anticuerpos**, moléculas que aparecen tras un primer contacto con un patógeno, con la finalidad de que, si el organismo entra en contacto por segunda vez con el mismo patógeno, actúe más rápidamente puesto que ya conoce los anticuerpos que debe generar. Los linfocitos T, por su parte, participan en la liberación de citocitas pro-inflamatorias o anti-inflamatorias (algunas de las cuales también son liberadas por células del sistema inmune innato como la IL-10), según se diferencien a Th1 o Th2, respectivamente.

Se ha observado que los pacientes con sepsis que evolucionan de forma tórpida tienen un predominio de respuesta Th2 [5]. Además, hay evidencia de **apoptosis masiva de los linfocitos T**, tanto en sangre periférica como en los tejidos linfoides, lo que desencadena linfopenia. Esta reducción en el número de linfocitos contribuye al desarrollo de una respuesta inmune deficiente y al aumento de susceptibilidad a las infecciones secundarias [18].




PAMPs: patrones moleculares asociados a patógeno; RPR: receptores de reconocimiento de patógenos; DAMP: patrones moleculares asociados a daño; LPS: lipopolisacáridos; SAA: Proteína amiloide sérica; ACTH: hormona adrenocorticotropa; AVP: hormona antidiurética/arginina vasopresina; GH: hormona de crecimiento; ADM: adrenomedulina; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; PCT: procalcitonina; IL: interleuquinas; MIF: Factor inhibidor de la migración de macrófagos; HMGB-1: proteína del grupo B1 de alta movilidad; NO: óxido nítrico; INFγ: Interferón gamma; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa; PGs: prostaglandinas, ROI: intermediarios reactivos de oxígeno; TBs: tampón salino a base de Tris; TGF: factor de crecimiento tisular.

**Figura 6.** Principales pilares de la respuesta inflamatoria (adaptado de 20 y 25)

Alteración de las vías no inmunológicas

A medida que la sepsis progresa de una infección localizada a una inflamación sistémica y de ésta al shock séptico, se pueden ver comprometidos diversos órganos como consecuencia de la multitud de citocinas y otros mediadores liberados a la circulación general durante el inicio del proceso. Estas moléculas provocan afectación a nivel microvascular con el consiguiente compromiso de la perfusión tisular y posterior disfunción orgánica [35].

La microcirculación regula el flujo sanguíneo local de los tejidos y funciona como un sistema integrado que asegura el suministro de oxígeno a los mismos. Los principales tipos de células de la microvasculatura son las células endoteliales (que recubren el interior de los vasos sanguíneos), las células del músculo liso (que están presentes principalmente en las arteriolas), los glóbulos rojos, los leucocitos y las plaquetas. Todas ellas ven afectada su función en mayor o menor medida durante la sepsis [36].

Las células endoteliales tienen un papel importante en la regulación del tono vasomotor, en el sistema de coagulación y en el mantenimiento del equilibrio en la inflamación y señalización antiinflamatoria. En la sepsis, estas células pierden su función reguladora, lo que se deriva en un aumento de la adhesión de leucocitos, en el desarrollo de un estado procoagulante, pérdida de control sobre las células del músculo liso arteriolar y pérdida de la función barrera [37-39].

La pérdida de control por parte de las células endoteliales sobre el músculo liso favorece la vasodilatación. Pero es que, además, las células del músculo liso arteriolar pierden su sensibilidad adrenérgica y su tono, lo que contribuye a **alteraciones de la perfusión** en la microcirculación [39]. Esta capacidad de respuesta vascular deteriorada a los estímulos parece estar influida además por una alteración en el sistema de regulación del Óxido nítrico (ON). Como consecuencia se produce una derivación patológica del flujo sanguíneo microvascular al desviarse de manera inapropiada el flujo sanguíneo de las unidades que sufren. Así, las áreas inducibles deficientes en ON, que están menos vasodilatadas, se vuelven **hipoperfundidas** [38-40].

Por otro lado, los glóbulos rojos pierden su capacidad para liberar vasodilatadores en presencia de hipoxia, lo que altera un importante mecanismo regulador fisiológico del flujo sanguíneo microcirculatorio. Además, estas células se vuelven menos deformables, lo que les confiere **mayor capacidad de agregación celular** y compromete aún más el flujo

sanguíneo [41-42]. Esta alteración en la deformabilidad celular afecta también a los neutrófilos activados y, por tanto, su capacidad de agregación también se ve aumentada. Estos leucocitos generan especies reactivas de oxígeno y otros mediadores inflamatorios que interrumpen directamente las estructuras microcirculatorias, como el glicocáliz endotelial (una red macromolecular compleja involucrada en varias funciones endoteliales), cuya degradación y desprendimiento continuo expone a las células endoteliales al daño oxidativo, lo que lleva a la pérdida de la integridad de las uniones adherentes y al aumento de la permeabilidad paracelular con el consiguiente **deterioro de la función de barrera endotelial** [43]. El aumento de la permeabilidad endotelial da como resultado una fuga de líquido del espacio intravascular y un edema tisular generalizado que aumenta el espacio de difusión entre los capilares funcionales y las células tisulares [35,43-44].

Por tanto, la alteración en la función microcirculatoria desemboca en un transporte de oxígeno tisular anormal con la consiguiente hipoxia y en una heterogeneidad del flujo sanguíneo: algunos capilares están hipoperfundidos, mientras que otros exhiben un flujo sanguíneo normal o incluso anormalmente alto [45]. Todo esto deriva finalmente en la hipoxia tisular y se ha relacionado con varias afecciones clínicas asociadas a la sepsis como la lesión pulmonar aguda y la disfunción cardiovascular.

Esta pérdida de la función barrera endotelial junto a las citocinas y mediadores inflamatorios liberados que provocan daño en las membranas capilares alveolares, es responsable de la insuficiencia respiratoria y el edema pulmonar no cardiogénico desarrollados en esta patología infecciosa. Este edema pulmonar no cardiogénico causa una disminución en la distensibilidad pulmonar y en la captación de oxígeno, responsables de la hipoxemia presente en esta entidad [40,46].

De la misma manera, las citocinas liberadas tienen efectos tóxicos directos sobre los cardiomiocitos lo que puede desembocar en la aparición de depresión miocárdica tanto a nivel de ventrículo izquierdo como derecho, que se deriva en hipotensión o shock, característica de las fases avanzadas de la sepsis [47]. No obstante, la insuficiencia cardiovascular no solo se ve comprometida por las citocinas liberadas, sino que también influyen el estrés oxidativo y nitrosativo (la acumulación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, respectivamente) desarrollados en la sepsis y que a su vez son una de las causas fundamentales de la hipoxia tisular [48].

Además de la afectación de estos dos órganos principales, en la sepsis se produce afectación del sistema nervioso manifiesto como alteración del estado mental sin focalidad neurológica clara, afectación renal (oliguria y/o aumento de la concentración de creatinina), afectación hepática y hematológica (disminución del recuento de plaquetas) [49].

Una gran parte de la disfunción hepática en pacientes con shock séptico se debe a la necrosis centrolobulillar del hígado secundaria a una mala perfusión hepática. Sin embargo, parece que los hepatocitos sufren múltiples tipos de muerte celular en la sepsis, pues también se ha observado apoptosis y datos de autofagia [50].

Las citocinas inflamatorias y otros mediadores como el factor activador de plaquetas o la catepsina G a nivel hematológico también tienen repercusión al provocar daño endotelial y activación plaquetaria. En última instancia, esto desencadena un estado de hipercoagulabilidad que se caracteriza por trombos microvasculares, depósito de fibrina, formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) y lesión endotelial. No obstante, esta coagulopatía exagerada puede provocar también una hemorragia incontrolada favorecida por la trombocitopenia por consumo y la depleción de factores de la coagulación que se desencadenan en la sepsis y el shock séptico [51-52].

La transición de este estado de hipercoagulabilidad hacia el desarrollo de una coagulación intravascular diseminada (CID) se caracteriza por fibrinólisis con aumento de los productos de degradación de la fibrina circulante, trombocitopenia y agotamiento de las reservas de protrombina, fibrinógeno, factor X y factor V de origen hepático. Esta CID podría presentarse, por tanto, de dos formas clínicas contrastantes: hemorragia manifiesta o trombosis de vasos sanguíneos pequeños y medianos [49,51].

El sistema de coagulación representa un equilibrio entre los sistemas de coagulación y fibrinolítico. En casos individuales de sepsis, puede predominar cualquier sistema. Si el sistema fibrinolítico es dominante, el paciente presentará sangrado. Por el contrario, si el sistema de coagulación es el dominante, el paciente podría presentar una cianosis acra con mayor o menor riesgo de progresar hacia una gangrena franca de los dedos o de las extremidades superiores e inferiores, entre otras complicaciones trombóticas [49].

En definitiva, la entrada de un microorganismo agresor en el organismo desencadena una respuesta inflamatoria con liberación masiva de mediadores y citocinas que, en pacientes susceptibles, se descontrola. Esto desemboca la activación de vías antagónicas como la anti-

inflamatoria para intentar compensar pero que finalmente perpetúa y agrava el proceso provocando disfunción microvascular, daño endotelial y, en última instancia, disfunción orgánica.

## 3. Epidemiología de la sepsis

La sepsis es una enfermedad crítica y un importante problema de salud pública que implica un alto coste hospitalario (se estima en dólares 17 mil millones anuales en los Estados Unidos) [8] y afecta a más de 40 millones de personas en todo el mundo. Aunque se reconoce como un problema de salud global relevante, existen pocas estimaciones de su incidencia global o de la mortalidad derivada de la misma. Las estimaciones publicadas se han extrapolado de los datos de pacientes adultos hospitalizados en países de recursos económicos altos. La mayoría de las estimaciones nacionales se basan en bases de datos administrativos hospitalarios potencialmente inexactos debido al uso de distintas definiciones de casos, lo que genera estimaciones dispares incluso dentro de la misma población y dificulta la comparabilidad a lo largo del tiempo o por ubicación [53-54].

Por tanto, la mayoría de los estudios publicados se limitan a pacientes ingresados, excluyen a los niños, ignoran la causa subyacente de la enfermedad y evalúan los datos de solo un año o algunos años.

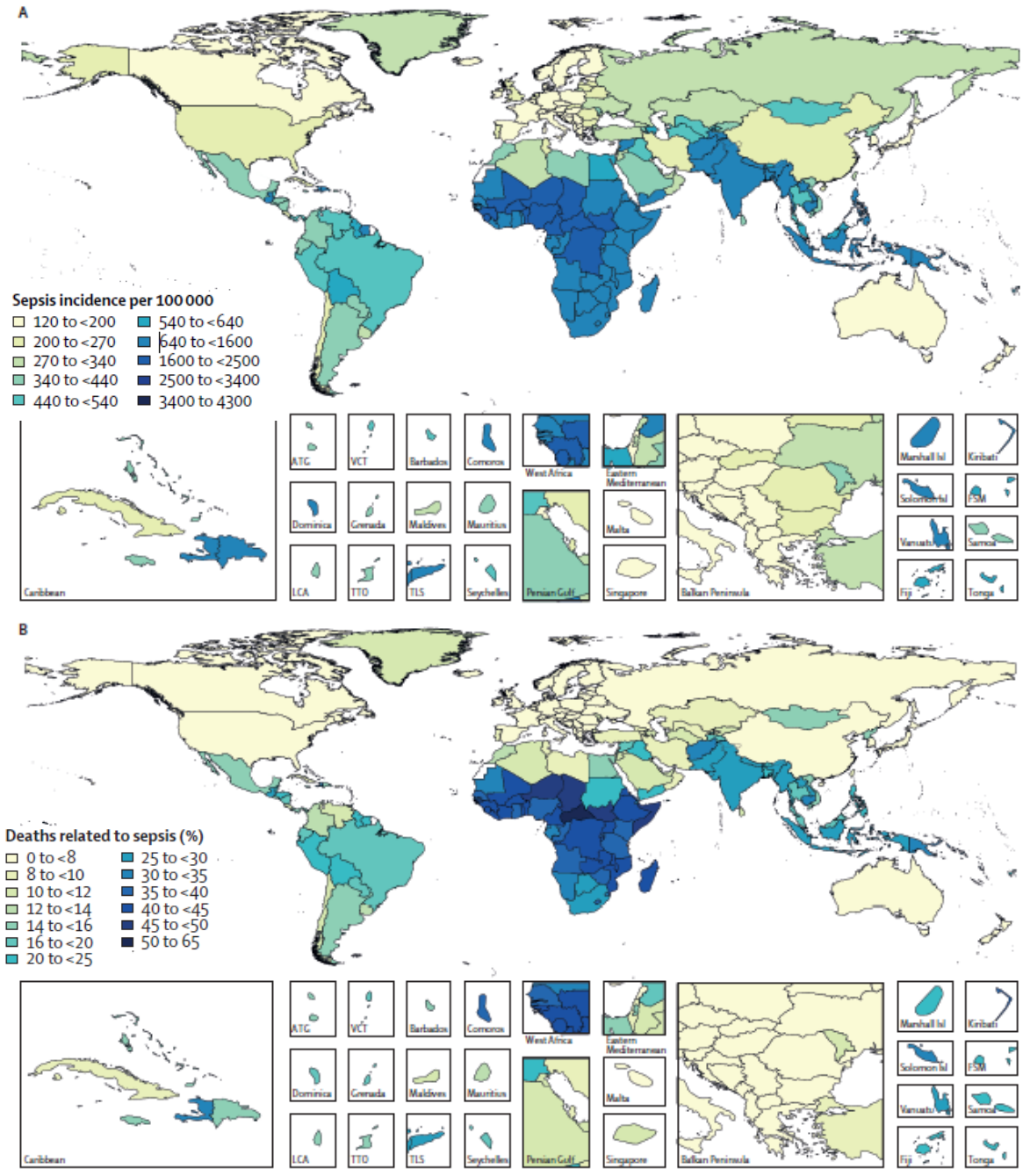
Según los últimos datos publicados [55], se estiman 48,9 millones de casos incidentes de sepsis y 11 millones de muertes relacionadas al año, lo que representa cerca del 20% de todas las defunciones globales. Estos datos son más del doble de las cifras globales anteriores, pero mucho más precisos, dado que se tienen en cuenta las causas subyacentes de muerte, a ambos sexos, a veintitrés grupos de edad y tanto a países de ingresos altos como de ingresos bajos y medios (Figura 7), lugares donde la incidencia de sepsis y la mortalidad son considerablemente más altas y para los que los datos estaban previamente infra-representados.

En cuanto a la incidencia global de la sepsis estandarizada por edad es mayor en mujeres que en hombres (716 casos por 100.000 vs 642 casos por 100.000). En general, la incidencia alcanza su punto máximo en la primera infancia (periodo neonatal), con un segundo pico en la incidencia entre adultos mayores (entre 70-90 años aproximadamente).

Estos hallazgos tienen varias implicaciones clave. Por un lado, reafirman la importancia que esta patología tiene a nivel sanitario mundial, expone a los niños como un importante foco de sepsis y revelan que la carga global de la misma es mayor de lo que se pensaba y que, por tanto, debe suponer una prioridad en cuanto al establecimiento de medidas de atención global lo más urgente posible y, sobre todo, una mejora en la prevención y atención en la infancia. Todo esto se deriva, además, en una importante necesidad de seguir investigando en esta área de las enfermedades infecciosas, de plantear medidas de detección y tratamiento precoz en todos los territorios, incluidos los de bajos recursos económicos, y establecer protocolos de actuación ante pacientes con infecciones comunes susceptibles de poder complicarse o aquellos no infecciosos, pero con riesgo de infección (dispositivos invasivos como catéteres venosos centrales o urinarios). Todo esto con el fin de reducir esta alta incidencia creciente, la mortalidad y las posibles consecuencias que podría tener en la población superviviente.

En España ocurre lo mismo que en la población global. Los datos publicados se centran en los casos hospitalizados en centros de atención especializada [56] y no incluyen por ejemplo casos paliativos tratados en domicilio o casos tratados en centros privados o residencias de ancianos.

Los estudios epidemiológicos más recientes de nuestro país se publicaron antes del último consenso internacional, por lo que incluyen en los resultados la epidemiología de la sepsis grave (concepto que desaparece en el consenso sepsis-3) (**Figura 8**). Además, reflejan una variabilidad importante. Se estima una incidencia hospitalaria de 5,7 casos por 10.000 habitantes en 2017, habiendo aumentado 2.7 veces entre 2008 y 2017 [57]. Este aumento de la incidencia de sepsis en los últimos años se justifica por el aumento de la esperanza de vida, con la consiguiente existencia de una población con más comorbilidad, el incremento de la inmunosupresión secundaria a nuevos fármacos y el uso, cada vez más frecuente, de técnicas invasivas.




Incidence: incidencia; Deaths related to sepsis: muertes relacionadas con la sepsis.

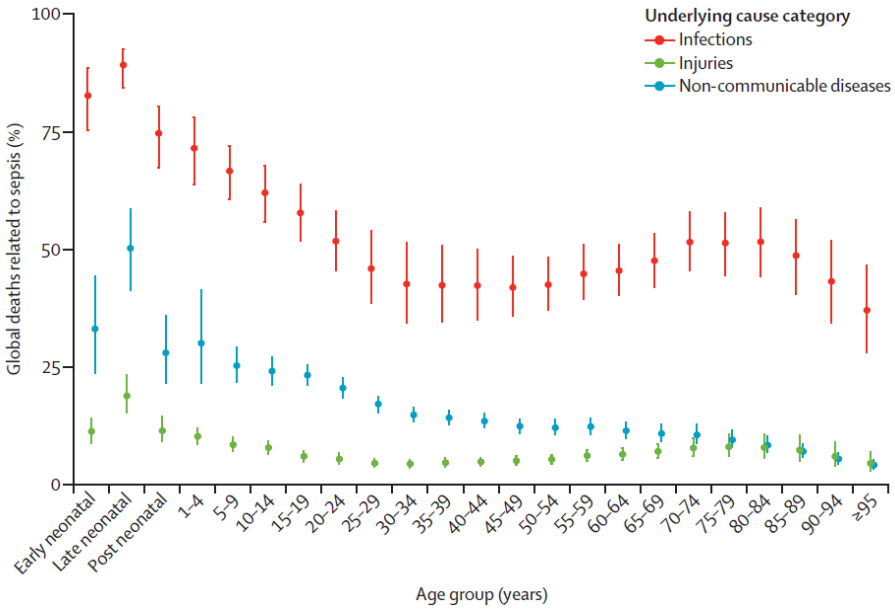
**Figura 7.** Muertes por sepsis e incidencia global [55]

Overall: toda la muestra; Men: hombres; Women; mujeres; Number of cases: número de casos; Year: año

**Figura 8.** Número anual de casos e incidencia nacional ajustada por edad de sepsis grave en España de 2006 a 2011 [57].

A diferencia de lo que ocurre con la incidencia que está in crescendo en los últimos años, la mortalidad derivada de la sepsis va en descenso. Esto se debe principalmente a la adopción cada vez más frecuente de medidas de detección precoz, a la atención temprana y a la aparición de nuevos antibióticos de amplio espectro. Sin embargo, a pesar de estar descendiendo, las tasas de mortalidad siguen siendo considerables. La tasa de mortalidad hospitalaria oscila entre el 23% y 35% anual y en torno al 43 % en pacientes con shock séptico. Además, teniendo en cuenta que día a día la población mundial es más añosa y, por tanto, con gran carga de comorbilidad, fragilidad fisiológica y senescencia inmunitaria [56], se espera que la mortalidad por sepsis continúe aumentando durante las próximas dos décadas [57].

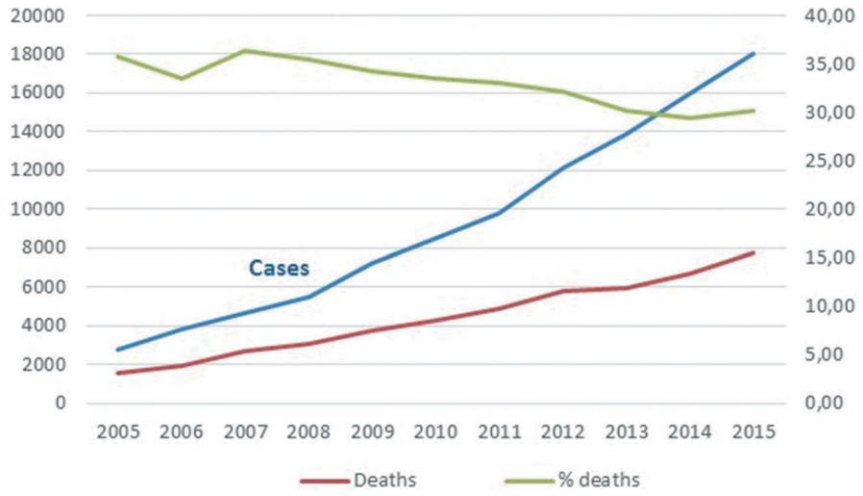
El porcentaje de todas las muertes mundiales (por cualquier causa) relacionadas con la sepsis en 2017 alcanzó su punto máximo en la primera infancia, disminuyó hasta la edad adulta temprana y aumentó entre los adultos mayores (**Figura 9**). En 2017, se estima que hubo 29 millones de muertes relacionadas con la sepsis en todo el mundo entre niños menores de 5 años, 454.000 entre niños y adolescentes de 5-19 años y 7,7 millones entre adultos de 20 años o más [55].




Underlying cause category: causa subyacente; infections: infecciones; injuries: lesiones; non-communicable diseases: enfermermedades no comunicadas. Global deaths related to sepsis: muertes relacionadas con la sepsis; early neonatal: neonatal temprano; late neonatal: neonatal tardío; age group: grupos de edad; years: años

**Figura 9.** Porcentaje de todas las muertes relacionadas con la sepsis en cada categoría de causa subyacente, por grupo de edad y para ambos sexos, en 2017 [55].

En nuestro país, la tendencia es similar a la población global. La mortalidad hospitalaria global por sepsis evaluada en los servicios de medicina interna entre 2005 y 2015 fue del 32%. En este periodo de tiempo existía una tendencia decreciente en el porcentaje anual de muertes (**Figura 10**); del 35,7% en 2005 al 30,1% en 2015 [58] de forma similar a lo que ocurre en la población mundial.




Cases: casos; Deaths: muertes

**Figura 10.** Altas con sepsis como diagnóstico principal y muertes producidas entre 2005 y 2015 [58].

## 4. Consecuencias a largo plazo de la sepsis

Los avances en la implementación de medidas de atención precoz, en la medicina de cuidados intensivos y la aparición de nuevos antibióticos de amplio espectro, entre otras cosas, han disminuido la mortalidad hospitalaria temprana derivada de la sepsis [59], aumentando así el número de pacientes sépticos que sobreviven y son dados de alta con secuelas propias de las enfermedades críticas [60, 61]. Además de estas secuelas, una encuesta mundial de supervivientes de sepsis encontró que los encuestados sufrían muchos impedimentos fisiológicos, físicos y psicológicos que involucraban prácticamente todos los órganos y sistemas [62]. De hecho, entre los que sobreviven, aproximadamente la mitad se recupera por completo, mientras que un tercio muere dentro de un año, con la mitad de estas muertes como una complicación directa del episodio previo de sepsis aguda [63, 64]. Además, una sexta parte de los supervivientes experimentan esa morbilidad significativa (**Figura 11**), expresada como limitaciones funcionales, deterioro cognitivo de moderado a grave y/o aumento de los trastornos de salud mental [65, 66]. Todas estas alteraciones están empezando a informarse como patrones consistentes de discapacidades en estos pacientes que pueden durar de meses a años después de que se hayan resuelto los síntomas de sepsis activa, y a englobarse bajo el nombre "síndrome post-sepsis" [67].

El síndrome post-sepsis es una entidad patológica emergente que está despertando un gran interés entre los médicos e investigadores en los últimos años, siendo objeto de investigaciones pre-clínicas y clínicas activas que brindan nuevos conocimientos y enfoques relacionados con el bienestar de los supervivientes de la sepsis. Se caracteriza por un riesgo mayor de muerte y una mala calidad de vida asociada con una serie de efectos a largo plazo que persisten después del episodio agudo de sepsis del paciente.

Además de estas consecuencias a largo plazo, cada vez hay más evidencia de que en los pacientes sépticos se producen una serie de alteraciones inmunes que pueden perpetuarse y condicionar la aparición de más complicaciones tras el evento agudo.

Como se describió en el consenso internacional sepsis-3 [8], la sepsis se considera resultado de una respuesta desregulada del huésped a una infección. Esta respuesta desregulada consiste en la activación descontrolada de respuestas inmunológicas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias y de vías no inmunológicas que se deriva en multitud de consecuencias a nivel funcional y orgánico, pero también a nivel celular. Esta respuesta combinada ante la agresión de un microorganismo provoca alteraciones en el número y función de múltiples

células que desencadenan un estado prolongado de disfunción inmune e inmunosupresión concomitante con la inflamación persistente. Esto se traduce en la aparición, en los pacientes que sobreviven, de complicaciones infecciosas recurrentes, secundarias y nosocomiales [68] que a menudo resultan en reingresos hospitalarios [69-73] y una mala supervivencia a largo plazo [74-76].

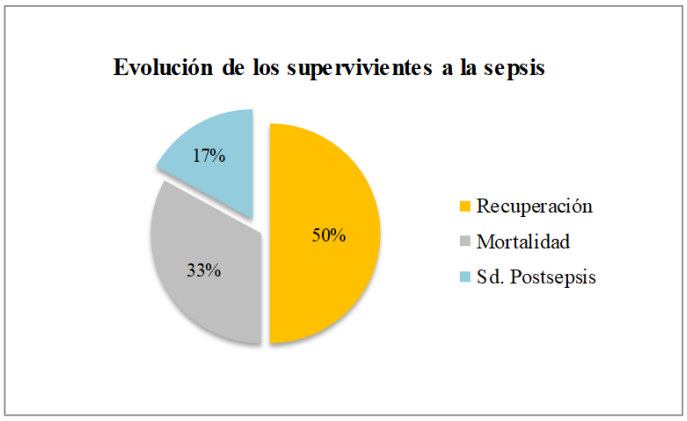



**Figura 11.** Evolución de los supervivientes a la sepsis (adaptado de 63,64).

La sepsis altera el sistema inmunológico al afectar directamente la duración, producción y función de las células efectoras responsables de la homeostasis [77], tanto a nivel del sistema innato como adaptativo. Se ha observado que los neutrófilos presentan defectos en la quimiotaxis para el reclutamiento de células inmunes en el foco origen de la infección, que la producción y liberación de moléculas efectoras esenciales, como las especies reactivas de oxígeno (ROS) y las citocinas se ven significativamente afectadas, que existe disfunción de las células presentadoras de antígenos (CPA: células dendríticas, células T y células B) al verse reducida la expresión de HLA-DR, … entre otras muchas alteraciones [78].

En respuesta a la infección y con la finalidad de producir más células inmunes capaces de afrontar la situación, en la médula ósea se produce lo que se conoce como granulopoyesis/mielopoyesis de emergencia. Sin embargo, lo que a priori podría ser un proceso efectivo y rápido de producción, se convierte en una máquina con producción ineficiente.

En el lugar de la infección se genera una liberación de quimiocinas que atraen a los granulocitos de la médula ósea. Como consecuencia, éstos se desmarginan rápidamente creándose nichos en la médula capaces de ser ocupados por la expansión de las células madre hematopoyéticas que, por su parte, diferencian preferentemente las vías mieloides

hacia los granulocitos maduros, macrófagos y células dendríticas [79-80]. Sin embargo, se bloquea la diferenciación de células mieloides inmaduras en efectores inmunes, lo que da como resultado la expansión de una población heterogénea de células mieloides inmaduras predominantemente granulocíticas, con propiedades inmunosupresoras profundas y pro-inflamatorias, denominadas células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) [81-85].

Al parecer, estas poblaciones de MDSC se expanden drásticamente en pacientes con sepsis y permanecen elevadas durante semanas en los pacientes con hospitalizaciones prolongadas.

Por tanto, según las conclusiones de los últimos estudios, parece existir un círculo vicioso de autoestimulación en el que la infección impulsa la mielopoyesis aberrante, induciendo la supresión de la inmunidad adaptativa e innata al tiempo que aumenta la pérdida de proteínas, lo que en última instancia conduce a resultados deficientes a largo plazo y/o a una muerte indolente [86-87] con catabolismo proteico continuo y desnutrición [88-89]. Esta supresión de la inmunidad junto a la desnutrición proteica, los cambios en la microbiota y el aumento de la pérdida de las funciones de barrera, se deriva en una mayor incidencia de infecciones nosocomiales y en la reactivación de infecciones virales y bacterianas latentes que conducen, con frecuencia, a la readmisión en centros de atención aguda (**Figura 12**).

De hecho, con la población anciana cada vez mayor y con más comorbilidades, y esta inflamación persistente, inmunosupresión y senescencia inmunitaria, se prevé que el número de supervivientes de sepsis que desarrollen infecciones posteriores aumente sustancialmente en las próximas décadas [90-93].

Así pues, entre las consecuencias tardías de la sepsis nos encontramos con aumento de infecciones, de reingresos, de morbilidad y de mortalidad. Entre las complicaciones que empeoran significativamente la calidad de vida de los supervivientes de la sepsis destaca, aparte de los comentados déficits psicológicos y discapacidad funcional, el deterioro neurocognitivo y el empeoramiento, en ocasiones, de las condiciones médicas previas como la insuficiencia renal [69,94].

El deterioro cognitivo a largo plazo después de la sepsis es casi irreversible, lo que disminuye la calidad de vida de los pacientes y aumenta la carga económica. Se encuentra profundamente asociado con una cascada de varios eventos perjudiciales.

Durante la sepsis se produce un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que, junto a la reducción del flujo sanguíneo cerebral por la distribución vascular y la hipoperfusión, la disfunción neuronal, la activación sostenida de la microglía y la lesión y disfunción endotelial, contribuye al posible desarrollo de encefalopatía aguda. En los pacientes que sobreviven a la sepsis, la investigación sugiere que esta encefalopatía podría conducir a una serie de secuelas neurocognitivas a largo plazo como disfunción neurocognitiva permanente y deterioro funcional [95,96]. Incluso podría haber una mayor susceptibilidad cerebral a enfermedades neurodegenerativas, un mayor deterioro de la capacidad cognitiva y el riesgo de desarrollar demencia en el futuro [97]. Si bien es cierto que todas estas consecuencias neurocognitivas y funcionales a largo plazo no están completamente caracterizadas, al igual que tampoco hay consenso sobre los plazos para la evaluación cognitiva a largo plazo después de la sepsis [90].

Por tanto, parece evidente que el desarrollo de esta respuesta desregulada a una infección no solo provoca consecuencias agudas durante el evento séptico, sino que ciertas de esas respuestas se perpetúan, lo que junto a las complejas interacciones generadas entre el huésped, patógeno, manifestaciones clínicas, tratamientos… etc, condiciona un estado de salud desfavorable y precario en gran parte de los pacientes que sobreviven a la sepsis (**figura 12**).

En cuanto a la mortalidad a largo plazo hay poca información, aunque cada vez hay más evidencia de su incremento [98-101]. En los últimos años se han publicado varios estudios observacionales en los que se objetiva un aumento de la mortalidad en los pacientes que sobreviven a la sepsis durante los próximos años. De hecho, las tasas de mortalidad descritas después de sobrevivir al episodio inicial de sepsis son elevadas, con informes de tasas de mortalidad al año después del alta entre 7 y 43% [98] y una tasa de mortalidad a los cinco años después de una sepsis grave de, incluso, el 82% [99].

En el artículo “Evidence for a causal link between sepsis and long-term mortality: a systematic review of epidemiologic studies” [101], publicado en Critical Care en 2016, en el que se evalúa la literatura publicada al respecto y valora la mortalidad aguda y la postaguda como aquella que se da entre los 28 días y el año del evento, se evidencia que esta mortalidad a largo plazo sí es elevada.

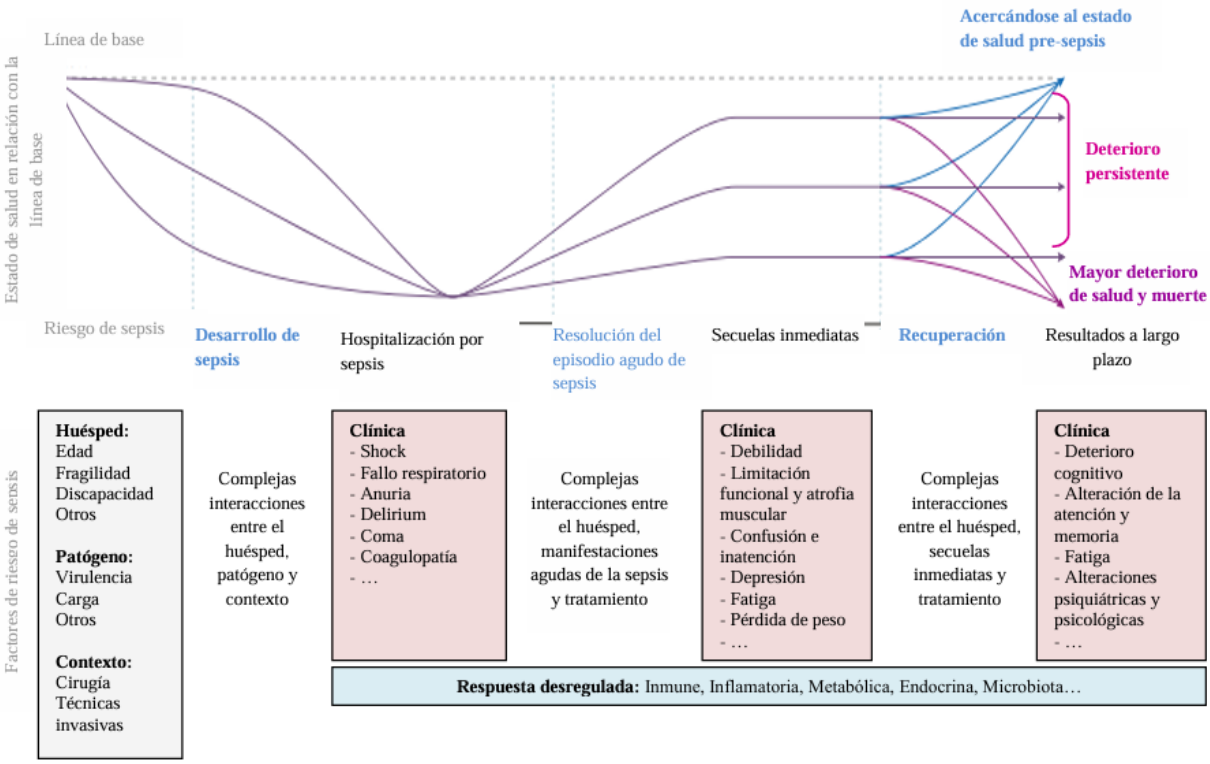



**Figura 12.** Modelo conceptual de la red potencial de factores e interacciones desarrollados en la sepsis, que marcan el curso clínico de un paciente y el resultado a largo plazo tras el evento agudo (Adaptado de 100).

Sin embargo, la literatura disponible no ha podido establecer de forma clara el efecto independiente y potencialmente causal de la sepsis sobre la mortalidad tardía, al no tenerse en cuenta en la mayoría de los estudios publicados, los posibles factores de confusión. Además, la mayoría de las publicaciones se basan en estudios observacionales en los que las conclusiones acerca de si esta mortalidad se relaciona de forma independiente con la sepsis o está influida por las comorbilidades son contradictorias [102-104].

Lo que sí que está cada vez más claro es que las complicaciones de la sepsis, posteriores al alta tras el evento agudo, se asocian con un peor estado de salud previo a la enfermedad e implican un deterioro psicológico y de la calidad de vida significativo que se puede mantener durante años. Esto sugiere la necesidad de programas específicos de gestión de cuidados posteriores, estrategias de tratamiento posteriores al alta y conceptos de rehabilitación para hacer frente a las consecuencias a largo plazo.

La Organización Mundial de la Salud ha instado a sus estados miembros a implementar intervenciones para reducir las complicaciones a largo plazo [100]. Incluso en las últimas guías de la campaña para sobrevivir a la sepsis [10] se ha añadido un nuevo bloque con más

de veinte recomendaciones relacionadas con la prevención de estos eventos y el seguimiento a largo plazo.

Sin embargo, faltan datos epidemiológicos y conocimientos sobre la identificación de pacientes de alto riesgo que nos ayuden a implantar intervenciones específicas [105]**.** Además, faltan estudios grandes que exploren un impacto potencial de la rehabilitación posterior al alta en el resultado a largo plazo de infecciones graves y especialmente sepsis [106].

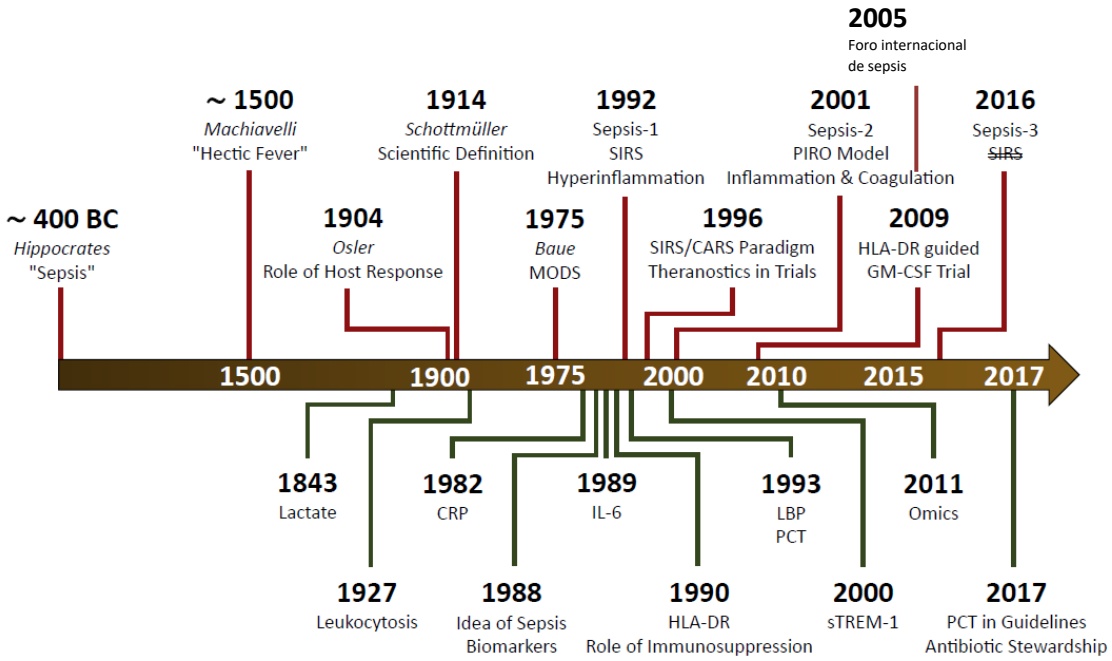
## 5. Biomarcadores y escalas predictivas de mortalidad

Los biomarcadores son moléculas que se pueden cuantificar y utilizar como indicadores determinantes de un proceso biológico normal o patológico, o de una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica [107]. Se distinguen dos tipos. Los marcadores predictivos, que estiman el potencial riesgo/beneficio de un determinado tratamiento según la presencia o ausencia del biomarcador; y los pronósticos, que permiten estratificar a los pacientes según su riesgo individual de tener un resultado determinado, independientemente de la terapia recibida.

A lo largo de la historia, ha sido constante la búsqueda de características y biomarcadores específicos en los pacientes sépticos que consiguieran combinar diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la respuesta clínica a una determinada intervención (**Figura 13**).

La idea de un biomarcador de sepsis surgió en 1988, cuando Hoyt y sus colegas [109] informaron que los cambios en los linfocitos eran predictivos de sepsis.

Sin embargo, hasta que se celebró el Foro Internacional de Sepsis de 2005 [110], no se abordó por primera vez, de manera sistemática, la importancia de los biomarcadores en la investigación de la sepsis. En este foro se consideró ideal a aquel biomarcador que cumpliera con una alta sensibilidad y especificidad, diferenciara de manera confiable entre causas infecciosas y no infecciosas de inflamación, disfunción orgánica y shock; y, además, estuviera presente antes de la aparición de los signos clínicos de sepsis, de manera que se pudiera utilizar con valor pronóstico e indicar el curso evolutivo de esta patología, así como su gravedad. Sin embargo, actualmente no existe un biomarcador ideal que cumpla por completo con todos estos requisitos.




Hectic Fever: fiebre agitada; Role of host response: papel de la respuesta del anfitrión; Scientific definition: definición científica; MODS: síndrome de disfunción de múltiples órganos; SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, CARS paradigm theranostics in trials: paradigma en los ensayos del Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora; Inflammation: inflamación; Coagulation: coagulación; HLA: complejo de histocompatibilidad; GM-CSF trial: ensayo del factor estimulante de colonias granulocíticas; Lactate: lactato; Leukocytosis: leucocitosis; CRP: proteína C reactiva ; Biomarkers: biomarcadores; IL: interleuquina; Role of immunosuppression: papel de la inmunosupresión; LBP: proteína fijaora de lipopolisacáridos; PCT: procalcitonina; STREM-1: receptor soluble desencadenante expresado en células mieloides 1; Omics: ómicas; Guidelines: guías; Antibiotics: antibióticos; Stewardship: administración.

**Figura 13.** Historia de sepsis y biomarcadores importantes [108].

Debido a la compleja fisiopatología de la sepsis que comprende una gran cantidad de mecanismos moleculares, en las últimas décadas se han identificado más de 180 marcadores como posibles biomarcadores de sepsis, que se pueden clasificar en cuatro grandes grupos [112], como se muestra en la **tabla 4**. De todos ellos, los más investigados son la procalcitonina (PCT) [112-115], proteína C reactiva (PCR) [116-117], citocinas y quimiocinas como la interleucina-6 (IL-6) [118,119] y el lactato [120-122].

De entre todos ellos, el lactato ha sido uno de los más estudiados y es el único biomarcador incluido en las guías de recomendación de tratamiento [10], como guía para la aplicación de medidas de resucitación inicial en un paciente séptico.

En los últimos años, han ido surgiendo otros muchos biomarcadores considerados emergentes, entre los que encontramos al receptor soluble desencadenante expresado en células mieloides 1 (sTREM-1) [123-125], proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP) [126,128], el CD64 en neutrófilos [129,130], El HLA-DR en monocitos [130], N-terminal prohormone of brainnatriureticpeptide (Nt-proBNP) [131-133], Mid-Regional-

Proadrenomedulina (MR-proADM) [134-137], presepsina [129,137], o el Receptor de plasminógeno tipo uroquinasa soluble (suPAR) [123,138,139], entre otros.

Sin embargo, la gran mayoría aún necesitan ser dilucidados en la rutina clínica y sus resultados en la literatura publicada no son definitivos, por lo que se necesitan más estudios de investigación antes de ser implementados como un marcador de rutina en pacientes sépticos.

Todos los biomarcadores estudiados hasta el momento tienen limitaciones desde el punto de vista individual. Por este motivo y con el fin de aumentar la rentabilidad de su uso en la práctica clínica, se ha propuesto tratar de cubrir los diferentes aspectos de la respuesta del huésped a partir del uso de combinaciones de ellos. La combinación de varios biomarcadores tiene la ventaja teórica de mejorar la exactitud del diagnóstico y su utilidad clínica [140]. Si cada biomarcador probado se comporta de forma independiente como un predictor de la enfermedad, al combinar varios biomarcadores simultáneamente, podría aumentar la sensibilidad y especificidad, como ya se ha demostrado en algunos estudios preliminares.

**Tabla 4.** Biomarcadores estudiados para el manejo clínico de la sepsis [111].

| GRUPO | BIOMARCADOR |
|---|---|
| Proteínas (reactantes) de fase aguda | PCR, PCT, LBP, pentraxinas |
| Citocinas/quimiocinas | IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, TNF-α, MIF, HMGB1 |
| Proteínas de la coagulación y del complemento | Antitrombina III, proteína C, proteína S, TP/INR, TTP, TT, Dímeros D, Fibrinógeno, Inhibidor del activador del plasminógeno, Trombomodulina, PF, proteínas del complemento: 3,4,5-9 |
| Receptores de superficie celular, solubles y otros marcadores | TREM-1, suPAR, CD10, CD11b, CD11c, CD18, HLA-DR, C5Ar, ADM, receptores tipo Toll-2 y 4, óxido nítrico, lactato, angiopoyetina 1 y 2, VSG.Índice polimorfonuclear CD64. |

PCR: Proteina C reactiva, PCT: Procalcitonina, LBP: proteína de unión a lipopolisacáridos, IL: Interleucina, TNF: factor de necrosis tumoral, MIF: Factor inhibidor de macrófagos, HMGB1: proteína B1 del grupo de alta movilidad, TP: tiempo de protrombina, INR: Índice internacional normalizado, TTP: tiempo de tromboplastina parcial, TT: Tiempo de trombina, PF: Factor plaquetario, TREM-: activador del receptor expresado en células mieloides-1, suPAR: receptor soluble activador del plasminógeno tipo urokinasa. CD: Grupo de diferenciación, C5Ar: Receptor para el complemento 5 activado, ADM: proadrenomedulina, VSG: Velocidad de eritrosedimentación globular.

En 2007, Kofoed et al. [141] publicaron un estudio de cohortes prospectivo realizado en el servicio de urgencias y planta de enfermedades infecciosas del hospital universitario de Cophenague en el que utilizaron un panel de seisbiomarcadores (sTREM-1, PCR, PCT, suPAR, factor inhibidor de lamigración de los macrófagos (MIF) y el recuento de neutrófilos), concluyendo que la precisión diagnóstica para diferenciar causas de

inflamación bacterianas y nobacterianas fuesignificativamente mayor con el empleo de este panel de biomarcadores simultáneos a la del uso de los biomarcadores de manera individual.

En 2012 se publicó otro estudio de cohortes prospectivo realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Central de Nancy, Francia, en el que se propone un bioscore o panel de biomarcadores que consta de las concentraciones séricas de sTREM-1 y PCT y de la expresión del índice polimorfonuclear CD64. Estos biomarcadores fueron todos predictores independientes de sepsis, obteniéndose la mejor curva característica receptor-operador para el índice polimorfonuclear CD64, mientras que el rendimiento de la combinación fue mejor que el de cada biomarcador individual ($p<0.001$) [142].

La utilidad clínica de estas combinaciones y su coste-efectividad necesitan ser evaluados con un mayor número de estudios que traten las diferentes situaciones y escenarios y tengan en cuenta las dificultades de acceso a la maquinaria necesaria para el procesamiento de las muestras y el coste de las técnicas necesarias para su uso. Sin embargo, todos estos estudios publicados junto a otros con resultados similares [143-146] justifican el esfuerzo para seguir investigando acerca de estos scores para su uso tanto en el diagnóstico como en el pronóstico de la sepsis.

En general, la sepsis es la causa más común de muerte en pacientes hospitalizados y la Organización mundial de la salud reconoce que la mayoría de las muertes por sepsis se pueden evitar mediante una mejor prevención, un reconocimiento temprano y un mejor diagnóstico y manejo clínico, para lo cual podrían ser muy útiles estos scores. Además, quizá estos biomarcadores no solo puedan ayudar al clínico en el reconocimiento precoz del paciente séptico, sino que, puedan ayudar a predecir aquellos que tienen mayor probabilidad de fallecer en un segundo tiempo o desarrollar complicaciones a largo plazo.

De hecho, en los últimos años han empezado a aparecer publicaciones de estudios en los que se intenta valorar si estos biomarcadores o grupos de ellos podrían predecir secuelas o mortalidad a largo plazo [147-152]. No obstante, todos ellos son estudios observacionales, por lo que la evidencia sigue siendo baja y se requiere de más esfuerzo investigador para poder obtener resultados concluyentes.

**JUSTIFICACIÓN**

## JUSTIFICACIÓN

La sepsis es una patología infecciosa de incidencia creciente y un problema de salud pública no solo por el alto coste económico que implica, sino por las dificultades a la hora de su detección e implantación de medidas terapéuticas eficaces que reduzcan su considerable mortalidad. A pesar de ello, en los últimos años, esta mortalidad sigue una tendencia a la baja gracias al esfuerzo internacional por aunar criterios, establecer definiciones estandarizadas y globales, buscar factores pronósticos que orienten a los clínicos precozmente y optimizar el tratamiento inmediato.

Esta reducción de la mortalidad ha implicado un aumento del número de pacientes sépticos que sobreviven. Estos supervivientes son dados de alta del hospital con secuelas propias de enfermedades críticas que le reducen su calidad de vida en un futuro inmediato. Pero no solo eso, sino que cada vez hay más conciencia de que los pacientes que sobreviven lo hacen con una serie de secuelas a largo plazo que aumentan la morbimortalidad.

Además, con los avances actuales en biología molecular y en el estudio de la fisiopatología de la sepsis, se ha objetivado e incluido incluso en la última definición, que se debe a una respuesta desregulada a una infección; respuesta que condiciona una serie de alteraciones inmunes, entre otras cosas, que se derivan en un estado de inmunosupresión persistente después de padecer el evento séptico. Esto último podría contribuir a una mayor susceptibilidad a infecciones posteriores, reingresos y a un aumento de la mortalidad a largo plazo.

En los primeros estudios publicados al respecto, las secuelas de la sepsis parecían relacionarse con las comorbilidades previas de los pacientes o con las complicaciones derivadas de la misma como enfermedad crítica, más que ser independientes de la sepsis misma. Sin embargo, estudios recientes han informado patrones consistentes de discapacidades funcionales en supervivientes de sepsis que pueden durar de meses a años después de que se hayan resuelto los síntomas de sepsis activa.

Sin embargo, en la literatura, los estudios acerca de las consecuencias de todas estas alteraciones y de la morbimortalidad a largo plazo aún son relativamente limitados. No hay datos claros en relación con la mortalidad a largo plazo y la mayoría de los estudios publicados se refieren a ella de manera heterogénea, como la mortalidad en los primeros 28

días del alta hospitalaria o la que sucede en los próximos 90 días o durante el primer año de haber padecido un evento séptico.

Además, la mayoría de estos resultados se derivan de estudios realizados con pacientes procedentes de Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs), pacientes con sepsis grave y shock séptico.

El hecho de la escasez de estudios que puedan extrapolarse a los pacientes que ocupan nuestro día a día, aquellos que ingresan en planta de hospitalización y que, o por su alta comorbilidad o por su menor gravedad, no ingresan en UCI, nos hizo plantearnos este estudio.

Conocer qué ocurre a largo plazo con los pacientes que consiguen superar una sepsis y, sobre todo, el riesgo de mortalidad tardía que les supone esa infección complicada es fundamental para poder aplicar medidas preventivas y actuaciones de seguimiento que consigan reducirla. Además, saber si realmente los pacientes con sepsis tienen un mayor riesgo de mortalidad a los años de haber padecido el evento de forma independiente a sus comorbilidades, es esencial como punto de partida en la búsqueda de factores predictores de la misma.

Por todo ello y con el fin principal de caracterizar la mortalidad precoz y tardía de los pacientes sépticos y de estudiar si la morbi-mortalidad a largo plazo es elevada, se ha diseñado este estudio. Esto nos permitirá evaluar, además, si existe relación entre las comorbilidades de los pacientes y ciertos marcadores biológicos con dichas consecuencias a corto y largo plazo, lo que podría ayudar a predecir mortalidad y dotar al clínico de una herramienta de alerta que le permita justificar la implementación de medidas más “agresivas” tanto en la atención temprana de estos pacientes como en su seguimiento en el caso de los supervivientes.

# HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

## HIPÓTESIS DE TRABAJO

El desarrollo de sepsis en pacientes ingresados no solo asocia un riesgo significativo de mortalidad a corto plazo (primeros 30 días tras el ingreso hospitalario), sino que conlleva un incremento de la mortalidad a largo plazo (dos y cinco años posteriores al evento séptico), en comparación con los pacientes ingresados por procesos infecciosos sin sepsis.

Esta mortalidad, influida por la existencia de mecanismos patogénicos propios de la sepsis, también se ve influida por una combinación de variables clínicas, demográficas y analíticas cuya identificación podría contribuir a estratificar y predecir el riesgo de mortalidad y optimizar las estrategias de tratamiento y seguimiento a largo plazo en esta población vulnerable.

## OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

### a) Objetivo general

- Evaluar la influencia de la sepsis en la mortalidad a corto (30 días) y largo plazo (2 y 5 años) en pacientes ingresados por un proceso infeccioso, así como identificar los factores clínicos, demográficos y de laboratorio asociados a la mortalidad en estos periodos.

### b) Objetivos específicos

- Estudiar qué variables clínicas se asocian con mayor mortalidad a corto y largo plazo en estos pacientes.
- Evaluar la capacidad predictiva de mortalidad de diferentes biomarcadores bioquímicos (proteína C reactiva, procalcitonina, lactato, proBNP).
- Establecer el mejor punto de corte predictor de mortalidad de los biomarcadores significativos.
- Evaluar la capacidad predictiva de mortalidad de la combinación entre biomarcadores bioquímicos significativos (proteína C reactiva, procalcitonina, lactato, proBNP) con otras variables.
- Elaboración de un modelo visual e interpretable a partir de un árbol de decisión que permita predecir con elevada fiabilidad la mortalidad de los pacientes con sepsis.

- Evaluar la frecuencia de reinfecciones y reingresos en los dos primeros años de haber padecido el evento séptico y los factores asociados.

# MATERIAL Y MÉTODOS

# MATERIAL Y MÉTODOS

## 1. Diseño

Estudio observacional de cohortes prospectivo en el que se incluye a todos los pacientes con diagnóstico de sepsis, según los criterios establecidos por la Campaña para la Supervivencia a la Sepsis, que ingresan en las plantas de Medicina Interna del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia (HGURS) tras su paso por el Servicio de Urgencias. La inclusión de los pacientes se realiza de manera consecutiva durante un período de seis meses. Posteriormente, se lleva a cabo un seguimiento a largo plazo mediante registros informáticos, con una duración total de cinco años, abarcando los periodos (desde 2014-2015 hasta 2019-2020).

## 2. Sujetos

- Población diana: pacientes del área de salud VII de la Región de Murcia.

- Población accesible (proporción de la población diana accesible al estudio, definida en base a criterios clínicos, geográficos y temporales): todas aquellas personas mayores de 18 años, de ambos sexos, que ingresan procedentes del servicio de urgencias del HGURS de Murcia durante un periodo determinado (enero a marzo de 2014 y abril a junio de 2015) y cumplen los criterios diagnósticos de sepsis establecidos previamente en la campaña para sobrevivir a la sepsis de 2012.

## 3. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron de forma consecutiva a todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio, firmaron el consentimiento informado y, además, cumplían los criterios diagnósticos de sepsis según lo establecido en 2012 por la campaña para sobrevivir a la sepsis [153]. Aquellos pacientes que ingresaron procedentes de urgencias pero que no cumplían los criterios diagnósticos establecidos y aquellos pacientes que no firmaron el consentimiento informado fueron excluidos. Además, fueron retirados del estudio los pacientes que solicitaron la retirada del consentimiento.

## 4. Tamaño de la muestra y procedimiento

El cálculo del tamaño muestral se ha estimado en base a un muestreo no probabilístico consecutivo. Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y beta de 0,20, en un contraste bilateral, se precisan 249 sujetos para identificar una diferencia igual o superior a 0,08 unidades. Se asume que la proporción en el grupo de referencia es del 0,2. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 15%.

Para el análisis por subgrupos, aceptando los mismos riesgos (potencia del 80% y alfa del 5%), se precisa un tamaño muestral de 100 pacientes para conservar la potencia, teniendo en cuenta que la OR de las variables es de aproximadamente 1,5.

Para el cálculo del tamaño muestral se ha utilizado el programa Gpower 3.1.

## 5. Variables a estudio

### a. Variable principal

Mortalidad a corto y largo plazo de pacientes que han padecido un evento séptico.

-Definimos mortalidad a corto plazo como la mortalidad en los primeros 30 días tras el ingreso.

-Definimos mortalidad a largo plazo como la mortalidad durante los dos y cinco próximos años de haber padecido el evento séptico.

### b. Variables secundarias

Además de la variable principal, se han recogido otros datos demográficos generales y clínicos de comorbilidad y gravedad.

- Características basales de la población: edad, sexo y comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo, hábito alcohólico, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad del tejido conectivo, úlcera gastroduodenal, hepatopatía crónica, hemiplejia, insuficiencia renal crónica, neoplasia o infección por VIH/SIDA.

- Características de la infección: Foco de la infección respiratorio, urinario, abdominal, sistema nervioso central, catéter, endocarditis, óseo, cutáneo, varios focos concomitantes y otros focos.

- Factores predisponentes para infección: portador de catéter, sonda vesical, inmunosupresión, cirugía previa, transfusiones, diálisis, traqueostomía, úlceras por decúbito, marcapasos, traqueostomía, estancia previa en UCI, ingresos previos en el último año, infecciones y uso previo de antibióticos en los últimos 3 meses.

- Gravedad valorada mediante la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [158-162]: sistema de evaluación de la aparición y evolución del fallo multiorgánico con medición diaria de seis posibles disfunciones orgánicas. Cada uno de los órganos es puntuado de 0 (normal) a 4 (mayor alteración), proporcionando una puntuación diaria de 0 a 24 puntos. Distintos trabajos han indicado su utilidad en el pronóstico, mediante evaluaciones secuenciales de la situación, a lo largo de los días de estancia del enfermo en las Unidades de Cuidados Intensivos. Para poder determinar la puntuación en esta escala de riesgo se recogieron variables clínicas al ingreso como las cifras de tensión arterial, la saturación de oxígeno y el Glasgow; y variables analíticas a partir del hemograma (cifras de leucocitosis y plaquetas) y de la bioquímica (creatinina y bilirrubina).

- Otras variables analíticas: biomarcadores como el NT-proBNP, PCR y la procalcitonina. De la gasometría venosa se obtuvieron los niveles de lactato.

- Complicaciones: descompensación cardíaca durante el evento séptico, reinfecciones y reingresos en los próximos dos años.

- Otras variables relacionadas con el ingreso: evolución hacia el shock séptico, entendido como el desarrollo de hipotensión refractaria a volumen en un paciente con infección y puntuación en escala de riesgo SOFA igual o mayor a dos; diagnóstico concomitante de gripe, necesidad de ingreso en UCI, días de hospitalización, bacteriemia documentada, administración de corticoides y

de diuréticos durante el ingreso y diagnóstico concomitante de insuficiencia cardíaca.

## 6. Recogida de variables

El estudio se realizó en las plantas de Medicina Interna (enfermedades infecciosas, medicina interna, unidad de corta estancia y neumología). Se incluyó a los pacientes que ingresaron procedentes del servicio de urgencias en las últimas 48-72 horas. A todos los seleccionados se les cursó una analítica en el momento del ingreso que incluía las siguientes determinaciones: hemograma, creatinina, bilirrubina, gasometría venosa con ácido láctico, PCR, PCT y NT-proBNP.

Durante el ingreso se les realizó un seguimiento hasta el alta hospitalaria o éxitus y, posteriormente, por vía telemática mediante el programa de hospitalización "Selene" y el conjunto con Atención Primaria "Ágora", hasta completar los cinco años de seguimiento desde el ingreso. Las fechas de la muerte de aquellos pacientes fallecidos fuera del hospital (Cuidados medios o residencias) se obtuvieron a través del servicio de documentación y registro del Hospital Universitario Reina Sofía.

Los datos se han ido obteniendo de la historia clínica de los pacientes participantes y han sido recopilados en una planilla manuscrita diseñada para tal fin, identificando cada caso únicamente mediante un código (número latino) asignado por el investigador.

## 7. Análisis de los datos

Para el análisis de los datos se ha utilizado el paquete estadístico IBM SPSS Statistics ® versión 22.0 para Windows® y el paquete "*R Project for Statistical Computing*" software libre versión 3.3.1. Las variables categóricas se presentarán como frecuencia (n) y porcentaje (%) y las variables cuantitativas como mediana o media y rango intercuartílico (RI) o desviación estándar (DE) según sea la distribución de estas.

Tras la actualización del consenso internacional en 2016, se establecieron dos grupos según presentaran o no sepsis de acuerdo con la nueva definición de Sepsis-3, atendiendo a los criterios de disfunción orgánica de la escala SOFA recogidos prospectivamente desde el inicio del estudio.

Para analizar la relación entre variables categóricas se ha utilizado la prueba de Chi cuadrado o bien la prueba de Fisher según procedía. Utilizamos la T de Student si las variables eran cuantitativas con una distribución normal, o la prueba de la U de Mann Whitney, si la distribución no era normal. Como test de normalidad se ha empleado la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Además, se ha realizado un análisis de regresión logística binaria y regresión de Cox para determinar las variables asociadas de forma independiente con la mortalidad.

Para evaluar la capacidad predictiva de mortalidad de los biomarcadores recogidos en el estudio, se ha realizado un análisis mediante curvas ROC y área bajo la curva (AUC).

Para el estudio de supervivencia se ha utilizado el método de Kaplan-Meier en el análisis estadístico y el log-rank para evaluar si existían diferencias entre los grupos.

Se considera como significativa una p inferior a 0,05 y se establece un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Para la construcción del modelo predictivo de mortalidad, se empleó un árbol de decisión implementado mediante la biblioteca scikit-learn en Python. El proceso se llevó a cabo utilizando el entorno de desarrollo en la nube gratuito Google Colab, que permite un acceso eficiente a recursos computacionales y facilita la colaboración.

La optimización de los hiperparámetros del modelo se realizó utilizando una búsqueda en cuadrícula (GridSearchCV), lo que permitió identificar la combinación óptima de parámetros para maximizar la precisión del modelo. Los hiperparámetros ajustados fueron:

- max_depth: Profundidad máxima del árbol, la cual controla el número máximo de niveles permitidos en el árbol de decisión.
- min_samples_split: Número mínimo de muestras requeridas para realizar una división en un nodo, lo que ayuda a prevenir el sobreajuste.
- min_samples_leaf: Número mínimo de muestras que debe contener un nodo hoja para ser considerado en una división.

- max_features: Número máximo de características a considerar al buscar la mejor división en cada nodo, lo cual balancea la precisión del modelo con su simplicidad.

- criterion: Función para medir la calidad de una división, utilizando el índice de Gini o la entropía (ganancia de información) como métricas de evaluación.

La optimización se realizó utilizando una validación cruzada de 5 pliegues, garantizando así la robustez y la generalización del modelo. Esta técnica asegura que el modelo se pruebe en diferentes subconjuntos de los datos, lo que reduce la posibilidad de que el modelo se ajuste a ruidos específicos de la muestra de entrenamiento.

## 8. Limitaciones del estudio

Este estudio, al igual que otros de carácter observacional, presenta las limitaciones inherentes a este tipo de investigaciones.

Los estudios de cohortes precisan de un periodo de seguimiento que, en nuestro caso, fue de cinco años. Este lapso temporal puede conllevar la introducción de cambios en los métodos y criterios diagnósticos. En nuestro caso particular, la recogida de los pacientes se hizo en base a unos criterios clínicos de diagnóstico de sepsis que actualmente están desactualizados. En 2016 se estableció un nuevo consenso internacional que recomienda la escala de riesgo SOFA como medio para caracterizar a un paciente séptico. No obstante, dado que este proyecto de investigación se realizó después de la recogida inicial de datos, se incluyó el valor de SOFA de cada paciente como una de las variables analizadas.

En este paso del tiempo, también es un inconveniente o limitación la mayor posibilidad de pérdida de seguimiento de los sujetos incluidos (sesgo de selección más frecuente en estos estudios).

Nosotros asumimos un 15% de abandonos para el cálculo del tamaño muestral. Las principales estrategias que utilizamos para minimizar las pérdidas por seguimiento fueron el contacto periódico con el paciente, el establecimiento de una adecuada relación médico-paciente y el recurrir al servicio de documentación y registro del hospital para reclamar los datos de los pacientes fallecidos.

Otra limitación fue el tamaño muestral, que no es muy elevado. Este hecho podría alterar los resultados del estudio pudiendo infraestimar la relación existente entre ciertas variables y la

mortalidad a corto y largo plazo. Además, una n baja suele asociarse a una precisión menor, aspecto que también hay que tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Cuanto mayor sea la n, mayor será la probabilidad de que las diferencias encontradas sean significativas. En cambio, cuando la n es pequeña, aunque haya amplias diferencias puede que no lo sean.

## 9. Aspectos legales y éticos

### a. *Disposiciones legales vigentes:*

El estudio se ha realizado en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki (Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos, adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmiendas posteriores, Seúl, octubre de 2008), del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina; Oviedo el 4 de abril de 1997) y según las recomendaciones de las Leyes y Reglamentos vigentes en España (Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la citada ley. 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 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero). Ley 3/2009, de 11 de mayo, de los derechos y deberes de los usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia).

### b. *Información al paciente:*

Toda la información perteneciente al estudio se comunicó oralmente y por escrito al paciente. Una vez que aceptó su participación en el mismo, el sujeto firmó el consentimiento informado previamente a su inclusión. Para llevar a cabo el análisis en el Software estadístico los datos de los pacientes se exportaron de manera anónima en formato Excel.

**c.** ***Evaluación Riesgo-Beneficio:***

En este estudio no se pautan fármacos ni se realizan pruebas complementarias o exploraciones clínicas que supongan un riesgo sobreañadido para alguno de los pacientes ni para los profesionales. Solamente se ampliaron a nivel de laboratorio determinaciones de algunos biomarcadores que no se solicitan de rutina en estos pacientes, pero en la extracción sanguínea habitual al ingreso. Por tanto, no supone ningún riesgo ni exploración complementaria ni extracción de sangre adicional a la práctica clínica habitual.

**d.** ***Confidencialidad de los datos:***

La información referente a la identidad de los pacientes ha sido considerada confidencial a todos los efectos, así como la del profesional. La base de datos generada en el estudio no contiene identificación alguna ni del paciente ni del profesional.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se rige por lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (UE) 2016/679, de 27 de abril de 2016, del Parlamento Europeo y del Consejo, la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la citada Ley Orgánica 15/1999, y la 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.

# RESULTADOS

## RESULTADOS

### 1. Análisis descriptivo

Se analizaron un total de **290** pacientes cuya media de edad fue de **72,68** años (DE **16,65**) y de los cuales **más de la mitad (59,3%)** eran varones. En la **tabla 5** se presentan las características de la población estudiada, destacando una alta **prevalencia de comorbilidad (87,2%) y de factores predisponentes (66,9%).**

El foco infeccioso principal fue **el respiratorio (59,7%),** seguido del urinario y de la existencia de varios focos infecciosos de forma simultánea (17,9% y 11,7%, respectivamente). Se realizó estudio microbiológico en la mitad de los pacientes (52,6%), siendo éstos positivos en el 21,7 % de los casos (11,3% del total de pacientes).

La media del índice de gravedad (SOFA), medido en el momento de la determinación analítica, fue de 2,98 (DE 2,41) con un 75% de la población estudiada con una puntuación inferior a 4. Derivaron en shock séptico 34 pacientes (11,7%), con ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) del 9,3%. El criterio de disfunción orgánica dominante fue la existencia de una PAFI (Presión parcial de oxígeno en sangre/fracción inspirada de oxígeno) menor a 400 (77%), seguido de la presencia de varios criterios simultáneos (34%) y la alteración del nivel de consciencia (30,7%).

La estancia media fue de 13 días (DE 15,13) y el 10% falleció de forma aguda durante el ingreso o en los primeros 30 días desde el ingreso.

En cuanto a las consecuencias a largo plazo, casi la mitad de los supervivientes sufrieron infecciones recurrentes en los próximos dos años (46,9%) y reingresaron el 51,8%. Además, **más de la mitad de la población estudiada (55%) falleció en los primeros 5 años** (el 42,3% en los primeros dos años). La causa de la muerte más frecuente fue infección con/sin sepsis en el diagnóstico del éxitus, seguida de causa desconocida y cardiovascular (25,3%, 23,2% y 3,8%, respectivamente).

**Tabla 5.** Resumen de las características basales de la población estudiada.

| VARIABLE | VALOR |
|---|---|
| **Edad (media; DE)** | 72,68 (16,65) |
| p25 | 67 |
| p50 | 79 |
| p75 | 84 |
| **Sexo** | |
| Varón | 173 (59,3%) |
| Mujer | 117 (40,3%) |
| **Comorbilidades** | **253 (87,2%)** |
| **Hipertensión arterial** | **204 (70,3%)** |
| **Diabetes mellitus** | **123 (42,2%)** |
| **Dislipemia** | **115 (39,7%)** |
| Tabaquismo activo | 52 (17,9%) |
| Hábito alcohólico | 30 (10,3%) |
| Cardiopatía isquémica | 47 (16,2%) |
| **Insuficiencia cardiaca** | **77 (26,6%)** |
| Enfermedad arterial periférica | 32 (11,0%) |
| Enfermedad cerebrovascular | 57 (19,7%) |
| **Demencia** | **81 (27,9%)** |
| **Enfermedad respiratoria crónica** | **121 (41,7%)** |
| Enfermedad del tejido conectivo | 8 (2,8%) |
| Ulcus gastroduodenal | 24 (8,3%) |
| Hepatopatía crónica | 29 (10,0%) |
| Hemiplejia | 16 (5,5%) |
| Insuficiencia renal crónica | 34 (11,7%) |
| Neoplasia | 38 (13,1%) |
| Sida | 0 (0,0%) |
| Infección VIH | 3 (1,0%) |
| **Factores predisponentes** | **195 (66,9%)** |
| Catéter venoso central | 13 (4,5%) |
| Sonda vesical | 45 (15,5%) |
| Inmunosupresión | 22 (7,6%) |
| Cirugía previa | 4 (1,4%) |
| Transfusiones | 11 (3,8%) |
| Traumatismo | 7 (2,4%) |
| Diálisis | 8 (2,8%) |
| Traqueostomía | 3 (1,0%) |
| Úlcera por decúbito | 9 (3,1%) |
| Estancia previa en UCI | 6 (2,1%) |
| Portador de marcapasos | 7 (2,4%) |
| **Infecciones previas < 3 meses** | **130 (44,8%)** |
| **Uso previo de antibióticos< 3 meses** | **136 (46,9%)** |
| **Ingresos previos < 1 año** | **126 (43,4%)** |
| **Foco de la sepsis** | |
| **Respiratorio** | **173 (59,7%)** |
| Urinario | 52 (17,9%) |
| Abdominal | 15 (5,2%) |
| Sistema nervioso central (SNC) | 1 (0,3%) |
| Catéter | 2 (0,7%) |
| Endocarditis | 1 (0,3%) |
| Óseo | 1 (0,3%) |
| Cutáneo | 5 (1,7%) |
| Varios focos | 34 (11,7%) |
| Otros | 6 (2,1%) |

## Continuación de la tabla 5.

| **Características del ingreso por sepsis** | |
|---|---|
| **Gravedad (SOFA) (media; DE)** | **2,98 (2,41)** |
| p25 | 1 |
| p50 | 2 |
| p75 | 4 |
| Shock séptico | 34 (11,7%) |
| **Bacteriemia** | 34 (11.3%) |
| Gram + | 20 (6,9%) |
| Gram - | 12 (4,1%) |
| Hongos | 1 (0,3%) |
| **Hemocultivos no recogidos previo a antibióticos** | **138 (47,4%)** |
| Gripe | 19 (6,5%) |
| Ingreso en UCI | 27 (9,3%) |
| **Corticoides durante el ingreso** | **147 (50,7%)** |
| Diuréticos durante el ingreso | 79 (27,2%) |
| **Diagnóstico concomitante de insuf. Cardíaca** | **64 (22,1%)** |
| **Disfunción orgánica** | |
| Hipotensión (PAM <70) | 21 (7,2%) |
| **PAFI 200-400** | **223 (77%)** |
| PAFI < 200 | 23 (7,9%) |
| Glasgow ≤ 14 | 100 (30,7%) |
| Creatinina > 2 mg/dL + oliguria | 17 (5,8) |
| Plaquetas < 100000 µL | 1 (0,3%) |
| Bilirrubina > 2mg/dL | 4 (1,4%) |
| **Varios simultáneos** | **99 (34%)** |
| **Datos de estancia y mortalidad** | |
| Estancia media en días (media; DE) | 13,2 (15,13) |
| p25 | 6 |
| p50 | 9 |
| p75 | 15 |
| **Mortalidad aguda (< 30 días)** | **30 (10,3%)** |
| **Consecuencias a largo plazo** | |
| Reinfecciones en < 2 años | 136 (46,9%) |
| Reingresos en < 2 años | 146 (51,8%) |
| Mortalidad tardía (2 años) | 124 (42,3%) |
| Mortalidad tardía (5 años) | 161 (55%) |
| **Biomarcadores** | |
| Lactato > al valor normal | 140 (48,1%) |
| Lactato mMol/L (media; DE) | 2,1 (1,6) |
| Proteína C reactiva mg/L (media; DE) | 9,6 (11,1) |
| Procalcitonina ng/mL (media; DE) | 5,1 (12) |
| Pro- BNP pg/mL (media; DE) | 4322,1 (8750,6) |
| **Causas de la muerte n (%)** | **161 (55%)** |
| Infección/sepsis | 74 (25,3%) |
| Desconocida | 68 (23,2%) |
| Cardiovascular | 11 (3,8%) |
| Cáncer | 6 (2,0%) |
| Otras | 5 (1,7%) |

Tamaño de la muestra (n): 290 pacientes. Las variables se expresan como n (%) y media (desviación estándar). SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; PAM: presión arterial media; PAFI: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; mg: miligramos; dl: decilitro; µL: microlitro; mMol: milimoles; L: litro; ng: nanogramos; pg: picogramos.

Según los nuevos criterios para la caracterización de un paciente séptico (sepsis-3), nuestra muestra cuenta con 197 pacientes con una puntuación igual o superior a 2 en la escala de disfunción orgánica SOFA, mientras que 93 tienen una puntuación inferior a 2, por lo que son pacientes ingresados por infección aguda sin disfunción orgánica. En la **tabla 6** se muestran las características basales de los dos grupos.

Los pacientes con un SOFA ≥ 2 son más añosos (p 0,03), con tendencia a la comorbilidad y con más factores predisponentes de infección que aquellos que han padecido una infección sin cumplir criterios de sepsis, como la inmunosupresión (p 0,001) o la presencia de úlceras por decúbito (p 0,036). Además, como era de esperar por definición, tienen significativamente más disfunción orgánica (p 0,001).

Es destacable la existencia de una mortalidad significativamente mayor en los pacientes con SOFA ≥2 tanto en los 30 primeros días desde el ingreso (p 0,002) como a los 2 (p 0,001) y 5 años (p 0,004). De forma similar ocurre con los biomarcadores lactato, proteína C reactiva, procalcitonina y proBNP, que también muestran valores significativamente mayores en los pacientes con SOFA ≥2 que en aquellos con SOFA < 2.

**Tabla 6.** Características basales de la población en función de la escala de riesgo SOFA.

| VARIABLE | SOFA <2 N= 93 | SOFA ≥2 N= 197 | SIGNIFICACIÓN |
|---|---|---|---|
| Edad **(**media; DE**)** | 69,39 (18,02) | 74,17 (15,80) | **0,030** |
| **Sexo** | | | 0,223 |
| Varón | 61 (64,9%) | 110 (55,8%) | |
| Mujer | 32 (30,0%) | 86 (43,7%) | |
| **Comorbilidades** | 76 (80,85%) | 177 (89,8) | **0,061** |
| Hipertensión arterial | 60 (63,8%) | 145 (73,6%) | 0,129 |
| Diabetes Mellitus | 91 (96,8%) | 82 (41,6%) | 0,807 |
| Dislipemia | 33 (35,1%) | 82 (41,6%) | 0,368 |
| Tabaco activo | 18 (19,1%) | 34 (17,3%) | 0,743 |
| Hábito alcohólico | 12 (12,7%) | 18 (9,1%) | 0,409 |
| Cardiopatía isquémica | 9 (9,5%) | 39 (19,8%) | **0,041** |
| Insuficiencia cardiaca | 18 (19,1%) | 59 (29,9%) | **0,064** |
| Enfermedad arterial periférica | 5 (5,3%) | 27 (13,7%) | **0,043** |
| Enfermedad cerebrovascular | 14 (14,9%) | 43 (21,8%) | 0,207 |
| Demencia | 15 (16,0%) | 66 (33,5%) | **0,002** |
| Enfermedad espiratória crónica | 40 (42,55%) | 80 (40,6%) | 0,704 |
| Enfermedad del tejido conectivo | 4 (4,2%) | 4 (2,0%) | 0,270 |
| Ulcus gastroduodenal | 5 (5,3%) | 19 (9,6%) | 0,260 |
| Hepatopatía crónica | 9 (9,5%) | 12 (6,1%) | 0,302 |
| Hemiplejia | 2 (2,1%) | 14 (7,1%) | 0,102 |
| Insuficiencia renal crónica | 2 (2,1%) | 33 (16,8%) | **0,001** |
| Neoplasia | 11 (17,7%) | 28 (14,2%) | 0,575 |
| VIH | 0 (0%) | 3 (1,5%) | 0,232 |
| **Foco infeccioso** | | | 0,218 |
| Respiratorio | 61 (64,9%) | 113 (57,4%) | |
| Urinario | 14 (14,9%) | 37 (18,8%) | |
| Abdominal | 5 (5,3%) | 10 (5,1%) | |
| Sistema nervioso central | 1 (1,0%) | 0 (0,0%) | |
| **Foco infeccioso** | | | |
| Catéter | 0 (0,0%) | 2 (1%) | |
| Endocarditis | 0 (0,0%) | 1 (0,5%) | |
| Óseo | 1 (1,0%) | 0 (0,0%) | |
| Cutáneo | 3 (3,2%) | 2 (1%) | |
| Varios focos | 6 (6,4%) | 28 (14,2%) | |
| Otros | 2 (2,1%) | 4 (2,0%) | |
| **Factores predisponentes** | 56 (59,6%) | 138 (70,1%) | 0,109 |
| Catéter central | 1 (1,0%) | 12 (6,1%) | 0,068 |
| Sonda vesical | 9 (9,6%) | 35 (17,8%) | 0,081 |
| I**nmunosupresión** | 16 (17,0%) | 92 (45,6%) | **0,001** |
| Cirugía previa | 1 (1,0%) | 3 (1,5%) | 0,760 |
| Diálisis | 1 (1,0%) | 7 (3,6%) | 0,229 |
| Traqueostomía | 1 (1,0%) | 2 (1%) | 0,962 |
| **Úlcera por decúbito** | 0 (0,0%) | 9 (4,6%) | **0,036** |
| Portador de marcapasos | 3 (3,2%) | 3 (1,5%) | 0,505 |
| Estancia previa en UCI | 1 (1,0%) | 5 (2,5%) | 0,563 |
| Infecciones previas < 3 meses | 37 (39,3%) | 93 (47,2%) | 0,256 |
| Uso de antibiótico < 3 meses | 37 (39,3%) | 99 (50,63%) | 0,103 |
| Ingreso < 1 año | 37 (39,3%) | 89 (45,2%) | 0,447 |

## Continuación de la tabla 6.

| **Características del ingreso** | | | |
|---|---|---|---|
| SOFA (media; DE) | 0,72 (0,45) | 4,06 (2,23) | **<0,001** |
| Ingreso en UCI | 6 (6,4%) | 21 (10,6%) | 0,287 |
| Gripe | 9 (9,6%) | 10 (19,7%) | 0.201 |
| Corticoides durante el ingreso | 46 (48,9%) | 101 (51,2%) | 0,801 |
| Diuréticos durante el ingreso | 21(22,3%) | 58 (29,4%) | 0,258 |
| Diagnóstico concomitante de I. Cardíaca | 18 (19,1%) | 46 (23,3%) | 0,544 |
| **Disfunción orgánica** | | | **0,001** |
| Hipotensión (PAM <70) | 1 (1,0%) | 50 (25,4%) | **0,001** |
| PAFI 200-400 | 3 (3,2%) | 60 (30,4%) | **0,001** |
| PAFI < 200 | 0 (0,0%) | 17 (8,6%) | |
| Glasgow ≤ 14 | 3 (3,2%) | 85 (43,1%) | **0,001** |
| Creatinina > 2 mg/dL + oliguria | 0 (0,0%) | 54 (27,4%) | **0,001** |
| Plaquetas < 100000 µL | 0 (0,0%) | 19 (9,6%) | **0,001** |
| Bilirrubina > 2mg/dL | 0 (0,0%) | 7 (3,5%) | 0.201 |
| Varios simultáneos | 8 (8,3%) | 91 (46,2%) | **0,001** |
| **Datos de estancia y mortalidad** | | | |
| Estancia en días (media; DE) | 12,48 (14,44) | 13,56 (15,50) | 0,564 |
| Mortalidad aguda (< 30 días) | 2 (2,2%) | 28 (14,4%) | **0,002** |
| **Consecuencias a largo plazo** | | | |
| Reinfecciones en < 2 años | 47 (51,1%) | 89 (47,1%) | 0,529 |
| Reingresos en < 2 años | 51 (54,8%) | 94 (47,7%) | 0,458 |
| **Mortalidad tardía (5 años)** | 40 (43%) | 120 (61,2%) | **0,004** |
| **Mortalidad tardía (2 años)** | 25 (27,2%) | 98 (50,3%) | **0,001** |
| **Biomarcadores** | | | |
| Lactato > al 2 mMol/L | 23 (24,5%) | 116 (58,9%) | **0,001** |
| Lactato mMol/L (media; DE) | 1,80 (0,84) | 2,33 (1,90) | **0,001** |
| Proteína C reactiva mg/L (media; DE) | 6,85 (7,63) | 10,91 (12,22) | **0,004** |
| Procalcitonina ng/mL (media; DE) | 1,90 (6,08) | 6,58 (13,67) | **0,002** |
| Pro- BNP pg/mL (media; DE) | 1199,42 (1847,14) | 5748,45 (10206,70) | **0,001** |
| **Causas de la muerte** | | | **0,013** |
| Infección/sepsis | 20 (21,5%) | 53 (27,3%) | |
| Desconocida | 15 (16,1%) | 62 (32%) | |
| Cardiovascular | 1 (1,1%) | 1 (0,5%) | |
| Cáncer | 2 (2,2%) | 4 (2,1%) | |
| Otras | 2 (2,2%) | 0 (0%) | |

Las variables se expresan como n (%) y media (desviación estándar). SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; PAM: presión arterial media; PAFI: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; mg: miligramos; dl: decilitro; µL: microlitro; mMol: milimoles; L: litro; ng: nanogramos; pg: picogramos.

## 2. Estudio de supervivencia

Con el fin de estimar la función de supervivencia y valorar la probabilidad de sobrevivir entre los grupos SOFA <2 y SOFA ≥2, se utilizó el método de Kaplan-Meier en el análisis estadístico como estimación del riesgo de mortalidad y el log-rank para evaluar si existían diferencias entre ellos. Estos resultados se muestran en las **tablas 7-9.** Además, con el objetivo de valorar si la sepsis se asocia de forma independiente a la mortalidad teniendo en cuenta el tiempo y las comorbilidades, se realizó una regresión de Cox. Estos resultados se muestran en las **tablas 10 y 11**.

En las **tablas 7-9** se objetiva como resultados que los pacientes con SOFA ≥ 2 tienen tasas de supervivencia significativamente inferiores a aquellos con una puntuación en la escala de riesgo SOFA < 2 tanto a corto plazo (X2 9,91, p<0,002) como a largo plazo (X2 13,73 p < 0,001 a los dos años y X2 10,05 p<0,002 a los 5 años).

Además, el análisis de los resultados mostrados en la **tabla 10** evidencia que la presencia de una puntuación en la escala de disfunción orgánica SOFA ≥ 2 en pacientes ingresados por procesos infecciosos se asocia con un aumento significativo del riesgo de mortalidad, tanto aguda como tardía, en comparación con los pacientes no sépticos. En el periodo agudo (30 días), los pacientes con SOFA ≥ 2 presentan un riesgo de mortalidad 7,14 veces mayor (**HR 7,14**; IC 95% 1,70-29,98; p= 0,007) y a los 2 años del evento, la mortalidad sigue siendo superior en este grupo, con un riesgo 2,24 veces mayor (**HR 2,24**; IC 95% 1,45-3,48; p< 0,001). Esta tendencia persiste a los 5 años de seguimiento con un **HR de 1,79** (IC 95% 1,25-2,57; p= 0,001). Al ajustar el análisis con comorbilidades como edad, hipertensión, demencia o patología respiratoria crónica, se observó una atenuación relativamente pequeña del riesgo a largo plazo (**tabla 11**).

En un intento de eliminar la carga de comorbilidad, realizamos el análisis de Kaplan-Meier eliminando los extremos de edad (**tablas 7-9**). En el análisis de la población entre 20 y 80 años se mantienen los mismos resultados, con una mayor mortalidad en aquellos pacientes con SOFA ≥2 tanto en los 30 primeros días desde el ingreso (X2 8,14 p=0,004) como a largo plazo (2 años: X2 11,87 p<0,001 y 5 años: X 6,93 p< 0,008), con un **HR 3,88** [IC 95% 1,62-9,20], p=0,002 y **2,10** [IC 95% 1,15-3,81], p= 0,016 para la mortalidad a los 2 y 5 años, respectivamente, como se muestra en la **tabla 12**.

**Figura 14.** Función de supervivencia para la mortalidad aguda

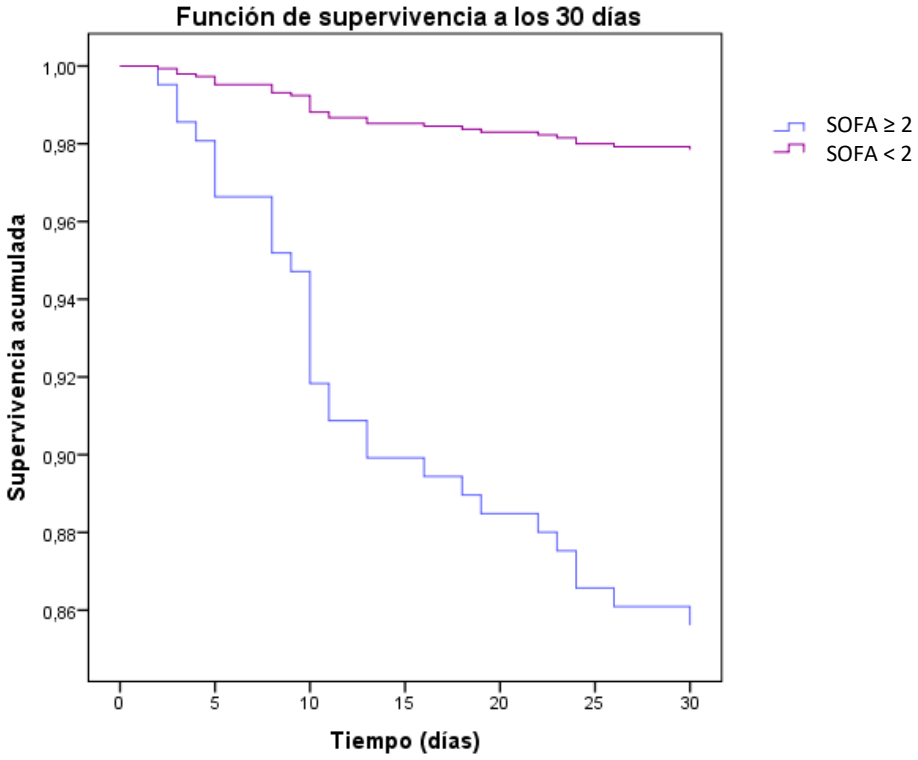



**Tabla 7.** Análisis de supervivencia para la mortalidad aguda

| | Chi-cuadrado | gl | Significación |
|---|---|---|---|
| **Log Rank (Mantel-Cox) en el total de la muestra** | 9,918 | 1 | 0,002 |
| **Log Rank (Mantel-Cox) en la muestra entre 20 y 80 años** | 8,14 | 1 | 0,004 |

**Figura 15.** Función de supervivencia para la mortalidad a los 2 años

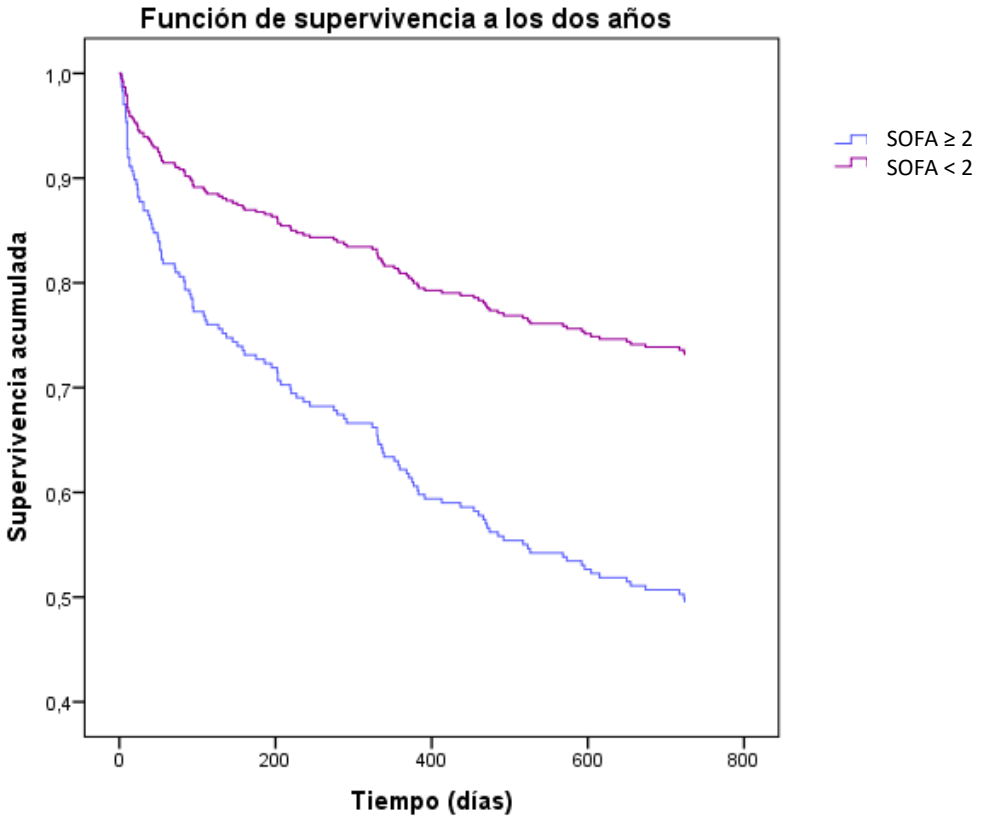



**Tabla 8.** Análisis de supervivencia para la mortalidad a los 2 años

| | Chi-cuadrado | gl | Significación |
|---|---|---|---|
| **Log Rank (Mantel-Cox) en el total de la muestra** | 13,729 | 1 | <0,001 |
| **Log Rank (Mantel-Cox) en la muestra entre 20 y 80 años** | 11,87 | 1 | < 0,001 |

**Figura 16.** Función de supervivencia para la mortalidad a los 5 años

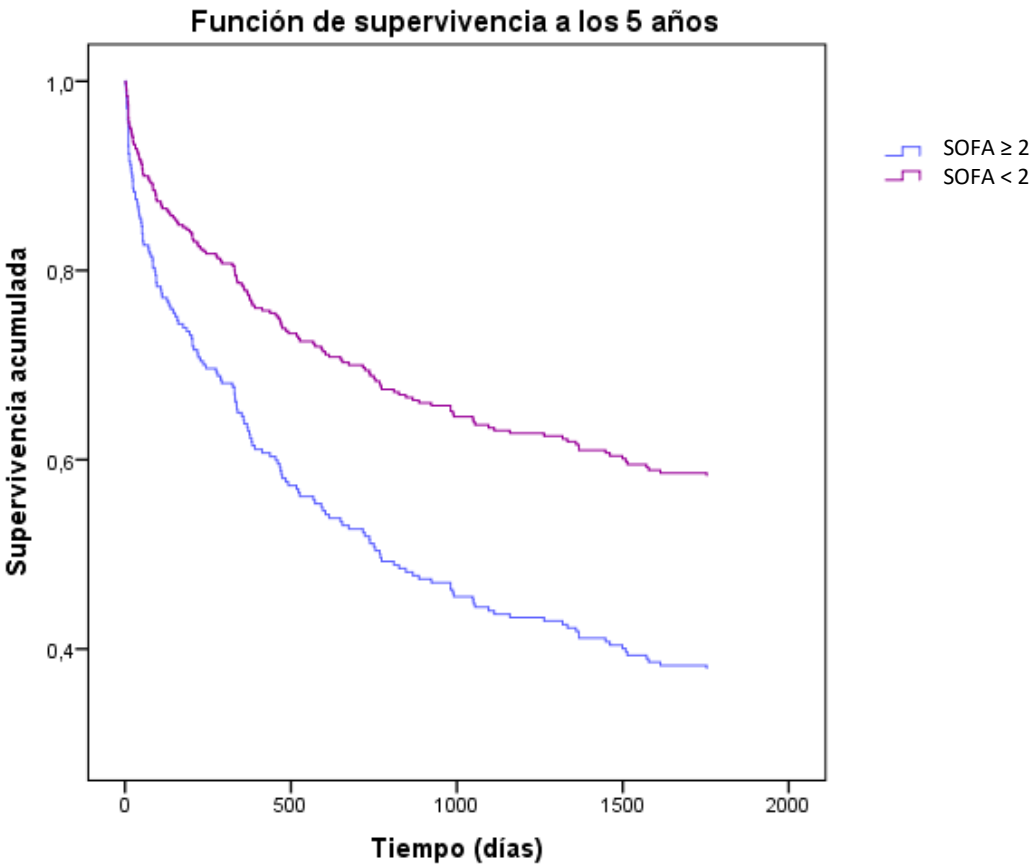



**Tabla 9.** Análisis de supervivencia para la mortalidad a los 5 años

| | Chi-cuadrado | gl | Significación |
|---|---|---|---|
| **Log Rank (Mantel-Cox) en el total de la muestra** | 10,052 | 1 | 0,002 |
| **Log Rank (Mantel-Cox) en la muestra entre 20 y 80 años** | 6,93 | 1 | 0,008 |

**Tabla 10**. Regresión de Cox para la mortalidad aguda y tardía

| Variables | Mortalidad | HR | IC 95% | Significación (p) |
|---|---|---|---|---|
| SOFA ≥ 2 | 30 días | **7,14** | 1,70-29,98 | 0,007 |
| SOFA ≥ 2 | 2 años | **2,24** | 1,45-3,48 | < 0,001 |
| SOFA ≥ 2 | 5 años | **1,79** | 1,25-2,57 | 0,001 |

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

**Tabla 11.** Regresión de Cox para la mortalidad aguda y tardía ajustada a comorbilidades

**Mortalidad a los 30 días**

| Variables | HR | IC 95% | Significación (p) |
|---|---|---|---|
| SOFA ≥ 2 | **7,14** | 1,70-29,98 | 0,007 |
| Demencia | 3,21 | 1,52-6,78 | 0,002 |
| E. respiratoria crónica | 2,26 | 1,07-4,76 | 0,031 |

**Mortalidad a los dos años**

| Variables | HR | IC 95% | Significación (p) |
|---|---|---|---|
| SOFA ≥ 2 | **2,02** | 1,23-2,98 | 0,008 |
| Edad > 65 años | 3,50 | 1,73-7,01 | < 0,001 |
| Demencia | 2,26 | 1,53-3,32 | < 0,001 |
| E. respiratoria crónica | 1,68 | 1,15-2,45 | 0,006 |

**Mortalidad a los cinco años**

| Variables | HR | IC 95% | Significación (p) |
|---|---|---|---|
| SOFA ≥ 2 | **1,51** | 1,05-2,18 | 0,024 |
| Edad > 65 años | 3,32 | 1,88-5,85 | < 0,001 |
| Demencia | 2,35 | 1,67-3,31 | < 0,001 |
| E. respiratoria crónica | 1,50 | 1,07-2,08 | 0,017 |

Variables introducidas: SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) ≥ 2, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, enfermedad respiratoria crónica, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal crónica, demencia, edad >65 años.

**Tabla 12.** Regresión de Cox para la mortalidad tardía en población entre 20 y 80 años

| Variables | Mortalidad | HR | IC 95% | Significación (p) |
|---|---|---|---|---|
| SOFA ≥ 2 | 2 años | **3,88** | 1,62-9,20 | 0,002 |
| SOFA ≥ 2 | 5 años | **2,10** | 1,15-3,81 | 0,016 |

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

La función de supervivencia obtenida de este análisis se representa en las **figuras 14-16.** Al observarlas se objetiva que, a los cinco años, la tendencia de la curva en aquellos pacientes con puntuación en la escala de riesgo SOFA < 2 es a hacerse paralela a la propia de los pacientes con SOFA ≥ 2. Por este motivo y con la intención de descartar un posible sesgo, se realizó un análisis de supervivencia a largo plazo excluyendo la mortalidad aguda en los 30 primeros días del ingreso por sepsis **(tabla 13).** En este análisis se objetiva que la sepsis por sí misma continúa manteniendo la capacidad predictiva de mortalidad a largo plazo a los dos años del evento séptico, a pesar de ajustarlo a las comorbilidades. Sin embargo, a los cinco años no se obtiene un resultado significativo.

**Tabla 13.** Regresión de Cox para la mortalidad tardía sin los 30 primeros días y ajustado a comorbilidades

**Mortalidad a los dos años**

| Variables | HR | IC 95% | Significación (p) |
|---|---|---|---|
| SOFA ≥ 2 | **1,64** | 1,01-2,68 | 0,046 |
| Edad > 65 años | **13,03** | 1,81-94,0 | 0,011 |
| Comorbilidades | **11,1** | 1,54-83,33 | 0,017 |
| Insuficiencia cardíaca | **1,82** | 1,17-2,82 | 0,007 |

**Mortalidad a los cinco años**

| Variables | HR | IC 95% | Significación (p) |
|---|---|---|---|
| SOFA ≥ 2 | **1,26** | 0,86-1,85 | 0,227 |
| Edad > 65 años | **15,87** | 2,21-111,1 | 0,006 |
| Comorbilidades | **4,56** | 1,44-14,43 | 0,010 |

Variables introducidas: SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) ≥ 2, presencia de comorbilidades, insuficiencia cardíaca, edad >65 años, PAFI <200

## 3. Contraste de hipótesis

En las **tablas 14, 16 y 17** se representa la distribución de las distintas variables en relación con la mortalidad aguda (< 30 días) y tardía a los dos años con/sin los 30 primeros días desde el evento séptico, respectivamente. En las tablas **22 y 23** se representa la distribución de las distintas variables en relación con la mortalidad tardía a los cinco años con/sin los dos primeros años desde el evento séptico.

### 3.1. Evaluación de la asociación entre las variables y la mortalidad aguda en pacientes sépticos

**Tabla 14.** Distribución de los pacientes con sepsis (SOFA ≥ 2) en función de la supervivencia y mortalidad a los 30 días de seguimiento.

| VARIABLE | Supervivencia 30 días N= 169 | Mortalidad 30 días N= 28 | SIGNIFICACIÓN |
|---|---|---|---|
| Edad **(**media; DE**)** | 73,06 (16,28) | 81,68 (7,94) | **0,007** |
| **Sexo** | | | 0,487 |
| Varón | 96 (57,5%) | 13 (46,3%) | |
| Mujer | 70 (42%) | 15 (53,6%) | |
| **Comorbilidades** | 147 (88%) | 28 (100%) | **0,053** |
| Hipertensión arterial | 121 (72,5%) | 23 (82,1%) | 0,280 |
| Diabetes mellitus | 63 (37,7%) | 13 (46,4%) | 0,382 |
| Dislipemia | 70 (42%) | 12 (43%) | 0,926 |
| Tabaco activo | 30 (18%) | 4 (14,3%) | 0,635 |
| Hábito alcohólico | 15 (9%) | 3 (10,7%) | 0,769 |
| Cardiopatía isquémica | 34 (20,4%) | 4 (14,3%) | 0,453 |
| Insuficiencia cardiaca | 48 (28,7%) | 11 (39,3%) | 0,261 |
| Enfermedad arterial periférica | 23 (13,8%) | 4 (14,3%) | 0,942 |
| Enfermedad cerebrovascular | 34 (20,4%) | 9 (32,1%) | 0,164 |
| Demencia | 51 (30,5%) | 15 (53,6%) | **0,017** |
| Enfermedad respiratória crónica | 64 (38,3%) | 16 (57,1%) | 0,061 |
| Enfermedad del tejido conectivo | 4 (2,4%) | 0 (0,0%) | 0,535 |
| Ulcus gastroduodenal | 13 (7,8%) | 6 (21,4%) | **0,024** |
| Hepatopatía crónica | 18 (10,8%) | 2 (7,2%) | 0,814 |
| Hemiplejia | 13 (7,8%) | 1 (3,6%) | 0,424 |
| Insuficiencia renal crónica | 28 (16,8%) | 4 (14,3%) | 0,743 |
| Neoplasia | 19 (11,4%) | 8 (29,6%) | **0,011** |
| VIH | 1 (0,6%) | 1 (3,6%) | 0,149 |
| **Factores predisponentes** | 117 (70,1%) | 20 (71,4%) | 0,883 |
| Catéter central | 11 (6,6%) | 1 (3,6%) | 0,463 |
| Sonda vesical | 31 (18,6%) | 4 (14,3%) | 0,585 |
| Inmunosupresión | 13 (7,8%) | 5 (18%) | 0,091 |
| Cirugía previa | 1 (0,6%) | 2 (7,1%) | **0,055** |
| Diálisis | 8 (3,1%) | 0 (0,0%) | 0,427 |
| Traqueostomía | 2 (1,2%) | 0 (0,0%) | 0,733 |
| Úlcera por decúbito | 4 (2,4%) | 5 (18%) | **0,004** |
| Portador de marcapasos | 3 (1,8%) | 0 (0,0%) | 0,710 |
| Estancia previa en UCI | 5 (3%) | 0 (0,0%) | 0,595 |
| Infecciones previas < 3 meses | 79 (47,3%) | 13 (46,4%) | 0,548 |
| Uso de antibiótico < 3 meses | 85 (51%) | 13 (46,4%) | 0,408 |
| Ingreso < 1 año | 78 (46,7%) | 10 (35,7%) | 0,279 |

**Continuación de la tabla 14.**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Foco infeccioso** | | | 0,286 |
| Respiratorio | 92 (55,1%) | 19 (68%) | |
| Urinario | 36 (21,6%) | 1 (3,6%) | |
| Abdominal | 8 (5,0%) | 2 (7,1%) | |
| Sistema nervioso central | 0 (0%) | 0 (0,0%) | |
| Catéter | 2 (1,2%) | 0 (0,0%) | |
| Endocarditis | 1 (0,6%) | 0 (0,0%) | |
| Óseo | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Cutáneo | 1 (0,6%) | 1 (3,6%) | |
| Varios focos | 23 (13,8%) | 5 (17,9%) | |
| Otros | 4 (2,4%) | 0 (0,0%) | |
| **Características del ingreso** | | | |
| Corticoides durante el ingreso | 80 (48%) | 20 (74,1%) | **0,012** |
| Diuréticos durante el ingreso | 45 (27%) | 13 (48,1%) | **0,026** |
| Diagnóstico concomitante de insuficiencia cardíaca | 36 (21,6%) | 10 (37%) | 0,069 |
| Gripe | 10 (6%) | 0 (0,0%) | 0,204 |
| Bacteriemia | 26 (15,6%) | 1 (3,6%) | 0,454 |
| Shock séptico | 21 (12,6%) | 11 (39,3%) | **0,001** |
| SOFA (media; DE) | 3,92 (2,23) | 4,79 (2,13) | **0,056** |
| Ingreso en UCI | 19 (11,4%) | 2 (7,1%) | 0,390 |
| Estancia en días (media; DE) | 11,90 (8,77) | 9,11 (6,93) | 0,071 |
| **Disfunción orgánica** | | | 0,086 |
| Hipotensión (PAM <70) | 35 (21%) | 7 (25%) | 0,466 |
| PAFI 200-400 | 151 (90,4%) | 21 (75%) | **0,028** |
| PAFI < 200 | 16 (9,6%) | 7 (23%) | **0,028** |
| Glasgow ≤ 14 | 65 (38,4%) | 19 (67,8%) | 0,092 |
| Creatinina > 2 mg/dL + oliguria | 44 (26%) | 10 (35,7%) | 0,133 |
| Plaquetas < 100000 µL | 18 (10,8%) | 1 (3,6%) | 0,406 |
| Bilirrubina > 2mg/dL | 7 (4,2%) | 0 (0,0%) | 0.666 |
| **Biomarcadores** | | | |
| Lactato mMol/L (media; DE) | 2,26 (1,95) | 2,75 (1,47) | 0,142 |
| Proteína C reactiva mg/L (media; DE) | 10,74 (12,54) | 12,07 (10,68) | 0,603 |
| Procalcitonina ng/mL (media; DE) | 6,81 (14,23) | 5,41 (10,40) | 0,538 |
| Pro- BNP pg/mL (media; DE) | 5086,02 (8354,05) | 10000,96 (17622,41) | **0,021** |

Las variables se expresan como n (%) y media (desviación estándar). SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; PAM: presión arterial media; PAFI: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; mg: miligramos; dl: decilitro; µL: microlitro; mMol: milimoles; L: litro; ng: nanogramos; pg: picogramos.

Cuando se realiza el análisis univariante de los factores asociados a la mortalidad aguda en pacientes sépticos siguiendo los criterios de clasificación del consenso sepsis-3 (**tabla 14**), se objetiva que la presencia de PAFI < 200, el evolucionar a shock séptico o la existencia de comorbilidades y, entre ellas, la demencia (p 0,017) y la neoplasia (0,011), fueron más prevalentes en el grupo de pacientes que fallecen en los 30 primeros días del ingreso de forma significativa, en comparación con aquellos que sobreviven. Además, es destacable la diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad aguda en aquellos pacientes que recibieron corticoides y diuréticos durante el episodio de sepsis. Asimismo, existe una diferencia significativa en los niveles de proBNP entre los pacientes que sobreviven y los que fallecen, siendo más elevados en estos últimos, diferencia que no se objetiva en el resto de biomarcadores analizados (p 0,021).

Con la intención de determinar qué factores se asocian de manera independiente con la mortalidad aguda se realizó un análisis de regresión logística binaria y regresión de cox, cuyos resultados se plasman en las **tablas 15 y 16.**

Este análisis identificó varias variables asociadas de forma independiente y estadísticamente significativa con un mayor riesgo de muerte. Las variables más relevantes fueron demencia, neoplasia, ulcus péptico, PAFI <200, uso de corticoides durante el ingreso, el desarrollo de shock séptico y el tener unos niveles elevados de ProBNP por encima de 900 pg/mL. En ambos modelos, las variables relacionadas con una mayor gravedad como el shock séptico y la PAFI <200 mostraron las asociaciones más fuertes con la mortalidad aguda, con odds ratios elevados y significativos (p <0,05).

**Tabla 15.** Regresión logística para la mortalidad aguda

| Variables | OR | IC 95% | Significación (p) |
|---|---|---|---|
| Demencia | 2,62 | 1,14-6,24 | 0,023 |
| Neoplasia | 6,57 | 1,23-9,0 | 0,018 |
| Ulcus péptico | 3,77 | 1,25-11,36 | 0,018 |
| PAFI <200 | 3,1 | 1,11-8,70 | 0,031 |
| Uso de corticoides | 3,0 | 1,20-7,51 | 0,020 |
| Shock séptico | 4,22 | 1,71-10,41 | 0,002 |
| **Biomarcadores** | | | |
| ProBNP>900 | 6,70 | 1,52-29,53 | 0,012 |

Variables introducidas: Edad, demencia, neoplasia, ulcus péptico, úlcera por decúbito, cirugía previa, uso de corticoides y diuréticos durante el ingreso, escala de disfunción orgánica SOFA, el desarrollo de shock séptico, PAFI <200 y proBNP.

**Tabla 16.** Regresión de Cox para la mortalidad aguda

| Variables | OR | IC 95% | Significación (p) |
|---|---|---|---|
| Demencia | 2,50 | 1,16-5,33 | 0,018 |
| Neoplasia | 2,88 | 1,25-6,63 | 0,013 |
| Ulcus péptico | 2,95 | 1,18-736 | 0,020 |
| PAFI <200 | 4,31 | 1,74-10,70 | 0,002 |
| Uso de corticoides | 3,23 | 1,36-7,67 | 0,008 |
| Shock séptico | 4,74 | 2,20-10,27 | < 0,001 |
| **Biomarcadores** | | | |
| ProBNP>900 | 6,02 | 1,42-25,44 | 0,015 |

Variables introducidas: Edad, demencia, neoplasia, ulcus péptico, úlcera por decúbito, cirugía previa, uso de corticoides y diuréticos durante el ingres
, escala de disfunción orgánica SOFA, el desarrollo de shock séptico, PAFI <200 y proBNP.

### 3.2. Evaluación de la asociación entre variables y la mortalidad a los dos años de seguimiento en pacientes sépticos

En la **tabla 17** se representa la distribución de las distintas variables en relación con la mortalidad tardía a los dos años. Además del análisis univariante de los factores asociados con este tramo de mortalidad a largo plazo, se realizó el propio de los factores asociados con la mortalidad en el periodo de tiempo entre treinta días y dos años desde el episodio de sepsis, con la intención de aumentar la precisión de los resultados eliminando la posible interferencia de la mortalidad aguda (**tabla 18**).

Los resultados obtenidos al analizar esos dos periodos de tiempo tienen similitudes, observándose diferencias significativas entre los supervivientes y los fallecidos en cuanto a la edad y comorbilidades, que son mayores en aquellos que fallecen. Destacan la demencia y aquellas relacionadas con el riesgo y patología cardiovascular como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus o la insuficiencia cardíaca. Además, en ambos periodos es destacable la diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad en aquellos pacientes que recibieron corticoides y diuréticos durante el episodio de sepsis y en los niveles alcanzados de proBNP, que son menores en aquellos que sobreviven.

No obstante, al eliminar a aquellos que mueren en los 30 primeros días desde el ingreso, ya no se observan diferencias en cuanto a factores relacionados con la gravedad como el desarrollar shock séptico o la disfunción orgánica respiratoria que sí se mantienen con significación en el análisis del periodo completo de seguimiento desde el ingreso por sepsis hasta los dos años. Además, aumentan las diferencias entre los grupos en cuanto a comorbilidades y aparecen diferencias en relación con las reinfecciones, que son mayores en

aquellos pacientes que fallecen en comparación con los que sobreviven, de forma similar a lo que ocurre con los reingresos.

**Tabla 17.** Distribución de los pacientes con sepsis (SOFA ≥ 2) en función de la supervivencia y mortalidad a los 2 años de seguimiento.

| VARIABLE | Supervivencia 2 años N= 97* | Mortalidad 2 años N= 98* | SIGNIFICACIÓN |
|---|---|---|---|
| Edad **(**media; DE**)** | 68,05 (18,10) | 80,05 (10,30) | **<0,001** |
| **Sexo** | | | 0,456 |
| Varón | 58 (59,8%) | 53 (54,1%) | |
| Mujer | 40 (41,2%) | 45 (45,9%) | |
| **Comorbilidades** | 78 (80,4%) | 97 (99%) | **<0,001** |
| Hipertensión arterial | 63 (64,9%) | 80 (81,6%) | **0,008** |
| Diabetes mellitus | 30 (31%) | 46 (47%) | **0,022** |
| Dislipemia | 38 (39,2%) | 44 (45%) | 0,418 |
| Tabaco activo | 20 (20,6%) | 14 (14,3%) | 0,244 |
| Hábito alcohólico | 12 (12,4%) | 6 (6,1%) | 0,132 |
| Cardiopatía isquémica | 14 (14,4%) | 24 (24,5%) | **0,076** |
| Insuficiencia cardiaca | 21 (21,6%) | 38 (38,8%) | **0,009** |
| Enfermedad arterial periférica | 10 (10,3%) | 17 (17,3%) | 0,155 |
| Enfermedad cerebrovascular | 17 (17,5%) | 26 (26,5%) | 0,129 |
| Demencia | 20 (20,6%) | 46 (47%) | **<0,001** |
| Enfermedad respiratória crónica | 32 (33%) | 47 (48%) | **0,033** |
| Enfermedad del tejido conectivo | 3 (3,1%) | 1 (1%) | 0,307 |
| Ulcus gastroduodenal | 8 (8,2%) | 11 (11,2%) | 0,483 |
| Hepatopatía crónica | 8 (8,2%) | 4 (4,1%) | 0,348 |
| Hemiplejia | 7 (7,2%) | 7 (7,1%) | 0,984 |
| Insuficiencia renal crónica | 11 (11,3%) | 21 (21,4%) | **0,057** |
| Neoplasia | 9 (9,3%) | 18 (18,6%) | 0,062 |
| VIH | 2 (2,1%) | 1 (1%) | 0,277 |
| **Factores predisponentes** | 68 (70,1%) | 68 (69,4%) | 0,913 |
| Catéter central | 7 (7,2%) | 5 (5,1%) | 0,539 |
| Sonda vesical | 17 (17,5%) | 18 (18,4%) | 0,878 |
| Inmunosupresión | 6 (6,3%) | 12 (12,2%) | 0,150 |
| Cirugía previa | 1 (1,0%) | 2 (2,0%) | 0,504 |
| Diálisis | 3 (3,1%) | 4 (4,1%) | 0,506 |
| Traqueostomía | 1 (1,0%) | 1 (1,0%) | 0,749 |
| Úlcera por decúbito | 3 (3,1%) | 6 (6,1%) | 0,254 |
| Portador de marcapasos | 0 (0,0%) | 3 (3,1%) | 0,133 |
| Estancia previa en UCI | 4 (4,1%) | 1 (1,0%) | 0,231 |
| Infecciones previas < 3 meses | 42 (43,3%) | 50 (51,0%) | 0,280 |
| Uso de antibiótico < 3 meses | 46 (47,4%) | 52 (53,1%) | 0,431 |
| Ingreso < 1 año | 43 (44,3%) | 44 (45%) | 0,936 |

**Continuación de la tabla 17.**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Foco infeccioso** | | | 0,046 |
| Respiratorio | 50 (51,5%) | 61 (62,2%) | |
| Urinario | 22 (22,7%) | 15 (15,3%) | |
| Abdominal | 8 (8,2%) | 2 (2,0%) | |
| Sistema nervioso central | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Catéter | 1 (1,0%) | 1 (1,0%) | |
| Endocarditis | 1 (1,0%) | 0 (0,0%) | |
| Óseo | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Cutáneo | 0 (0,0%) | 2 (2,0%) | |
| Varios focos | 11 (11,3%) | 17 (17,3%) | |
| **Características del ingreso** | | | |
| Corticoides durante el ingreso | 36 (37,1%) | 64 (66,0%) | **0,001** |
| Diuréticos durante el ingreso | 18 (18,6%) | 40 (41,2%) | **0,001** |
| Diagnóstico concomitante de insuf. Cardíaca | 14 (14,4%) | 32 (33,0%) | **0,002** |
| Gripe | 7 (7,2%) | 3 (3,1%) | 0,161 |
| Bacteriemia | 19 (19,6%) | 8 (8,2%) | 0,066 |
| Shock séptico | 10 (10,3%) | 22 (22,4%) | **0,022** |
| SOFA (media; DE) | 3,70 (2,03) | 4,43 (2,37) | **0,022** |
| Ingreso en UCI | 25 (9,5%) | 2 (6,9%) | 0,479 |
| Estancia en días (media; DE) | 10,03 (7,43) | 13,00 (9,38) | **0,017** |
| **Disfunción orgánica** | | | 0,073 |
| Hipotensión (PAM <70) | 21 (21,4%) | 21 (21,4%) | 0,338 |
| PAFI 200-400 | 90 (92,8%) | 82 (83,7%) | **0,049** |
| PAFI < 200 | 7 (7,2%) | 16 (16,3%) | |
| Glasgow ≤ 14 | 28 (28,9%) | 56 (57,1%) | **0,003** |
| Creatinina > 2 mg/dL + oliguria | 23 (23,7%) | 31 (31,6%) | 0,573 |
| Plaquetas < 100000 µL | 13 (13,5%) | 6 (6,1%) | 0,094 |
| Bilirrubina > 2mg/dL | 5 (5,2%) | 2 (2,1%) | 0,282 |
| **Biomarcadores** | | | |
| Lactato mMol/L (media; DE) | 2,10 (1,25) | 2,55 (2,36) | 0,109 |
| Proteína C reactiva mg/L (media; DE) | 10,78 (8,85) | 11,14 (14,96) | 0,840 |
| Procalcitonina ng/mL (media; DE) | 8,18 (15,30) | 5,13 (11,85) | 0,121 |
| Pro- BNP pg/mL (media; DE) | 3134,85 (4692,33) | 8370,33 (13185,25) | **<0,001** |
| **Consecuencias a largo plazo** | | | |
| **Reingresos a los dos años** | 40 (42,1%) | 54 (57,4%) | **0,031** |
| Reinfecciones a los dos años | 37 (39%) | 52 (56,0%) | 0,064 |

*Pérdida de dos pacientes*. Las variables se expresan como n (%) y media (desviación estándar). SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; PAM: presión arterial media; PAFI: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; mg: miligramos; dl: decilitro; µL: microlitro; mMol: milimoles; L: litro; ng: nanogramos; pg: picogramos.

**Tabla 18.** Factores asociados con la mortalidad tardía entre los 30 días y dos años en pacientes con SOFA ≥ 2 (estudio univariante).

| VARIABLE | Supervivencia 2 años N= 97 | Mortalidad 2 años N= 70 | SIGNIFICACIÓN |
|---|---|---|---|
| Edad **(**media; DE**)** | 68,05 (18,10) | 79,4 (11,08) | **<0,001** |
| **Comorbilidades** | 78 (80,4%) | 69 (98,6%) | **<0,001** |
| Hipertensión arterial | 63 (64,9%) | 57 (81,4%) | 0,019 |
| Diabetes mellitus | 30 (30,9%) | 33 (47,1%) | 0,033 |
| **Cardiopatía isquémica** | 14 (14,4%) | 20 (28,6%) | 0,025 |
| **Insuficiencia cardiaca** | 21 (21,6%) | 27 (38,6%) | 0,017 |
| Demencia | 20 (20,6%) | 31 (44,3%) | 0,001 |
| **Insuficiencia renal crónica** | 11 (11,3%) | 17 (24,3%) | 0,027 |
| **Características del ingreso** | | | |
| Corticoides durante el ingreso | 36 (37,1%) | 44 (63,0%) | **0,001** |
| Diuréticos durante el ingreso | 18 (18,6%) | 27 (38,6%) | **0,004** |
| Diagnóstico concomitante de insuficiencia cardíaca | 14 (14,4%) | 22 (31,4%) | **0,008** |
| **Biomarcadores** | | | |
| Pro- BNP pg/mL (media; DE) | 3134,85 (4692,33) | 7741,37 (11109,40) | **<0,001** |
| **Consecuencias a largo plazo** | | | |
| **Reingresos a los dos años** | 40 (42,1%) | 54 (79,4%) | **< 0,001** |
| **Reinfecciones a los dos años** | 37 (39%) | 52 (76,4%) | **< 0,001** |

Las variables se expresan como n (%) y media (desviación estándar). Pg: picogramos; mL: mililitro

Con la intención de determinar qué factores se asocian de manera independiente con la mortalidad a los dos años se realizó un análisis de regresión logística binaria y regresión de cox, cuyos resultados se plasman en las **tablas 19 y 20, 21 y 22**, respectivamente.

En los dos periodos de tiempo analizados (desde el ingreso a los dos años de seguimiento y desde los 30 días de la fecha de ingreso a los dos años de seguimiento) se identificaron varias variables asociadas de manera independiente y significativa con la mortalidad. En ambos periodos, el tener el antecedente de demencia se relaciona con el riesgo de morir de forma significativa al igual que el antecedente de insuficiencia cardíaca. Además, el uso de corticoides durante el ingreso y el tener niveles elevados de ProBNP (>900 pg/mL) se asociaron significativamente con mayor riesgo de muerte, con odds ratio similares en ambos periodos, como se objetiva en las **tablas 19 y 20**. Los niveles elevados de este biomarcador mantienen la significación por unidad de tiempo si se alcanzan niveles sanguíneos del mismo por encima del valor establecido, al igual que ocurre con el uso de corticoides durante el ingreso o la presencia de demencia como comorbilidad, como se puede observar en los resultados mostrados en las **tablas 21 y 22** (proBNP > 900 pg/ml con HR 2,10 (IC

95% 1,23 – 3,51; p= 0,006 para la mortalidad a los dos años, con resultados similares si se excluyen los 30 primeros días de seguimiento; corticoides con HR 2,25 (IC 95% 1,38 – 3,67; p= 0,001; demencia HR 2,24 (IC 95% 1,40 – 3,67; p= 0,001).

Además, en el análisis a los dos años incluyendo los 30 primeros días, se obtuvo que el tener una edad mayor de 65 años, hipertensión arterial, PAFI <200 y desarrollar shock séptico durante el ingreso se asocia a una probabilidad más del doble de morir por cada uno de ellos que si no están presentes.

**Tabla 19.** Regresión logística para la mortalidad tardía a los dos años del evento séptico

| Variables | OR | IC 95% | Significación |
|---|---|---|---|
| Edad > 65 años | 5,76 | 2,62-12,70 | < 0,001 |
| Hipertensión arterial | 5,55 | 1,32-23,40 | 0,019 |
| Demencia | 3,20 | 1,32-7,75 | 0,001 |
| Insuficiencia cardíaca | 3,20 | 1,56-6,57 | 0,001 |
| Uso de corticoides | 2,88 | 1,20-6,90 | 0,018 |
| PAFI<200 | 6,80 | 2,10-22,2 | 0,001 |
| Shock séptico | 3,00 | 1,25-7,00 | 0,013 |
| **Biomarcadores** | | | |
| ProBNP>900 | 2,92 | 1,50-5,74 | 0,002 |

Variables introducidas: Edad >65 años, hipertensión, diabetes, demencia, insuficiencia respiratoria crónica, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, uso de corticoides y diuréticos durante el ingreso, el desarrollo de shock séptico, PAFI <200 y proBNP>900.

**Tabla 20.** Regresión logística para la mortalidad entre los 30 días y dos años del evento séptico

| Variables | OR | IC 95% | Significación (p) |
|---|---|---|---|
| Demencia | 3,26 | 1,58-6,75 | 0,001 |
| Uso de corticoides | 2,94 | 1,50-5,81 | 0,002 |
| Insuficiencia cardíaca | 2,41 | 1,15-5,0 | 0,019 |
| **Biomarcadores** | | | |
| ProBNP>900 | 2,51 | 1,21-5,23 | 0,013 |

Variables introducidas: Edad >65 años, hipertensión, diabetes, demencia, insuficiencia respiratoria crónica, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, uso de corticoides y diuréticos durante el ingreso, el desarrollo de shock séptico, PAFI <200 y proBNP >900.

**Tabla 21.** Regresión de Cox para la mortalidad tardía a los dos años de seguimiento en pacientes sépticos (SOFA ≥ 2)

| Variables | HR | IC 95% | Significación (p) |
|---|---|---|---|
| Edad > 65 años | 2,5 | 1,18-5,38 | 0,017 |
| Demencia | 2,24 | 1,42-3,53 | 0,001 |
| Enfermedad pulmonar crónica | 1,75 | 1,11-2,76 | 0,016 |
| PAFI < 200 | 2,53 | 1,42-4,50 | 0,002 |
| Shock séptico | 2,72 | 1,61-4,60 | < 0,001 |
| Uso de corticoides | 2,24 | 1,44-3,47 | < 0,001 |
| **Biomarcadores** | | | |
| ProBNP>900 | 2,10 | 1,23-3,51 | 0,006 |

Variables introducidas: Edad >65 años, comorbilidades, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, demencia, enfermedad respiratoria crónica, uso de corticoides y diuréticos durante el ingreso, el desarrollo de shock séptico, PAFI <200 y proBNP >900.

**Tabla 22.** Regresión de Cox para la mortalidad tardía entre los 30 días y los dos años de seguimiento en pacientes sépticos (SOFA ≥ 2)

| Variables | HR | IC 95% | Significación (p) |
|---|---|---|---|
| Demencia | 2,24 | 1,40-3,67 | 0,001 |
| Comorbilidades | 6,16 | 0,84-45-34 | 0,074 |
| Uso de corticoides | 2,25 | 1,38-3,67 | 0,001 |
| **Biomarcadores** | | | |
| ProBNP>900 | 2,0 | 1,15-3,45 | 0,014 |

Variables introducidas: Edad >65 años, comorbilidades, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, demencia, enfermedad respiratoria crónica, uso de corticoides y diuréticos durante el ingreso, el desarrollo de shock séptico, PAFI <200 y proBNP >900.

### 3.3. Evaluación de la asociación entre variables y la mortalidad a los cinco años de seguimiento en pacientes sépticos

En la **tabla 23** se representa la distribución de las distintas variables en relación con la mortalidad tardía a los cinco años. Además del análisis univariante de los factores asociados con este tramo de mortalidad a largo plazo, se realizó el propio de los factores asociados con la mortalidad en el periodo de tiempo entre los dos y cinco años desde el episodio de sepsis (**tabla 24**), con la intención de aumentar la precisión de los resultados eliminando la posible interferencia de los periodos previos de seguimiento (30 primeros días y dos años). En este se observan sólo diferencias entre los grupos relacionadas con las comorbilidades y la edad.

**Tabla 23.** Distribución de los pacientes con sepsis (SOFA ≥ 2) en función de la supervivencia y mortalidad a los 5 años de seguimiento.

| VARIABLE | Supervivencia 5 años N= 76* | Mortalidad 5 años N= 120* | SIGNIFICACIÓN |
|---|---|---|---|
| Edad (media; DE) | 64,46 (18,51) | 80,23 (9,86) | **<0,001** |
| **Sexo** | | | 0,063 |
| Varón | 49 (64,5%) | 61 (50,8%) | |
| Mujer | 27 (35,5%) | 59 (49,2%) | |
| **Comorbilidades** | 59 (77,6%) | 117 (97,5%) | **<0,001** |
| Hipertensión arterial | 44 (57,9%) | 100 (83,3%) | **0,001** |
| Diabetes mellitus | 23 (30,3%) | 53 (44,2%) | **0,052** |
| Dislipemia | 28 (36,8%) | 54 (45%) | 0,259 |
| Tabaco activo | 19 (25%) | 15 (12,5%) | **0,024** |
| Hábito alcohólico | 11 (14,5%) | 7 (5,8%) | **0,041** |
| Cardiopatía isquémica | 9 (11,8%) | 29 (24,2%) | **0,033** |
| Insuficiencia cardiaca | 11 (14,5%) | 48 (40,0%) | **0,001** |
| Enfermedad arterial periférica | 8 (10,5%) | 19 (15,8%) | 0,294 |
| Enfermedad cerebrovascular | 9 (11,8%) | 34 (28,3%) | **0,007** |
| Demencia | 12 (15,8%) | 54 (45,0%) | **<0,001** |
| Enfermedad respiratória crónica | 27 (35,5%) | 53 (44,2%) | 0,230 |
| Enfermedad del tejido conectivo | 1 (1,3%) | 3 (2,5%) | 0,568 |
| Ulcus gastroduodenal | 5 (6,6%) | 14 (11,7%) | 0,241 |
| Hepatopatía crónica | 13 (17,1%) | 7 (5,8%) | 0,348 |
| Hemiplejia | 6 (7,9%) | 8 (6,7%) | 0,745 |
| Insuficiencia renal crónica | 9 (11,8%) | 23 (19,2%) | 0,176 |
| Tm o Neo hematológica | 5 (6,6%) | 22 (18,5%) | **0,019** |
| VIH | 2 (2,6%) | 1 (1%) | 0,318 |
| **Factores predisponentes** | 52 (68,4%) | 85 (70,8%) | 0,720 |
| Catéter central | 5 (6,6%) | 7 (5,8%) | 0,529 |
| Sonda vesical | 12 (15,8%) | 23 (19,2%) | 0,548 |
| Inmunosupresión | 5 (6,7%) | 13 (10,8%) | 0,328 |
| Cirugía previa | 0 (0,0%) | 3 (2,5%) | 0,227 |
| Diálisis | 1 (1,3%) | 6 (5,0%) | 0,170 |
| Traqueostomía | 1 (1,3%) | 1 (0,8%) | 0,626 |
| Úlcera por decúbito | 3 (3,9%) | 6 (5,0%) | 0,513 |
| Portador de marcapasos | 0 (0,0%) | 3 (2,5%) | 0,274 |
| Estancia previa en UCI | 4 (5,3%) | 1 (0,8%) | 0,300 |
| Infecciones previas < 3 meses | 34 (44,7%) | 58 (48,3%) | 0,623 |
| Uso de antibiótico < 3 meses | 35 (46,1%) | 63 (52,5%) | 0,379 |
| Ingreso < 1 año | 35 (46,1%) | 53 (44,2%) | 0,796 |
| **Foco infeccioso** | | | 0,057 |
| Respiratorio | 41 (53,9%) | 71 (59,2%) | |
| Urinario | 17 (22,4%) | 20 (16,7%) | |
| Abdominal | 7 (9,2%) | 3 (2,5%) | |
| Sistema nervioso central | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Catéter | 0 (0,0%) | 2 (1,7%) | |
| Endocarditis | 1 (1,0%) | 0 (0,0%) | |
| Óseo | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Cutáneo | 0 (0,0%) | 2 (1,7%) | |
| Varios focos | 7 (9,2%) | 21 (17,5%) | |

**Continuación de la tabla 23.**

| **Características del ingreso** | | | |
|---|---|---|---|
| Corticoides durante el ingreso | 26 (34,2%) | 75 (63,0%) | **0,001** |
| Diuréticos durante el ingreso | 11 (14,5%) | 47 (39,5%) | **0,001** |
| Diagnóstico concomitante de insuficiencia cardíaca | 8 (10,5%) | 38 (32,0%) | **0,001** |
| Gripe | 7 (7,2%) | 3 (3,1%) | 0,161 |
| Bacteriemia | 15 (19,8%) | 12 (10,0%) | 0,180 |
| Shock séptico | 8 (10,5%) | 24 (20,0%) | 0,080 |
| SOFA (media; DE) | 3,72 (2,07) | 4,27 (2,31) | 0,089 |
| Ingreso en UCI | 25 (9,5%) | 2 (6,9%) | 0,479 |
| Estancia en días (media; DE) | 10,88 (8,03) | 11,94 (8,88) | 0,405 |
| **Disfunción orgánica** | | | 0,292 |
| Hipotensión (PAM <70) | 17 (22,4%) | 25 (20,8%) | 0,088 |
| PAFI 200-400<br>PAFI < 200 | 69 (90,8%)<br>7 (9,2%) | 104 (86,7%)<br>16 (13,3%) | **0,382** |
| Glasgow ≤ 14 | 19 (25,0%) | 65 (54,1%) | **0,004** |
| Creatinina > 2 mg/dL + oliguria | 16 (21%) | 38 (31,7%) | 0,396 |
| Plaquetas < 100000 µL | 9 (11,8%) | 10 (8,3%) | 0,367 |
| Bilirrubina > 2mg/dL | 3 (3,9%) | 2 (1,7%) | **0,034** |
| **Biomarcadores** | | | |
| Lactato mMol/L (media; DE) | 2,01 (0,83) | 2,53 (2,30) | **0,030** |
| Proteína C reactiva mg/L (media; DE) | 9,66 (8,46) | 11,70 (14,12) | 0,211 |
| Procalcitonina ng/mL (media; DE) | 7,45 (13,68) | 6,08 (13,74) | 0,495 |
| Pro- BNP pg/mL (media; DE) | 2528,73 (4326,04) | 7754,7 (12175,83) | **<0,001** |

*Pérdida de un paciente*. Las variables se expresan como n (%) y media (desviación estándar). SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; PAM: presión arterial media; PAFI: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; mg: miligramos; dl: decilitro; µL: microlitro; mMol: milimoles; L: litro; ng: nanogramos; pg: picogramos.

**Tabla 24.** Factores asociados con la mortalidad tardía entre los dos y cinco años en pacientes con SOFA ≥ 2 (estudio univariante).

| VARIABLE | Supervivencia 5 años N= 76 | Mortalidad 5 años N= 22 | SIGNIFICACIÓN |
|---|---|---|---|
| Edad **(**media; DE**)** | 68,05 (18,10) | 81 (7,77) | **<0,001** |
| **Comorbilidades** | 59 (77,6%) | 89 (96,7%) | **<0,001** |
| Hipertensión arterial | 44 (56,0%) | 20 (90,9%) | <0,004 |
| Insuficiencia cardiaca | 11 (14,5%) | 10 (45,5%) | 0,002 |
| Enfermedad cerebrovascular | 9 (11,8%) | 8 (36,4%) | 0,012 |
| Demencia | 12 (15,8%) | 8 (36,4%) | 0,035 |
| **Características del ingreso** | | | |
| Corticoides durante el ingreso | 26 (34,2%) | 11 (50,0%) | 0,179 |
| Diuréticos durante el ingreso | 11 (14,5%) | 7 (31,8%) | **0,064** |
| Diagnóstico concomitante de insuficiencia cardíaca | 8 (14,4%) | 6 (27,3%) | **0,048** |
| **Biomarcadores** | | | |
| Pro- BNP pg/mL (media; DE) | 3134,85 (4692,33) | 5367,78 (4326,40) | **0,054** |

Las variables se expresan como n (%) y media (desviación estándar). Pg: picogramos; mL: mililitro.

En los resultados del análisis de los factores asociados con la mortalidad a los cinco años en pacientes con sepsis (SOFA ≥ 2) que se muestran en las **tablas 23 y 24** se pone en evidencia que la edad avanzada, la presencia de comorbilidades, y condiciones como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y demencia, se asociaron significativamente con un mayor riesgo de mortalidad. Los pacientes que fallecieron presentaron también una mayor prevalencia del uso de corticoides y diuréticos durante el ingreso, así como niveles más altos de Pro-BNP teniendo en cuenta en este análisis el periodo completo de 5 años de seguimiento desde el ingreso por sepsis. En el estudio univariante de mortalidad entre los dos y cinco años se observó que estos mismos factores continuaron siendo significativos, destacando, sobre todo, el impacto de la comorbilidad en la supervivencia a largo plazo.

Con la intención de determinar qué factores se asocian de manera independiente con la mortalidad a los cinco años se realizó un análisis de regresión logística binaria cuyos resultados se plasman en **las tablas 25 y 26**. En este análisis multivariante, las comorbilidades relacionadas con el sistema cardiovascular son las que tienen mayor valor predictivo de mortalidad, como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad cardiovascular, seguidas de la demencia.

**Tabla 25.** Regresión logística para la mortalidad tardía a los 5 años

| Variables | OR | IC 95% | Significación |
|---|---|---|---|
| Edad > 65 años | 4,78 | 2,34-9-14 | <0,001 |
| Hipertensión arterial | 3,50 | 1,55-7,75 | 0,002 |
| I. cardíaca | 3,25 | 1,22-7,40 | 0,005 |
| Demencia | 2,74 | 1,22-6,13 | 0,014 |
| Uso de corticoides | 2,63 | 1,33-5,23 | 0,005 |
| **Biomarcadores** | | | |
| ProBNP>900 | 3,13 | 1,52-6,45 | 0,002 |

Variables introducidas: Edad >65 años, comorbilidades, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, demencia, enfermedad respiratoria crónica, uso de corticoides y diuréticos durante el ingreso, el desarrollo de shock séptico, PAFI <200 y proBNP >900.

**Tabla 26.** Regresión logística para la mortalidad tardía entre los 2 y 5 años

| Variables | OR | IC 95% | Significación |
|---|---|---|---|
| Hipertensión arterial | 7,40 | 1,57-34,50 | 0,011 |
| I. cardíaca | 5 | 1,62-14,70 | 0,005 |
| Enfermedad cerebrovascular | 4,22 | 1,30-13,70 | 0,017 |
| Demencia | 3,12 | 1,01-9,70 | 0,049 |

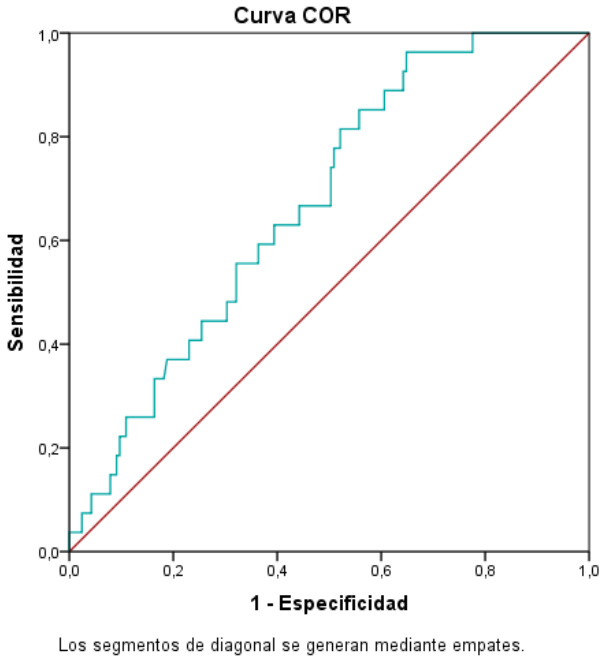
Variables introducidas: Edad >65 años, comorbilidades, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, demencia, enfermedad respiratoria crónica, uso de corticoides y diuréticos durante el ingreso, el desarrollo de shock séptico, PAFI <200 y proBNP >900.

### 3.4. Evaluación de la capacidad predictiva de mortalidad

Para evaluar la capacidad predictiva de mortalidad del proBNP y establecer el mejor punto de corte se realizó un análisis mediante curvas ROC y área bajo la curva (AUC) con obtención de resultados de precisión recogidos en las **figuras 17-18.**

Con el objetivo de mejorar su precisión, se realizó un análisis combinado con otros factores relacionados con una mayor mortalidad (los incluídos en las **tablas 15 y 19**) con mejoría de las AUC de 0,672 a 0,827 para la mortalidad aguda y de 0,683 a 0,775 para la mortalidad a los dos años, resultados reflejados en las **tablas 27 y 28.**

**Figura 17. Curva ROC y área bajo la curva (proBNP) para la mortalidad aguda**




**Área bajo la curva**

Variable(s) de resultado de prueba: PRO_BNP

| Área | Error estándar | Significación asintótica | 95% de intervalo de confianza asintótico | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| ,672 | ,048 | ,004 | ,577 | ,767 |

Punto de corte en 900 (Sensibilidad 0.92, Especificidad 0.642, Valor Predictivo Positivo 30% y Valor Predictivo Negativo 98%) con Índice de Youden 0.56.

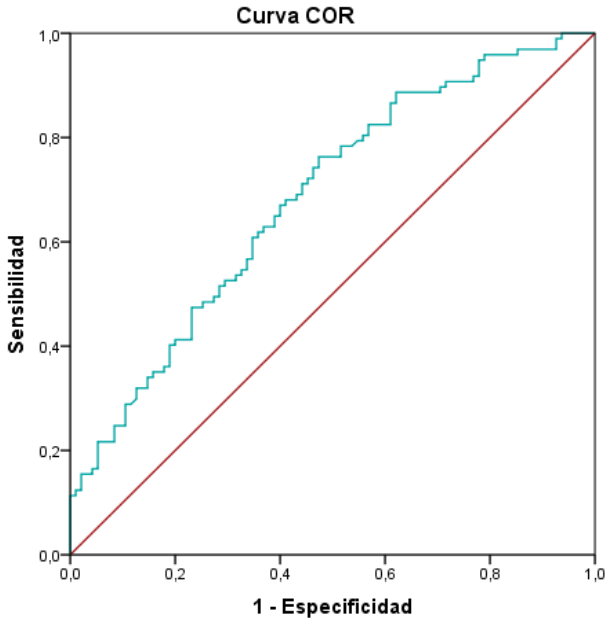
Incluyendo el uso de corticoides, la edad mayor a 65 años, PAFI < 200, el desarrollo de shock séptico y la demencia como comorbilidades asociadas a la mortalidad aguda se genera un modelo que mejora el valor predictivo aislado del proBNP con un AUC 0,827 a los 30 días (**tabla 26**), con respecto al AUC 0,672 del proBNP >900.

**Tabla 27.** Área bajo la curva de la combinación de variables significativas

Variable(s) de resultado de prueba: X'Beta

| Área | Error estándar | Significación asintótica | 95% de intervalo de confianza asintótico | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| ,827 | ,045 | ,000 | ,738 | ,915 |

**Figura 18. Curva ROC y área bajo la curva (proBNP) para la mortalidad a los dos años**




Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

**Área bajo la curva**

Variable(s) de resultado de prueba: PRO_BNP

| Área | Error estándar | Significación asintótica | 95% de intervalo de confianza asintótico | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| **,683** | ,038 | ,000 | ,608 | ,757 |

Punto de corte de proBNP en 900 (Sensibilidad 0.80, Especificidad 0.55, Valor Predictivo Positivo 64% y Valor Predictivo Negativo 73,5%) con Índice de Youden 0,35

Incluyendo el uso de corticoides, la edad mayor a 65 años, PAFI < 200 y demencia como comorbilidades asociadas a la mortalidad a los dos años se genera un modelo que mejora el valor predictivo aislado del proBNP (**tabla 27**) con un AUC 0,775 a los dos años, con respecto al AUC 0,68 del proBNP >900.

**Tabla 28.** Área bajo la curva de la combinación de variables significativas

Variable(s) de resultado de prueba: X'Beta

| Área | Error estándar | Significación asintótica | 95% de intervalo de confianza asintótico | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| **,775** | ,033 | ,000 | ,710 | ,840 |

## 4. Análisis Estadístico del Modelo de Árbol de Decisión para Mortalidad en Pacientes Sépticos a los 2 años

En un intento de mejorar la precisión en la predicción de la mortalidad a los dos años realizamos un modelo de árbol de decisión utilizando el lenguaje de programación mediante Python a través de Google Colab, cuyos resultados se muestran en las **figuras 19 y 20** y en la **tabla 29.**

Se analizaron variables clínicas clave como el tener cifras de proBNP > 900 pg/mL, hipertensión arterial, demencia, haber recibido corticoides durante el ingreso por sepsis, haber desarrollado shok céptico o PAFI > 200, con la variable dependiente siendo la mortalidad a 2 años. Se incluyó un total de 197 pacientes, de los cuales se seleccionaron aleatoriamente 134 para el análisis. El conjunto de datos se dividió en un conjunto de entrenamiento y prueba en una proporción del 70% y 30%, respectivamente. Las características seleccionadas fueron normalizadas y se verificó la integridad de los datos. Los valores faltantes fueron manejados adecuadamente antes del análisis.

El modelo optimizado mostró los resultados en el conjunto de prueba con una precisión global del 68.97%.

**Tabla 29**. Informe de clasificación del modelo de árbol de decisión

| CLASE | PRECISIÓN | SENSIBILIDAD | PUNTUACIÓN F1 | SOPORTE |
|---|---|---|---|---|
| **0 (Supervivencia)** | 0,78 | 0,58 | 0,67 | 31 |
| **1 (Mortalidad)** | 0,63 | 0,81 | 0,71 | 27 |

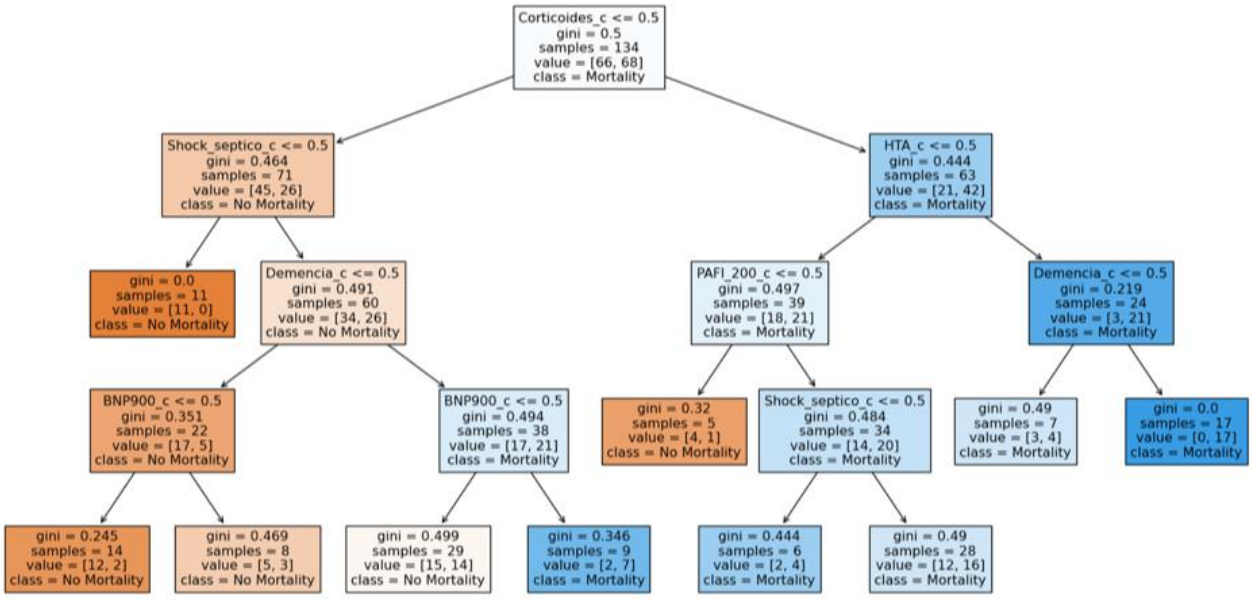
- Promedio de macros:
- Precisión: 0,71
- Sensibilidad: 0,70
- Puntuación F1: 0,69

- Promedio ponderado:
- Precisión: 0,71
- Sensibilidad: 0,69
- Puntuación F1: 0,69

- Para los casos de supervivencia, el modelo mostró una alta precisión (0.78), indicando que el 78% de las predicciones de no mortalidad fueron correctas. Sin embargo, la sensibilidad fue moderada (0.58), sugiriendo que el modelo no identificó todos los casos de supervivencia correctamente.

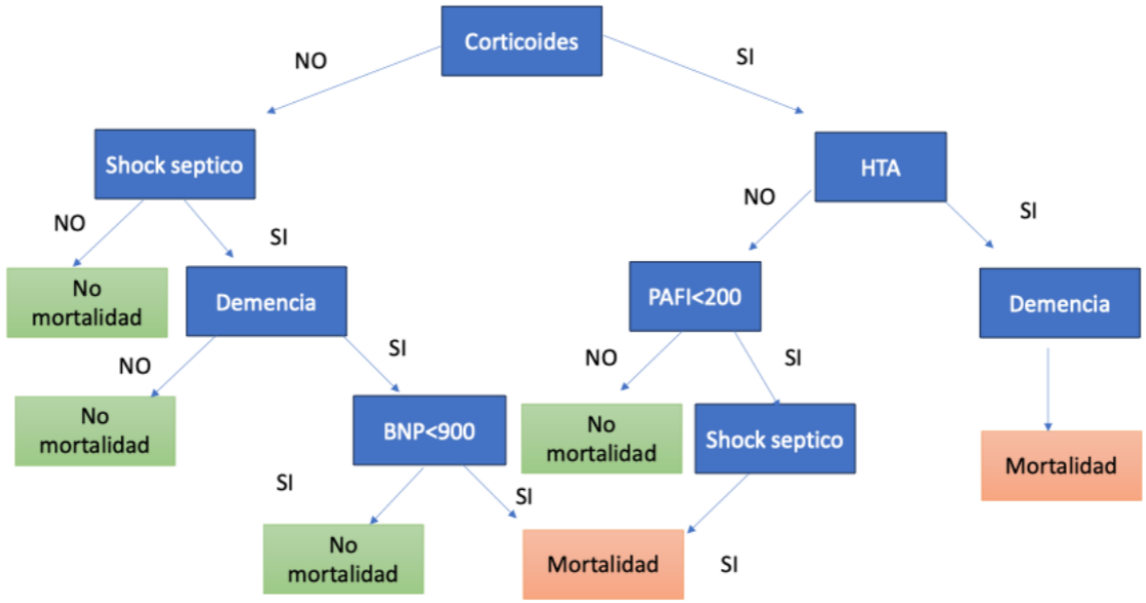
- Para los casos de mortalidad, el modelo mostró una precisión moderada (0.63) pero una alta sensibilidad (0.81), lo que indica que el 81% de los casos de mortalidad fueron correctamente identificados. Este equilibrio es crucial para minimizar los falsos negativos en un contexto clínico.

**Figura 19.** Árbol de Decisión para la mortalidad tardía a los 2 años




Samples: muestras; value: valor; class: clase; mortality: mortalidad; HTA: hipertensión arterial; PAFI: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno. BNP: péptido natriurético auricular

**Figura 20.** Árbol de Decisión para la mortalidad tardía a los 2 años simplificado




HTA: hipertensión arterial. PAFI: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno. BNP: péptido natriurético auricular

En las **figuras 19 y 20** se muestran las variables predictoras de mortalidad identificadas en el árbol de decisión elaborado con una estratificación del riesgo. El nodo raíz muestra que el uso de corticoides es la variable inicial de división, clasificando a los pacientes según su asociación con la mortalidad (gini=0,5; muestras=134). Entre los pacientes que no recibieron corticoides, el shock séptico (gini=0,464) y la presencia de demencia (gini=0,491) fueron determinantes, con un BNP ≥ 900 marcando una mayor probabilidad de mortalidad (gini=0,494). Por otro lado, en los pacientes que sí recibieron corticoides, la hipertensión arterial (HTA) surgió como un factor clave (gini=0,444), destacándose que aquellos con demencia tuvieron el peor pronóstico, alcanzando un nodo terminal asociado exclusivamente a mortalidad (17 muestras, gini=0,0).

El modelo también señala que una PaFi < 200 combinada con shock séptico eleva el riesgo de muerte, mientras que BNP < 900 parece estar vinculado a una mayor supervivencia.

## 5. Evaluación de los factores asociados a los reingresos y reinfecciones

Las variables que se asocian de forma significativa a los reingresos y reinfecciones en los próximos dos años en el total de la muestra se encuentran las mostradas en las **tablas 30 y 32.**

El análisis univariante realizado para determinar qué factores se asocian con los reingresos reveló que los pacientes que experimentaron reingresos presentaron una edad media más alta, más comorbilidades y, en particular, más diabetes mellitus que aquellos sin reingresos. La enfermedad respiratoria crónica también fue un factor determinante, presente en el 52,6% de los pacientes con reingresos. Además, los pacientes que reingresaron en el periodo de seguimiento de dos años desde el ingreso también mostraron una tasa significativamente mayor de reinfecciones y mortalidad durante este periodo de tiempo. Sin embargo, la sepsis por sí misma no mostró diferencias significativas entre los grupos. El análisis de regresión logística, cuyos resultados se muestra en la **tabla 31**, identificó a las comorbilidades y, entre ellas, a la diabetes mellitus, como predictores independientes de reingresos durante el seguimiento.

En cuanto a las reinfecciones, éstas se asociaron de manera significativa con la edad avanzada, comorbilidades (97,1% en pacientes con reinfecciones), diabetes mellitus (46%), y enfermedad respiratoria crónica (52,6%). Además, el análisis de regresión logística, cuyos resultados se muestra en la **tabla 33**, identificó a las comorbilidades, la diabetes mellitus y la enfermedad respiratoria crónica como predictores independientes tanto de reingresos como de reinfecciones durante el seguimiento. En este caso, tampoco la sepsis supuso un aumento del riesgo de reinfecciones a los dos años.

**Tabla 30.** Distribución de los pacientes en función de los reingresos durante los 2 primeros años de seguimiento.

| REINGRESOS | SI N= 146 | NO N= 144 | SIGNIFICACIÓN |
|---|---|---|---|
| **Edad (media; DE)** | 75,0 (14,5) | 70,0 (18,15) | 0,002 |
| **Sexo (n, %)** | | | 0,545 |
| **Varón** | 93 (63,7%) | 74 (55,6%) | |
| **Mujer** | 50 (36,2%) | 66 (44,3%) | |
| **Comorbilidades** | 137 (93,8%) | 106 (79,7%) | 0,001 |
| Diabetes mellitus | 63 (46,0%) | 51 (34,0%) | 0,038 |
| Enfermedad respiratoria crónica | 72 (52,6%) | 48 (32,0%) | <0,001 |
| Hemiplejia | 11 (11,7%) | 5 (3,3%) | 0,083 |
| **Factores predisponentes** | 99 (67,8%) | 87 (65,4%) | 0,913 |
| Portador de marcapasos | 6 (4,4%) | 1 (0,7%) | 0,071 |
| Uso de antibiótico < 3 meses | 72 (52,6%) | 62 (41,3%) | 0,057 |
| Ingreso < 1 año | 75 (54,7%) | 48 (32,0%) | <0,001 |
| **Características durante el ingreso** | | | |
| Gravedad SOFA (media; DE) | 2,82 (2,3) | 3,13 (2,54) | 0,318 |
| SOFA ≥ 2 | 95 (65,1%) | 101 (70,6%) | 0,312 |
| Shock séptico | 11 (7,5%) | 22 (16,5%) | **0,053** |
| Uso de corticoides | 81 (55,5%) | 63 (47,7%) | **0,088** |
| Uso de diuréticos | 43 (29,5%) | 33 (25%) | **0,402** |
| Días de estancia (media; DE) | 11,35 (8,57) | 11,45 (11,0) | 0,933 |
| **Consecuencias** | | | |
| Reinfecciones en < 2 años | 134 (91,8%) | 2 (1,5%) | **< 0,001** |
| Mortalidad aguda | 0 (0%) | 28 (20,3%) | **< 0,001** |
| Mortalidad a los dos años | 73 (50%) | 46 (35,1%) | **0,014** |
| **Biomarcadores** | | | |
| ProBNP pg/Ml (media; DE) | 3851,52 (8000,3) | 4640,65 (9533,7) | 0,464 |

Las variables se expresan como n (%) y media (desviación estándar). Pg: picogramos; mL: mililitro.

**Tabla 31.** Regresión logística para los reingresos en los 2 años de seguimiento

| Variables | OR | IC 95% | Significación |
|---|---|---|---|
| Diabetes mellitus | 4,7 | 1,37-15,87 | 0,013 |
| Comorbilidades | 4,21 | 1,10-16,26 | 0,037 |

Variables introducidas: Edad >65 años, comorbilidades, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, hemiplejia, enfermedad respiratoria crónica, ingresos previos, SOFA ≥ 2, shok séptico y reinfecciones.

**Tabla 32.** Distribución de los pacientes con sepsis (SOFA ≥ 2) en función de las reinfecciones durante los 2 primeros años de seguimiento.

| REINFECCIONES | SI N= 137 | NO N= 145 | SIGNIFICACIÓN |
|---|---|---|---|
| Edad **(**media; DE**)** | 75,6 (13,38) | 69,5 (18,7) | **0,002** |
| **Sexo** | | | 0,331 |
| Varón | 87 (63,5%) | 82 (56,6%) | |
| Mujer | 50 (36,5%) | 62 (42,8%) | |
| **Comorbilidades** | 133 (97,1%) | 112 (77,2%) | **<0,001** |
| Diabetes mellitus | 63 (46%) | 49 (33,8%) | **0,036** |
| Enfermedad respiratória crónica | 72 (52,6%) | 48 (33,1%) | **0,001** |
| Hemiplejia | 11 (8,0%) | 5 (3,4%) | 0,097 |
| **Factores predisponentes** | 96 (70,1%) | 92 (63,4%) | 0,238 |
| Marcapasos | 6 (4,4%) | 1 (0,7%) | 0,080 |
| Uso de antibiótico < 3 meses | 72 (52,6%) | 60 (41,4%) | 0,060 |
| Ingreso < 1 año | 75 (54,7%) | 48 (33,1%) | **<0,001** |
| **Características del ingreso** | | | |
| Gravedad SOFA (media; DE) | 2,83 (2,3) | 3,10 (2,5) | 0,357 |
| SOFA ≥ 2 | 89 (65,4%) | 100 (69%) | 0,529 |
| Shock séptico | 10 (7,3%) | 23 (16,0%) | **0,025** |
| Ingreso en UCI | 7 (5,1%) | 20 (13,8%) | **0,013** |
| Corticoides durante el ingreso | 80 (58,4%) | 64 (44,4%) | **0,019** |
| Diagnóstico concomitante de insuficiencia cardíaca | 36 (26,3%) | 25 (17,4%) | 0,070 |
| Días de estancia (media; DE) | 11,4 (8,7) | 11,2 (10,6) | 0,891 |
| **Foco infeccioso** | | | **0,030** |
| Respiratorio | 91 (66,4%) | 80 (55,2%) | |
| Urinario | 24 (17,5%) | 27 (18,6%) | |
| Varios focos | 14 (10,2%) | 19 (13,1%) | |
| **Consecuencias** | | | |
| Reingresos < 2 años | 134 (97,8%) | 13 (9%) | **< 0,001** |
| Mortalidad a los 2 años | 71 (51,8%) | 48 (33,6%) | **0,002** |
| **Biomarcadores** | | | |
| ProBNP pg/mL (media; DE) | 3766,01 (7315,8) | 4622,38 (9880,6) | 0,414 |

Perdidos 8 pacientes. Las variables se expresan como número (n) y porcentaje (%) y media (desviación estándar). UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. pg: picogramos; mL: mililitro.

**Tabla 33.** Regresión logística para las reinfecciones en los 2 años de seguimiento

| Variables | OR | IC 95% | Significación |
|---|---|---|---|
| Comorbilidades | 36,4 | 5,23-253,68 | < 0,001 |
| Diabetes mellitus | 5,61 | 1,17-27,02 | 0,031 |
| Enfermedad respiratoria crónica | 4,32 | 1,11-16,74 | 0,034 |

Variables introducidas: Edad >65 años, comorbilidades, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, enfermedad respiratoria crónica, ingresos previos, shok séptico, ingreso en Unidad de cuidados intensivos y reingresos.

# DISCUSIÓN

## DISCUSIÓN

La sepsis continúa representando un desafío para la medicina contemporánea debido a la ausencia de criterios diagnósticos bien definidos, a su alta incidencia, elevada morbimortalidad y a la complejidad de su manejo clínico. Hay evidencia suficiente en la literatura de que es una de las patologías infecciosas que mayor mortalidad conlleva, sobre todo durante el proceso agudo. En los últimos años dicha mortalidad tiende a disminuir, lo que ha aumentado el número de pacientes sépticos que sobreviven. Cada vez hay más consciencia de que los supervivientes se enfrentan a una serie de secuelas a largo plazo que reducen su calidad de vida. Por ello, se están publicando cada vez más estudios en los que se intenta evaluar la repercusión de dicha patología en la calidad de vida y mortalidad a largo plazo de los pacientes que la padecen, con resultados dispares.

Además, la mayoría de estos estudios se centra en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs), habiendo poca evidencia de lo que ocurre acerca de las consecuencias a largo plazo de pacientes sépticos cuyo manejo se lleva a cabo en plantas de hospitalización.

En este sentido, nuestro estudio de carácter observacional prospectivo, cuyo objetivo principal fue evaluar y caracterizar la mortalidad tanto a corto como a largo plazo en pacientes sépticos ingresados en plantas de medicina interna, sugiere que, la sepsis por sí misma, no sólo aumenta la mortalidad aguda, sino que se asocia significativamente a un aumento de la mortalidad a largo plazo.

En la evaluación de la mortalidad aguda por un evento séptico, nuestro estudio tiene resultados concordantes con lo esperado y definido en la literatura. La sepsis se asocia de forma independiente a un aumento de la mortalidad aguda en los primeros 30 días desde el ingreso hospitalario en comparación con pacientes que ingresan por procesos infecciosos con puntuación en la escala de riesgo SOFA < 2. Si bien es cierto que, en nuestra muestra, la incidencia de mortalidad aguda en pacientes sépticos es menor a la observada en otros estudios publicados de características poblacionales similares, como el publicado por Kristina E. Rudd et al. [156], en el que se describe una mortalidad mundial atribuida a la sepsis en 2017 del 19,7%, utilizando datos del Estudio de la Carga Mundial de Enfermedades, Lesiones y Factores de Riesgo (GBD). No obstante, en este estudio se incluyen pacientes de todas las regiones del mundo, algunas de ellas con recursos limitados, lo que podría influir en un aumento de la mortalidad. En el artículo de Joseph M. Lewis et

al. [157], se describe una mortalidad intrahospitalaria del 23,7%, independientemente del servicio médico en el que hubieran sido atendidos sin especificar la gravedad de la muestra analizada, lo que a su vez podría haber influido en las cifras señaladas de mortalidad.

Esta tendencia a la baja de los datos de mortalidad aguda de nuestro estudio se puede atribuir a la mayor sensibilidad en los criterios diagnósticos de sepsis empleados, además de la existencia de una menor gravedad global de la muestra que consta de una media de puntuación en la escala de riesgo SOFA de 2,98 (DE 2,41), mientras que, en la mayoría de los estudios publicados, la media de puntuación en la escala SOFA ronda los 6-8 puntos [158-160]. Además, otra posible razón podría ser que los pacientes incluidos en este estudio estaban ingresados en planta de hospitalización, mientras que en la mayoría de las publicaciones se incluye a pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos.

Otro argumento a favor de que estas cifras de mortalidad aguda se vean influida por una media de puntuación en la escala de riesgo SOFA baja se objetiva en el metanálisis publicado por Michael Bauer et al. [161], en el que se concluye que, por cada aumento de 1 punto en la escala de riesgo SOFA promedio, la mortalidad aguda promedio aumenta, a su vez, entre un 1,8 y un 3,3 %.

En cuanto al objetivo del estudio consistente en evaluar qué factores se asocian de forma independiente a la mortalidad aguda, se objetiva una asociación independiente y significativa entre fallecer en los primeros 30 días y comorbilidades como la presencia de demencia o neoplasia. De igual manera se encuentra asociación significativa entre dicha mortalidad y características del proceso clínico relacionadas con la gravedad como la presencia de disfunción orgánica respiratoria (definida como PAFI < 200) o el evolucionar a shock séptico, coincidiendo con los resultados de otros estudios publicados [162].

A diferencia de lo que ocurre con la mortalidad aguda asociada a la sepsis en la que los resultados de los distintos estudios publicados que la evalúan son similares, en relación con la mortalidad y consecuencias a largo plazo que ocurre en estos pacientes, en la literatura se observan resultados contradictorios. En un estudio epidemiológico realizado por Manu Shankar-Hari et al. [101] que evaluó la solidez de la evidencia epidemiológica del vínculo causal entre la sepsis y la mortalidad después del alta hospitalaria mediante la revisión sistemática de la literatura disponible, se concluye que no hay suficientes criterios epidemiológicos sólidos para establecer una relación causal entre ambos.

No obstante, en los últimos años se han publicado algunos artículos que sugieren que la relación entre la sepsis y la mortalidad tardía podría ser consistente. Por ejemplo, Malin Inghammar et al. [154], llevaron a cabo un estudio de cohortes en Suecia utilizando un registro nacional de pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos entre 2008 y 2019. Compararon datos de mortalidad entre pacientes con sepsis grave y controles seleccionados aleatoriamente emparejados por edad, sexo, año y condado de residencia. El cociente de riesgo de mortalidad por todas las causas se atenuó con el tiempo. Sin embargo, se mantuvo elevado en todos los períodos en los pacientes con sepsis: 3,0 (IC del 95 %, 2,8-3,2) entre los 2 y 12 meses después del ingreso, 1,8-1,9 entre 1 y 5 años, y 1,6 (IC del 95 %, 1,5-1,8) a más de 5 años.

En nuestro estudio, los resultados obtenidos son similares con una atenuación del riesgo desde un HR de 2,24 [IC 95% 1,45-3,48] a los 2 años a un Hazard Ratio (HR) de 1,51 [IC 95% 1,25-2,57] para la mortalidad a los 5 años en pacientes con SOFA ≥ 2 en comparación con aquellos ingresados por infección sin criterios de disfunción orgánica. Cifras similares de HR obtienen también Tim Rahmel et al. [106], en cuyo estudio de cohortes alemán retrospectivo y emparejado objetivan que, cinco años después del alta hospitalaria, la mortalidad de los supervivientes a la hospitalización por shock séptico, sepsis e infecciones sin disfunción orgánica es mayor en comparación con los controles emparejados sin enfermedades infecciosas con un HR para la sepsis de 1,73 (IC del 95 % 1,71-1,76; $p < 0,001$).

No obstante, en este estudio la mortalidad tardía se considera a aquella que se produce en los cinco primeros años tras el alta hospitalaria, lo que podría incluir parte del periodo de tiempo considerado en la mayoría de los trabajos publicados como mortalidad aguda, de forma similar a lo que ocurre en nuestro estudio. Para evitar introducir un sesgo relevante que afecte a la validez y credibilidad de los resultados, conduciendo a conclusiones erróneas, en nuestro estudio se llevó a cabo un subanálisis de mortalidad tardía. En este subanálisis se excluyeron los 30 primeros días, considerados como el periodo agudo de la enfermedad infecciosa, obteniendo resultados concluyentes.

En este contexto, se evidencia que la sepsis por sí misma se asocia a una mayor mortalidad a largo plazo que se extiende a los dos primeros años después del evento agudo, tanto si se incluye el periodo de 30 días iniciales como si no. Sin embargo, a los cinco años, esta relación desaparece al excluir esos primeros 30 días siendo las comorbilidades las que

asumen el peso predictivo de dicha mortalidad, predominando las relacionadas con el sistema cardiovascular (hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, entre otras).

Lo que pone en cuestión la relación causal entre la sepsis y la mortalidad tardía en la mayoría de los trabajos publicados es la presencia de dichas comorbilidades y de la edad avanzada como predictores independientes de mortalidad, los cuales podrían actuar como factores de confusión, influyendo en los resultados.

Nuestro estudio sugiere que comorbilidades como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, la demencia o tener más de 65 años se asocian de forma significativa e independiente a un aumento de mortalidad a largo plazo a los dos años, siendo la edad mayor de 65 años el predictor de mayor valor, seguida de la hipertensión arterial y la demencia. Sin embargo, en la regresión de Cox ajustada por estas comorbilidades y otras como la patología respiratoria crónica, se objetiva que la sepsis por sí misma es un factor de riesgo de mortalidad a largo plazo. Aunque se percibe una ligera atenuación del riesgo, la significación persiste en concordancia con los resultados del estudio publicado por Henry E. Wang et al. [155]. Este estudio longitudinal caracteriza la mortalidad a largo plazo después de un evento séptico utilizando datos de la cohorte estadounidense *REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke* (REGARDS). En él, se incluyen 30239 adultos de más de 45 años procedentes de la comunidad con dos o más criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Entre sus conclusiones destaca una asociación independiente y significativa entre sepsis y mortalidad hasta 5 años después del evento (HR ajustados en el tiempo y divididos en rangos de años), ajustado por comorbilidades varias como la hipertensión, historia de cáncer o enfermedad renal crónica, siendo éstas a su vez, factores predictores independientes de dicha mortalidad.

Estos resultados resaltan el hecho de que los efectos adversos y gravedad de la sepsis conllevan por sí mismos un impacto duradero en la salud de los pacientes, que se prolonga en el tiempo. Dicho impacto se puede exacerbar si existe vulnerabilidad de los mismos secundaria a comorbilidades, lo que aumenta significativamente el riesgo de mortalidad post-sepsis. De entre esas cormorbilidades relacionadas con una mayor mortalidad a largo plazo, en nuestro estudio cobra importancia la insuficiencia cardíaca como predictor independiente de mortalidad a los dos años, con una probabilidad de tres veces más de riesgo de morir en ese periodo de tiempo que si no se padece dicha enfermedad. Este riesgo

se reduce, pero persiste, incluso al excluir del análisis el periodo de tiempo considerado como mortalidad aguda (30 primeros días del evento).

Está bien documentado que la disfunción cardíaca se desarrolla en el 40-70% de los pacientes adultos con sepsis o shock séptico, pudiendo manifestarse de diferentes formas (disfunción diastólica, sistólica…) [47, 17,169, 170] y se ha comprobado que su presencia se relaciona con el aumento de mortalidad durante el proceso agudo. Sin embargo, las consecuencias a largo plazo en términos de reducción de la calidad de vida o el aumento de mortalidad relacionadas con la insuficiencia cardíaca no están claras. No obstante, en los últimos años han surgido publicaciones que intentan establecer dicha relación [170-172], como el metanálisis de Saraschandra Vallabhajosyula et al. publicado en 2021 [171]. Este metanálisis evaluó el impacto de la función del ventrículo derecho durante el episodio de sepsis en la mortalidad aguda y tardía encontrando resultados significativos para ambas (OR 2,42 para la mortalidad a los 30 días y OR 2,26 para la tardía 6-12 meses).

Además de las comorbilidades y variables clínicas comentadas que implican un mayor riesgo de mortalidad tanto a corto como a largo plazo, nuestro estudio evaluó la posible influencia del uso de corticoides durante el ingreso por sepsis.

La prescripción de corticoides en el tratamiento de la sepsis ha sido objeto de estudio y ha suscitado una considerable controversia en la literatura y en los consensos clínicos a lo largo de los años. Algunos estudios sugieren que puede reducir la mortalidad y mejorar los resultados clínicos en pacientes graves, al atenuar la respuesta inflamatoria y estabilizar la función cardiovascular. Sin embargo, otros han destacado riesgos potenciales como infecciones secundarias o hiperglucemia [163,164].

Hay publicados varios ensayos clínicos a los que se hace referencia en la última guía de tratamiento de la campaña para sobrevivir a la sepsis de 2021 [10] en los que se evalúa el uso de esteroides en pacientes con shock séptico, cuyos resultados son contrapuestos. En el ensayo clínico VANISH [165] en el que se evalúa el uso de corticoides en pacientes con shock séptico que reciben drogas vasoactivas, no se encontró una diferencia significativa en la mortalidad a los 28 días ni en la reversión del shock entre los grupos que recibieron corticosteroides y los que no. En el ensayo APROCCHSS [166], sin embargo, el tratamiento con corticosteroides redujo la mortalidad a los 90 días en comparación con el placebo. Además, se observó una disminución en la gravedad de la insuficiencia orgánica.

No obstante, no hay mucha evidencia del efecto de los corticoides en pacientes sépticos sin shock. En nuestro estudio los resultados sugieren que el uso de corticoides durante el proceso agudo de la sepsis se asocia a 3 veces más riesgo de morir en los 30 primeros días y 2,88 veces más riesgo de morir en los dos años siguientes al evento séptico, de forma significativa, no habiendo encontrado estudios similares. Sin embargo, sí hay evidencia de que el uso de corticoides en la sepsis puede desencadenar una mayor debilidad muscular a largo plazo [167] u otras consecuencias como hiperglucemia o hipernatremia capaces de ensombrecer el pronóstico tras la hospitalización [168].

Otro de los objetivos de nuestro estudio fue evaluar la capacidad predictiva de mortalidad de diferentes biomarcadores (proteína C reactiva, lactato, procalcitonina y proBNP). En este sentido, se sugiere que el proBNP puede ser un marcador independiente de mortalidad en pacientes con sepsis. De hecho, fue el único biomarcador que mantuvo la significación estadística en todos los cortes de mortalidad evaluados en el tiempo.

El proBNP es un marcador de daño cardíaco que comienza a relacionarse con procesos infecciosos con repercusión sistémica a partir del siglo XXI. [173].

En varios estudios, como el realizado en Alemania por Félix Post et al. [174], se ha observado que los niveles plasmáticos elevados de proBNP se asociaron con una mayor morbimortalidad aguda (a 30 días) en pacientes sépticos. Resultados similares se encontraron en el estudio prospectivo publicado por Martina Brueckmann et al. [175] en el que este marcador se asocia de forma significativa con la mortalidad, en comparación con otros marcadores de disfunción miocárdica [46,176-177].

Por tanto, el proBNP se considera un biomarcador clave en la evaluación de la presencia de insuficiencia cardíaca y podría desempeñar un papel clave en la predicción de la mortalidad en pacientes con sepsis. De esta manera, su medición podría ayudar a identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de complicaciones graves, permitiendo la implementación de medidas terapéuticas adecuadas para mejorar su pronóstico.

En nuestro estudio, seleccionando como punto de corte el valor de 900 pg/mL (con un valor predictivo negativo del 98%), se observó un riesgo 6,7 veces mayor de morir en los primeros 30 días tras el diagnóstico de sepsis, en comparación con quienes presentaron niveles inferiores. Además, también se evidenció una mayor mortalidad por unidad de tiempo cuando los niveles de este marcador superaron dicho valor (HR 6,02 (IC 95% 1,42 – 25,44; p= 0,015).

No obstante, no hay evidencia acerca de su papel como predictor de mortalidad a largo plazo. En este sentido, nuestro estudio sugiere que niveles elevados de dicho biomarcador se asocian con una probabilidad aproximadamente tres veces mayor de fallecer a los dos años posteriores de haber padecido un evento séptico, sobre todo si sus niveles superan los 900 pg/mL. Según nuestros resultados, el proBNP tiene una capacidad discriminativa aceptable (AUC en torno a 0,7), aunque no es lo suficientemente sensible ni específico como para confirmar o descartar por sí solo la probabilidad de muerte a largo plazo.

Por este motivo, se realizó un análisis combinado con otros factores relacionados con una mayor mortalidad (demencia, más de 65 años de edad, uso de corticoides durante el ingreso, desarrollo de shock séptico y disfunción respiratoria con PAFI por debajo de 200) con la obtención de un modelo cuya capacidad discriminativa de mortalidad aguda y tardía a los dos años es mayor a la propia del proBNP por encima de 900 pg/mL, rozando una precisión moderada (AUC 0,827 vs 0,672 y AUC 0,775 vs 0,683, respectivamente).

Carlos Custodero et al. [178] en un estudio con tamaño muestral y perfil de pacientes similar al nuestro encontró una relación significativa entre los niveles de proBNP durante la fase aguda de la sepsis y un mayor riesgo de deterioro a largo plazo de la función física y la fuerza muscular en los supervivientes durante el año siguiente al episodio. En el metanálisis realizado por Beyong He et al. [179] se concluye que los niveles de BNP y NT-proBNP en sangre al inicio de la sepsis son útiles para ayudar en la detección de la disfunción miocárdica inducida por la sepsis. Estas conclusiones apoyan los resultados de nuestro estudio siendo el proBNP un biomarcador prometedor que se asocia a disfunción cardíaca y consecuencias de la sepsis a largo plazo que podrían ensombrecer el pronóstico y aumentar la mortalidad.

En cuanto al resto de biomarcadores evaluados, ni la proteína C reactiva, ni la procalcitonina ni el lactato se han relacionado en nuestro estudio con una mayor mortalidad de forma significativa. Esta relación se ha objetivado en algunas publicaciones en relación con mortalidad aguda [180-183], no habiendo sido evaluada su influencia en la mortalidad tardía.

Hay muchos biomarcadores descritos en la literatura que se relacionan con la sepsis siendo su capacidad predictiva de mortalidad dudosa al existir resultados contrapuestos con conclusiones variables en cuanto a su capacidad predictiva debido a las diferencias en las poblaciones estudiadas y en los criterios diagnósticos utilizados. Por este motivo, la

tendencia global se está centrando en los últimos años en la combinación entre ellos y otras escalas predictivas de mortalidad como APACHE o el mismo SOFA. Además, la mayoría de los biomarcadores evaluados como la proteína C reactiva o la procalcitonina son resultado del proceso de inflamación y la activación de la respuesta inmune, pero no necesariamente reflejan la gravedad o el pronóstico de la disfunción orgánica en todos los pacientes con sepsis [184-186].

En un intento de mejorar la precisión en la predicción de la mortalidad a largo plazo en pacientes sépticos, hemos implementado un modelo de Árbol de Decisión basado en inteligencia artificial. Este enfoque permite analizar múltiples variables clínicas y comorbilidades de manera no lineal, identificando patrones complejos y relaciones que los métodos estadísticos tradicionales podrían pasar por alto.

Hemos desarrollado dicho modelo enfocado exclusivamente en la mortalidad a los dos años por ser el periodo de tiempo tardío significativo de las mortalidades evaluadas. Se han incluido los treinta primeros días del evento con la intención de poder darle una utilidad en la práctica clínica diaria al poder seleccionar a partir de él, a aquellos pacientes supervivientes susceptibles de beneficiarse de un seguimiento estrecho tras el alta. Este periodo es fundamental para la identificación de factores pronósticos que puedan influir en intervenciones terapéuticas y planes de seguimiento a largo plazo de forma práctica con optimización de los recursos.

El modelo de árbol de decisión proporcionó una precisión global moderada, con un mejor desempeño en la identificación de casos de mortalidad que en la identificación de casos supervivencia, lo que implica que es más confiable para predecir eventos adversos críticos. Esto es crucial para el reconocimiento temprano de los pacientes de riesgo y la implantación de planes de actuación que incluyan el seguimiento clínico tras el alta hospitalaria de ese grupo de pacientes con las medidas diagnósticas y terapéuticas necesarias para mejorar los resultados clínicos y el pronóstico.

Las variables incluidas en el modelo son: el uso de corticoides durante el ingreso, la presencia de shock séptico, hipertensión arterial, demencia o PAFI menor de 200 y el tener niveles de proBNP superiores a 900 pg/mL.

La optimización de hiper-parámetros y la validación cruzada aseguran que el modelo tenga un rendimiento generalizable y robusto y, aunque tiene sus limitaciones, podría servir como punto de partida para estudios con tamaños muestrales mayores que sirvieran de validación

del mismo y fueran capaces de optimizarlo, pues sería de una gran utilidad en la práctica clínica y su uso podría implicar mejoras en la salud de los pacientes tanto en el ingreso hospitalario como en los que sobreviven tras el alta.

Una posible aplicación de este árbol de decisión en pacientes sépticos sería identificar a aquellos que requieran un seguimiento más estrecho durante los dos primeros años después del alta. Así, pacientes que hayan sido tratados con corticoides, presenten comorbilidades como hipertensión arterial o demencia, hayan tenido un PAFI <200, sufrido un shock séptico, o tengan un BNP superior a 900 ng/mL, podrían beneficiarse de un seguimiento más riguroso tras el alta hospitalaria. Por el contrario, aquellos pacientes sépticos sin comorbilidades, sin presencia de shock séptico, sin elevación de BNP o sin insuficiencia respiratoria, podrían ser dados de alta sin necesidad de un seguimiento estrecho por este motivo. No obstante, se requieren estudios con un mayor número de pacientes para corroborar nuestros resultados.

En relación con el último objetivo del estudio, que consiste en evaluar las consecuencias a largo plazo que la sepsis puede implicar como reingresos o reinfecciones a los dos años, nuestros hallazgos sugieren que la sepsis por sí misma, entendida como infección con disfunción orgánica determinada por una puntuación en la escala SOFA $\geq 2$ no implica significativamente un mayor riesgo en comparación con aquellos pacientes que ingresan por infección sin disfunción orgánica. No obstante, hay diferencias significativas en cuanto a factores predisponentes entre los pacientes que reingresan y los que no. Específicamente, el haber tenido algún ingreso en el año previo o haber tomado antibióticos en los tres meses previos al diagnóstico de sepsis.

Además, la presencia de comorbilidades que aumentan la vulnerabilidad y fragilidad del paciente como el antecedente de enfermedad respiratoria crónica o diabetes mellitus es más prevalente de forma significativa en aquellos pacientes que reingresan frente a aquellos que no lo hacen.

El metanálisis publicado en 2020 por Manu Shankar-Hari et.al [70] reporta resultados similares, concluyendo que los factores que aumentan el riesgo de rehospitalización en los supervivientes de la sepsis son características generales de comorbilidad y factores predisponentes como la hospitalización previa.

La tasa de reingreso hospitalario en los pacientes que han sufrido una sepsis puede ser considerablemente alta, con estudios que muestran tasas de reingreso del 40% a los 90 días y hasta el 63% al año después del alta inicial [74]. En nuestra población de estudio más de la mitad de los pacientes reingresaron durante los dos años posteriores a su ingreso por sepsis (56%), lo que implica un alto coste no solo en morbilidad y en la calidad de vida de los pacientesa, sino también para el sistema de atención médica.

Las causas más comunes de reingreso descritas son las infecciones recurrentes [69-73], que pueden ser nuevas o no resueltas. Estos reingresos frecuentes aumentan el riesgo de mortalidad y destacan la necesidad de un seguimiento continuo y una gestión integral de la salud post-sepsis.

En cuanto a las reinfecciones, la sepsis condiciona un estado de disfunción inmune que se podría prolongar en el tiempo condicionando un aumento de las mismas y el desarrollo de otras consecuencias a largo plazo [68, 100]. De hecho, en el estudio de mortalidad a los dos años se objetivan diferencias significativas entre aquellos que sobreviven y los que no, con dos veces menos reinfecciones y reingresos en los supervivientes. Este hecho está siendo objeto de investigación en los últimos años, aunque la evidencia es escasa.

En la población de nuestro estudio más de la mitad de los pacientes fue diagnosticada de reinfecciones con o sin hospitalización asociada durante los dos años posteriores al evento (52,7%). Además, se observó que aquellos que se diagnosticaron de infecciones recurrentes tenían una edad mayor a aquellos a los que no se le diagnosticaron, con diferencias significativas (p 0,002). De igual manera se observan diferencias entre los grupos siendo los pacientes que padecen infecciones de repetición tras la sepsis más comórbidos y con más factores predisponentes que aquellos que no vuelven a padecer infecciones. Sobre todo, se ha relacionado, al igual que en los reingresos, con el antecedente del uso de antibioterapia e ingresos previos en el último año. Características del ingreso relacionadas con la gravedad de la sepsis como el desarrollo de shock séptico o el precisar ingreso en UCI también se han relacionado de forma significativa con las reinfecciones, al igual que el uso de corticoides durante el episodio agudo (p 0,019). El hecho de que el uso de corticoides se relacione con un aumento de las infecciones de forma similar a lo que se concluye en el estudio realizado por Thomas Glück et al. [187] y en el de Akbar K Waljee et al. [188], apoya la necesidad de poner en marcha una evaluación cuidadosa de las intervenciones terapéuticas llevadas a cabo durante el ingreso por sepsis, pues puede influir de forma negativa en la morbilidad y mortalidad de los pacientes a largo plazo [189]. En el primero de ellos el riesgo de infección

aumentó de dos a casi seis veces dependiendo del tipo de infección, la edad, la presencia de diabetes y la dosis de corticoides; en el segundo se observó un aumento de las tasas de sepsis en aquellos pacientes que recibieron corticoides durante cortos periodos de tiempo (< 30 días).

No obstante, la evidencia que hay acerca de esto en la literatura es muy escasa y se basa en estudios retrospectivos con pequeños tamaños muestrales. Por ello, se precisa de estudios más robustos y precisos que ayuden a caracterizar adecuadamente a aquellos pacientes con un mayor riesgo de reinfecciones y reingresos. De la misma manera, se precisa de más estudios básicos que determinen realmente qué es lo que ocurre a nivel inmune para que se desencadenen estas repercusiones tardías del evento séptico.

En este sentido, aunque nuestro estudio también tiene limitaciones entre las que se encuentran el pequeño tamaño muestral, esperamos que se convierta en una plataforma para estudios multicéntricos más amplios que ayuden a la predicción temprana de las secuelas o consecuencias a largo plazo de la sepsis y el desarrollo de intervenciones precisas para prevenirlos.

Además, los hallazgos de nuestro estudio aportan nueva evidencia a la discusión en curso sobre el manejo de la sepsis y su posible repercusión tras el alta hospitalaria y subrayan la necesidad de una evaluación cuidadosa de las intervenciones terapéuticas llevadas a cabo para mejorar los resultados clínicos en esta población susceptible.

Es cierto que prácticamente la totalidad de la evidencia científica existente sobre la sepsis y su pronóstico, a corto y largo plazo, consta de muestras de pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI).

En este sentido, nuestro estudio aporta datos relevantes sobre lo que sucede en pacientes sépticos que reciben tratamiento y cuidados en planta de hospitalización, bien porque la gravedad de su proceso no precisa de atención en UCI o bien porque, debido a su alta carga de comorbilidades, no son candidatos para ingresar en dicha Unidad. De hecho, en el análisis observacional realizado se confirmó que el 87,2% de la muestra tenía comorbilidades y más del 50% una edad superior a 79 años (p50). Este hecho es relevante porque la tendencia demográfica mundial va hacia una población envejecida con múltiples condiciones de salud. Por ello, es crucial comprender lo que se puede esperar en este grupo de pacientes, con el objetivo de desarrollar políticas de salud y estrategias de manejo que se

adapten a esta creciente población vulnerable. En este sentido, nuestros hallazgos pueden influir en la planificación y optimización de recursos, mejorando la calidad de la atención y los resultados clínicos en esta demografía emergente.

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio ha sido el paso del tiempo. El hecho de llevar a cabo un seguimiento a cinco años ha entorpecido la recogida de datos de mortalidad, siendo difícil averiguar la causa de la muerte en la mayoría de los fallecidos, sobre todo en aquellos cuya muerte se produce extrahospitalariamente y no se dispone de informe de alta por éxitus en el programa de hospitalización "Selene" y en el conjunto con Atención Primaria "Ágora". Este hecho impide establecer con precisión la posible relación existente entre la sepsis y la mortalidad a largo plazo atribuida a reinfecciones o a patología cardiovascular.

Otra limitación ha sido que sólo se ha recogido una determinación analítica durante el ingreso, por lo que la posible influencia de la variación de los niveles de determinados parámetros durante el episodio de sepsis, como los biomarcadores (proteína C reactiva, lactato, proBNP y procalcitonina), no se ha considerado. No obstante, es cierto que esta única analítica sanguínea ha sido suficiente para encontrar datos predictivos de mortalidad en algunos de ellos, como el proBNP, tanto en el evento agudo como durante los dos años de seguimiento tras el alta hospitalaria.

En cuanto al modelo de árbol de decisión desarrollado en nuestro estudio, el uso de un volumen de datos de solo 197 pacientes para desarrollar el modelo puede no capturar adecuadamente la variabilidad y heterogeneidad de la población séptica, lo que limita la generalización de los resultados. Además, esto puede aumentar el riesgo de sobreajuste, donde el modelo se adapta demasiado a las particularidades de los datos disponibles, perdiendo precisión en nuevas poblaciones. Por este motivo, aunque puede ser una herramienta útil para la predicción de mortalidad en pacientes sépticos, se recomienda una validación adicional del modelo con conjuntos de datos más amplios y diversos.

Otra limitación fue el tamaño muestral, que no es muy elevado. Este hecho podría alterar los resultados del estudio, pudiendo infraestimar la relación existente entre ciertas variables y la mortalidad a corto y largo plazo. Además, una n baja suele asociarse con una precisión menor, aspecto que también hay que tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados.

Por último, en cuanto a la interpretación de los resultados, hay que tener en cuenta que los criterios de sepsis utilizados en la actualidad surgieron después del diseño e inicio del estudio, por lo que su aplicación podría haber implicado la necesidad de un análisis retrospectivo, algo que podría reducir el valor del estudio. Sin embargo, en la recogida de datos se incluyó la puntuación en la escala de disfunción orgánica SOFA y la evaluación de la mortalidad, de forma prospectiva desde el inicio, por lo que, en su conjunto, debe considerarse como tal. Además, a pesar de haber realizado un análisis por subgrupos (SOFA $<2$ y SOFA $\geq 2$), la potencia estadística se mantiene.

No obstante, a pesar de las limitaciones del tamaño muestral, la variabilidad en la precisión de los biomarcadores y el paso del tiempo, los resultados obtenidos proporcionan una base sólida para futuras investigaciones y la optimización de las políticas de salud enfocadas en el manejo integral de la sepsis. Este estudio aporta una valiosa evidencia sobre la mortalidad a corto y largo plazo en pacientes sépticos de plantas de hospitalización, destacando la importancia de una muestra de edad avanzada y con comorbilidades, representativa de la tendencia demográfica mundial. Nuestros hallazgos subrayan la necesidad de establecer estrategias personalizadas y un seguimiento intensivo de los pacientes que sobreviven a la sepsis con la intención de mejorar los resultados clínicos en esta población vulnerable (reducir las reinfecciones, los reingresos y la mortalidad a largo plazo), aunque sería necesario el desarrollo de más estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos y explorar estrategias para mitigar los riesgos tardíos asociados a la sepsis.

**CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1. Los pacientes que ingresan por sepsis tienen un riesgo elevado de morir durante el episodio agudo. Este riesgo se mantiene en los supervivientes durante los dos primeros años de seguimiento desde el ingreso, independientemente de las comorbilidades previas.

2. La existencia de demencia, neoplasia pasada o activa y el antecedente de ulcus péptico fueron los parámetros clínicos asociados con una mayor mortalidad aguda en pacientes con sepsis, junto con factores evolutivos como el desarrollo de shock o disfunción respiratoria durante el evento.

3. En los pacientes que sobreviven a la sepsis, la demencia y el padecer insuficiencia cardíaca crónica se asocian a una mayor mortalidad a los dos años.

4. El uso de corticoides durante el ingreso por sepsis implica un aumento del riesgo de mortalidad aguda y se conserva como un factor independiente asociado a la mortalidad a largo plazo durante los dos primeros años de seguimiento.

5. El NT-proBNP es un biomarcador con capacidad discriminativa de mortalidad tanto precoz como tardía en pacientes con sepsis.

6. Los niveles de NT-proBNP por encima de 900 pg/ml en las primeras horas del ingreso por sepsis suponen un aumento del riesgo de fallecer durante el episodio agudo, riesgo que se mantiene en los supervivientes durante los próximos dos años.

7. El valor predictivo de mortalidad del NT-proBNP aumenta al combinarlo con el uso de corticoides durante el ingreso, edad mayor a 65 años, PAFI < 200 y demencia.

8. Otros marcadores bioquímicos evaluados, como la proteína C reactiva, la procalcitonina y el lactato, no se relacionan con la mortalidad a corto ni a largo plazo en pacientes con sepsis.

9. El modelo de árbol de decisión implementado, con una precisión global moderada, resulta útil para predecir la mortalidad a los dos años. Su aplicación podría facilitar la

identificación de pacientes con alto riesgo de evolución desfavorable, permitiendo priorizar su seguimiento e implementar intervenciones tempranas que mejoren los resultados clínicos.

10. En los pacientes que sobreviven a la sepsis, hay una alta tasa de reingresos y reinfecciones a largo plazo, aunque la sepsis por sí misma no se asocia con un aumento del riesgo. Estos eventos se relacionan de forma independiente con la presencia de comorbilidades, destacando la diabetes mellitus en ambos casos y la insuficiencia respiratoria crónica en el riesgo de reinfecciones.

11. La implementación de modelos predictivos que incluyan marcadores analíticos y parámetros clínicos permite identificar a pacientes con alto riesgo de evolucionar de forma desfavorable y seleccionar a aquellos que se beneficiarían del establecimiento de medidas de atención precoz y seguimiento, con el objetivo de mejorar su bienestar y salud.

# BIBLIOGRAFÍA

**BIBLIOGRAFÍA**


1. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A, Barochia AV, Stewart L, Angus DC, et al. Sepsis and septic shock: a history. Crit Care Clin. 2009 Jan;25(1):83-101.
2. Kempker JA, Martin GS, Rebmann TL, Aytur SA, Abbo LM, Peterson GN, et al. The changing epidemiology and definitions of sepsis. Clin Chest Med. 2016 Jun;37(2):165-179.
3. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, Perkins JA, Mitchell D, et al. Sepsis roadmap: what we know, what we learned, and where we are going. Clin Immunol. 2020 Jan;210:108-264.
4. Cavaillon JM, Chrétien F, Briot R, Appay V, Kosco-Vilbois M, Porter JD, et al. From septicemia to sepsis 3.0—from Ignaz Semmelweis to Louis Pasteur. Microbes Infect. 2019 Jun-Jul;21(5-6):213-221.
5. Tapia-Jurado J, Carrillo-Esper R, Peña-Pérez CA, Ramírez-Flores JL, González-Hernández F, Zaldívar-Ramírez FR, et al. Molecular bases of sepsis. Rev Med Hosp Gen Méx. 2013;76(2).
6. 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. 1992 Jun;101(6):1644-1655.
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med. 2003 Apr;29(4):530-538.
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb;315(8):801-810.
9. Kalantari A, Mallemat H, Weingart SD, Lee J, Lin A, Williams DJ, et al. Sepsis definitions: the search for gold and what CMS got wrong. West J Emerg Med. 2017 Aug;18(5):951-956.
10. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French CJ, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021 Nov;47(11):1181-1247.
11. Levy MM, Evans LE, Rhodes A, Antonelli M, Coopersmith CM, French CJ, et al. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Crit Care Med. 2018 Jun;46(6):997-1000.

12. Martin GS, Kane-Gill SL, Nadkarni V, Aberegg S, Angood PB, Arnold R, et al. The evolution of sepsis bundles and toolkits to improve care of patients with sepsis. Crit Care Med. 2021 Nov;49(11):1849-1850.
13. Wiles JB, Cerra FB, Siegel JH, Border JR, Lucas CE, Lyon J, et al. The systemic septic response: does the organism matter? Crit Care Med. 1980 Feb;8(2):55-60.
14. Berg D, Gerlach H, Gerlach H, Kluge S, Vincent JL, Angus DC, et al. Recent advances in understanding and managing sepsis. F1000Research. 2018 Sep;7 Faculty Rev-1570.
15. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. The pathogenesis of sepsis. Ann Intern Med. 1991 Sep;115(5):457-469.
16. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit Care Med. 1996 Jul;24(7):1125-1128.
17. Abraham E, Koch T, Huber-Lang M, Taenzer A, Brückner UB, Briegel J, et al. Physiologic stress and cellular ischemia: relationship to immunosuppression and susceptibility to infection. Crit Care Med. 1991 Jun;19(6):613-618.
18. De Waal Malefyt R, Haanen J, Spits H, Roncarolo MG, Te Velde A, Figdor C, et al. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. J Exp Med. 1991 Sep;174(4):915-924.
19. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK, Pagel PS, Warltier DC, Lanier WL, et al. Sepsis and septic shock: basics of diagnosis, pathophysiology, and clinical decision making. Med Clin North Am. 2020 Jul;104(4):573-585.
20. Gómez HE, Rugeles MT, Jaimes FA, Ardila RC, Guzmán CP, Gutiérrez JC, et al. Características inmunológicas claves en la fisiopatología de la sepsis. Infectio. 2015 Jan;19(1):40-46.
21. Abraham E, Fink MP, Maier RV, Vincent JL, Cerra FB, Ledbetter JL, et al. Physiologic stress and cellular ischemia: relationship to immunosuppression and susceptibility to infection. Crit Care Med. 1991 Jun;19(6):613-618.
22. Yang H, Wang H, Chavan SS, Andersson U, Rauvala H, Tracey KJ, et al. High mobility group box protein 1 (HMGB1): the prototypical endogenous danger molecule. Mol Med. 2015 Oct;21(Suppl 1): S6-S12

23. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T, Tichelaar J, van Westerloo DJ, et al. Host innate immune responses to sepsis. Virulence. 2014 Jan;5(1):36-44.
24. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D, Coopersmith CM, Mach KT, Levy MM, et al. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2013 Dec;13(12):862-874.
25. László I, Trásy D, Molnár Z, Fazakas J, Ostorházi E, Molnár I, et al. Pathophysiology to individualized patient care. J Immunol Res. 2015;2015:510436.
26. Seeley EJ, Matthay MA, Wolters PJ, Calfee CS, Matthay JP, Bernard GR, et al. Inflection points in sepsis biology: from local defense to systemic organ injury. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2012 Aug;303(3): 355-63
27. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. Nature. 2010 Mar;464(7285):104-107.
28. Venet F, Lepape A, Monneret G, Jiang X, Blair E, Marrs CF, et al. Clinical review: Flow cytometry perspectives in the ICU-from diagnosis of infection to monitoring of injury-induced immune dysfunctions. Crit Care. 2011 Jun;15(3):231.
29. Lekkou A, Karakantza M, Mouzaki A, Margaritis D, Gogos CA, Roumpakis I, et al. Cytokine production and monocyte HLA-DR expression as predictors of outcome for patients with community-acquired severe infection. Clin Diagn Lab Immunol. 2004 Mar;11(2):161-167.
30. Wu HP, Shih CC, Lin CY, Lai PS, Hsu SS, Yao YM, et al. Serial increase of IL-12 response and human leukocyte antigen-DR expression in severe sepsis survivors. Crit Care. 2011 Dec;15(6)
31. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bingisser R, Müller B, et al. Mid-regional proadrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. Crit Care. 2005 Dec;9(6): 816-824
32. Takeuchi O, Akira S, Terada H, Tatsumi H, Maruyama R, Matsuda T, et al. Pattern recognition receptors and inflammation. Cell. 2010 Mar;140(6):805-820.
33. Lazzaro A, De Girolamo G, Filippi V, Mastrangelo G, Lazzari L, Scandroglio A, et al. The interplay between host defense, infection, and clinical status in septic patients: a narrative review. Int J Mol Sci. 2022 Jan;23(2):803.

34. Choudhary R, Baqar S, Qadri A, Sundararaj BK, Rastogi SK, Athar U, et al. Sepsis management controversies and advancement in nanotechnology: a systematic review. Cureus. 2022 Feb;14(2)
35. Miranda M, Balarini M, Caixeta D, Neves JA, Oliveira CR, Amaral JB, et al. Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2016 Jul;311(1)
36. Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J, et al. The microcirculation is the motor of sepsis. Crit Care. 2005 Aug;9(Suppl 4)
37. Aird WC, Kulkarni VV, Watson KL, Wang Y, Mészáros J, Rhee KY, et al. Endothelium as an organ system. Crit Care Med. 2004 Apr;32(Suppl 5)
38. Price SA, Spain DA, Wilson MA, Harris PD, Garrison RN, Prough DS, et al. Subacute sepsis impairs vascular smooth muscle contractile machinery and alters vasoconstrictor and dilator mechanisms. J Surg Res. 1999 Feb;83(2):75-80.
39. Tyagi A, Sethi AK, Girotra G, Mohta M, Sood R, Madhu M, et al. The microcirculation in sepsis. Indian J Anaesth. 2009 Jun;53(3):281-293.
40. Trzeciak S, Cinel I, Dellinger RP, Shapiro NI, Arnold RC, Parrillo JE, et al. Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. Acad Emerg Med. 2008 May;15(5):399-413.
41. Bateman RM, Jagger JE, Sharpe MD, Mehta S, Ellis CG, Platts D, et al. Erythrocyte deformability is a nitric oxide-mediated factor in decreased capillary density during sepsis. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001 Jul;280(6)
42. Condon MR, Kim JE, Deitch EA, Machiedo GW, Spolarics Z, Lauterbach JH, et al. Appearance of an erythrocyte population with decreased deformability and hemoglobin content following sepsis. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003 Jun;284(6)
43. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio AR, Adembri C, Girardis M, et al. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. Crit Care. 2015 Mar;19(1): 19-26.
44. Steppan J, Hofer S, Funke B, Brenner T, Henrich M, Martin E, et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalix. J Surg Res. 2011 Jul;165(1):136-141.

45. Bateman RM, Sharpe MD, Jagger JE, Ellis CG, Lam C, Tsang H, et al. Sepsis impairs microvascular autoregulation and delays capillary response within hypoxic capillaries. Crit Care. 2015 Oct;19(1):389.
46. Papanikolaou J, Makris D, Mpaka M, Boli E, Tsigou E, Rodopoulou A, et al. New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients. Crit Care. 2014 May;18(3). R94.
47. Sato R, Nasu M, Nojima T, Aikawa N, Sasaki M, Hasegawa N, et al. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. J Intensive Care. 2015 Dec;3:48.
48. Galley HF, Webster NR, Quinlan GJ, Evans TW, Finney SJ, Kelly FJ, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. Br J Anaesth. 2011 Jul;107(1):57-64.
49. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL, et al. Sepsis and septic shock. Nat Rev Dis Primers. 2016 Feb;2:16045.
50. Watanabe E, Takahashi T, Minamiyama Y, Kimura H, Seishima M, Inoue S, et al. Sepsis induces extensive autophagic vacuolization in hepatocytes: a clinical and laboratory-based study. Lab Invest. 2009 Jun;89(6):549-561.
51. Levi M, Schultz M, van der Poll T, Lubbers R, Lambooij AC, Molenaar J, et al. Sepsis and thrombosis. Semin Thromb Hemost. 2013 Jun;39(5):559-566.
52. Levi M, van der Poll T, Schultz M, Lubbers R, Lambooij AC, Molenaar J, et al. Inflammation and coagulation. Crit Care Med. 2010 Jan;38(Suppl 1): S26-34
53. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Feb;193(3):253-272.
54. Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM, Valerio M, Morales D, et al. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011). BMC Infect Dis. 2015 Jan;14(1):717.
55. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2020 Jan;395(10219):200-211.
56. Darbà J, Marsà A, Pla R, Ruiz-García A, López-Herce J, Alarcon V, et al. Epidemiology, management, and costs of sepsis in Spain (2008-2017): a retrospective multicentre study. Curr Med Res Opin. 2020 Jul;36(7):1089-1095.

57. Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM, González-Moreno M, Alcalde-Rubio L, Aragon MJ. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011). BMC Infect Dis. 2015 Dec;14:717.
58. Canora J, Moreno G, Marco J, Bellón JM, Cámara M, Aladro MJ, et al. Admittances characteristics by sepsis in the Spanish internal medicine services between 2005 and 2015: mortality pattern. Postgrad Med. 2020 Apr;132(3):296-300.
59. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Evaluación de la incidenciaglobal y la mortalidad de la sepsis tratada en el hospital. Estimaciones actuales y limitaciones. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Feb;193(3):259-272.
60. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. J Trauma Acute Care Surg. 2012 Jun;72(6):1491-1501.
61. Mankowski RT, Yende S, Angus DC, Cooper JA, Rowe DW, Vincent JL, et al. Long-term impact of sepsis on cardiovascular health. Intensive Care Med. 2019 Jan;45(1):78-88.
62. Huang CY, Daniels R, Lembo A, Hartog C, O'Brien J, Heymann T, et al. Life after sepsis: an international survey of survivors to understand the post-sepsis syndrome. Int J Qual Health Care. 2018 Oct;30(10):736-741.
63. Prescott HC, Langa KM, Liu V, Escobar GJ, Iwashyna TJ, Whittle J, et al. Increased 1-year healthcare use in survivors of severe sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Jul;190(1):62-69.
64. Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, Angus DC, Iwashyna TJ, van Diepen S, et al. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. BMJ. 2016 May;353
65. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM, Lowery JC, Miller JC, et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. JAMA. 2010 Oct;304(16):1787-1794.
66. Wintermann GB, Brunkhorst FM, Petrowski K, Strauss B, Oehmichen F, Pohl M, et al. Stress disorders following prolonged critical illness in survivors of severe sepsis. Crit Care Med. 2015 Jun;43(6):1213-1222.

67. Mostel Z, Perl A, Marck M, Danieli R, Nagler A, Ellwardt E, et al. Post-sepsis syndrome – an evolving entity that afflicts survivors of sepsis. J Clin Med. 2020 Jan;9(1):19.
68. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D, Coopersmith CM, Mach KT, Levy MM, et al. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2013 Dec;13(12):862-874.
69. Prescott HC, Iwashyna TJ, Blackwood B, Calandra T, Chlan LL, Choong K, et al. Understanding and enhancing sepsis survivorship. Priorities for research and practice. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Sep;200(8):972-981.
70. Shankar-Hari M, Saha R, Wilson J, Harrison D, Rowan K, Rubenfeld GD, et al. Rate and risk factors for rehospitalisation in sepsis survivors: systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2020 Mar;46(3):619-636.
71. Martin GS, Mannino DM, Moss M, Antonelli M, Sevransky JE, Lai K, et al. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. Crit Care Med. 2006 Jan;34(1):15-21.
72. Kahn JM, Le T, Angus DC, Barnato AE, Hershey CO, Mayr FB, et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States. Crit Care Med. 2015 Feb;43(2):282-287.
73. Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, Riedemann NC, Borgermann J, Kabisch B, et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. Crit Care. 2011 Oct;15(5). R183.
74. Prescott HC, Langa KM, Liu V, Escobar GJ, Iwashyna TJ, Lowery JC, et al. Readmission diagnoses after hospitalization for severe sepsis and other acute medical conditions. JAMA. 2015 Mar;313(10):1055-1057.
75. Jones TK, Fuchs BD, Small DS, Halpern SD, Umscheid CA, Fantini R, et al. Post-acute care use and hospital readmission after sepsis. Ann Am Thorac Soc. 2015 Jul;12(7):904-913.
76. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MA, Langa KM, Iwashyna TJ, Donnelly JP, et al. Hospitalization type and subsequent severe sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Sep;192(5):581-588.
77. Wang T, Derhovanessian A, De Cruz S, Belperio JA, Deng JC, Neuhaus J, et al. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes. J Intensive Care Med. 2014 Jan;29(2):87-95.

78. Chang DW, Tseng CH, Shapiro MF, Boscardin WJ, Cheng R, Zhang Q, et al. Rehospitalizations following sepsis: common and costly. Crit Care Med. 2015 Sep;43(9):2085-2093.
79. Jensen US, Knudsen JD, Wehberg S, Gregson DB, Laupland KB, Marra AR, et al. Risk factors for recurrence and death after bacteraemia: a population-based study. Clin Microbiol Infect. 2011 Nov;17(11):1148-1154.
80. Bosmann M, Ward PA, De Busserolles J, Buys E, Lemiere S, Sokolova O, et al. The inflammatory response in sepsis. Trends Immunol. 2013 Mar;34(3):129-136.
81. Delano MJ, Ward PA, Rubio I, Leung NY, Amendt J, Kaspar M, et al. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. Immunol Rev. 2016 Nov;274(1):330-353.
82. Furze RC, Rankin SM, Ferrando-Vivas P, Shawcross A, Asciak R, Halliday R, et al. Neutrophil mobilization and clearance in the bone marrow. Immunology. 2008 Mar;125(3):281-288.
83. Scumpia PO, Kelly-Scumpia KM, Delano MJ, Weinstein JS, Cuenca AG, Al-Quran S, et al. Cutting edge: bacterial infection induces hematopoietic stem and progenitor cell expansion in the absence of TLR signaling. J Immunol. 2010 Mar;184(5):2247-2251.
84. Gabrilovich DI, Nagaraj S, Litjens M, Bedino G, Petrucelli J, Shreeve SM, et al. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. Nat Rev Immunol. 2009 Mar;9(3):162-174.
85. Dilek N, Vuillefroy de Silly R, Blancho G, Vanhove B, Coulombe P, De Serres S, et al. Myeloid-derived suppressor cells: mechanisms of action and recent advances in their role in transplant tolerance. Front Immunol. 2012 Aug;3:208.
86. Bronte V, Zanovello P, Trinchieri G, Bonnotte B, Restifo NP, Domschke C, et al. Myeloid-derived suppressor cells in inflammation: uncovering cell subsets with enhanced immunosuppressive functions. Eur J Immunol. 2009 Oct;39(10):2670-2672.
87. Talmadge JE, Gabrilovich DI, Stumpf M, Sorensen AG, Nair RV, Michl J, et al. History of myeloid-derived suppressor cells. Nat Rev Cancer. 2013 Oct;13(10):739-752.
88. Mathias B, Delmas AL, Ozrazgat-Baslanti T, Vanzant EL, Catozzi A, Lopez MC, et al. Human myeloid-derived suppressor cells are associated with chronic immune suppression after severe sepsis/septic shock. Ann Surg. 2017 Apr;265(4):682-690.

89. Mira JC, Gentile LF, Mathias B, Cuschieri J, Gao H, Lomas-Neira J, et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and PICS. Crit Care Med. 2017 February; 45(2): 253–262
90. Widmann CN, Heneka MT, Stevenson DK, Wong HR, Meyer NJ, Pinsky MR, et al. Long-term cerebral consequences of sepsis. Lancet Neurol. 2014 Jun;13(6):630-636.
91. Sogaard M, Thomsen RW, Bang RB, Gregson DB, Laupland KB, Gadsbøll NP, et al. Trends in length of stay, mortality, and readmission among patients with community-acquired bacteraemia. Clin Microbiol Infect. 2015 Oct;21(10):781-787.
92. Prescott HC, Iwashyna TJ, Blackwood B, Calandra T, Chlan LL, Choong K, et al. Toward a nuanced understanding of the role of infection in readmissions after sepsis. Crit Care Med. 2016 Mar;44(3):634-635.
93. Jensen US, Knudsen JD, Wehberg S, Gregson DB, Laupland KB, Marra AR, et al. Risk factors for recurrence and death after bacteraemia: a population-based study. Clin Microbiol Infect. 2011 Nov;17(11):1148-1154.
94. Leibovici L, Regev-Yochay G, Yehezkelli Y, Almog Y, Raveh D, Schlesinger Y, et al. Long-term consequences of severe infections. Clin Microbiol Infect. 2013 Aug;19(8):510-512.
95. Li Y, Ji M, Yang J, Stevens H, Walkey AJ, Rhodes A, et al. Current understanding of long-term cognitive impairment after sepsis. Front Immunol. 2022 May;13:850383.
96. Moraes CA, Zaverucha-do-Valle C, Fleurance R, Ventura-Antunes L, Santiago M, Donato VM, et al. Neuroinflammation in sepsis: molecular pathways of microglia activation. Pharmaceuticals. 2021 May;14(5):416.
97. Mira JC, Gentile LF, Mathias B, Cuschieri J, Gao H, Lomas-Neira J, et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome (PICS). Crit Care Clin. 2017 Apr;33(2):245-258.
98. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE, et al. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. Crit Care Med. 2010 May;38(5):1276-1283.
99. Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, Kahn JM, Angus DC, Kahn JM, et al. Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older Americans. J Am Geriatr Soc. 2012 Jun;60(6):1070-1077.
100. World Health Organization. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps, and future directions. Geneva: WHO; 2020.

101. Shankar-Hari M, Ambler M, Mahalingasivam V, Ferdinands JM, Wiersinga WJ, Rhodes A, et al. Evidence for a causal link between sepsis and long-term mortality: a systematic review of epidemiologic studies. Crit Care. 2016 Apr;20(1):101.

102. Szakmany T, Walters AM, Pugh R, Battle C, Berridge DM, Lyons RA, et al. Risk factors for 1-year mortality and hospital utilization patterns in critical care survivors: a retrospective observational population-based data linkage study. Crit Care Med. 2019 Jan;47(1):15-22.

103. Shankar-Hari M, Harrison DA, Ferrando-Vivas P, Rubenfeld GD, Rowan KM, et al. Risk factors at index hospitalization associated with longer-term mortality in adult sepsis survivors. JAMA Netw Open. 2019 May;2(5)

104. Farrah K, McIntyre L, Doig CJ, Cook DJ, Mehta S, Godin R, et al. Sepsis-associated mortality, resource use, and healthcare costs: a propensity-matched cohort study. Crit Care Med. 2021 Feb;49(2):215-227.

105. Spoden M, Hartog CS, Schlattmann P, Vollmer T, Kluge S, Nierhaus A, et al. Occurrence and risk factors for new dependency on chronic care, respiratory support, dialysis, and mortality in the first year after sepsis. Front Med. 2022 May;9:870657.

106. Rahmel T, Schmitz S, Nowak H, Bubel S, Anthuber S, Schenk H, et al. Long-term mortality and outcome in hospital survivors of septic shock, sepsis, and severe infections: the importance of aftercare. PLoS One. 2020 Feb;15(2).

107. Larsen FF, Petersen JA, Andersen SS, Kaar M, Cronhjort M, Andersen JS, et al. Novel biomarkers for sepsis: a narrative review. Eur J Intern Med. 2017 Nov;45:46-50.

108. Lachmann G, Reinhart K, Weiss CH, Hayek SS, Barnato AE, Pollack MM, et al. The history of biomarkers: how far have we come? Crit Care Clin. 2020 Jan;36(1):1-10.

109. Hoyt DB, Ozkan AN, Ninnemann JL, Armando G, Hlatky MA, Mishkin S, et al. Trauma peptide induction of lymphocyte changes predictive of sepsis. J Surg Res. 1988 Apr;45(4):342-348.

110. Calandra T, Cohen J, Lozano J, Mehta RH, McKee S, Morris PE, et al. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the ICU. Crit Care Med. 2005 Jul;33(7):1538-1548.

111. Solís-Martínez RA, Gómez-Mar SA, Solís-Novelo AG, Martínez-Guarneros AM, Lechuga-Zaragoza JL, Noyola A, et al. Desregulación de la función inmune en sepsis y biomarcadores actuales. Rev Med Hosp Gen Méx. 2017;80(3):123-129.

112. Juana E, Thomas J, Aston E, Meyers S, Rake C, Wyatt K, et al. Evaluación de procalcitonina y NEWS2 para la identificación oportuna de la sepsis y el uso óptimo de antibióticos en el departamento de emergencias (PRONTO): protocolo para un ensayo controlado aleatorizado, abierto y multicéntrico. BMJ Open. 2022 Jun;12(6)
113. Reddy NA, Khan S, Alothman SA, McVey MJ, Aganovic N, Le T, et al. Comparing the diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein in neonatal sepsis: a systematic review. Cureus. 2021 Nov;13(11)
114. Patnaik R, Azim A, Mishra P, Hery M, Day AG, Torshizi M, et al. Should serial monitoring of procalcitonin be done routinely in critically ill patients of ICU: a systematic review and meta-analysis. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2020 Oct-Dec;36(4):458-464.
115. Jia CM, Feng SY, Cao ZC, Mao Y, McGinn J, Dickinson BD, et al. Procalcitonin for predicting catheter-associated bloodstream infection: a meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019 Dec;98(52): e18546
116. Anugu NR, Khan S. Comparing the diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein in neonatal sepsis: a systematic review. Cureus. 2021 Nov 11;13(11): e19485.
117. Yeh CF, Wu CC, Liu SH, Chen KF, O'Keefe GE, Chan C, et al. Comparison of the accuracy of neutrophil CD64, procalcitonin, and C-reactive protein for sepsis identification: a systematic review and meta-analysis. Ann Intensive Care. 2019 Jan;9(1):5.
118. Picod A, Morisson L, de Roquetaillade C, Lemarié J, Bayes-Genis A, Goicoechea M, et al. Systemic inflammation evaluated by interleukin-6 or C-reactive protein in critically ill patients: results from the FROG-ICU study. Front Immunol. 2022 May;13:868348.
119. Wu L, Li J, Ping L, Cook DJ, Buysse D, Goyenechea E, et al. Diagnostic value of inflammatory markers and cytokines in neonatal sepsis. Evid Based Complement Alternat Med. 2022 May;2022:4143101.
120. Levy B, Perez P, Perny J, Jeleff J, Baboi L, Botelho-Nevers E, et al. Lactate and shock state: the metabolic view. Curr Opin Crit Care. 2006 Jun;12(4):315-321.
121. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J, Hartog CS, Brunkhorst FM, Martin GS, et al. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. Intensive Care Med. 2015 Nov;41(11):1862-1863.

122. Simpson SQ, Gaines M, Hussein Y, Dellinger RP, Celi LA, Gomez H, et al. Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: a living systematic review. J Crit Care. 2016 Dec;36:43-48.

123. Dholariya S, Parchwani DN, Singh R, Tripathi M, Venkatesh H, Chaudhry DK, et al. Utility of P-SEP, sTREM-1, and suPAR as novel sepsis biomarkers in SARS-CoV-2 infection. Indian J Clin Biochem. 2021 Dec;36(4):458-464.

124. Qin Q, Liang L, Xia Y, Li J, Adams H, Gasser H, et al. Diagnostic and prognostic predictive values of circulating sTREM-1 in sepsis: a meta-analysis. Infect Genet Evol. 2021 Dec;96:105074.

125. Chen M, Zhu Y, Liu X, Yu H, Yang X, Khan AQ, et al. Utility of sTREM-1 and presepsin (sCD14-ST) as diagnostic and prognostic markers of sepsis. Clin Lab. 2020 Apr;66(4).

126. He Z, Song Z, Meng L, Mao Y, Xue Y, McVey MJ, et al. Lipopolysaccharide-induced transcriptional changes in LBP-deficient rat and its possible implications for liver dysregulation during sepsis. J Immunol Res. 2021 Dec;2021:8356645.

127. Mussap M, Noto A, Fravega M, Petzold A, Morgan MK, Passos AM, et al. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011 Oct;24(Suppl 2):12-14.

128. Patnaik R, Azim A, Agarwal V, Mishra P, McGinn J, Dickinson BD, et al. Neutrophil CD64, a diagnostic and prognostic marker of sepsis in adult critically ill patients: a brief review. Indian J Crit Care Med. 2020 Dec;24(12):1242-1250.

129. Cong S, Ma T, Di X, Shen L, Jiao A, McVey MJ, et al. Diagnostic value of neutrophil CD64, procalcitonin, and interleukin-6 in sepsis: a meta-analysis. BMC Infect Dis. 2021 Apr;21(1):384.

130. Zhuang Y, Peng H, Chen Y, Wang X, Wang J, Dickson RP, et al. Dynamic monitoring of monocyte HLA-DR expression for the diagnosis, prognosis, and prediction of sepsis. Front Biosci (Landmark Ed). 2017 Mar;22:1344-1354.

131. Pandompatam G, Kashani K, Vallabhajosyula S, Stumpf M, Sorensen AG, Nair RV, et al. The role of natriuretic peptides in the management, outcomes, and prognosis of sepsis and septic shock. Rev Bras Ter Intensiva. 2019 Dec;31(3):368-378.

132. Li N, Zhang Y, Fan S, Biron BM, Ayala A, Lomas-Neira JL, et al. BNP and NT-proBNP levels in patients with sepsis. Front Biosci (Landmark Ed). 2013 Jun;18:1237-1243.
133. Yue L, Deng X, Yang M, Zhao X, Chen Z, Liu Z, et al. Elevated B-type natriuretic peptide (BNP) and soluble thrombomodulin (sTM) indicates severity and poor prognosis of sepsis. Ann Palliat Med. 2021 May;10(5):5561-5567.
134. Onal U, Valenzuela-Sánchez F, Eshwara VK, Dellinger RP, Bakker J, Levy MM, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) as a biomarker for sepsis and septic shock: narrative review. Healthcare (Basel). 2018 Sep;6(3):110.
135. Gille J, Ostermann H, Dragu A, Knapp S, Royakkers A, Endeman H, et al. MR-proADM: a new biomarker for early diagnosis of sepsis in burned patients. J Burn Care Res. 2017 Sep;38(5):290-298.
136. Piccioni A, Saviano A, Cicchinelli S, de Socio GV, Pascale R, Luciani M, et al. Proadrenomedullin in sepsis and septic shock: a role in the emergency department. Medicina (Kaunas). 2021 Sep;57(9):920.
137. Velissaris D, Zareifopoulos N, Karamouzos V, Falagas ME, Spathi E, Baltopoulos G, et al. Presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker in sepsis. Cureus. 2021 May;13(5): e15019.
138. Huang Q, Xiong H, Yan P, Bi X, Zhao L, Gong Z, et al. The diagnostic and prognostic value of suPAR in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. Shock. 2020 Apr;53(4):416-425.
139. Nasr El-Din R, Abdel-Gawad R, Abdelgalil W, Naffah M, Ayed S, Wen Y, et al. Evaluation of sTREM-1 and suPAR biomarkers as diagnostic and prognostic predictors in sepsis patients. Infect Drug Resist. 2021 Aug;14:3495-3507.
140. León C, Loza A, Solé-Violán J, Pozo-Laderas JC, Ferrer R, Rodriguez A, et al. Biomarkers in sepsis: simplifying the complexity? Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014 Mar;32(3):137-139.
141. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. Crit Care. 2007 Jan;11(2). R38

142. Gibot S, Bene MC, Noel R, Massin F, Guy J, Montemont C, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jul;186(1):65-71.

143. Peres Bota D, Mélot C, Lopes Ferreira F, Vincent JL, Le Gall JR, Lambotte O, et al. Infection probability score (IPS): a method to help assess the probability of infection in critically ill patients. Crit Care Med. 2003 Nov;31(11):2579-2584.

144. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F, Angus DC, Rubenfeld GD, O'Connor GT, et al. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA. 1993 Dec;270(24):2957-2963.

145. Solís-Martínez RA, Gómez-Mar SA, Solís-Novelo AG, Martínez-Guarneros AM, Lechuga-Zaragoza JL, Noyola A, et al. Desregulación de la función inmune en sepsis y biomarcadores actuales. Rev Med Hosp Gen Méx. 2017;80(3):123-129.

146. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med. 1996 Jul;22(7):707-710.

147. Shankar-Hari M, Rubenfeld GD, Ferrando-Vivas P, Harrison DA, Rowan KM, et al. Development, validation, and clinical utility assessment of a prognostic score for 1-year unplanned rehospitalization or death of adult sepsis survivors. JAMA Netw Open. 2020 Sep;3(9): e2013580

148. Kyriazopoulou E, Liaskou-Antoniou L, Adamis G, Antonakos N, Koraki E, Fotopoulou A, et al. Procalcitonin to reduce long-term infection-associated adverse events in sepsis: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Jan;203(2):202-210.

149. Buendgens L, Yagmur E, Ginsberg A, Wang A, Nasta FD, van Diepen S, et al. Midregional proadrenomedullin (MR-proADM) serum levels in critically ill patients are associated with short-term and overall mortality during a two-year follow-up. Mediators Inflamm. 2020 Feb;2020:7184803.

150. Liu Y, Zhang Y, Zhang X, Sun J, Hu Z, Weng L, et al. Nomogram and machine learning models predict 1-year mortality risk in patients with sepsis-induced cardiorenal syndrome. Front Med. 2022 Apr;9:792238.

151. Lange A, Cajander S, Magnuson A, Guarneros-Zaragoza A, Blancho G, Vanhove B, et al. Sustained elevation of soluble B- and T-lymphocyte attenuator predicts long-term mortality in patients with bacteremia and sepsis. PLoS One. 2022 Mar;17(3): e0265818.

152. Villar J, Short JH, Lighthall G, Barlam T, Martin-Loeches I, Pierre EJ, et al. Lactate predicts both short- and long-term mortality in patients with and without sepsis. Infect Dis (Auckl). 2019 Aug;12:1178633719862776.
153. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013 Feb;41(2):580-637
154. Inghammar M, Skoog T, Jonsson J, Mossad M, Gregor M, Lu K, et al.. Long-term mortality and hospital readmissions among survivors of sepsis in Sweden: a population-based cohort study. Open Forum Infect Dis. 2024 Jun;11(7):331
155. Wang HE, Jones AR, Donnelly JP, Stevens H, Walkey AJ, Rhodes A, et al. Long-term mortality after community-acquired sepsis: a longitudinal population-based cohort study. BMJ Open. 2014 Jan;4(1): e004283
156. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2020 Jan;395(10219):200-211.
157. Lewis JM, Feasey NA, Rylance J, Nyirenda TS, Banda B, Denis B, et al. Population incidence and mortality of sepsis in an urban African setting 2013–2016. Clin Infect Dis. 2020 Nov;71(10)
158. Su L, Feng L, Song Q, Liu Z, Chen X, Xia Y, et al. Diagnostic value of dynamics serum sCD163, sTREM-1, PCT, and CRP in differentiating sepsis severity assessment and prognostic prediction. Mediators Inflamm. 2013 Mar;2013:969875.
159. Schmidt K, Clauss S, Heyder N, de Ruiter C, Simon M, Merx M, et al. Long-term survival following sepsis: results of a single-center registry study with 4-year follow-up. Dtsch Arztebl Int. 2020 Oct;117(43):775-782.
160. Soussi S, Klouche K, Peytel E, Hechler A, Freund Y, Maury E, et al. Identifying clinical subtypes in sepsis-survivors with different one-year outcomes: a secondary latent class analysis of the FROG-ICU cohort. Crit Care. 2022 Mar;26(1):114.
161. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Söffker G, et al. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America, and Australia between 2009 and 2019—results from a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2020 Jun;24(1):239.
162. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, Wong H, McGinn J, Hayek SS, et al. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. Am J Respir Crit Care Med. 2014 May;189(10):1204-1213.

163. Chaudhuri D, Nei AM, Rochwerg B, Shankar-Hari M, Ambler M, Mahalingasivam V, et al. 2024 Focused Update: guidelines on use of corticosteroids in sepsis, acute respiratory distress syndrome, and community-acquired pneumonia. Crit Care Med. 2024 Jan;52(1):30-36.

164. Lamontagne F, Rochwerg B, Lytvyn L, Moller MH, Guyatt G, Vandvik PO, et al. Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. BMJ. 2018 Jul;362

165. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Al-Saady N, Anjum A, Fotheringham J, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. JAMA. 2016 Aug;316(5):509-518.

166. Heming N, Sivanandamoorthy S, Demoule A, Bansal M, Goicoechea M, Rojek A, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for community-acquired pneumonia-related septic shock: a subgroup analysis of the APROCCHSS phase 3 randomized trial. Lancet Respir Med. 2024 May;12(5):366-374.

167. Yang T, Bhan C, Tran N, Golia S, Bernstein M, McCurdy MT, et al. Corticosteroid use and intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2018 Aug;22(1):187.

168. Rygård SL, Butler E, Granholm A, Moller MH, Doleman B, Arabi YM, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Intensive Care Med. 2018 Jul;44(7):1003-1016.

169. Pulido JN, Afessa B, Masaki M, Pascual JL, Bice TW, Al-Khalidi HR, et al. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. Mayo Clin Proc. 2012 Jul;87(7):620-628.

170. Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, Huertos-Ranchal MJ, Santiago MJ, Lopez-Herce J, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy. Curr Cardiol Rev. 2011 Aug;7(3):163-183.

171. Vallabhajosyula S, Kumar M, Jentzer JC, Cheungpasitporn W, Kashani K, Khanna AK, et al. Impact of right ventricular dysfunction on short-term and long-term mortality in sepsis. Chest. 2021 Jun;159(6):2254-2263.

172. Beesley SJ, Weber G, Sarge T, Liu Q, Fox A, Yang J, et al. Long-term implications of abnormal left ventricular strain during sepsis. Crit Care Med. 2021 Apr;49(4):444-453.

173. Chua G, Kang-Hoe L, Onal U, Valenzuela-Sánchez F, Eshwara VK, Dellinger RP, et al. Marked elevations in N-terminal brain natriuretic peptide levels in septic shock. Crit Care. 2004 Oct;8(5): 248-250

174. Post F, Weilemann LS, Messow CM, Sinning CR, Müller B, Bingisser R, et al. B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients. Crit Care Med. 2008 Oct;36(10):3030-3037.

175. Brueckmann M, Huhle G, Lang S, Handjiski B, Wiemer M, Luchner A, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. Circulation. 2005 Aug;112(4):527-534.

176. Wang F, Wu Y, Tang L, Zhu W, Chen F, Xu T, et al. Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2012 May;16(3): R74

177. Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailén M, Gil-Cebrián J, Huertos-Ranchal MJ, Santiago MJ, Lopez-Herce J, et al. Miocardiopatía inducida por sepsis. Curr Cardiol Rev. 2011 Aug;7(3):163-183.

178. Custodero C, Sattin D, Turriziani P, Lorusso G, Filippi V, Capua A, et al. Prognostic value of NT-proBNP levels in the acute phase of sepsis on lower long-term physical function and muscle strength in sepsis survivors. Crit Care. 2019 Jun;23(1):230.

179. He B, Wang X, Shi L, Cheng H, Zhao L, van Diepen S, et al. Meta-analysis of natriuretic peptides in the context of sepsis-induced myocardial dysfunction. Biomarkers Med. 2024 Apr;18(4):145-155.

180. Biron BM, Ayala A, Lomas-Neira JL, Sun Y, Williams I, Anderson SR, et al. Biomarkers for sepsis: what is and what might be? Biomark Insights. 2015 Sep;10(Suppl 4):7-17.

181. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. Chest. 2003 Jun;123(6):2043-2049.

182. Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR, Angus DC, Coopersmith CM, Levy MM, et al. Role of biomarkers in sepsis care. Shock. 2013 Nov;40(5):358-365.

183. Horvat CM, Fabio A, Nagin DS, Banks RK, Qin Y, Park HJ, et al. Mortality risk in pediatric sepsis based on C-reactive protein and ferritin levels. Pediatr Crit Care Med. 2022 Dec;23(12):968-979.

184. Yucel T, Memiş D, Karamanlıoglu B, Süt N, Yuksel M, Aitkenhead AR, et al. The prognostic value of atrial and brain natriuretic peptides, troponin I, and C-reactive protein in patients with sepsis. Exp Clin Cardiol. 2008 Jul;13(4):183-188.

185. Andaluz-Ojeda D, Nguyen HB, Meunier-Beillard N, Nelson GE, Arnold R, Weir W, et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. Ann Intensive Care. 2017 Jan;7(1):15.

186. Karon BS, Tefferi A, Gangat N, Arndt CA, Zimmerman MB, Kremers WK, et al. Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin, and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients. Clin Biochem. 2017 Nov;50(16-17):956-958.

187. Glück T, Müller-Ladner U, Weiss CH, Hayek SS, Barnato AE, Pollack MM, et al. Infection risk with corticosteroid therapy. NEJM J Watch. 2016 Jun;2016:14.

188. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. Short-term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population-based cohort study. BMJ. 2017 Apr;357

189. Arshad A, Yousef S, Al Jarrah R, Ahmad F, Hussain W, Jaffar A, et al. Frequency and cause of readmissions in sepsis patients presenting to a tertiary care hospital in a low-middle-income country. Crit Care Explor. 2020 Jun;2(6): e0080.

Sólo porque algo no haga lo que era previsto no quiere decir que sea inútil el esfuerzo.

Thomas Alva Edison

# APÉNDICES

## APÉNDICE. TRABAJOS REALIZADOS EN RELACIÓN CON LA TESIS

### Artículos publicados

- García Villalba E., Bernal Morell E., Egea M.P., Marín I., Alcaraz A., Muñoz A.,Vera M.C., Valero S., **Martínez M.** et al. The NT-pro-BNP in conjunction with C reactive protein is the best predictor of mortality in patients with severe sepsis during hospitalization and in the long term. Medicina Clínica. 2017;149 (5): 189–195

- Bernal-Morell E., García-Villalba E., Vera M.C., Medina B. **Martinez M.** et al. Usefulness of Midregional proadrenomedullin as a marker of organ damage and predictor of mortality in patients with sepsis. Journal of Infection. 2018 76, 249-257.

### Trabajos fin de máster:

- "Proadrenomedulina como marcador pronóstico en pacientes ingresados con sepsis". Máster universitario enfermedades infecciosas y salud internacional. Curso 2016/2017. Premio extraordinario.

- **"**Mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con sepsis". Máster universitario de investigación en medicina clínica. Curso 2019/2020.

### Comunicaciones a congresos

**Comunicación 1: M. Martínez Martínez;** M. Vera Sánchez-Rojas; V. Callejo Hurtado; Perfil clínico y epidemiológico de los pacientes diagnosticados de sepsis en un hospital de área; XXXVI Congreso SEMI, 5º Congreso Ibérico de Medicina Interna. Sevilla. 11-13 de Noviembre 2015. Comunicación POSTER A (calidad de ponente).

**Comunicación 2:** V. Callejo Hurtado; M. Vera Sánchez-Rojas; **M. Martínez Martínez;** Biomarcadores pronósticos como predictores de mortalidad en pacientes sépticos. XXXVI Congreso SEMI, 5º Congreso Ibérico de Medicina Interna. Sevilla. 11-13 de Noviembre 2015. Comunicación POSTER B (Calidad de ponente).

**Comunicación 3: M. Martínez Martínez,** V. Callejo Hurtado, M. Vera Sánchez-Rojas, Predictores de mortalidad en pacientes con sepsis grave. Perfil clínico y epidemiológico. XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Barcelona. 26-28 Mayo 2016.

**Comunicación 4:** S. Valero, E. Bernal Morell, V. De la Rosa Valero, A. Martín Cascón, A. Santo Manresa, **M. Martínez Martínez**, Proadrenomedulina, procalcitonina y proteína C reactiva como predictores pronósticos y de gripe en pacientes ingresados por neumonía. XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Barcelona. 26-28 Mayo 2016.

**Comunicación 5: M. Martínez Martínez,** V. Callejo Hurtado, C. Vera Sánchez-Rojas, E. García Villalba, A. Alcaraz, A. Muñoz Pérez, E. Bernal Morell, A. Cano Sánchez. Adrenomedulina como predictor de mortalidad en pacientes ingresados con sepsis. XXXVII Congreso SEMI, 6º Congreso Ibérico de Medicina Interna. Zaragoza. 23-26 de noviembre 2016. Comunicación POSTER A (calidad de ponente).

**Comunicación 6: Mónica Martinez,** Eva García, Enrique Bernal, Angeles Muñoz, Victoria Callejo, Maria Del Carmen Vera, Pascual Piñera, Cesar Cinesi, Salvador Valero, Jose Miguel Gómez, Francisco Javier Hernandez Felices, Vicente David De La Rosa, Angela Santo, Alfredo Cano. Predicción del mal pronóstico en pacientes procedentes de urgencias con sepsis y bajo riesgo de daño orgánico evaluado mediante SOFA. XXI Congreso SEIMC Celebrado en Málaga del 11 al 13 de Mayo de 2017.

**Comunicación 7: Mónica Martinez,** Eva García, Enrique Bernal, Victoria Callejo, Maria Del Carmen Vera, Pascual Piñera, César Cinesi, Salvador Valero, Jose Miguel Gómez, Francisco Javier Hernández, Vicente David De La Rosa, Angela Santo, Angeles Muñoz, Alfredo Cano. Excelente capacidad predictiva de sepsis de la combinación de pro-adrenomedulina y pro-BNP. XXI Congreso SEIMC Celebrado en Málaga del 11 al 13 de Mayo de 2017.

**Comunicación 8: Mónica Martinez,** Eva García, Enrique Bernal, Angeles Muñoz, Victoria Callejo, Maria Del Carmen Vera, Pascual Piñera, César Cinesi, Salvador Valero, Jose Miguel Gómez, Francisco Javier Hernandez, Vicente David De La Rosa, Angela Santo, Ana Martin, Alfredo Cano. Elevada capacidad predictiva de mortalidad a corto y largo plazo de la proadrenomedulina y el NT-pro-BNP en pacientes ingresados con sepsis. XXI Congreso SEIMC Celebrado en Málaga del 11 al 13 de Mayo de 2017.

**Comunicación 9: M. Martínez Martínez**, V. Callejo Hurtado, A. Martín Cascón, M. Hernández Murciano, J. Gómez Verdú, E. García Villalba, M. Muñoz Pérez, E. Bernal Morell. Aumento de la capacidad predictiva de mortalidad en pacientes sépticos al combinar

SOFA con proadrenomedulina. XXXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), celebrado en Madrid, del 22 al 24 de noviembre de 2017.

**Comunicación 10: M. Martínez Martínez,** F. Hernández Felices, V. De la Rosa Valero, I. Iniesta-Pino Alcázar, E. Martínez Cánovas, E. García Villalba, A. Cano Sánchez, E. Bernal Morell. Estudio comparativo entre hospitalización nacional por septicemia y cohorte murciana en 2014. XXXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), celebrado en Madrid, del 22 al 24 de noviembre de 2017.