



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

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

TESIS DOCTORAL

**IMPACTO DE LA FORMA DE
PRESENTACIÓN DE LA SEPSIS GRAVE
EXTRAHOSPITALARIA.**

Implicaciones en la detección, manejo terapéutico y
evolución clínica.

DOCTORANDA:

LEONOR ASUNCIÓN BALLESTER JOYA

TUTOR:

DR. CARLES PIGRAU SERRALLACH

DIRECTORES:

DR. JUAN CARLOS YÉBENES REYES

DR. JOSEP ANTON CAPDEVILA MORELL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona

BARCELONA, SEPTIEMBRE 2018

ÍNDICE:

A. AGRADECIMIENTOS.....	Pág. 6
B. LISTADO DE ABREVIATURAS, UNIDADES Y SIGLAS	7
C. LISTADO DE TABLAS	10
D. LISTADO DE GRÁFICAS.....	11
E. LISTADO DE FIGURAS.....	12
PREFACIO	14
1. INTRODUCCIÓN.....	16
1.1. Conceptos y definiciones de la sepsis grave.....	16
1.1.1. Concepto y definición de sepsis.....	16
1.1.2. Evolución de la definición de sepsis: Sepsis 1.....	16
1.1.3. Evolución de la definición de sepsis: Sepsis 2.....	18
1.1.4. Evolución de la definición de sepsis: Sepsis 3.....	21
1.2. Epidemiología y relevancia clínica de la sepsis.....	23
1.2.1. Incidencia de la sepsis grave.....	23
1.2.2. Epidemiología de la Sepsis en Cataluña	26
1.2.3. Morbilidad y costes	28
1.2.4. Mortalidad.....	30
1.2.5. Otros aspectos epidemiológicos en sepsis grave.....	32
1.2.5.a Microorganismos patógenos y Microbiología	33
1.3. Fisiopatología de la Sepsis Grave.....	35
1.3.1. Importancia del endotelio vascular.....	36
1.3.2. Disfunción celular y metabolismo.....	37
1.3.2.1. Medida del grado de disfunción orgánica.....	39
1.3.3. Respuesta inflamatoria sistémica.....	42
1.3.3.1. El sistema inmune.....	43
1.3.3.2. Papel de las células y moléculas principales de la inmunidad innata	44
1.3.3.3. Proceso de interacción con el microorganismo.....	49
1.3.3.4. Papel de las moléculas de adhesión celular.....	50
1.3.3.5. Papel de la coagulación en la patogénesis de la sepsis.....	52
1.3.3.6. El papel del hígado en la respuesta inflamatoria.....	53
1.3.3.7. Relevancia de los polimorfismos en el desarrollo de la SGAE.....	54
1.3.3.8. La importancia del lactato	56
1.3.3.9. Alteraciones macrohemodinámicas e hipoperfusión tisular.....	57
1.4. Biomarcadores.....	59

1.4.1. PCR.....	60
1.4.2. Procalcitonina.....	60
1.4.3. Otros marcadores inflamatorios.....	61
1.5. Formas de presentación de la sepsis grave. Clínica.....	62
1.5.1. Diagnóstico y pronóstico.....	63
1.5.1.a. Diagnóstico. Importancia de la detección precoz de la sepsis grave..	64
1.5.1.b. Actitud diagnóstica ante la sospecha de un proceso séptico.....	65
1.6. Manejo de la Sepsis grave. Early Goal Directed Therapy.....	66
1.7. Algoritmos diagnósticos.....	68
1.8. Factores pronósticos.....	68
1.9. Tratamiento de la sepsis grave.....	69
1.9.1. Bases terapéuticas	69
1.9.1. Estrategias de implementación.....	69
1.9.2.a. Surviving Sepsis Campaign.....	69
1.9.2.b. Edusepsis.....	71
1.9.2. Estrategias de creación de sistemas en formato código	72
1.9.3. Algoritmos de detección precoz y tratamiento de la sepsis	72
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	76
3. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	77
4. OBJETIVOS	77
4.1. Objetivo principal de nuestro estudio.....	77
4.2. Objetivos específico	78
5. MATERIAL Y MÉTODOS	79
5.1. Población y ámbito de estudio.....	79
5.2. Diseño de los estudios.....	79
5.2.1. Criterios de inclusión. Población a estudio.....	79
5.2.2. Criterios de exclusión.....	80
5.2.3. Principales variables a estudio	80
5.2.4. Indicadores de proceso.....	81
5.2.5. Indicadores de resultado	82
5.2.6. Metodología	82
5.2.7. Diseño del "Código Sepsis Interhospitalario" (Estrategia CSI) en las comarcas del Maresme	83
5.3. Recogida de los datos	86
5.4. Análisis estadístico	88
5.5. Financiación del estudio	88
5.6. Conflicto de intereses	88

6. RESULTADOS	89
6.1. Descriptivo global	90
6.1.1. Selección de los casos	90
6.1.2. Análisis variables socio-demográficas	91
6.1.3. Foco infeccioso y tratamiento antibiótico empírico	92
6.1.4. Manejo de la Sepsis Grave de Adquisición Extrahospitalaria	95
6.1.5. Evolución	96
6.2. Diferencias en la forma de presentación y el manejo de los pacientes sépticos en función de la supervivencia al alta	100
6.2.1. Características demográficas y del foco séptico respecto a la supervivencia	100
6.2.2. Forma de presentación y mortalidad	101
6.2.3. Escalas de sospecha y mortalidad hospitalaria	103
6.2.4. Indicadores de proceso y mortalidad	105
6.3. Manejo y evolución de los pacientes sépticos en función de la presencia de hipotensión arterial a su llegada a Urgencias	107
6.3.1. Características diferenciales entre la sepsis hipotensiva vs la no hipotensiva	108
6.3.2. Análisis de resultados en función de las cifras de presión arterial a la llegada a Urgencias. Indicador de proceso: detección	110
6.3.3. Tiempo de respuesta en función de la presencia o no de hipotensión arterial a la llegada a Urgencias	111
6.3.4. Pronóstico, requerimiento de UCI y mortalidad de los pacientes en función de la presencia de hipotensión arterial.....	112
7. DISCUSIÓN	115
7.1. Generalidades	115
7.2. Implementación de la cadena de la supervivencia para el manejo de la sepsis en Urgencias	117
7.3. Impacto de la precocidad y la adecuación en la supervivencia	120
7.4. Formas clínicas de presentación	121
7.5. Propuesta para mejorar la detección	122
7.5.1. Valor del qSOFA como facilitador de la detección	122
7.5.2. Hipotensión arterial o hipoperfusión tisular: el lactato como elemento facilitador de la detección	126
7.5.3. Análisis del valor de SI y otros mecanismos de adaptación a la hipoperfusión	130
7.6. Análisis del control del foco y su repercusión en la mortalidad	132
7.7. Diferencias en el manejo de los pacientes con SGAE en función de la llegada de los pacientes a Urgencias	134
7.8. Limitaciones de nuestro estudio	137
8. CONCLUSIONES	140
9. LÍNEAS DE FUTURO	141
ANEXOS	143
I. Producción científica derivada de este estudio	143
II. Cadena de la Supervivencia de la Sepsis Grave de Adquisición	

Extrahospitalaria	144
III. Tríptico recogida de datos del Código Sepsis Interhospitalario	145
IV. Póster presentación resultados en XXXV Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna	146
V. Informe resolución Comité de Ética Asistencial	147
VI. Poster ICAAC Boston, estrategia CSI	149
BIBLIOGRAFÍA.....	149-178.

A. AGRADECIMIENTOS:

Este trabajo es el resultado de mucho tiempo de dedicación en el que he estado acompañada de forma muy especial por personas que de una manera u otra han significado mucho para mí a lo largo de estos años.

Quiero empezar acordándome en primer lugar de mi familia, en especial mis padres y mi hermana Virginia. Vuestra paciencia conmigo no conoce límites y siempre os agradeceré el cariño que me mostráis todos los días; sin vosotros hubiera sido absolutamente imposible, no sólo acabar esta tesis, sino también haber estudiado Medicina. Os quiero.

A mis abuelos, de los que me acuerdo todos los días, por ser una parte muy importante de mi educación y sobretodo de mi vida.

A los que ya no estáis pero significábais algo para mí, esta tesis también es vuestra.

A mis profesores, en general. Gracias.

A todos mis amigos, sin especificar (sabéis quienes sois...), sois tantos que es imposible nombraros a todos. Pero cuando una es de otra tierra agradece sobremanera el cariño de los que te acompañan cada día en lo bueno, pero también en lo no tan bueno.

Quiero agradecer a mis residentes mayores sus enseñanzas, su paciencia y su cariño. Y a mis residentes pequeños exactamente lo mismo. Y mi tutora Montse Mauri, la mejor del mundo.

A los adjuntos del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Mataró (incluyendo a los Dres. Priu y Tous) quisiera agradecerles una vez más, y no me cansaré nunca, el inmenso trabajo que realizaron conmigo para enseñarme a ser médico sintiéndome en mi casa. Os echo de menos, sois estupendos.

A todo el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital de Mataró, (en especial a Rafa, Gloria, Manel, Jordi y Xavier) se me acaban las palabras para expresar mi gratitud por haberme acogido siempre como a una más y permitirme crecer como internista.

Mi gratitud se hace extensible a los adjuntos de otros Servicios con los que roté en mi residencia, a Enfermería, administrativos, Recerca...del Hospital de Mataró, que me facilitaron mucho mi formación y mi trabajo. En este sentido, quiero transmitir un agradecimiento especial al Dr. Galindo, al Dr. Hinojosa y a Elisabeth Palomera.

A mis jefes actuales (y pasados, en especial a la Dra. Català), compañeros de trabajo, enfermeras, supervisoras y administrativas de los Centros en los que ejerzo...gracias por haberme dado una oportunidad y haberme facilitado poder compaginar mi labor asistencial con la realización de esta tesis. Me siento muy cuidada por vosotros.

A los adjuntos de Valle Hebrón de Sistémicas y a los de Nefrología del Hospital Germans Trias i Pujol, una mención especial por sus enseñanzas y su amabilidad.

Finalmente, gracias al Dr. Pigrau por una tutorización impecable. Al Dr. Yébenes, jamás podré agradecerle lo suficiente todo lo que he aprendido de él (y todavía aprendo), siempre de una forma divertida y sencillamente genial. Y finalmente, al Dr. Capdevila expresarle mi más absoluto respeto, gratitud y admiración.

B. Listado abreviaturas, unidades y siglas:

°C: grados centígrados.

ACCP: American College of Chest Physicians.

ACCP-SCCM: Conferencia de Consenso en Sepsis y Fallo Multiorgánico.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

Ang.: angiopoyetina.

ATB: antibiótico.

ATP: adenosín trifosfato.

ATS: American Thoracic Society.

aTTP: tiempo de tromboplastina parcial activado.

BMT: Blood glucometer.

BT: bilirrubina total.

CID: coagulación intravascular diseminada.

col.: colaboradores.

COX2: ciclooxigenasa 2.

CPA: células presentadoras de antígenos.

CSI: Código Sepsis Interhospitalario.

DA: dopamina.

DAMP: patrones moleculares asociados al daño tisular.

DBT: dobutamina.

DE: desviación estándar.

dl: decilitros.

DO₂: aporte de oxígeno.

DVA: drogas vasoactivas.

EEUU: Estados Unidos.

EGDT: Early Goal Directed Therapy.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ESICM: European Society of Intensive Care.

Et al. : y colaboradores.

FC: frecuencia cardiaca.

Fig.: figura.

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno.

FNT: factor de necrosis tisular.

FR: frecuencia respiratoria.

FRA: fallo renal agudo.

GC: gasto cardiaco.

G-CSF: Factor estimulador de colonias de granulocitos.

h: horas.

Hb: hemoglobina.

HC: hemocultivo.

ICAM-1: moléculas de adherencia intercelular.

ICD: Clasificación internacional de enfermedades.

IF: interferón.

IL: interleukina.

INR: índice internacional normalizado (respecto a tiempo de protrombina).

Ionot.: ionotropismo.

Kg: kilo.

L: litros.

lpm: latidos por minuto.

LPS: lipopolisacáridos.

LTSV/LET: limitación del esfuerzo terapéutico.

LYG: *Life Year Gained*.

MHC: sistema mayor de histocompatibilidad.

ml: mililitro.

mm³: milímetros cúbicos.

mmHg.: milímetros de mercurio.

mmol/L: milimoles/litro.

min.: minutos.

NA: noradrenalina.

NK: natural killers.

NO: óxido nítrico.

NOD: nucleotide-oligomerization domain.

PA: presión arterial.

PAD: presión arterial diastólica.

PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono.

PaO₂: presión arterial de oxígeno.

PAM: presión arterial media.

PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos.

PAS: presión arterial sistólica.

PCR: proteína C reactiva.

PCT: procalcitonina.

PECAM-1: moléculas de adhesión plaquetas-endotelio.

PGE₂: prostaglandina 2.

PreC: precarga cardiaca.

PO₂: presión de oxígeno.

PostC: postcarga.

PRR: receptores de reconocimiento de patrones.

PVC: presión venosa central.

QALY: *Quality-Adjusted Life Year*.

qSOFA: Quick SOFA Score.

RLRs: retinoic-acid-inducible gene I receptors.

rpm: respiraciones por minuto.

RVP: resistencias vasculares periféricas.

SG: sepsis grave.

SGAE: sepsis grave de adquisición extrahospitalaria.

SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

SIS: Surgical Infection Society.

SO₂: saturación de oxígeno.

SOFA Sequential Organ Failure Assessment.

SS: sepsis severa.

SNA: sistema nervioso autónomo.

SNP: single nucleotide polymorphism.

SSC: Surviving Sepsis Campaign.

SSCM: Society of Critical Care Medicine.

SvO₂: saturación venosa mixta de oxígeno.

T^a: temperatura.

TGF: Factor de crecimiento tumoral.

TLR: toll-like receptors.

UCI: Unidad Cuidados Intensivos.

VCAM-1: moléculas de adherencia celular-vascular.

VNTR: variable number tandem repeat.

VO₂: consumo de oxígeno.

Vs: volumen sistólico.

C. Listado de tablas:

Tabla 1. Criterios de sepsis.....	Pág. 18
Tabla 2. Definiciones de los estadios evolutivos de la sepsis	19
Tabla 3. Escala SOFA.....	22
Tabla 4. Comparativa entre qSOFA respecto a los criterios SIRS	23
Tabla 5. Incidencia de la SGAE en un hospital comarcal sin unidad de cuidados intensivos	28
Tabla 6. Epidemiología de la sepsis grave.....	31
Tabla 7: Sistema PIRO de estratificación de la sepsis	40
Tabla 8. Mediadores inflamatorios principales en la respuesta inmune de la sepsis	46
Tabla 9: Características socio-demográficas generales.....	92
Tabla 10 : Focos de infección detectados en nuestro estudio en porcentaje.....	92
Tabla 11 : Características generales de la microbiología de nuestra muestra poblacional.....	93
Tabla 12 : Valores medios de las primeras constantes tomadas en el cribaje de Urgencias.....	93
Tabla 13: Valores calculados en medias de los parámetros analíticos de la primera muestra sanguínea.....	94
Tabla 14: Valores de lactato (media) a la llegada del paciente a urgencias (hora 0) y 6 horas después.....	95
Tabla 15: Valores generales calculados en medias de los tiempos de actuación desde que el paciente es valorado en el Triage de Urgencias hasta que se realiza cada punto del manejo terapéutico.....	96
Tabla 16: Sepsis grave de adquisición extrahospitalaria.....	97

Tabla17: Valores calculados en medias de los tiempos de actuación desde que el paciente es valorado en el Triage de Urgencias hasta que se realiza cada punto del manejo terapéutico.....	98
Tabla18: Porcentaje de pacientes con SGAE subdivididos en función de la supervivencia y en función de las variables socio-demográficas, foco infeccioso y necesidad de cirugía.....	100
Tabla 19: Porcentaje de pacientes con SGAE subdivididos en función de la supervivencia y en función de la primera toma de constantes.....	102
Tabla 20: Principales parámetros bioquímicos expresados en medias y comparados en función de la supervivencia.....	102
Tabla 21: Media de los tiempos en el manejo de la SGAE en Urgencias en relación a la supervivencia.....	106
Tabla 22 :Valores calculados en medias y sus correspondientes porcentajes de las variables socio-demográficas de los pacientes respecto a la presión arterial.....	107
Tabla 23:Valores calculados en medias \pm desviación estándar de la primera toma de constantes y la primera analítica respecto a las cifras de presión arterial.....	108
Tabla 24: Valores calculados en medias de los tiempos de actuación desde que el paciente es valorado en el Triage de Urgencias hasta que se realiza cada punto del manejo terapéutico.....	111
Tabla 25: Número de pacientes con SGAE trasladados a cada destino concreto tras el manejo inicial en Urgencias.....	113

D. Listado de gráficas:

Gráfica 1. Evolución de la tasa de mortalidad en función del grado de SIRS.....	32
Gráfica 2. Relación entre scores de sospecha y la necesidad de ingreso en UCI.....	99
Gráfica 3. Evolución de las cifras de lactato en función de supervivencia.....	103
Gráfica 4. Comparativa entre el valor del qSOFA en función de la supervivencia.....	104
Gráfica 5. Relación entre valor de shock index (FC/PAS) respecto a la supervivencia, considerando cocientes superiores a 1.....	104
Gráfica 6. Comparativa global ascendente de tiempos de manejo en pacientes con SGAE (en horas) respecto a la supervivencia.....	105
Gráfica 7. Comparativa entre forma de presentación (hipotensión vs no hipotensión de inicio) y las cifras de lactato, a la llegada a Urgencias y a las 6 horas.....	109
Gráfica 8. Comparativa en valor del qSOFA respecto a la presencia o no de hipotensión arterial.....	110
Gráfica 9. Diferencias en los tiempos de actuación en el control de foco en pacientes con SGAE en función de la forma de presentación.....	111
Gráfica 10.Diferencias en los tiempos de actuación en la resucitación hemodinámica en pacientes con SGAE en función de la forma de presentación.....	112
Gráfica 11. Diferencias en la evolución de los pacientes con SGAE en función de la forma de presentación.....	113

E. Listado figuras:

FIGURA 1. Etiología del SIRS.....	17
FIGURA 2. Progresión en la respuesta del huésped.....	20
FIGURA 3. Tendencia en la incidencia de sepsis grave en USA en un periodo de 50 años.....	24
FIGURA 4. Incidencia de la sepsis grave en Cataluña.....	27
FIGURA 5: Comparativa de gasto sanitario en USA en función de las patologías.....	29
FIGURA 6. Esquema de las tres etapas de la respiración celular.....	38
FIGURA 7. Respuesta inmune en sepsis grave.....	42
FIGURA 8. Respuesta inmune innata.....	44
FIGURA 9. Respuesta inmune adaptativa.....	48
FIGURA 10. Esquema básico del mecanismo de interacción entre bacterias grampositivas y bacterias gramnegativas en la fisiopatología de la sepsis.....	49
FIGURA 11. Cascada de la adhesión leucocitaria.....	51
FIGURA 12. Rol de la cascada de la coagulación en la sepsis.....	53
FIGURA 13. Adaptado de “Manejo del paciente en shock séptico”.....	66
FIGURA 14. Protocolo de la estrategia EGDT.....	67
FIGURA 15: Bundles de tratamiento de la Surviving Sepsis Campaign.....	70
FIGURAS 16 y 17: Ejemplos de estrategias en formato código.....	73
FIGURA 18. Cadena de la supervivencia en la parada cardiorrespiratoria.....	74
FIGURA 19. Bundles de tratamiento de la Surviving Sepsis Campaign reflejados como “Cadena de la Supervivencia de la Sepsis Grave”.....	75
FIGURA 20. Modelo de Provonost.....	84
FIGURA 21. Bundles de tratamiento de la Surviving Sepsis Campaign reflejados como “Cadena de la Supervivencia de la Sepsis Grave”.....	85
FIGURA 22. Tríptico del Código Sepsis de la comarca del Maresme.....	86
FIGURA 23. Esquema de flujo de pacientes.....	91

PREFACIO:

La sepsis se define como un *síndrome infeccioso que cursa con disfunción orgánica aguda o hipoperfusión tisular asociada*. Se trata de una de las patologías más frecuentes en la población hospitalaria y puede suponer aproximadamente un 1% de las consultas a los Servicios de Urgencias. Su incidencia aumenta anualmente y conlleva una importante morbimortalidad asociada siendo en este momento la principal causa de muerte intrahospitalaria en los países desarrollados.

La evolución de la Sepsis Grave de Adquisición Extrahospitalaria (SGAE) viene condicionada por factores no modificables (foco, microorganismo causal, características del paciente) y por factores modificables (como por ejemplo detección del caso de forma precoz, instauración del tratamiento oportuno de forma rápida, inicio precoz de las medidas quirúrgicas necesarias), con una clara relación tiempo-dependiente, principalmente en la adecuación en el control del foco infeccioso de forma precoz y en la eficacia de la resucitación hemodinámica. El retraso o la inadecuación en las medidas de resucitación o control del foco se correlacionan estrechamente con un aumento de la morbimortalidad, lo que justifica la necesidad de implementar medidas para mejorar la detección y el manejo de la SGAE.

Una de las dificultades asociadas a la implementación de estas medidas podría estar relacionada con la heterogeneidad en las formas de presentación de la sepsis, lo que puede retrasar la detección del proceso dificultando la adecuación del tratamiento inicial.

El objetivo de los trabajos que conforman esta tesis se centra en analizar cómo impacta la forma de presentación de la SGAE en el manejo de estos pacientes en el Servicio de Urgencias de nuestro centro hospitalario y el impacto en la supervivencia.

La ausencia de una estrategia sólida y eficaz de diagnóstico precoz fue una de las principales motivaciones para iniciar el estudio.

En concreto, describimos las formas de presentación de los pacientes que cursaron con sepsis grave o shock séptico en nuestro hospital, proponemos una metodología para mejorar el manejo de la sepsis grave y evaluamos las diferencias en el manejo inicial, la evolución y el pronóstico de los pacientes con sepsis extrahospitalaria en función de la presencia o no de hipotensión a su llegada a Urgencias y en cómo afecta a la supervivencia de estos pacientes la administración precoz de los tratamientos (en especial nos hemos centrado en la resucitación hemodinámica y en el control del foco infeccioso).

1. INTRODUCCIÓN:

1.1. Conceptos y definiciones de la sepsis grave.

1.1.1. Concepto y definición de sepsis.

Actualmente se define a la sepsis como aquella “*disfunción orgánica que supone una amenaza para la vida causada por una alteración de la regulación de la respuesta del hospedador ante una infección*”¹. Esta definición de sepsis ha sido revisada en 2015².

Ésta es la última versión de una serie de definiciones que se han ido actualizando a fin de facilitar el poder definir la base infecciosa del síndrome y la patogenia inflamatoria causante del fracaso multiorgánico secundario. Cuando se presenta con *hipotensión arterial refractaria a la resucitación con fluidoterapia o asocia signos inequívocos de mala perfusión tisular, como la hiperlactacidemia mantenida*, se denomina shock séptico^{2,3}.

1.1.2 Evolución de la definición de sepsis: Sepsis 1.

En 1991 en la ACCP-SCCM (Conferencia de Consenso en Sepsis y Fallo Multiorgánico) la sepsis fue definida como “*la respuesta sistémica inflamatoria secundaria a un proceso infeccioso*”³. Además, fue la primera vez que se introdujo el término SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica). En respuesta a una agresión, el sistema inmunitario del paciente responde generando un estado inflamatorio⁴.

Es importante destacar que esta respuesta puede originarse tanto por una agresión de tipo infeccioso como por otras causas no infecciosas (Fig. 1) como podrían ser: isquemia, quemaduras, traumatismos...⁵. El SIRS quedaba definido por la presencia de al menos dos de los siguientes criterios^{6,7}:

1. Temperatura superior o igual a 38°C o menor de 36°C.
2. Frecuencia cardiaca superior a 90 latidos/min.
3. Frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones/min.
4. Número de leucocitos superior a 12000/mm³ o menor de 4000/mm³ o un número de formas inmaduras superior al 10%.

La explicación de este hecho tiene su origen en la inmunidad innata⁸. En respuesta a una agresión tisular de cualquier etiología las células del sistema inmune se activan a través de unas moléculas receptoras denominadas de reconocimiento de patrones⁹ iniciándose un proceso proinflamatorio que tiene lugar principalmente en el endotelio vascular.

Las células dañadas liberan moléculas endógenas que son detectadas por las “alarminas”¹⁰, moléculas receptoras de reconocimiento de patrones asociados al daño tisular, las cuales también se liberan por traumatismos, pancreatitis, quemaduras..., por lo que la patogénesis del fallo multiorgánico que tiene lugar en la sepsis no difiere demasiado del que causan otras patologías no infecciosas¹¹.

Todos estos procesos reconocen el papel fundamental que la inflamación sistémica juega en la sepsis¹².

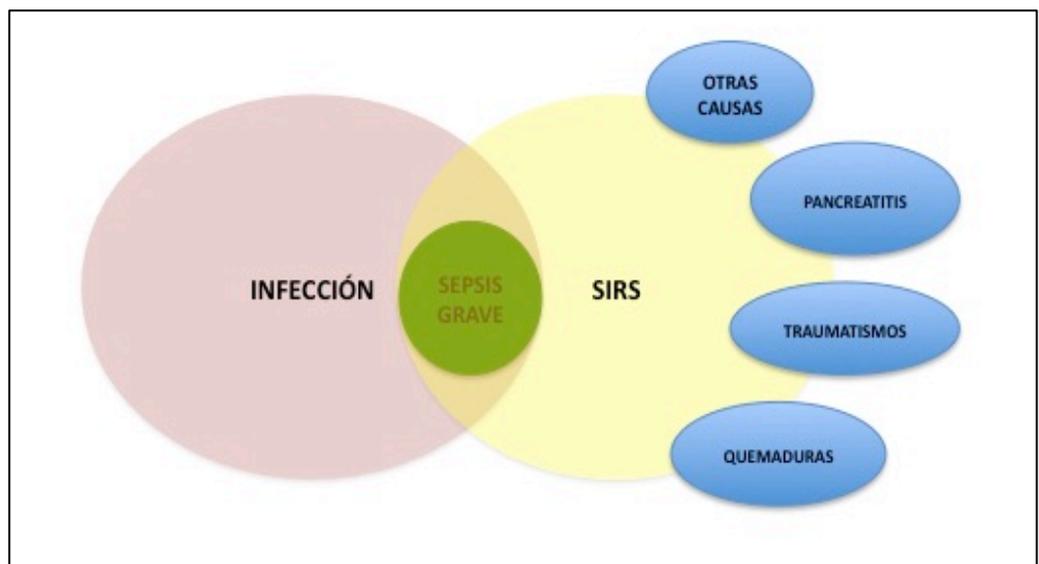


FIGURA 1. Adaptado de Bone et al. Chest 1992⁹. Etiología del SIRS.

1.1.3 Evolución de la definición de sepsis: Sepsis 2.

Los criterios de SIRS son poco específicos¹³. Tanto en la determinación de la etiología del síndrome como para identificar los patrones de respuesta del individuo¹⁴. Por este motivo fueron revisados para crear una nueva definición de sepsis en una nueva Conferencia de Consenso celebrada en 2001¹⁵ por la Society of Critical Care Medicine (SSCM), la European Society of Intensive Care (ESICM), el American College of Chest Physicians (ACCP), la American Thoracic Society (ATS) y la Surgical Infection Society (SIS).

Se añadieron a estos criterios iniciales un listado más amplio de variables que son reflejo del proceso de inflamación sistémica en respuesta a una infección (Tabla 1)^{16,17}. Cabe destacar que ninguno de estos criterios tampoco es específico para sepsis¹⁸.

INFECCIÓN SOSPECHADA O CONFIRMADA Y ALGUNO DE LOS SIGUIENTES PARÁMETROS= SEPSIS	
VARIABLES GENERALES	<ol style="list-style-type: none"> 1. TEMPERATURA > 38°C o < 36°C. 2. FC > 90 lpm o > 2DE¹ DEL VALOR NORMAL PARA LA EDAD. 3. FR > 20 rpm o PaCO₂ < 32 mmHg. 4. ALTERACIÓN DEL ESTADO MENTAL. 5. EDEMA SIGNIFICATIVO O BALANCE HÍDRICO POSITIVO (>20ml/Kg/24h). 6. HIPERGLICEMIA (>120 mg/dl EN AUSENCIA DE DIABETES MELLITUS).
INFLAMATORIAS	<ol style="list-style-type: none"> 1. CIFRA LEUCOCITOS > 12000 o < 4000/mm³ o > 10% de cayados. 2. PCR > 2 DE¹ SOBRE CIFRAS NORMALES. 3. PROCALCITONINA NIVELES > 2DE¹ SOBRE CIFRAS NORMALES.
HEMODINÁMICAS	<ol style="list-style-type: none"> 1. HIPOTENSIÓN ARTERIAL (PAS¹ < 90mmHg, PAM² < 70mmHg o DESCENSO DE LA PAS > 40mmHg SOBRE LAS CIFRAS BASALES). 2. SATURACIÓN VENOSA MIXTA DE OXÍGENO (SvO₂) < 70%. 3. ÍNDICE CARDIACO > 3,5 L/min/m².
FUNCIÓN ORGÁNICA	<ol style="list-style-type: none"> 1. HIPOXEMIA ARTERIAL (PaO₂ / FiO₂ < 300). 2. OLIGURIA (DIURESIS < 0,5 ml/Kg/h). 3. AUMENTO DE LAS CIFRAS DE CREATININA > 0,5 ml/dL. 4. ALTERACIÓN DE LA COAGULACIÓN (INR >1,5 o aPTT > 60 segundos). 5. ILEO PARALÍTICO EN AUSENCIA DE OBSTRUCCIÓN INTESTINAL. 6. TROMBOCITOPENIA > 4mg/dL. 7. HIPERBILIRRUBINEMIA > 4mg/dL o 70 mmol/L.
PERFUSIÓN TISULAR	<ol style="list-style-type: none"> 1. ACIDOSIS LÁCTICA (LACTATO > 3 mmol /L). 2. DISMINUCIÓN DEL RELLENO CAPILAR O LIVEDO RETICULARIS.

TABLA 1. CRITERIOS DE SEPSIS. Adaptado de Levy et al. ² Crit Care Med. 2003.
* DE= desviación standard. ¹ PAS = Presión arterial sistólica. ² PAM = Presión arterial media.

En esta Conferencia de Consenso se propusieron además las siguientes definiciones de los síndromes o estadios evolutivos de la sepsis¹⁵:

PROCESO	DEFINICIÓN
<u>INFECCIÓN</u>	Proceso patológico causado por la invasión de un tejido normalmente estéril de un patógeno o microorganismo potencialmente patógeno.
<u>SIRS</u>	Respuesta inflamatoria sistémica que puede ser activada por numerosas causas, infecciosas y no infecciosas, no siendo la septicemia una condición necesaria para desarrollar dicha respuesta.
<u>INFLAMACION SISTÉMICA EN RESPUESTA A LA INFECCIÓN, SEPSIS.</u>	Respuesta inflamatoria sistémica generada a consecuencia de una infección. Algunos signos clínicos de SIRS están presentes junto con alta sospecha o diagnóstico de certeza de proceso infeccioso activo.
<u>SEPSIS GRAVE</u>	Sepsis asociada a disfunción orgánica, signos de hipoperfusión y/o hipotensión (PAM < 70mmHg) ¹ .
<u>SHOCK SÉPTICO</u>	Estado de fallo circulatorio agudo caracterizado por la persistencia de hipotensión arterial no explicada por otras causas" (*Consensus 2003), siendo definida la hipotensión como PAS < 90 mmHg, PAM < 70 mmHg o descenso de la PAS > 40 mmHg sobre los valores basales ⁴ . Cuando la sepsis requiere tratamiento con drogas vasoactivas para mantener la PAM > 65mmHg y/o el lactato sérico presenta cifras superiores o iguales a 2mmol/L (o 18mg/dL), una vez instaurada la resucitación del paciente con la sueroterapia adecuada.

TABLA 2. DEFINICIONES DE LOS ESTADÍOS EVOLUTIVOS DE LA SEPSIS. Esta tabla reproduce las principales definiciones publicadas en el documento de consenso revisado por Society of Critical Care Medicine (SSCM), la European Society of Intensive Care (ESICM), el American College of Chest Physicians (ACCP), la American Thoracic Society (ATS) y la Surgical Infection Society (SIS).

La utilidad de los criterios diagnósticos de SIRS como buen predictor de mortalidad es dudosa¹⁹. El estudio de Shapiro y col. en 2006²⁰ demuestra que al ser un diagnóstico basado en criterios poco específicos es poco útil en los Servicios de Urgencias. No obstante, realiza una valoración más amplia de los signos y síntomas que interpretan la evolución de la

infección hacia la disfunción orgánica, aparte de considerar sólo la temperatura, FC, cifra de leucocitos o FR a través de la función renal, la glicemia, el número de plaquetas.... Sin embargo, no se valora del todo la respuesta adaptativa a la infección.

La progresión, desde infección localizada a disfunción multiorgánica (en el contexto de sepsis grave -diseminación- hasta shock séptico), podría esquematizarse de la siguiente manera¹⁰ (fig. 2):

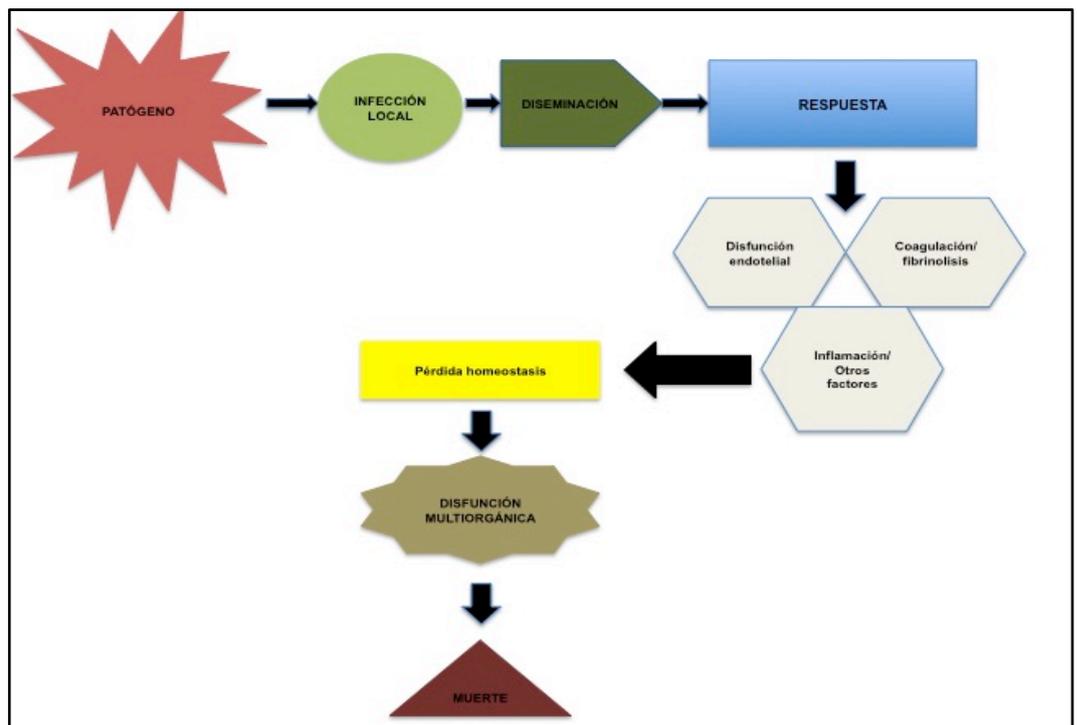


FIGURA 2. Progresión en la respuesta del huésped. Adaptado de Briceño MD²². “Sepsis: Definiciones y Aspectos Fisiopatológicos”. 2005.

El estudio de Kaukonen et al.²¹ demuestra que la necesidad de tener que cumplir 2 o más criterios de SIRS para definir la sepsis grave excluía del diagnóstico de sepsis a uno de cada 8 pacientes con foco infeccioso y fallo orgánico demostrado. Por este motivo se propuso una evolución del concepto de sepsis hasta las definiciones actuales.

1.1.4 Evolución de la definición de sepsis: Sepsis 3.

En la actualidad, los avances en el conocimiento de la fisiopatología, biología celular, bioquímica, manejo y epidemiología de la sepsis han llevado de nuevo a la revisión de las definiciones.

La última revisión de expertos define la sepsis como una *“disfunción orgánica que supone una amenaza para la vida causada por una disregulación en la respuesta del individuo ante una infección”*².

Además concluye que el término “sepsis grave” es redundante, pues la definición ya incluye parámetros que implican gravedad². Nosotros incluimos todavía esta nomenclatura al estar vigentes durante el periodo de nuestro estudio los criterios de Sepsis 2.

En estas nuevas definiciones se intentan enfatizar conceptos como la necesidad de mejorar la detección de la sepsis mediante valoraciones simplificadas, se enfatiza el papel de la fisiopatología de la respuesta inmunitaria disregulada y se intenta definir la sepsis a partir de la cuantificación del grado de fracaso multiorgánico. El shock séptico deja de ser un estadio evolutivo para ser una tipología de fracaso orgánico secundario a sepsis.

La escala SOFA²² puntúa en base a datos clínicos, analíticos y terapéuticos que se ha mostrado útil para cuantificar la severidad de la disfunción orgánica tanto en sepsis (para lo que fue inicialmente diseñada) como en otras causas de fracaso multiorgánico^{23,24} (Tabla 3). Esto permite comparar diferentes estadios clínicos en el mismo paciente o grupos de pacientes en fracaso multiorgánico. Un aumento de dos puntos en la escala SOFA se considera en las nuevas guías un dato diagnóstico y pronóstico importante por ser reflejo de las alteraciones metabólicas y del equilibrio ácido-base que se generan durante la progresión de una infección local hacia una diseminada, siendo un score fácil de validar durante el proceso asistencial²⁵.

Escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

ESCALA SOFA	0	1	2	3	4
RESPIRATORIO (PO₂/FIO₂)	<400	≤400	≤300	≤200	≤100
RENAL (CREATININA/DIURESIS)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 o <500mLd ¹	≥5 o <200mLd ¹
HEPÁTICO (BILIRRUBINA)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥12
CARDIOVASCULAR	No hipotensión	PAM <70	DA o DBT ≤5	DA > 5 o N/A≤0,1	DA >15 o N/A>0,1
HEMATOLÓGICO (PLAQUETAS)	>150000	≤150000	≤100000	≤50000	≤20000
NEUROLÓGICO (GLASGOW)	15	13-14	10-12	6-9	<6

PAM=presión arterial media; DA=dopamina; DBT=dobutamina; N/A=noradrenalina/adrenalina.
TABLA 3. Escala SOFA.

En esta última revisión la herramienta diagnóstica principal pasa a ser el qSOFA (Quick SOFA Score) en detrimento del cumplimiento de los criterios de SIRS^{2,26}. Se basa en un intento rápido de confirmar la sospecha diagnóstica de sepsis para facilitar la detección, pero es posible que infravalore signos y síntomas compatibles con hipoperfusión tisular al no tener en cuenta parámetros como la FC o el lactato, ya que únicamente valora las cifras de presión arterial (PAS<100mmHg), el nivel de consciencia (Escala Glasgow <13) y la frecuencia respiratoria (FR >20rpm). Confirma la sospecha de sepsis grave con 2 de los tres criterios positivos.

Un reciente metaanálisis²⁷ demuestra que SIRS es superior a qSOFA para detectar sepsis, mientras que qSOFA sería mejor para detectar mortalidad, probablemente porque entre sus criterios diagnósticos presenta dos compatibles con fallo orgánico (hipotensión y alteración del nivel de consciencia) (Tabla 4).

Los resultados del estudio de Kaukonen et al.²⁸ reflejan la dificultad de detección de la sepsis. El estudio se realizó en Australia y Nueva Zelanda y concluye que de cada ocho pacientes que ingresaban en la UCI con diagnóstico de sepsis uno no cumplía los criterios diagnósticos de SIRS a su llegada a Urgencias.

qSOFA	SIRS
1. PAS ¹ ≤ 100 mmHg 2. FR ² ≥ 22 rpm ³ 3. Alteración del nivel de consciencia o puntuación en la escala de Glasgow ≤ 13	1. Temperatura superior o igual a 38°C o menor de 36°C 2. Frecuencia cardiaca superior a 90 latidos/min 3. Frecuencia respiratoria superior a 22 respiraciones/min o pCO ₂ ⁴ < 32mmHg 4. Número de leucocitos superior a 12000/mm ³ o menor de 4000/mm ³ o un número de formas inmaduras superior al 10%

¹Presión arterial sistólica; ²Frecuencia respiratoria; ³respiraciones por minuto; ⁴Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial;

TABLA 4. Comparativa entre qSOFA respecto a los criterios SIRS.

1.2 Epidemiología y relevancia clínica de la sepsis.

1.2.1. Incidencia de la sepsis grave.

La sepsis grave es una patología muy prevalente en el mundo occidental y, aunque es difícil de tipificar²⁹, su incidencia exacta se estima que afecta a más de 100 pacientes /100.000 habitantes al año³⁰. Representa la segunda causa de mortalidad hospitalaria (16%) sólo por detrás de la insuficiencia respiratoria^{31,32}.

Los diversos estudios epidemiológicos publicados no suelen aportar cifras globales coincidentes de incidencia,^{33,34,35}. Esto tiene que ver con la complejidad diagnóstica de un proceso altamente variable en su forma de presentación, también puede alterar la recopilación de datos la codificación diagnóstica utilizada en cada centro.

La mayoría de los estudios epidemiológicos en sepsis grave son de la primera década del siglo XXI y relativos a los EEUU^{30,36}.

Uno de los primeros macroestudios que analizaron la incidencia de la sepsis grave de adquisición extrahospitalaria fue el de Martin³⁷, publicado en 2003 en el *New England Journal of Medicine*. Se analizó la epidemiología de la sepsis desde el año 1979 al año 2000 en EEUU. Destaca que ya se comenta en su conclusión que así como la incidencia va subiendo con los años, las tasas de mortalidad intrahospitalaria van disminuyendo gracias a los avances médicos y la mejora en la detección de los casos. Durante el periodo de estudio hubo un total aproximado de 750 millones de ingresos hospitalarios. Se contabilizaron 10.319.418 casos de sepsis grave (1,3% de todas las hospitalizaciones). En los años a estudio la incidencia subió de 82,7 casos / 100.000 habitantes a 240,4 casos / 100.000 habitantes.

Angus DC en 2001³⁰ tasaba la incidencia de la sepsis grave en EEUU en 751.000 casos anuales, el 2% de todas las admisiones hospitalarias y el 1% de los ingresos en UCI (Fig.3).

Linde-Zwirble y Angus en 2004³⁵ apuntaban a la dificultad en la obtención de cifras reales de tasa de incidencia en sepsis grave y acaban concluyendo que normalmente los datos se obtienen por los tratamientos instaurados a pacientes con mala evolución a partir de un foco infeccioso, y no tanto por los diagnósticos reales de sepsis grave.

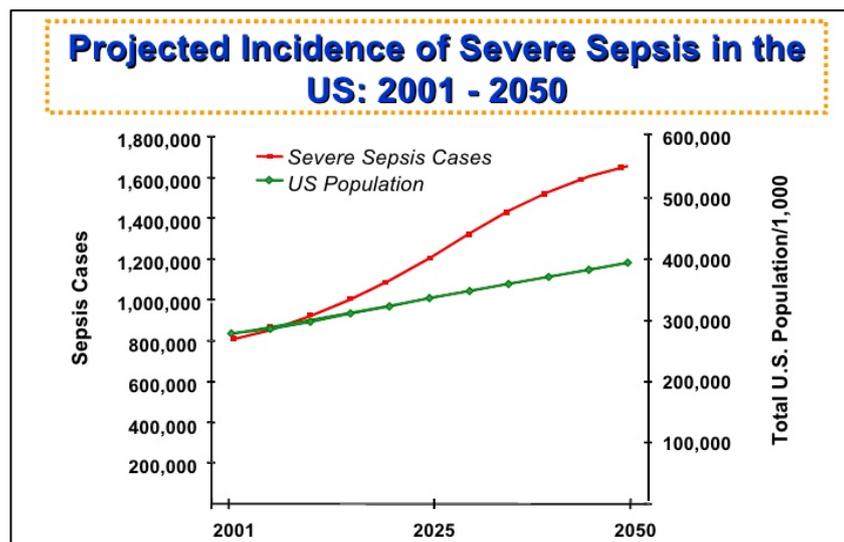


FIGURA 3. Obtenido de Angus DC. *Critical Care Medicine*, 2001. Tendencia en la incidencia de sepsis grave en USA en un periodo de 50 años.

Respecto a las tasas de incidencia de sepsis grave el estudio de Stoller et al. que revisa la Epidemiología de la sepsis entre los años 2008 y 2012 puntualizan un aumento de la incidencia de 346 a 436 casos /100.000 habitantes / año con datos obtenidos a partir del CIE-9 en EEUU³³.

Los estudios de Kumar et al.³⁸ también demuestran un aumento de la incidencia con los años, en concreto en el periodo del año 2000 al 2007 de 143 a 343 casos/100.000 habitantes. Los estudios de Stoller³³ calcularon un incremento de la incidencia menor, del 3 al 9%, concluyendo que este aumento se debe a la mejoría en los criterios diagnósticos, al aumento de las comorbilidades por el envejecimiento poblacional y al aumento de patologías oncológicas, síndromes geriátricos^{39,40,41} ...

Adhikari et al. tasan la incidencia mundial en 19×10^6 de casos^{16,42}. Mayr et al. en 2014 calculan la prevalencia de la sepsis grave en 400.000 personas al año en USA, siendo la mitad casos que acaban en shock séptico⁴³.

Esteban et al. en 2007 estudiaron a 15.852 pacientes durante 4 meses, determinando la incidencia de sepsis grave anual en España en 300 casos / 100.000 habitantes. El 28,3% pacientes con sepsis grave y el 29,6% pacientes con shock séptico⁴⁴.

En el estudio de Ferrer et al.⁴⁵ se puntualizan las cifras españolas en incidencia de sepsis grave en 104 casos /100.000 habitantes / año y 31 casos de shock séptico / 100.000 habitantes / año.

En Francia, el estudio epidemiológico de Brun-Buisson y col. contó con la colaboración de 206 Unidades de Cuidados Intensivos. Durante dos semanas se valoraron 3.738 pacientes (datos de admisión en UCI), de los cuales 546 (14,6%) presentaron diagnóstico de SG/SS⁴⁶.

Y respecto al global de cifras en Europa uno de los estudios más importantes es el de Vincent y col. que se publicó en 2006⁴⁷.

Se trata del estudio SOAP (*Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients*), que registró los datos de 3147 pacientes que ingresaron en las 198 Unidades de Cuidados Intensivos que participaron, de 24 países europeos, en un estudio observacional que tuvo lugar durante 15 días de seguimiento. El 79% de los pacientes presentó diagnóstico compatible con sepsis grave. De éstos, el 66% de los casos presentaban sepsis grave al ingreso, el 10% desarrolló la sepsis en las primeras 48 horas tras la admisión y un 24% pasadas las 48 horas, pero durante la estancia en UCI. La mortalidad hospitalaria global de los pacientes con sepsis grave fue del 36%.

1.2.2. Epidemiología de la sepsis grave en Cataluña.

En Cataluña la SGAE afecta a 20.000 pacientes al año de media⁴⁸. Estos datos epidemiológicos han sido revisados muy recientemente por el Grupo de Trabajo en Sepsis de la SOCMIC (Sociedad Catalana de Medicina Intensiva y Crítica)^{49,50,51}. Yébenes et al.⁵² muestran una fotografía de la situación de la sepsis grave en Cataluña en un análisis basado en datos administrativos llevado a cabo entre los años 2008 y 2012. Los resultados del estudio muestran un registro de 4.761.726 pacientes hospitalizados en ese periodo de tiempo, de los cuales 82.300 casos tuvieron un diagnóstico de sepsis. Los datos se obtuvieron del registro del Sistema Catalán de Salud (CatSalut)⁵³ a través de las codificaciones diagnósticas según el ICD-9-CM. La incidencia anual se tasó en 217,7 /100.000 habitantes/año. Esto refleja un aumento de la incidencia media de 12,809 casos a 20,228 casos (media de 16.460 casos al año) mostrando una tendencia similar a otros estudios epidemiológicos de otros países⁵⁴.

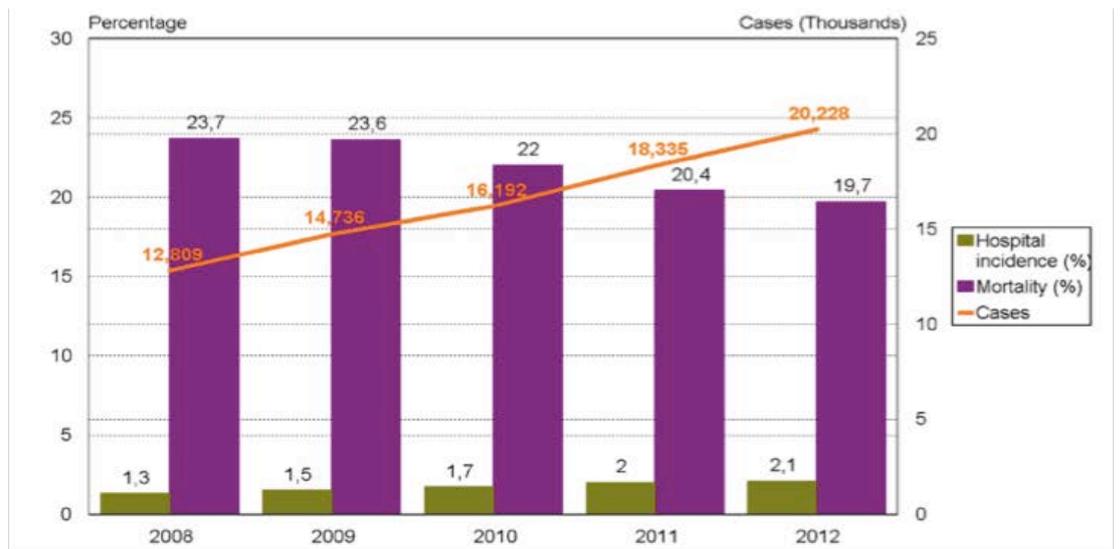


FIGURA 4. Incidencia de la sepsis grave en Cataluña. Fuente: Yebenes et al. SOCMIC (Catalonian Critical Care Society) Sepsis Working Group. Epidemiology of sepsis in Catalonia: Analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann Intensive Care.* 2017;7. Se muestran el número de casos, tasas de mortalidad e incidencia hospitalaria de la SGAE en Cataluña entre los años 2008 y 2012.

En el mismo estudio se aprecia que la incidencia de la sepsis grave de adquisición extrahospitalaria se incrementó de 12809 casos en 2008 a 20228 casos en 2012. La media de casos fue de 16460 al año lo que representa un incremento del 1,3 al 2,1% ($p < 0,0001$) de las admisiones hospitalarias con este diagnóstico.

El estudio de Almirall et al. publicado en 2016⁵⁵ realizó un seguimiento durante 9 años a pacientes con diagnóstico de sepsis grave de adquisición extrahospitalaria o shock séptico que requirieron ingreso en UCI, de una base poblacional de 180.000 pacientes mayores de 15 años. Analizaron un total de 917 casos. La incidencia anual media de la SGAE fue de 51,5 casos cada 100.000 habitantes, que precisaban una media de 1,97 camas de UCI/día. La tasa de mortalidad global fue de 19,7%.

Existen pocos datos sobre la incidencia de sepsis que atienden los hospitales comarcales y el impacto que generan en sus hospitales de referencia⁵⁶. Nuestro grupo presentó un análisis de base poblacional de la incidencia de la sepsis en el área de referencia del Hospital Comarcal de la Selva en Blanes, que mostró una incidencia de 145 casos de sepsis grave de adquisición extrahospitalaria y casi 50 casos de shock séptico por 100000 habitantes/año⁵⁷ (Tabla 5).

Hospital Comarcal de la Selva (Blanes)	2008	2009
Nº de camas	93	86
Población censada	82.686	85.358
Consultas a Urgencias (media casos/día)	46.627 (127)	45.644 (125)
Porcentaje altas Servicio Urgencias con diagnóstico de infección	2,74%	2,68%
Nº casos SGAE / año	98	115
% infecciones con SGAE	7,6%	9,3%
Incidencia SGAE (habitantes / año)	140/100.000	150/100.000

TABLA 5. Incidencia de la SGAE en un hospital comarcal sin Unidad de Cuidados Intensivos. Fuente: Tesis doctoral Dra. Eva Armero. "Implementación de una estrategia en formato código para mejorar el manejo de la sepsis grave comunitaria en hospitales comarcales sin UCI"⁵⁷.

1.2.3. Morbilidad y costes.

El American College of Chest Physicians establece que la sepsis grave representa el 2-11% de todas las admisiones en las Unidades de Cuidados Intensivos. Todo esto con un coste sanitario global anual de 16 billones de dólares, estimando el coste medio de cada caso en 22.000 dólares⁵⁸.

En el año 2001, la sepsis en Estados Unidos fue la principal causa de gasto sanitario, en total 20,3 billones de dólares⁵⁹ (Fig. 5).

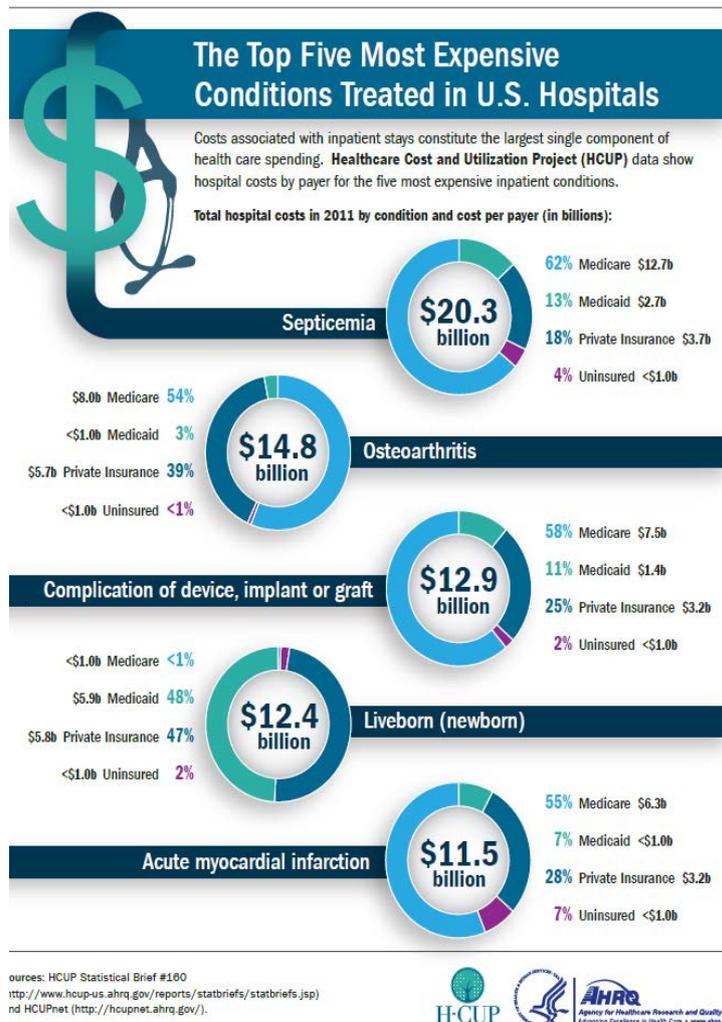


FIGURA 5: Comparativa de gasto sanitario en USA en función de las patologías. Fuente: Agency for Healthcare Research and Quality.

El estudio de Talmor-Greenberg-Howell, en el año 2008, realizó una comparativa de gasto sanitario entre dos grupos de pacientes⁵⁸. El grupo “tratamiento” se componía de 79 pacientes con sepsis grave a los que se les aplicó un protocolo de manejo basado en el Early Goal Directed Therapy. Y un grupo “control” de 51 pacientes diagnosticados de sepsis grave pero que recibieron un tratamiento convencional según evolución sin aplicar ningún protocolo. La mortalidad se estableció en el grupo “tratamiento” en un 20,3% frente a la del grupo control que fue del 29,4%. Respecto al coste, el grupo “tratamiento” mostró un incremento en 8.800 dólares respecto a los casos atribuyéndose este incremento sobretudo a la estancia en UCI, pero calculándose un coste-efectividad ajustado de 11.274 dólares por año de vida salvado (LYG, *Life Year Gained*) y 16.309 dólares por QALY⁶⁰ (*quality-adjusted life year*).

Por tanto, aplicar protocolos de tratamiento no ahorra gastos pero aumenta el coste-efectividad⁶¹.

Suárez et al. en 2011 analizaron a 2.319 pacientes en 59 UCIs españolas, con criterios de sepsis grave / shock séptico y se determinó un coste de 16.935 euros en los casos control respecto a los 18.671 euros en el grupo de intervención, por lo que en este caso la relación coste-efectividad se incrementa en 4.435 euros (LYG) y en 6.428 euros en QALY⁴⁸.

1.2.4. Mortalidad.

La sepsis grave es una patología con una alta mortalidad. Supone el 9,3% de todas las muertes mundiales anuales. Mata a más personas que patologías tan letales como la enfermedad coronaria o la neoplasia mamaria⁶². Lagu T et al. consideran la sepsis grave la primera causa de muerte intrahospitalaria en la actualidad⁶³. Mayr et al.⁴³ demuestran que es la primera causa de mortalidad en las UCIs no coronarias y tasan la mortalidad global en 100.000 pacientes al año.

En España, según el estudio de Esteban et al., la mortalidad hospitalaria de la sepsis grave en la actualidad es del 20,7% y la mortalidad en pacientes con shock séptico es del 45,8%⁴⁴.

La mortalidad intrahospitalaria por sepsis grave de adquisición extrahospitalaria presenta una tendencia inversa a su incidencia, con una tasa del 23,7% en 2008 que baja a 19,7% en 2012, lo que supone un descenso del 16,9% ($p < 0.001$)⁶⁴.

Angus y Van der Poll establecieron sus cifras de mortalidad en pacientes afectados de sepsis grave entre el 20-30 %⁶⁵. Friedman efectuó un metaanálisis en donde la mortalidad atribuida a sepsis era del de 49,7% aunque la variabilidad de los estudios comparados oscilaba entre el 40 y el 80%⁶⁶.

Lo que reflejan la mayoría de los estudios actuales es que la incidencia de la sepsis actualmente muestra una tendencia al aumento de las cifras respecto a décadas anteriores⁶⁷. En cambio, la mortalidad muestra una tendencia inversa⁶⁸. Estos cambios se atribuyen, en términos generales, a las mejoras actuales en los métodos de diagnóstico precoz, en la mejor valoración global del paciente con un foco infeccioso desde el mismo triaje de Urgencias y en los protocolos de tratamiento, estrategias guiadas por objetivos que han mejorado en los últimos años la supervivencia de estos pacientes en términos generales⁶⁹.

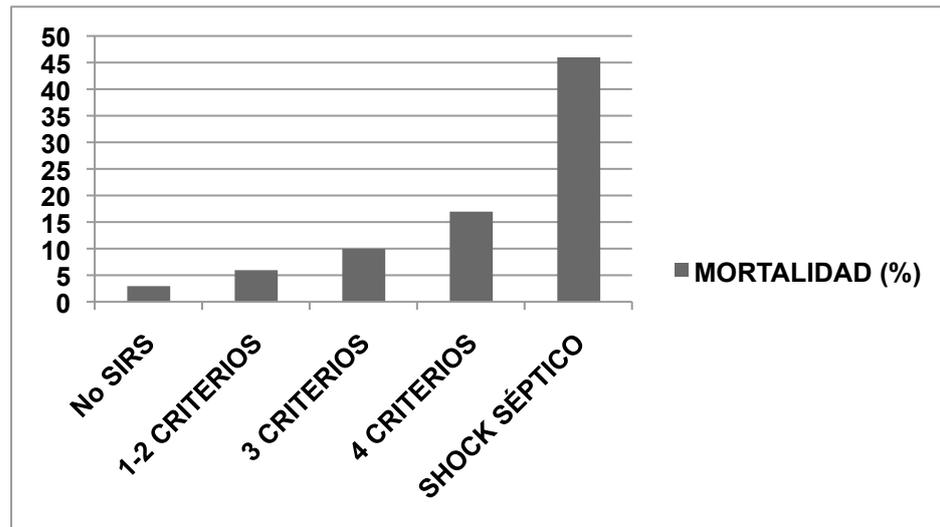
Esta correlación la establece de forma muy clara Stoller et al. en su estudio tras un seguimiento de pacientes entre los años 2008 y 2012, ($p < 0,05$)⁴².

AÑO	INCIDENCIA SG/10 ⁵	TASA MORTALIDAD (%)
2008	346	22,2
2009	366	20,4
2010	391	19,2
2011	425	18,1
2012	436	17,3

TABLA 6. Adaptado de Stoller et al. Epidemiology of Severe Sepsis: 2008-2012. Journal of Critical Care 2016;

En 2011, Hall y col. en un estudio publicado a partir de datos del Centro Nacional de Salud Pública de los EEUU constataban las cifras de mortalidad en pacientes con sepsis grave en el 17% de las muertes intrahospitalarias anuales⁷⁰.

Rangel-Frausto establecieron una correlación entre la mortalidad según el número de criterios para diagnóstico de SIRS apreciándose la siguiente relación⁷¹:



GRÁFICA 1. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE MORTALIDAD EN FUNCIÓN DEL GRADO DE SIRS.
 Adaptado de Rangel Frausto et al. The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). A Prospective Study. JAMA 1995.

En Europa, el estudio francés de Brun-Buisson⁴⁶ mostraba una mortalidad atribuida a SG/SS a 30 días del 35% y el Grupo de Trabajo en Sepsis de la SOCMIC una tasa de mortalidad intrahospitalaria media de la sepsis grave en 21,6%, con una disminución del 23,7% en 2008 al 19,7% en 2012, presentando por tanto una reducción relativa de 18,6%. Estas cifras concuerdan con la tendencia mundial de disminución de las tasas de mortalidad a pesar del alto índice de letalidad que aún presenta esta patología.

1.2.5. Otros aspectos epidemiológicos en sepsis grave:

La sepsis grave afecta más a varones⁷², de raza negra, con fallo de dos o más órganos siendo los que más se afectan el sistema hematológico y el renal. El pico de incidencia estacional se sitúa en el invierno^{73,74}. Respecto a las comorbilidades, presentan más sepsis severa las personas que presentan insuficiencia renal, EPOC e insuficiencia cardiaca crónica⁷⁵.

Respecto a las causas de sepsis grave la primera es la neumonía extrahospitalaria, seguida de las infecciones abdominales no biliares y la sepsis de foco urinario⁷⁶.

En nuestro medio, la revisión epidemiológica de Yébenes y col.⁵³ muestra que el origen urinario es el foco infeccioso más prevalente (37,2%) seguido del respiratorio (32,5%). También coinciden con muchos de los estudios publicados en que hay mayor asociación con la edad avanzada y el sexo (masculino). En este mismo estudio se aprecian las siguientes formas de presentación más habituales de los pacientes con SG que acuden a los Servicios de Urgencias, siendo importante tenerlas en cuenta para realizar de forma más eficaz la detección del caso: disfunción cardiovascular (4,9%), fallo de uno o más órganos (14%), bacteriemia (24,7%) y fallo renal (58,4%).

Como patologías que aumentan la incidencia de sepsis grave destacan la cirugía y/o procedimientos invasivos⁷⁷, los pacientes hematooncológicos vs oncológicos inmunodeprimidos por quimioterapia vs pacientes con enfermedades autoinmunes que reciben tratamiento inmunosupresor, los pacientes transplantados y los portadores del VIH⁷⁸.

Vincent y Rello, en su estudio publicado en JAMA en 2009 realizado en 14.000 Unidades de Cuidados Intensivos de 75 países diferentes, destacan los siguientes aspectos epidemiológicos de la infección en términos generales⁴⁷: el 70% de los pacientes ingresados en una UCI presentaron hemocultivos positivos. De éstos, un 62% de los pacientes presentaban aislamiento de bacterias gramnegativas. Asimismo, se aislaron bacterias grampositivas en el 47% de los pacientes y hongos en el 19% de los hemocultivos positivos.

1.2.5.a Microorganismos patógenos.

La etiología más común en la sepsis de adquisición extrahospitalaria son las infecciones por *Staphilococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*^{79,80}. La incidencia de sepsis por bacterias gram positivas está aumentando, algunos autores⁸¹ hablan de incidencias de hasta el 52,1% en algunas series.

Los microorganismos más frecuentes en los pacientes con SGAE que acaban desarrollando un shock séptico⁸² son las enterobacterias (*E. Coli*, *Klebsiella sp.*), *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

Respecto a los microorganismos específicos en sepsis grave por patologías destacan⁸³:

1. Pacientes neutropénicos severos: destacan las infecciones por bacterias gramnegativas y por *Candida* sp.
2. Grandes quemados: alta incidencia de *MRSA*, *Pseudomonas aeruginosa*, BGN multirresistentes.
3. Esplenectomizados: *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*.
4. Pacientes con VIH: *S. aureus* y *P. aeruginosa*.
5. Pacientes portadores de dispositivos intravasculares: *S. aureus*, *S. epidermidis*.

1.3. Fisiopatología de la Sepsis Grave:

Sir William Osler en “The Evolution of Modern Medicine” en el año 1904 ya apuntaba a que “salvo en casos excepcionales, parece que el paciente muera por la respuesta de su cuerpo a la infección que por la propia infección”.

La sepsis ocurre cuando se produce una respuesta inmunológica amplificada entre el hospedador y el patógeno al entrar en el torrente circulatorio⁸⁴.

La inflamación es la respuesta no específica inicial ante la lesión tisular que se produce por un estímulo químico, mecánico o microbiano⁸⁵. Se generan mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios que modulan la respuesta inmune.

Durante la fase pro inflamatoria el organismo inicia un proceso que tiene por objetivo principal la eliminación del patógeno. En la fase antiinflamatoria se intenta el control del proceso previo⁸⁶.

Un desequilibrio entre estos dos procesos daría lugar a un fallo multiorgánico que podría producir la muerte del individuo⁸⁷. Los dos sistemas más importantes implicados en la fisiopatología de la sepsis y su evolución hacia el fracaso multiorgánico son el sistema inmune y la coagulación.

Destacan tres aspectos concretos de la fisiopatología que por su implicación directa en el desarrollo de una sepsis y por sus múltiples opciones de investigación futuras se desarrollan de forma más extensa en el presente trabajo, en concreto⁸⁸:

1. Papel de las moléculas de adhesión celular en las células mononucleares sanguíneas.
2. Factores de virulencia de los microorganismos.
3. Papel de los PRR (Pattern Recognition Receptor) en la respuesta inmune.
4. Relevancia de los polimorfismos genéticos.

Previo al desarrollo de estos conceptos cabe mencionar el aspecto metabólico-celular, clave en la etiología de la sepsis grave.

1.3.1. Importancia del endotelio vascular.

El endotelio vascular dirige toda la respuesta inflamatoria a la infección al activarse una vez ha interactuado el patógeno con el organismo y se produce la diseminación del mismo a través del torrente circulatorio⁸⁹. Es un factor clave en la progresión de la sepsis a fallo orgánico.

Dentro de sus principales funciones destacan la inflamatoria, de regulación, barrera y control de la homeostasis, en concreto:

1. Regulación del tono vasomotor.
2. Liberación de sustancias procoagulantes y a la vez anticoagulantes.
3. Control de la adhesión celular al endotelio.
4. Regulación de la permeabilidad vascular.
5. Liberación factores de crecimiento.

La célula endotelial es la principal diana de los mediadores inflamatorios. En un primer tiempo, se produce la activación leucocitaria que hace que estas células del sistema inmune se dirijan al foco de la infección generándose el complejo endotelio-leucocito. Esta interacción activa toda la cascada inmune de respuesta a la infección y es la que causa el daño tisular que puede acabar generando el fallo de los órganos a los que afecta⁹⁰.

Los mecanismos de lesión endotelial en la sepsis se resumen de la siguiente manera:

1. Activación de los neutrófilos, que se adhieren a las células endoteliales con la consiguiente producción de radicales libres y proteinasas que como resultado de su acción producen lesión primaria endotelial⁹¹.

2. Activación células NK por acción de las citoquinas que inducen aumento de la permeabilidad endotelial⁹².
3. Apoptosis de las propias células endoteliales por acción del FNT α . (En 1999 Hotchkiss et al. determinaron en un estudio de cohortes que la apoptosis era un mecanismo muy importante en la génesis de la muerte celular que se producía en pacientes con sepsis grave al detectarse en muestras post mortem de diversos órganos células apoptóticas con un predominio de linfocitos).
4. Fenómeno de isquemia-reperfusión.

1.3.2. Disfunción celular y metabolismo.

El grado de disfunción celular es un importante determinante de la severidad del proceso infeccioso. En condiciones de sepsis severa se explica por la presencia de hipoperfusión e hipoxia tisular, siendo la disponibilidad de oxígeno de la célula un reflejo de la actividad del metabolismo oxidativo celular⁹³.

La disminución de la disponibilidad de oxígeno a nivel mitocondrial dificulta la capacidad de utilización del oxígeno de la célula. Algunos estudios apuntan que se pueden observar signos de hipoxia tisular regional en ausencia de signos sistémicos, lo que podría tener múltiples aplicaciones en diagnóstico precoz⁹⁴.

Para poder valorar o monitorizar el grado de hipoxia celular podemos utilizar la mediación de los valores de lactato y/o el pH sanguíneo, o bien podemos valorar la progresión en el tiempo de la relación entre el consumo vs el transporte de oxígeno. Así un aumento del consumo (VO_2) y del transporte (TO_2) con la misma demanda tisular de oxígeno indicaría una situación inequívoca de hipoxia tisular⁹⁵.

Estos son conceptos importantes sobretodo en el manejo del paciente con sepsis grave. El protocolo de Rivers et al. en 2001 demuestra que si se utilizan medidas durante la resucitación en pacientes con sepsis grave o shock séptico que aumenten el transporte de oxígeno o disminuyan el consumo del mismo el pronóstico mejora en comparación con sólo atender

al control y mejora de parámetros como diuresis, presión venosa central (PVC), glicemia o presión arterial media (PAM)^{1,96}.

La base fisiológica de estos conceptos se encuentra en los procesos de respiración celular. Éste es un proceso metabólico por el que las células obtienen energía a partir del catabolismo de los nutrientes⁹⁷. En concreto, el catabolismo de la glucosa es una de las principales rutas de obtención de energía (en forma de ATP) y ocurre en el citoplasma celular en tres etapas básicas:

- Glucólisis.
- Ciclo de Krebs.
- Cadena de transporte de electrones.

El mantenimiento de las funciones celulares vitales requiere la síntesis de adenosín trifosfato (ATP). En situación de hipoxia el ATP se agota ya que no se almacena.

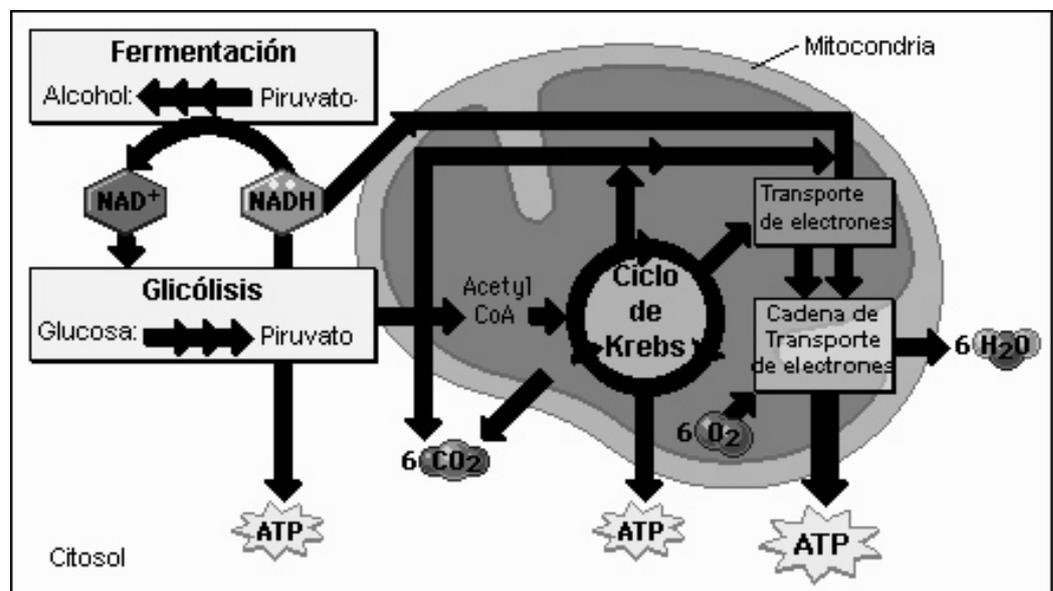


FIGURA 6. Esquema de las tres etapas de la respiración celular. Adaptado de S. Castro et al. Universidad de las Américas.

Ante un proceso patológico que desequilibra el balance entre la demanda y la oferta de oxígeno en las células es precisamente el endotelio el que intenta mejorar este desbalance a través de procesos de autoregulación que comporten una vasodilatación para intentar aumentar el aporte. Esto

se consigue a través de la liberación de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico o las prostaciclina. Esto nos permite entender por qué al desencadenarse una sepsis el proceso fisiopatológico clave lo genera la caída en las resistencias vasculares periféricas como consecuencia de los mecanismos reguladores vasculares precisamente para compensar la hipoxia tisular. Otro factor celular a tener en consideración y que también interviene en la patogénesis de la sepsis grave al ser resultado de la hipoxia celular son los radicales libres. La fosforilación oxidativa mitocondrial es la mayor fuente intracelular de radicales libres⁹⁸.

1.3.2.1. Medida del grado de disfunción orgánica.

La respuesta a la infección en el individuo es variable, depende de múltiples factores, como el lugar de inicio de la infección, la capacidad de adaptación del huésped, el tiempo de instauración del primer tratamiento, el estado de salud basal, el organismo causal⁹⁹...

En el paciente con un foco infeccioso conocido y fallo de al menos un órgano a consecuencia de esa infección se produce una pérdida de la homeostasis; supone un fallo en la regulación de la respuesta inflamatoria normal por la liberación descontrolada de mediadores pro y antiinflamatorios que inducen a un estado de hipoxia tisular al provocar un estado oxidativo severo por disfunción mitocondrial¹⁰⁰.

Dado el carácter rápidamente progresivo en la evolución del proceso y el potencial de letalidad del mismo un factor clave en el abordaje del paciente con sepsis grave es la necesidad de un reconocimiento urgente.

La disfunción orgánica que se genera en el organismo a partir de un patógeno que accede al torrente circulatorio del individuo y que puede conducir hacia el shock séptico puede medirse a través de varias escalas de valoración que facilitarían el diagnóstico o el reconocimiento precoz de estos pacientes.

La severidad de esta disfunción orgánica se puede cuantificar con métodos o sistemas de puntuación que puntúan en base a datos clínicos, de laboratorio, intervenciones terapéuticas...

Los más importantes en sepsis grave son las siguientes:

1. Escala SOFA¹⁰¹ (*Sepsis related Organ Failure Assessment*).
(Comentada previamente).

La ICD (International Classification of Diseases) codifica a la sepsis como una sospecha de infección o infección documentada junto con aumento agudo de dos o más puntos de la escala SOFA (*Sepsis related Organ Failure Assesment*).

2. El sistema PIRO¹⁰².

Se basa en un sistema de estratificación de los pacientes en función del riesgo de presentar una mala evolución y de su potencial respuesta al tratamiento administrado. Así, se especifican las condiciones predisponentes, la naturaleza y extensión de la infección, la magnitud de la respuesta del huésped y el grado de disfunción orgánica.

SISTEMA PIRO DE ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN SEPSIS.	PRESENTE	FUTURO
PREDISPOSICIÓN	EDAD, SEXO, MORBILIDAD PREVIA AL EPISODIO CON PROBABILIDAD REDUCIDA DE SUPERVIVENCIA A CORTO PLAZO.	POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN LOS COMPONENTES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA (RECEPTORES TLRs, RECEPTORES DEL TNF, IL-1, CD14).
INFECCIÓN	CULTIVOS Y SENSIBILIDAD DE LOS PATÓGENOS INFECTANTES. DETECCIÓN DEL FOCO PARA CONTROL DEL ORIGEN DE LA INFECCIÓN.	ENSAYO DE PRODUCTOS MICROBIOLÓGICOS (LPS, MANANO, ADN BACTERIANO). PCR.
RESPUESTA HUÉSPED	SIRS, SHOCK, PROTEINA C REACTIVA, OTROS SIGNOS DE SEPSIS.	MARCADORES NO ESPECÍFICOS DE ACTIVIDAD INFLAMATORIA (IL-6, PROCALCITONINA) O HUÉSPED INMUNOSUPRIMIDO. ANTÍGENO HUMANO LEUCOCITARIO (HLA-DR). DETECCIÓN DE TERAPIA ESPECÍFICA (PCR, TNF, PAF).
DISFUNCIÓN ORGÁNICA	DISFUNCIÓN ORGÁNICA COMO NÚMERO DE ÓRGANOS EN FALLO O COMPONENTES DEL "SCORE" (SOFA, MOD, LODS).	MEDIDAS DINÁMICAS DE RESPUESTA CELULAR AL DAÑO-APOPTOSIS, HIPOXIA CITOTÓXICA Y ESTRÉS CELULAR.

TABLA 7. SISTEMA PIRO DE ESTRATIFICACIÓN DE LA SEPSIS. Adaptado de Levy et al. *Crit Care Med.* 2003.

Actualmente la más utilizada es la escala SOFA. Un valor de SOFA \geq a 2 puntos implica de forma inequívoca un proceso activo de disfunción orgánica y el aumento progresivo de su valor se asocia a un aumento en la tasa de mortalidad del paciente. Para hacer más comprensible esta relación podemos establecer la siguiente comparativa: los pacientes con IAM y que presentan elevación del segmento ST tienen una tasa de mortalidad del 8,1% respecto a los que no elevan el ST. Un paciente con sepsis grave que presenta un SOFA score \geq a 2 puntos tiene de entrada un riesgo medio de mortalidad del 10% superior respecto al que tiene un SOFA más bajo^{2,103}. Esto nos permite considerar medidas terapéuticas más agresivas para aplicar en estos casos.

Las nuevas guías de consenso en sepsis grave especifican que en el caso de pacientes adultos con infección sospechada pueden ser rápidamente identificados si se utiliza un SOFA score rápido (qSOFA)² que valora tres criterios principales:

- Frecuencia respiratoria \geq 22 rpm.
- Alteración del estado de conciencia.
- PAS \leq 100mmHg.

1.3.3. Respuesta inflamatoria sistémica:

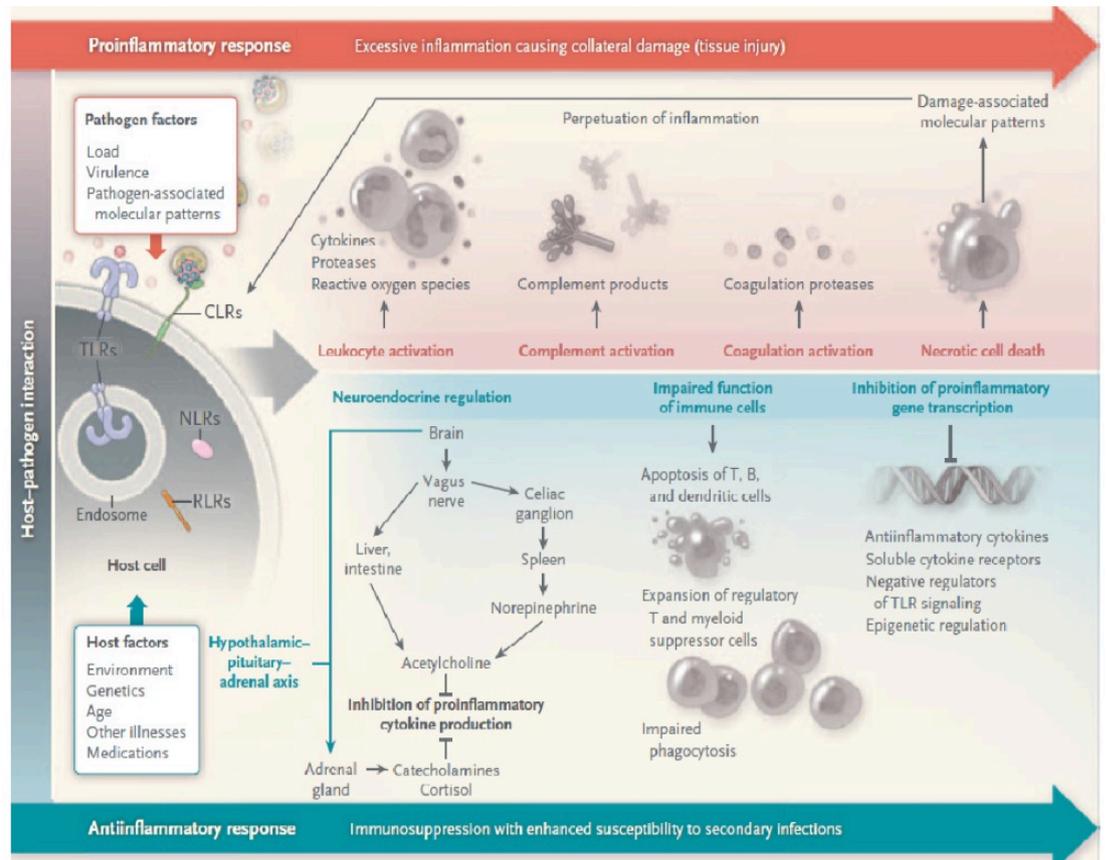


FIGURA 7. Respuesta inmune en sepsis grave. Adaptado de *Angus DC, Van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med. 2013; 369(9):840-51.*

Las manifestaciones clínicas de la sepsis son consecuencia de múltiples factores relacionados con todo su proceso fisiopatológico¹⁰⁴. En concreto, tienen mayor relevancia los factores de virulencia, los factores genéticos y todo el proceso completo de la inflamación.

En este sentido existen dos sistemas hematológicos muy importantes y relacionados de forma muy directa con todo este proceso fisiopatológico:

- 1) El sistema inmune.
- 2) El sistema de la coagulación.

La respuesta a la infección incluye una liberación de mediadores pro y antiinflamatorios¹⁰⁵. El descontrol en esta liberación por un fallo en la regulación facilitan la consecución de un síndrome secundario de disfunción multiorgánica (*), definido como la alteración en la función de uno o más órganos en presencia de una infección que provoca una incapacidad para mantener la homeostasis .

Entre los factores de riesgo para desarrollar un síndrome de disfunción multiorgánica destacan los factores genéticos, el estado basal del paciente, el microorganismo causal y el manejo adecuado y precoz de la infección.

1.3.3.1 El sistema inmune.

Al interactuar un patógeno con el endotelio vascular se desencadena una respuesta que depende de la inmunidad innata¹⁰⁶, la primera barrera de defensa del organismo. A partir de este momento se produce la activación de las células mononucleares implicadas en este proceso, en concreto: fagocitos (neutrófilos y macrófagos) y células dendríticas principalmente, que actúan englobando y digiriendo a los microorganismos in situ¹⁰⁷. A este nivel es muy importante el papel de las moléculas de adhesión celular que actuarían como mecanismo de reconocimiento activador de vías intracelulares de transducción de señales en la respuesta inmune¹⁰⁸.

También a este nivel destaca la importancia de las barreras naturales orgánicas, los linfocitos citotóxicos (NK o *Natural Killers*), los factores del complemento, mediadores inflamatorios y las citoquinas¹⁰⁹. A continuación y de forma resumida se incluye un listado de las principales células, moléculas, mediadores...que intervienen en la respuesta inflamatoria sistémica a fin de poder comprender mejor la complejidad del proceso.

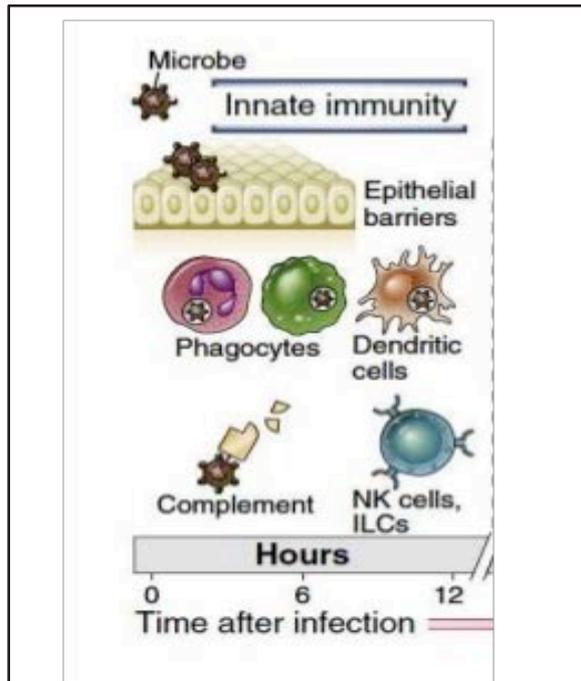


FIGURA 8. Respuesta inmune innata. Adaptado de Abbas AK et al. *Cellular and Molecular immunology*. 8th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2015.

1.3.3.2. Papel de las células y moléculas principales de la inmunidad innata:

- A. Macrófagos: son fagocitos de los patógenos. Tras este proceso se convierten en células presentadoras de antígenos¹¹⁰. Liberan citoquinas, en concreto en sepsis el factor de necrosis tisular (FNT) y la interleukina 1 (IL-1). (*)
- B. Linfocitos NK: representan entre 5-20% de los linfocitos circulantes¹¹¹. También son productores de citoquinas, en concreto, IL-8, IL-3, IL-10, FNT α , interferón γ ¹¹².
- C. Neutrófilos: son las células fundamentales de la primera fase de la inmunidad. Se derivan de la diferenciación de los leucocitos, primero en granulocitos, monocitos y linfocitos y posteriormente los granulocitos se diferencian en neutrófilos, basófilos y eosinófilos¹¹¹. Son productores de citoquinas y radicales libres. Una vez se produce su adhesión al endotelio vascular su acción se resume en un aumento de la permeabilidad, lesión microangiopática por isquemia y necrosis tisular.

- D. Aminas vasoactivas: principalmente histamina, vasodilatadoras, facilitan la permeabilidad vascular¹¹².
- E. Citoquinas: son inmunomoduladores. Intervienen en la transmisión de la información intercelular. Pueden ejercer efectos paracrinos y autocrinos. Son activas en mínimas concentraciones. Inducen la liberación de otros mediadores como óxido nítrico, prostaglandinas y leucotrienos^{111,113}. Las más importantes en sepsis son el FNT α y las interleukinas 1, 6 y 8.
- F. El FNT α es una citoquina que se produce por los monocitos y macrófagos¹¹⁴. Induce la expresión de moléculas como ICAM-1 (moléculas de adherencia intercelular), VCAM-1 (moléculas de adherencia celular-vascular) y de quimiocinas, favoreciendo el reclutamiento de neutrófilos y de otras células fagocíticas a los focos de infección. Amplifica de forma autocrina y paracrina la respuesta inmune activando los macrófagos para la respuesta proinflamatoria.
- Se eleva en los procesos inmunes más complejos y graves, como en la sepsis¹¹⁵. Activa la liberación de elastasa, tromboxanos, leucotrienos, peróxido de hidrógeno, factor activador de plaquetas...
- G. Las interleukinas pueden ejercer acción proinflamatoria y antiinflamatoria. Tienen una relevancia especial en sepsis la IL-1, IL-8 (proinflamatorias) y la IL-6 (antiinflamatoria)¹¹⁶. La IL-1 es una potente citoquina que es liberada por los macrófagos y las células endoteliales para la activación de la ICAM-1, la COX2, fosfolipasa A y NO sintetasa.
- La IL-6 tiene un papel muy importante en el desarrollo de la sepsis. Es un indicador muy precoz del estado inflamatorio, activa la síntesis por parte del hígado de reactantes de fase aguda.
- H. Ácido araquidónico¹¹⁷: Es un constituyente básico de la membrana celular; Presenta actividad proinflamatoria. Sus metabolitos son las prostaglandinas y los leucotrienos. Todos ellos pueden actuar en diferentes órganos a distancia. La PGE2 (prostaglandina E2) es un potente vasodilatador que cumple un papel importante en el mantenimiento de las resistencias vasculares periféricas.
- I. Sistema del complemento: se trata de un sistema de proteínas séricas que interactúan entre sí coordinadamente para amplificar la

respuesta inmune facilitando la eliminación del agente patógeno generando una respuesta antiinflamatoria^{118,119}. Al interactuar con los componentes del sistema inmune, se activan y pueden desencadenar: la lisis del patógeno, la quimiotaxis de los fagocitos y la opsonización. Aumentan la permeabilidad del capilar y activan las células fagocíticas para facilitar el control de los mecanismos proinflamatorios.

- J. Enzima de la fosfolipasa A2: cumple funciones autocrinas y paracrinas, induce la producción del factor activador de plaquetas. Aumenta la permeabilidad endotelial favoreciendo la adhesión entre el neutrófilo y el endotelio vascular.(*)

MEDIADORES INFLAMATORIOS PRINCIPALES EN SEPSIS	
<u>PROINFLAMATORIOS</u>	<u>ANTIINFLAMATORIOS</u>
FNT α ¹	ANTAGONISTA DEL RECEPTOR IL-1
IL-1,2,8,12,18	GLUCOCORTICOIDES
PCR ²	FNT SOLUBLE
CD14	IL-4,6,10
C5 _a ³	PGE _{2α} ⁴
FAP	GLUTATION
LEUCOTRIENOS	VITAMINA E
ÓXIDO NÍTRICO	SELENIO
GM-CSF ⁵	PCR
TROMBINA	TROMBOMODULINA SOLUBLE
FACTOR X	G-CSF ⁷
TREM-1 ⁶	TGF β ⁸

TABLA 8. MEDIADORES INFLAMATORIOS PRINCIPALES EN LA RESPUESTA INMUNE DE LA SEPSIS.

¹Factor necrosis tisular alfa. ²Proteína C reactiva. ³ Complemento 5 activado.

⁴Prostaglandina E 2 alfa.

⁵Factor activador de colonias de granulocitos-macrófagos.

⁶Receptor de activación expresado en las células mieloides.

⁷Factor estimulador de colonias de granulocitos.

⁸Factor de crecimiento tumoral beta.

La inmunidad innata detecta en un primer tiempo de respuesta la invasión de los microorganismos patógenos¹²⁰.

Este reconocimiento se realiza principalmente por unos receptores específicos de la membrana celular del huésped (especialmente importantes en la actualidad por sus implicaciones fisiopatológicas y de futuros tratamientos son los Toll-Like Receptors)¹²¹ que inducen la activación de diferentes vías de transducción de señales que a su vez activan diferentes vías de transcripción de genes específicos para producir un control en la respuesta inmune que va a generarse a continuación¹²².

Los macrófagos reconocen a los microorganismos por diferentes vías, la más importante es la de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) en las células del huésped. Existen diferentes tipos de estos receptores^{3,9,99}:

1. Toll-Like Receptors. Son los más estudiados en la actualidad. Presentes en linfocitos, neutrófilos y células endoteliales principalmente. Inician y amplifican la respuesta inflamatoria¹²³.
2. NOD (nucleotide-oligomerization domain).
3. Receptores Scavenger. Aquí se incluyen los CD5 y CD6.
4. RLRs (retinoic-acid-inducible gene I receptors).

En una segunda línea de defensa en la respuesta inmune se desencadenan los mecanismos específicos de la inmunidad adaptativa, mucho más consistente que la inmunidad innata y que se basa en la actuación linfocitaria¹²⁴.

Existen dos tipos de inmunidad adaptativa, la respuesta inmune *humoral* y la *celular*. La primera se encuentra mediada por los anticuerpos producidos por los linfocitos B, principal mecanismo de defensa contra los microorganismos extracelulares y sus toxinas¹¹¹, y la segunda por los linfocitos T¹²⁵.

Las principales funciones de los anticuerpos son la de bloquear a los microorganismos para su posterior eliminación¹²⁶, intervenir en la liberación de mediadores inflamatorios celulares y algunos subtipos intervienen en los procesos fagocíticos.

La respuesta inmune adaptativa se caracteriza principalmente por presentar memoria, es decir, se activa y se adapta a cada exposición sucesiva a un virus o bacteria concretos por lo que amplifica su capacidad de respuesta¹²⁷; además es específica pues es capaz de reaccionar ante

cualquier tipo de estímulo antigénico (microorganismos u otras moléculas). Es capaz de producir el fenómeno de expansión clonal, es decir, el crecimiento exponencial en el número de linfocitos en respuesta a una infección.

Se realiza un control más específico de cada patógeno, y esto ocurre por dos vías, la primera de tipo humoral o mediada por anticuerpos a partir de los linfocitos B diferenciados en la médula ósea.

Por este proceso se realiza la activación de la vía clásica del complemento que genera la lisis del patógeno, a través del proceso de opsonización¹²⁸.

En la respuesta inmune celular se realiza la mediación de los linfocitos T, diferenciados en el timo, y que son de dos tipos: T citotóxicos (T_C) que destruyen las células infectadas por virus básicamente, y los T colaboradores (T_H) que activan a los macrófagos, linfocitos T_C y a los linfocitos B. Los linfocitos T_H se subdividen en tipo 1 (T_{H1}) que estimulan la producción de citoquinas proinflamatorias, y los tipo 2 (T_{H2}) que estimulan la producción de citoquinas antiinflamatorias.

Esta respuesta es útil en el bloqueo / neutralización de patógenos intracelulares: virus, protozoos...realizándose el reconocimiento de la célula afectada mediante el sistema mayor de histocompatibilidad (MHC).

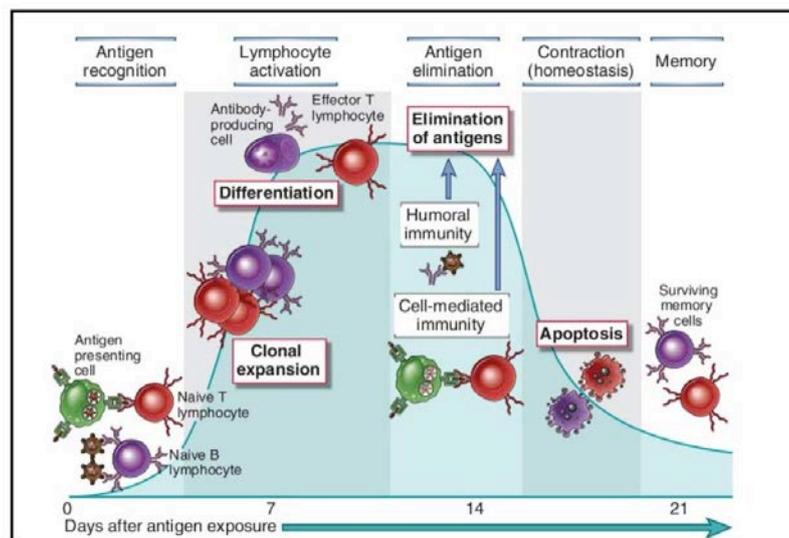


FIGURA 9. Respuesta inmune adaptativa. Adaptado de *Abbas AK et al. Cellular and Molecular immunology*. 8th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2015.

1.3.3.3. Proceso de interacción con el microorganismo.

Las manifestaciones clínicas de la sepsis grave son consecuencia directa de múltiples factores relacionados con la fisiopatología de la infección. El daño tisular que se produce se correlaciona con la intensidad de la respuesta inflamatoria^{129,130}.

En la interacción microorganismo-individuo se producen principalmente tres tipos de activación en cascada: de la señalización intercelular, de las moléculas proinflamatorias y de las diferentes moléculas de adhesión con el endotelio.

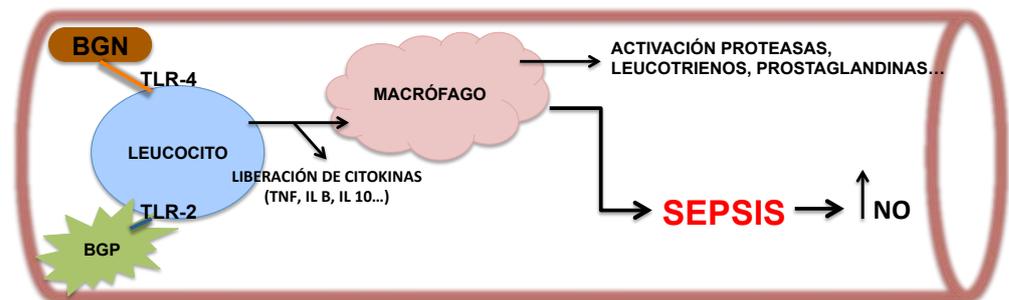


FIGURA 10. Esquema básico del mecanismo de interacción entre bacterias grampositivas (BGP) y bacterias gramnegativas (BGN) en la fisiopatología de la sepsis.

Los macrófagos y las células dendríticas se activan por las endotoxinas o lipopolisacáridos en el caso de las infecciones por bacterias gram negativas y por las exotoxinas o ácido lipoteicoico (peptidoglicanos) en el caso de las bacterias gram positivas¹³¹. También pueden activarse por los glicolípidos de las micobacterias o el RNA de doble cadena de algunos virus¹³².

En el inicio de la respuesta inflamatoria se realiza el reconocimiento del microorganismo a través de una interacción entre los PAMP (patrones moleculares asociados a patógenos) y los PRR (receptores de reconocimiento de patrones celulares).

Si se da una respuesta inflamatoria exagerada ante un estímulo concreto, como la toxina de una bacteria, se produce una reacción en cadena que libera los DAMP (patrones moleculares asociados al daño tisular) que van perpetuando la respuesta inmune por activación repetida de los PRR. Así se inician dos tipos de respuesta: la proinflamatoria, que intenta la eliminación del patógeno, y la antiinflamatoria, que intenta detener la cascada de reacciones antes descritas tanto de forma local como sistémica¹³³.

La activación de los linfocitos se inicia a través de las células presentadoras de antígenos (CPA)¹³⁴.

1.3.3.4. Papel de las moléculas de adhesión celular.

Cuando los patógenos interactúan con el sistema inmune innato se activa la respuesta inflamatoria a través de los RRP, principalmente de los Toll-like Receptors (TLR)¹³⁵.

Cuando las toxinas bacterianas interactúan con el endotelio vascular a través de los receptores de membrana de los leucocitos del huésped se genera el “complejo endotelio-leucocito”. El endotelio vascular dirige el proceso inflamatorio en general¹³⁶.

La adhesión intercelular está mediada por moléculas específicas que son principalmente las ICAM-1 e ICAM-2 (moléculas de adhesión intercelular); la adhesión vascular está mediada por la VCAM-1 (molécula de citoadhesión vascular) y la adhesión plaquetas-endotelio por la PECAM-1 (moléculas de adhesión plaquetas-endotelio)¹³⁷.

La adhesión entre el endotelio y el leucocito viene regulada por unas glicoproteínas, las selectinas, que se encuentran en la superficie de las células endoteliales. Estas moléculas facilitan el contacto inicial en las interacciones del leucocito con el endotelio en el proceso de adhesión.

En el caso de la sepsis grave la pieza clave en este proceso es la entrada o migración del leucocito activado en el torrente circulatorio que generará una reacción inflamatoria vascular secundaria. Las e-selectinas¹³⁸ son las moléculas mediadoras entre los leucocitos y las células endoteliales.

Para que este proceso de migración leucocitaria a través de las células endoteliales tenga lugar (fenómeno denominado diapedesis) se necesita una unión intercelular fuerte, por lo que se requiere la interacción entre ICAM-1, VCAM-1 e integrinas con el antígeno de activación tardía¹³⁹.

Además, esta adhesión precisa de mediadores proinflamatorios, en concreto FNT α , IL-1, histamina, complemento y leucotrienos.

La salida del leucocito produce una retracción del endotelio lo que aumenta la permeabilidad vascular y el edema local^{140,141}.

Se produce además de forma paralela la liberación de óxido nítrico que causa disfunción mitocondrial y aumento de la oxidación celular¹⁴², con resultado de la activación del metabolismo anaeróbico que aumenta la producción de lactato. Todo este proceso induce finalmente la apoptosis celular y la producción de radicales libres. Además el óxido nítrico generado por el endotelio produce una disminución de la concentración intracelular de calcio, lo que causa una relajación muscular generalizada que produce un efecto vasodilatador que genera una disminución de las resistencias vasculares periféricas, lo que disminuye aún más el aporte de oxígeno a los tejidos¹⁴³.

Esquema de la lesión endotelial en la fisiopatología de la sepsis grave:

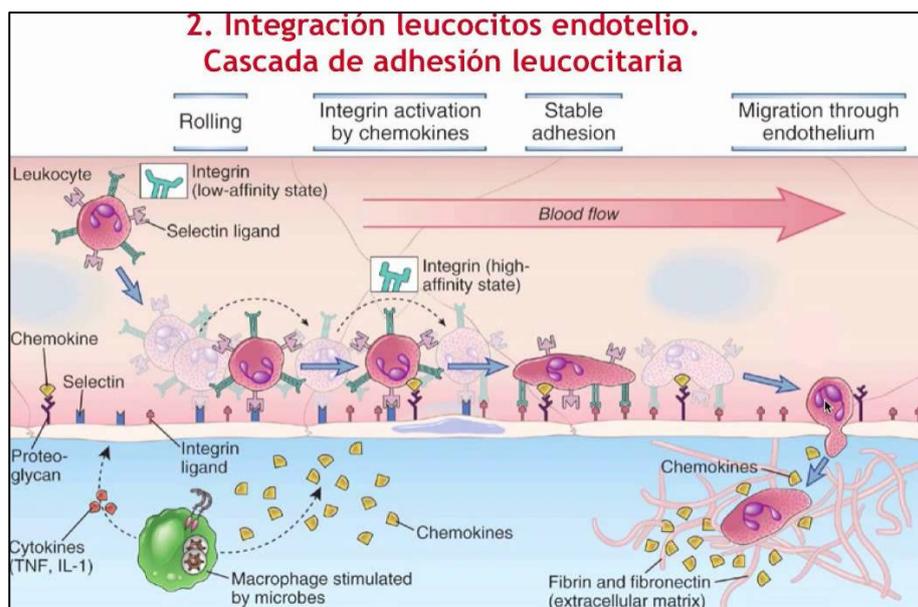


FIGURA 11. Cascada de la adhesión leucocitaria. Adaptado de Abbas AK et al. *Cellular and Molecular immunology*. 8th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2015.

Diversos estudios, en concreto los de Sessler et al. y el de Cowley et al. demuestran que los niveles elevados de VCAM-1 e ICAM-1 se asocian a un mayor riesgo de disfunción orgánica ya que los procesos de migración leucocitarios se ven facilitados¹⁴⁴.

1.3.3.5. Papel de la coagulación en la patogénesis de la sepsis.

El sistema de la coagulación puede ser activado por productos bacterianos (como por ejemplo endotoxinas, LPS...) y por los mediadores inflamatorios. Se cambia la normodisposición del endotelio, con tendencia anticoagulante y fibrinolítica a un estado antifibrinolítico y procoagulante.

En 1993 Levi y Van der Poll demostraron que la activación de la coagulación en pacientes con sepsis a partir de la reacción inflamatoria generada se correlacionaba de forma exponencial con el riesgo de shock séptico¹⁴⁵. Los pacientes con sepsis severa presentan marcadores de coagulopatía microvascular como trombocitopenia o elevación de dímero D.

La lesión endotelial que se genera en los pacientes con sepsis se resume en tres noxas principales: el aumento de la permeabilidad con la consecuente disminución del volumen intracelular, la vasodilatación, que se traduce en una disminución de las resistencias vasculares periféricas (RVP) y la microtrombosis¹⁴⁶.

Todo esto acentúa la situación de hipoxia tisular y además, si persiste la situación de descontrol, se genera consumo de los factores de la coagulación de forma irreversible, fenómenos tromboticos generalizados y finalmente tendencia a las hemorragias. Ésta es una situación de coagulación intravascular diseminada (CID)¹⁴⁷ y empeora de forma considerable el pronóstico del paciente con sepsis.

El equilibrio entre la formación y la lisis de fibrina se encuentra alterado en la sepsis. (Lorente et al)¹⁴⁸.

Todos estos cambios inducen la formación de trombos y aumentan la hipoperfusión tisular, fenómenos clave en la patogénesis de la sepsis grave.

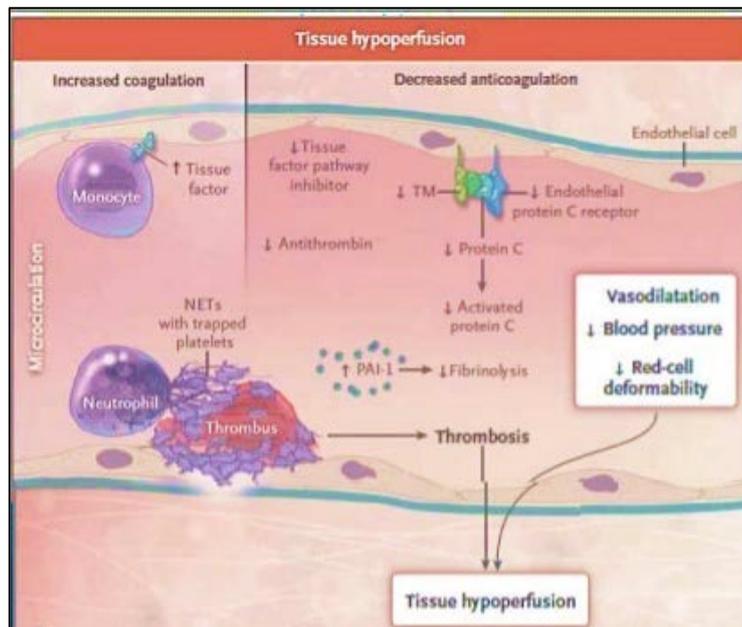


FIGURA 12. Rol de la cascada de la coagulación en la sepsis. Adaptado de Angus DC et al. *Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med* 2013; 369:840-51.

1.3.3.6. El papel del hígado en la respuesta inflamatoria.

El hígado tiene un papel muy importante en el mecanismo de defensa del huésped.

Uno de los principales mecanismos de control de la infección se basa en el sistema fagocítico mononuclear hepático y en la función que realizan las células de Kupffer en la eliminación de las bacterias a través de los sinusoides hepáticos. Además, el propio hígado es productor de proteínas, factores de la coagulación¹⁴⁹...en situación de insuficiencia hepática la homeostasis de este órgano se altera de forma progresiva y con ello sus funciones y condiciona un empeoramiento de la situación de disfunción orgánica múltiple que se está generando¹⁵⁰. Por ejemplo, por el secuestro

neutrófilo intrahepático que tiene lugar durante una sepsis es posible que se den agregados de neutrófilos en el interior de los sinusoides que causen mayor situación de hipoxia dentro del órgano¹⁵¹.

El aclaramiento de lactato depende de la función hepática¹⁵² por lo que una disfunción o insuficiencia a este nivel comporta una elevación de sus valores en sangre circulante.

El estrés oxidativo que se genera en un paciente con sepsis contribuye al desarrollo de disfunción hepática por disminución de los niveles de glutatión. En caso de progresión a daño hepático en un paciente con sepsis las células de Kupffer son incapaces de realizar correctamente la fagocitosis; las alteraciones en la microcirculación y en la coagulación comentadas previamente predisponen a la formación de microtrombos en la circulación hepática lo que facilita un empeoramiento de su función¹⁵³. Por tanto, cualquier situación de hepatopatía en un paciente con SIRS ya predice una mala evolución del proceso infeccioso.

1.3.3.7. Relevancia de los polimorfismos genéticos en el desarrollo de la sepsis.

Como se describe anteriormente la respuesta a una infección grave depende de múltiples factores, pero lo más importante es que radican en el propio sujeto. Por ello, las implicaciones genéticas son múltiples, ya que definen de forma específica la capacidad de respuesta de cada individuo.

Un polimorfismo es una variación en la secuencia del ADN que ocurre en al menos un 1% de la población¹⁵⁴.

Existen múltiples polimorfismos genéticos que afectan a una amplia variedad de moléculas que intervienen en el proceso de la respuesta inflamatoria sistémica, como es el caso de múltiples citoquinas, receptor CD14, familias de interleukinas...todo ello con la consecuente elevación del riesgo de sepsis en los individuos que presentan estos polimorfismos, según múltiples estudios^{155,156,157}.

Básicamente existen dos tipos de mecanismos que causan polimorfismos¹⁵⁷:

1. VNTR: “*variable number tandem repeat*”. Cuando esta variación ocurre en regiones de ADN codificante la proteína resultante no cumple la función correcta. Si ocurre en locus no codificantes se produce una fragilidad del gen por silenciamiento.
2. SNP: “*single nucleotide polymorphism*”. Si esta anomalía ocurre en un punto estable de un gen del ARN_m se altera la función de la proteína a la que codifica.

Todo esto comporta una repercusión clínica que es múltiple, especialmente a nivel pronóstico, ya que muchos de estos polimorfismos provocan un mayor riesgo de desarrollo de sepsis en respuesta a infecciones similares en individuos diferentes¹⁵⁸.

Wang et al. especifican en su estudio que algunos polimorfismos SNP en el FNT_α se han relacionado con el desarrollo de sepsis. De ahí que se propongan de forma experimental fármacos tipo anticuerpos monoclonales anti FNT_α que podrían intentar revertir la progresión a disfunción multiorgánica para aumentar la supervivencia¹⁵⁹.

Otro ejemplo sería el polimorfismo que afecta a la ADAMS-13, que es una metaloproteasa que interviene en la formación de trombos en la microcirculación por escisión del factor de Von Willebrandt¹⁶⁰. Según el estudio de Martin et al. (*) las alteraciones que generan disminución de la ADAMS-13 implican mayor fracaso orgánico secundario a sepsis grave. Fukushima et al.¹⁶¹ va más allá y correlaciona los bajos niveles de ADAMS-13 con peor puntuación APACHE II y SOFA en pacientes con sepsis y shock séptico, por lo que empeora el pronóstico en estos casos.

Aunque el polimorfismo más estudiado¹⁶² es el de la interleukina 6. En concreto el SNP-174 (alelos) G/C. Se relaciona con el aumento de esta interleukina de forma exagerada en presencia de un foco infeccioso, especialmente en pacientes caucásicos portadores del alelo C, predisponiendo a este grupo poblacional en concreto a una mayor respuesta inflamatoria en presencia de un foco infeccioso.

1.3.3.8. La importancia del lactato.

El lactato es un metabolito del metabolismo anaeróbico que se genera por el bloqueo en el Ciclo de Krebs cuando no se dispone de oxígeno. Es por tanto un marcador de la severidad del proceso patológico muy fiable y una elevación en sus niveles refleja el grado de disfunción celular de forma inequívoca.

En presencia de gran actividad anaeróbica la producción de lactato aumenta. Una vez en el hígado, a través de la gluconeogénesis, se reconvierte en glucosa para volver a servir de medio energético en situación de escasez de oxígeno¹⁶³.

Otros factores que contribuyen a que se acumule en el torrente circulatorio serían:

- Reducción de su aclaramiento hepático, por ejemplo en la insuficiencia hepática que podría generarse en un paciente con sepsis.
- Daño en la respiración celular aeróbica, por ejemplo por exceso de la glicólisis aeróbica; podría darse en el paciente séptico en caso de que la endotoxemia genere la producción excesiva de una proteína transportadora de glucosa o por agotamiento de reservas.
- Insuficiente reparto del oxígeno a las células por aumento exagerado en la demanda o en el consumo.
- Otras causas de hiperlactacidemia no asociadas a la hipoxia tisular serían el déficit de tiamina (paciente con enolismo crónico y foco séptico)¹⁶⁴.

Por todo esto el lactato es un biomarcador importante en la estratificación del riesgo de mortalidad en los pacientes con sospecha de sepsis grave. Es factor-independiente de la disfunción orgánica ya que sus niveles iniciales en el proceso infeccioso ya se asocian con riesgo de mortalidad¹⁶⁵. También incluso desde la fase de SIRS, donde se convierte en un buen marcador con alto VPP de desarrollo de una sepsis grave en pacientes con un proceso infeccioso conocido y afectación orgánica.

En 2009, Mikkelsen et al. demostraron en su estudio la asociación entre los niveles séricos de lactato y la mortalidad en pacientes con SG a su llegada a Urgencias, todo esto de forma independiente del grado de disfunción orgánica o de la existencia de shock clínicamente aparente¹⁶⁶.

Su valor patológico es a partir de 2 mmol/L¹⁶⁵. Un lactato elevado es reflejo inequívoco de disfunción celular, y muestra un reparto insuficiente de oxígeno a las células, un aumento de la glicólisis aeróbica y/o una disminución del aclaramiento hepático.

Es un buen marcador y además es de obtención sencilla y rápida a través de muestras de sangre periférica.

El lactato elevado no solo es un reflejo de la activación del metabolismo anaeróbico por hipoxia, la hiperestimulación adrenérgica que tiene lugar en los procesos de fallo orgánico por hipoperfusión tisular o el aumento del metabolismo leucocitario en esta situación pueden aumentar el metabolismo aeróbico y la producción excesiva de lactato¹⁶⁶.

Howell et al. en 2007¹⁶⁷ también demostraron que los niveles de lactato sérico se asociaban a una mayor mortalidad independientemente de los parámetros clínicos o hemodinámicos sugestivos de hipoperfusión oculta en pacientes sépticos. Por este motivo el lactato es un buen detector de shock oculto sobretodo cuando los mecanismos compensadores del individuo en situación de infección diseminada todavía son capaces de mantener las constantes normales.

1.3.3.9. Alteraciones macrohemodinámicas e hipoperfusión tisular.

El proceso fisiopatológico clave en la sepsis es la caída en las resistencias vasculares periféricas como consecuencia de los mecanismos reguladores vasculares para compensar la hipoxia tisular generada por el proceso inflamatorio.

La respuesta a la infección es variable, depende de múltiples factores, como el lugar de inicio de la infección, la capacidad de adaptación del

huésped, el tiempo de instauración del primer tratamiento, el estado de salud basal del individuo, el organismo causal...esta heterogeneidad provoca la dificultad en la detección del proceso y amplía las opciones en las formas de presentación de estos pacientes.

En el paciente con un foco infeccioso conocido y fallo de al menos un órgano a consecuencia de esa infección se produce una pérdida de la homeostasis; supone un fallo en la regulación de la respuesta inflamatoria normal por la liberación descontrolada de mediadores pro y antiinflamatorios que inducen un estado de hipoxia tisular al provocar un estado oxidativo severo por disfunción mitocondrial.

Actualmente, las definiciones de sepsis se basan en esta disfunción orgánica que se genera. De aquí que el elemento central para la evolución de sepsis grave a shock séptico sea la hipoperfusión tisular^{24,168}.

Se genera un aumento en el consumo de O₂ celular y por tanto aumenta el transporte y la demanda. Se genera una pérdida en el tono vascular por efecto del daño endotelial ante la falta de oxígeno, una hipovolemia, una disfunción miocárdica secundaria y una alteración en la microcirculación.

Una forma de poder evaluar estos cambios por hipoperfusión en los pacientes que acuden a Urgencias presentando un foco infeccioso sería de forma indirecta a través de la diuresis, la presión arterial, los signos de perfusión periférica (presencia de livedo, cianosis, desaturación...), el nivel de lactato y la saturación venosa central¹⁶⁹.

Por tanto, la hipoxia tisular es relevante a la hora de detectar a los pacientes con sepsis e influye en la forma de presentación, por ejemplo, la taquicardia indica un estado de aumento del gasto cardiaco por disfunción miocárdica. Se genera un estado hiperdinámico ante la necesidad de aumentar el consumo de O₂¹⁷⁰.

La hipotensión arterial es reflejo de la caída en las RVP por hipovolemia y vasodilatación. No obstante, cuando las RVP caen hace tiempo que otros procesos se han puesto en marcha ante la hipoxia tisular generada, no siendo la hipotensión un elemento clave identificador de esta situación de

hipoperfusión, sino más bien una consecuencia tardía. Por tanto, muchos signos de hipoperfusión tisular preceden a la aparición de la hipotensión arterial, que se puede manifestar de forma tardía por la respuesta hiperadrenérgica del paciente.

Otras manifestaciones de la hipoperfusión tisular son la hiperlactatemia, la oliguria y las alteraciones del sensorio. También podría darse la situación de presencia de hiperlactatemia mantenida en un paciente con un foco infeccioso y fallo multiorgánico sin presentar hipotensión arterial en ningún momento, en este caso hablamos de hipoperfusión o shock ocultos¹⁷¹.

Por tanto, el reconocimiento y la corrección de la situación hipoperfusión tisular son claves en el manejo del paciente con sepsis grave extrahospitalaria.

1.4. Biomarcadores:

Un biomarcador es una molécula cuantificable de una muestra biológica que de forma objetiva, sistemática y precisa indica si un proceso es o no patológico, sirviendo además como monitorizador de la respuesta al tratamiento o de la evolución del proceso patológico¹⁷².

En el caso de la sepsis grave donde la precocidad en el diagnóstico es muy importante, junto con la rápida instauración del tratamiento adecuado, los marcadores mejoran la toma de decisiones tanto diagnósticas como terapéuticas.

Los criterios de SIRS destacan por tener una alta sensibilidad pero una baja especificidad, es por eso por lo que los biomarcadores ayudan a ajustar el valor predictivo diagnóstico.

En nuestro estudio le hemos dado al lactato un papel muy importante como biomarcador en la sepsis. Por este motivo, sus características principales y su importancia en la detección de la SGAE se desarrollan en capítulos posteriores de este trabajo de forma más exhaustiva.

Otros biomarcadores importantes a destacar son:

1.4.1. PCR.

Se libera en los hepatocitos, una vez estimulados por la presencia de IL-6 e IL-8 en durante un proceso inflamatorio agudo. Es una prueba que muestra un buen rendimiento en términos generales. Su determinación no es muy cara y es sencilla de realizar con una simple extracción de sangre periférica. Su valor patológico es >2 DE su valor normal. Tiene un pico de síntesis entre las 4-6h post inicio del proceso inflamatorio, se dobla su valor cada 8 h aproximadamente y alcanza su máximo a las 45-50h. Su sensibilidad alcanza cifras de hasta el 91% según la mayoría de autores y la especificidad es del 50%¹⁷³. Su principal problema con la especificidad reside en que no discierne un proceso inflamatorio de un proceso infeccioso.

1.4.2. Procalcitonina.

Es una proteína glicosilada, se produce en los macrófagos, en el hígado, y en las células C del tiroides, principalmente en respuesta a la presencia de citoquinas, exotoxinas y FNT $_{\alpha}$ en casos de procesos inflamatorios sistémicos activos¹⁷⁴. Su utilidad es controvertida, pese a ser un buen marcador especialmente en infecciones bacterianas, básicamente porque se eleva de forma marcada en procesos no infecciosos como traumas, cirugías...por tanto, puede inducir a error si durante un proceso infeccioso se ha precisado de cirugía en las horas previas. Si el paciente tiene una infección muy reciente o se le ha administrado un tratamiento antibiótico adecuado la infección es muy localizada de entrada puede dar falsos negativos en todos esos casos.

Su valor normal es $<$ a 0,05 ng/mL. Concentraciones superiores a 2ng/mL son sugestivas de sepsis. Alcanza un pico a las 6 horas de iniciada la infección. Tiene una vida media de unas 25-30 horas. Niveles altos se correlacionan con alta sospecha de sepsis grave. Es de gran utilidad en pacientes con procesos infecciosos activos y procesos oncológicos concomitantes. También es un buen marcador en casos de pacientes neutropénicos o con insuficiencia hepática o renal. Si se combina con los valores elevados de la PCR en el mismo proceso su rendimiento aumenta.

1.4.3. Otros marcadores inflamatorios.

Destacan principalmente los siguientes:

1. Lactato: aunque se ha comentado de forma extensa previamente en este trabajo es importante destacar que se trata de un biomarcador inflamatorio de hipoperfusión e hipoxia tisular. Es un excelente predictor de mortalidad y severidad en sepsis y shock séptico.

Su valor patológico es a partir de 2 mmol/L. Un lactato elevado es reflejo inequívoco de disfunción celular, y muestra un reparto insuficiente de oxígeno a las células, un aumento de la glicólisis aeróbica y/o una disminución del aclaramiento hepático. El estudio de Mickelssen¹⁷⁵ en 2009 demuestra que los niveles iniciales de lactato en los pacientes con SGAE se asocian con aumento de la mortalidad independientemente de la disfunción de órgano siendo la relación entre dichos niveles y la mortalidad independientes de si existe shock clínicamente aparente. Es un buen marcador y además es de obtención sencilla y rápida a través de muestras de sangre periférica.

2. IL-6: es una citoquina proinflamatoria con alto valor predictivo positivo, al distinguir muy bien entre inflamación e infección y que presenta una buena correlación con la mortalidad¹⁷⁶. El problema reside en la dificultad de obtención ya que tiene una vida corta y es una prueba cara. Por tanto, su rendimiento es bajo.

3. Elastasa de los neutrófilos: su síntesis se inicia en las fases precoces del proceso infeccioso, pero no diferencia bien entre SIRS y el paso a sepsis, por lo que no es un marcador muy utilizado en la actualidad¹⁷⁷ por presentar baja sensibilidad y no estar protocolizada su obtención en los perfiles normales de laboratorio en los Servicios de Urgencias.

4. Angiopoyetinas¹⁷⁸: son factores de crecimiento angiogénicos. Actúan de forma selectiva en las células endoteliales. Lemieux C et al. establecieron en su estudio en 2005 que las angiopoyetinas promueven el reclutamiento de leucocitos al lugar de la infección, lo que contribuye al remodelado vascular y a la angiogénesis. La ang-2 es proinflamatoria estableciendo una buena correlación con la severidad de la infección, pero no es práctica

debido a su elevado coste. En un estudio de Miguel-Bayain et al.¹⁷⁹ se analizan diferentes marcadores inflamatorios como por ejemplo IL-6, PCT, PCR, lactato...para intentar valorar el potencial valor predictivo de mortalidad y de fallo multiorgánico de cada uno de ellos. Se realiza una comparativa con el nivel de lactato sérico y las escalas de valoración SOFA y APACHE II. Concluyen que el mejor predictor de mortalidad es la IL-6 y el lactato destaca como gran marcador predictor de mortalidad, especialmente al tercer día de iniciada la clínica.

1.5. Formas de presentación de la sepsis grave. Clínica.

La sepsis engloba un conjunto de signos clínicos y síntomas que reflejan disfunción orgánica en pacientes con un proceso infeccioso subyacente y que no en todos los pacientes afectados son los mismos. La heterogeneidad clínica de estos pacientes (comorbilidad de base, edad, fármacos, foco infeccioso, procesos intercurrentes como cirugía reciente, neoplasia,...) interviene en el proceso diagnóstico añadiéndole complejidad al mismo^{1,3,180}. Esta diversidad clínica es imposible de reproducir en modelos experimentales por lo que la dificultad en la detección de casos es evidente y hace que sea un síndrome que no disponga de un test diagnóstico concreto válido. Los pacientes deberían presentar la sintomatología local del foco infeccioso origen, aunque esto no siempre es así, cada foco infeccioso puede comportar sintomatología atípica.

La disfunción orgánica aguda normalmente suele provocar de inicio síntomas a nivel del aparato cardiocirculatorio y/o respiratorio como formas de presentación más frecuentes¹⁸¹, entre ellas taquicardia sinusal, taquipnea, cianosis, alteración de la consciencia...

En el año 2015 Edman-Wellér et al.¹⁸² publicaron una serie de 289 casos que consultaron por infección. Cumplieron criterios compatibles con sepsis grave de adquisición extrahospitalaria 90 pacientes, los cuales presentaron de forma más prevalente los siguientes síntomas: alteración del estado mental, disnea, síntomas gastrointestinales y debilidad muscular.

En la revisión del año 2013 de Angus y Van der Poll et al.⁹⁹ consideran como síntomas de alerta principales los siguientes: respecto al aparato respiratorio: síndrome de distrés respiratorio del adulto, con aparición de disnea progresiva e infiltrados pulmonares bilaterales de origen no cardíaco. Respecto al aparato cardiocirculatorio destaca hipotensión mantenida y signos de depresión miocárdica como taquicardia o disnea. A nivel renal presentan elevación progresiva de la creatinina y signos indirectos de daño tubular. Respecto al sistema nervioso la confusión y el delirium serían los síntomas más frecuentes.

El estudio de Lee et al.¹⁸³ en 2016 objetivó la forma de presentación de 542 pacientes que cumplían criterios de sepsis para valorar si desarrollaban hipotensión arterial tras la instauración del tratamiento o ya presentaban hipotensión de inicio. Presentaron normotensión de inicio 62 pacientes (11%) y sólo 52 estaban ya llegaron hipotensos (10%).

Estos pacientes mostraban además evidencias de aumento del tono simpático, aumento de la frecuencia cardíaca y aumento de la temperatura.

Además, la hiperbilirrubinemia, el íleo paralítico, disfunción adrenal o coagulación intravascular diseminada, serían otros signos y síntomas a considerar en presencia de un foco infeccioso sospechado¹⁸⁴. Cabe destacar que no todos los pacientes que tienen un foco infeccioso presentan fiebre, ni todos los pacientes que cumplen criterios para sepsis grave tienen hipotensión arterial. Toda esta amplia variedad de formas de presentación dificulta la precocidad en la detección del síndrome séptico.

1.5.1. Diagnóstico y pronóstico.

1.5.1.a. Diagnóstico. Importancia de la detección precoz de la sepsis grave.

Las alteraciones que aparecen en el paciente con SIRS y que progresa a sepsis grave dependen de las anormalidades cardiovasculares que se generan de forma progresiva (como la vasodilatación periférica, depleción de volumen, disfunción miocárdica...), junto con el aumento del

metabolismo anaerobio y las consecuencias de la activación de la cascada de la coagulación. Todo ello conduce a una situación crítica de hipoxia tisular generalizada con fallo multiorgánico progresivo. Por tanto, todo el proceso debería entenderse como dinámico. Si no se revierte, el pronóstico empeora aumentando la morbimortalidad¹⁸⁵.

Se trata de una respuesta multifactorial a un foco infeccioso, con diversos factores que amplifican dicha respuesta, no sólo inmunológicos, sino también del sistema cardiovascular, neuronal, SNA, sistema hormonal, metabolismo y coagulación. La heterogeneidad clínica con la que se presentan estos pacientes es imposible de reproducir en modelos experimentales, por lo que la dificultad en la detección de casos es evidente y hace que sea un síndrome que no disponga de un test diagnóstico concreto válido.

La dificultad en la detección de casos sepsis obliga a plantear si tal vez se necesite un “score” más sencillo y preciso, para su aplicación en la misma sala de Urgencias. Las nuevas recomendaciones en el manejo de la sepsis aconsejan la aplicación en el mismo triaje de Urgencias del qSOFA.

La precocidad en la detección de los casos desde el mismo triaje de Urgencias debe ir seguida de una resucitación hemodinámica tiempo-dependiente con la administración precoz del antibiótico como factor determinante en el aumento de la supervivencia^{3,24,99,186}. Un retraso en la identificación del proceso o en la instauración del tratamiento adecuado conduce a un empeoramiento en el pronóstico y a un aumento de la mortalidad. La precocidad en el diagnóstico implica la consecución de medidas terapéuticas urgentes dirigidas a frenar todo el proceso hemodinámico y la hipoxia tisular para evitar aumentar el fallo multiorgánico y con él el aumento de la mortalidad.

Numerosos estudios^{1,3,12,40,50,55,60} han constatado que los elementos clave en el manejo de la sepsis grave con el objetivo principal de reducir su alta mortalidad son los siguientes:

1. Detección precoz de los casos.
2. Resucitación hemodinámica guiada por objetivos.

3. Control precoz del foco.

3.a. Toma de muestras biológicas, especialmente hemocultivos.

3.b. Administración precoz del antibiótico.

1.5.1.b. Actitud diagnóstica ante la sospecha de un proceso séptico.

El manejo precoz, secuencial y dirigido por objetivos se ha demostrado en numerosos estudios como una herramienta básica para reducir la mortalidad en los pacientes con sepsis grave. Aunque más adelante matizaremos este aspecto, ya que en los últimos años algunos estudios^{24,50,186,187} ponen en duda la necesidad de un protocolo “*estricto*” de actuación para mejorar la supervivencia. La precocidad en la detección de los casos desde el mismo triaje de Urgencias debe ir seguida de una resucitación hemodinámica tiempo-dependiente guiada por objetivos con la administración precoz del antibiótico como factor determinante en el aumento de la supervivencia¹⁸⁸. Un retraso en la identificación del proceso o en la instauración del tratamiento adecuado conduce a un empeoramiento en el pronóstico y a un aumento de la mortalidad.

En resumen, el pronóstico de los pacientes con sepsis grave se relaciona con:

- Diagnóstico precoz.
- Reanimación adecuada siguiendo un protocolo guiado por objetivos.
- Control precoz del foco.

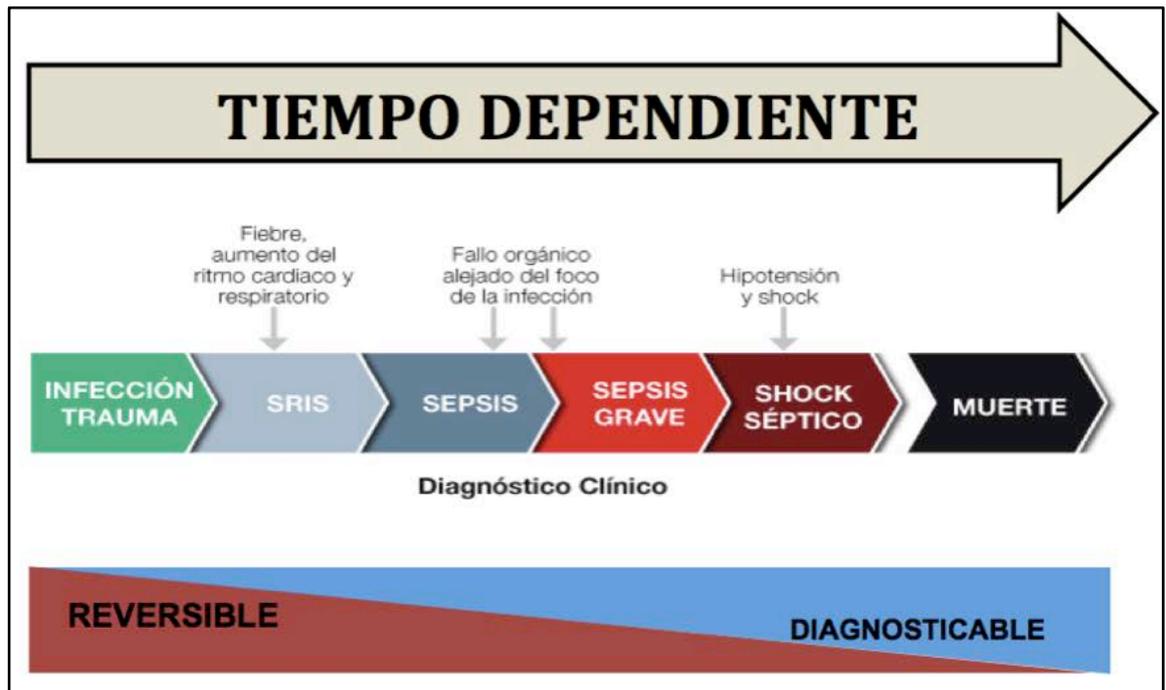


FIGURA 13. Adaptado de "Manejo del paciente en shock séptico" de Bruhn et al, Rev Med Clin Condes 2011; 22(3)293-301.

1.6. Manejo de la Sepsis grave. Early Goal Directed Therapy.

En el año 2001 Rivers et al.^{1,3} demostraron que la aplicación de un protocolo de resucitación precoz (durante las primeras 6 horas) guiado por objetivos claros hemodinámicos podía disminuir la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con sepsis grave. En su estudio la tasa de mortalidad fue del 33,3% en el grupo de la intervención frente al 49,2% del grupo que recibió un tratamiento estándar. Esta estrategia se denominó Early Goal Directed Therapy. Su planteamiento inicial fueron las anormalidades generadas en el sistema cardiovascular al iniciarse el fallo multiorgánico que se genera por todo el proceso de hipoxia tisular mantenida en pacientes con sepsis.

En concreto, se basó en la siguiente fórmula para elaborar su estrategia:

$$DO_2 = C_aO_2 \times GC = (Hb \times SO_2) \times (V_s \times Fc) = (Hb \times SO_2) \times (PreC \times Ionot \times PostC) \times FC.$$

Si consideramos todas las alteraciones hemodinámicas que se dan en la sepsis grave podemos apreciar que están todas ellas resumidas en la

fórmula, con especial énfasis en las anomalías cardiacas y hematológicas. La estrategia plantea además que el abordaje hemodinámico en estos pacientes a partir del control convencional de constantes, PVC y diuresis exclusivamente sería insuficiente, por tanto, en el manejo de estos pacientes hay que considerar también el abordaje de aspectos como la anemia, la contractilidad cardiaca...

Gattinoni et al. y Hayes et al.¹⁸⁹ realizaron sendos estudios de comparación de la aplicación de estrategias de tratamiento protocolizadas en pacientes ingresados en UCI afectados de SG / SS. Ninguno de los dos apreció aumentos significativos en la supervivencia, pero estos resultados se atribuyeron en ambas conclusiones a que partieron de tiempos de intervención diferentes, grados de hipoxia tisular menor, los pacientes presentaban cifras más bajas de lactato y la cantidad de DVA fue diferente al estudio de Rivers. La estrategia EGDT mejora la supervivencia de sus pacientes. Destaca además que en su grupo intervención los pacientes tienen una PVC más baja de inicio y los niveles de lactato más altos que en los otros dos estudios.

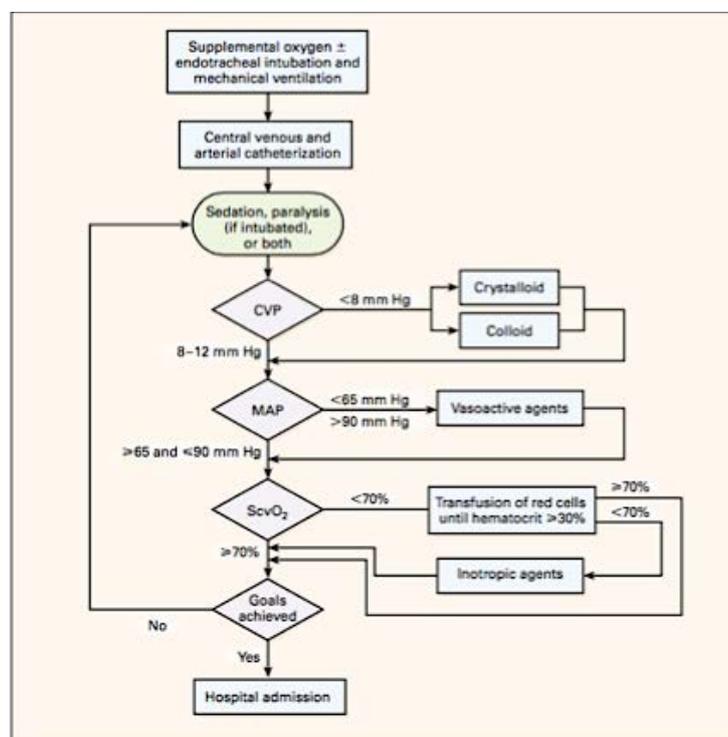


FIGURA 14. Protocolo de la estrategia EGDT. Adaptado de Emanuel Rivers et al. EarlyGoal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med 2001.

1.7. Algoritmos diagnósticos.

Dado el carácter rápidamente progresivo en la evolución del proceso y el potencial de letalidad del mismo un factor clave en el abordaje del paciente con sepsis grave es la necesidad de un reconocimiento urgente. Son necesarias estrategias de diagnóstico precoz para la instauración rápida de las medidas terapéuticas específicas de control del foco infeccioso. Es necesario un reconocimiento urgente del proceso infeccioso en fases precoces para reducir la mortalidad.

1.8. Factores pronósticos.

Como factores de mal pronóstico que pueden hacer progresar una infección a sepsis grave destacan la enfermedad de base del paciente, el foco infeccioso y el microorganismo aislado¹⁹⁰.

Por tanto, el pronóstico de los pacientes con sepsis grave se relaciona con:

- Diagnóstico precoz.
- Reanimación adecuada siguiendo un protocolo guiado por objetivos.
- Control precoz del foco.

Los factores más importantes que influyen la evolución de los pacientes con sepsis grave y que actúan como indicadores tempranos de mala evolución son:

- La hospitalización reciente.
- La edad avanzada.
- Hipoxemia.
- Localización del paciente en la activación de la detección.
- Presencia de anomalías electrolíticas o en el aclaramiento de creatinina.

1.9. Tratamiento de la sepsis grave.

1.9.1. Bases terapéuticas.

El foco principal en el manejo de los pacientes con sepsis grave se situaba hasta hace un tiempo en el intento de estabilizar las cifras macrohemodinámicas de forma precoz. Desde la última revisión de consenso el enfoque ha cambiado y va destinado al control de la hipoperfusión tisular. Para poder normalizarla se requiere de una detección precoz.

Numerosos estudios han constatado que los elementos clave en el manejo de la sepsis grave con el objetivo principal de reducir su alta mortalidad son los siguientes:

1. Detección precoz de los casos.
2. Resucitación hemodinámica precoz y secuencial.
3. Control precoz del foco.
 - 3.a. Toma de muestras biológicas, especialmente hemocultivos.
 - 3.b. Administración precoz del antibiótico de amplio espectro^{190,191}.

1.9.2. Estrategias de implementación.

Dado el carácter rápidamente progresivo en la evolución del proceso y el potencial de letalidad del mismo un factor clave en el abordaje del paciente con sepsis grave es la necesidad de la aplicación de medidas terapéuticas urgentes.

1.9.2.a. Surviving Sepsis Campaign.

En 2002 diferentes sociedades científicas y grupos de expertos en el manejo del paciente con sepsis grave y shock séptico recogieron las recomendaciones de la EGDT e iniciaron la campaña internacional *Surviving Sepsis Campaign*⁵ para aplicar de manera protocolizada y

sistemática todas estas medidas en forma de guías de práctica clínica para marcar como objetivo una disminución substancial en la mortalidad de estos pacientes. Se trata de una estrategia consensuada que diferencia de manera clara la secuencia de manejo de los pacientes con sepsis grave en dos paquetes de medidas o “bundles” básicos: un primer paquete para aplicar en las primeras 3 horas desde la detección del caso y un segundo paquete para aplicar en las primeras 6 horas.

Estas guías han pasado por diferentes revisiones en los últimos años y la estrategia actual de manejo se resume de la siguiente manera:

SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN BUNDLES

A COMPLETAR EN LAS TRES PRIMERAS HORAS:

- 1) Medida del nivel de lactato.
- 2) Obtención de hemocultivos previa a la administración de antibióticos.
- 3) Administración de antibiótico de amplio espectro.
- 4) Administración de 30mL/Kg de cristaloides si hipotensión o lactato \geq 4mmol/L.

A COMPLETAR EN LAS SEIS PRIMERAS HORAS:

- 5) Iniciar DVA (en caso de pacientes con hipotensión que no mejoran con la resucitación con fluidos) para mantener una presión arterial media (PAM) \geq a 65mmHg.
- 6) En caso de hipotensión arterial persistente a pesar de resucitación con volumen (shock séptico) o lactato inicial \geq 4mmol/L (36mg/dL):
 - Medida de la presión venosa central (PVC)*.
 - Medida de la saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂)*.
- 7) Revaloración del lactato si el inicial estaba elevado*.

* Los objetivos para la resucitación cuantitativa incluidos en las guías son: PVC \geq 8mmHg, SvcO₂ \geq 70% y normalización del lactato.

FIGURA 15: Bundles de tratamiento de la Surviving Sepsis Campaign. Adaptado de Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. Intensive Care Medicine. 2013.

La estrategia de Rivers¹ ha sido matizada en los últimos años al ponerse en duda el papel de las estrategias de resucitación precoz tiempo dependientes guiadas por objetivos estrictos y fijos. Se ha evolucionado a una estrategia de resucitación precoz pero más simplificada donde el control de la hipoperfusión tisular es el pilar principal del manejo. Objetivos de tratamiento como la colocación de un catéter venoso central para conseguir mantener la PVC entre 8-12mmHg, o ScvO₂ ≥ 70% no han demostrado ser estrategias que beneficien a la supervivencia.

En concreto, se trata de varios macroestudios clínicos que analizan varias estrategias de tratamientos protocolizados aparte de las recomendaciones del EGDT y que se desarrollaran en la discusión de los resultados. Los tres estudios rechazan que el protocolo de Rivers (EGDT) consiga mejores resultados en la disminución de la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con sepsis grave y shock séptico. Aunque todos ellos matizan en su discusión que los protocolos estándar de tratamiento estaban bajo la influencia de la estrategia de Rivers. Todos ellos coinciden además en la prácticamente nula necesidad de la monitorización continua de la SvcO₂ (que requiere colocación de CVC, que ha de realizar personal entrenado, con el consiguiente retraso en la ejecución del manejo que debería ser precoz) y de la consecución de una concentración adecuada de hemoglobina a través de las transfusiones de concentrados de hematíes. No se consideran tan importantes y necesarios como para protocolizarlos porque influyen poco en la supervivencia y concluyen que es mejor adaptar ambas medidas a cada situación concreta^{193,194}.

1.9.2.b. Edusepsis.

En 2008 Ferrer et al. realizaron un estudio multicéntrico con los siguientes objetivos¹⁹⁵:

- Evaluar el impacto de un programa educacional a nivel nacional en el tratamiento de la sepsis grave / shock séptico.
- Determinar el cumplimiento de las guías de la SSC.
- Evaluar el impacto de la aplicación de las guías en la mortalidad.

El estudio se realizó en 59 UCIs españolas donde se realizaron programas de formación a todo el personal de Cuidados Intensivos. Se aplicaron los “bundles” de tratamiento recomendados por la SSC, que ese año se dividían en un primer paquete de medidas de resucitación en las primeras 6 horas y un segundo “bundle” de manejo terapéutico dentro de las primeras 24 horas. Se concluyó que el programa educativo mejoraba el cumplimiento de las guías de tratamiento. Mejoró el pronóstico de los pacientes con sepsis grave / shock séptico aumentando la supervivencia. El tiempo de administración del antibiótico fue más corto, lo que se asoció a un mejor pronóstico. Aunque la adherencia a las guías de la SSC fue menor que en otros estudios como el de Nguyen et al.¹⁹⁶.

1.9.3. Estrategias de creación de sistemas en formato código. Algoritmos de detección precoz y tratamiento de la sepsis grave.

Para favorecer la utilización de los recursos diagnósticos de forma precoz en el paciente con sepsis grave se han elaborado diversas estrategias destinadas a la implementación de los criterios de SIRS y los protocolos de actuación de forma secuencial y también guiada por objetivos.

El uso de formatos tipo “código” destinadas a facilitar el reconocimiento precoz y el inicio de medidas de resucitación precoces y secuenciales han funcionado con patologías tipo el infarto agudo de miocardio, la parada cardiorrespiratoria o el ictus. Estos formatos son *tiempo dependientes* y garantizan la asistencia urgente priorizando el factor tiempo, especialmente en servicios donde se requiere agilización diagnóstica, como en los Servicios de Urgencias.

Una estrategia en formato código en el caso de la sepsis grave se presenta como una serie de medidas estratégicas en cadena y permite estandarizar los puntos clave en el diagnóstico a través de un lenguaje universal y sencillo, como el sistema ABC. Como requisitos a cumplir ha de ser fácilmente evaluable, mejorar y secuenciar la detección precoz y facilitar la ubicación rápida del paciente en UCI en caso de cumplir criterios para ingreso en esa unidad. Por tanto, en el caso específico del “código sepsis grave” unificaría todos estos conceptos, de forma secuencial, para elaborar una estrategia de detección precoz. La mejor forma de adaptar

este formato en la sepsis sería realizando un protocolo similar al de patologías que también requieren precocidad en la detección e instauración del tratamiento, como en el caso del dolor torácico o el ictus.

A continuación se propone una comparativa entre una valoración sistematizada dirigida a un soporte vital inmediato vs una estrategia en formato código para detección precoz de la sepsis grave (fig. 16-17):

MET
MEDICAL
EMERGENCY
TEAM

Call 7777 and state
"MET CALL WARD ____"

if you are worried about any patient
OR
if you notice any acute changes in

AIRWAY

- Obstructed airway
- Noisy breathing or stridor
- Problem with a tracheostomy tube

BREATHING

- Any difficulty breathing
- Breathing <8 breaths a minute
- Breathing >25 breaths a minute
- Oxygen saturation ≤90%, despite high-flow oxygen

IF PATIENT IS NOT BREATHING, CALL A CODE BLUE

CIRCULATION

- Pulse <40 beats a minute
- Pulse >120 beats a minute
- Low blood pressure (systolic <90 mm Hg)
- Urine output <50 ml over 4 hours

IF PATIENT HAS NO PULSE, CALL A CODE BLUE

CONSCIOUS STATE

- Sudden change in conscious state
- Patient cannot be roused

A	• ANAMNESI	Sd Febril (present o referit)
+		
B	• BREATHING	FR > 24x' Sat art O2 < 90%
C	• CIRCULATION	FC > 110x' TAS < 90 TAM < 65
D	• DISABILITY	Afectació nivell consciència Meningisme
O		
EL	• LACTATE ELEVATION	Lactat > 2

FIGURAS 16 Y 17.

Para facilitar el abordaje terapéutico de una forma precoz, secuencial y guiada por objetivos muy claros de actuación, la resucitación hemodinámica en la sepsis grave puede establecerse en base a un sistema de algoritmo de tratamiento básico y estructurado en bundles de tratamiento. Podemos utilizar como modelo el de actuación en caso de parada cardiorrespiratoria, que refleja que el tiempo desde el inicio de la parada es vital, lo mismo que para la sepsis grave. Para tener las máximas garantías de supervivencia este algoritmo requiere de un conjunto de acciones y recursos bien estructurados llamados: cadena de supervivencia. Se trata de una valoración por actuaciones ordenadas, secuenciales, inexcusables y de obligado cumplimiento en todas las etapas, estableciendo un orden de prioridades. La mejoría en la supervivencia en caso de la aplicación de estos algoritmos está contrastada en diferentes estudios¹⁹⁷.

En las figuras y se aprecian dos ejemplos claros, la primera es la cadena de la supervivencia en caso de la parada cardiorrespiratoria y la segunda es un ejemplo de cadena de supervivencia en un paciente con sepsis grave.



FIGURA 18. Cadena de la supervivencia en la parada cardiorrespiratoria. Imagen obtenida de CatSalud.cat.

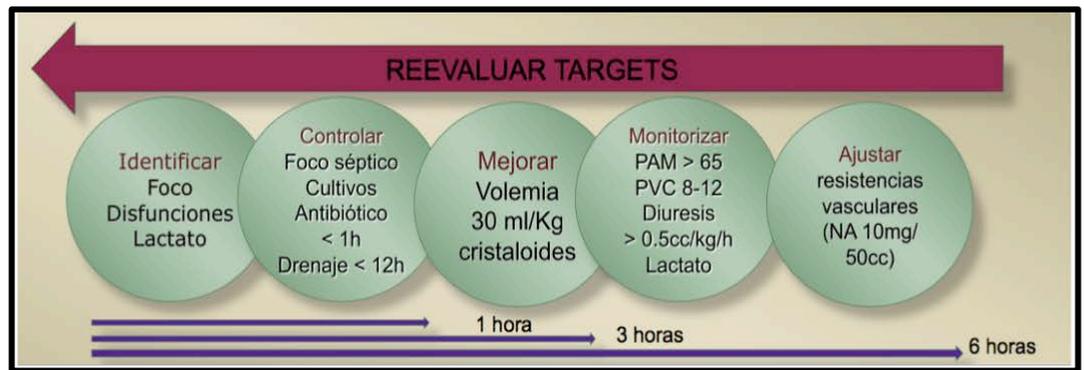


Figura 19. Bundles de tratamiento de la Surviving Sepsis Campaign reflejados como “Cadena de la Supervivencia de la Sepsis Grave”.

Para valorar la eficacia de estas estrategias diagnósticas y de tratamiento precoz disponemos de indicadores de calidad, los cuales nos aportan la certeza de que el proceso se realiza correctamente, a fin de evitar las repercusiones en la supervivencia de los pacientes de no ser así. Serían los siguientes en el caso de la sepsis grave:

1. Pacientes con sepsis grave en los que se obtienen hemocultivos pareados previamente a iniciar la antibioterapia.
2. Tiempo desde la sospecha diagnóstica a la administración del antibiótico. Debería ser menor de una hora.
3. Pacientes con sepsis grave y lactato mayor de 2mmol/L en los que consigue una PVC \geq 8 mmHg en las primeras 6 horas.
4. Número de pacientes a los que se les aplican los “bundles” de tratamiento antes de 6 horas.
5. Tasa de mortalidad del proceso.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

La sepsis se define como un *síndrome infeccioso que cursa con disfunción orgánica aguda o hipoperfusión tisular secundaria*. Se trata de una de las patologías más prevalentes en la población hospitalaria y puede suponer aproximadamente un 1% de las consultas a los Servicios de Urgencias. Su incidencia aumenta anualmente y conlleva una importante morbimortalidad asociada siendo en este momento la principal causa de muerte intrahospitalaria en los países desarrollados.

La evolución de la Sepsis Grave, en nuestro caso de Adquisición Extrahospitalaria (SGAE), viene condicionada por factores no modificables (foco, microorganismo causal, características del paciente) y por factores modificables (como por ejemplo detección del caso de forma precoz, instauración rápida del tratamiento adecuado, inicio precoz de las medidas quirúrgicas necesarias), con una clara relación tiempo-dependiente, principalmente en la adecuación en el control del foco infeccioso de forma precoz y en la eficacia de la resucitación hemodinámica.

Sin embargo, la heterogeneidad en las formas de presentación de la sepsis puede ser una dificultad para su detección, dificultando la adecuación del tratamiento inicial.

Un retraso en la detección condicionaría un retraso en las medidas de resucitación o control del foco, circunstancias que se correlacionan estrechamente con un aumento de la morbimortalidad por lo que uno de los elementos claves del proceso sería el análisis de las formas de presentación y su impacto en el manejo inicial de los pacientes que acuden con una sospecha de foco infeccioso a un Servicio de Urgencias.

Para analizar como impacta la forma de presentación en el manejo de la sepsis grave entendemos que deberíamos:

1. Estandarizar el proceso asistencial del paciente con sepsis grave de adquisición extrahospitalaria mediante el diseño e implementación de un circuito asistencial tiempo-dependiente, esto es, en formato código.

2. Describir y analizar las formas de presentación de la SGAE en el Servicio de Urgencias de nuestro centro hospitalario.
3. Analizar cómo afecta la forma de presentación a la implementación del Código Sepsis. En concreto, realizaremos un análisis específico entre el tiempo de detección y el manejo posterior de los pacientes que presentan normotensión a su llegada a Urgencias respecto a los que llegan hipotensos y la repercusión de este hecho en su supervivencia.

3. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO:

El manejo de los pacientes con sepsis grave está influenciado por la forma de presentación.

4. OBJETIVOS:

4.1. Objetivo principal de nuestro estudio.

Evaluar las diferencias en el tratamiento, la evolución y el pronóstico de los pacientes con sepsis grave de adquisición extrahospitalaria en función de la forma de presentación en el Triage de Urgencias.

4.2. Objetivos específicos:

- 1.Describir la forma de presentación en el Servicio de Urgencias de la sepsis grave de adquisición extrahospitalaria (SGAE). Evaluando el impacto de la implementación de una estrategia en formato código en el manejo de estos pacientes.
- 2.Evaluar qué indicadores de proceso influyen en la supervivencia de los pacientes con SGAE.
- 3.Evaluar el papel del qSOFA y el Shock Índice como elementos facilitadores de la detección precoz y analizar el papel del lactato como indicador de respuesta.
- 4.Evaluar el manejo de los pacientes con SGAE en función de la presencia o no de hipotensión en el momento de su admisión en el Servicio de Urgencias.

5. MATERIAL Y MÉTODOS:

5.1 Población y ámbito de estudio:

Nuestro estudio se desarrolla en el Servicio de Urgencias del Hospital de Mataró (Barcelona), que cubre una población de 250.000 habitantes. Se trata de un hospital docente de pregrado y postgrado, que dispone de 320 camas de hospitalización para pacientes agudos y de una UCI médico-quirúrgica con 14 camas. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Asistencial y Ensayos Clínicos. No se requirió consentimiento informado dada la naturaleza observacional del estudio.

5.2 Diseño de los estudios:

Para valorar el efecto de la implementación de una estrategia en formato código para el manejo de la SGAE se diseñó un estudio de cohortes, con un periodo observacional pre intervención, durante los meses de marzo a septiembre de 2008, un periodo de difusión y formación entre octubre de 2008 y febrero de 2009 y un periodo post intervención de marzo a septiembre del 2009 y el mismo periodo de 2010.

5.2.1. Criterios de inclusión. Población a estudio.

Definimos como caso de SGAE a los pacientes mayores de 18 años atendidos en el Servicio de Urgencias de nuestro Hospital por una infección aguda adquirida en el ámbito extrahospitalario y que presentaron durante su estancia en Urgencias disfunción de órgano agudo o unos valores de lactato superiores al valor de referencia de nuestro laboratorio (> 2mmol/L).

Se utilizó como criterio de disfunción aguda de órgano:

- A) Una presión arterial sistólica (PAS) menor a 90 mmHg o una presión arterial media (PAM) inferior a 65 mmHg.
- B) Saturación arterial de oxígeno basal < 90% o un cociente $P_aO_2 / F_i O_2 < 300$.

- C) Creatinina > 175 mmol/L (2 mg/dl) o diuresis <0,5 ml/Kg/h durante más de 2h.
- D) Bilirrubina > 34 mmol/L (2 mg/dl).
- E) Plaquetas < 100 x 10³/ul o presencia de coagulopatía (INR > 1,5 o aPPT> 60seg).
- F) Valor de lactato > 2 mmol/L (18 mg/dl) (*).

5.2.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes en situación paliativa o no tributarios de las medidas de soporte vital incluidas en el proceso inicial de resucitación (uso de drogas vasoactivas o de ventilación mecánica).
- Pacientes en los que la resucitación inicial se había iniciado en otro centro o en el propio domicilio.
- Pacientes con el diagnóstico realizado posteriormente en la planta de hospitalización.
- Pacientes diagnosticados previamente en otro centro o trasladados desde otro centro.
- Pacientes dados de alta desde el propio Servicio de Urgencias a domicilio.
- Pacientes que solicitaron el alta voluntaria durante el proceso asistencial.
- Pacientes con criterios de infección nosocomial o asociada a cuidados sanitarios.

5.2.3. Principales variables a estudio:

- Fecha y hora de admisión en Urgencias.
- Datos demográficos: edad, sexo, procedencia (comunidad, residencia social o sociosanitario) y grado de comorbilidad valorado por el índice de Charlson modificado por edad.
- Características de la infección: origen (foco) de la infección, necesidad de intervención/drenaje quirúrgico o no, si el paciente había estado tomando antibiótico previamente y antibiótico administrado.

- Datos clínicos relativos a la forma de presentación del paciente en Urgencias: frecuencia cardíaca (latidos por minuto), presión arterial (mmHg), frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto), saturación arterial de oxígeno, BMT (mmol/L) y estado mental.
- Datos analíticos: hemoglobina (mg/dl), cifra de leucocitos totales, plaquetas, pH, bilirrubina total (UI/l), PCR (mg/dl) y creatinina (mg/dl).
- Datos de evolución y resultado: si hubo traslado a UCI o ingreso en planta, hora y fecha, en caso de foco neumónico escala FINE a su llegada a Urgencias.
- Grado de disfunción multiorgánica según la escala SOFA, calculado a las 6 horas de la llegada del paciente a Urgencias.
- Valor del qSOFA, índice obtenido de las nuevas recomendaciones de Sepsis 3 y que se calcula en función de la presencia de taquipnea superior a 22 rpm, presión arterial sistólica inferior a 100 mmHg, y/o alteración del nivel de conciencia.
- Valor del Shock Index (FC/PAS). Este score se define como la relación entre la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistémica (FC/PAS) y se considera un buen identificador temprano de riesgo o mala evolución en los pacientes con sepsis grave¹⁹⁹. Su rango normal en adultos oscila entre 0,5-0,7. Además se relaciona de forma inversamente proporcional con el índice cardiaco, presión arterial media y fallo del ventrículo izquierdo²⁰⁰.

5.2.4. Indicadores de proceso:

Se midieron los tiempos transcurridos desde la valoración del paciente por parte de la enfermera de triaje hasta la realización de las acciones terapéuticas específicas. En concreto:

* Toma de hemocultivos (tiempo puerta - hemocultivos), tiempo desde la llegada del paciente a la zona de triaje en Urgencias y la realización de dos hemocultivos seriados.

* Administración de antibióticos (tiempo puerta - administración antibiótico), tiempo desde la valoración en el triaje y la hora del inicio de administración del antibiótico endovenoso.

* Administración de sueroterapia (tiempo puerta - volemia), se asume desde la llegada del paciente al triaje de Urgencias y la administración completa de 2000cc de sueroterapia, en concreto de suero fisiológico.

* Administración de noradrenalina (tiempo puerta - NA), tiempo desde la llegada del paciente a Urgencias, primera valoración en triaje, y la administración de la noradrenalina, en concreto, la hora exacta del inicio de la bomba.

5.2.5. Indicadores de resultado:

- * Aclarado de lactato a las 6 horas (mmol/L).
- * Necesidad o no de ingreso en UCI.
- * Mortalidad intrahospitalaria.

5.2.6. Metodología:

Las determinaciones bioquímicas se efectuaron por espectrofotometría de masas mediante el autoanalizador (Cobas integra 400©) en el Laboratorio de Urgencias del Hospital de Mataró.

Para el diagnóstico etiológico se practicaron un mínimo de 2 hemocultivos a todos los pacientes, y un urocultivo y/o cultivo de otros líquidos biológicos según la sospecha clínica del foco infeccioso. Si el diagnóstico era de neumonía, se exigía confirmación radiológica y se practicaba además una determinación de antigenurias de neumococo y legionella.

Los hemocultivos se obtuvieron de dos extracciones separadas temporalmente 30 minutos, o bien simultáneas de los 2 brazos. Las muestras se procesaron mediante el sistema Bact-Alert©. La identificación

microbiológica se realizó mediante pruebas bioquímicas por métodos habituales, y el antibiograma por disco-placa y microdilución.

5.2.7. Diseño del “Código Sepsis Interhospitalario” (Estrategia CSI) en las comarcas del Maresme.

En el año 2007 nos planteamos cuáles serían las consecuencias de implementar unas directrices o protocolo de manejo guiado por objetivos obtenido a partir de las Guías Internacionales de Manejo de la Sepsis Grave en formato código en los Servicios de Urgencias de nuestro hospital (Hospital General de Mataró) y de otros dos hospitales comarcales que no disponen de UCI, en la comarca del Maresme, poniendo como punto de referencia nuestro hospital.

Para valorar cómo afecta la forma de presentación clínica a la resucitación inicial de los pacientes con SGAE realizamos un estudio observacional prospectivo durante tres años consecutivos en periodos de seis meses (de marzo a septiembre) durante los años 2008, 2009 y 2010. El objetivo principal consistía en aplicar los “bundles” de tratamiento de la SSC en la misma puerta de triaje de Urgencias de los tres hospitales y realizar una valoración prospectiva respecto a la detección de los casos en función de la forma de presentación, manejo terapéutico, análisis de la supervivencia y de la aparición de complicaciones en estos pacientes.

Para ello definimos un grupo de trabajo con la colaboración de diferentes Servicios de nuestro Centro (UCI, Medicina Interna y Urgencias) junto con los Servicios de Urgencias del Hospital de Calella y el Hospital de Blanes. Se realizó una estrategia de implementación de las directrices de las guías de la SSC a todos los implicados en el manejo de los pacientes con sospecha de foco infeccioso y disfunción orgánica (enfermeras, supervisoras, auxiliares, residentes...) en los tres hospitales. Aunque en nuestro centro, el Hospital de Mataró, ampliamos el estudio para valorar un mayor número de objetivos tal y como se ha comentado previamente.

Para facilitar esta estrategia utilizamos el modelo de Provonost, que consiste en implementar la acción trasladando la evidencia a la práctica

clínica. Dicha estrategia se focaliza en sistemas, no en personas, se realiza una concienciación de “trabajo interdisciplinar”, intentando crear una cultura de colaboración.

La siguiente figura resume el modelo de Provonost²⁰¹ en nuestro protocolo de aplicación:

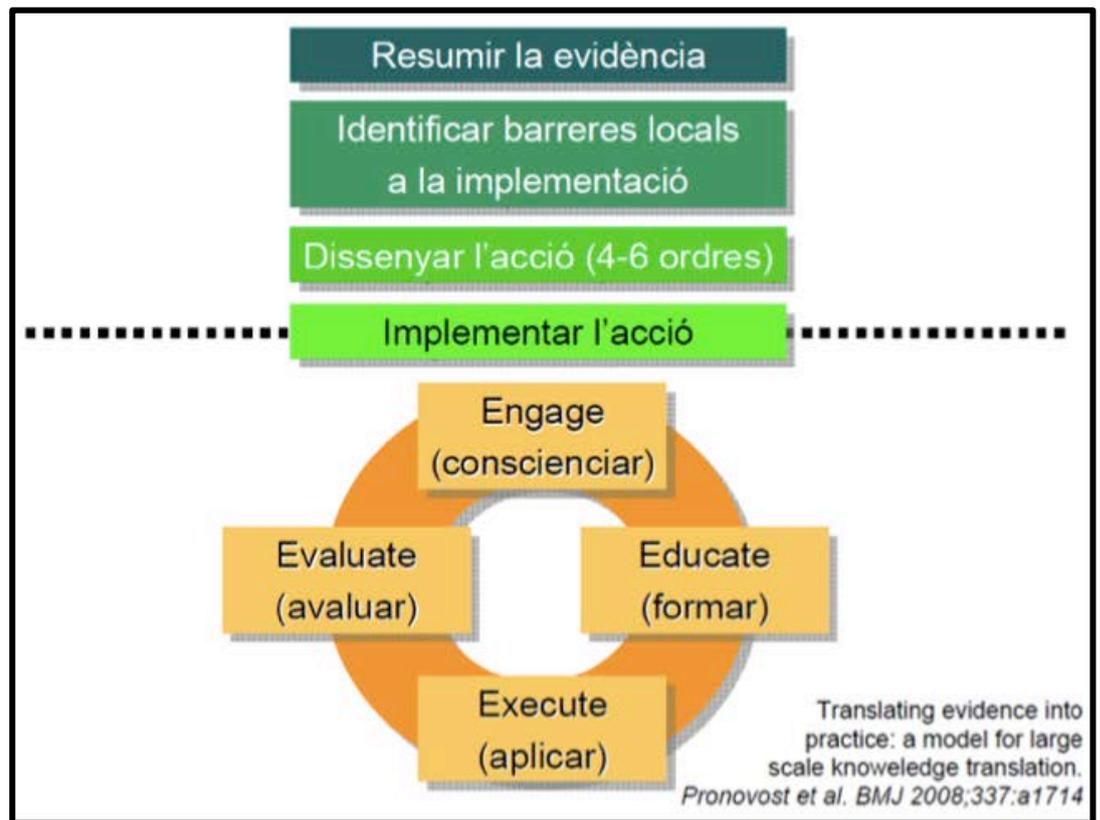


Figura 20. Modelo de Provonost.

Hasta el año 2008 no se disponía de un protocolo institucional específico para el manejo de la sepsis grave en nuestro Servicio de Urgencias. En Enero de 2009 se instauró el protocolo de actuación basado en las recomendaciones vigentes de la Surviving Sepsis Campaign.

Para facilitar la implementación de las recomendaciones se difundió un paquete de 5 acciones estandarizadas (“bundles” de tratamiento de la SSC en forma de la “Cadena de la supervivencia de la Sepsis Grave”):

1. Identificación, a través de anamnesis, evaluación clínica y analítica, del fracaso de órganos y de las cifras de lactato sérico.

2. Cultivo y control del foco, mediante hemocultivos y antibioterapia empírica ajustada al foco en las primeras 3 horas, y drenaje quirúrgico en las primeras 12h.
3. Mejora del transporte de oxígeno, mediante la administración de oxigenoterapia y reposición de la volemia.
4. Monitorización hemodinámica y metabólica, con el objetivo de mantener una saturación arterial O₂ > 92% (Sat O₂), una presión arterial media (PAM) de 65 mmHg, una diuresis espontánea de 0.5ml/Kg/h y reducir la cifra de lactato en al menos un 10%.
5. Tratamiento de la vasoplegia con noradrenalina en pacientes que persisten hipotensos tras la reposición de volemia.

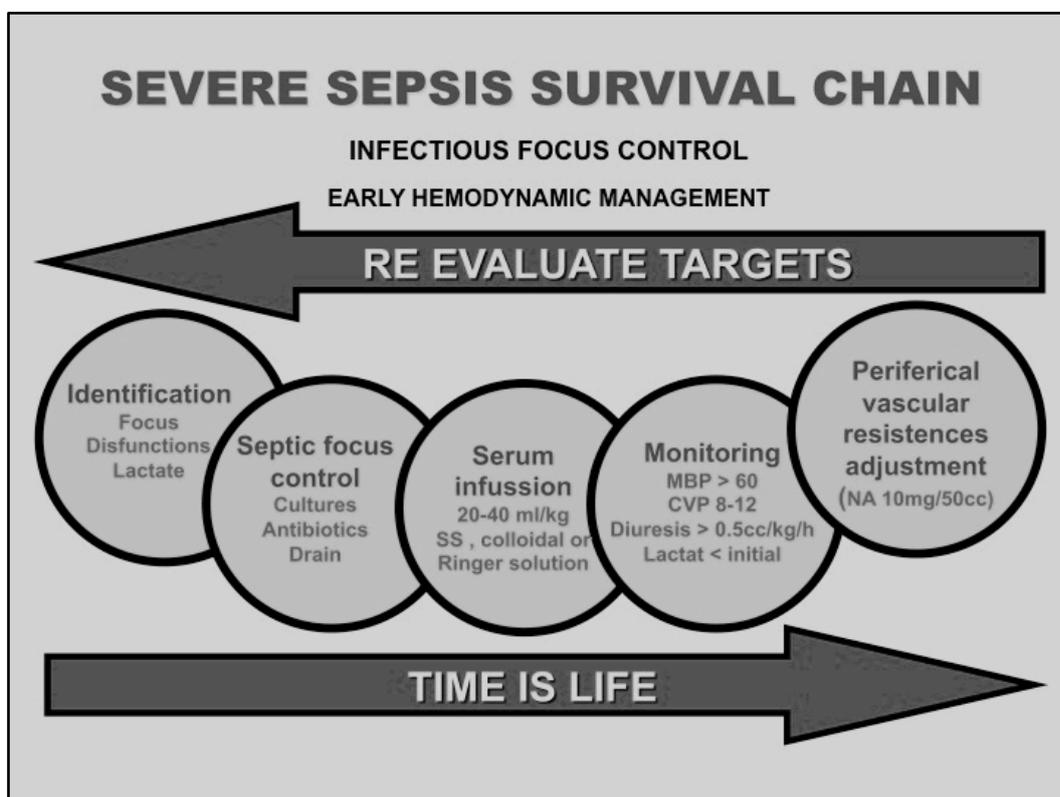


Figura 21. Bundles de tratamiento de la Surviving Sepsis Campaign reflejados como "Cadena de la Supervivencia de la Sepsis Grave". Se imprimieron minipósters con esta imagen que se colgaron en todos los controles de Urgencias y box de triaje.

Los objetivos de abordaje terapéutico principales se resumieron en :

- Realización de HC y administración del AB antes de 1 hora tras el diagnóstico o la simple sospecha del caso.

- Monitorización continua.
- Ajuste de las resistencias vasculares periféricas.
- Reposición de la volemia en menos de 3 horas.

Este proyecto se denominó Código Sepsis Interhospitalario (Estrategia CSI). Es un ejemplo de instauración de un formato código para la Sepsis Grave y nos ha permitido evaluar a largo plazo sus repercusiones en el manejo, evolución y supervivencia de estos pacientes así como para evaluar la forma de presentación de la sepsis grave en nuestro entorno.

5.3. Recogida de los datos.

Se diseñó un tríptico resumen con los puntos clave en el diagnóstico y manejo de la sepsis grave, debiéndose rellenar uno para cada paciente que llegara al triaje de Urgencias presentando una sospecha clara de foco infeccioso con disfunción orgánica. Además nos sirvió de hoja de registro de datos.

<p>DURANT LES PRIMERES 6 HORES</p> <p>1. IDENTIFICACIÓ PRESA DE MOSTRES I ADMINISTRACIÓ TRACTAMENT EMPÍRIC</p> <p>HISTÒRIA COMPATIBLE AMB INFECCIÓ Monitorització constant / Bioquímica / Lactat. Obtenir mostres focus origen + hemocultius. Administrar antibiòtics segons protocol (abans de les 3 primeres hores d'admissió a URGÈNCIES / 1ª hora si admissió a UCI / immediata si sospita meningitis)</p> <p>2. VOLÈMIA I OXIGEN</p> <p>HIPOPERFUSIÓ INDUÏDA PER SÈPSIA (TAS < 95, TAM < 65 o LACTAT > 2 mmol/L) ADMINISTRAR O₂ o V MEC (per Sat art O₂ > 93%) INICIAR RESUCITACIÓ AMB FLUIDS (administrar un mínim inicial de 20-40ml/Kg pes de fisiològic o col·loides) en descarregues de 500cc monitoritzant la resposta NOMÉS DAVANT DE HIPOTENSIÓ EXTREMA TRACTAMENT AMB DVA (NA-DOPA)</p> <p>3. MONITORIZACIÓ VOLÈMIA</p> <p>HIPOPERFUSIÓ SOSTINGUDA MALGRAT ABORDATGE INICIAL (TAS < 95, TAM < 65 o LACTAT > 2 mmol/L) INSERTAR VIA CENTRAL Ascolir amb fluids PVC-8mm Hg/12 cm H₂O (Si ventilació mecànica PVC > 15 cm H₂O)</p> <p>4. MALA RESPOSTA A VOLÈMIA</p> <p>INICIAR DROGUES PRESSORES (1ª elecció: NA 10mg/50 SG a 200h prog.) (2ª elecció: DOPA 200mg/50 SG) ASOLIR SAT O₂ VENOSA CENTRAL > 85%</p> <p>5. MALA RESPOSTA A DROGUES</p> <p>CAL DESCARTAR Anèmia/Acidosis < 7.20/Complicació mecànica</p> <p>6. MANCA DE RESPOSTA DURANT HORA 6-24</p> <p>TRASLLAT A UCI</p> <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Consulteu UCI</p>	<p>DATA INICI DE LA SD SÈPTICA ____/____/____</p> <p>PROCEDÈNCIA: COMUNITAT / SOCIOSANITARI</p> <p>ADMISSIÓ ____/____/____ HORA ____/____/____</p> <p>INCLUSIÓ CODI SÈPTIC ____/____/____ HORA ____/____/____</p> <p>1. CULTIUS HORA ____/____/____</p> <p>ANTIBIÒTICS PREVIS SI / No AL LÈRGIA SI / No</p> <p>1. ADM ANTIBIÒTIC HORA ____/____/____</p> <p>1. MANEIG QUIRÚRGIC HORA ____/____/____</p> <p>2. VOLÈMIA (2 LITRES) HORA ____/____/____</p> <p>3. MONITORIZACIÓ PVC HORA ____/____/____</p> <p>4. DROGUES PRESSORES HORA ____/____/____</p> <p>LACTAT INGRES ____ LACTAT 6 HORES ____</p> <p>DESTINACIÓ ____ HORA ____/____/____</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Tractament empíric</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Marqueu tractament</td> <td>Al·lèrgia, tractament antibiòtic previ, o procedent de centre soci-sanitari.</td> </tr> <tr> <td>Meningitis (+ dexametasona)</td> <td>CEFOTAXIMA (3g/4h) + VANCO (1g/12h) + AMPICILINA (2g/4h)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>MEROPENEM (2g/8h) + VANCO (1g/12h)</td> </tr> <tr> <td>Pneumònia</td> <td>CEFTRIAXONA (2g/24h) + AZITROMICINA (500mg/24h)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>IMPENEM (1g/8h) + LINEZOLID (600mg/12h)</td> </tr> <tr> <td>Abdominal</td> <td>PIPERAZILINA/AZOBACTAM (4,5g/8h)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>IMPENEM (1g/8h)</td> </tr> <tr> <td>ITU</td> <td>IMPENEM (1g/8h)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>IMPENEM (1g/8h)</td> </tr> <tr> <td>Pell / parts toves</td> <td>PIPERAZILINA/AZOBACTAM (4,5g/8h)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>IMPENEM (1g/8h) + VANCO (1g/12h)</td> </tr> <tr> <td>IOD</td> <td>IMPENEM (1g/8h)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>IMPENEM (1g/8h) + VANCO (1g/12h)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tractament antibiòtic empíric per sèpsia greu comunitària segons focus d'origen en absència de factors de risc específics. A revisar en 72h per desescalament. (ITU: Infecció Tracte Urinari; IOD: Infecció d'origen desconegut)</p>		Tractament empíric	Marqueu tractament	Al·lèrgia, tractament antibiòtic previ, o procedent de centre soci-sanitari.	Meningitis (+ dexametasona)	CEFOTAXIMA (3g/4h) + VANCO (1g/12h) + AMPICILINA (2g/4h)		MEROPENEM (2g/8h) + VANCO (1g/12h)	Pneumònia	CEFTRIAXONA (2g/24h) + AZITROMICINA (500mg/24h)		IMPENEM (1g/8h) + LINEZOLID (600mg/12h)	Abdominal	PIPERAZILINA/AZOBACTAM (4,5g/8h)		IMPENEM (1g/8h)	ITU	IMPENEM (1g/8h)		IMPENEM (1g/8h)	Pell / parts toves	PIPERAZILINA/AZOBACTAM (4,5g/8h)		IMPENEM (1g/8h) + VANCO (1g/12h)	IOD	IMPENEM (1g/8h)		IMPENEM (1g/8h) + VANCO (1g/12h)	<p>PROTOCOL MANEIG PACIENTS SÈPTICS AMB DISFUNCIÓ D'ÒRGAN</p> <p>Codi sèptic ETIQUETA</p> <p>INICIALS N° HISTÒRIA</p> <p>Marqueu signes / símptomes presents</p> <p>1. Existeixen 2 o més signes suggestius d'infecció?</p> <p><input type="checkbox"/> Febre (>38,3°C) o hipotèrmia (<36°C) <input type="checkbox"/> Taquicàrdia (>90 bpm) <input type="checkbox"/> Taquipnea (>20 rpm) <input type="checkbox"/> Alteració del nivell de consciència <input type="checkbox"/> Leucocitosi (>12000 Lc) o leucopènia (<4000 Lc) <input type="checkbox"/> Hiperglicèmia (>120 mg/dl) sense DM</p> <p>2. Suggereix la història del pacient una nova infecció?</p> <p><input type="checkbox"/> Via respiratòria / empiema <input type="checkbox"/> Tracte urinari <input type="checkbox"/> Infecció abdominal aguda <input type="checkbox"/> Sistema nerviós central <input type="checkbox"/> Pell / Parts toves <input type="checkbox"/> Os / Articulacions <input type="checkbox"/> Infecció ferida quirúrgica <input type="checkbox"/> Infecció relacionada amb catèters <input type="checkbox"/> Infecció relacionada amb dispositius <input type="checkbox"/> Endocarditis <input type="checkbox"/> Altres _____</p> <p>3. Existeix disfunció aguda aguditzada de cap òrgan que no sigui l'afectat per la infecció?</p> <p><input type="checkbox"/> TAS < 90 mmHg o 40 mmHg menor a la basal o TAM < 65 mmHg <input type="checkbox"/> Infiltrats bilaterals pulmonars amb Sat „ O₂ basal < 90% o amb quocient P_aO₂ / F_iO₂ < 300 <input type="checkbox"/> Creatinina > 175 mmol/L (2 mg/dl) o diuresi < 0,5 ml/Kg/h per > 2h <input type="checkbox"/> Bilirubina > 34 mmol/L (2mg/dl) <input type="checkbox"/> Plaquetes < 100.000 <input type="checkbox"/> Coagulopatia (INR > 1,5 o aPPT > 60seg) <input type="checkbox"/> Lactat > 2 mmol/L (18 mg/dl)</p> <p>SI NO SI NO</p> <p>SI EXISTEIX SOSPIA D'INFECCIÓ (1 + 2) I DISFUNCIÓ D'UN ALTRE ÒRGAN (3) EL PACIENT HA D'ENTRAR EN EL PROTOCOL DE MANEIG DE LA SÈPSIA GREU.</p> <p> Corporació de Salut del Maresme i la Selva  HOSPITAL DE MATARÓ</p>
	Tractament empíric																													
Marqueu tractament	Al·lèrgia, tractament antibiòtic previ, o procedent de centre soci-sanitari.																													
Meningitis (+ dexametasona)	CEFOTAXIMA (3g/4h) + VANCO (1g/12h) + AMPICILINA (2g/4h)																													
	MEROPENEM (2g/8h) + VANCO (1g/12h)																													
Pneumònia	CEFTRIAXONA (2g/24h) + AZITROMICINA (500mg/24h)																													
	IMPENEM (1g/8h) + LINEZOLID (600mg/12h)																													
Abdominal	PIPERAZILINA/AZOBACTAM (4,5g/8h)																													
	IMPENEM (1g/8h)																													
ITU	IMPENEM (1g/8h)																													
	IMPENEM (1g/8h)																													
Pell / parts toves	PIPERAZILINA/AZOBACTAM (4,5g/8h)																													
	IMPENEM (1g/8h) + VANCO (1g/12h)																													
IOD	IMPENEM (1g/8h)																													
	IMPENEM (1g/8h) + VANCO (1g/12h)																													

Figura 22. Tríptico del Código Sepsis de la comarca del Maresme.

En la primera parte del tríptico se constataba la infección con la presencia de disfunción orgánica asociada. Esto se constataba rellenando tres

apartados con preguntas, el primer apartado confirmaba la presencia de dos o más criterios de SIRS; el segundo apartado sugería la posibilidad de la existencia de una nueva infección aguda y el tercer apartado medía la posibilidad de afectación de otros órganos. En caso de positividad de los tres apartados se debía activar automáticamente el Código Sepsis y poner en marcha las directrices de la “Cadena de Supervivencia de la Sepsis Grave” que se resumían en la segunda parte.

Respecto a la forma de presentación de los pacientes con sepsis grave al llegar a Urgencias para definir las categorías utilizamos los valores según las definiciones del año 2001 (Sepsis-2)²⁴ : entendemos por fiebre $T^a > a 38^{\circ}\text{C}$, hipotermia como $T^a > a 36^{\circ}\text{C}$, taquicardia: $\text{FC} > 90\text{lpm}$, taquipnea: $\text{FR} > 20\text{rpm}$, leucocitosis: cifra de leucocitos > 12.000 , leucopenia: cifra de leucocitos < 4.000 , hiperglicemia $\text{BMT} > 120\text{mg/dl}$ en ausencia de diabetes mellitus y FRA como cifras de creatinina $> 1,5\text{mg/dl}$ y/o oligoanuria.

La tercera parte del tríptico es la hoja de registro de los indicadores de proceso a la que añadimos un esquema básico de tratamiento empírico antibiótico en función del foco infeccioso activo para facilitar al facultativo las decisiones terapéuticas y optimizar además la política de antibioterapia de nuestro centro.

Una vez recogidos los datos de todos los pacientes se analizaron de dos formas distintas:

- Recogida de datos en una matriz “Access” para analizar la parte correspondiente al estudio multicéntrico de la implementación de la “Estrategia CSI” en la comarca del Maresme.
- Recogida de los datos específicos del Hospital de Mataró usando el mismo tríptico pero ampliado por nuestra parte en una hoja de cálculo Excel. Allí añadimos las variables que nos faltaban para cumplir nuestra hipótesis de estudio y todos nuestros objetivos específicos (todos los indicadores de proceso comentados previamente). Los datos registrados de los pacientes del año 2008, previos a la implantación del Código Sepsis Grave, se realizaron a través de los censos hospitalarios de pacientes con los siguientes códigos de diagnóstico al alta: bacteriemia,

septicemia, SIRS, infección complicada, sepsis, sepsis grave, sepsis severa y shock séptico.

5.4. Análisis estadístico:

Realizamos un estudio descriptivo de las variables cualitativas usando la distribución de frecuencias y de las cuantitativas con la media y la desviación estándar. Analizamos las variables continuas con el test de la T de Student y las variables categóricas con el test de la Chi-cuadrado y F de Fisher. El cálculo de la odds ratio (IC 95%) se realizó por regresión logística univariada. Consideramos las diferencias estadísticamente significativas con $p < 0,05$. El análisis estadístico multivariado se realizó siguiendo el método stepwise.

Se elaboraron tablas de contingencia para comparar el análisis estadístico. En todos los contrastes de hipótesis que realizamos consideramos las diferencias estadísticamente significativas con una $p < 0.05$. También realizamos un análisis estadístico multivariado en el que se analizaron todas las variables que previamente en el bivariado habían mostrado una $p < 0.1$ ajustando las variables de tiempo como categóricas: tiempo puerta – administración del antibiótico < 3 horas, tiempo puerta – volemia < 3 horas y tiempo puerta – administración de NA $< 3h$.

A la hora de completar el análisis para cumplir los objetivos marcados establecimos una relación con los valores de lactato, presencia de hipotensión o normotensión a la llegada a Urgencias y la mortalidad.

El procesamiento de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS de Windows, versión 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL. USA).

5.5. Financiación del estudio:

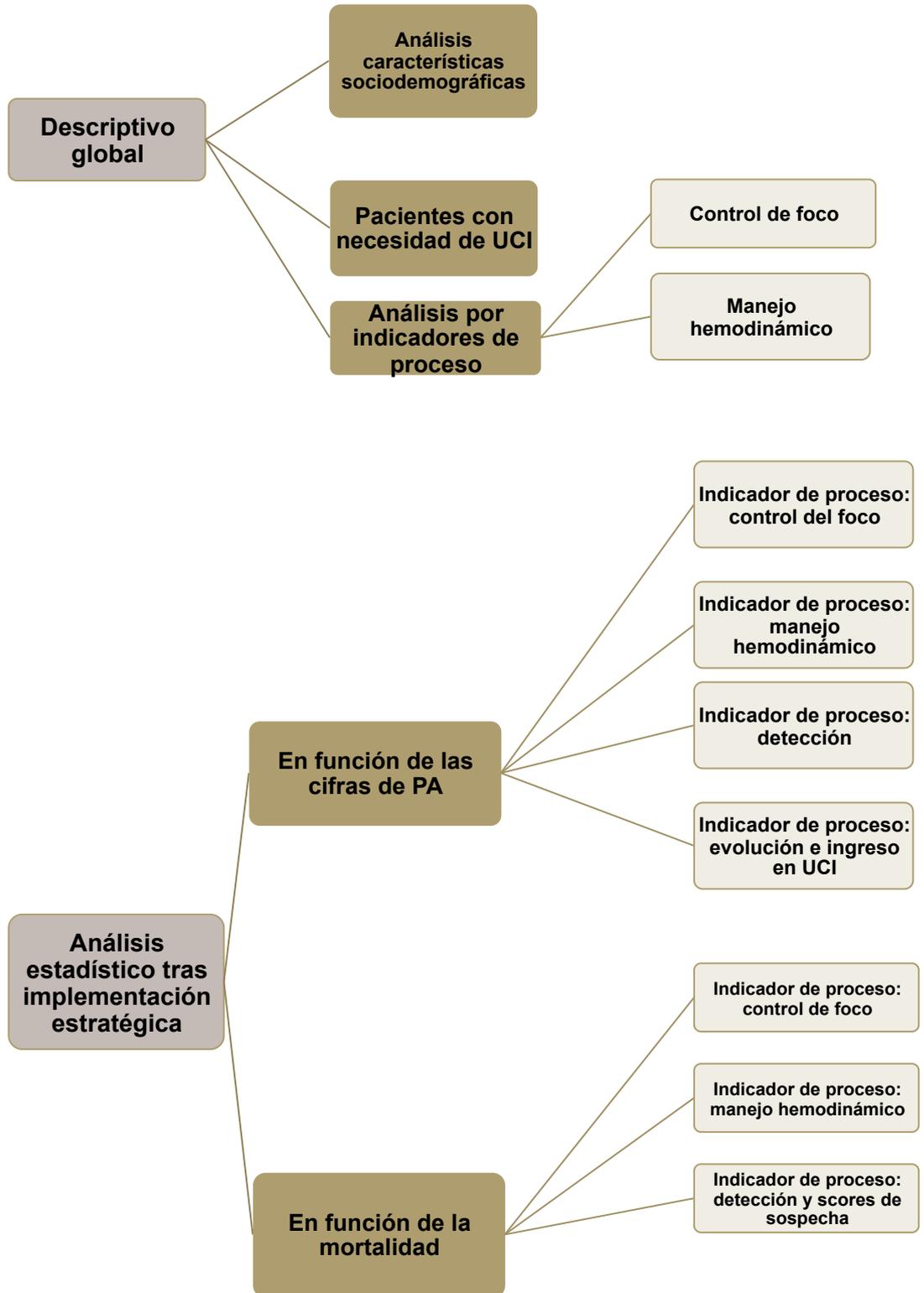
Este proyecto ha sido financiado por la Beca de Recerca Hospitalaria de la Filial de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears.

5.6. Conflicto de intereses:

No existió conflicto de interés por parte de ningún miembro implicado en el estudio.

6. RESULTADOS:

A lo largo de este capítulo se exponen los resultados del análisis estadístico de la base de datos siguiendo la siguiente estructura:



6.1. Descriptivo global.

6.1.1. Selección de los casos:

Entre los periodos de marzo a septiembre de los años 2008-2009 y 2010 se identificaron para su revisión un total de 3856 pacientes que habían acudido al Servicio de Urgencias del Hospital de Mataró con cualquiera de los siguientes diagnósticos (codificados según CIE 9): Bacteriemia (790.7), infección (sin especificar) (136.9), infección bacteriana (041.9), sepsis (995.91), sepsis severa (995.92), SIRS (995.93), septicemia (038.9), Shock séptico (785.52), síndrome de choque tóxico (040.82), neumonía, infección respiratoria complicada (480-486), infección respiratoria (no especificada) (519.8), sinusitis (473.0-473.2), Infección urinaria (sin especificar) (599.0), Cistitis complicada (595), pielonefritis (590.80), infección renal (sin especificar) (590), prostatitis (601), infección intestinal (sin especificar) (009.0), infección biliar (576.1), meningococcemia (036.2), infección parto-postparto (inespecífica) (670.8), infección intrauterina (no especificada) (615.9), infección ósea (sin especificar) (730.9), celulitis - infección tejido subcutáneo (686.9).

Se identificaron 3856 episodios. Del total de pacientes revisados se excluyeron 3703 por diversas causas que se resumen a continuación:

- 2489 pacientes no cumplían criterios de sepsis grave en el contexto de la infección que presentaban (sin disfunción aguda de órgano y/o lactacidemia) o bien porque no se codificó correctamente el diagnóstico al alta.
- 932 pacientes fueron tributarios de limitación del esfuerzo terapéutico.
- 149 pacientes fueron diagnosticados en otro centro de inicio.

133 pacientes fueron casos de pacientes dados de alta de planta recientemente, por lo que se trataba de infecciones nosocomiales. Un total de 153 episodios (4% de los pacientes atendidos en Urgencias por una infección extrahospitalaria en nuestro periodo de estudio) cumplían criterios estrictos compatibles con sepsis grave a su llegada a Urgencias siendo tributarios de todo el manejo terapéutico de aplicación del protocolo completo del Código Sepsis Grave (Fig. 23).

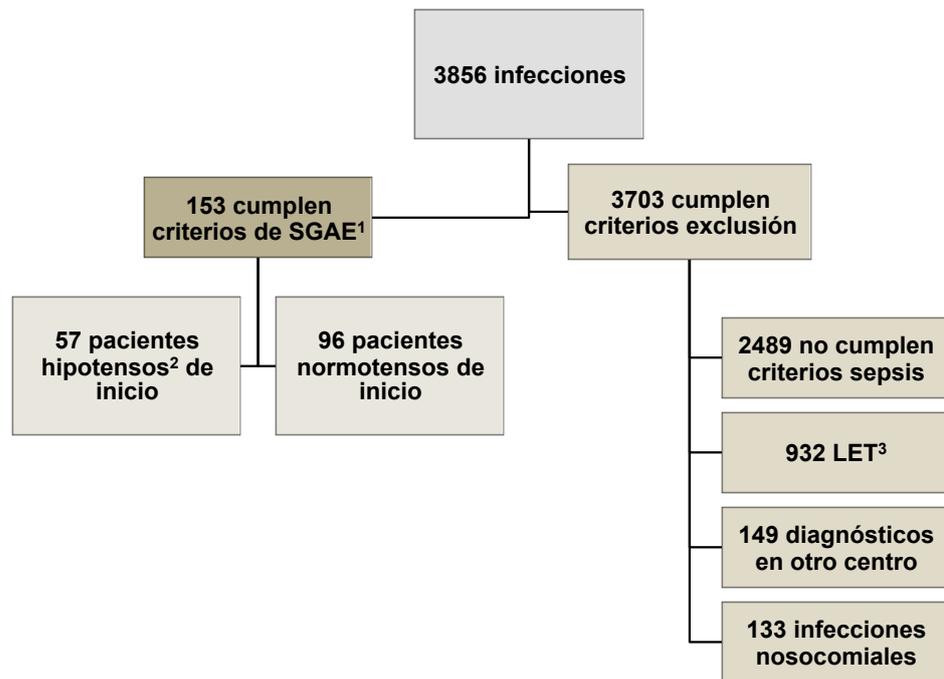


FIGURA 23. ESQUEMA DE FLUJO DE PACIENTES.
¹Sepsis Grave de Adquisición Extrahospitalaria. ²Hipotensión arterial = PAM (presión arterial media) ≤ 65 mmHg. ³Limitación esfuerzo terapéutico.

6.1.2. Análisis variables socio-demográficas:

De los 153 pacientes con sepsis grave de adquisición extrahospitalaria 84 fueron hombres (54,5%), con una edad media de $73,6 \pm 15$ años. La comorbilidad, medida por el Índice de Charlson (ajustado por edad) fue de $6,2 \pm 2,9$.

CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS	TODOS LOS PACIENTES (%) (n=153)
<u>Sexo</u> (Masculino):	54,5 (n=84)
<u>Edad</u> (Media):	73,60 (±15,78)
<u>Índice de Charlson</u> (ajustado por edad)	6,2 (± 2,9)
<u>Procedencia:</u>	
Residencia	25,3% (n=39)
Sociosanitario	5,2% (n=8)
Domicilio	68,8% (n=106)

TABLA 9: Características socio-demográficas generales. Los valores porcentuales se expresan en medias.

6.1.3. Foco infeccioso:

El principal foco infeccioso fue el urinario (29,9%), seguido del pulmonar (26%), abdominal (24%) y foco desconocido (13,6%) (Tabla 10). Fueron tributarios de manejo quirúrgico por foco abdominal 21 pacientes (13,6% del total). El grado de disfunción orgánico valorado por la escala SOFA (medido a las primeras seis horas de la llegada del paciente a Urgencias fue de 4,9 (± 2,74).

FOCO DE INFECCIÓN	TODOS LOS PACIENTES (%) (n=153)	SOFA (±DE)
ABDOMINAL	24% (37)	5,40 ± 2,88
CUTÁNEO	3,2% (5)	4,00 ± 0,63
DESCONOCIDO	13,6 (21)	4,38 ± 2,80
NEUROLÓGICO	0,6% (1)	7
OBSTÉTRICO	1,3% (2)	4
ÓSEO	0,6% (1)	2
RESPIRATORIO	26% (40)	5,25 ± 3,12
URINARIO	29,9% (46)	4,6 ± 2,31
VASCULAR	0,6% (1)	3

TABLA 10 : Focos de infección detectados en nuestro estudio en porcentaje. Entre paréntesis valor de la n.

MICROBIOLOGÍA		n (%)
<u>MICROORGANISMOS</u>		
IDENTIFICADOS		113 (74%)
NO IDENTIFICADOS		40 (26%)
HEMOCULTIVOS POSITIVOS		101 (66%)
HEMOCULTIVOS NEGATIVOS		52 (34%)
<u>OTROS RESULTADOS</u>		
ANTIGENURIA NEUMOCOCO		10
ANTIGENURIA LEGIONELLA		2
UROCULTIVOS		30
CULTIVO LÍQUIDO ABDOMINAL		8
CULTIVOS LCR		1
INVESTIGACIÓN VIRUS RESPIRATORIOS		2
<u>ESTUDIO ETIOLÓGICO</u>		
E.coli		50
S. pneumoniae		9
S. aureus		6
S. faecalis		4
S. viridans		3
S. pyogenes		3
Polimicrobiana		3
P. Aeruginosa		3
N. meningitidis		2
H. Influenzae		2
Otros		28

TABLA 11 : Características generales de la microbiología de nuestra muestra poblacional.

PRIMERAS CONSTANTES URGENCIAS	(MEDIA±DE¹) n=153
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA(mmHg)	106,2±28,8
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA(mmHg)	60,25±17,8
PRESIÓN ARTERIAL MEDIA(mmHg)	75,5±19,8
FRECUENCIA CARDIACA (lpm)	99±26,08
FRECUENCIA RESPIRATORIA (rpm)	25±7,20
Sat O2 B (%)	91±7,16
BMT (GLUCOMETER, mg/dl)	178,14 ± 111,5
TEMPERATURA (°C)	37,06±1,45

TABLA 12 : Valores medios de las primeras constantes tomadas en el cribaje de Urgencias. ¹ Desviación Estándar.

PARÁMETROS ANALÍTICOS URGENCIAS	(MEDIA±DE¹) n=153	% de valores patológicos
HEMOGLOBINA (mg/dl)	12,7± 7,86	
CREATININA (mg/dl)	1,99±1,32	
PCR (mg/L)	16,3 ±14,19	
BILIRRUBINA TOTAL (UI/l)	1,56 ±1,55	
LEUCOCITOS (10 ³ /ul)	17207 ±17533,3	
PLAQUETAS (10 ³ /ul)	211028 ±123366,5	
Ph	7,33 ±0,12	

**TABLA 13: Valores calculados en medias de los parámetros analíticos de la primera muestra sanguínea.
¹Desviación Estándar.**

Las cifras de lactato inicial se midieron en 55 pacientes, presentando un valor medio de 5,2 ± 3,2 mmol/L y las cifras de lactato a las 6 horas presentaron un valor medio de 3,9 ± 3,3 mmol/L. El 61.4% de los pacientes presentaban un qSOFA de 2 o más puntos (Tabla 5). Un 43.8% de los pacientes tenían una frecuencia cardíaca superior a la presión arterial sistólica (Shock Index>1) en el momento de consultar al Servicio de Urgencias.

PARÁMETROS A ESTUDIO	TODOS LOS PACIENTES n=153 (MEDIA±DE) (%)
<u>LACTATO</u>	
Hora 0	5,24 ± 3,27
Hora 6	3,92 ± 3,35
<u>Scores de sospecha</u>	
SOFA	4,9 ± 2,74
SOFA ≥ 2 (n)(%)	147 (96,1%)
qSOFA ≤ 1 ¹ (n)(%)	59 (38,6%)
qSOFA ≥ 2 ² (n)(%)	94 (61,4%)
Shock Index > 1 ³	67 (43,8%)

TABLA 14: ¹valores de lactato (media) a la llegada del paciente a Urgencias (hora 0) y 6 horas después. ±DE (desviación estándar). ¹qSOFA 2 o 3 criterios positivos. ²qSOFA 3 criterios. ³Shock Index = FC/PAS.

6.1.4. Manejo de la Sepsis Grave de Adquisición Extrahospitalaria

Se definieron como indicadores de proceso el tiempo desde la admisión hasta la ejecución de las acciones terapéuticas. El tiempo hasta la realización del primer par de hemocultivos desde el momento que el paciente llega a Urgencias (Sala de Triage) fue de 2,34 ± 3,24 horas. La media de tiempo hasta la administración del antibiótico fue de 4,09 ± 4,13 horas. La reposición de volemia inicial (estimada como carga de 2000 cc de cristaloides) fue de 7,52 ± 4,28 horas.

En el 34,9% de los pacientes se insertó una vía central en su estancia en Urgencias. La media de tiempo en colocar una vía central y medir por primera vez la presión venosa centrales de 6,72 ± 4,18 horas. Los 42 pacientes que requirieron administración de drogas vasoactivas (27,5% del total) recibieron la noradrenalina en 7,59 ± 5,10 horas de media. (tabla 15).

Manejo terapéutico	(Media ± DE ¹)
Tiempo Puerta-ATB ²	4,09 ± 4,13
Tiempo Puerta-HC ³	2,34 ± 3,24
Tiempo Puerta-Volemia	7,52 ± 4,28
Requerimiento PVC ⁴	53 pacientes (34,9%)
Tiempo Puerta-PVC	6,72 ± 4,18
Requerimiento NA ⁵	42 pacientes (27,5%)
Tiempo Puerta-NA	7,59 ± 5,10

TABLA 15: Valores calculados en medias de los tiempos de actuación desde que el paciente es valorado en el Triage de Urgencias hasta que se realiza cada punto del manejo terapéutico. ¹ Desviación Estándar. ² Antibiótico. ³ Hemocultivo. ⁴ Presión venosa central. ⁵ Noradrenalina.

6.1.5. Evolución.

El 60,4% de los pacientes (n=93) fueron ingresados en planta convencional de hospitalización tras conseguirse su estabilización en Urgencias, dos fueron dados de alta directamente desde el Servicio de Urgencias a un sociosanitario (1,3%), un 3,2% (n=5) fueron tributarios de manejo quirúrgico, un paciente (0,6%) falleció en la misma sala de Urgencias, otro paciente fue derivado a un centro sanitario de tercer nivel (0,6%) y un 33,1% (n=51) requirieron ingreso en UCI. (Tabla 16)

EL 39.6% de los pacientes requirió ingreso en UCI. La estancia en UCI fue de 3'9 días con una mortalidad del 25,4%. La estancia hospitalaria fue de 11,67 días (± 16,18) días, con una mortalidad al alta hospitalaria del 41.2%.

Los pacientes que finalmente ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (33% del total, n=51) presentaban los siguientes parámetros hemodinámicos y analíticos en el momento del ingreso (tabla 16):

PARÁMETROS DE INGRESO PACIENTES	
CON SGAE¹ DERIVADOS A UCI²	(MEDIA ± DE³) n=51
CONSTANTES:	
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)	98,57 ± 27,92
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)	56,45 ± 16,33
FRECUENCIA CARDIACA (lpm)	100,35 ± 21,13
FRECUENCIA RESPIRATORIA (rpm)	25,98 ± 6,73
TEMPERATURA (°C)	36,97 ± 3,34
SATURACIÓN OXÍGENO (%)	94% ± 0,07
BMT (GLUCOMETER, mg/dl)	193,65 ± 243,57
PARÁMETROS ANALÍTICOS:	
HEMOGLOBINA (mg/dl)	11,07 ± 2,81
CREATININA (mg/dl)	2,11 ± 1,47
PCR ⁴ (mg/L)	21,74 ± 12,99
BILIRRUBINA TOTAL (UI/l)	2,02 ± 2,25
CIFRA LEUCOCITOS (10 ³ /ul)	13914,5 ± 10375,32
Ph	7,31 ± 0,11
DÍAS DE ESTANCIA UCI	3,59 ± 10,3

TABLA 16: ¹Sepsis grave de adquisición extrahospitalaria. ²Unidad Cuidados Intensivos. ³Desviación Estándar. Valores calculados en medias de los parámetros analíticos de la primera toma de constantes y muestra sanguínea en UCI. ⁴Proteína C Reactiva.

En esta tabla se aprecia la situación hemodinámica y bioquímica de los pacientes con criterios estrictos compatibles con sepsis grave de adquisición extrahospitalaria y manejo inicial en Urgencias que, por empeoramiento del estado general a pesar de las maniobras correctas de resucitación hemodinámica, acabaron ingresando en la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro centro.

Destaca la presencia de cifras bajas de presión arterial, de predominio diastólico, (PAS 98,57 ± 27,92 vs PAD 56,45 ± 16,33), taquipnea 25,98 rpm ± 6,73, ausencia de fiebre (T^a 36,97°C ± 3,34) e hiperglicemia (BMT 193,65 ± mg/dl), aunque este parámetro sólo se midió en 8 pacientes.

Cabe señalar que la saturación de oxígeno no fue medida en condiciones basales, pues todos los paciente llevaban oxigenoterapia a su ingreso en la UCI. A pesar de ello las cifras presentan una media de $94\% \pm 0,07$.

La estancia media en la Unidad de Cuidados Intensivos fue de $3,59 \pm 10,3$ días.

Como indicadores de proceso en el descriptivo global, y en términos generales, en el estudio por años se detecta (tabla 7):

1. Indicadores de proceso “Control de foco”: la media de tiempo de administración del antibiótico desde el momento que el paciente llega a Urgencias (Sala de Triage) fue de $4,09 \pm 4,13$ horas. El tiempo de realización del primer par de hemocultivos se estima en $2,34 \pm 3,24$ horas.
2. Indicadores de proceso “Resucitación hemodinámica”: nuestros resultados indican que se tarda una media de $7,52 \pm 4,28$ horas en asumir 2000cc de volemia. La media de tiempo en colocar una vía central y medir por primera vez la presión venosa central es de $6,72 \pm 4,18$ horas y los pacientes que requirieron administración de drogas vasoactivas (en concreto, 42 pacientes, 27,5% del total) recibieron la noradrenalina en $7,59 \pm 5,10$ horas de media.

Manejo terapéutico	(Media \pm DE ¹)
Tiempo Puerta-ATB ²	4,09 \pm 4,13
Tiempo Puerta-HC ³	2,34 \pm 3,24
Tiempo Puerta-Volemia	7,52 \pm 4,28
Requerimiento PVC ⁴	53 pacientes (34,9%)
Tiempo Puerta-PVC	6,72 \pm 4,18
Requerimiento NA ⁵	42 pacientes (27,5%)
Tiempo Puerta-NA	7,59 \pm 5,10

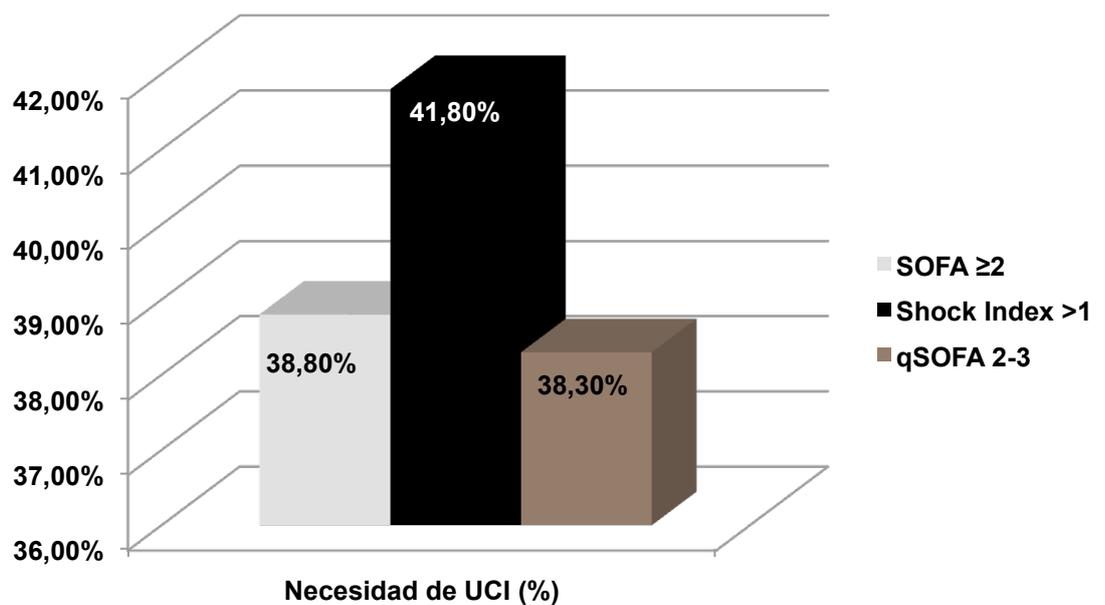
TABLA 17: Valores calculados en medias de los tiempos de actuación desde que el paciente es valorado en el Triage de Urgencias hasta que se realiza cada punto del manejo terapéutico. ¹ Desviación Estándar. ² Antibiótico. ³ Hemocultivo. ⁴ Presión venosa central. ⁵ Noradrenalina.

En nuestra serie la hipotensión como signo inicial, el valor del qSOFA o de Shock Index no se asociaron a una mayor mortalidad ni mayor requerimiento de UCI.

En el caso del resto de los indicadores de resultado, de forma global se detecta:

1. La estancia media hospitalaria fue de 11,67 días (\pm 16,18).
2. La mortalidad hospitalaria global fue del 41,2%.

Shock Index sí se asoció a una mayor necesidad de UCI aunque también de forma no estadísticamente significativa.



GRÁFICA 2. Relación entre scores de sospecha y la necesidad de ingreso en UCI.

6.2. Diferencias en la forma de presentación y el manejo de los pacientes sépticos en función de la supervivencia al alta.

6.2.1 Características demográficas y del foco séptico y mortalidad

La mortalidad al alta hospitalaria fue del 41%. En la tabla 17 se muestran las principales características demográficas y las características diferencias en la forma de presentación de los pacientes en función de la mortalidad.

	PACIENTES VIVOS n=90 (59%) (%) ¹	PACIENTES FALLECIDOS n=63 (41%) (%)	p
<u>SEXO</u>			
(HOMBRES)	56 (62,2%)	28 (44,4%)	0,03
(MUJERES)	34 (37,8%)	35 (55,6%)	
<u>EDAD</u>	70,34 ± 16,11	78,05 ± 14,29	0,002
<u>PROCEDENCIA</u>			
RESIDENCIA	14 (15,6%)	24 (38,7%)	0,005
SOCIOSANITARIO	5 (5,6%)	3 (4,8%)	0,005
DOMICILIO	71 (78,9%)	35 (56,5%)	
<u>FOCO DE INFECCIÓN</u>			
ABDOMINAL	21 (23,3%)	16 (25,4%)	(ns)
CUTÁNEO	3 (3,3%)	2 (3,2%)	
DESCONOCIDO	10 (11,1%)	11 (17,5%)	
NEUROLÓGICO	1 (1,1%)	0	
OBSTÉTRICO	2 (2,2%)	0	
ÓSEO	0	1 (1,6%)	
RESPIRATORIO	26 (28,9%)	14 (22,2%)	
URINARIO	26 (28,9%)	19 (30,2%)	
VASCULAR	1 (1,1%)	0	
<u>MANEJO QUIRÚRGICO</u>	13 (14,4%)	8 (12,7%)	0,81

TABLA 18.¹ Porcentaje de pacientes con SGAE subdivididos en función de la supervivencia y en función de las variables socio-demográficas, foco infeccioso y necesidad de cirugía. Ninguno de los focos de infección ha mostrado significación estadística.

En el análisis bivariado se observa una mayor mortalidad en nuestra serie en el sexo femenino, con una mortalidad del 55,6% respecto al 44% en los hombres (p=0,03). La edad también resulta estadísticamente significativa,

en concreto a mayor edad mayor correlación con la mortalidad, siendo la media de $78,05 \pm 14,29$ años, con una $p=0,002$.

Respecto a la procedencia de los pacientes 106 procedían de su domicilio, de los cuales sobrevivieron un 78,9%. Los que mostraron mayor asociación con la mortalidad ($p=0,005$) fueron los que procedían de una residencia social, 38 pacientes del total, de los que fallecieron un 38,7%. Finalmente, procedían de un centro sociosanitario 8 pacientes, de los cuales el 4,8% fueron exitus (Tabla 18).

Respecto a la etiología del foco infeccioso se observó una ligera tendencia en la mortalidad en los pacientes con sepsis de foco desconocido, aunque sin mostrar significación estadística.

6.2.2. Forma de presentación y mortalidad.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables macrohemodinámicas (FC y TARt). Sin embargo, la mortalidad sí que se correlacionó con la presencia de taquipnea ($FR=26,9 \pm 7,79$, $p=0,04$), hipoxia ($Sat\ O_2\ B = 89,8 \pm 7,63$, $p=0,02$) y la afectación del estado de conciencia ($p=0,06$), en el momento de la primera valoración de los pacientes en Urgencias, (Tabla 19).

PRIMERAS CONSTANTES	PACIENTES VIVOS n=90 (59%) (media ± ED ¹)	PACIENTES FALLECIDOS n=63 (41%) (media ± ED)	p
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)	104,9 ± 30,4	108,1 ± 26,74	0,24
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)	59,1 ± 16,8	62,3 ± 19,3	0,29
PRESIÓN ARTERIAL MEDIA (mmHg)	74 ± 20,18	77,5 ± 19,43	0,32
FRECUENCIA CARDIACA (lpm ²)	100 ± 24,03	98 ± 28,83	0,61
FRECUENCIA RESPIRATORIA (rpm ³)	24,5 ± 6,50	26,9 ± 7,79	0,04
SAT O ₂ B ⁴ (%)	92,5 ± 6,67	89,8 ± 7,63	0,02
BMT ⁵ (mg/dl)	158,9 ± 191,7	191,7 ± 134,4	0,39
TEMPERATURA (°C)	37,1 ± 1,5	37 ± 1,36	0,76
AFECCIÓN ESTADO DE CONCIENCIA	27 (30%)	28 (45,2%)	0,06
SOFA (MEDIA)	4,83 2,74	4,98 2,73	ns

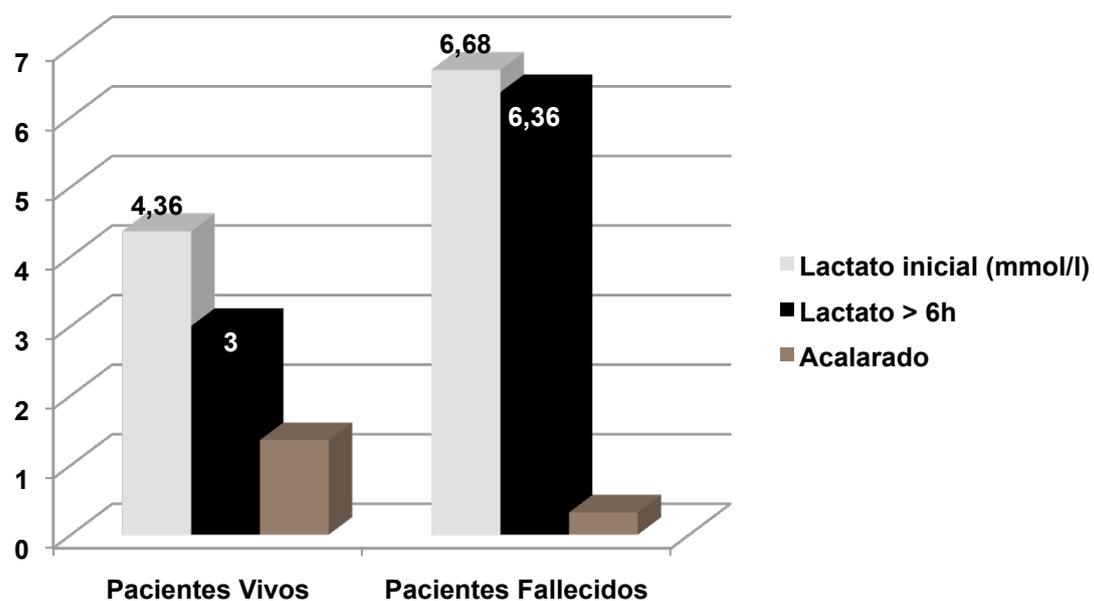
TABLA 19.¹Porcentaje de pacientes con SGAE subdivididos en función de la supervivencia y en función de la primera toma de constantes.¹Desviación estándar. ² latidos por minuto. ³ respiraciones por minuto. ⁴Saturación basal de oxígeno. ⁵Glucosa basal.

Análíticamente, solo las cifras de pH y las de creatinina se correlacionaron con mortalidad. El resto de parámetros bioquímicos estudiados no mostraron significación estadística. (Tabla 20).

PARÁMETROS ANALÍTICOS	PACIENTES VIVOS n=90 (59%) (media ± ED ¹)	PACIENTES FALLECIDOS n=63 (41%) (media ± ED)	p
HEMOGLOBINA (mg/dl)	13,4 ±10,02	11,7 ±2,42	0,64
CREATININA (mg/dl)	1,83 ±1,29	2,23 ±1,36	0,03
PCR ² (mg/L)	16,6 ±13,56	15,3 ±15,06	0,65
BILIRRUBINA TOTAL (UI/l)	1,54 ±1,63	1,63 ±1,42	0,90
LEUCOCITOS (103/ul)	17864,8 ±21468,6	16039 ±9276,2	0,69
PLAQUETAS (103/ul)	203640 ±129912,5	219830,6 ±114324,4	0,18
pH	7,33 ±0,12	7,35 ±0,92	0,03

TABLA 20. Principales parámetros bioquímicos expresados en medias y comparados en función de la supervivencia. ¹Desviación estándar. ²Proteína C Reactiva.

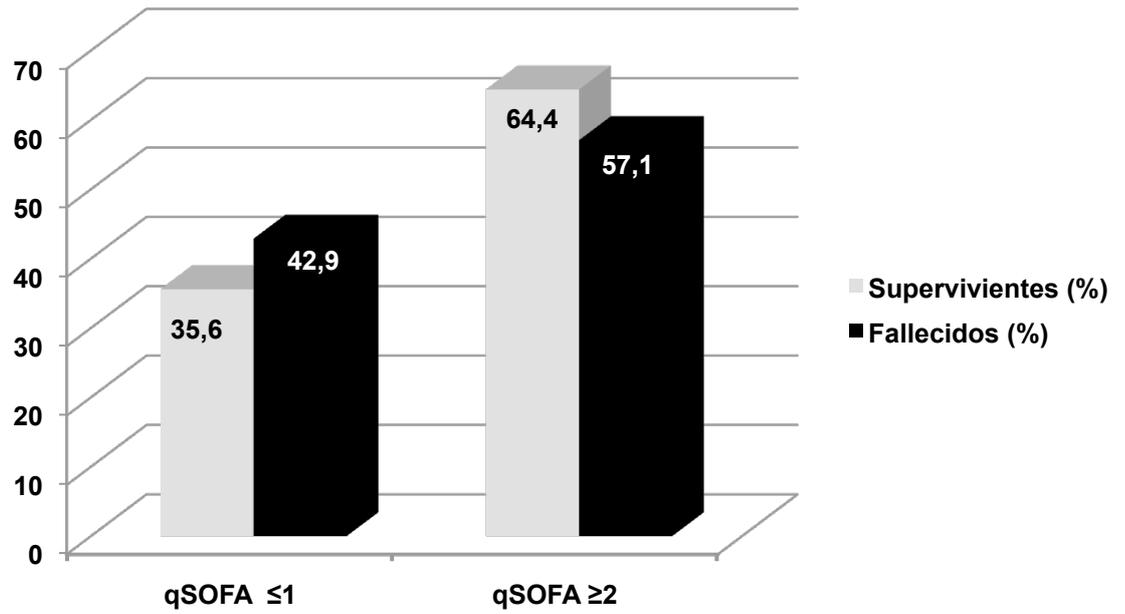
Los valores altos de lactato en la primera determinación a la llegada de los pacientes a Urgencias también se asoció a una mayor mortalidad (Tabla 16) con cifras medias de inicio de 4,36 mmol/L \pm 2,1 respecto a los fallecidos, que presentaban a su llegada a Urgencias cifras de lactato de 6,68 \pm 4,2 mmol/L ($p \leq 0,02$). La cifra total de lactato a las 6 h así como un menor aclaramiento de lactato también identifico a los pacientes con mayor mortalidad (gráfica 6).



GRÁFICA 3. Evolución de las cifras de lactato en función de supervivencia

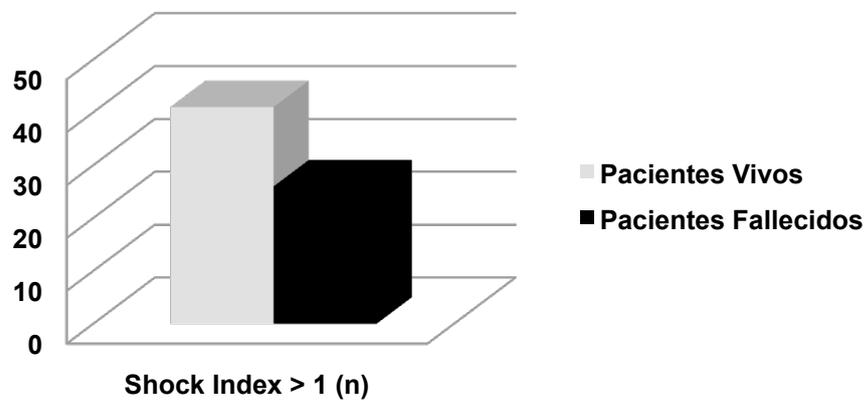
6.2.3 Escalas de sospecha y mortalidad hospitalaria.

La escala de sospecha de sepsis qSOFA no discriminó una mayor mortalidad de forma estadísticamente significativa, ni a un mayor requerimiento de UCI en los pacientes con diagnóstico de sepsis grave de adquisición extracomunitaria en Urgencias (Gráfica 7).



GRÁFICA 4. Comparativa entre el valor del qSOFA en función a la supervivencia.

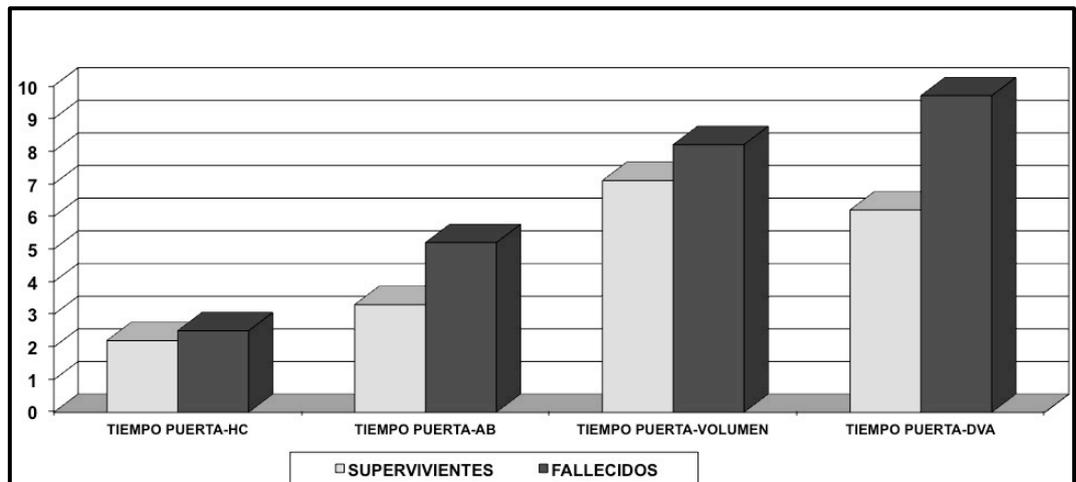
El cociente entre frecuencia cardíaca y tensión arterial sistólica (Shock Index) se comportó como un elemento protector de mortalidad.



GRÁFICA 5. Relación entre valor de Shock Index (FC/PAS) respecto a la supervivencia, considerando cocientes superiores a 1.

6.2.4 Indicadores de proceso y mortalidad.

El manejo de los pacientes durante su estancia en Urgencias influyó en la necesidad posterior de ingreso en UCI y en la mortalidad. Ésta se correlacionó de forma estadísticamente significativa con el retraso en la instauración de las medidas terapéuticas. En los pacientes supervivientes se observan unos menores tiempo puerta – hemocultivos, tiempo puerta - antibiótico, tiempo puerta - volemia y tiempo puerta - inicio de noradrenalina (Gráfica 9 y Tabla 21).



GRÁFICA 6. Comparativa global ascendente de tiempos de manejo en pacientes con SGAE (en horas) respecto a la supervivencia.

TIEMPO PUERTA-PROCEDIMIENTO (HORAS)	PACIENTES VIVOS n=90 (59%) (media ± ED ¹)	PACIENTES FALLECIDOS n=63 (41%) (media ± ED ¹)	p
Tiempo Puerta-Antibiótico	3,38 ± 3,08	5,21 ± 5,20	0,05
Tiempo Puerta-Hemocultivos	2,21 ± 3,22	2,59 ± 3,29	0,58
Tiempo Puerta-Volemia	7,14 ± 4,18	8,21 ± 4,42	0,25
<u>Requerimiento PVC²</u>	33 (36,7%) [*]	20 (31,7%) [*]	ns ⁴
Tiempo Puerta-PVC	5,74 ± 3,22	8,34 ± 5,08	0,06
<u>Requerimiento NA³</u>	25 (27,8%)	16 (25,4%)	ns
Tiempo Puerta-NA	6,23 ± 3,65	9,72 ± 6,34	0,07

TABLA 21. Media de los tiempos en el manejo de la SGAE en Urgencias en relación a la supervivencia.
¹Desviación estándar. ²Presión venosa central. ³Noradrenalina. ⁴Resultado no significativo estadísticamente. Valores expresados en n (%).

6.3. Manejo y evolución de los pacientes sépticos en función de la presencia de hipotensión a su llegada a Urgencias.

6.3.1 Características diferenciales entre la sepsis hipotensiva versus no hipotensiva.

El 37,2% de los casos (n=57) presentaban hipotensión a su llegada a Urgencias. En la tabla 8 se aprecian las características socio-demográficas de estos pacientes, discriminados en función de las cifras de presión arterial.

	HIPOTENSOS n=57 (%) (ED¹)	NORMOTENSOS n=96 (%) (ED)	P
<u>SEXO</u>			
(HOMBRES)	30 (52,6%)	54 (55,7%)	0,70
(MUJERES)	27 (47,4%)	43 (44,3%)	
<u>EDAD</u>	72,86 ± 16,38	74,03 ± 15,49	0,72
<u>PROCEDENCIA</u>			
RESIDENCIA	16 (28,6%)	23 (23,7%)	(ns) [*]
SOCIOSANITARIO	4 (7,1%)	4 (4,1%)	
DOMICILIO	36 (64,3%)	70 (72,2%)	
<u>FOCO DE INFECCIÓN</u>			
ABDOMINAL	11 (19,3%)	26 (26,8%)	(ns) [*]
CUTÁNEO	1 (1,8%)	4 (4,1%)	
DESCONOCIDO	8 (14%)	13 (13,4%)	
NEUROLÓGICO	0	1 (1%)	
OBSTÉTRICO	1 (1,8%)	1 (1%)	
ÓSEO	0	1 (1%)	
RESPIRATORIO	14 (24,6%)	26 (26,8%)	
URINARIO	22 (38,6%)	24 (24,7%)	
VASCULAR	0	1 (1%)	
<u>MANEJO QUIRÚRGICO</u>	6 (10,5%)	15 (15,5%)	0,47
<u>SOFA (MEDIA)</u>	6,02 ± 3 ¹	4,23 ± 2,34 ¹	

TABLA 22 :Valores calculados en medias y sus correspondientes porcentajes de las variables socio-demográficas de los pacientes respecto a la presión arterial.¹ Desviación Estándar. ^{*} Ninguno de los anteriores muestra significación estadística.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas de edad ni sexo entre los pacientes que se presentan hipotensos y los que no. Respecto al foco

de infección el urinario parecía tener una cierta dominancia en los pacientes hipotensos (n=22, 38,6%) mientras que en los pacientes que llegaron a Urgencias con cifras de PA normales el foco respiratorio y el abdominal fueron los más prevalentes (26,8%, n=26), aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

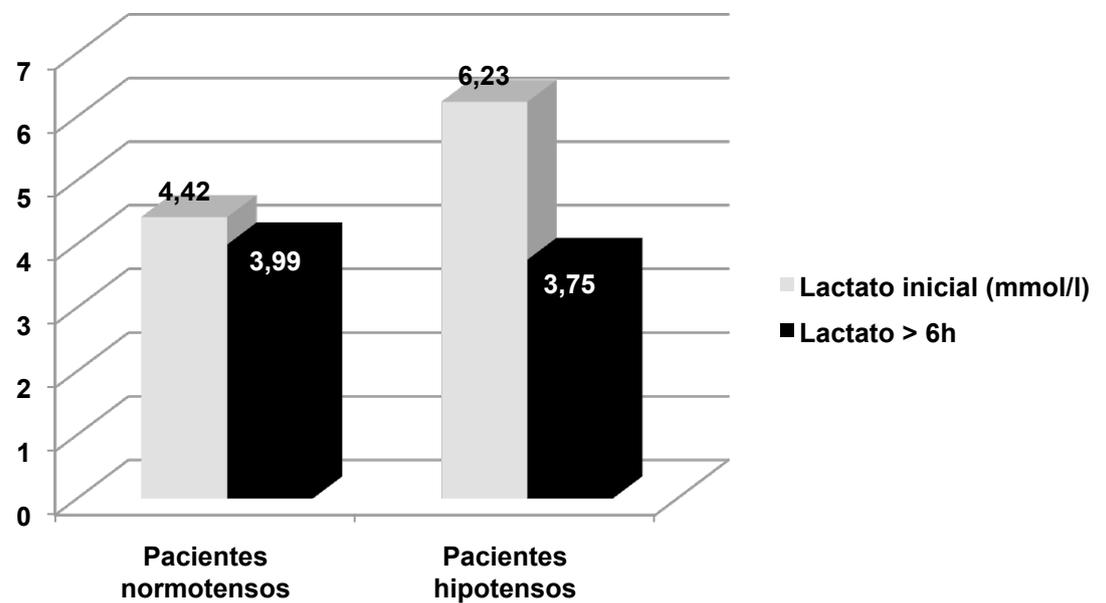
6.3.2. Análisis de resultados en función de las cifras de presión arterial a la llegada a Urgencias. Indicador de proceso: detección.

No se observaron diferencias entre el resto de variables clínicas entre los pacientes hipotensos y normotensos. Sin embargo si se observaban ligeras diferencias analíticas, principalmente mayores niveles de glucosa, creatinina, menor pH y mayor PCR. Solo la hiperglicemia y la cifra de creatinina mostraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 23).

	HIPOTENSOS n=57 (MEDIA±ED ¹)(n) ⁴		NORMOTENSOS n=96 (MEDIA±ED)(n)		P (≤0,05)
<u>PRIMERAS CONSTANTES:</u>					
SO ₂ ³ BASAL (%)	90,96 ± 7,21	(54)	91,59 ± 7,16	(96)	0,57
FRECUENCIA CARDIACA (lpm)	96,17 ± 26,80	(57)	101,52 ± 25,58	(97)	0,22
FRECUENCIA RESPIRATORIA (rpm)	25,28 ± 7,75	(53)	25,74 ± 6,92	(90)	0,72
TEMPERATURA (°C)	36,88 ± 1,35	(56)	37,16 ± 1,5	(96)	0,25
<u>PRINCIPALES PARÁMETROS</u>					
<u>BIOQUÍMICOS:</u>					
HEMOGLOBINA (mg/dl)	11,8 ± 2,1(53)		13,16 ± 9,7 (93)		0,38
CREATININA (mg/dl)	2,4 ± 1,58(54)		1,75 ± 1,08 (93)		0,002
LEUCOCITOS (10 ³ /ul)	18731,85 ± 25130,63(54)		16321,77 ± 11039,37 (93)		0,91
Ph	7,32 ± 0,12(45)		7,34 ± 0,12 (64)		0,20
GLUCOSA (mg/dl)	145,75 ± 116,86(53)		159,25 ± 85,01 (89)		0,05
PCR ² (mg/L)	17,64 ± 15,91	(38)	15,56 ± 13,15 (65)		0,49
BILIRRUBINA TOTAL (UI/l)	1,53 ± 1,25	(27)	1,58 ± 1,69 (51)		0,87
PLAQUETAS (10 ³ /ul)	214894,74 ± 124729,66	(57)	208658,06 ± 123141,97 (93)		0,76

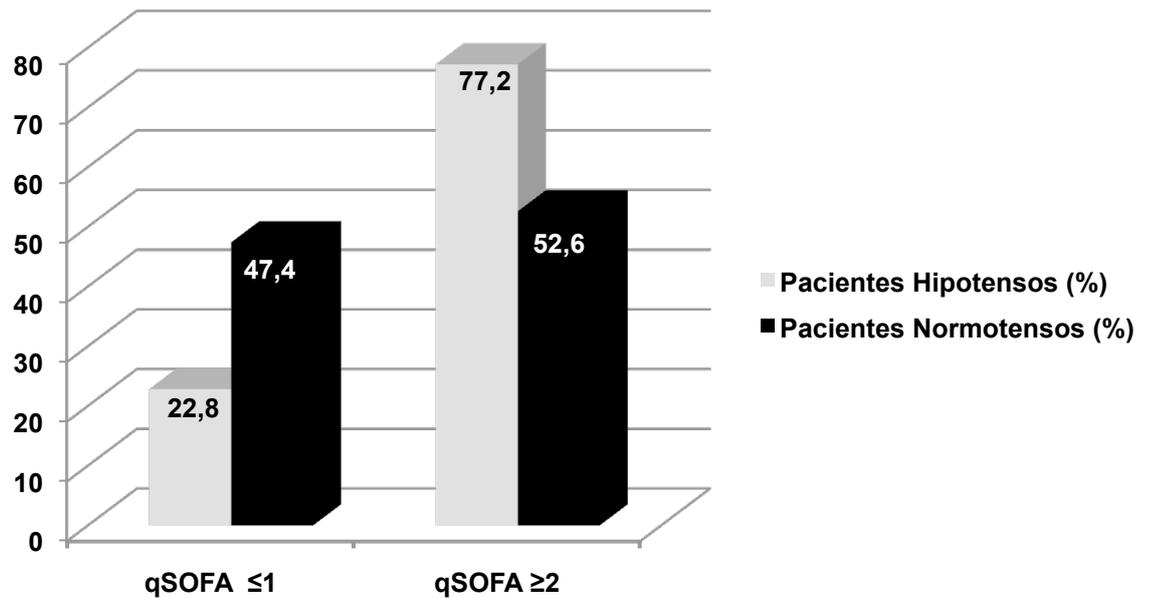
TABLA 23: Valores calculados en medias ± desviación estándar de la primera toma de constantes y la primera analítica respecto a las cifras de presión arterial. ¹Desviación Estándar. ²Proteína C Reactiva. ³Saturación de oxígeno. ⁴Entre paréntesis el número de pacientes (n) a los que se les realiza cada determinación respecto a cada grupo.

Respecto al Los pacientes que presentaron cifras de presión arterial más bajas de inicio ($PAM \leq 65\text{mmHg}$) tuvieron unas cifras de lactato inicial más alto, $6,23 \text{ mmol/L} \pm 4,03$ respecto a $4,42 \pm 2,22 \text{ mmol/L}$ en pacientes normotensos, $p=0,03$. (Gráfica 2). Evolutivamente, no hubo diferencias significativas entre los niveles de lactato registrados a las 6 horas de determinado el primero entre el grupo inicialmente hipotenso ($3,75 \text{ mmol/L} \pm 3,15$) respecto al inicialmente normotenso ($3,99 \pm 3,5$).



GRÁFICA 7. Comparativa entre forma de presentación (hipotensión vs no hipotensión de inicio) y las cifras de lactato, a la llegada a Urgencias y a las 6 horas.

Al ser la hipotensión uno de los criterios diagnósticos, un mayor porcentaje de pacientes hipotensos mostró puntuaciones de qSOFA más elevadas (≥ 2 puntos) ($p=0,003$) (Gráfica 11).



GRÁFICA 8. Comparativa en valor del qSOFA respecto a la presencia o no de hipotensión arterial.

6.3.3. Tiempo de respuesta en función de la presencia o no de hipotensión a la llegada a urgencias.

Se observan mejores tiempos en la realización de los hemocultivos desde el momento en que el paciente es valorado en el Triage de Urgencias en los pacientes hipotensos, con un tiempo puerta - hemocultivos de 1,82 horas \pm 2,59 respecto a los pacientes normotensos que mostraron tiempos de 2,68 horas \pm 3,57, $p < 0,05$. (Tabla 24)

Lo mismo ocurre con el tiempo puerta – administración del antibiótico, que fue de 3,62 horas \pm 3,93 en pacientes hipotensos respecto a los pacientes que presentaban cifras de presión arterial normal a su llegada a Urgencias que fue de 4,40 \pm 4,25 horas, $p < 0,05$. (Tabla 24)

Se observa mejor tiempo puerta -administración devolemia en los pacientes hipotensos, que fue de 6,19 horas \pm 3,19 vs los pacientes normotensos, que mostraron tiempos de 8,49 horas \pm 4,36, $p \leq 0,05$. (Tabla 24)

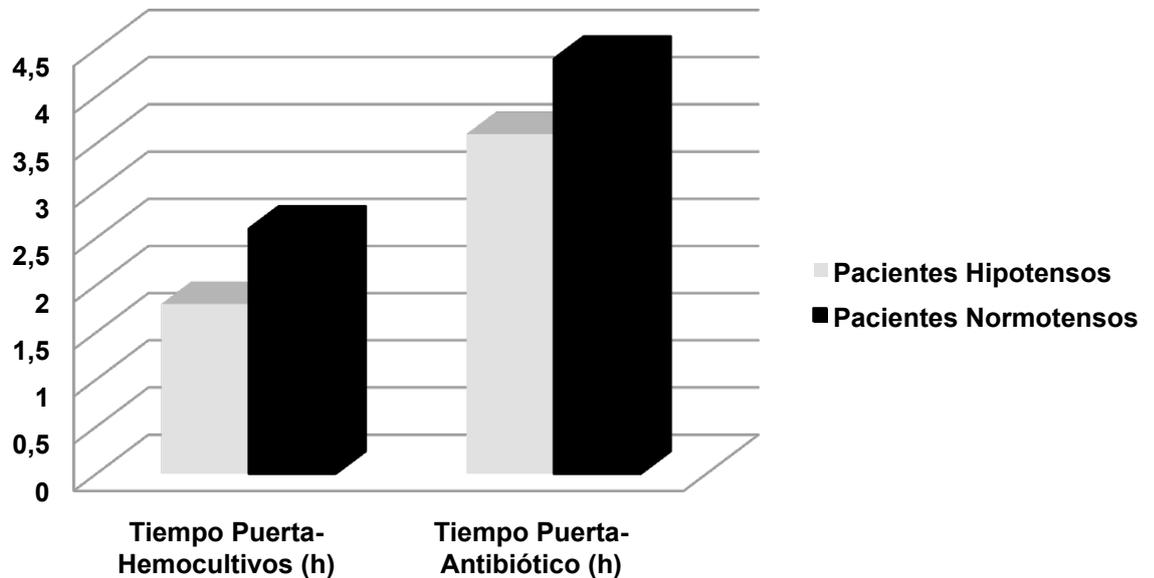
El tiempo puerta-administración de drogas vasoactivas fue menor para los pacientes hipotensos, con una media (\pm la desviación estándar) de 4,89 horas \pm

4,46, frente a los pacientes normotensos con tiempos de $9,99 \pm 4,91$ horas, $p \leq 0,05$.

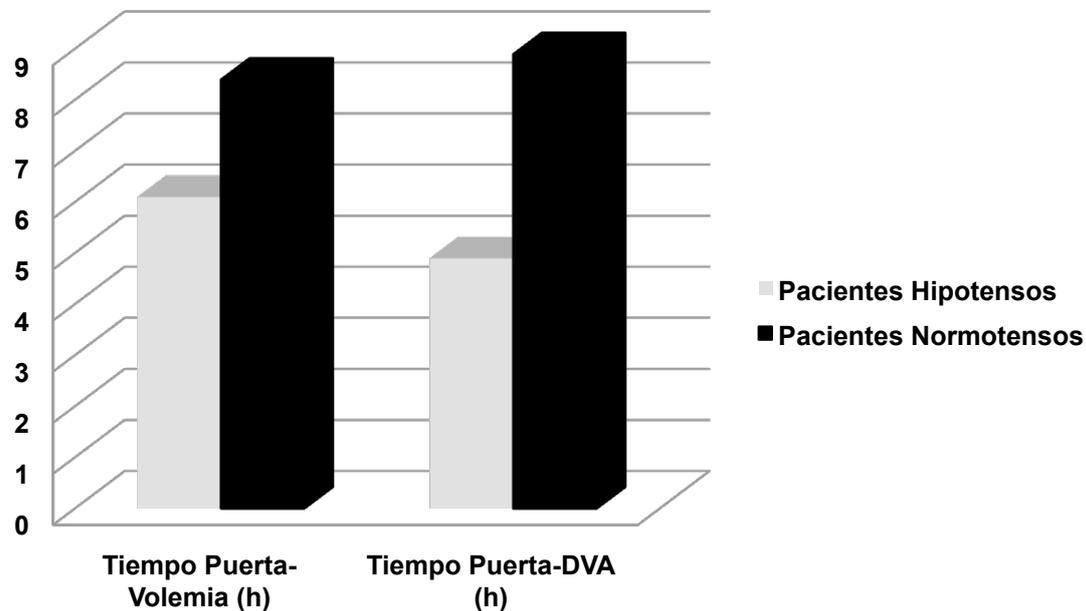
TIEMPO PUERTA-PROCEDIMIENTO (HORAS)	HIPOTENSOS n=57 (media \pm ED ¹)	NORMOTENSOS n=96 (media \pm ED)	p
Tiempo Puerta-ATB ²	3,62 \pm 3,93	4,40 \pm 4,25	0,08
Tiempo Puerta-HC ³	1,82 \pm 2,59	2,68 \pm 3,57	0,09
Tiempo Puerta-Volemia	6,19 \pm 3,83	8,49 \pm 4,36	0,01
Requerimiento PVC ⁴	20 (35%)	33 (34,3%)	ns
Tiempo Puerta-PVC	4,78 \pm 3,52	7,90 \pm 4,15	0,004
Requerimiento DVA ⁵	14 (24,5%)	27 (28,1%)	ns
Tiempo Puerta-NA ⁶	4,89 \pm 4,46	8,99 \pm 4,91	0,01

TABLA 24: Valores calculados en medias de los tiempos de actuación desde que el paciente es valorado en el Triage de Urgencias hasta que se realiza cada punto del manejo terapéutico. ¹Desviación Estándar. ² Antibiótico. ³ Hemocultivo. ⁴ Presión venosa central. ⁵ Drogas vasoactivas. ⁶ Noradrenalina.

Las siguientes gráficas (12 y 13) permiten apreciar de forma resumida y más clara las diferencias de tiempo de actuación entre los dos grupos a estudio.



GRÁFICA 9. Diferencias en los tiempos de actuación en el control de foco en pacientes con SGAE en función de la forma de presentación.



GRÁFICA 10. *Diferencias en los tiempos de actuación en la resucitación hemodinámica en pacientes con SGAE en función de la forma de presentación.*

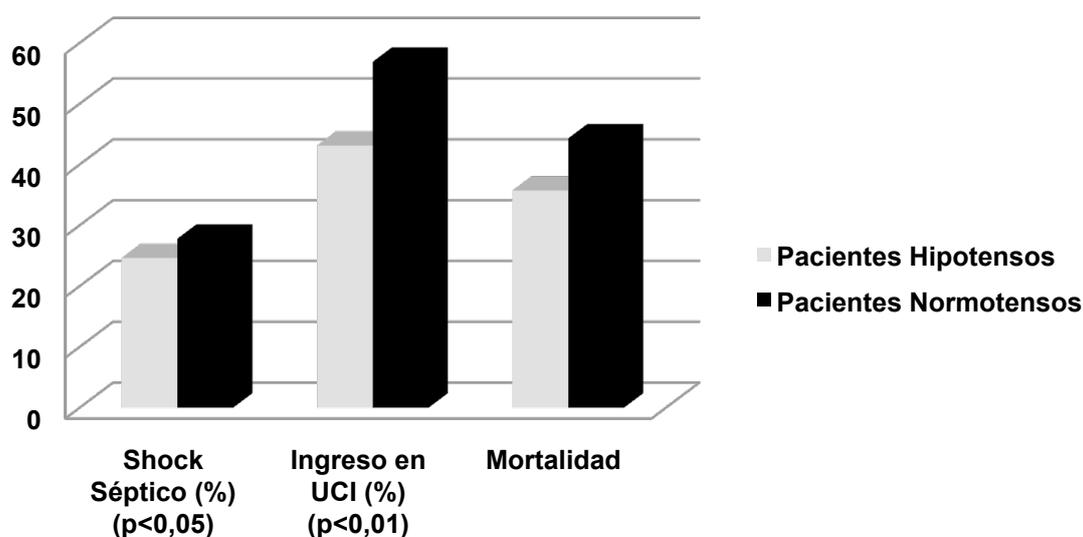
6.3.4. Pronóstico, requerimiento de UCI y mortalidad de los pacientes en función de la presencia de hipotensión.

El tiempo desde la valoración de los pacientes en el Triage hasta su destino concreto después del manejo en Urgencias (planta, UCI, otro hospital, socio sanitario, quirófano o morgue) fue de 9,54 horas \pm 5,54 en pacientes normotensos respecto a 10,09 \pm 5,5 horas en pacientes hipotensos, $p=0,5$. (Tabla 25).

DESTINO ¹	HIPOTENSOS n=57 (%)	NORMOTENSOS n=96 (%)
PLANTA HOSPITALIZACIÓN	34 (59,6%)	59 (60,8%)
CENTRO SOCIO SANITARIO	1 (1,8%)	1 (1%)
UNIDAD CUIDADOS INTENSIVOS	22 (38,6%)	29 (29,9%)
QUIRÓFANO	0	5 (5,2%)
MORGUE	0	1 (1%)
OTRO HOSPITAL	0	1 (1%)
TIEMPO DE MANEJO GLOBAL (h) ²	10,09 ± 5,50 ³	9,54 ± 5,54 ³

TABLA 25. Número de pacientes con SGAE trasladados a cada destino concreto tras el manejo inicial en Urgencias. Los valores entre paréntesis reflejan los porcentajes respecto a cada grupo contrastado.² Tiempo expresado en horas. ³Desviación estándar.

Los pacientes inicialmente hipotensos acabaron presentando una menor incidencia de shock séptico, precisaron menos ingresos en la UCI respecto a los pacientes normotensos (43% vs 56,9% respectivamente, $p < 0,01$) y tuvieron una menor mortalidad, (Gráfica 13), aunque no de forma estadísticamente significativa (35,7%, $n=20$) respecto a los pacientes normotensos, cuya mortalidad representó el 44,3%, $n=43$, $p=0,297$.



GRÁFICA 11. Diferencias en la evolución de los pacientes con SGAE en función de la forma de presentación.

En el analisis multivariado, solo la edad y el tiempo hasta la administración de antibiotico se comportaron como factores asociados a mortalidad, sin que la presencia de hipotensión se asociara a peor evolución.

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a	hipoten(1)	-.216	.389	.308	1	.579	.806
	sexo(1)	.271	.389	.485	1	.486	1.311
	edad	.046	.015	9.488	1	.002	1.048
	dva(1)	.124	.455	.075	1	.785	1.132
	temps_atb	.131	.051	6.552	1	.010	1.140
	Constant	-4.544	1.259	13.030	1	.000	.011

Variables in the Equation

		95% C.I. for EXP(B)	
		Lower	Upper
Step 1 ^a	hipoten(1)	.376	1.727
	sexo(1)	.612	2.807
	edad	1.017	1.079
	dva(1)	.465	2.760
	temps_atb	1.031	1.260
	Constant		

7. DISCUSIÓN.

7.1 Generalidades:

El presente trabajo pretende analizar las diferencias en el tratamiento, la evolución y el pronóstico de los pacientes con sepsis grave de adquisición extrahospitalaria (SGAE) en función de la forma de presentación en el Triage de Urgencias.

La implementación en los Servicios de Urgencias de una estrategia en formato código para mejorar la adherencia a las guías de manejo de la sepsis tiene su repercusión en la supervivencia (Edusepsis)¹⁹⁵. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en los últimos años, se han producido cambios significativos en las recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la sepsis, lo que ha llevado a tres actualizaciones de las recomendaciones de la Surviving Sepsis Campaign⁵, a la modificación de los objetivos y protocolos asistenciales y a una nueva definición de sepsis²⁴.

En términos generales podríamos decir que en las últimas dos décadas hemos observado como^{1,3,192,99}:

- Se redefine el concepto sepsis excluyendo el concepto de SIRS como elemento clave en la detección de los casos al considerarse que presenta poco valor discriminante.
- Se propone un aporte de volumen menos agresivo, unos 30ml/Kg/ev de cristaloides balanceados dentro de las tres primeras horas, con un “target” de presión arterial media de 65mmHg en pacientes con shock séptico establecido.
- Se adelanta el momento de inicio de la noradrenalina.
- No se establece un objetivo de presión venosa central y se descarta la monitorización en fase inicial de la SvO2 por retrasar la instauración de otras medidas y se introducen técnicas de monitorización no invasiva como la ecografía.
- Se refuerza la evidencia de necesidad de instauración de tratamiento antibiótico inmediato al sospechar el caso, a ser

posible antes de una hora, como el elemento clave en la supervivencia.

- La reanimación con fluidoterapia se instaura en pacientes no hipotensos si las cifras de lactato son superiores a 2mmol/L.
- Se incide en la identificación adecuada del portal de entrada, en el control precoz del foco infeccioso y en la valoración del status del sistema inmune del paciente para conseguir aumentos en la supervivencia.
- Se proponen escalas para la detección precoz de la sepsis en los pacientes que presentan una infección, como el qSOFA.
- No se considera el shock séptico como un estadio evolutivo sino como una forma clínica de sepsis.

Los trabajos que componen esta tesis muestran las características clínicas de los pacientes con SGAE a su llegada a Urgencias y analizan los tiempos de tratamiento y su impacto en la supervivencia. Además realizamos un enfoque más profundo analizando los tiempos de manejo terapéutico en función de la presencia o no de hipotensión arterial.

Para la valoración objetiva de los tiempos de actuación en Urgencias en los pacientes con SGAE se estandarizó el manejo de la sepsis en un protocolo de acciones secuenciales (representadas en forma de anillas de una cadena de supervivencia) y se identificaron una serie de indicadores claves de proceso reconocidos por la literatura. El análisis multivariado muestra que el principal determinante pronóstico en nuestra serie es el tiempo que se tarda desde la admisión hospitalaria a la administración de antibiótico.

Por otro lado, nuestro trabajo muestra cómo la ausencia de hipotensión arterial en el momento de la consulta a Urgencias se asoció a un retraso en todas las acciones del protocolo, tanto hemodinámicas como de control de foco, lo que repercute en la supervivencia de estos pacientes.

7.2 Implementación de la Cadena de la Supervivencia para el manejo de la sepsis en Urgencias:

El manejo de la sepsis en nuestro hospital se basa en las recomendaciones de la Surviving Sepsis Campaign¹⁹². Para mejorar la implementación del protocolo se diseñaron una serie de acciones formativas y se estructuró el manejo en una cadena de supervivencia basada en cinco puntos (detección, control de foco, recuperación de la perfusión tisular, monitorización, valoración de la necesidad de noradrenalina). Los resultados mostraron una mejora global en los tiempos de actuación, con una mortalidad “intraUCI” del 25% y una mortalidad intrahospitalaria del 41,5%, que previamente a la intervención era del 58,6% (p= 0.06). En términos generales se obtuvieron mejoras tras la implantación de la estrategia Código Sepsis Interhospitalario en la realización de hemocultivos previos al antibiótico (83.7% vs 92%, p=0.04), en la adherencia al protocolo antibiótico (43.6% vs 71.8%, p<0.001), en la resucitación con volemia (45.7% vs 69.1%, p=0.001) y en la medida de la PVC (14.9% vs 26.4%, p=0.014).

Las cifras de nuestros resultados son coincidentes con las de otros autores. Kaukonen, en el año 2015, aprecia una disminución de las tasas de mortalidad con los años por las mejoras en detección y el manejo de los pacientes con sepsis grave²¹. Esto coincide también otros trabajos que existen a este respecto: por ejemplo, Seymour et al.²⁰¹ realizaron un estudio en Nueva York entre abril de 2014 y junio de 2016 implantando un protocolo de manejo de pacientes con sepsis grave estableciendo unos bundles de tratamiento a cumplir en las primeras 3 horas tras la llegada de los pacientes a Urgencias (realización de hemocultivos, administración del antibiótico y medida de las cifras de lactato) y otro paquete de medidas para cumplir en las siguientes 12 horas, destacando entre ellas la resucitación con volemia, consiguiendo mejores cifras pronósticas. El estudio concluye que es la rapidez en la instauración de los tratamientos y la administración del antibiótico de forma precoz lo que repercute en la supervivencia.

Rhodes et al.²⁰² analizan el grado de cumplimiento del paquete de medidas de la Surviving Sepsis Campaign a implementar en las primeras

3 horas en un estudio multicéntrico mundial con sepsis grave y/o shock séptico. En aquellos pacientes en los que se aplicó el paquete de acciones a las 3 horas (19% de los pacientes) observan cómo la mortalidad hospitalaria disminuye de un 30,5% a un 19,7 % ($p < 0.0001$). El mismo estudio pone de manifiesto la dificultad en el grado de adherencia a las recomendaciones (determinación de lactato en un 55.9% de los pacientes, toma de hemocultivos previos al antibiótico en el 49.2%, administración del antibiótico de amplio espectro en un 64.4% y administración de 30 ml/Kg de volemia si hipotensión o lactato > 4 mmol/L en un 56.7% de los pacientes).

Sin embargo, respecto a una parte importante del manejo terapéutico en los pacientes con SGAE, como es la administración del antibiótico, podríamos puntualizar:

- En primer lugar, ciertos antibióticos utilizados para el tratamiento empírico se consideraban de segunda línea y/o no se encontraban en stock en ese momento en el Servicio de Urgencias, lo que pudo retrasar su administración en algún caso.
- En segundo lugar, los pacientes sépticos que no presentaban hipotensión tenían un manejo menos enérgico, a pesar de presentar signos de hipoperfusión tisular o fracaso de otros órganos.

El protocolo implementado podría catalogarse como “simplificado” si se compara con los protocolos basados en la Early Goal Directed Therapy. Sin embargo, los estudios multicéntricos ProMISE, ARISE y ProCESS^{203,204,205} determinaron que la estrategia de Rivers no comporta una menor mortalidad ni beneficios en la evolución de los pacientes con sepsis grave o shock séptico respecto a estrategias de manejo más intuitivas, siempre que se mantuviera la tiempo-dependencia.

ProCESS²⁰³, en 2014, en donde participaron 31 Servicios de UCIA de USA. El manejo de los pacientes con sepsis se analizó dividiendo las estrategias en tres grupos, el primero utilizaba el protocolo estricto de

Rivers, el segundo aseguraba el aporte de líquidos pero sin usar la vía venosa central ni protocolizando el uso de drogas vasoactivas o transfusiones. El tercer grupo se trató sin protocolos, “por instinto del facultativo”. Se revisaron 1341 casos sin hallarse diferencias significativas en la mortalidad intergrupos. Los autores concluyeron que las estrategias guiadas por objetivos no mejoran la supervivencia de los pacientes con sepsis. ARISE²⁰⁴, también en 2014, dividió a los pacientes con sepsis en dos grupos, uno de tratamiento guiado por objetivos y otro no. Estudiaron 1600 pacientes en total de Oceanía. Tampoco hay diferencias significativas en el pronóstico. Finalmente, ProMISE²⁰⁵, en el Reino Unido, de nuevo en el año 2014. Estudiaron 1260 pacientes. Igual que ARISE, dividieron los grupos de tratamiento en dos, uno protocolizado según la estrategia de Rivers y otro no. Aquí el primer grupo obtuvo peores cifras pronósticas de forma significativa respecto al segundo.

El trabajo de metaanálisis a este respecto que realiza el grupo PRISM²⁰⁶ de investigadores comprueba que la mortalidad de los pacientes con sepsis grave a 90 días es similar en los pacientes a los que se les aplican protocolos de manejo estándar, basados en el control del foco y la hipoperfusión, respecto al EGDT^{99,192}. Sin embargo, de Backer y Vincent²⁰⁸ encontraron diferencias entre el tipo de pacientes del estudio de Rivers respecto a los del ProCESS, ARISE y ProMISE y se concluye que el estudio de Rivers presentó índices de SvcO₂ más bajos, pacientes con mayor comorbilidad, ingresados en UCI...en definitiva, pacientes con mayor gravedad. A estos pacientes se les aplicó de entrada, y de forma más intensa, el protocolo de resucitación directa con fluidos y antibiótico de forma secuencial, a diferencia de los estudios previamente mencionados. Por tanto, aunque se han simplificado los protocolos, cabe reconocer que la Early Goal Directed Therapy puso de manifiesto la necesidad de aplicar acciones precoces, enfatizó el concepto de tiempo-dependencia y sentó las bases conceptuales del manejo actual de la sepsis.

7.3. Impacto de la precocidad y la adecuación en la supervivencia.

Sólo en USA se dan 751.000 casos/año causando 215.000 muertes anuales²⁰⁷. En Cataluña se estima una incidencia de 250 casos/100.000 habitantes/año²¹⁰, con una mortalidad entre el 16 y el 25% (aproximadamente una muerte al día)²¹¹. En cifras económicas supone un gasto sanitario de unos 16 billones (de dólares americanos) al año en USA²¹². En Catalunya los pacientes sépticos incrementan el gasto sanitario en 10.000 euros por episodio de sepsis/ año²¹³.

Un retraso en la detección o en la instauración de medidas como el control del foco infeccioso se reflejan en un aumento de la mortalidad. Es obvia la importancia social y económica del manejo adecuado de la sepsis. Las principales medidas para evitar la mortalidad de la SGAE son el control del foco séptico y la recuperación de la perfusión tisular^{99,160,183,214}. Estas medidas son importantes tanto en los pacientes con SGAE como en los pacientes con shock séptico establecido.

Rhodes et al.²¹⁵ analizan el grado de cumplimiento del paquete de medidas de la Surviving Sepsis Campaign a implementar en las primeras 3 horas en un estudio multicéntrico mundial con sepsis grave y/o shock séptico. En aquellos pacientes en los que se aplicó el paquete de acciones a las 3 horas (19% de los pacientes) observan como la mortalidad hospitalaria disminuye de un 30,5% a un 19,7 % (p<0.0001). El mismo estudio pone de manifiesto la dificultad en el grado de adherencia a las recomendaciones (determinación de lactato en un 55.9% de los pacientes, toma de hemocultivos previos al antibiótico 49.2%, administración del antibiótico de amplio espectro 64.4% y administración de 30 ml/Kg de volemia si hipotensión o lactato >4 mmol/L en 56.7%) lo que pone de manifiesto la necesidad de estrategias de implementación para mejorar el manejo de los pacientes con sepsis²¹⁷.

Las estrategias de diagnóstico y tratamiento precoz actuales han mejorado mucho la supervivencia de los pacientes con SGAE en los últimos años²¹⁸⁻²²⁰. Por este motivo es absolutamente relevante analizar cómo afecta el proceso de detección a la implementación de las medidas terapéuticas, como por ejemplo, la administración del antibiótico, la

realización de hemocultivos y la monitorización de las cifras de lactato antes de una hora tras la detección del caso^{221,222}.

7.4. Formas clínicas de presentación.

Las formas de presentación de la sepsis grave se ven afectadas por el foco de infección, las características y comorbilidades del paciente, la toma de fármacos en ese momento o el estadio evolutivo de la infección. Toda esta diversidad hace que el proceso sea complejo de detectar y al mismo tiempo de codificar.

Nuestro perfil más prevalente del paciente con SGAE es el de un hombre de más de 70 años, con cierto grado de comorbilidad asociada, con foco urinario, que procede de su domicilio. Las características del foco séptico difieren ligeramente de los resultados de los estudios epidemiológicos de Adhikari et al.²²³ y de la revisión de Angus^{3,99} en los que el foco respiratorio es el más frecuente. En cualquier caso, se mantiene la triada respiratorio – urinario – abdominal como etiologías más frecuentes (80%) en la SGAE.

En cuanto a la forma de presentación, de nuestros resultados se desprende que la frecuencia respiratoria (25 rpm \pm 7,20), la saturación de oxígeno basal (91% \pm 7,16) y la glicemia medida por BMT (178,24 mg/dl \pm 111,5) fueron los parámetros medidos en el Triage de Urgencias más alterados respecto a su basal en los pacientes con SGAE. Al mismo tiempo, detectamos como formas clínicas más frecuentes de presentación la sintomatología respiratoria (92,6%) y la hipotensión arterial (77,7%), mientras que analíticamente lo son la leucocitosis (86,2%) y el fracaso renal agudo (60,6%). Estos datos son concordantes con otras series^{3,10,56,99}. En el estudio de Azkárate y cols.²²⁵ se realiza un observacional prospectivo durante 6 años en el Hospital Universitario de Donostia a un total de 1136 pacientes. Detectaron que las alteraciones más prevalentes en los pacientes con diagnóstico de SGAE fueron los parámetros macrohemodinámicos, la coagulación y la función renal (coinciden con nosotros en este punto). Difiere de nuestro estudio en que sus datos fueron obtenidos a partir de pacientes ingresados en la UCI. Las cifras no mostraron impacto en la mortalidad respecto a la edad de

los pacientes, cifras altas de bilirrubina, cifras de procalcitonina o la hipotensión. Este último punto es muy importante teniendo en cuenta nuestros resultados, en los que sí las cifras de presión arterial tuvieron repercusión en la supervivencia. Respecto a la mortalidad, se aprecia en este estudio un descenso de la mortalidad entre los que ingresaron desde Urgencias (donde se inicia el manejo guiado por objetivos), coincidiendo con nuestro estudio.

Aunque la sepsis grave es clínicamente un síndrome heterogéneo, sin un criterio patognomónico válido para un único test diagnóstico concreto, los síntomas clínicos en las fases iniciales de la sepsis se agrupan alrededor de la respuesta hemodinámica, respiratoria y neurológica. Por tanto, la heterogeneidad clínica en la forma podría paliarse si se agrupa la valoración clínica en estos tres sistemas. Esta opinión es concordante con las propuestas de cribado que proponen escalas generales como el Early Warning Score²²⁶ (que valora la frecuencia cardíaca, tensión arterial, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, uso de ventimask, fiebre y/o alteración neurológica), qSOFA²⁴ (frecuencia respiratoria, tensión arterial y alteración del nivel de conciencia) o la instrucción del “Codi Sèpsia” del CatSalut, que agrupa la valoración inicial en A+BCD+E (Anamnesis para detección de infección + afectación respiratoria - Breathing-, afectación Circulatoria, Déficit Neurológico + Elevación de biomarcadores)²²⁷. En todas estas propuestas la valoración incluye el sistema cardiovascular, el respiratorio y el neurológico. En nuestra opinión, ésta sería la estrategia más adecuada, independientemente de la escala utilizada, dado que detectaría a más del 95% de los pacientes²²⁸.

7.5. Propuestas para mejorar la detección:

7.5.1. Valor del qSOFA como facilitador de la detección.

Respecto al qSOFA, en las nuevas guías de consenso de la sepsis grave se propone como método facilitador de la detección precoz²⁴. Se le considera un buen método identificador de la gravedad del proceso infeccioso.

En nuestro estudio sólo el 61% de los pacientes tenía un qSOFA ≥ 2 (lo que se considera patológico), a pesar de que el 96% cumplían el criterio diagnóstico de SOFA ≥ 2 (SOFA promedio 4,9 +/- 2,7). El 43,8% de los pacientes tenía un Shock Index positivo.

Aunque la escala SOFA permite, ante un diagnóstico de infección, la valoración del grado de fracaso orgánico, basándose en una valoración clínica (hipotensión, oliguria,...), terapéutica (necesidad de ventilación mecánica o drogas vasoactivas) o analítica (cifra de creatinina, plaquetas o bilirrubina), no se recomienda como técnica de screening por la necesidad de esperar a los resultados analíticos.

En nuestra opinión, es necesario diferenciar estrategias de sospecha diagnóstica (anamnesis y valoración clínica de fracaso de órganos) de estrategias de confirmación diagnóstica (realización de hemocultivos o determinación de lactato). La baja sensibilidad de qSOFA y Shock index en nuestra serie hace pensar en la necesidad de replantear la decisión de descartar el SIRS como elemento diagnóstico. Recientemente Williams²²⁹ observa una mejor predicción de aparición de fallo orgánico ante una infección para SIRS que para qSOFA, aunque qSOFA presenta una mejor predicción de mortalidad que SIRS. En nuestra serie, Shock index predijo mejor que qSOFA la necesidad de UCI (41.8 vs 38.3% respectivamente). En este sentido, Bermejo et al.²³⁰ defienden que ante un paciente con una infección, el objetivo ha de ser predecir la aparición de un nuevo fracaso de órgano, antes que la mortalidad, parámetro que consideran demasiado inespecífico y alejado de las fases iniciales del desarrollo de una sepsis.

En la misma línea, Kalil y Sweeney sugieren que las recomendaciones de Sepsis 1, 2 ó 3 deberían considerarse sólo como herramientas diagnósticas en pacientes con un foco infeccioso sospechado, no como protocolo de actuación estricto. Inciden en el concepto de infección “sospechada”, no “confirmada”, para iniciar el tratamiento. Nosotros estamos de acuerdo en que este concepto es el más apropiado para asegurar la precocidad en las medidas terapéuticas a instaurar, lo que repercutirá de forma positiva en la supervivencia de los pacientes.

Respecto al qSOFA en las nuevas guías de consenso de la sepsis se propone como método facilitador de la detección precoz. Se considera que un resultado de 2 o más criterios positivos deben hacer pensar en una posible repercusión sistémica aun en pacientes sin diagnóstico confirmado de infección. Se reafirma de nuevo la validez del inicio de manejo precoz en infección sospechada y no confirmada que se comenta previamente. A pesar de ser menos robusto que el SOFA, al no requerir de tests de laboratorio es mucho más rápido.

Por otro lado cabe tener en cuenta que:

- La frecuencia respiratoria es probablemente la constante clínica que menos se registra.
- La alteración del nivel de conciencia es una variable subjetiva y difícilmente comparable entre pacientes
- La hipotensión arterial puede ser un estadio demasiado evolucionado de una sepsis, especialmente en pacientes jóvenes y sin comorbilidad de base.

El punto controvertido de los nuevos criterios propuestos por Singer y colaboradores es la supuesta falta de validez de los criterios SIRS para llegar a un diagnóstico de sepsis²³¹. Consideran que estos criterios tienen poco poder discriminante al no distinguir de forma adecuada la respuesta inmune normal a la infección de la respuesta inapropiada que acaba generando una sepsis. Además, la asociación entre cumplimiento de dos o más criterios de SIRS y mortalidad es tres veces mayor en los pacientes ingresados en la UCI por sepsis o shock séptico que en los pacientes que son atendidos en las Urgencias (Estudio Rangel-Frausto et al.)²³³.

Las nuevas definiciones excluyen el concepto de SIRS para mejorar la detección al considerar las dificultades en el reconocimiento de un síndrome que tiene como etiología principal la disfunción celular metabólica como principal condición para el desarrollo de fallo orgánico en el contexto de un foco infeccioso activo²³². Esto tiene su base en el estudio de Kaukonen et al.²³³ de 2014 que mostraba que basándonos en

los criterios de SIRS para la detección de la sepsis grave uno de cada ocho pacientes no tenían 2 o más criterios compatibles de inicio, por lo que eran infradiagnosticados. Este planteamiento ha recibido críticas. Rodríguez et al.²³¹ puntualizan que a pesar de todo los criterios SIRS establecen el diagnóstico en 7 de cada 8 pacientes. Además se matiza un punto importante de la detección: tener que detectar al paciente ya hipotenso o con alteración del sensorio puede retrasar el inicio de medidas tan importantes como la antibioterapia precoz y además implica el hecho de tener que asumir fallo orgánico establecido como primer signo en la detección. Nuestros resultados confirman que otros parámetros no macrohemodinámicos como el BMT o la saturación basal de oxígeno podrían también ser tenidos en cuenta para asegurar la precocidad en la detección.

Recientemente se ha recobrado el papel de otros biomarcadores cardiovasculares o renales como la troponina T, el Pro-BNP²³⁴ o la urea como marcadores de disfunción miocárdica previos a la aparición de shock^{235,236}. El desarrollo de técnicas ultrarrápidas para la detección en sangre de Biomarcadores de hipoperfusión (lactato), alteración endotelial (proadrenomodulina) o la determinación de hipoperfusión periférica por técnicas de espectrofotometría cercana al infrarrojo (NIRS) pueden mejorar la detección de la sepsis de forma precoz²³⁷.

En resumen, la utilidad de qSOFA puede analizarse desde dos puntos de vista importantes: por un lado demostramos en nuestro estudio que se correlaciona con la mortalidad, por el otro, al basarse en la presencia de hipotensión arterial creemos que podría retrasar la detección de los pacientes con sepsis, lo mismo que la alteración del nivel de consciencia, que en nuestro estudio vemos que no es una forma de presentación común. Aunque a pesar de no detectar a casi el 40% de los pacientes con sepsis fue el indicador con mayor presencia (teniendo en cuenta que analizamos presión arterial, Shock Index y qSOFA). Ninguno de los tres nos parece más seguro que otro de forma aislada a la hora de detectar a los pacientes con sospecha de sepsis.

7.5.2. Hipotensión o hipoperfusión tisular: el lactato como elemento facilitador de la detección.

El aumento de la concentración de lactato refleja el grado de hipoperfusión orgánica, lo que se correlaciona con la mortalidad. Es un biomarcador inespecífico de la disfunción celular, presente en sepsis, hemorragia, intoxicación,... Como cualquier metabolito, se afecta tanto por su producción en caso de anaerobiosis celular como por un déficit en su aclaramiento, que se produce por depuración hepática²³⁸.

No cabe entender la hipotensión como la única forma de hipoperfusión tisular y lactacidemia. Sin embargo, la asociación de lactacidemia con hipotensión resistente a la resucitación con volumen es característica de un grupo con mortalidad especialmente alta. Los pacientes que mantienen cifras tensionales normales a pesar de tener otros signos compatibles con hipoperfusión tales como la taquicardia o la taquipnea podrían ser casos de shock críptico o shock oculto²³⁹. La única manera de detectarlos sería valorando las cifras de lactato sérico. De aquí la importancia de solicitar su valor inmediatamente después de la primera sospecha diagnóstica ante la presencia de mecanismos compensadores macrohemodinámicos o metabólicos.

A este respecto, y basándonos en nuestras propias cifras, medimos las cifras de lactato inicial y a las 6 horas en 55 pacientes (36% de los casos), presentando un valor medio de $5,2 \pm 3,2$ mmol/L y de $3,9 \pm 3,3$ mmol/L respectivamente. Revisando estos datos en función de la mortalidad se aprecia que los valores altos de lactato en la primera determinación a la llegada de los pacientes a Urgencias se asoció a una mayor mortalidad (cifras en supervivientes $4,36$ mmol/L $\pm 2,1$, $p \leq 0,02$ respecto a los fallecidos $6,68 \pm 4,2$ mmol/L). Asimismo los pacientes que han presentado cifras más bajas de lactato a las 6 horas han presentado mayor supervivencia.

Respecto a las cifras medias de lactato a las 6 h de iniciadas las medidas terapéuticas eran similares a las de los pacientes normotensos a su llegada a Urgencias. Está ampliamente descrito el valor pronóstico del diferencial de lactato entre la hora 0 y 6 tras el inicio de las maniobras de

resucitación en los pacientes con sepsis grave, independientemente del valor de la tensión arterial. Por tanto nuestros resultados apoyarían la hipótesis de que el lactato es un buen identificador de la disfunción orgánica. Su determinación sistemática a todos los pacientes que acceden a los Servicios de Urgencias presentando un foco infeccioso con signos clínicos de insuficiencia orgánica o de mecanismos compensadores es un método eficaz de cuantificación del riesgo vital asociado a una sepsis.

Hay numerosos estudios que apoyan esta afirmación, por ejemplo, el de Nguyen et al. (que además tienen diversos trabajos a este respecto), ya describen en el año 2004 el valor pronóstico del lactato y su evolución a las 6 horas tras el inicio de las maniobras de resucitación en los pacientes con sepsis grave²⁴⁰. Se define la persistencia de sus valores elevados en el tiempo como “lactime” y se considera un factor predictor de mortalidad independiente de los valores de presión arterial.

La correlación entre la resucitación hemodinámica y el aclarado de lactato ha sido revisado por varios autores. Pepper et al. realizan una revisión de 20 estudios al respecto para valorar las actitudes que restauran la hemodinamia en la sepsis²⁴¹. De los 20 estudios sólo uno concluye que la mortalidad intrahospitalaria disminuye en Sepsis-1. Los dieciséis restantes (14 observacionales y 2 randomizados) concluyen que se aprecia incremento de la supervivencia con la fluidoterapia precoz y las mediciones seriadas de lactato, en 3 de ellos la respuesta a la fluidoterapia no tuvo repercusión sobre la supervivencia.

Mikkelsen et al. Concluyen²⁴² en otro estudio que el lactato sérico es un biomarcador que estratifica muy bien el riesgo del paciente con sepsis grave. El estudio demuestra que los niveles iniciales altos se correlacionan con la mortalidad y son independientes de la disfunción de órgano siendo la relación entre dichos niveles y la mortalidad independientes de si existe shock clínicamente aparente.

También Howell et al., en 2007, demuestran la asociación entre los niveles de lactato y la mortalidad independientemente de la presión arterial²⁴³. Concluyen que se asocia a mayor mortalidad,

independientemente de si hay signos de inestabilidad hemodinámica presentes, en especial, hipotensión arterial.

Todos estos resultados demuestran una concordancia con los nuestros, las cifras de lactato son excelentes predictores de mortalidad, lo que ha de ser tenido en cuenta a la hora de considerar su determinación seriada como marcador de mal pronóstico en los pacientes con sospecha de SGAE.

7.5.3. Análisis del valor de Shock Index y otros mecanismos de adaptación a la hipoperfusión.

Se ha definido como Shock Index (SI) el cociente entre la frecuencia cardiaca y la presión arterial sistólica²⁴⁴. Aunque el SI se ha mostrado eficaz a la hora de identificar pacientes en situación de hipoperfusión tisular parcialmente compensada, en nuestra serie sólo estuvo presente en un 43.8% de las sepsis graves, y no se correlaciona con la mortalidad, aunque sí mostró una leve tendencia a discriminar aquellos que responderían al manejo inicial respecto a los que acabarían requiriendo UCI. Este score se considera un buen identificador precoz de hipoperfusión y predice mala evolución en los pacientes con sepsis grave²⁴⁵. Su rango normal en adultos oscila entre 0,5-0,7. Además se relaciona de forma inversamente proporcional con el índice cardiaco, presión arterial media y fallo del ventrículo izquierdo.

Shock Index se asocia a una mala evolución de los pacientes que presentan especialmente fallo cardiaco asociado o síntomas relacionados. Por este motivo es un buen monitorizador de la resucitación con volumen siendo un buen detector de la insuficiencia cardiaca y fallo ventricular en los pacientes con sepsis grave a los que se les realiza reposición forzada con sueroterapia. La facilidad de cálculo del mismo lo hace especialmente indicado para su aplicación en los protocolos de manejo de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias, especialmente en pacientes jóvenes.

Berger et al. analizaron si el Shock Index (SI=FC/PAS) es un buen identificador de los pacientes con mayor riesgo de sepsis, la capacidad del mismo de predecir el aumento de las cifras de lactato y la relación con el cumplimiento en estos pacientes de los criterios de SIRS²⁴⁶. Analizaron 2524 pacientes. La mortalidad a 28 días fue del 14%. 11,5% tuvieron un lactato superior a 4mmol/L. El 15,8% de los pacientes tuvieron un SI superior a 0,7 y fueron los que tuvieron tres veces más probabilidad de hiperlactacidemia. El valor predictivo negativo del SI >0,7 fue del 95%, idéntico al de cumplir los criterios de SIRS para predecir el riesgo de evolucionar a sepsis. Shock Index>1 fue el mejor predictor de hiperlactacidemia y mortalidad a 28 días.

En nuestra experiencia, son necesarias estrategias para adecuar la percepción de severidad en los pacientes con sepsis o shock séptico sin hipotensión. Nuestros resultados nos hacen reflexionar sobre la posible utilidad de las escalas de valoración sistematizadas para mejorar la detección y percepción del grado de gravedad de los pacientes que, a pesar de estar normotensos, presentan disfunción orgánica o hipoperfusión tisular secundaria a infección.

Un buen identificador de la disfunción orgánica es la escala SOFA. Su determinación a todos los pacientes que acceden a los Servicios de Urgencias presentando un foco infeccioso es un método de valoración del riesgo de desarrollar una sepsis grave. Presenta una buena correlación entre la elevación de su valor y la mortalidad. Su determinación seriada sirve de marcador pronóstico.

Aparte de las cifras de lactato, existen otros biomarcadores a tener en cuenta como predictores de mortalidad: Marchick et al. apuntan al proBNP como el principal biomarcador reflejo de la respuesta adaptativa en la sepsis, y por tanto, predictor de mala evolución²⁴⁷. El estudio de Esteban y cols.²⁴⁸ mide el péptido natriurético atrial (NT- proBNP), la procalcitonina y la PCR en pacientes con sepsis grave y un riesgo bajo de mortalidad (<10%) evaluado por la escala SOFA. Se analizaron 174 pacientes. Uno de los principales factores asociados a la mortalidad hospitalaria en este grupo de pacientes fue tener un NT-proBNP > 1.330 pg/ml (OR=23,23; IC 95% 2,92-182,25; p=0,003). Sólo el 10% de los

pacientes de este estudio presentaron hipotensión a su llegada a Urgencias y no falleció ninguno de ellos; este dato de mortalidad no fue estadísticamente significativo, pero reafirma el hecho sobre la capacidad de la hipotensión arterial de alertar sobre la potencial gravedad de un sujeto con un foco infeccioso activo. En estos pacientes probablemente la supervivencia aumentó porque las maniobras terapéuticas se iniciaron antes.

También han demostrado utilidad en el paciente normotenso de inicio los sensores de hipoxia-hipoperfusión somática, como el NIRS²⁴⁹. Algunos estudios han encontrado en la demostración de hipoxia muscular por NIRS un elemento todavía más precoz y sensible de hipoperfusión tisular que el lactato. Asociado a un test de isquemia puede determinar incluso la vasoreactividad arterial, lo que puede tener implicaciones pronósticas en el manejo de la vasoplegia del paciente séptico. Sin embargo su lectura puede artefactarse por diferentes elementos, y está pendiente su estandarización.

7.5.4. Escalas de valoración de riesgo vital.

El fenotipo clínico de la sepsis puede ser modificado por la comorbilidad del paciente junto con la toma de fármacos en ese momento y las enfermedades de base que presenta. Toda esta diversidad hace que el proceso sea complejo de detectar y al mismo tiempo de codificar. La valoración sistemática por aparatos (respiratorio, circulatorio, sistema nervioso central...) se ha mostrado útil en la detección de los pacientes con riesgo vital. Las escalas de valoración de riesgo vital que incluyen una sencilla valoración sistémica (NEWS – National Early Warning Score, MEWS – Modified Early Warning Score, ViEWS - Vital PAC Early Warning Score) incluyen la hipotensión arterial sólo como un elemento identificador más entre otras variables fácilmente explorables como la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria o saturación de oxígeno, que son fácilmente aplicables desde el triaje de Urgencias.

NEWS (National early warning score) se ha mostrado como la mejor escala para identificar a los pacientes que presentarán una evolución

clínica adversa en el tiempo. Su utilidad específica en la detección precoz del paciente séptico es prometedora.

En relación a otras estrategias de detección, el estudio de Ferreras et al. en Zaragoza, en 2015, planteaba un sistema de cribado informático con alarma que buscaba dos o más de las siguientes alteraciones hemodinámicas en pacientes con un foco infeccioso: hipotensión arterial, taquipnea, hiperglicemia, disminución de la saturación de oxígeno, fiebre y/o taquicardia. En caso de tener dos parámetros positivos se generaba una alerta, que pasaba a ser grave si los parámetros positivos eran tres o más o uno de ellos era la hipotensión arterial.

Se concluyó que tras el uso de este sistema se mejoró de forma estadísticamente significativa en todos los puntos principales de manejo, pero no se midió la repercusión en la supervivencia global.

Si analizamos las características clínicas de presentación en el momento de la consulta a nuestro Servicio de Urgencias y los tiempos de manejo terapéutico, en el análisis multivariado realizado sólo la edad y la administración del antibiótico en la primera hora tuvieron efecto sobre la mortalidad. Estos resultados coinciden con múltiples estudios realizados previamente en pacientes con sepsis grave. La edad debería ser un parámetro a tener en cuenta en la detección de los pacientes con SGAE.

Finalmente, recalcar que actualmente hay una tendencia hacia un mejor manejo de la sepsis por la administración precoz del antibiótico, la solicitud del lactato y la monitorización del mismo y la obtención de hemocultivos para mejor control del foco séptico. A esto hay que añadir la importancia de la noradrenalina en las Urgencias como factor de descenso de la mortalidad en los pacientes con sepsis grave. Todas estas medidas no son sustituibles por escalas de valoración o índices, en definitiva, es importante una valoración completa y multidisciplinar en la detección y el manejo de la sepsis grave de adquisición extrahospitalaria.

7.6. Análisis del control del foco séptico y su repercusión en la mortalidad:

Respecto al control del foco séptico la administración precoz del antibiótico también es un punto clave en la supervivencia. Se ha demostrado en múltiples estudios la importancia del tiempo puerta-antibiótico, y nuestros resultados van en consonancia con esta afirmación.

En nuestro análisis multivariado, la demora en la administración del antibiótico fue el principal factor modificable asociado a mortalidad en la población de estudio.

Otros autores han documentado cómo el retraso en la identificación de los pacientes con sepsis grave se asocia a retrasos en la administración del antibiótico y en consecuencia cómo afecta al pronóstico vital de estos pacientes.

Kumar et al.^{38,245} demostraron que la administración del antibiótico en la primera hora tras la hipotensión documentada en pacientes de UCI con shock séptico se asociaban a tasas de supervivencia del 79,9%. Cada hora de retraso suponía un descenso de la supervivencia del 7,6%. El retraso en la monitorización de la hipoxia (mediante pulsioximetría) en los pacientes que consultan a Urgencias con neumonía severa adquirida en la comunidad se asocia con una demora del tiempo puerta - inicio antibiótico y por tanto con una peor tasa de supervivencia.

Respecto al cumplimiento de la administración del antibiótico adecuado en menos de 3 horas nuestro estudio demuestra que hay una mejoría significativa entre el año pre-estrategia CSI y los años de la implantación, y que repercute en la supervivencia. No obstante, múltiples estudios matizan este hecho. El metaanálisis de Sara Sterling²⁴⁶ en 2015 revisa los resultados de varios estudios que relacionaban el tiempo de administración del antibiótico y la mortalidad en sepsis grave y shock séptico. Se valoran 11 de 1123 publicaciones, 11017 pacientes evaluados en total, no mostraron diferencias significativas en la mortalidad si el antibiótico se administraba en las tres horas a la llegada a Urgencias, comparado con el administrado tras tres horas post detección

en el Triage. El estudio confirma menor mortalidad si el manejo es precoz (antes de 3 horas post detección en el triaje). Esto no es así con la fluidoterapia. No encuentran beneficios significativos en la mortalidad, concluyen que no se corresponde la evidencia con las recomendaciones, que actualmente son 3 horas desde la llegada a Urgencias / valoración en Triage y 1 hora desde la detección de la sepsis y/o shock séptico.

Una de las explicaciones principales que da la discusión del trabajo es que la complejidad de la fisiopatología hace que un solo parámetro no sea determinante en la evolución. Nosotros no estamos de acuerdo con eso. Otra explicación es que la estrategia de resucitación previa a la administración del antibiótico, si es correcta, propicia las condiciones hemodinámicas adecuadas para aumentar la supervivencia al administrar el antibiótico.

Lo que ha demostrado una menor mortalidad es el hecho de controlar el foco no sólo de forma precoz (sin tener en cuenta el tiempo exacto de actuación) sino también que el antibiótico esté ajustado al foco y al antibiograma, de aquí la importancia de la determinación de hemocultivos seriados antes de la instauración del tratamiento y la administración de fármacos de amplio espectro. En el estudio de Capuci¹¹⁴ se aprecia que en los pacientes con neumonía severa la detección temprana del estado de oxigenación del paciente en la propia sala de Urgencias se asocia con una disminución del tiempo puerta - inicio antibiótico y por tanto con una mejoría en la supervivencia. Esto nos hace reflexionar sobre que podrían extrapolarse estas conclusiones a cualquier foco séptico.

Ferrer et al. ^{66,248} demuestran que el retraso en el tiempo de administración del antibiótico en pacientes con SGAE y/o shock séptico tiene una relación directamente proporcional a las tasas de mortalidad.

Young Min et al. en 2014²³⁸ valoran los efectos del tiempo de administración de antibióticos de amplio espectro en pacientes con SGAE y shock séptico, según las recomendaciones de las guías SSC del 2012, incluyendo factores como la tasa de mortalidad asociada, el grado de fallo orgánico o la estancia hospitalaria. Todos estos factores se reducen si la administración de antibióticos es precoz.

Pero en 2017 New England Journal of Medicine publicó un estudio de Seymour y Levy²⁰¹ que confirma la asociación inequívoca entre administración precoz del antibiótico y disminución de la mortalidad en pacientes con SGAE. Se estudiaron 49331 pacientes de 149 hospitales diagnosticados de sepsis grave de adquisición extrahospitalaria y shock séptico y se realizó un seguimiento entre el 1 de abril de 2014 y el 30 de junio de 2016. En todos estos pacientes se inició el protocolo de manejo en las 6 horas de su llegada a Urgencias. Con el 82,5% de los pacientes se completaron los bundles de tratamiento en menos de tres horas. La mediana de tiempo en completar los bundles fue de 1,30 horas, la de tiempo de administración del antibiótico fue de 0,95 horas y la de finalización de la sueroterapia de 2,56 horas.

En los pacientes en los que se tardó en completar los bundles de tratamiento, hasta las 12 horas desde su llegada a Urgencias, incrementaron el riesgo de muerte de forma proporcional al tiempo de tratamiento. Esto se apreció especialmente en el cumplimiento del tiempo de administración del antibiótico. Respecto al bolus de fluidoterapia (se corresponde con el estudio de Lee et al.) no se aumenta la mortalidad si se demora la administración del bolus de fluidoterapia ev.

Creemos, en base a los estudios publicados y a nuestros propios resultados, que la administración precoz del antibiótico puede ser un buen marcador de calidad del proceso de manejo terapéutico y su administración no debe retrasarse, ya que modifica la respuesta del huésped para evitar la progresión hacia disfunción orgánica al tiempo que disminuye la agresividad del microorganismo.

7.7. Diferencias en el manejo de los pacientes con SGAE en función de la presencia de hipotensión a la llegada de los pacientes a Urgencias.

La importancia del análisis de las cifras de presión arterial que presentan los pacientes con un foco infeccioso activo reside en la consideración de que el shock es un estado de mayor severidad. Sin embargo Sepsis 3 no

lo considera una forma evolutiva sino una entidad dentro de las diferentes formas de fracaso orgánico asociado a sepsis, aunque mantiene su relevancia como criterio diagnóstico mayor en SOFA score y en qSOFA.

Las cifras de presión arterial media (PAM) de los sujetos a estudio a su llegada a Urgencias presentaron un valor promedio de $75,5 \pm 19,8$ mmHg. En nuestra serie el 37% de los pacientes con SGAE estaban hipotensos en el momento de la primera atención en Urgencias, pero sólo un 25% acabaron necesitando noradrenalina en las primeras seis horas. En cambio, el 28,1% de los pacientes que se presentaron en Urgencias con cifras normales de presión arterial acabaron requiriendo durante su estancia en urgencias la administración de drogas vasoactivas.

La taquicardia, la redistribución vascular y la taquipnea pueden ser signos indicadores de hipoxia tisular y lactacidemia. La activación de estos mecanismos de compensación puede camuflar signos clínicos diagnósticos de fallo orgánico como la hipotensión o la hipoxia. Varios autores no han hallado diferencias significativas en la mortalidad entre el shock crítico (cifras de lactato >4 mmol/L, taquicardia y normotensión) y el shock hipotensivo. La hiperglicemia no explicada se asocia a respuesta inflamatoria severa, así como la aparición de cifras altas de biomarcadores como PCR o procalcitonina. En nuestros resultados se observa que pacientes con inestabilidad hemodinámica reciben de forma precoz las medidas terapéuticas secuenciales adecuadas, y esto es comprensible (por el efecto de “alarma” que crea el paciente con hipotensión), y se correlaciona con los resultados de numerosos autores^{143,168,201,208,246}. Sin embargo son las variables metabólicas (hiperglicemia, acidosis, taquipnea,...) las que acabaron asociándose a mayor severidad.

Paralelamente observamos que la ausencia de hipotensión en el momento de la consulta a Urgencias de los pacientes con sepsis de adquisición extrahospitalaria se asoció a un retraso en el inicio de la administración del antibiótico. Aunque resulta evidente que los pacientes hipotensos reciban tratamiento hemodinámico de forma más precoz que los pacientes no hipotensos, en nuestra serie nos resulta llamativo que el manejo del foco séptico de los pacientes con SGAE también se modifica

en función de la presencia o no de hipotensión arterial desde el inicio de la sintomatología. Los pacientes normotensos también presentaron un mayor tiempo puerta-hemocultivos respecto a los pacientes hipotensos ($1,8 \pm 2,6$ horas en hipotensos respecto a $2,7 \pm 3,6$ horas en los normotensos, $p < 0,05$) y se aprecia lo mismo respecto a la instauración de la volemia ($6,2 \pm 3,8$ horas en hipotensos respecto a $8,5 \pm 4,4$ horas en los normotensos, $p < 0,05$). En paralelo al retraso al soporte hemodinámico, los pacientes normotensos presentaron un tiempo puerta-antibiótico mayor que los pacientes hipotensos ($3,6 \pm 3,9$ horas en hipotensos respecto a $4,4 \pm 4,2$ horas en los normotensos, $p < 0,05$) y este gesto se asoció de forma independiente a mayor mortalidad. El efecto “alarma” de la hipotensión no se corresponde con las nuevas recomendaciones de considerar la sepsis como un espectro clínico más amplio que el de infección con hipotensión. De la misma manera, otros autores observaron en neumonía grave que la demora en la toma de constantes, en concreto de la pulsioximetría, se asoció a retraso en la administración de antibiótico y a mayor mortalidad.

En nuestra serie la presencia de hipotensión arterial inicial no ha resultado ser un buen indicador de mortalidad, probablemente provoca un aumento en la rapidez de la instauración de las medidas de resucitación y en la percepción subjetiva de la gravedad del caso. Todo esto obviamente influye en la mortalidad. Así, en estos pacientes las cifras medias de lactato a las 6 h de iniciadas las medidas terapéuticas eran similares a las de los pacientes normotensos a su llegada a Urgencias. Está ampliamente descrito el valor pronóstico del lactato y su evolución a las 6 horas tras el inicio de las maniobras de resucitación en los pacientes con sepsis grave independientemente del valor de la presión arterial.

Lee et al. publicaron en 2016 un estudio con 542 pacientes⁷⁷. Los pacientes que presentaban normotensión de inicio mostraban evidencias de aumento del tono simpático con aumento de la FC, presión arterial y temperatura. Además se trata de pacientes con mayor prevalencia de tratamiento de base con corticosteroides o alfa bloqueantes. Esto podría actuar de mecanismo compensador, que nos provocaría una sensación de “menor gravedad” en estos pacientes. En total presentaron cifras

iniciales normales de presión arterial 378 pacientes. De los 164 pacientes hipotensos 52 ya lo estaban al llegar a Urgencias. Respecto a las cifras de mortalidad hubo diferencias significativas en la mortalidad a 28 días (14 en hipotensos de inicio respecto a 15 en los normotensos, $p=0,739$), lo que reafirma nuestros resultados, la hipotensión no debería considerarse un buen predictor de mortalidad.

En resumen, presuponemos que la presencia de hipotensión arterial a la llegada a Urgencias comporta la identificación de un subgrupo de pacientes que cumplen criterios de sepsis con riesgo vital y provoca la instauración rápida de las medidas terapéuticas. Pero en el caso de los pacientes con cifras normales de presión arterial no se tienen en cuenta otros criterios de fallo orgánico o de respuesta compensadora, lo que retrasa tanto la detección como la instauración del tratamiento antibiótico precoz, lo que repercute en la supervivencia de estos pacientes. En el análisis multivariado, la demora en la administración del antibiótico fue el principal factor modificable asociado a mortalidad en nuestra población a estudio.

7.8. Limitaciones principales de nuestro estudio:

Entendemos que las principales limitaciones del estudio serían su escaso tamaño muestral y el hecho de ser unicéntrico. A pesar del ser un seguimiento de 18 meses, el número de pacientes se vio reducido al no incluir a aquellos pacientes a los que se les iniciaron las medidas de resucitación en otros centros y/o aquellos pacientes sobre los que se les había aplicado algún tipo de limitación del esfuerzo terapéutico (es decir, pacientes no tributarios de administración de drogas vasoactivas, ventilación mecánica, técnicas substitutivas renales por edad muy avanzada, enfermedades degenerativas o con mal pronóstico de vida a corto plazo). Casi 1000 pacientes entraron en esta categoría, que se excluyó para incluir sólo a aquellos pacientes que se consideraban tributarios de recibir todo el tratamiento de la sepsis.

En un hospital donde se recibe a un importante número de pacientes de las residencias sociales y socio sanitarios de la zona consideramos que se ha perdido un número nada despreciable de pacientes en los que se

podría haber valorado la estrategia CSI al menos en lo que se refiere a detección e inicio de maniobras terapéuticas. Pero consideramos más adecuado no incluirlos de cara a evitar el sesgo que podría haber inducido la aplicación de medidas de limitación del esfuerzo terapéutico en el resultado final, la mortalidad.

También hemos excluido a los pacientes a los que se les realizó el diagnóstico fuera del Servicio de Urgencias, en los que no se podían valorar los indicadores de proceso de forma adecuada, así como los pacientes procedentes de otros centros, pacientes que solicitaron el alta voluntaria, pacientes con otros procesos concomitantes o pacientes procedentes de la planta de hospitalización.

En nuestra serie los tiempos se han calculado desde el primer minuto de la primera toma de constantes a la hora exacta de las acciones terapéuticas, lo cual genera unos tiempos de actuación más prolongados, diferentes de los tiempos detección-acción que rigen los indicadores de calidad. Esta decisión se justifica porque lo que pretendemos analizar es el efecto del cribaje a la llegada de estos pacientes a Urgencias, valorado por las primeras constantes en los pacientes que consultan a Urgencias por una sospecha de foco de infección activo.

Finalmente, la identificación de pacientes ha sido laboriosa debido al alto volumen de actividad del Servicio de Urgencias y a la falta de codificación de la sepsis como código diagnóstico al alta. Algunos diagnósticos principales al ingreso hospitalario desde Urgencias podían ser infección aguda, sepsis, septicemia, SIRS, sepsis grave, infección complicada...la amplia variedad de códigos diagnósticos a los que hace referencia la sepsis grave supone otro de los factores a considerar en la dificultad de la detección de casos. Intentamos comparar los casos diagnosticados en Urgencias (a partir de los datos clínicos y analíticos) con el listado de hemocultivos positivos del mismo periodo de tiempo de nuestro estudio. Observamos una gran cantidad de casos con hemocultivos positivos que habían entrado por Urgencias con sintomatología relacionada con un foco infeccioso que no habían sido identificados como pacientes con SGAE a pesar de cumplir criterios clínicos y haber recibido el tratamiento apropiado. Los motivos podrían ser múltiples, por ejemplo, se codificaron

como infección concreta o genérica y no como sepsis grave. Otro problema es que obviamente no se dispone de los resultados de los hemocultivos hasta pasados varios días, y otra opción sería que muchas veces se realizan los hemocultivos por protocolo pero no se revisa el resultado ni se cambia el diagnóstico final del informe de alta.

De las 3856 infecciones en pacientes adultos que se trataron en el servicio de urgencias durante el periodo de estudio, 1234 cumplían criterios de sepsis grave según la definición Sepsis-II. Existe una alta edad y comorbilidad en los pacientes con sepsis grave que acuden a Urgencias, como queda manifiesto por la alta tasa de algún tipo de LTSV presente en los pacientes (934 de 1234), lo que limitó el análisis de todo el proceso asistencial a 153 pacientes.

8. CONCLUSIONES:

1. La heterogeneidad en la forma de presentación de la sepsis grave comporta dificultad en su proceso de detección y por tanto de instauración de tratamiento de forma precoz. En los pacientes supervivientes se observan unos menores tiempos puerta – realización de hemocultivos, puerta –administración del antibiótico, tiempo puerta – reposición de volemia y tiempo puerta – noradrenalina.
2. La demora en la administración del antibiótico fue el principal factor modificable asociado a mortalidad.
3. Las cifras de presión arterial que presentan los pacientes con SGAE a su llegada a Urgencias impactan en la supervivencia. Los pacientes normotensos sufren una detección tardía y reciben más tarde las medidas terapéuticas específicas, lo que repercute en su supervivencia.
4. La valoración sistematizada de cada caso junto con la implementación de una estrategia en formato código que mejore la adherencia a las guías de manejo según el protocolo de la SSC en los Servicios de Urgencias tiene su repercusión en la supervivencia.
5. El lactato es un buen identificador de la disfunción orgánica. qSOFA un buen método identificador de la gravedad del proceso infeccioso. Es menos robusto que SOFA pero al no requerir de tests de laboratorio es mucho más rápido y fácil de realizar. Consideramos que infravalora los criterios SIRS y otros parámetros hemodinámicos que han demostrado ser útiles en la precocidad de la detección.

9. LÍNEAS DE FUTURO:

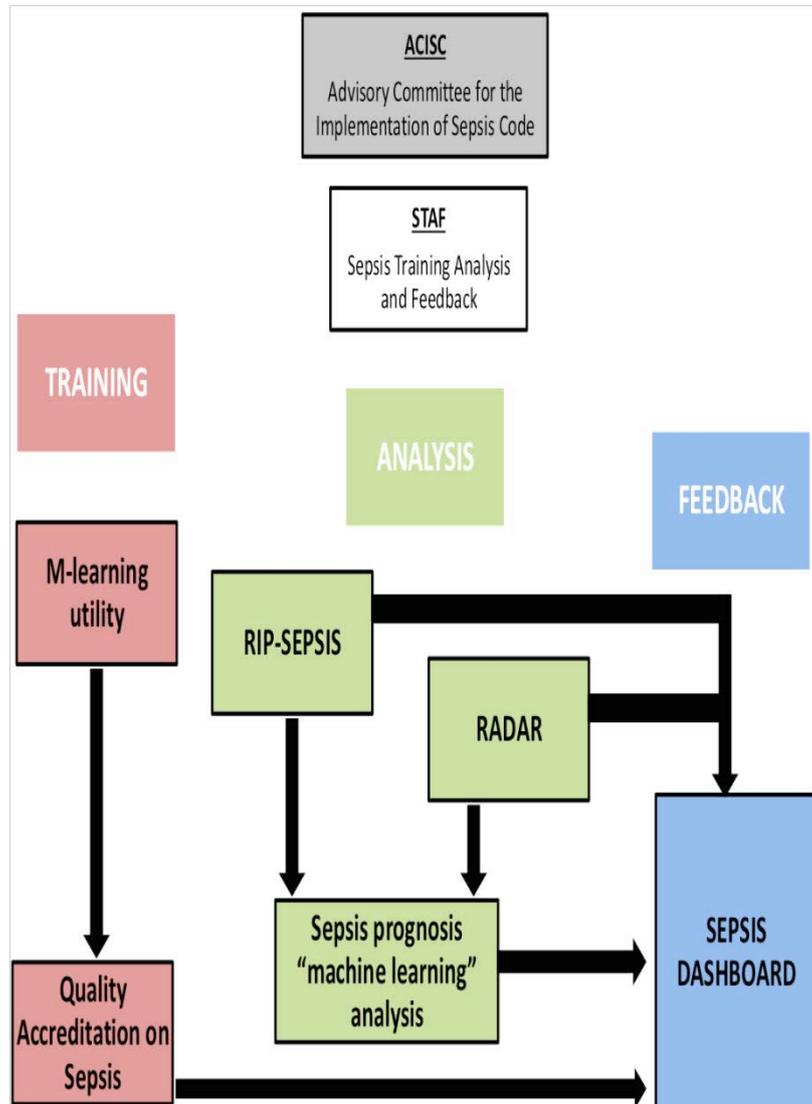
Nuestros trabajos podrían englobarse en el ámbito de las estrategias para la implementación de protocolos asistenciales. Los resultados de nuestro estudio permitirían centrar sus aplicaciones futuras especialmente en el ámbito de la formación, y la gestión de la seguridad y la calidad en el manejo inicial del paciente séptico. Nuestro trabajo pone de manifiesto la necesidad de estrategias para adecuar la percepción de severidad en los pacientes con sepsis o shock séptico con o sin hipotensión.

Sepsis es un término amplio que se aplica a un proceso sobre el que los conocimientos aún son incompletos. Es preciso valorar todo el conjunto de su fisiopatología, que es compleja, tanto la parte pro como la antiinflamatoria, para poder anticiparnos a las complicaciones. Por eso creemos que son necesarias estrategias de diagnóstico precoz para la instauración urgente de las medidas terapéuticas específicas para reducir la mortalidad.

Nuestros resultados nos hacen reflexionar sobre la utilidad de las escalas de valoración sistematizadas para mejorar la detección y percepción del grado de gravedad de los pacientes. Por tanto, la formación es fundamental para generar alertas, mejorar la adherencia a los protocolos de manejo y posibilitar la cooperación entre servicios para optimizar el manejo del paciente con sepsis, participando de la "Implementation Science" como estudio de los métodos que promueven la integración de prácticas clínicas basadas en la evidencia científica que mejoren la supervivencia de estos pacientes. Como ejemplo, y aplicando nuestras propias conclusiones, en el caso del manejo terapéutico de los pacientes con SGAE enfatizaríamos el control del foco (tiempo de administración del antibiótico y realización de hemocultivos) por encima de la resucitación hemodinámica.

Nuestro equipo investigador ha presentado en la línea de este primer trabajo, el proyecto STAF (Sepsis Training, Audit and Feedback), avalado por la Comisión Asesora para la Atención al Paciente con

Sepsis (CAAPAS) del CatSalut para mejorar la formación e implementación de estos protocolos de manejo.



Anexos:

I. Producción científica derivada de este estudio.

1. Publicaciones: “*Differences in antibiotic timing and prognosis between on admission hypotensive versus nonhypotensive community-onset sepsis*”. (In submission).

2. Comunicaciones, congresos, becas:

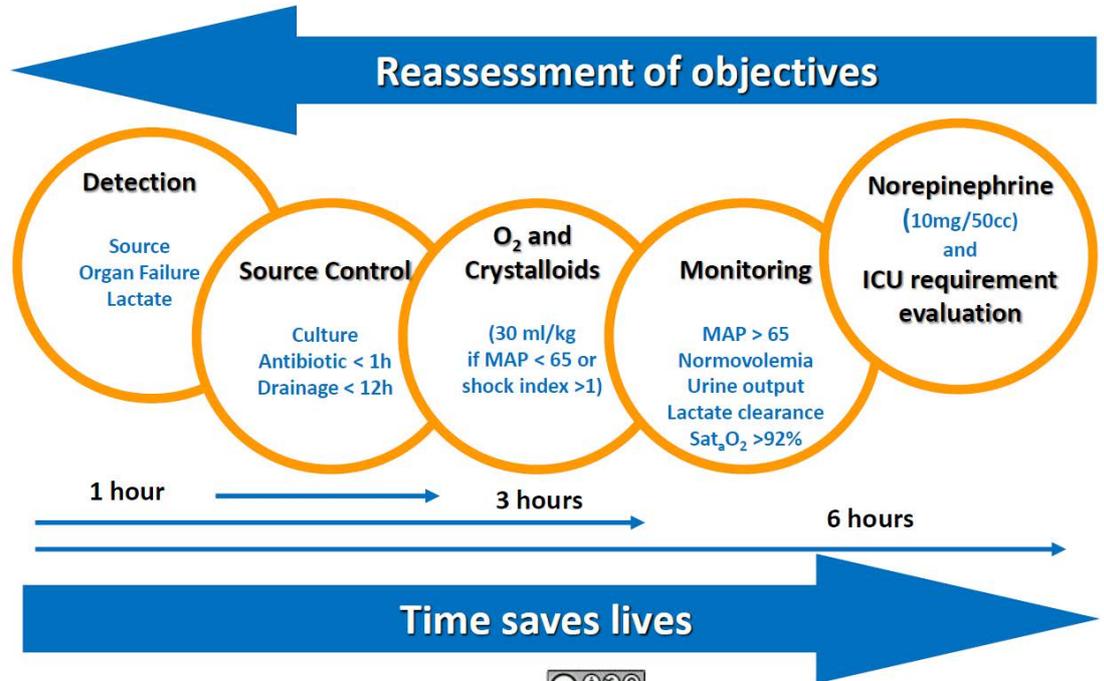
-Presentación de póster científico en la ICAAC de Boston en Septiembre de 2010: “The 6h Septic Chain of Survival is Useful in Implementing a Multicentric Septic Code in Small Hospitals Without Intensive Care Units: The CSI (Código Séptico Interhospitalario) Strategy”. L. Ballester, E. Armero, J.C.Yébenes, V. Pérez et al. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.04.002.

-Comunicación oral Congreso Europeo Medicina Intensiva (ESICM). Hypotensive vs Non Hypotensive Community Acquire Severe Sepsis: implications for the detection, time to therapeutic management and prognosis. L.Ballester, J. Méndez, J. Gil, F. Riera, R.Martínez, J.A Capdevila, E.Palomera, J.C Yébenes. Septiembre 2014. *Intensive Care Medicine*, 40 S132-S132.

-Presentación póster científico en el XXXV Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna. Ballester L, Capdevila J, Mauri M, Almirall J, Miró G, Felip A, et al. “Sepsis grave en pacientes con hipotensión versus normotensión a su llegada a urgencias: implicaciones en su detección, inicio de medidas terapéuticas y pronóstico”. *Rev Clin Esp*. 2014;214:130.

II. Cadena de la Supervivencia de la Sepsis Grave de Adquisición Extrahospitalaria.

Chain for Sepsis Resuscitation



PsterSSpsiaGreu2016CSdMCC

III. Tríptico recogida de datos del Código Sepsis Interhospitalario.

DURANT LES PRIMERES 6 HORES

1. IDENTIFICACIÓ PRESA DE MOSTRES I ADMINISTRACIÓ TRACTAMENT EMPÍRIC

HISTÒRIA COMPATIBLE AMB INFECCIÓ
Monitorització constants / Bioquímica / Lactat
Obtenir mostres focus origen + hemocultius.
Administrar antibiòtics segons protocol
(abans de les 3 primeres hores d'admissió a URGÈNCIES / 1ª hora si admissió a UCI / immediata si sospita meningitis)

2. VOLÈMIA I OXIGEN

HIPOPERFUSIÓ INDUÏDA PER SÈPSIA
(TAS < 95, TAM < 65 o LACTAT > 2 mmol/L)
ADMINISTRAR O₂ o V MEC (per Sat art O₂ > 93%)
INICIAR RÈSUCITACIÓ AMB FLUIDS
(administrar un mínim inicial de 20-40ml/Kg pes de fisiològic o col·loides) en descarregues de 500cc monitoritzant la resposta
NOMÉS DAVANT DE HIPOTENSIÓ EXTREMA TRACTAMENT AMB DVA (NA-DOPA)

3. MONITORIZACIÓ VOLÈMIA

HIPOPERFUSIÓ SOSTINGUDA MALGRAT ABORDATGE INICIAL
(TAS < 95, TAM < 65 o LACTAT > 2 mmol/L)
INSERTAR VIA CENTRAL
Assolir amb fluids PVC-8mm Hg/12 cm H₂O (Si ventilació mecànica PVC > 15 cm H₂O)

4. MALA RESPOSTA A VOLÈMIA

INICIAR DROGUES PRESSORES
(1ª elecció: NA 10mg/50 SG a 2c/h prog.)
(2ª elecció: DOPA 200mg/50 SG)
ASOLIR SAT O₂ VENOSA CENTRAL > 85%

5. MALA RESPOSTA A DROGUES

CAL DESCARTAR
Anèmia/Acidosis < 7.20/Complicació mecànica

6. MANCA DE RESPOSTA DURANT HORA 6-24

TRASLLAT A UCI

DATA INICI DE LA SD SÈPTICA ___/___/___

PROCEDÈNCIA: COMUNITAT / SOCIOSANITARI

ADMISSIÓ ___/___/___ HORA ___/___

INCLUSIÓ CODI SÈPTIC HORA ___/___

1. CULTIUS HORA ___/___

ANTIBIÒTICS PREVIS SI / No AL LÈRGIA SI / No

1. ADM ANTIBIÒTIC HORA ___/___

1. MANEIG QUIRURGIC HORA ___/___

2. VOLÈMIA (2 LITRES) HORA ___/___

3. MONITORIZACIÓ PVC HORA ___/___

4. DROGUES PRESSORES HORA ___/___

LACTAT INGRÉS ___ LACTAT 6 HORES ___

DESTINACIÓ HORA ___/___

	Tractament empíric
Marqueu tractament	<i>Al·lèrgia, tractament antibiòtic previ, o procedent de centre soci-sanitari.</i>
Meningitis (+ dexametasona)	CEFOTAXIMA (3g/4h) + VANCO (1g/12h) + AMPICILINA (2g/4h)
	MEROPENEM (2g/8h) + VANCO (1g/12h)
Pneumònia	CEFTRIAXONA (2g/24h) + AZITROMICINA (500mg/24h)
	IMPENEM (1g/8h) + LINEZOLID (600mg/12h)
Abdominal	PIPERAZILINA/TAZOBACTAM (4,5g/8h)
	IMPENEM (1g/8h)
ITU	IMPENEM (1g/8h)
	IMPENEM (1g/8h)
Pell / parts toves	PIPERAZILINA/TAZOBACTAM (4,5g/8h)
	IMPENEM (1g/8h) + VANCO (1g/12h)
IOD	IMPENEM (1g/8h)
	IMPENEM (1g/8h) + VANCO (1g/12h)

Tractament antibiòtic empíric per sèpsia greu comunitària segons focus d'origen en absència de factors de risc específics.
A revisar en 72h per desescalament.
(ITU: infecció Tracte Urinari; IOD: infecció d'origen desconegut)

PROTOCOL MANEIG PACIENTS SÈPTICS AMB DISFUNCIÓ D'ÒRGAN

Codi sèptic ETIQUETA

INICIALS _____ Nº HISTÒRIA _____

Marqueu signes / símptomes presents

1. Existeixen 2 o més signes suggestius d'infecció?

Febre (>38,3°C) o hipotèrmia (<36°C)
 Taquicàrdia (>90 bpm)
 Taquípnea (>20 rpm)
 Alteració del nivell de consciència
 Leucocitosi (>12000 Lc) o leucopènia (<4000 Lc)
 Hiperglicèmia (>120 mg/dl) sense DM.

SI
 NO

2. Suggereix la història del pacient una nova infecció?

Via respiratòria / empiema
 Tracte urinari
 Infecció abdominal aguda
 Sistema nerviós central
 Pell / Parts toves
 Os / Articulacions
 Infecció ferida quirúrgica
 Infecció relacionada amb catèters
 Infecció relacionada amb dispositius
 Endocarditis
 Altres _____

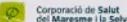
SI
 NO

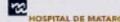
3. Existeix disfunció aguda iaguditzada de cap òrgan que no sigui l'afectat per la infecció?

TAS < 90 mmHg o 40 mmHg menor a la basal o TAM < 65 mmHg
 Infiltrats bilaterals pulmonars amb Sat_{o2} basal < 90% o amb quocient P_aO₂ / F_iO₂ < 300
 Creatinina > 175 mmol/L (2 mg/dl) o diuresi < 0,5 ml/Kg/h per > 2h.
 Bilirubina > 34 mmol/L (2mg/dl)
 Plaquetes < 100.000
 Coagulopatia (INR > 1,5 o aPTT > 60seg)
 Lactat > 2 mmol/L (18 mg/dl)

SI
 NO

SI EXISTEIX SOSPIA D'INFECCIÓ (1+2) I DISFUNCIÓ D'UN ALTRE ÒRGAN (3) EL PACIENT HA D'ENTRAR EN EL PROTOCOL DE MANEIG DE LA SÈPSIA GREU.

 Corporació de Salut del Maresme i la Selva

 HOSPITAL DE MATARÓ
CONSEJO REGULADOR DE SALUD

IV. Póster presentación resultados en XXXV Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna.

SEPSIS GRAVE EN PACIENTES CON HIPOTENSIÓN VERSUS NORMOTENSIÓN A SU LLEGADA A URGENCIAS: IMPLICACIONES EN SU DETECCIÓN, INICIO DE MEDIDAS TERAPÉUTICAS Y PRONÓSTICO.

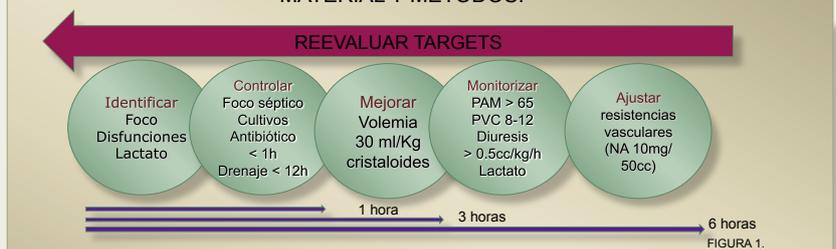
L. BALLESTER⁽¹⁾, J. CAPDEVILA⁽¹⁾, M. MAURI⁽¹⁾, J. ALMIRALL⁽²⁾, G. MIRÓ⁽²⁾, A. FELIP⁽¹⁾, E. PALOMERA⁽³⁾, J. YÉBENES⁽²⁾.

- (1) SERVICIO MEDICINA INTERNA, HOSPITAL DE MATARÓ, BARCELONA.
 (2) SERVICIO MEDICINA INTENSIVA, HOSPITAL DE MATARÓ, BARCELONA.
 (3) UNIDAD DE INVESTIGACIÓN, HOSPITAL DE MATARÓ, BARCELONA.

OBJETIVO PRINCIPAL DE ESTUDIO:

EVALUAR DIFERENCIAS EN EL TRATAMIENTO, EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON SEPSIS GRAVE ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (SGAC) EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA O NO DE HIPOTENSIÓN A SU LLEGADA A URGENCIAS.

MATERIAL Y MÉTODOS:

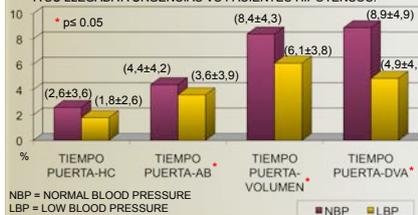


- ESTUDIO RETROSPECTIVO REALIZADO EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL DE MATARÓ.
- RECOGIDA DATOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS, ANALÍTICOS Y DE MANEJO TERAPÉUTICO DE PACIENTES CON SGAC ENTRE 1 MARZO Y 30 SEPTIEMBRE AÑOS 2008, 2009 Y 2010.
- MANEJO TERAPÉUTICO ESTANDARIZADO EN UN PAQUETE DE ACCIONES CONSECUTIVAS LLAMADO "CADENA DE LA SUPERVIVENCIA DE LA SEPSIS GRAVE". (FIG.1.).
- SE COMPARAN DIFERENCIAS DE MANEJO ENTRE PACIENTES CON SGAC CON HIPOTENSIÓN ARTERIAL A SU LLEGADA A URGENCIAS (LBP) VS LOS QUE PRESENTAN SGAC CON CIFRAS NORMALES DE PRESIÓN ARTERIAL (NBP).
- REGISTRO TIEMPOS: PUERTA-REALIZACIÓN HEMOCULTIVOS (HC), PUERTA-ADMINISTRACIÓN ANTIBIÓTICO (AB), PUERTA-ADMINISTRACIÓN 2000ml VOLEMIA Y PUERTA-ADMINISTRACIÓN NORADRENALINA (NA).

RESULTADOS:

- n=153 PACIENTES CON SGAC.
- SEXO: 54.5% HOMBRES.
- EDAD MEDIA: 73.8 (± 15.8) AÑOS.
- COMORBILIDAD POR ÍNDICE DE CHARLSON AJUSTADO POR EDAD 6.2 (± 2.9).
- ESCALA DE SOFA MEDIA: 4.9 (± 2.7).
- MEDIA LACTATO AL INGRESO: 5.2 (± 3.2).
- PACIENTES CON HIPOTENSIÓN A SU LLEGADA A UCIA: 37%.
- 96 PACIENTES PRESIÓN ARTERIAL NORMAL, 57 HIPOTENSOS.
- MORTALIDAD HOSPITALARIA: 41.2%.

MANEJO PACIENTES CON SGAC NORMOTENSOS (PAM > 65 mmHg) A SU LLEGADA A URGENCIAS VS PACIENTES HIPOTENSOS.



EVOLUCIÓN PACIENTES CON SGAC NORMOTENSOS (PAM > 65 mmHg) A SU LLEGADA A URGENCIAS VS PACIENTES HIPOTENSOS.



DISCUSIÓN:

- EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON SGAC SE CORRELACIONA CON LA PRECOCIDAD EN LA DETECCIÓN, REANIMACIÓN Y CONTROL DEL FOCO INFECCIOSO.
- EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON SGAC PODRÍA DEPENDER DE LA FORMA DE PRESENTACIÓN CLÍNICA.

CONCLUSIONES:

- LOS PACIENTES CON SGAC TIENEN UN MANEJO DIFERENTE EN FUNCIÓN DE LA FORMA DE PRESENTACIÓN A SU LLEGADA A URGENCIAS.
- LA HIPOTENSIÓN ARTERIAL SÓLO ESTÁ PRESENTE EN UN 37% DE LOS ENFERMOS QUE CONSULTAN EN URGENCIAS CON UN SIRS O SGAC.
- LOS ENFERMOS CON SGAC QUE PRESENTAN CIFRAS NORMALES DE PRESIÓN ARTERIAL A SU LLEGADA A URGENCIAS PADECEN UN RETRASO SIGNIFICATIVO EN EL INICIO DE LAS MEDIDAS DE TRATAMIENTO.
- ESTE RETRASO EN EL MANEJO TERAPÉUTICO SE CORRELACIONA CON UN AUMENTO DE LA MORTALIDAD DE ESTOS PACIENTES.

V. Informe resolució Comitè Ètica Asistencial, Consorci Sanitari del Maresme.



Código CEIC 48/17

INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

MATEU SERRA PRAT, Secretari del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme

CERTIFICA

Que aquest Comitè ha avaluat la proposta presentada pel **Consorci Sanitari del Maresme** per tal que sigui realitzat a l'Hospital de Mataró el projecte de recerca titulat: **Revisió de Indicadores de Proceso en el manejo de la Sepsis en Urgències (RIP-SEPSIA)** (*Protocol versió 01, desembre 2017*)

amb els medicaments: ---

i considera que:

Es compleixen els requisits necessaris d'idoneïtat del protocol en relació amb els objectius de l'estudi i estan justificats els riscos i molèsties previsibles per al subjecte.

La capacitat de l'investigador i els mitjans disponibles són apropiats per a dur a terme l'estudi.

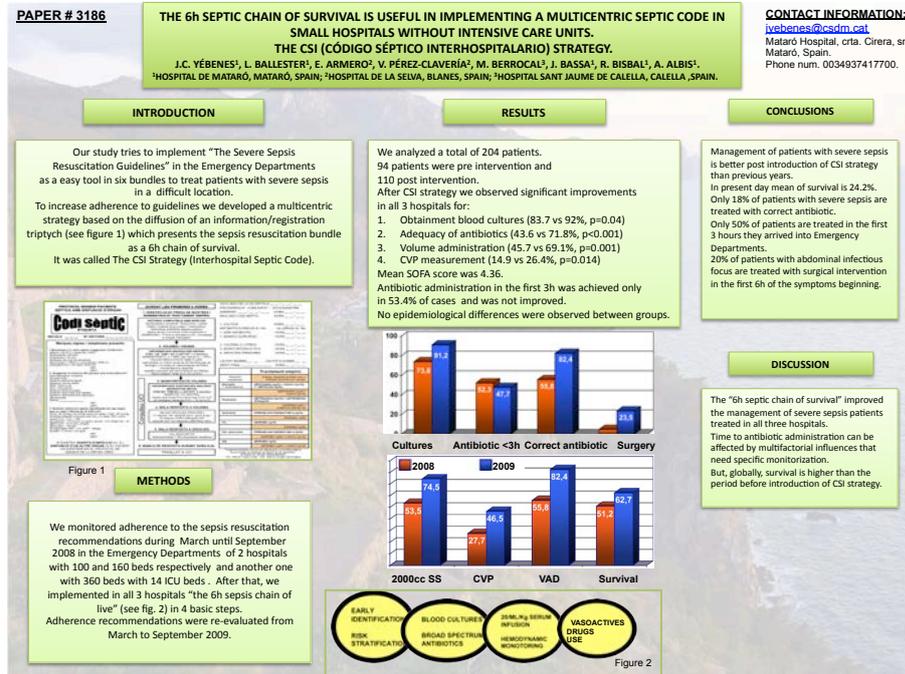
I que aquest Comitè accepta que aquest projecte de recerca sigui realitzat a **Hospital de Mataró** pel Dr. **JC. Yébenes** com a Investigador Principal.

Ho firmo a Mataró a 20 de desembre de 2017

Firmat:

Mateu Serra Prat
Secretari CEIC del CSdM

VI. Poster ICAAC Boston. Resumen estrategia CSI.



Bibliografía:

1. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. for the Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377.
2. Singer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016 Feb 23;315(8):801-10.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Delinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992 Jun; 101(6):1644-55.
4. Rangel Fausto MS. The natural history of the systematic inflammatory response syndrome (SIRS) A prospective study. *JAMA* 1995;273:117-123.
5. Bone RC et al. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112:235-43.
6. Rodrigo Casanova MP, García Peña JM, Rodríguez V, Ortega M, Aguilera Celorrio L. Sepsis grave y shock séptico. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2007; 54:484-498.
7. Aguilera C, Rodrigo MP, García Peña JM. Sepsis grave y shock séptico. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2007;54:484-498.
8. Labelle A. et al. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment. *Crit Care Med*. 2012 Jul; 40(7):2016-21.

9. Snowden C, Kirkman E. The pathophysiology of sepsis. *Brit J Anaest.* 2002;2:11-14.
10. Briceño I. Sepsis: Definiciones y aspectos fisiopatológicos. *Medicrit* 2005; 2(8):164-178.
11. Hotchkiss RS and Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*, 2003;348(2):138-50.
12. Angus DC, Van Der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013 Aug 29;369 (9):840-51.
13. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992, 20:864-874.
14. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993;328:1471-1477.
15. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-6.
16. Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet.* 2010 Oct 16;376(9749):1339-46.
17. Sherwood E. et al. Current concept of the inflammatory response. *The American Society of Anaesthesiologists* 2002; 30:169-184.
18. Duarte J, Espinosa R, Sánchez G, De Santiago J, Díaz S, Lee Eng V. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Aspectos fisiopatológicos. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2009; 23(4): 225-233.

19. Opal SM. The uncertain value of the definition for SIRS. *Chest*. 1998; 113:1442-43.
20. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med*. 2006; 34(4): 1025-1032.
21. Kaukonen KM, Mailey M, Pilcher D, Coper DJ and Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2015; 372:1629-38.
22. Guidet B, Aegerter P, Gauzit R, Meshaka P, Dreyfuss D. Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis. *Chest*. 2005; 127(3): 942- 951.
23. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willats S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-710.
24. Kritek P. Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. *NEJM Journal Watch General Medicine*. Feb 2016.
25. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K, Brown AFT, Lipman J. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction. *Chest* 2017; 151(3):586-596.
26. Kirsi-Maija Kaukonen et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015; 372:1629-1638.
27. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *J Am Med Assoc*. 2016;315:762-74.

28. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014; 311:1308-16.
29. Angus et al. Severe Sepsis Epidemiology: sampling, selection and society. *Crit Care* 2004;8:222-226.
30. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associate costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
31. Laupland K.B. et al. Severe bloodstream infections: a population-based assessment. *Crit Care Med*. 2004 Apr; 32(4): 992-7.
32. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
33. Stoller J, Halpin L, Weis M, Aplin B, Qu W, Georgescu C, Nazzal M. Epidemiology of severe sepsis: 2008-2012. *J Crit Care*. 2016 Feb;31(1):58-62.
34. Levy M, Artigas A et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the United States and Europe: a prospective cohort study. *Lancet*. 2012; 12:919-24.
35. Linde-Zwirble WT, Augus DC et al. Severe sepsis epidemiology sampling, selection and society. *Crit Care* 2004; 8:222-226.
36. Dombrowsky V, Martin A, Sunderram J, Harold P. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007;35(5):1244-1250.

37. Martin GS. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-1554.
38. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009 Nov; 136(5):1237-48.
39. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Antiinflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med*. 1997 Jul; 25(7):1095-1000.
40. Artero A, Zaragoza R. et al. Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2010 Jun; 25(2): 276-81.
41. Roca B. Sepsis y síndromes relacionados. *Rev Med Univ Navarra*. 2008; 52(4):3-14.
42. Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet* 2010; 376:1339-46.
43. Mayr et al. Epidemiology of Severe Sepsis. *Virulence*. 2014; 5:1,4-11.
44. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. 2007; 35(5):1284-1289.
45. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014;42:1749-55.
46. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS Study Group. A reappraisal of the epidemiology and outcome of severe

- sepsis in french intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004; 30(4):580-8.
47. Vincent JL, Rello J, Marshall J et al. for the EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302(21):2323-29.
48. Suárez D, Ferrer R, Artigas A, Azkarate I, Garnacho-Montero J, Gomia G et al. Cost effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign Protocol for Severe Sepsis: a prospective nationwide study in Spain. *Intensive Care Med* 2011 Mar; 37(3); 444-52.
49. Palencia E. Incidencia y mortalidad de la sepsis en España, dentro y fuera de la UCI. <http://remi.uninet.edu/2007/05/REMI1100.htm>.
50. García-Castillo L, León C, Moya MS, Artigas A, Borges M, Candel FJ et al. La sepsis grave en los servicios de urgencias. Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinar de la sepsis grave. Documento de consenso (SEMES-SEMICYUC). *Emergencias* 2007; 19:151-63.
51. Ballester JC, Ballester F, González A, Almela A, Colomer E, Peñarroja C. Epidemiology of sepsis in the Valencian Community (Spain), 1995-2004. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29(7):630-4.
52. Yébenes JC, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R, Clèries M, Bosch A, Lorencio C, et al., SOCMIC (Catalonian Critical Care Society) Sepsis Working Group. Epidemiology of sepsis in Catalonia: Analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann Intensive Care.* 2017;7.
53. Catalunya. Instrucció 11/2005. Codi sepsia greu (CSG). Ordenació i configuració del model organitzatiu i dispositius per a l'atenció inicial a pacients amb sepsia greu. <http://catsalut.gencat.cat/web/content/minisite/catsalut/proveidors-professionals/normatives->

instruccions/any-2015/instrucció-11-2015/2012-instruccio-11-2015.pdf.

54. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med.* 2013;41(5):1167-1174.
55. Almirall J, Güell E, Capdevila JA, et al. Epidemiology of community-acquired severe sepsis. A population-based study. *Med Clin(Barc)* 2016 Aug19;147(4):139-43.
56. Monclús E, Capdevila A, Roedberg D, Pujol G, Ortega M. Manejo de la sepsis grave y el shock séptico en un Servicio de Urgencias de un hospital urbano de tercer nivel. Oportunidades de mejora. *Emergencias* 2016; 28:229-234.
57. Tesis Dra. Eva Armero: Implementación de una estrategia en formato código para mejorar el manejo de la sepsis grave comunitaria en los hospitales comarcales sin UCI. <http://hdl.handle.net/10803/285142>.
58. Talmor D, Greenberg D, Howell M, Lisbon A, Novack V, Shapiro N. The costs and cost-effectiveness of an integrated sepsis treatment protocol. *Crit Care Med.* 2008 Apr; 36(4); 1168-74.
59. Wang HE, Shapiro NI, Angus DC, Yealy DM. National estimates of severe sepsis in the United States emergency departments. *Crit Care Med* 2007; 35:1928-36.
60. Carlbom DJ, Rubenfeld GD. Barriers to implementing protocol-based sepsis resuscitation in the emergency department: results of a national survey. *Crit Care Med.* 2007; 35(11): 2525-2532.
61. Azkárate y cols. Epidemiología y factores pronósticos de la sepsis grave/shock séptico. *Med Intensiva.* 2016;40(1):18-25.

62. Prowle JR et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Crit Care* 2011; 15(2):R100.
63. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med*. 2012;40:754-61.
64. Datos de la XXXIV Reunión científica de la Sociedad Española de Epidemiología, Sevilla Sept. 2016.
65. Angus DC, Van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29; 369(9):840-51.
66. Laupland KB et al. Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: Incidence, risk factors and associated mortality rate. *Crit Care Med*. 2002 Nov; 30(11): 2462-7.
67. Aird W. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*, 2003;101: 3765-3777.
68. Lee YI, Smith RL, Gartshteyn Y, Kwon S, Caraher EJ, Nolan A. Predictors of acute haemodynamic decompensation in early sepsis: an observational study. *J Clin Med Res*. 2016; 8(8):575-581.
69. Hotchkiss RS. et al. Endothelial cell apoptosis in sepsis. *Crit Care Med*, 2002; 30(5 Suppl):225-8.
70. Lorente JA, Fernández P, Marcos M, Mon E, Guigou N, Pascual T, Delgado M. Disfunción multiorgánica y cambios histológicos en la sepsis experimental. *Medicina Intensiva*. 1996; (20):333-339.
71. Charalampos P and Louis Vincent. Sepsis biomarkers: A review. Dept of Intensive Care, Erasmus Hospital Université Libre de Bruxelles, Belgium. 2008.

72. Valles J, Rello J. et al. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest*. 2003 May; 123(5): 1615-24.
73. Elbers Pw, Ince C. Mechanisms of critical illness-classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care*. 2006; 10(4):221.
74. Levy M, Cate H, Van der Poll. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA*. 1993; 270:975-979.
75. Rivers EP, Jaehne AK, Nguyen HB, et al. Early biomarker activity in severe sepsis and septic shock and a contemporary review of immunotherapy trials: not a time to give up, but to give earlier. *Shock*. 2013; 39(2):127-137.
76. Aguirre Tejedó A, Echarte Pazos JL, Mínguez Masó S, et al. Implementación de un "Código de Sepsis Grave" en un servicio de Urgencias. *Emergencias*. 2009; 21:255-261.
77. Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L. Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteraemia and infections disease severity. *Crit Care Med* 1994;22:1102-7.
78. Hollenberg SM, Cunnion RE. Endotelial and vascular smooth muscle function in sepsis. *J Crit Care Med*. 1994; 9(4): 262-80.
79. Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 2001 Jul; 29 (7 Suppl): S21-S27.
80. Gattinoni A, Brazzi L, Relosi P, et al. A trial of goal-oriented haemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 1995; 333:1025-32.

81. Edwards SW. Biochemistry and physiology of the neutrophil. Cambridge University Press. 1994; New York.
82. De Pablo Sánchez R, Montserrat J, Prieto A, Reyes E, Álvarez de Mon M, Sánchez M. Balance entre citokinas pro y antiinflamatorias en estados sépticos. Med Intensiva. 2005; 29(3): 151-8.
83. De Pablo R, Montserrat J, Reyes E, et al. Circulating ICAM-1 and SE-Selectin as biomarker of infection and prognosis in patients with systemic inflammatory response syndrome. Eur J Intern Med 2013 Mar; 24(2): 132-8.
84. Lorente JA, García-Frade L, Landín L, de Pablo R, Torrado C, Renes E, et al. Time course of haemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. Chest 1993; 103:1536-42.
85. Mathay MA. Severe sepsis: a new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties. N Engl J Med. 2001; 344:759-62.
86. Sirgo G, Rello J, Bodi M, Díaz E, Pérez Vela JL, Hernández G, Waterer G. Polimorfismo genético en el paciente crítico. Aspectos generales, inflamación y sepsis. Medicina Intensiva. 2003; 27(1):24-31.
87. Takeuchi O, Shizuo Akira. Pattern recognition receptors and inflammation. Cell 2010;140:805-20.
88. Esmon CT. Molecular events that control the protein C anticoagulant pathway. Thromb Haemost 1993; 70:29-35.
89. Arcaroli J, Fessler MB, Abraham E. Genetic polymorphisms and sepsis. Shock. 2005 Oct; 24(4): 300-12.
90. Montoya C, Rugeles MT et al. Variaciones alélicas en los genes de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias y su asociación con

la susceptibilidad y el curso clínico de la sepsis. *Iatreia*. 2013; 25(1): 67-76.

91. Wang TS, Deng JC. Molecular and celular aspects of sepsis-induced immunosuppression. *J Mol Med (Berl)*. 2008 May; 86(5): 495-506.
92. Papathanassoplov E, Giannakopoulov M, Bozas E. Genomic variations and susceptibility to sepsis. *AACN Adv Crit Care*. 2008 Jul; 17(4):394-422.
93. Reinhart K et al. Markers of sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin* 2006; 22:503-519.
94. Hubacek SA, Jaroslav A, Stuber F et al. Gene variants of the bacterial permeability increasing protein and lipopolysaccharide binding protein in sepsis patients: gender-specific genetic predisposition to sepsis. *Crit Care Med*. 2001; 29:557-61.
95. Dougnac A, Riquelme A, Calvo M, Adresen M, Magedzo A, Eugeni E, et al. Estudio de citoquinas en la sepsis grave y su relación con la mortalidad y score de disfunción orgánica. *Rev Med Chile*. 2001; 129: 347-58.
96. Hack E, De Groot ER, Felt-Bessme RJ, Nuijans JH, Strack Van Schijndel JM, Eerenberg-Belmer A, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *AJM Blood*. 1989; 74: 1704-10.
97. Guirardes M, Rinaldi L, Donn L et al. Sopravvivere alla sepsi, group of the Modena University Hospital: Effects on management and outcome of severe sepsis and septic shock patients admitted to the intensive care unit after implementation of a sepsis program: a pilot study. *Crit Care* 2009(13): R 143.
98. Kumar A, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34:1589-1596.

99. Natsch S, Kullberg BJ, Meis JF, et al. Earlier initiation of antibiotic treatment for severe infections after interventions to improve the organization and specific guidelines in the emergency department. *Arch Intern Med* 2000;160: 1317-1320.
100. Baigorri-González F, Lorente JA. Oxigenación tisular y sepsis. *Med Intensiva*. 2005;29(3):178-84.
101. Blot S.I. et al. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe sepsis community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35(11): 2509-14.
102. Ferrer R, Artigas A, Mitchell M. Levy et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 2008; 299(19): 2294-2303.
103. Coba V. et al. Resuscitation bundle compliance in severe sepsis and septic shock: improves survival, is better late than never. *J Intensive Care Med*. 2011; 26(5): 304-13.
104. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002; 288(7): 862-871.
105. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med*. 2007; 35(4): 1105-1112.
106. Lu N.F et al. Improved sepsis bundles in the treatment of septic shock: a prospective clinical study. *Am J Emerg Med*. 2015 Aug; 33(8): 1045-9.
107. Howell M et al. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med* (2007);33: 1892-1899.

108. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:335.
109. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol*. 2005 Jan; 17(1):1-14.
110. Mouncey P et al. ProMISe trial investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372; 14.
111. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ et al. The ARISE investigators and the ANZICS clinical trials group. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496-506.
112. Jones AE, Shapiro NI, Roshon M. Implementing early goal-directed therapy in the emergency setting: the challenges and experiences of translating research innovations into clinical reality in academic and community settings. *Acad Emerg Med* 2007;14: 1072-8.
113. Rivers EP, Katranji M, Jaehne KA, et al. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. *Minerva Anestesiol* 2012; 78:712-24.
114. Chamberlain D et al. Identification of the severe sepsis patient at triage: a prospective analysis of the Australasian Triage Scale. *Emerg Med J* 2015 Sep; 32(9): 690-7.
115. Berger T et al. Shock Index and early recognition of sepsis in the Emergency Department: pilot study. *West J Emerg Med* 2013 Mar; 14(2):168-74.
116. Birkhahn RH et al. Shock Index in diagnosing early acute hypovolemia. *Am J Emerg Med* 2005 May; 23(3):323-6.

117. McCall SJ et al. The Shock Index predicts acute mortality outcomes in stroke. *Int J Cardiol* 2015 Mar 1; 182:523-7.
118. Pike F, Yealy DM, Kellum JA, et al. Protocolized care for early septic shock (ProCESS) statistical analysis plan. *Crit Care Resus* 2013; 15:301-10.
119. Ballester L, Capdevila J, Mauri M, Almirall J, Miró G, Felip A, et al. Sepsis grave en pacientes con hipotensión versus normotensión a su llegada a urgencias: implicaciones en su detección, inicio de medidas terapéuticas y pronóstico. *Rev Clin Esp.* 2014;214:130.
120. Huang DT, Angus DC, Barnato A et al. Harmonizing international trials of early goal-directed resuscitation for severe sepsis and septic shock: methodology of ProCESS, ARISE, and ProMISe. *Intensive Care Med* 2013 Oct; 39(10):1760-75.
121. Young Min Joo et al. Impact of timely antibiotic administration on outcomes in patients with severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Clin Exp Emerg Med* 2014;1(1):35-40.
122. Gorsky A. The role of cell adhesion molecules in immunopathology. *Immunol Today* 1994; 15(6):251-5.
123. Freemont AJ, Hoyland JA. Cell adhesion molecules. *Clin Mol Pathol* 1996; 49(6): 321-30.
124. Taccom FS, Stordeur P, De Backer D, Geteur J, Vincent JL. Gammaglobulin levels in patients with community-acquired septic shock. *Shock* 2009; 32: 379-385.
125. Reade MC, Huang DT, Bell D, et al. Variability in management of early severe sepsis. *Emerg Med J* 2010; 27:110-5.
126. Keh D, Weber-Carstens S, Ahlers O. Adjunctive therapies in severe sepsis and septic shock: current place of steroids. *Curr Infect Dis Rep.* 2008 Sep; 10(5):354-61.

127. Reinikainen M, Karlsson S, Varpula T, et al. Are small hospitals with small intensive care units able to treat patients with severe sepsis? *Intensive Care Med* 2010; 36:673-9.
128. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22:707-10.
129. Perner A et al. for the 6S Trial Group and the Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl Starch 130/0.4 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012 Jul; 367:124-134.
130. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:77-84.
131. Kellum JA, Kong L, Fink MP, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med* 2007; 167:1655-1663.
132. Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, et al. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1242-1247.
133. Howell MD, Donnino M, Clardy P, et al: Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med* 2007; 33:1892–1899.
134. Lefrant JY et al. Reduction of severe sepsis or septic shock associated mortality by reinforcement of the recommendations bundle: a multicenter study. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010 Sep; 29(9):621-8.

135. Puskarich M, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2011 Sep; 39(9):2066-71.
136. Myburgh JA et al. Fluid resuscitation in acute medicine: what is the current situation? *J Intern Med* 2015; 277:58-68.
137. Namath A, Patterson AJ. Genetic polymorphisms in sepsis. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2011; 23:181-202.
138. Chung LP, Waterer GW. Genetic predisposition to respiratory infection and sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011 Sep-Dec; 48(5-6):250-68.
139. Tavares Ranzani O et al. Reclassifying the spectrum of septic patients using lactate: severe sepsis, cryptic shock, vasoplegic shock and dysoxic shock. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013; 25(4):270-278.
140. Bruhn A, Gairumani R, Hernández G. Manejo del paciente en shock séptico. *Rev Med Clin Condes*. 2011; 22(3):293-301.
141. Venet C, Zeni F, Viallon A, Ross A, Pain P, Gery P et al. Endotoxaemia in patients with severe sepsis or septic shock. *Intensive Care Med*. 2000 May; 26(5):538-44.
142. Caironi P et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1412-1421.
143. Asfar P et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1583-1593.
144. Ávila Naranjo M, Obiols Torredadella et al. La puntuación MEDS y el lactato como factores pronósticos de mortalidad y de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos en los pacientes activados

- desde el triaje con código sepsis grave. *Emergencias* 2013; 25:330-1.
145. Bossink AWJ et al. Prediction of shock in febrile medical patients with a clinical infection. *Crit Care Med* 2001 Jan; 29(1):25-31.
146. González H. Ácido araquidónico y respuesta inflamatoria. *Acta médica colombiana*. 1987; Vol. 12; 4.
147. Jacob ST et al. The impact of early monitored management on survival in hospitalized adult Ugandan patients with severe sepsis: a prospective intervention study. *Crit Care Med* 2012 July; 40(7):2050-2058.
148. Howell MD, Donmino M, Clardy P et al. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med* 2007; 33:1892-1899.
149. Leisman D, Wie B, Doerfler M, et al. Association of fluid resuscitation initiation within 30 minutes of severe sepsis and septic shock recognition with reduced mortality and length of stay. *Ann Emerg Med* 2016; 68:298-311.
150. Guidet B, Aegerter P, Gauzit R, Meshaka P, dreyfuss D, on behalf of the CUB-Rea Study Group. Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis. *Chest* 2005; 127:942-951.
151. Vallés J et al. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients. Impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003 May; 123(5): 1615-24.
152. Candel FJ et al. Detección y manejo inicial del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en las UCIAS de Medicina. Análisis de 24 horas en un hospital general. *An Med Interna* 2008 May;25(5):205-8.

153. Girardis M et al. Effects on management and outcome of severe sepsis and septic shock patients admitted to the intensive care unit after implementation of a sepsis program: a pilot study. *Crit Care* 2009; 13(5):R 143.
154. Mikkelsen ME, Miltiacles AN, Galeski DF, Goyal M, Fusch BD et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;37:1670-1677.
155. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of shock septic changed wiyh time. *Crit Care Med*. 1998 Dec 26; 26(12):2078-86.
156. Perner A et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012 July; 367:124-134.
157. Impact of timely antibiotic administration on outcomes in patients with severe sepsis and septic shock in the emergency department. Young Min Joo et al. *Clin Exp Emerg Med* 2014;1(1):35-40.
158. Rhodes A et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med*. 2015;Volume 411:620-1628.
159. Mensa et al. *Guía de terapéutica antimicrobiana*. Ed. Antares. 2017.
160. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
161. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated

- intensive care unit admission, and death. Gary B. Smith et al. *Resuscitation* 84 (2013); 465–470.
162. Gibb D.M for the FEAST Trial Group. Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. *N Engl J Med* 2011;364(26):2483-2495.
163. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill 51 patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 396-402.
164. Keh D, Weber-Carstens, Ahlers O. Adjunctive Therapies in Severe Sepsis and Septic Shock: Current Place of Steroids. *Curr Infect Dis Resp Sep* 2008; 10(5):354-61.
165. The PRISM Investigators. Early Goal-Directed Therapy for Septic Shock. A patient-level meta-analysis. *N Engl J Med*. June 2017; 376:2223-2234.
166. Amland R, Hahn-Cover K. Clinical Decision Support for Early Recognition of Sepsis. *Am Journal of Medical Quality* 2016; Vol 31(2); 103-110.
167. Bruhn A, Gairumani R, Glenn P. Manejo del paciente en shock séptico. *Rev Med Clin Condes*. 2011; 22(3)293-302.
168. Levy B, Gibot S, Franck B, Cravoisy A, Bollaert P. Relation between muscle Na⁺K⁺ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 2005; 365:871-5.
169. Rodríguez A, Martín-Loeches I, Yébenes JC. New definition of sepsis and septic shock: What does it give us?. *Med Intensiva*. 2017; 41(1):38-40.

170. Bouza C, López Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011). *BMC Infect Dis.* 2014; Dec 21; 14:717.
171. García Villaba E, Bernal Morell E, Egea MP, Marín I, Alcaraz García A, Muñoz A et al. The NT-proBNP is the best predictor of mortality during hospitalization in patients with low sepsis-related organ failure assessment. *Med Clin (Barc)* 2017; Sep 8;149(5):189-195.
172. Garnacho-Montero J, García JL, Barrero A, Jiménez F, Pérez C, Ortíz C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med.* 2003 Dec; 31(12):2742-51.
173. Angus DC et al. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med.* 2001 Jul; 29(7 suppl):s109-16.
174. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008; 134:172-8.
175. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, Lemeshow S, Osborn T, Terry KM, Levy MM. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med.* 2017 Jun 8; 376(23):2235-2244.
176. Sterling S, Miller R, Pryor J, Puskarich M, Jones A. The impact of timing of antibiotics on outcomes in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2015 Sep; 43 (9): 1907-1915.
177. Jones AE, Yiannibas V, Johnson CL, Kline JA. Emergency department hypotension predicts sudden unexpected in-hospital mortality: a prospective cohort study. *Chest* 2006; 130:941-946.

178. Juan Carlos Yébenes. Detección precoz de la sepsis: adaptarse o morir. 2017; Med Clin. Vol. 149(5); 209-210.
179. Villar J, Clement JP, Stotts J, Linnen D, Rubin DJ, Thompson D, Gómez A, Fee C. Many Emergency Departments patients with severe sepsis and septic shock do not meet diagnostic criteria within 3 hours of arrival. Ann Emerg Med. 2014 Jul; 64(1): 48-54.
180. Stijn, Blot et al. for the Community - Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. Crit Care Med. 2007 Nov; 35(11):2509-14.
181. Hayes M, Timmins AC, Yav E, Palazzo M, Hinds C, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. N Engl J Med. 1994; 330:1717-22.
182. Pronovost PJ, Nolan T, Zeger S, Miller M, Rubin H. How can clinicians measure safety and quality in acute care?. Lancet 2004; 363: 1061-1067.
183. Riedemann NC, Guo RF, and Ward PA. The enigma of sepsis. J Clin Invest, 2003. 112(4): p. 460-7.
184. Abbas AK et al. Cellular and Molecular immunology. 8th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2015.
185. Charalampos P and Vincent L. Sepsis biomarkers: A review. Dept of Intensive Care, Erasmus Hospital Université Libre de Bruxelles, Belgium.2008.
186. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaiaski DF, Goyal M, Fusch BD et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. Crit Care Med 2009; 37: 1670-1677.

187. Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L. Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infections disease severity. *Crit Care Med* 1994; 22: 1102- 7.
188. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill 51 patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 396-402.
189. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med*. 2015; 43(3):567-573.
190. Iskander KN, Osuchowski MF, Stearns-Kurosawa DJ, et al. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses and evolving understanding. *Physiol Rev*. 2013;93(3): 1247-1288.
191. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015.
192. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010; 304(16):1787-1794.
193. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014;42:1749-55.
194. Rangel-Frausto M, Pittet D, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome(SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995 Jan 11; 273(2):117-23.

195. Hall M et al. Inpatient care for Septicemia or Sepsis: a challenge for patients and hospitals. NCHS Data Brief. 62. June 2011.
196. Young Min Joo et al. Impact of timely antibiotic administration on outcomes in patients with severe sepsis and septic shock in the Emergency Department. Clin Exp Emerg Med 2014; 1(1):35-40.
197. Alam N, Oskam E, Stassen PM, et al; PHANTASi Trial Investigators and the ORCA (Onderzoeks Consortium Acute Geneeskunde) Research Consortium. The Netherlands. Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. Lancet Respir Med. 2018; 6(1):40-50.
198. Smitha G, Prytherch D, Meredith P, Schmidt P, Featherstone P. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. Resuscitation 2013; 84; 465-470.
199. Hadley S, Lee WW, Ruthazer R, Nasraway SA Jr. Candidemia as a cause of septic shock and multiple organ failure in nonimmunocompromised patients. Crit Care Med. 2002;30:1808-14.
200. Amland R, Hahn-Cover K. Clinical decision support for early recognition of sepsis. Am Journal of Medical Quality 2016; Vol. 31(2) 103–110.
201. Berger T, Green J, Horeczko T, et al. Shock index and early recognition of sepsis in the emergency department: pilot study. West J Emerg Med. 2013;14:168-174.
202. The ProCESS investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med 2014;370: 1683-93.
203. Sivayoham N, Rhodes A, Jaiganesh T, van Zyl SN, Elkhodhair S, Krishnanandan S. Outcomes from implementing early goal-directed

- therapy for severe sepsis and septic shock: a 4-year observational cohort study. *Eur J Emerg Med* 2012; 19:235–240.
204. Bayer O. et al. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: a prospective sequential analysis. *Crit Care Med*. 2012 Sep; 40(9): 2543-51.
205. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SA, Williams P. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1496–1506.
206. The ProCESS / ARISE / ProMISe Methodology Writing Committee. Harmonizing international trials of early goal-directed resuscitation for severe sepsis and septic shock: methodology of ProCESS, ARISE and ProMISe. *Intensive Care Med* 2013 Oct; 39(10).
207. Churpek MM, Snyder A, Han X, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Apr 1; 195(7):906-911.
208. Rathour S et al. PIRO Concept: Staging of Sepsis. *J Postgrad Med*. 2015 Oct-Dec; 61(4):235-242.
209. Phua J, Koh Y, Du B, Tang YQ, Divatia JV, Tan CC, Gomersall CD, Faruq MO, Shrestha BR, Gia Binh N, Arabi YM, Salahuddin N, Wahyuprajitno B, Tu ML, Wahab AY, Hameed AA, Nishimura M, Procyshyn M, Chan YH; MOSAICS Study Group. Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ* 2011; 342:d3245.
210. Maciel AT, Noritomi DT, Park M. Metabolic acidosis in sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2010; 10(3):252-7.

211. Varpula M, Karlsson S, Parviainen I, Ruokonen E, Pettilä V, Finnsepsis Study Group. Community-acquired septic shock: early management and outcome in a nationwide study in Finland. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007 Nov; 51(10):1320-6.
212. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. DOI 10.1007/s00134-017- 4683-6.
213. Singer M. The new definitions of SEPSIS and SEPTIC SHOCK: What do they give us? An answer. *Med Intensiva*. 2017; 41(1):41-43.
214. Rodríguez A, Martín-Loeches I, Yébenes JC. New definition of sepsis and septic shock: What does it give us?. *Med Intensiva*. 2017; 41(1):38-40.
215. Lee YI, Smith RL, Gartshteyna JY, Kwona S, Carahera EJ, Nolana A. Predictors of Acute Hemodynamic Decompensation in Early Sepsis: An Observational Study. *Clin Med Res*. 2016; 8(8):575-581.
216. Griffin GE. Cytokines involved in human septic shock-the model of the Jarisch-Herxheimer reaction. *J Antimicrob Chemother*. 1998;41(Suppl A):25-29.
217. Galeski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, Shofer FS, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med*. 2010;38(4):1045- 1053.
218. Marchick M, Kline J, Jones A. The significance of non-sustained hypotension in emergency department patients with sepsis. *Intensive Care Med*. 2009 July; 35(7):1261-1264.

219. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 2013;41:1167-74.
220. Vazquez-Guillamet C, Scolari M, Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Kollef M. Using the number needed to treat to assess appropriate antimicrobial therapy as a determinant of outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2014;42:2342-9.
221. De Backer D, Vincent JL. Early goal-directed therapy: do we have a definitive answer? *Intensive Care Med* 2016;42:1048-50.
222. Jalili M, Barzegari H, Pourtabatabaei N, Honarmand AR, Boreiri M, Mehrvarz A, Ahmadinejad Z. Effect of door-to-antibiotic time on mortality of patients with sepsis in emergency department: a prospective cohort study. *Acta Med Iran*. 2013 Aug 7;51(7):454-60.
223. Pines JM. Timing of antibiotics for acute, severe infections. *Emerg Med Clin North Am*. 2008 May; 26(2):245-57.
224. Chamberlain D et al. Identification of the severe sepsis patient at triage: a prospective analysis of the Australasian Triage Scale. *Emerg Med J*. 2015 Sep; 32(9):690-7.
225. Nguyen HB, Loomba M, Yang JJ, et al. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *J Inflamm (Lond)* 2010; 7: 6. Published online 2010 Jan 28.
226. Berger T, Green J, Horeczko T, Hagar Y, Garg N, Suarez A, Panacek E, Shapiro N. Shock Index and early recognition of sepsis in the emergency department: pilot study. *West J Emerg Med*. 2013 Mar; 14(2):168-74.
227. Birkhahn RH, Gaeta TJ, Terry D, Bove JJ, Tloczkowski J. Shock Index in diagnosing early acute hypovolemia. *Am J Emerg Med*. 2005 May; 23(3):323-6.

228. McCall SJ, Musgrave SD, Potter JF, Hale R, Clark AB, Mamas MA et al. Clinical Network Evaluation Study (ASCNES) Group. The Shock Index predicts acute mortality outcomes in stroke. *Int J Cardiol.* 2015 Mar 1; 182:523-7.
229. Lorente JA, Landín L. El sistema de la proteína C en la sepsis. *Med Intensiva* 2003; 27(3):171-3.
230. Lefrant JY, Muller L, Raillard A, Jung B, Beaudroit L, Favier L, Masson B et al. Reduction of the severe sepsis or septic shock associated mortality by reinforcement of the recommendations bundle: a multicenter study. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010 Sep; 29(9):621-8.
231. Bone RC. Special article. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med.* 1996; 24: 163-172.
232. Puskarich M, Trzeciak M, Shapiro N, Arnold R, Horton J, Studnek J, Kline J, Jones A. On behalf of the Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET). Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med.* 2011 Sep; 39(9):2066-71.
233. Sterling SA, Puskarich MA, Shapiro NI, Trzeciak S, Kline JA, Summers RL, Jones AE. Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET). Characteristics and outcomes of patients with vasoplegic versus tissue dysoxic septic shock. *Shock* 2013 Jul; 40(1):11-4.
234. Ferrer R, Martín-Loeches I, Phillips G, Osborn T et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock. From the first hour: results from a guideline-based

- performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014; Vol 42(8); 1749-55.
235. Boyd JH et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive balance and elevated central venous pressure are associated with increase mortality. *Crit Care Med*, Feb 2011-Volume 39-Issue 2.
236. Marik PE. Early management of severe sepsis: concepts and controversies. *Chest.* 2014; 145(6):1407-1418.
237. Jones AE, Shapiro N, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010; 303(8):739-746.
238. Hurtado FJ, Nin N. The role of bundles in sever sepsis. *Crit Care Clin.* 2006; 22(3):521-9.
239. Candel F.J et al. Detection and initial management of the systemic inflammatory response syndrome in medicine emergency room: 24 hours follow up in a general hospital. *An Med Internal.* 2008 May; 25(5): 205-8.
240. De Otero R, et al. Early Goal-Directed Therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies and contemporary findings. *Chest* 2006; 130:1579-1595.
241. Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care.* 2005; 9(6): R764-R770.
242. Rady MY, Rivers E, Nowak R. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous saturation and lactate. *Am J Emerg Med* 1996; 14:218-25.

243. De Miguel-Yanes JM, Andueza-Lillo JA, Gonzalez-Ramallo VJ, Pastor L, Munoz J. Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the ED. *Am J Emerg Med.* 2006; 24(5): 553-559.
244. Micek S.T, Roubinian N. et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Nov; 34(11): 2707-13.
245. Delaney AP, The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011; 39:386-91.
246. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36:296-327.
247. Lorente JA, Landín L. El sistema de la proteína C en la sepsis. *Med Intensiva* 2003; 27(3):171-3.
248. Howell MD, Donnino M, Clardy P, et al: Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med* 2007; 33:1892–1899
249. Guerra WF, Mayfield TR, Meyers MS, Clouatre AE, Riccio JC. Early detection and treatment of patients with severe sepsis by pre hospital personnel. *Journal of Emergency Medicine*, 2013; Vol 44(6); 1116-1125.
250. Levy M, Dellinger R, Townsend S, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guidelines-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med.* 2010; 38(2):367-374.

