



VNIVERSITAT E VALÈNCIA

 **Facultat de Medicina i Odontologia**

TESIS DOCTORAL

APLICABILIDAD DE LOS CRITERIOS DE SEPSIS-3 EN LA INFECCIÓN URINARIA

Manuel Madrazo López

Director: Dr. Arturo Artero Mora

Valencia, marzo 2020

ARTURO ARTERO MORA, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universitat de València y Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitari Doctor Peset,

CERTIFICA:

Que la tesis doctoral titulada: “**Aplicabilidad de los criterios de sepsis-3 en la infección urinaria**”, presentada por **Manuel Madrazo López**, licenciado en Medicina, estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, ha sido realizada bajo su dirección y asesoramiento, y reúne las condiciones suficientes para su presentación y defensa.

En Valencia, a 11 de marzo de 2020

Fdo.: Dr. Arturo Artero Mora

*Vita brevis, ars longa, occasio praeceps,
experimentum periculosum, iudicium difficile*

Hipócrates, Aforismos I, 1

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es el resultado final de una etapa que empezó hace 10 años, recogiendo datos y presentando los primeros trabajos, y ha salido adelante gracias a la contribución, directa e indirecta, de muchas personas.

Agradezco al Dr. Arturo Artero su guía y formación durante estos años, y en especial, su dedicación e inestimable ayuda para que esta tesis vea la luz.

A la Dra. Maite Candel, y demás adjuntos y adjuntas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Dr. Peset, que me formaron como internista y me enseñaron y enseñan el arte de la profesión. A los residentes que han venido después, por compartir conmigo la inquietud por la medicina y las tardes de ciencia, y por esos momentos que hemos vivido juntos.

A Belén y Ana, amigas y compañeras de residencia, por su apoyo en los momentos difíciles, por las citas gastronómicas y los tips de viajes. A Selene, por estar siempre, a través de los años y la distancia.

A los *vbipvsienses* Sònia y Marival, Tena, Santi, Maria y allegados, en especial MC, por ser como son, por compartir la vida a pesar de los kilómetros; por hacer nuestro que quien sólo de medicina sabe, ni medicina sabe (*Letamendi dixit*).

A Ángela, por recordarme lo importante de la vida y demostrarme día a día que la complementariedad funciona.

A mi familia, mi hermano, mi padre y mi madre, por su apoyo incondicional, sin su ayuda y facilidades esto no habría sido posible.

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS.....	VII
ÍNDICE GENERAL	IX
ÍNDICE DE TABLAS	XIII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XVII
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	XIX
1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 Concepto e importancia de la sepsis	3
1.2 Evolución histórica del concepto de sepsis	5
1.2.1 De la antigüedad clásica al siglo XVIII	5
1.2.2 Siglos XIX y XX	5
1.2.3 Criterios de sepsis-1 y sepsis-2	7
1.2.4 Críticas a los criterios de sepsis-1 y sepsis-2	8
1.3 Situación actual	10
1.3.1 Criterios de sepsis-3.....	10
1.3.2 Controversias y limitaciones de los estudios de sepsis-3.....	14
1.4 Fisiopatología de la sepsis.....	17
1.4.1 Respuesta normal a la infección.....	17
1.4.2 Transición a la sepsis	23
1.4.3 Efectos deletéreos de la sepsis	27
1.5 Infección urinaria y sepsis.....	36

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	41
2.1 Hipótesis de trabajo	43
2.2 Objetivos.....	43
2.2.1 Objetivo principal	43
2.2.2 Objetivos secundarios	43
3 MATERIAL Y MÉTODOS	45
3.1 Diseño del estudio	47
3.1.1 Período del estudio.....	48
3.1.2 Población.....	48
3.1.3 Selección de muestra	48
3.1.4 Tamaño de la muestra.....	49
3.1.5 Recogida y fuentes de la información.....	49
3.2 Aspectos éticos.....	50
3.3 Definiciones	51
3.4 Variables recogidas	53
3.5 Estudio estadístico.....	59
4 RESULTADOS	61
4.1 Selección de los pacientes	63
4.2 Características de la población estudiada	63
4.2.1 Características epidemiológicas	63
4.2.2 Características clínicas.....	69
4.2.3 Características microbiológicas	73
4.2.4 Antibioterapia empleada	77
4.2.5 Factores predictivos para la variable combinada de mal pronóstico ..	79
4.2.6 Pronóstico	82

4.3 Comparación de la escala qSOFA frente a la escala SIRS	85
4.3.1 Variable combinada de mal pronóstico	85
4.3.2 Mortalidad intrahospitalaria.....	86
4.3.3 Mortalidad a los 30 días del alta	86
4.3.4 Estancia superior a la mediana.....	87
4.4 Comparación de la escala qSOFA frente a sepsis grave	88
4.4.1 Variable combinada de mal pronóstico	88
4.4.2 Mortalidad intrahospitalaria.....	89
4.4.3 Mortalidad a los 30 días del alta	89
4.4.4 Estancia superior a la mediana.....	90
4.5 Comparación de la escala qSOFA frente a la escala SOFA.....	91
4.5.1 Variable combinada de mal pronóstico	91
4.5.2 Mortalidad intrahospitalaria.....	92
4.5.3 Mortalidad a los 30 días del alta	92
4.5.4 Estancia superior a la mediana.....	93
4.6 Comparación de la escala qSOFA frente a SIRS y sepsis grave para el diagnóstico de sepsis según los criterios de sepsis-3	98
4.7 Comparación de la escala qSOFA frente a la misma escala combinada con diferentes biomarcadores	100
4.7.1 Variable combinada de mal pronóstico	100
4.7.2 Mortalidad intrahospitalaria.....	102
4.7.3 Mortalidad a los 30 días del alta	104
5 DISCUSIÓN	107
5.1 Descripción de la muestra	109
5.1.1 Epidemiología de la muestra	109
5.1.2 Situación clínica al ingreso	112
5.1.3 Factores predictivos	113

5.1.4 Pronóstico	116
5.2 Comparación de las escalas qSOFA frente a las escalas SIRS y SOFA para factores pronósticos.....	119
5.2.1 Variable combinada de mal pronóstico	119
5.2.2 Mortalidad intrahospitalaria.....	123
5.2.3 Mortalidad a los 30 días del alta	127
5.2.4 Estancia superior a la mediana.....	129
5.3 Comparación de la escala qSOFA frente a SIRS para el diagnóstico de sepsis	130
5.4 Comparación de la escala qSOFA frente a la misma escala combinada con diferentes biomarcadores	132
5.5 Limitaciones del estudio	135
5.6 Aportaciones al conocimiento científico	136
6 CONCLUSIONES	141
7 BIBLIOGRAFÍA	145
8. PROYECCIÓN CIENTÍFICA.....	173
8.1 Comunicaciones orales	175
8.2 Comunicaciones formato póster	176
9 ANEXOS.....	177
ANEXO 1 Cuaderno de recogida de datos	179
ANEXO 2 Hoja de información al paciente	180
ANEXO 3 Consentimiento informado	186

ÍNDICE DE TABLAS

	pág.
Tabla 1.2.1 Criterios clínicos de síndrome de repuesta inflamatoria sistémica (SIRS).....	7
Tabla 1.2.2 El sistema PIRO (sepsis-2) para estadificación de la sepsis y la propuesta de escala de Howell <i>et al</i>	9
Tabla 1.3.1 <i>Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment Score</i> (SOFA).....	10
Tabla 1.3.2 Escala <i>quick SOFA</i> (qSOFA)	12
Tabla 1.3.3 Comparación de las definiciones y criterios clínicos de sepsis-1 y sepsis-3.....	15
Tabla 1.5.1 Estudios que analizan los criterios de sepsis-3 e incluyen casos de infección urinaria.....	38
Tabla 4.2.1 Características demográficas y clínicas de los pacientes con infección urinaria.....	67
Tabla 4.2.2 Antibioterapia previa de los pacientes con infección urinaria.....	70
Tabla 4.2.3 Tipo de sondaje urinario en pacientes hospitalizados por infección urinaria.....	71
Tabla 4.2.4 Situación clínica al ingreso de los pacientes con infección urinaria.....	72
Tabla 4.2.5 Microorganismos aislados de los pacientes con infección urinaria.....	73
Tabla 4.2.6 Microorganismos multirresistentes aislados de los pacientes con infección urinaria.....	74
Tabla 4.2.7 Perfil de sensibilidad de enterobacterias de los casos de infección urinaria.....	75
Tabla 4.2.8 Perfil de sensibilidad de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> de los casos de infección urinaria.....	76
Tabla 4.2.9 Perfil de sensibilidad de <i>Enterococcus faecalis</i> de los casos de infección urinaria.....	76
Tabla 4.2.10 Antibioterapia (ATB) empleada en los pacientes con infección urinaria.....	77

Tabla 4.2.11 Variables epidemiológicas, clínicas, microbiológicas y pronósticas de los pacientes con infección urinaria en función de la variable compuesta de mal pronóstico (VCMP).....	80
Tabla 4.2.12a Análisis multivariante de los factores predictivos de los pacientes con infección urinaria para la variable compuesta de mal pronóstico (VCMP)	83
Tabla 4.2.12b Análisis multivariante de los factores predictivos seleccionados de los pacientes con infección urinaria para la variable compuesta de mal pronóstico (VCMP)	83
Tabla 4.2.13 Análisis de las escalas qSOFA, SOFA, SIRS y sepsis grave en las variables pronósticas de los pacientes con infección urinaria.....	84
Tabla 4.3.1 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a SIRS para la variable combinada de mal pronóstico (VCMP) de los pacientes con infección urinaria.....	85
Tabla 4.3.2 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a SIRS para mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con infección urinaria.....	86
Tabla 4.3.3 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a SIRS para mortalidad a los 30 días del alta de los pacientes con infección urinaria.....	87
Tabla 4.3.4 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a SIRS para estancia superior a la mediana de los pacientes con infección urinaria.....	87
Tabla 4.4.1 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a sepsis grave (SG) para la variable combinada de mal pronóstico (VCMP) de los pacientes con infección urinaria...	88
Tabla 4.4.2 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a sepsis grave (SG) para mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con infección urinaria.....	89
Tabla 4.4.3 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a sepsis grave (SG) para mortalidad a los 30 días del alta de los pacientes con infección urinaria.....	89

Tabla 4.4.4 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a sepsis grave (SG) para estancia superior a la mediana de los pacientes con infección urinaria..... 90

Tabla 4.5.1 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a SOFA para la variable combinada de mal pronóstico (VCMP) de los pacientes con infección urinaria..... 91

Tabla 4.5.2 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a SOFA para mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con infección urinaria..... 92

Tabla 4.5.3 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a SOFA para mortalidad a los 30 días del alta de los pacientes con infección urinaria..... 93

Tabla 4.5.4 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a SOFA para estancia superior a la mediana de los pacientes con infección urinaria..... 93

Tabla 4.6.1 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a SIRS para diagnóstico de sepsis de los pacientes con infección urinaria..... 99

Tabla 4.6.2 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a SG para diagnóstico de sepsis de los pacientes con infección urinaria..... 99

Tabla 4.7.1 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a qSOFA combinado con lactato (LqSOFA), proteína C reactiva (PCRqSOFA) y procalcitonina (PCTqSOFA) para la variable combinada de mal pronóstico (VCMP) de los pacientes con infección urinaria..... 100

Tabla 4.7.2 Análisis de las diferencias en el área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a LqSOFA, PCRqSOFA y PCTqSOFA para la variable combinada de mal pronóstico (VCMP) de los pacientes con infección urinaria..... 100

Tabla 4.7.3 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a qSOFA combinado con lactato (LqSOFA), proteína C reactiva (PCRqSOFA) y procalcitonina (PCTqSOFA) para mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con infección urinaria..... 102

Tabla 4.7.4 Análisis de las diferencias en el área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a LqSOFA, PCRqSOFA y PCTqSOFA para mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con infección urinaria..... 102

Tabla 4.7.5 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a qSOFA combinado con lactato (LqSOFA), proteína C reactiva (PCRqSOFA) y procalcitonina (PCTqSOFA) para mortalidad a los 30 días del alta de los pacientes con infección urinaria..... 104

Tabla 4.7.6 Análisis de las diferencias en el área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a LqSOFA, PCRqSOFA y PCTqSOFA para mortalidad a los 30 días del alta de los pacientes con infección urinaria..... 104

ÍNDICE DE FIGURAS

	pág.
Figura 1.3.1 Algoritmo para la identificación con criterios clínicos de pacientes con sepsis y shock séptico según los criterios de sepsis-3.....	13
Figura 1.4.1 Respuesta del hospedador a la infección durante la sepsis.....	22
Figura 1.4.2 Efectos órgano-específicos de la sepsis.....	35
Figura 4.1.1 Diagrama de flujo de inclusión de los pacientes con infección urinaria.....	64
Figura 4.2.1 Distribución etaria y por sexos de los pacientes con infección urinaria.....	65
Figura 4.2.2 Comorbilidades de los pacientes con infección urinaria.....	66
Figura 4.2.3 Índice de McCabe de los pacientes con infección urinaria.....	68
Figura 4.2.4 Distribución de los casos de infección urinaria según la puntuación del índice de Charlson.....	68
Figura 4.2.5 Sintomatología al ingreso de los pacientes con infección urinaria.....	69
Figura 4.2.6 Distribución de la situación clínica al ingreso de los pacientes con infección urinaria según criterios de sepsis-1 y de sepsis-3.....	71
Figura 4.3.1 Curvas ROC de las escalas qSOFA frente a SIRS, sepsis grave y SOFA para la variable combinada de mal pronóstico.....	94
Figura 4.3.2 Curvas ROC de las escalas qSOFA frente a SIRS, sepsis grave y SOFA para la mortalidad intrahospitalaria.....	95
Figura 4.3.3 Curvas ROC de las escalas qSOFA frente a SIRS, sepsis grave y SOFA para la mortalidad a los 30 días del alta.....	96
Figura 4.3.4 Curvas ROC de las escalas qSOFA frente a SIRS, sepsis grave y SOFA para estancia superior a la mediana....	97
Figura 4.6.1 Curvas ROC de las escalas qSOFA frente a SIRS y sepsis grave para el diagnóstico de sepsis.....	98

Figura 4.7.1 Curvas ROC de las escalas qSOFA frente a LqSOFA, PCTqSOFA y PCRqSOFA para la variable compuesta de mal pronóstico de los pacientes con infección urinaria..... 101

Figura 4.7.2 Curvas ROC de las escalas qSOFA frente a LqSOFA, PCTqSOFA y PCRqSOFA para mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con infección urinaria..... 103

Figura 4.7.3 Curvas ROC de las escalas qSOFA frente a LqSOFA, PCTqSOFA y PCRqSOFA para mortalidad a los 30 días del alta de los pacientes con infección urinaria..... 105

Figura 5.2.1 Comparación de las áreas bajo la curva ROC en pacientes en UCI o fuera de UCI para mortalidad hospitalaria y/o ingreso en UCI 3 días o más de las escalas SIRS, SOFA, LODS y qSOFA..... 120

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
Adr	Adrenalina
ANC	Alteración del nivel de consciencia
APACHE II	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II</i>
ATB	Antibioterapia
ATP	Adenosin trifosfato
AUROC	Área bajo la curva característica operativa del receptor
BAS	Bacteriuria asintomática
CI	Consentimiento informado
DAMPs	Patrones moleculares asociados a peligro, <i>danger-associated molecular patterns</i>
DM	Diabetes mellitus
DVA	Drogas vasoactivas
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC	Enfermedad renal crónica
FAP	factor activador de plaquetas
FC	Frecuencia cardíaca
FiO ₂	Fracción inspirada de oxígeno
FR	Frecuencia respiratoria
IC	Intervalo de confianza
IL	Interleucina
IU	Infección urinaria
LODS	<i>Logistic Organ Dysfunction Score</i>
LqSOFA	Combinación de la escala qSOFA con el lactato
MDR	Multirresistente
Me	Mediana
MODS	<i>Multiple Organ Dysfunction Score</i>
NET	Trampas extracelulares de los neutrófilos, <i>neutrophil extracellular traps</i> ,
NO	Óxido nítrico
NOD	Dominios para oligomerización de nucleótidos, <i>nucleotide-oligomerization domain</i>
Nor	Noradrenalina
NUS	Nitrógeno uréico en sangre
O ₂	Oxígeno
qSOFA	<i>Quick Sepsis Organ Failure Assessment</i> , escala rápida de fracaso secuencial de órganos
PAMPs	Patrones moleculares asociados a los microorganismos, <i>pathogen-associated molecular patterns</i>

PaO ₂	Presión parcial arterial de oxígeno
PCR	Proteína C reactiva
PCRqSOFA	Combinación de la escala qSOFA con la PCR
PCT	Procalcitonina
PCTqSOFA	Combinación de la escala qSOFA con la PCT
PDR	Panresistente
PMN	Polimorfonucleares
PRRs	Receptores de reconocimiento de patrones, <i>pattern recognition receptors</i>
RAO	Retención aguda de orina
RIG-I	Receptores tipo ácido retinoico inducible gen I, <i>retinoic-acid-inducible gene</i>
ROS	Especies reactivas de oxígeno, <i>reactive oxygen species</i>
RSIC	Rango semi-intercuartil
SatO ₂	Saturación de O ₂
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo
SG	Sepsis grave
SIRS	Síndrome inflamatorio de respuesta sistémica
SNP	Polimorfismos de nucleótido simple, <i>single nucleotide polymorphism</i> ,
SOFA	<i>Sequential (or Sepsis) Organ Failure Assessment</i> , escala de fracaso secuencial de órganos
SS	Shock séptico
SV	Sonda vesical
T ^a	Temperatura
TA	Tensión arterial
TAM	Tensión arterial media
TAEI	Tratamiento antibiótico empírico inadecuado
TLRs	Receptores tipo Toll, <i>Toll-like receptors</i>
TNF α	Factor de necrosis tumoral α
TREM-1	Receptores desencadenantes expresados por las células mieloides, <i>triggering receptor expressed on myeloid cell</i>
UCI	Unidad de Cuidados Intensivo
VCMP	Variable combinada de mal pronóstico (mortalidad intrahospitalaria y/o ingreso en UCI ≥ 72 horas)
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
XDR	Extremadamente resistente

1 INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Concepto e importancia de la sepsis

La sepsis se define en la actualidad como la disfunción de órganos potencialmente mortal causada por la disregulación de la respuesta del hospedador a la infección (1). Las anormalidades fisiológicas, patobiológicas y biológicas de la sepsis producen una constelación de signos y síntomas correlacionados entre sí que hacen difícil la tarea de definir la sepsis y concretar unos criterios diagnósticos (2).

Debido a la disparidad de criterios existente, a pesar de las definiciones de consenso, y a los sistemas de notificación en los diferentes países, no se conoce la verdadera incidencia y mortalidad de la sepsis (3), aunque es una de las principales causas de enfermedad grave y de muerte (4).

Fleischmann *et al.* (3), en un meta-análisis de 2016 con datos de 7 países, pertenecientes a 4 continentes, estimaron una incidencia de sepsis de 437 casos por 100.000 habitantes/año y de sepsis grave de 270 casos por 100.000 habitantes/año en la última década. La mortalidad intrahospitalaria fue del 17% para la sepsis y del 26% para la sepsis grave en este período (3).

En un estudio español en 2014, con 270 casos de infección de orina en pacientes mayores de 65 años que ingresaron en el hospital, se observó que el 25,5% cumplía criterios de sepsis grave o shock séptico, con una mortalidad global de 8,9%, que se elevaba a 21% en la sepsis grave (5).

La incidencia de la sepsis ha ido en aumento (6-8), en relación con un aumento de la edad y la comorbilidad de los pacientes (4). En un estudio español, centrado en sepsis grave, se observa un incremento de la incidencia del 8,6% entre 2006 y 2011, con una disminución de la mortalidad de 3,24% (9).

A pesar de los adelantos en diferentes aspectos del tratamiento, la sepsis sigue siendo una de las principales causas de muerte (3). Según los datos del Instituto Nacional de Estadística, en 2018 fallecieron 3.040 personas con el diagnóstico de “septicemia” (10), sin recogerse el foco.

La sepsis se mantiene como la enfermedad más cara en Estados Unidos en datos de 2013, cuando representaba el 3,6% de las estancias hospitalarias y, con 23.663 millones de dólares, el 6,2% del gasto total en Sanidad (11). Costes no sólo por el proceso agudo, sino por las secuelas físicas, psicológicas y cognitivas de los pacientes durante la convalecencia (6).

1.2 Evolución histórica del concepto de sepsis

La sepsis es un concepto íntimamente ligado a la concepción de la entidad nosológica de cada época. Al contrario que otras enfermedades infecciosas, cuyas características clínicas se recogen desde tiempos antiguos, se trata de una entidad con una definición elusiva por el amplio abanico de manifestaciones clínicas ligadas al foco.

1.2.1 De la antigüedad clásica al siglo XVIII

El fenómeno clínico-patológico nombrado posteriormente sepsis ya era descrito en el antiguo Egipto en relación con la infección de heridas (12). Sin embargo, es Hipócrates (s. IV a.C.) quien estableció la primera definición de sepsis (σῆψις) como el “proceso por el cual se pudre la carne y las heridas supuran” (13), y advertía del peligro de muerte cuando “una lesión local, calentada por el aflujo de humor, provoca fiebre en todo el cuerpo” (12). Esta idea de sepsis, ligada a la teoría humoral, sentaría las bases de la medicina occidental durante los siglos posteriores.

1.2.2 Siglos XIX y XX

La teoría humoral fue finalmente refutada durante el siglo XIX por la teoría celular de Virchow (12). Basándose en ésta, Cohnheim publicó en 1873 un trabajo en el que relacionaba los vasos sanguíneos, los glóbulos blancos, la inflamación y el pus, marcando el inicio de los estudios de inmunología y patofisiología de la sepsis (14).

Paralelamente, Pasteur proponía en 1864 la teoría germinal de las enfermedades infecciosas, y pocos años después, Koch establecía sus postulados para establecer el agente causal de una enfermedad infecciosa (12). En 1886 Ogston, utilizando los métodos de Koch, describió la relación

entre la sepsis y dos tipos diferentes de cocos, *Staphylococcus* y *Streptococcus*, presentes en la sangre y pus de pacientes sépticos (15). Se sentaron así las bases de la teoría microbiana como explicación de las enfermedades infecciosas, en las que la invasión de microorganismos causa la enfermedad, y las toxinas solubles liberadas, la fiebre y la sepsis.

En 1914, Schottmüller hizo la primera definición científica de sepsis, cuando afirmó que es “un estado causado por la invasión microbiana de una fuente infecciosa local en el torrente sanguíneo, que conduce a signos y síntomas sistémicos” (16). Sin embargo, la teoría microbiana se mostró incompleta en la segunda mitad del siglo XX, cuando, con el descubrimiento y generalización del uso de antibióticos, se constató que muchos pacientes seguían muriendo tras la erradicación del agente causal, por lo que se sugirió la posibilidad de que el determinante patogénico fuera, al menos en parte, el hospedador.

Cobraron entonces importancia los trabajos de finales del siglo XIX y principios del siglo XX de Pfeiffer (12), quien describió el concepto de endotoxina como el principio pirógeno asociado a *Vibrio cholerae*, y que posteriormente se describiría en múltiples bacterias gramnegativas. En 1944, Shear identificó las endotoxinas entéricas como lipopolisacáridos (17), y en 1965, Heppner describió los ratones C3H/HeJ, inmunes al shock por endotoxinas, pero hipersusceptibles a la infección por bacterias gramnegativas (18). Estos dos hallazgos se relacionan con el descubrimiento en 1998 del gen Toll-like receptor 4 (TLR-4), en el que una mutación hace al ratón resistente al lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas, y por tanto, no se desencadena la sepsis (19).

1.2.3 Criterios de sepsis-1 y sepsis-2

A finales del siglo XX, el concepto de sepsis como respuesta del hospedador al microorganismo invasor se consolidó en la Conferencia de Consenso de 1991 del *American College of Chest Physicians* (ACCP) y la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), en la que se definió la sepsis como el síndrome inflamatorio de respuesta sistémica (SIRS) frente a una infección, con unos criterios diagnósticos (escala SIRS) de dos de cuatro variables (temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y recuento leucocitario (20)) (ver tabla 1.2.1).

Tabla 1.2.1 Criterios clínicos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (20)

Dos o más de:
Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$
Frecuencia cardíaca >90 lpm
Frecuencia respiratoria >20 rpm o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg (4.3 kPa)
Recuento leucocitario $>12.000/\text{mm}^3$ o $<4000/\text{mm}^3$, o $>10\%$ de neutrófilos inmaduros

La sepsis con disfunción orgánica se denominó “sepsis grave” (SG), la cual podía progresar a “shock séptico”, definido como la hipotensión mantenida a pesar de la adecuada fluidoterapia, desencadenada por una sepsis (20) (ver tabla 1.3.3). La simplicidad de estos criterios hizo que fueran rápidamente adoptados por los investigadores. Sin embargo, pronto surgieron varias críticas a estos criterios y al concepto de sepsis como respuesta del hospedador al microorganismo invasor (21).

Los criterios de la ACCP de 1991 se revisaron en una segunda conferencia en 2001 (22), pero se falló en el intento de encontrar una serie de variables sencillas de medir para definir la sepsis, y se terminó por aumentar la lista de criterios clínicos para el diagnóstico de sepsis grave (21), con una propuesta de estadificación de la gravedad, el sistema PIRO (*Predisposition, Insult/Infection, Response, Organ dysfunction*) (tabla 1.2.2) que no tuvo ningún impacto en la comunidad científica por su falta de una escala concreta (23), no consolidándose varias propuestas, como la de Howell *et al.* (24), que elaboraron una escala de variables con puntos obtenidos de un análisis de riesgo relacionado, sin especificar un punto de corte.

1.2.4 Críticas a los criterios de sepsis-1 y sepsis-2

Toda infección puede desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica por parte del hospedador -fiebre, leucocitosis, taquicardia e hiperventilación-. Esta respuesta es fisiológica y, hasta cierto grado, beneficiosa (21), pero esas alteraciones bastan para que un paciente cumpla los criterios de SIRS, por lo que éstos tienen una elevada sensibilidad y una baja especificidad para detectar pacientes graves o disfunción orgánica (21, 25). Debido a esa alta sensibilidad, más del 90% de los pacientes admitidos en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) los cumplen (26), sea la causa de la enfermedad aguda infección o no.

Según se ha ido desentrañando la compleja patogénesis de la sepsis, se ha visto que, a nivel molecular, el SIRS causado por una infección apenas difiere del causado por inflamación aséptica (quemaduras, traumatismos,

pancreatitis...). Estas causas y la infección comparten signos clínicos de inflamación aguda sistémica, y pueden estar presentes simultáneamente en un paciente (21). Por tanto, la sepsis difiere de la inflamación estéril por la presencia de una infección subyacente (21) y no por las vías de respuesta activadas o los tipos de disfunción orgánica.

Tabla 1.2.2 El sistema PIRO (sepsis-2) para estadificación de la sepsis y la propuesta de escala de Howell *et al.*

Predisposición	Definición de sepsis-2 (22)	Propuesta de Howell <i>et al.</i> (24)	
		Variable	Puntos
	Enfermedades premórbidas con mal pronóstico a corto plazo, variables socio-culturales y epidemiológicas	Edad <65 años	0
		65-80 años	1
		>80 años	2
		EPOC	1
		Hepatopatía	2
		Residencia	2
		Neoplasia sin metástasis con metástasis	1 2
Infección	Cultivos y sensibilidad de los patógenos, posibilidad de control del foco	Neumonía	4
		Infección de piel y partes blandas	0
		Otras infecciones	2
Respuesta	Criterios SIRS y otros signos de sepsis, shock séptico, PCR	FR >20 rpm	3
		Neutrófilos inmaduros >5%	1
		FC >120 lpm	2
Disfunción orgánica	Disfunción orgánica como fallo orgánico o escalas compuestas como SOFA, MODS, LODS	NUS >20 mg/dl	2
		Hipoxemia	3
		Lactato >4 mmol/l	3
		TAS <70 mmHg	4
		70-90	2
		>90	0
Trombopenia <150x10 ⁹ /ml	2		
PCR, proteína C reactiva, SOFA, <i>Sepsis Organ Failure Assessment</i> ; MODS, <i>Multiple Organ Dysfunction Score</i> ; LODS, <i>Logistic Organ Dysfunction Score</i> ; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FR, frecuencia respiratoria; FC, frecuencia cardíaca; NUS, nitrógeno uréico en sangre			

1.3 Situación actual

1.3.1 Criterios de sepsis-3

El Tercer Consenso Internacional para las definiciones de sepsis y shock séptico (sepsis-3) reunió a 19 expertos en fisiopatología, ensayos clínicos y epidemiología de la sepsis. Estos expertos, convocados por la *Society of Critical Care Medicine* y la *European Society of Intensive Care Medicine* en 2016 definieron la sepsis como la disfunción orgánica potencialmente mortal causada por la disregulación de la respuesta del hospedador a la infección (1). Esta nueva definición remarca que la sepsis es disfunción orgánica.

Tabla 1.3.1 Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA)

Sistema	Puntos	0	1	2	3	4
Respiratorio						
<i>PaO₂/FiO₂, mmHg</i>		≥400	<400	<300	<200 con soporte respiratorio	<100 con soporte respiratorio
Coagulación						
<i>Plaquetas, x10³/μL</i>		≥150	<150	<100	<50	<20
Hepático						
<i>Bilirrubina, mg/dl</i>		<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥12
Cardiovascular						
<i>TAM, mmHg</i>		≥70	<70	-	-	-
<i>Vasopresores, μg/Kg/min al menos 1 hora</i>		-	-	Dop. <5 Dob.	Dop. 5,1-15 Adr. ≤0,1 Nor. ≤0,1	Dop. >15 Adr. >0,1 Nor. >0,1
Neurológico						
<i>Escala de Glasgow</i>		15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal						
<i>Creatinina, mg/dl</i>		<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9	>5
<i>Diuresis, ml/día</i>		-	-	-	<500	<200
FiO ₂ , fracción inspirada de oxígeno; PaO ₂ : presión parcial de oxígeno; TAM: tensión arterial media; Dop., dopamina; Dob., dobutamina; Adr., adrenalina; Nor., noradrenalina Modificado de Vincent <i>et al.</i> 1996 (27)						

Sin embargo, el mayor paso conceptual es el abandono de la escala SIRS en los nuevos criterios (2). Ese concepto previo de sepsis como infección y SIRS se enfocaba sólo en el exceso de inflamación. Actualmente, el concepto reconoce la activación precoz de respuesta pro y anti-inflamatoria, además de modificaciones en las vías no inmunológicas, como la cardiovascular, neurológica, autonómica, hormonal, bioenergética, metabólica y de coagulación, todas ellas con significado pronóstico (2).

Entender exactamente qué constituye la disfunción orgánica, y qué diferencia la respuesta regulada del hospedador de la disregulada es una tarea pendiente (2). Estas nuevas definiciones de consenso deben ser vistas como una oportunidad para adoptar y poner en marcha las recomendaciones que contienen (28).

Sepsis es un término que abarca un síndrome con una variada constelación de signos y síntomas en un paciente con sospecha de infección. No hay, hasta el momento, un criterio clínico o biológico inequívoco, o una prueba complementaria que permita identificar específicamente a un paciente séptico. Dado que no existe un *gold standard* para el diagnóstico, la *task force* buscó definiciones, y criterios clínicos que las apoyaran, que fueran claros, útiles y válidos (1).

La nueva definición refleja la puesta al día de la patobiología de la sepsis, especialmente qué la distingue de una infección no complicada del mismo foco. Asimismo, los nuevos criterios intentan capturar la esencia de la sepsis, a la vez que son objetivos y medibles. Aunque no lo abarcan todo, son fáciles de usar y registrar, y ofrecen una terminología común a clínicos e investigadores.

Las constantes vitales y pruebas de laboratorio requeridos para la escala SOFA (ver tabla 1.3.1) son frecuentemente incluidas en los análisis de rutina, de manera que el score se puede calcular retrospectivamente (1). Se considera sepsis cuando la escala SOFA aumenta 2 o más puntos con respecto al valor basal (29). Las diferencias entre definiciones y criterios clínicos pueden verse en la tabla 1.3.3.

El Consenso de 2016 introduce una escala basada en un modelo clínico (29), que con la alteración de 2 de las 3 variables clínicas (v. tabla 1.3.2) tiene un valor predictivo fuera de la UCI similar a la escala SOFA completa (1). Esta nueva escala, llamada *quick* SOFA (qSOFA) aporta unos criterios clínicos para identificar a pie de cama, sin necesidad de pruebas complementarias, pacientes con alta probabilidad de tener complicaciones y mal pronóstico.

Tabla 1.3.2 Escala *quick* SOFA (qSOFA) (1)

Dos o más variables de:
Frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm
Alteración del nivel de consciencia
Tensión arterial sistólica ≤ 100 mmHg

Además, el Consenso de 2016 (sepsis-3) (1) incluye un algoritmo para el diagnóstico de sepsis y shock séptico, donde puede observarse el papel de qSOFA y SOFA (v. Figura 1.3.1).

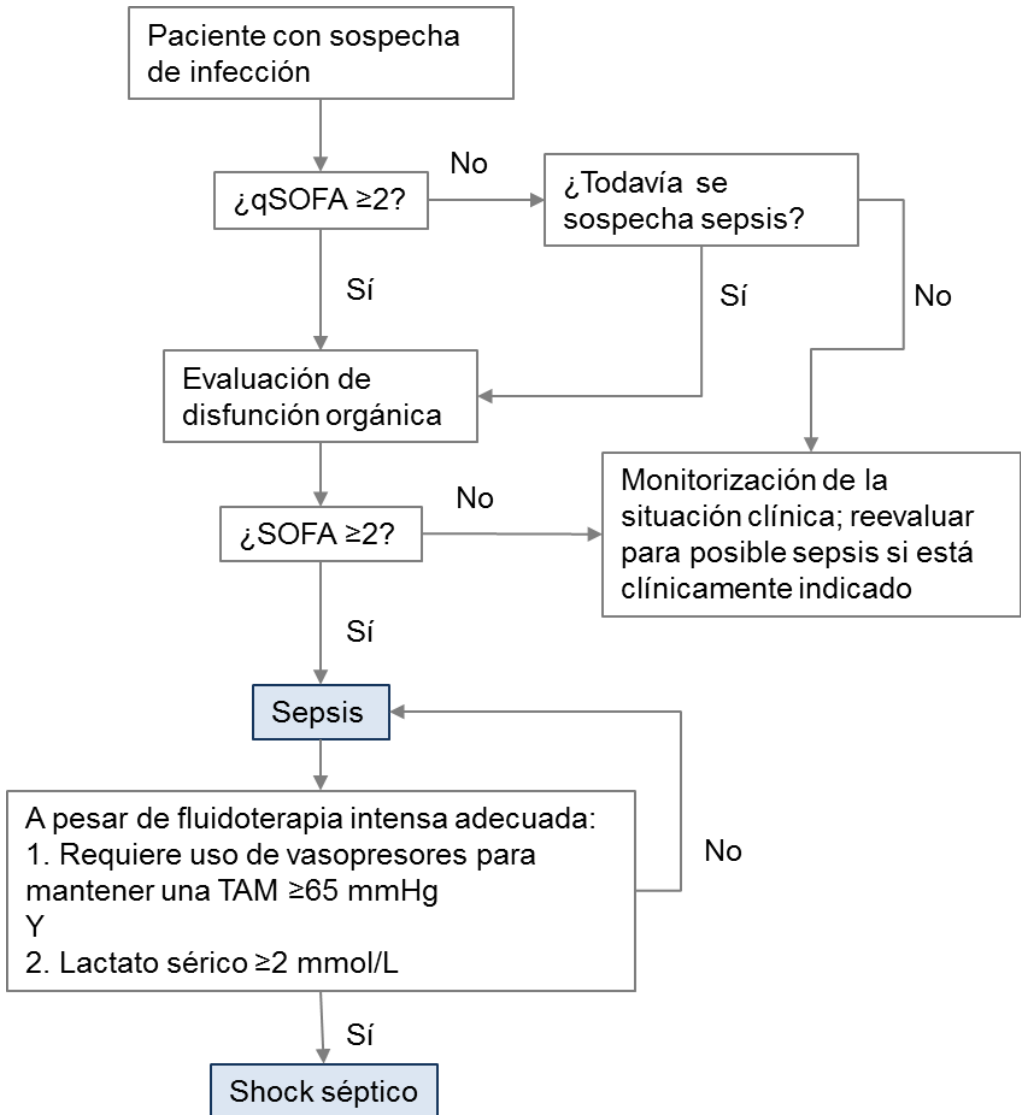


Figura 1.3.1 Algoritmo para la identificación con criterios clínicos de pacientes con sepsis y shock séptico según los criterios de sepsis-3

Modificado de Singer *et al.* (1)

1.3.2 Controversias y limitaciones de los estudios de sepsis-3

Una de las críticas más importantes a los nuevos criterios de sepsis-3 es la inexistencia de un *gold standard* para el diagnóstico de sepsis, como señalábamos antes. Otro problema remarcado tanto en el artículo original de Singer *et al.* (1) como en críticas posteriores (2) es la heterogeneidad de la población de pacientes con sepsis. Debido a esto, los criterios diagnósticos son amplios, y no permiten la clasificación de los pacientes de acuerdo con la patobiología subyacente o la demografía. Por ello, la nueva definición no orienta al tratamiento específico del paciente particular. Sin embargo, éste es un problema del concepto de sepsis en sí, no necesariamente de los nuevos criterios (2).

Tanto la escala SOFA como los criterios SIRS son indicadores de daño orgánico y predictores de mortalidad, pero no ayudan a diagnosticar la etiología. Cuando se cumplen los criterios, ya está presente la disfunción orgánica, y puede haberse demorado el inicio del tratamiento (30).

La escala qSOFA, desarrollada en un ambiente fuera de la UCI y basada en cohortes retrospectivas estadounidenses, ha sido objeto de numerosas críticas (2). En el artículo original se menciona que será necesaria una validación prospectiva antes de ser adoptado extensamente en la práctica clínica (29), crítica recogida también por otros investigadores (31).

La principal crítica es el temor a que la mayor especificidad de qSOFA con respecto a SIRS vaya en detrimento de la sensibilidad y la capacidad para detectar a los pacientes con peor pronóstico (32-34), especialmente en Urgencias (35, 36) y en el ambiente prehospitalario (36, 37) .

Tabla 1.3.3 Comparación de las definiciones y criterios clínicos de sepsis-1 y sepsis-3

	Sepsis-1 (1991) (20)	Sepsis-3 (2016) (1)
Sepsis		
Definición	Disfunción orgánica causada por la respuesta del hospedador a la infección	Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por la disregulación de la respuesta del hospedador a la infección
Criterios clínicos	Infección sospechada o documentada y 2 o más variables de la escala SIRS	Infección sospechada o documentada y aumento de 2 o más puntos de la escala SOFA sobre la puntuación basal del paciente
Sepsis grave		
Definición	Sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión	No se contempla
Criterios clínicos	Sepsis con signos de disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión	
Shock séptico		
Definición	Subtipo de sepsis grave definido por hipotensión e hipoperfusión y disfunción orgánica	Subtipo de sepsis en el que las alteraciones circulatorias y celulares/metabólicas son lo bastante graves como para aumentar la mortalidad
Criterios clínicos	Sepsis e hipotensión a pesar de fluidoterapia intensiva, así como signos de hipoperfusión	Sepsis y necesidad de vasopresores para mantener TAM ≥ 65 mmHg y lactato >2 mmol/L a pesar de fluidoterapia intensiva
Hipotensión: tensión arterial sistólica <90 mmHg o disminución de >40 mmHg del nivel basal; signos de hipoperfusión: incluyen, pero no se limitan a acidosis láctica, oliguria o alteración del nivel de consciencia		

Una posible debilidad de las escalas SOFA y qSOFA, ya señalada por Seymour *et al.* (29), es que ambas escalas no tienen en cuenta la comorbilidad (32, 38).

Como ocurría con los criterios SIRS y la escala SOFA (30), se hace notar también que las variables de qSOFA sean indicativas de una descompensación ya existente, más que marcadores de deterioro futuro (39). Además, estas variables cambian en el tiempo, por lo que la ventana temporal es importante y puede afectar al rendimiento (32).

Klompas *et al.* (40) plantean los problemas relacionados con que las guías y estudios de la sepsis se centren mayoritariamente en los pacientes más graves, dejando de lado aquellos en estadios iniciales (41). Además, mantienen que la sepsis es un proceso heterogéneo en el que la localización anatómica influye en la probabilidad de infección, el microorganismo, el tipo de disfunción orgánica, gravedad de la enfermedad y pronóstico. Sostienen que denominar con un mismo término estos procesos heterogéneos favorece tratarlos de manera homogénea y agresiva en lugar de individualizar el tratamiento según las características del paciente y enfermedad (40).

1.4 Fisiopatología de la sepsis

Como hemos visto en el capítulo anterior, ha habido un cambio importante en nuestro entendimiento de la patobiología e inmunología molecular de la sepsis en los últimos 30 años, observándose una interacción mucho más compleja e interdependiente entre el microorganismo invasor y el hospedador, produciendo juntos las manifestaciones heterogéneas de la sepsis (42).

1.4.1 Respuesta normal a la infección

La respuesta inflamatoria del hospedador a la infección se inicia cuando el sistema inmunitario, especialmente los macrófagos, reconocen y se unen a los microorganismos causantes de la infección. Esto activa una serie de cascadas moleculares complejas, cuya intensidad depende del microorganismo desencadenante y del sistema inmune del hospedador, además de una serie de factores y mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios que modulan esta respuesta (43). Si el equilibrio entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios se mantiene, la infección será contenida a nivel local y se alcanzará la curación (43, 44). Por el contrario, si este equilibrio falla, la infección se diseminará y/o los efectos del sistema inmunológico activado serán excesivos y se producirá una disfunción orgánica, que puede llevar a un fallo orgánico múltiple y a la muerte del hospedador (42-44).

El sistema inmunológico innato, compuesto principalmente por macrófagos, monocitos, polimorfonucleares (PMN), células *natural killer* y células dendríticas, detecta los patrones moleculares asociados a los microorganismos (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs), que incluyen componentes de bacterias, hongos y virus, como endotoxinas o beta-glucano (44, 45); y los patrones moleculares asociados a peligro (*danger-associated molecular patterns*, DAMPs; también conocidos como alarminas), componentes celulares que se liberan al activarse la inflamación (44, 46).

El reconocimiento de los microorganismos, PAMPs y DAMPs por parte del sistema inmunológico se puede producir por varias vías:

- Los receptores de reconocimiento de patrones (*pattern recognition receptors*, PRRs) presentes en la superficie de las células del sistema inmunitario reconocen y se unen a los PAMPs (45). Hay tres familias principales de PRRs: los receptores tipo Toll (*Toll-like receptors*, TLRs), situados en la superficie celular; las proteínas repetidas ricas en leucina con dominios para oligomerización de nucleótidos (*nucleotide-oligomerization domain*, NOD) o los receptores tipo ácido retinoico inducible gen I (*retinoic-acid-inducible gene*, RIG-I) (43), situadas ambas en el citosol (44). Un ejemplo de la interacción de PRRs y PAMPs es cuando la liposacaridasa (LPS) de las bacterias gramnegativas se une al TLR-4 de las células del sistema inmunitario (43).

Algunos PRRs, especialmente los NOD, pueden ensamblarse formando inflamosomas, que son importantes complejos de maduración y secreción de interleucinas (IL) (42).

- Los PRRs también reconocen señales endógenas de peligro, como las alarminas o los DAMPs (46), estructuras citoplasmáticas, nucleares o estructuras de las mitocondrias, elementos intracelulares, como el ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial o el adenosín trifosfato (ATP), que adquieren una nueva función de alerta cuando se liberan al espacio extracelular.

- Los receptores desencadenantes expresados por las células mieloides (*triggering receptor expressed on myeloid cell*, TREM-1) y los receptores de lectina asociada a DAP12 mieloides (*myeloid DAP12-associating lectin*, MDL-1) de las células del sistema inmunitario también pueden reconocer y unirse a componentes de las bacterias (47).

Además, otras estructuras celulares pueden ser liberadas al espacio intercelular y pueden influir en la respuesta del hospedador:

- Las micropartículas de las células vasculares y circulantes pueden participar en los efectos deletéreos de la inflamación intravascular relacionada con la sepsis (48).

- Aunque la formación de trampas extracelulares producidas por los neutrófilos (*neutrophil extracellular traps*, NET) forma parte de una estrategia importante para inmovilizar y lisar las bacterias invasoras, la liberación de cromatina nuclear (ADN, histonas) y proteínas bactericidas puede promover la respuesta inflamatoria del hospedador, el daño endotelial y la trombosis (49).

La unión de los receptores de la superficie de las células del sistema inmunitario a las bacterias tiene múltiples efectos:

- TLRs: la unión de las bacterias a estos receptores activa una cascada a partir del factor citosólico nuclear (*cytosolic nuclear factor-kb*) (44). Este factor activado se mueve del citoplasma al núcleo, se une a las zonas de transcripción e induce la activación de una serie de genes relacionada con la respuesta inflamatoria del hospedador, como citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, TNF α ; interleucina-1, IL-1...), quimiocinas (molécula de adhesión intercelular-1...) y óxido nítrico (NO).

- Los PMN se activan y expresan moléculas de adhesión que causan su agregación y marginación en el endotelio vascular. Esto es facilitado porque el endotelio expresa moléculas de adherencia. Los PMN adheridos pasan por una serie de pasos (adhesión, diapédesis, quimiotaxis) y migran a la zona dañada (50), donde liberan mediadores responsables de los signos cardinales de la inflamación local: calor y rubor por la vasodilatación local, e hiperemia, así como edema rico en proteínas, debido al aumento de la permeabilidad microvascular.

Este proceso está regulado por mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios secretados por los macrófagos, activados por la invasión local de las bacterias.

- Mediadores proinflamatorios: los más importantes son el TNF α y la IL-1. La secreción de TNF α es autosostenida (secreción autocrina), mientras las otras citocinas y mediadores, como las IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, el factor activador de plaquetas (FAP), el interferón- γ y los icosanoides aumentan los niveles de otros mediadores (secreción paracrina) (43).

El conjunto de mediadores proinflamatorios produce el reclutamiento de más PMN y macrófagos, aumenta la expresión de moléculas de adhesión y quimiocinas de las células endoteliales, induce proteínas de fase aguda hepáticas, como el complemento y el fibrinógeno (44), liberación de las NET por parte de los neutrófilos (51) y micropartículas inflamatorias (52), que, combinadas con las NET y el factor tisular de las plaquetas, produce inmutrombosis (53), trombos que contienen los microorganismos.

- Mediadores antiinflamatorios: las citocinas que inhiben la secreción de TNF α e IL-1 deprimen el sistema inmunológico al inhibir la producción de citocinas en las células mononucleares y los linfocitos T-*helper* (44). Sin embargo, no son antiinflamatorias en todas las ocasiones. Por ejemplo, la IL-10 y la IL-6, además de disminuir la secreción de TNF α , aumentan la actividad de los linfocitos B (proliferación, secreción de inmunoglobulinas) y el desarrollo de linfocitos T citotóxicos (43).

Los mediadores antiinflamatorios se activan en las primeras horas de la sepsis. La IL-10 mencionada previamente, por ejemplo, es producida por diferentes tipos de leucocitos, suprime la producción de IL-6 e interferón- γ y estimula la producción del receptor soluble de TNF α y del antagonista del receptor de IL-1, neutralizando ambos mediadores proinflamatorios (54).

El equilibrio entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios regula los procesos inflamatorios, incluyendo la adherencia, quimiotaxis y fagocitosis de las bacterias, lisis bacteriana y fagocitosis de los PAMPs y los DAMPs del tejido dañado (43, 44). Si el equilibrio entre mediadores entre sí y con respecto al daño inicial causado por la infección se mantiene, la homeostasis se restaurará, reparándose el tejido y alcanzando la curación.

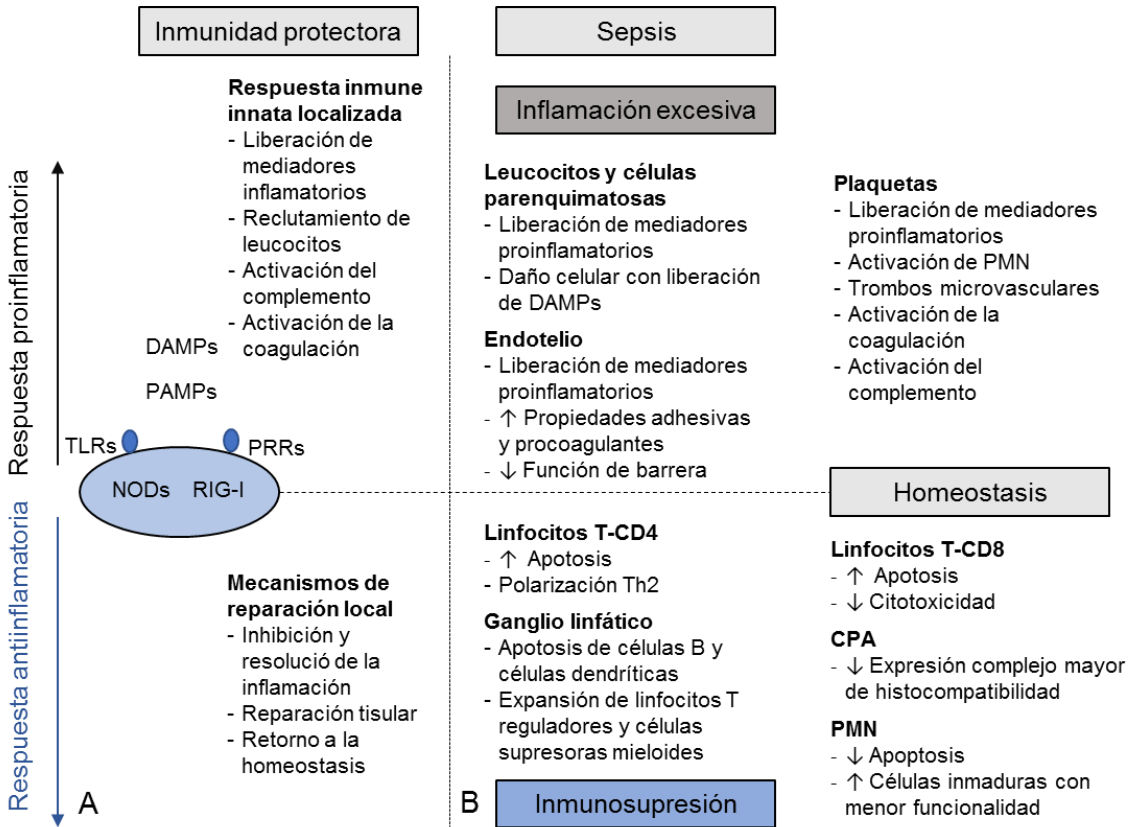


Figura 1.4.1 Respuesta del hospedador a la infección durante la sepsis

A) Durante la respuesta inmune protectora, las células del sistema inmune innato reconocen los patrones moleculares asociados a los microorganismos (PAMPs) a través de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), una serie de receptores de superficie y citosólicos, como los receptores tipo Toll (TLRs), los dominios para oligomerización de nucleótidos (NOD) y los receptores tipo ácido retinoico inducible gen I (RIG-I). Una respuesta equilibrada comprende una variedad de acciones proinflamatorias, como la liberación de citocinas, reclutamiento de leucocitos, activación local del complemento y la coagulación, seguido de un retorno a la homeostasis a través de una serie de mecanismos compensadores que inhiben la inflamación inicial y reparan el tejido.

B) Si el patógeno tiene éxito multiplicándose, la respuesta inmunitaria se desequilibra y daña al hospedador. La respuesta del hospedador durante la sepsis se caracteriza por la concurrencia de hiperinflamación (arriba) e inmunosupresión (abajo).

Modificado de Mandell, Bennett, JE. Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. 2019. Elsevier.

La resolución de la inflamación no es un proceso pasivo, sino que implica una serie de células del sistema inmunológico, coordinadas entre sí por mediadores moleculares (44). Una vez los microorganismos patógenos han sido eliminados, las células dañadas y los leucocitos infiltrados en el tejido deben ser eliminados.

Si los mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios están equilibrados, estas células entran en apoptosis y son eliminadas por los macrófagos, un proceso conocido como eferocitosis, desencadenado por la IL-10 y el factor β de crecimiento (55). Los mediadores antiinflamatorios como las lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas, liberadas durante la eferocitosis, son producidos por los linfocitos T reguladores y las células mieloides supresoras, reducen las especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species*, ROS), la permeabilidad endotelial y el reclutamiento de leucocitos (55, 56).

1.4.2 Transición a la sepsis

La sepsis ocurre cuando el equilibrio entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios se rompe a favor de los primeros en respuesta a una infección, sobrepasando las barreras del ambiente local y llevando a una respuesta sistémica, de manera similar a procesos no infecciosos como un traumatismo o una pancreatitis (43), que produce un daño colateral y muerte o pérdida de funcionalidad de las células y órganos del hospedador (42).

La sepsis puede considerarse una inflamación intravascular maligna (57) porque está disregulada y es autosostenida; los mediadores inflamatorios, habitualmente confinados en el espacio intercelular del intersticio, se distribuyen a través de los vasos; y todas las características de la repuesta de la sepsis son amplificaciones de la respuesta inflamatoria normal (42, 43).

Se desconoce por qué la respuesta inmunitaria, que habitualmente permanece localizada, en ocasiones sobrepasa el ambiente local, causando la sepsis (43). La causa es multifactorial (42), incluyendo efectos directos de los microorganismos o de sus productos tóxicos, y otros dependientes del hospedador, como la liberación de mediadores proinflamatorios en grandes cantidades, la activación del complemento, y, además, algunas variaciones genéticas entre individuos (43, 44, 58), que pueden hacerles más susceptibles a desarrollar una sepsis (58, 59).

- Efectos de los microorganismos: componentes de la pared celular bacteriana, como las endotoxinas, los peptidoglicanos o el ácido lipoteicoico, y productos bacterianos como enterotoxinas B estafilocócicas, exotoxinas A pseudomónicas o la proteína M de los *Streptococcus A* hemolíticos, pueden contribuir a la progresión de la infección local a sistémica (43).

- Exceso de mediadores proinflamatorios: la liberación de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias, como el TNF α o la IL-1, en la sangre pueden contribuir también a la sepsis (43). Los elevados niveles de TNF α en la sepsis se deben en parte a la unión de las endotoxinas a la proteína del ligando de LPS, que activa el CD14 de los macrófagos, y estimula la liberación de TNF α (60). Se ha observado que los niveles de

TNF α son más elevados en pacientes sépticos frente a los no sépticos en shock (61), que la infusión de TNF α produce síntomas similares al shock séptico (62) y que los anticuerpos anti-TNF α protegen ratones frente a dosis letales de endotoxina (63).

- Activación del complemento: la activación de la cascada del complemento durante la respuesta inmune innata, de manera paralela a la activación de TNF α e IL-6 (64), dirige la producción de varias proteínas que contribuyen a la opsonización y lisis de los microorganismos invasores, regulan la respuesta inflamatoria y activan la respuesta inmune adaptativa (65). A pesar de esas funciones protectoras, su activación también contribuye al desarrollo de la disfunción orgánica en la sepsis (44).

Las tres vías del complemento están implicadas en la sepsis (66). La vía clásica es activada por endotoxinas (66), y contribuye además al desarrollo de la hipotensión mantenida y a la coagulación intravascular diseminada (CID) (67). La vía alternativa parece activarse antes, tanto por bacterias gramnegativas como por grampositivas (68). La implicación de la vía de la lectina está menos clara (66), sin embargo, se ha demostrado su activación por algunos LPS (69).

Además, la sepsis produce una depleción del inhibidor de C1, lo que inhibe la activación de las tres vías del complemento (70), además de proteasas de las vías de la fibrinólisis, la coagulación y la producción de quininas (66).

- Susceptibilidad genética: algunos polimorfismos de nucleótido simple (*single nucleotide polymorphism*, SNP) se asocian con un aumento de la susceptibilidad a la infección, como los que codifican las citocinas (IL-1,

TNF α , IL-10...), receptores de superficie celular (CD14, TLR-2 y TLR-4...), ligandos de polisacáridos, el inhibidor del activador del plasminógeno o la caspasa-12, entre otros (58). Por ejemplo, algunos SNP de los genes del TLR-4 y TLR-1 se han relacionado con un aumento de la susceptibilidad al shock séptico por bacterias gramnegativas (59), candidemia (71) y aspergilosis invasiva (72). El SNP Asp299Gly del gen TLR-4, confiere protección frente al paludismo cerebral (73), pero aumenta el riesgo de bacteriemia y muerte intrahospitalaria (74).

Sørensen *et al.* (75), en un estudio danés con 1000 pacientes adoptados en las décadas de 1920 a 1940, mostraron que si los padres biológicos habían fallecido por una infección antes de los 50 años, el riesgo relativo de muerte de causa infecciosa era de 5,8 (2,4 a 13,7, IC 95%), frente al 0,7 (0,1 a 5,4, IC 95%) si los fallecidos eran los padres adoptivos, aunque se trata de un estudio anterior al uso habitual de antibióticos.

- Edad e inmunosenescencia: los pacientes mayores son más proclives a desarrollar sepsis (44). Martin *et al.* (76) observaron en un estudio con datos de 500 hospitales estadounidenses que los pacientes mayores de 65 años representaban el 12% de la población estudiada, pero comprendían el 65% de los casos de sepsis, con un riesgo relativo de 13,1. En el mismo estudio, en un análisis multivariante ajustado por sexo, raza, comorbilidades, foco y gravedad de la infección, se observó que los pacientes con sepsis mayores de 65 años tenían 2,3 más posibilidades de fallecer.

1.4.3 Efectos deletéreos de la sepsis

- **Efectos sistémicos:**

El daño celular se produce cuando la respuesta inmunológica es sistémica, y precede al daño orgánico. El mecanismo exacto de daño celular no se conoce con precisión (43). Los mecanismos propuestos para explicar ese daño celular son la isquemia tisular, el daño citopático directo y una tasa alterada de apoptosis que produce inmunosupresión, entre otros (42, 44).

- **Isquemia tisular:** el desequilibrio entre las necesidades de oxígeno y el aporte es típico de la sepsis (42). Además, durante la sepsis se producen frecuentemente lesiones endoteliales y de la microcirculación, disminuyendo la capacidad tisular de intercambio de oxígeno y causando isquemia tisular y daño celular (44).

Las lesiones de la microcirculación son resultado del desequilibrio entre el sistema de coagulación y el sistema fibrinolítico (42), ambos activados durante la sepsis. Las lesiones endoteliales son consecuencia de la interacción entre los PMN y las células endoteliales. La activación de estas últimas produce que los PMN aumenten la secreción de sustancias oxidantes, enzimas líticas y sustancias vasoactivas como NO, ROS, endotelina, o FAP (77) al espacio extracelular.

Estas sustancias, junto con el LPS, pueden causar daño endotelial y alterar la integridad de la barrera endotelial microvascular (77), además de activar sistémicamente la cascada de la coagulación (42), aumentando la producción de trombina, activación de las plaquetas y formando trombos plaquetarios. Además de este efecto procoagulante, se produce una

depresión de los efectos anticoagulantes de la proteína C y de la antitrombina (42), y depleción de los niveles de proteína C activada, que, además de efecto anticoagulante, tiene un efecto antiinflamatorio, al inhibir el TNF α , la IL-1 y la IL-6, y limitar la adhesión de monocitos y neutrófilos al endotelio (78). Estas alteraciones de la coagulación, junto con una reducción de la fibrinólisis por liberación del plasminógeno tisular activado por acción del TNF α y la IL-1 (79), producen microtrombos en la microcirculación (80).

Así mismo, se produce una reducción de los leucocitos, disregulación de las moléculas de adhesión, aumento de la adherencia de plaquetas y leucocitos (81) y los eritrocitos pierden su flexibilidad habitual en la microcirculación sistémica (82), causando disminución y heterogeneidad del flujo sanguíneo y disminuyendo el aporte de oxígeno.

- **Daño citopático directo:** los mediadores proinflamatorios y otras sustancias como las endotoxinas pueden causar disfunción mitocondrial por varios mecanismos, como la inhibición directa de los complejos enzimáticos respiratorios, alteraciones del transporte de electrones, daño por estrés oxidativo y daño del ADN mitocondrial, produciendo citotoxicidad (43).

- **Disfunción metabólica:** incluso en shocks sépticos y casos de fallo multiorgánico, las autopsias muestran escasa muerte celular (83). El ADN y las proteínas mitocondriales se dañan por los ROS y los antibióticos, provocando un descenso de ATP celular, y las células entran en una situación similar a la hibernación (84), reduciendo su actividad especializada. Esta relación entre el fallo multiorgánico inducido por sepsis y la disfunción mitocondrial también fue observada por Durand *et al.* (85),

en cuyo estudio se observaban cambios morfológicos mitocondriales por microscopía electrónica en muestras de diferentes órganos de pacientes fallecidos por sepsis, más que muerte celular.

La relevancia clínica de la disfunción mitocondrial en el shock séptico fue sugerida inicialmente por Brealey *et al.* (86), en un estudio con 28 pacientes sépticos ingresados en UCI. Se realizó una biopsia muscular a las 24 horas del ingreso, observando relación entre menor concentración de ATP muscular, marcador de la fosforilación oxidativa de la mitocondria, y mortalidad, además de objetivar sobreproducción de NO y depleción de antioxidantes en los pacientes que fallecieron.

La reducción del gasto energético a nivel celular es consistente con la reducción del oxígeno tisular en la sepsis (87), y probablemente aumenta la disfunción orgánica (44), ya que las células reducen sus funciones especializadas. Todo ello provoca un aumento del fracaso renal agudo, de la depresión miocárdica, la disfunción hepática, la encefalopatía, la lesión pulmonar aguda y el daño a la barrera intestinal (88).

Esto se acompaña de un aumento del catabolismo, característico de la sepsis (44), con pérdida de masa muscular (89). El dolor, los corticoesteroides, la inmovilización y los mediadores proinflamatorios conllevan un incremento del catabolismo muscular, con liberación de aminoácidos para la gluconeogénesis que produce la glucosa necesaria para la proliferación de las células del sistema inmunológico innato (90).

- **Apoptosis e inmunosupresión:** durante la sepsis, las citocinas proinflamatorias retrasan la apoptosis de los macrófagos activados y PMN, prolongando y aumentando su respuesta inflamatoria, y contribuyendo al

desarrollo del fallo multiorgánico. La sepsis también induce un aumento de la apoptosis de los linfocitos y células dendríticas, alterando la respuesta inmunológica específica y facilitando la invasión por microorganismos (43, 91).

El exceso de inflamación de la sepsis suele ir seguido de un período de inmunosupresión (92). Boomer *et al.* (93) observaron, en un estudio en el que comparaban los bazos y pulmones de 40 pacientes fallecidos por sepsis con 30 pacientes control fallecidos por otras causas, que la secreción de citocinas proinflamatorias de los esplenocitos de los pacientes sépticos era menor del 10% que la de los controles tras estimulación con LPS o anti-CD3/anti-CD28, y se observaba una depleción de linfocitos CD4 y CD8. Además, las células de los pacientes sépticos mostraban un aumento de la expresión de receptores y ligandos inhibidores, así como aumento de la población de células supresoras.

● **Efectos órgano-específicos:**

El daño celular descrito previamente, acompañado de la liberación de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios frecuentemente progresa a disfunción orgánica, y el fallo multiorgánico es común (43).

- **Sistema circulatorio:** la hipotensión por vasodilatación generalizada es la expresión más grave de la disfunción circulatoria en la sepsis. La liberación de mediadores vasoactivos como el NO y las prostaciclina, necesarios para mejorar la autoregulación metabólica y producir una vasodilatación adecuada, se disregula y produce una vasodilatación generalizada, con efectos deletéreos (44).

Cuando el NO alcanza la circulación sistémica, disminuye la autoregulación metabólica a nivel central, regional y microregional. Además, produce daño en las zonas del sistema nervioso central encargadas de regular el control autonómico (94).

La hipotensión durante la sepsis se debe también a la redistribución del líquido intravascular a causa del aumento de la permeabilidad endotelial y la disminución del tono muscular arterial, produciendo un aumento de la presión capilar (43).

En la circulación central (corazón y grandes vasos), la liberación de sustancias cardiodepresoras provoca la disminución de la función sistólica y diastólica ventricular, por lo que es necesario aumentar la frecuencia cardíaca para mantener la tensión arterial (95). Además, las citocinas proinflamatorias causan daño directo celular y mitocondrial, causando una miocardiopatía en el 18 al 60% de los casos (42), característicamente aguda y reversible.

En la circulación regional, la incapacidad de los vasos para vasoconstrinirse adecuadamente altera la capacidad para distribuir el flujo sanguíneo entre los órganos y sistemas, de manera que cuando es necesario redistribuir el flujo de la circulación esplácnica a la circulación central, no es posible (96), produciéndose un shock distributivo (42).

El mayor daño en el sistema circulatorio durante la sepsis se produce en la microcirculación (43), produciéndose dilatación de arteriolas, vénulas y capilares (42). Los capilares funcionales disminuyen, produciendo una incapacidad para maximizar la redistribución de oxígeno (97). Esto se debe a compresión extrínseca por el edema tisular y a microtrombos por la

disregulación de la coagulación, de la fibrinólisis y la activación de los PMN (42, 81) antes comentadas, que pueden llevar a una CID, un síndrome asociado con un aumento de la disfunción orgánica y con aumento del sangrado (por consumo de plaquetas y de los factores de la coagulación), con aumento de la mortalidad (98).

La combinación de todos estos cambios hemodinámicos, junto con los microtrombos vasculares, llevan a la hipoperfusión tisular y de los órganos, con aumento de la glicólisis anaeróbica (42), con los efectos descritos anteriormente.

- **Sistema respiratorio:** el daño endotelial en la circulación pulmonar durante la sepsis aumenta la permeabilidad microvascular, provocando edema alveolar (62), que produce un desequilibrio de la ventilación-perfusión y conduce a la hipoxemia. Además, el atrapamiento y activación de los PMN en la microcirculación pulmonar amplifica el daño de la membrana alveolo-capilar (99). Todo ello, junto con la reducción de la *compliance* pulmonar, provoca un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) (100).

- **Tracto gastrointestinal:** el daño endotelial en la circulación intestinal altera la barrera intestinal, favoreciendo la translocación bacteriana y de endotoxinas intestinales a la circulación sistémica, así como enzimas pancreáticas activadas (autodigestión) (101), incrementando la respuesta inmunológica y perpetuando la disfunción multiorgánica (102).

- **Sistema hepatobiliar:** la disfunción hepática disminuye la eficacia de la eliminación de las endotoxinas entéricas y productos bacterianos, permaneciendo más tiempo en el torrente sanguíneo, y perpetuando el

estímulo para la respuesta proinflamatoria (62, 99). Además, la disminución del aclaramiento hepatocelular de bilirrubina, causando colestasis, y de otras funciones hepáticas como el transporte y procesamiento lipídico, estimula también la inflamación sistémica (103).

- **Sistema excretor:** los mecanismos del fracaso renal agudo en la sepsis son varios, como la necrosis tubular aguda por hipoperfusión o hipoxemia, la hipotensión sistémica que causa vasoconstricción renal y la activación de los PMN y acción directa de algunos mediadores proinflamatorios, como el $TNF\alpha$, así como la disfunción de la microcirculación desencadenada por los PAMPs y DAMPs (83, 104).

- **Sistema nervioso central:** la complicación neurológica más frecuente en la sepsis es la alteración del nivel de consciencia, una encefalopatía poco definida (43), con un rango de gravedad desde una alteración leve al coma profundo (105). El delirium es frecuente, y se ha asociado a un incremento de la mortalidad y déficits neurocognitivos de larga duración (106).

La disfunción neurológica se atribuye a cambios en el metabolismo, así como alteraciones en los neurotransmisores debidos a los mediadores proinflamatorios (43). La disfunción de la barrera hemato-encefálica contribuye a una infiltración de los leucocitos, a un incremento de la exposición a endotoxinas y otros productos tóxicos, aumentados por los fallos hepático y renal concomitantes, y un aumento del transporte de citocinas a través de la barrera, causando edema perivascular, estrés oxidativo, leucoencefalopatía y alteraciones de los neurotransmisores (107). La disfunción mitocondrial y el fallo microvascular preceden a las alteraciones neurológicas clínicamente relevantes (108).

El sistema parasimpático tiene una importante acción como mediador de la inflamación sistémica durante la sepsis (109). Los quimiorreceptores carotídeos, dependientes del sistema parasimpático aferente, y ciertas áreas cerebrales, monitorizan constantemente las citocinas inflamatorias a través de zonas permeables de la barrera hemato-encefálica (110), como por ejemplo, la IL-1, responsable de la hipertermia (109). La respuesta parasimpática eferente, mediada por acetilcolina, tiene un efecto antiinflamatorio en el perfil de citocinas, disminuyendo la expresión de TNF α , IL-1, IL-6 e IL-18 (111). También interviene en el control de la tensión durante el shock (111).

La disfunción orgánica causada por la sepsis a menudo se perpetúa a través de varios mecanismos (44):

- El SDRA requiere frecuentemente ventilación mecánica, que puede causar daño pulmonar y aumentar la inflamación sistémica (112).
- Los sedantes necesarios para la ventilación mecánica pueden empeorar la encefalopatía séptica y el delirium (113), llevando a reducción de la movilidad, empeoramiento del catabolismo, debilidad muscular y neuropatía del paciente crítico.
- La disfunción de la barrera intestinal, además de favorecer la traslocación bacteriana y de toxinas, como hemos visto, dificulta la correcta absorción intestinal, empeorando la situación nutricional (44, 99).
- La inmunosupresión secundaria a la sepsis, junto con el uso de antibioterapia de amplio espectro y vías venosas o sondaje vesical, hacen que el hospedador sea altamente susceptible a nuevas infecciones, con factores de riesgo para resistencias, dado el ambiente nosocomial (44).

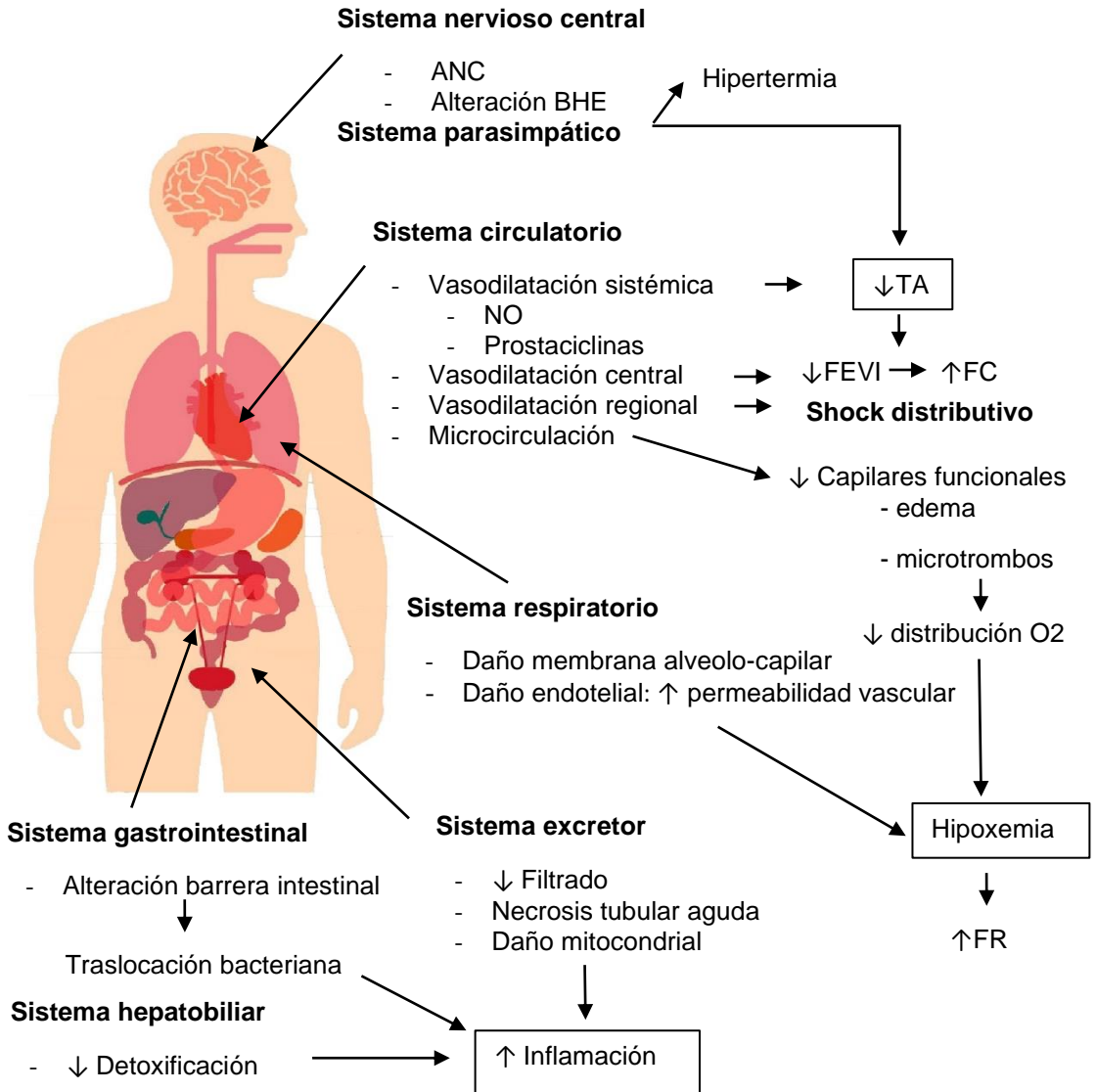


Figura 1.4.2 Efectos órgano-específicos de la sepsis

ANC, alteración del nivel de consciencia; BHE, barrera hemato-encefálica; TA, tensión arterial; NO, óxido nítrico; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FC, frecuencia cardíaca; FR, frecuencia respiratoria.

1.5 Infección urinaria y sepsis

La infección de orina es la causa más frecuente de bacteriemia y sepsis adquiridas en la comunidad (114) y la segunda causa de infección en la población general (115). Habitualmente afecta a mujeres jóvenes, en las que tiene un excelente pronóstico (115). Sin embargo, en la población anciana representa la primera causa de hospitalización por infección (116), con una mortalidad hospitalaria del 5% y del 11.6% a los 30 días del alta en mayores de 65 años, un 3.5% de ingresos en UCI y una estancia media de $9,3 \pm 6,2$ días (117).

Las manifestaciones clínicas habituales (118) dependen de si afecta al tracto urinario inferior (cistitis caracterizada por disuria, tenesmo vesical y molestias suprapúbicas) o superior (pielonefritis aguda, con menores síntomas de vías urinarias bajas, acompañados de dolor en flancos o fosas renales y síntomas sistémicos como fiebre, náuseas y vómitos).

En la población anciana, las manifestaciones clínicas son más inespecíficas (fiebre, dolor abdominal, alteración del nivel de consciencia) (116, 119), y la etiología, la respuesta a la infección y al tratamiento difiere con respecto a la población más joven (115, 116).

La consideración de infección de orina complicada genera controversia, pues no hay una definición de consenso, y se puede considerar desde toda infección diferente a la mujer joven sin comorbilidades (120) a otras definiciones más complejas, en las que se pone énfasis en la presencia de factores como la obstrucción de la vía urinaria, las litiasis, la instrumentación de la vía urinaria, las comorbilidades del paciente, o

aquellos factores que aumentan el riesgo de que el tratamiento falle, como factores de riesgo para resistencias o bacterias atípicas (118, 119).

A pesar de la importancia de la infección urinaria, no hay estudios que evalúen la aplicabilidad de los criterios de sepsis 3 en la infección urinaria, excepto un estudio japonés, en el que Fukushima *et al.* (121) analizan el uso de qSOFA frente a SIRS y SOFA para predecir mortalidad hospitalaria en 141 pacientes con pielonefritis aguda asociada a litiasis ureteral, que ingresan en una sala de Urología por necesitar nefrostomía, lo que representa una población muy específica y no es extrapolable a los pacientes con infección urinaria que ingresan en una sala médica. Un estudio taiwanés (122) analizó retrospectivamente el rendimiento de varias escalas, entre ellas qSOFA, para la predicción de ingreso en UCI en 65 casos de pielonefritis enfisematosa, una patología renal infecciosa que por su gravedad y tratamiento, quirúrgico, tampoco es comparable.

La mayoría de estudios que analizan los criterios de sepsis-3 (29, 32, 123-129) no especifica el foco de la infección. En la literatura revisada, sólo 27 estudios incluyen infecciones urinarias, como puede verse en la tabla 1.5.1. La mayoría se trata de estudios retrospectivos (18 de ellos) realizados en un solo centro (17 estudios). Los tres estudios con mayor porcentaje de infección urinaria (53%, 44,3% y 39,6%) (130-132) son estudios en los que se analiza el rendimiento de los criterios de sepsis-3 en pacientes con bacteriemia de diferentes focos, predominando el urinario.

Tabla 1.5.1. Estudios que analizan los criterios de sepsis-3 e incluyen casos de infección urinaria

Estudios	Diseño	Multicéntrico	Número casos	Porcentaje de IU	Localización	Objetivo primario	Escalas estudiadas
Abdullah 2019 (133)	Prospectivo	No	2112	25.7	Urgencias	M28	qSOFA, SIRS
April 2019 (35)	Retrospectivo	No	214	23.9	Urgencias	MH	qSOFA, SIRS
Bastoni 2019 (134)	Prospectivo	No	272	25.8	Sala, UCI	MH	qSOFA, SIRS
Battle 2019 (130)	Retrospectivo	Sí	832	53	N/e	Mortalidad 14 días	qSOFA, SIRS
Baumann 2019 (135)	Retrospectivo	Sí	1341	17.9	Urgencias	VCMP	qSOFA
Burnham 2018 (136)	Retrospectivo	No	510	31	N/e	M30	qSOFA
Canet 2018 (137)	Retrospectivo	No	11205	22.3	Urgencias	MH	qSOFA
Chen 2019 (138)	Prospectivo	Sí	993	20.9	UCI	M30	qSOFA, SOFA, SIRS
Chen EJEM 2019 (139)	Retrospectivo	Sí	69115	23.6	Urgencias	Mortalidad 72 horas	qSOFA, SIRS
Estella 2018 (140)	Prospectivo	Sí	1662	22.3	Urgencias	M30	qSOFA
Freund 2017 (141)	Prospectivo	Sí	879	27	Urgencias	MH	qSOFA, SIRS
Garbero 2019 (142)	Retrospectivo	No	184	24.46	Urgencias	MH	qSOFA, SOFA
Hwang 2018 (143)	Retrospectivo	No	1395	12	Urgencias	Sepsis	qSOFA
Kim 2019 (144)	Retrospectivo	Sí	928	18.6	UCI	M28	qSOFA, SOFA, SIRS

Leguen 2018 (145)	Prospectivo	No	182	7.5	Sala	Prevalencia qSOFA ≥ 2	qSOFA
Luo 2019 (146)	Prospectivo	No	409	7	Sala	Sepsis a los 28 días	qSOFA, SIRS
Nakayama 2017 (147)	Retrospectivo	No	185	24.3	UCI	MH	qSOFA
Papadimitrou 2019 (132)	Retrospectivo	No	404	39.6	Urgencias, sala, UCI	M30	qSOFA, SOFA, SIRS
Park 2017 (148)	Retrospectivo	No	1009	29.4	Urgencias	Sepsis	qSOFA, SOFA, SIRS
Piano 2017 (149)	Retrospectivo	No	259	33	N/e	MH	qSOFA, SOFA, SIRS
Raith 2017 (150)	Retrospectivo	Sí	184875	17.2	UCI	MH	qSOFA, SOFA, SIRS
Ramos 2019 (131)	Retrospectivo	No	336	44.3	Sala	MH	qSOFA, SG
Shim 2019 (151)	Prospectivo	No	199	27.1	Urgencias	M28	qSOFA
Tusgul 2017 (152)	Retrospectivo	No	890	20	Urgencias	Mortalidad 48 horas y/o ingreso en UCI	qSOFA, SIRS
Vaittinada 2019 (153)	Prospectivo	Sí	332	12	Prehospitalario	MH	qSOFA
Van der Woude 2018 (154)	Retrospectivo	No	577	5.9	Urgencias	MH	qSOFA, SOFA, SIRS
Xia 2020 (155)	Retrospectivo	No	821	3.6	Urgencias	M28	qSOFA
Yu 2019 (156)	Retrospectivo	Sí	1318	10.8	Urgencias, sala	MH	qSOFA, SIRS

IU, infección urinaria; N/e, no especificado; MH, mortalidad intrahospitalaria; M28, mortalidad a los 28 días; M30, mortalidad a los 30 días; VCMP, variable compuesta de mal pronóstico (mortalidad hospitalaria y/o ingreso en UCI más de 72 horas)

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis de trabajo

El nuevo concepto de sepsis, plasmado en los criterios de sepsis-3, ha permitido desarrollar una escala para valorar el pronóstico de los pacientes, que podría aplicarse a aquellos con infección urinaria ingresado en sala de hospitalización.

2.2 Objetivos

El objetivo general es comparar la capacidad pronóstica predictiva de mala evolución de los nuevos criterios (sepsis-3) frente a los previos (sepsis-1) en pacientes ingresados en sala por infección urinaria procedente de la comunidad.

2.2.1 Objetivo principal

El objetivo principal es evaluar la escala qSOFA frente a la escala SIRS para la variable combinada de mal pronóstico (mortalidad intrahospitalaria o ingreso en UCI durante 72 horas o más) (VCMP) en pacientes ingresados por infección urinaria procedente de la comunidad en un hospital terciario, en condiciones de práctica clínica.

2.2.2 Objetivos secundarios

En los objetivos secundarios contemplamos:

- Conocer la capacidad predictiva de la escala qSOFA en comparación con la escala SIRS respecto a mortalidad intrahospitalaria, duración del ingreso hospitalario y la mortalidad por todas las causas a los 30 días del alta hospitalaria de los pacientes ingresados en sala por infección urinaria procedente de la comunidad.

- Conocer la capacidad predictiva de la escala qSOFA en comparación con la escala SOFA en sala de hospitalización con respecto a la VCMP, mortalidad intrahospitalaria, duración del ingreso hospitalario y la mortalidad por todas las causas a los 30 días del alta hospitalaria de los pacientes ingresados en sala por infección urinaria procedente de la comunidad.
- Conocer la capacidad predictiva de la escala qSOFA en comparación con los pacientes con sepsis grave con respecto a la VCMP, mortalidad intrahospitalaria, duración del ingreso hospitalario y la mortalidad por todas las causas a los 30 días del alta hospitalaria de los pacientes ingresados en sala por infección urinaria procedente de la comunidad.
- Evaluar la escala qSOFA frente a la escala SIRS para el diagnóstico de sepsis según los criterios de sepsis-3 (escala SOFA).
- Evaluar la utilidad de diferentes biomarcadores (lactato, procalcitonina, proteína C reactiva) al ingreso en el hospital como complemento a la escala qSOFA para la capacidad predictiva para VCMP, mortalidad intrahospitalaria y mortalidad a los 30 días del alta en pacientes ingresados en sala por infección urinaria procedente de la comunidad.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo en un solo centro que analiza los pacientes ingresados consecutivamente en la sala de Medicina interna con diagnóstico de infección urinaria. Se recogieron de forma protocolizada variables epidemiológicas, clínicas y microbiológicas, además de revisar el tratamiento antibiótico empírico y dirigido, la necesidad de ingreso en UCI, la estancia y la mortalidad durante el ingreso y a los 30 días del alta.

Se analizó la variable combinada de mortalidad hospitalaria o ingreso en UCI 72 horas o más (VCMP) de los pacientes sépticos frente a los no sépticos, según los criterios actuales (sepsis-3) en comparación con los previos de sepsis y sepsis grave (SG) (sepsis-1). Decidimos utilizar los criterios de sepsis-1 y no los de sepsis-2 porque, como se ha comentado en la introducción (ver apartado 1.2.3), los segundos tuvieron escasa repercusión en el diseño de los estudios (23), por ello, la mayoría de estudios revisados han comparado los criterios de sepsis-3 con los criterios de sepsis-1 (125, 132, 134, 150, 152, 157, 158).

Se analizó también la utilidad de qSOFA frente a SIRS como predictor de mortalidad a los 30 días, y la validez para el diagnóstico de sepsis, tomando como *gold standard* los criterios actuales (escala SOFA). También se comparó la utilidad de la escala qSOFA frente a SOFA para mortalidad intrahospitalaria, mortalidad a los 30 días, ingreso en UCI y duración del ingreso hospitalario.

Además, se analizó la utilidad de algunos biomarcadores como complementos de la escala qSOFA para la predicción de la VCMP, mortalidad intrahospitalaria y mortalidad a 30 días del alta.

3.1.1 Período del estudio

Del 1 de enero de 2017 al 1 de septiembre de 2019.

3.1.2 Población

Pacientes ingresados por infección de orina diagnosticada o sospechada al ingreso en la sala de Medicina Interna del Hospital Universitario Doctor Peset, durante el período de estudio.

3.1.3 Selección de muestra

- Criterios de inclusión:

Todos los pacientes consecutivos, con diagnóstico al alta de infección de orina con urocultivo positivo, durante el período de estudio.

- Criterios de exclusión:
 - Negativa a participar en el estudio o firmar el consentimiento informado
 - Clínica compatible con otro cuadro clínico
 - Urocultivo negativo o contaminado
 - Procedencia de UCI
 - Infección de orina nosocomial, considerada como tal cuando se adquiere en el hospital o debuta en las primeras 72 horas tras el alta (159)

3.1.4 Tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño muestral, asumimos una prevalencia de sepsis grave y shock séptico del 25,5% y una mortalidad del 8,9% de las infecciones urinarias incluidas en el estudio (5). Aceptamos un error $\alpha = 0,05$. El tamaño muestral estimado es de 259 casos necesarios. En revisiones de años previos en nuestro hospital, el número de casos de infección de orina en pacientes que requirieron ingreso en el hospital, con urocultivo positivo, era de 200-220 anual aproximadamente.

3.1.5 Recogida y fuentes de la información

La información se toma de los datos registrados en la historia clínica electrónica, tras informar y solicitar el consentimiento de los pacientes (v. Hoja de información y Consentimiento informado, anexos 2 y 3). Se recoge en el Cuaderno de recogida de datos (v. anexo 1).

Los datos epidemiológicos, clínicos, microbiológicos y analíticos se encuentran reflejados en la historia clínica electrónica (Orion Clinic ®), de donde se extrae también la mortalidad intrahospitalaria. La mortalidad extrahospitalaria a los 30 días se extrae de la historia clínica electrónica de Atención Primaria (Abucasis ®). El índice de comorbilidad de Charlson, la escala de Barthel y la escala qSOFA se obtienen a pie de cama, en las primeras 24 horas del ingreso.

3.2 Aspectos éticos

El presente estudio se realiza en condiciones de práctica clínica y las pruebas complementarias están dentro de las solicitadas de manera rutinaria para la patología que se estudia, por lo que el riesgo para el paciente no difiere de la situación habitual, y no interfiere con la práctica habitual del médico responsable del paciente. El consentimiento informado fue firmado por el paciente o su representante legal si el paciente era incapaz de consentir.

Los datos recogidos en el Cuaderno de recogida de datos (anexo 1) son anónimos y confidenciales. El investigador asigna un código a cada paciente, que se corresponde con el número de reclutamiento correlativo, anonimizando la información de los pacientes en la base de datos. Se han guardado todas las normas de seguridad y confidencialidad establecidas para este tipo de estudios. El investigador se obliga al tratamiento confidencial de toda la información recibida, de la obtenida durante la realización del estudio, y de los resultados del mismo.

El tratamiento de los datos, la hoja de información y el consentimiento informado se ajustan a lo establecido en la Declaración de Helsinki (versión de Fortaleza de 2013) (160), la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (161) y el artículo 58.2 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (162).

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Doctor Peset, donde tiene lugar, en la reunión celebrada el 21 de septiembre de 2016 (código 85/16).

3.3 Definiciones

- **Sepsis:** como se ha visto en la introducción, la definición de sepsis ha variado ostensiblemente en la última actualización. Se define sepsis, según sepsis-1 y sepsis-2, como la respuesta sistémica a la infección (20, 22), mientras en sepsis-3 se considera sepsis la disfunción orgánica potencialmente mortal causada por la disregulación de la respuesta del hospedador a la infección (1). De la misma manera han variado los criterios clínicos para el diagnóstico de sepsis, considerándose en sepsis-1 y sepsis-2 como infección sospechada o documentada con ≥ 2 criterios de SIRS (20, 22) (v. tabla 1.2.1), frente a los criterios de sepsis-3 (1), en los que se considera la infección sospechada o documentada e incremento agudo de ≥ 2 puntos de la escala SOFA (como indicador de disfunción orgánica) (v. tabla 1.3.1).
- **Sepsis grave:** se considera sepsis grave en sepsis-1 y sepsis-2 la sepsis con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión (20, 22), variando entre sí los criterios clínicos, diagnosticándose en sepsis-1 como sepsis con acidosis láctica, oliguria, alteración del nivel de consciencia u otras (20), y con unos criterios más definidos en sepsis-2 (22). En sepsis-3, el concepto de sepsis grave es superfluo, por lo que se elimina (1).
- **Shock séptico:** se define shock séptico en sepsis-1 y sepsis-2 como la sepsis con hipotensión a pesar de la adecuada fluidoterapia, con los criterios clínicos de sepsis grave con tensión arterial sistólica (TAS) < 90 mmHg, tensión arterial media (TAM) < 70 mmHg o reducción de > 40 mmHg con respecto a la basal, a pesar de adecuada fluidoterapia (20, 22). En sepsis-3 se considera como la sepsis con disfunción circulatoria y celular/metabólica lo bastante grave para aumentar la

mortalidad, diagnosticándose por la necesidad de vasopresores para mantener una TAM ≥ 65 mmHg y lactato >2 mmol/L a pesar de fluidoterapia adecuada (1).

- **Bacteriemia:** presencia de bacterias viables en la sangre (20).
- **Septicemia:** Infección generalizada producida por la presencia en la sangre de microorganismos patógenos o de sus toxinas (163), o presencia de estos microorganismos y sus toxinas en la sangre (20). Dada la variedad de usos que se le había dado desde finales del siglo XIX hasta finales del siglo XX, y que se superponen con los conceptos de sepsis y de bacteriemia, desde la Conferencia de Consenso de 1991 del *American College of Chest Physicians* y la *Society of Critical Care Medicine* se recomienda su supresión (20).
- **Microorganismo multirresistente (MDR):** consideramos multirresistente cuando el microorganismo no es sensible a al menos 1 antibiótico de 3 o más categorías antimicrobianas consideradas adecuadas para ese microorganismo (164)
- **Microorganismo extremadamente resistente (XDR):** consideramos extremadamente resistente cuando el microorganismo no es sensible a al menos un antibiótico en todas excepto una o dos categorías antimicrobianas consideradas adecuadas para ese microorganismo (164)
- **Microorganismo panresistente (PDR):** consideramos panresistente cuando el microorganismo no es sensible a ninguno de los antibióticos de todas las categorías antimicrobianas consideradas adecuadas para ese microorganismo (164)

3.4 Variables recogidas

- Características clínico-epidemiológicas:
 - Edad medida en años
 - Sexo: varón / mujer
 - Comorbilidad según el índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad (165)
 - Comorbilidad según la escala de McCabe (166) modificada, siendo 1 enfermedad no fatal, 2 enfermedad rápidamente fatal y 3 enfermedad próximamente fatal (5)
 - Dependencia según escala de Barthel (167)
 - Gravedad al ingreso según la escala APACHE II (168)

- Comorbilidades relacionadas con la respuesta inmune, recogidas en los antecedentes:
 - Diabetes mellitus (DM)
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
 - Enfermedad renal crónica (ERC) estadio 3 o superior
 - Neoplasia activa o en tratamiento
 - Enfermedades autoinmunes (EA)
 - Diagnóstico clínico de demencia

- Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria:
 - Ingreso hospitalario en los 3 meses previos
 - Toma de antibiótico en los 3 meses previos (confirmado mediante Abucasis®)
 - Vivir en residencia

- Escalas:
 - *Quick*-SOFA (1) en las primeras 24 horas del ingreso, medido por dos evaluadores diferentes (v. tabla 1.3.2)
 - SOFA (27) en las primeras 24 horas del ingreso (v. tabla 1.3.1)
 - SOFA basal calculado según la historia clínica previa en situación estable o tras la recuperación funcional al alta
 - SIRS (20) en las primeras 24 horas del ingreso (v. tabla 1.2.1) y SG según criterios de sepsis-1 (22).

- Clínica de infección de orina al ingreso (119):
 - Síntomas de vías urinarias bajas: disuria, polaquiuria y/o tenesmo vesical
 - Alteración del nivel de consciencia (ANC) en domicilio con respecto a su basal, según el estudio de Seymour *et al.* (29)
 - Fiebre termometrada
 - Dolor en flancos
 - Dolor en fosas renales
 - Retención aguda de orina (RAO)
 - Hematuria
 - Náuseas y/o vómitos

- Sonda vesical:
 - Portador de sonda vesical
 - Duración: tiempo en semanas transcurrido entre el primer sondaje vesical permanente y el ingreso
 - Recambio de la sonda vesical en Urgencias
 - Toma del urocultivo antes o después del recambio
 - Tipo de sonda vesical: abierta o cerrada, nefrostomía, suprapúbica, colector

- Constantes vitales al ingreso:
 - Tensión arterial (mmHg)
 - Temperatura (°C)
 - Frecuencia cardíaca (lpm)
 - Frecuencia respiratoria (rpm)
 - Saturación de O₂ por pulsioximetría
 - Nivel de consciencia: escala de Glasgow (169)

- Datos analíticos al ingreso: entre otros, los necesarios para calcular las escalas utilizadas, como APACHE II, SOFA y SIRS.
 - Creatinemia (mg/dl)
 - Bilirrubinemia (mg/dl)
 - Natremia y kalemia (mEq/l)
 - Hemoglobinemias (gr/dl) y hematocrito (%)
 - Leucocitos en sangre ($\times 10^9/\text{mm}^3$)
 - Plaquetas en sangre ($\times 10^9/\text{mm}^3$)
 - Leucocituria medida por citómetro (leucocitos/ μl)
 - Nitritos en orina, según las técnicas habituales de laboratorio

- PaO₂ y PaO₂/FiO₂ si hay gasometría arterial y ajuste de SatO₂ y SatO₂/FiO₂ para SOFA según equivalencia validada (170), si no hay gasometría arterial
 - Lactato (mmol/l) medido en gasometría venosa en las primeras 24 horas del ingreso. Se consideró positivo ≥ 2 mmol/l, como en el estudio de Seymour *et al.* (29).
 - Proteína C reactiva (PCR) en analítica de sangre en las primeras 24 horas del ingreso. Se consideró positiva >5 mg/l.
 - Procalcitonina (PCT) en analítica de sangre en las primeras 24 horas del ingreso, en la misma muestra que la PCR. Se consideró positiva $>0,5$ ng/ml, con un máximo de detección de 100 ng/ml
 - Albúmina (g/dl) en la semana anterior o posterior al primer día de ingreso, tras estabilización de la infección aguda
- Estudios microbiológicos:
 - Tinción de Gram de la orina
 - Urocultivo: consideramos urocultivo positivo el crecimiento de $\geq 10^5$ UFC/ml de 1 o 2 patógenos, o de 3 patógenos si la muestra fue recogida mediante procedimiento estéril (120). Consideramos el urocultivo contaminado el crecimiento de $<10^5$ UFC/ml, o de ≥ 3 patógenos si la muestra no fue recogida mediante procedimiento estéril (120)
 - Hemocultivos: Consideramos los hemocultivos positivos cuando crece cualquier patógeno, excepto si se considera contaminado. El aislamiento de *Staphylococcus* coagulasa-negativos, *Streptococcus viridans* o *Corynebacterium* spp. en

uno de los dos o tres hemocultivos extraídos fue considerado como contaminación (171), y se incluyeron en el grupo de hemocultivos negativos para el análisis

- Microorganismo obtenido en los cultivos: se recogen las bacterias y/o hongos crecidos en urocultivo o hemocultivos
 - Sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos utilizados: se recoge la sensibilidad (S), eficacia intermedia (I) o resistencia (R) de cada antimicrobiano testado para cada microorganismo, según las recomendaciones y concentración mínima inhibitoria (CMI) determinada en el laboratorio a partir de la cepa, según los criterios del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) (172). Se utilizaron las definiciones de microorganismo multirresistente, extremadamente resistente y panresistente del documento conjunto del *European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) y los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (164), detalladas en el apartado de definiciones.
- Antibioterapia:
Se consideraron los siguientes tipos de tratamiento antibiótico:
 - Antibiótico empírico en Urgencias
 - Antibiótico empírico durante el ingreso, si se ha cambiado
 - Antibiótico dirigido por antibiograma
 - Antibiótico al alta

- Tratamiento antibiótico empírico inadecuado (TAEI): aparición de una infección que no había sido tratada de manera efectiva al momento de conocerse el microorganismo causal y su sensibilidad antibiótica, incluyendo tanto la utilización de un agente antimicrobiano para un patógeno resistente al mismo como la falta de administración para un microorganismo específico (173, 174)

- Factores pronósticos:
 - Mortalidad intrahospitalaria
 - Mortalidad a los 30 días posteriores al alta, recogida en Abucasis® (historia clínica electrónica de Atención Primaria)
 - Reingreso por el mismo motivo en los 30 días posteriores al alta
 - Estancia medida en días, según la fecha de ingreso y de alta
 - Ingreso o no en UCI tras haber ingresado en la sala, y estancia en días en la misma
 - Variable combinada de mal pronóstico (VCMP): mortalidad intrahospitalaria o ingreso en UCI durante 72 horas o más

3.5 Estudio estadístico

Para el análisis descriptivo se han utilizado las medidas de tendencia central y su variabilidad en el caso de las variables cuantitativas de distribución normal, realizándose la prueba de bondad de ajuste mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para la distribución normal, considerando distribución no paramétrica si $p < 0,05$. La distribución de las variables cuantitativas se ha presentado con la media y la desviación estándar (DE) en los casos de distribución normal y la mediana y el rango semi-intercuartil (RSIC) en los casos de distribución no normal. Se compararon utilizando la t de Student o análisis de la varianza (ANOVA), según se tratara de dos o más grupos con distribución normal. Las variables cuantitativas de distribución no normal se compararon utilizando la prueba de la U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se han expresado con números absolutos y porcentaje en paréntesis. La comparación entre proporciones se ha realizado con la prueba de chi cuadrado y el test exacto de Fischer. Para el cálculo de la variable dicotómica de duración del ingreso hospitalario se utilizó el punto de corte de la mediana, dado que la distribución fue no normal. El análisis multivariante se ha realizado mediante regresión logística, considerándose para todas las pruebas un nivel de significación alfa de 0,05.

Se han calculado la sensibilidad, especificidad, y el área bajo la curva ROC (AUROC) para predicción de la VCMP de cada escala (SOFA, qSOFA, SIRS y SG). Para el cálculo de la AUROC de SG se utilizó la misma escala que SIRS, añadiendo una quinta variable “daño de órgano”, según los criterios de sepsis-1. En caso de faltar algún dato, se atribuyó un valor normal para el cálculo, según la práctica clínica y como se observa en otros artículos (175-177). Se ha utilizado el paquete estadístico SPSS versión 22

Material y métodos

de IBM para Windows para el estudio estadístico y el programa Epidat versión 3.1 para la comparación de AUROC de las diferentes escalas. Para el diseño de figuras y gráficos se ha utilizado la hoja de cálculo Excel de Microsoft Office 365 v. 1706.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Selección de los pacientes

Durante el período de estudio se revisaron 843 pacientes con infección urinaria al ingreso, de los que 660 tenían el urocultivo positivo. De éstos, 337 casos fueron excluidos por protocolo, siendo la razón más frecuente (309 casos) la duda de que la patología que motivaba el ingreso fuera la infección urinaria, bien porque se tratase de una cistitis con otro proceso intercurrente, o bien porque al alta el diagnóstico fuera de otra patología con una bacteriuria asintomática. El diagrama de flujo de inclusión de los pacientes puede verse con más detalle en la figura 4.1.1.

4.2 Características de la población estudiada

4.2.1 Características epidemiológicas

La edad media fue de $75,77 \pm 14,16$ años, con un rango intercuartil de 69 a 86 años (edad mínima de 21 y máxima de 104 años). El 64,4% de los pacientes eran mayores de 75 años. El 51,7% de la muestra fueron varones, con predominancia de las mujeres en los extremos, y de los varones entre los 65 y los 80 años, como se observa en la figura 4.2.1.

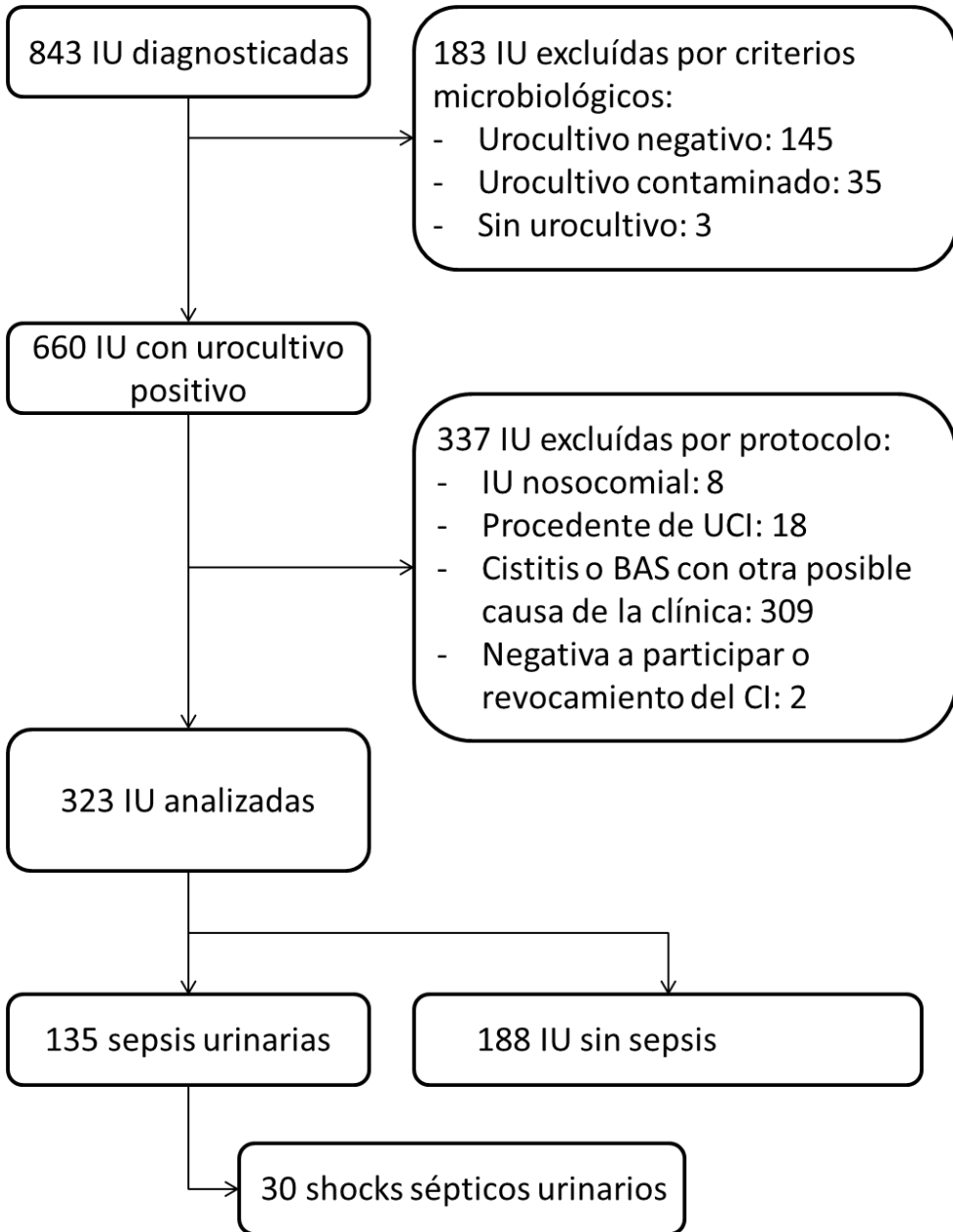


Figura 4.1.1 Diagrama de flujo de inclusión de los pacientes con infección urinaria. IU, infección urinaria; BAS, bacteriuria asintomática; CI, consentimiento informado; UCI, unidad de cuidados intensivos

El grado de dependencia fue medido con el índice de Barthel, con un 30,7% de pacientes con dependencia grave (Barthel ≤ 40) y una mediana \pm RSIC de 80 ± 35 .

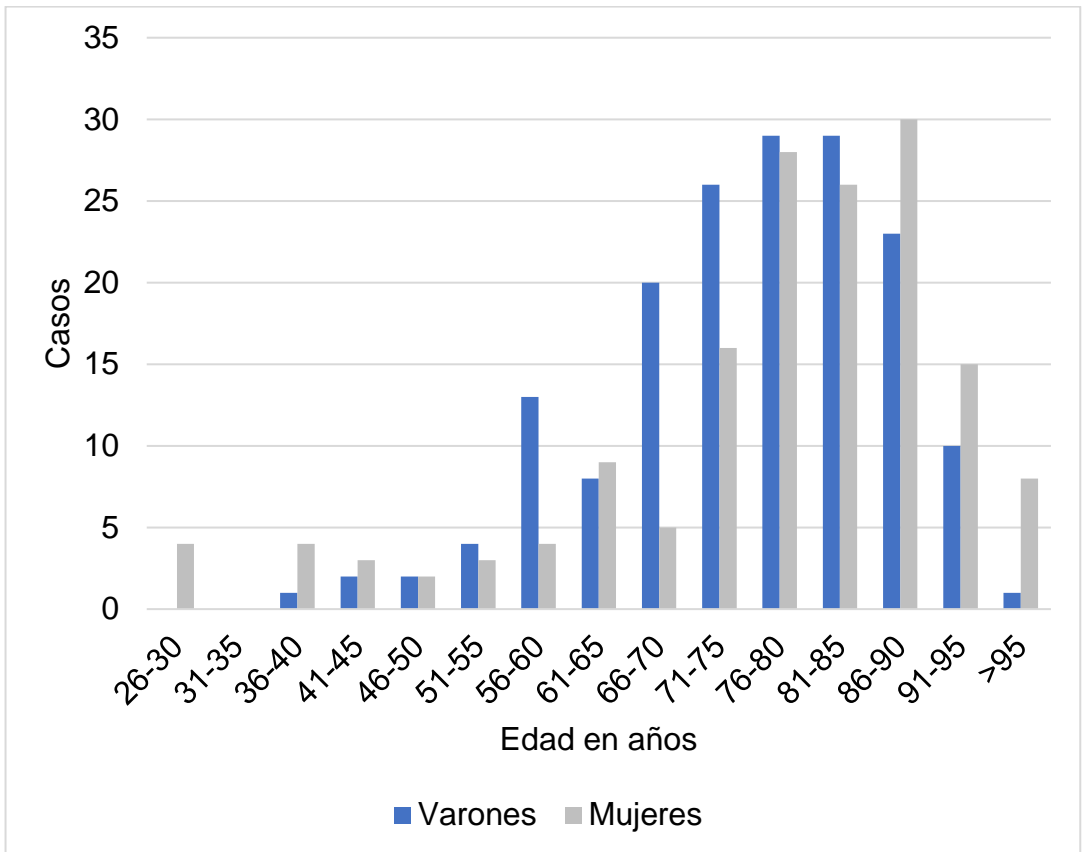


Figura 4.2.1 Distribución etaria y por sexos de los pacientes con infección urinaria

Las comorbilidades más frecuentes fueron la diabetes mellitus (35,6%), la enfermedad renal crónica moderada o grave (32,2%) y la demencia (22,6%). El resto de comorbilidades puede verse en la figura 4.2.2. Las restantes variables clínico-epidemiológicas pueden observarse en la tabla 4.2.1. La comorbilidad, de manera global, se midió con el índice Charlson, con una mediana \pm RSIC de 6 ± 2 , y el índice de McCabe modificado, observando un 66,6% de pacientes con un McCabe igual o mayor de 2 (tabla 4.2.1 y figuras 4.2.3 y 4.2.4).

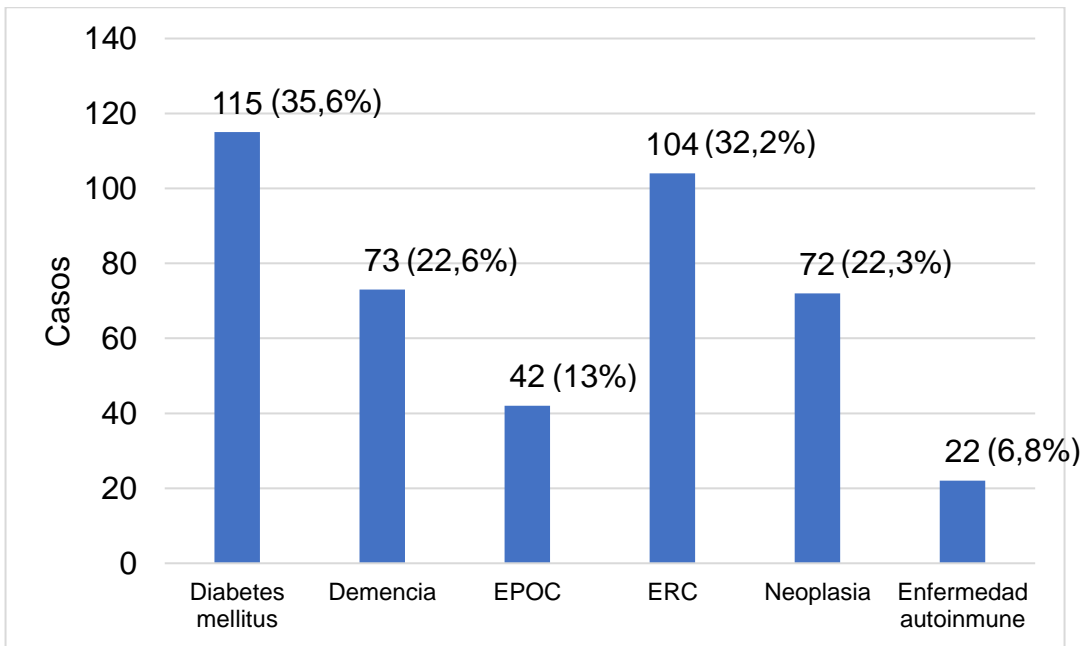


Figura 4.2.2 Comorbilidades de los pacientes con infección urinaria
EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC, enfermedad renal crónica

Tabla 4.2.1 Características demográficas y clínicas de los pacientes con infección urinaria

VARIABLES DEMOGRÁFICAS	Población total: n 323
Edad, $\bar{x} \pm DS$ (años)	75,77 \pm 14,16
Edad \geq 75 años, n (%)	208 (64,4)
Sexo varón, n (%)	167 (51,7)
Índice de Charlson, Me \pm RSIC	6 \pm 2
Barthel, Me \pm RSIC	80 \pm 35
Barthel \leq 40, n (%)	99 (30,7)
McCabe \geq 2, n (%)	215 (66,6)
APACHE II, Me \pm RSIC	12 \pm 4
VARIABLES ANALÍTICAS	
Creatinemia, Me \pm RSIC (mg/dl),	1,3 \pm 0,5
Leucocitemia, Me \pm RSIC ($\times 10^9$ /ml)	13,7 \pm 4,7
Albuminemia, Me \pm RSIC (gr/dl)	3,3 \pm 0,3
Hemoglobinemia, $\bar{x} \pm DS$ (gr/dl)	12,3 \pm 2,1
Trombocitemia, Me \pm RSIC ($\times 10^9$ /ml)	201 \pm 51
Nitritos positivos, n (%)	123 (38,1)
Leucocituria, Me \pm RSIC (/ μ l)	1.093 \pm 260
INFECCIÓN RELACIONADA CON ASISTENCIA SANITARIA, n (%)	
Ingreso previo, n (%)	105 (32,5)
Antibioterapia previa, n (%)	155 (48)
Residencia, n (%)	23 (7,1)
SONDA VESICAL, n (%)	
UC extraído de SV, n (%)	66 (91,7)
Recambio SV en Urgencias, n (%)	32 (44,4)
Duración SV, $\bar{x} \pm DS$ (semanas)	57,97 \pm 47,75

DS, desviación standard; Me, mediana; RSIC, rango semi-intercuartil; UC, urocultivo; SV, sonda vesical

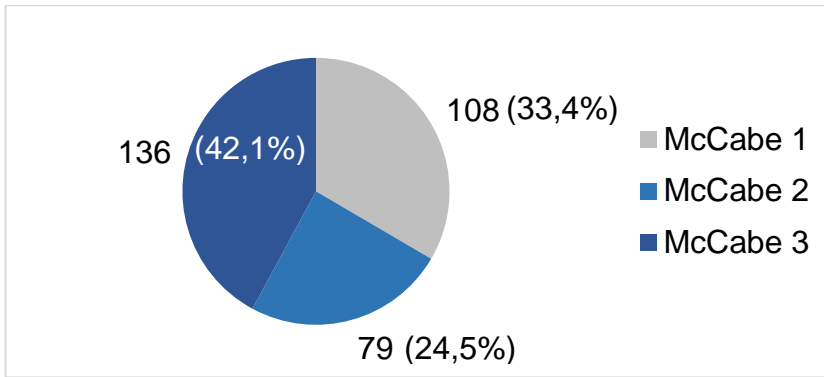


Figura 4.2.3 Distribución del índice de McCabe de los casos de pacientes con infección urinaria

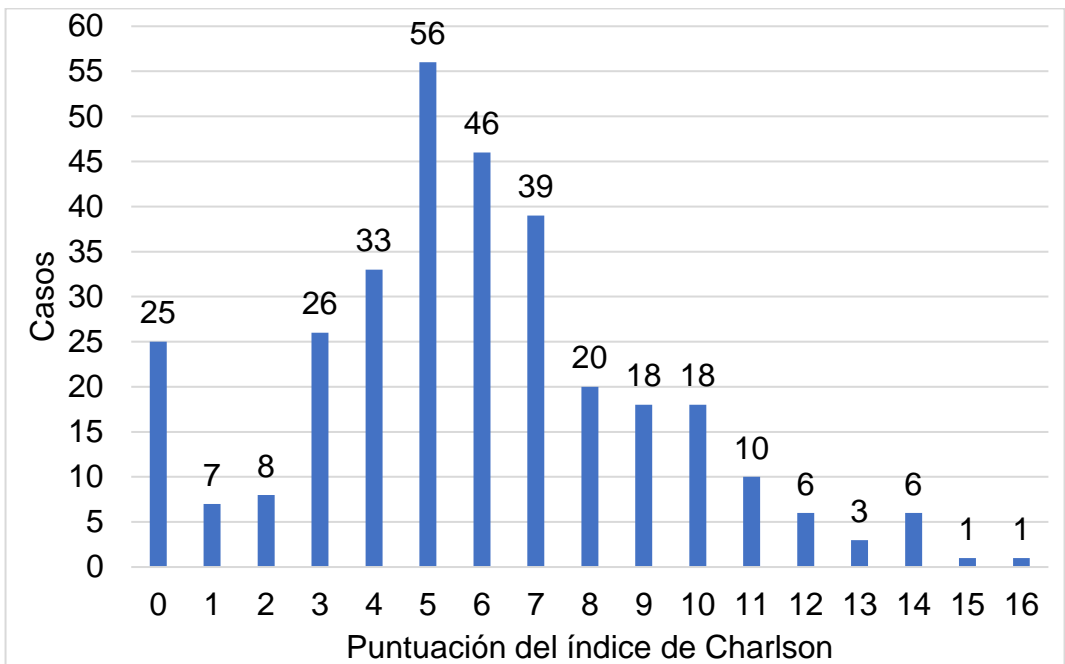


Figura 4.2.4 Distribución de los casos de infección urinaria según la puntuación del índice de Charlson

4.2.2 Características clínicas

Los síntomas más frecuentes fueron la fiebre (81,7%), los síntomas de vías urinarias bajas (58,8%) y la alteración del nivel de consciencia (36,8%), como puede verse en la figura 4.2.5.

La mayoría de los pacientes (57%) presentaba una infección urinaria relacionada con la asistencia sanitaria (v. tabla 4.2.1), con administración de antibioterapia en los 3 meses previos (48%), ingreso hospitalario en los tres meses previos (32,5%) o ingreso en residencia (7,1%).

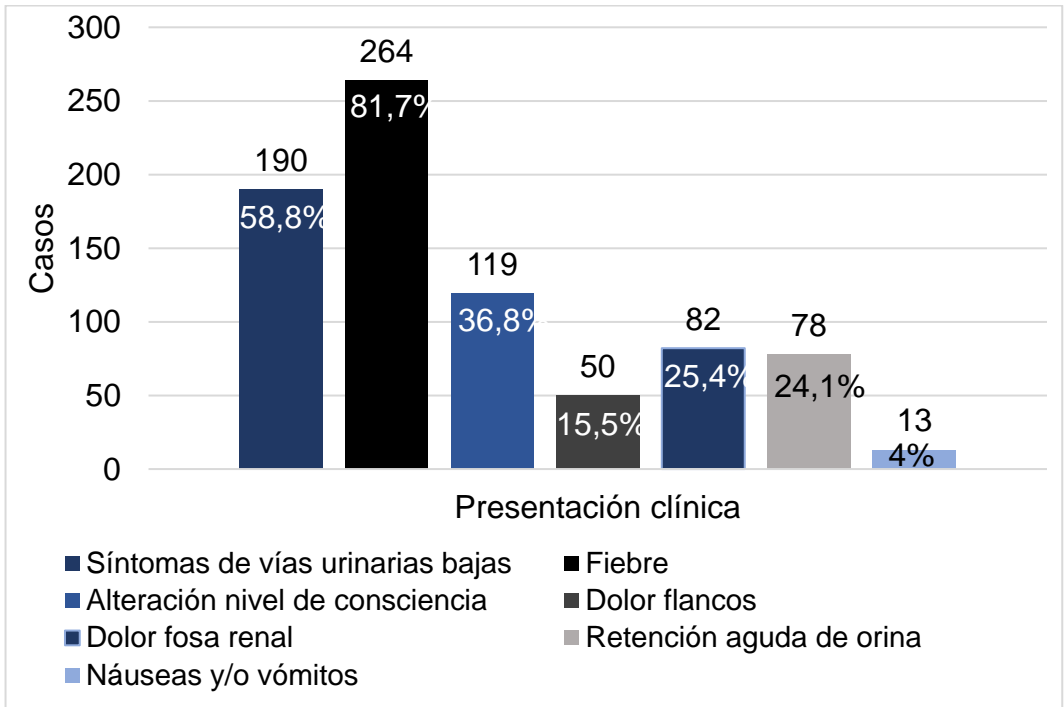


Figura 4.2.5 Sintomatología al ingreso de los pacientes con infección urinaria

Resultados

La antibioterapia previa más frecuente fue la administración de quinolonas (ciprofloxacino 22 casos, 14,5% y levofloxacino 18 casos, 11,8%), seguido de cefuroxima (19 casos, 12,5%) y amoxicilina-clavulánico y fosfomicina (17 casos, 11,2% cada uno), como puede verse en la tabla 4.2.2. Revisando los casos, la mayoría de la antibioterapia previa estaba en relación con infecciones respiratorias, urinarias o de piel y partes blandas. Sólo el 6,5% de los pacientes reingresaban por una nueva infección urinaria.

Tabla 4.2.2 Antibioterapia previa de los pacientes con infección urinaria

Ciprofloxacino, n (%)	22 (14,5)
Cefuroxima, n (%)	19 (12,5)
Levofloxacino, n (%)	18 (11,8)
Amoxicilina-clavulánico, n (%)	17 (11,2)
Fosfomicina, n (%)	17 (11,2)
Ertapenem, n (%)	11 (7,3)
Meropenem, n (%)	5 (3,3)
Ceftriaxona, n (%)	5 (3,3)
Cefditoreno, n (%)	5 (3,3)
Otros antibióticos o combinaciones, n (%)	33 (21,7)
Total, n (%)	152 (100)

El 22,3% de los pacientes era portador de sonda vesical permanente, siendo la más frecuente la sonda cerrada (76,4% de las instrumentaciones), como puede verse en la tabla 4.2.3. En la mayor parte de los casos se extrajo el urocultivo de la sonda vesical (91,7%), si bien en menos de la mitad de los casos se realizó un cambio del sondaje en Urgencias (44,4%).

Tabla 4.2.3 Tipo de sondaje urinario en pacientes hospitalizados por infección urinaria

Sonda uretral abierta, n (%)	0
Sonda uretral cerrada, n (%)	55 (76,4)
Nefrostomía, n (%)	15 (20,8)
Sonda suprapúbica, n (%)	1 (1,4)
Colector, n (%)	1 (1,4)
Total, n (%)	72 (100)

La gravedad al ingreso se evaluó con la escala APACHE II, con una mediana \pm RSIC de 12 ± 4 . El 41,8% de los pacientes ingresó séptico, según los criterios de sepsis-3. El ingreso en situación de shock séptico fue del 9,3% y el 8,4%, según criterios de sepsis-3 y de sepsis-1, respectivamente, como puede observarse en la figura 4.2.6. El resto de las escalas pueden verse en la tabla 4.2.4.

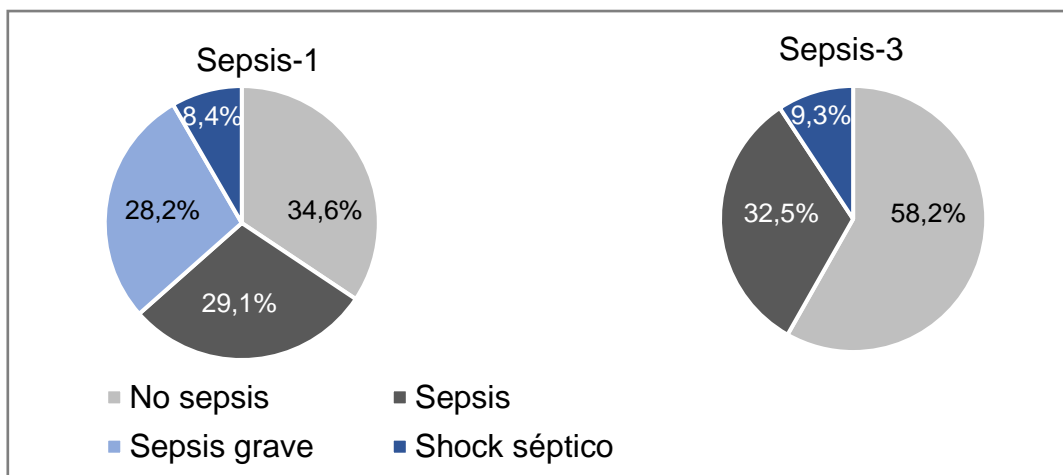


Figura 4.2.6 Distribución de la situación clínica al ingreso de los pacientes con infección urinaria según criterios de sepsis-1 y sepsis-3

Tabla 4.2.4 Situación clínica al ingreso de los pacientes con infección urinaria

Escalas	Población total n 323
SOFA ≥ 2, n (%)	135 (41,8)
PaO ₂ /FiO ₂ <400 mmHg, n (%)	208 (64,4)
Plaquetas <150 x10 ³ / μ L, n (%)	67 (20,7)
Bilirrubina >1,2 mg/dl, n (%)	71(21,9)
TAM <70 mmHg, n (%)	50 (15,5)
Uso de DVA, n (%)	12 (3,7)
Glasgow <15, n (%)	136 (42,1)
Creatinina $\geq 1,2$ mg/dl, n (%)	167 (51,7)
qSOFA ≥ 2, n (%)	85 (26,3)
FR ≥ 22 rpm, n (%)	67 (20,7)
ANC, n (%)	133 (41,2)
TAS <100 mmHg, n (%)	61 (18,9)
SIRS ≥ 2, n (%)	212 (65,6)
Temperatura >38°C o <36°C, n (%)	132(40,9)
FC >90 lpm, n (%)	197 (60,9)
FR >20 rpm, n (%)	93 (28,8)
Recuento leucocitario >12.000/mm ³ o <4000/mm ³ , o >10% de neutrófilos inmaduros, n (%)	204(63,2)
Sepsis grave, n (%)	91 (28,2)
Shock séptico	
Sepsis-1, n (%)	27 (8,4)
Sepsis-3, n (%)	30 (9,3)
TAM, tensión arterial media; DVA, drogas vasoactivas; FR, frecuencia respiratoria; ANC, alteración del nivel de consciencia; TAS, tensión arterial sistólica; FC, frecuencia cardíaca	

4.2.3 Características microbiológicas

En los urocultivos de los pacientes estudiados se aislaron 354 microorganismos, pues un 9% de los casos fueron infecciones polimicrobianas. El 70% de las tinciones de Gram correspondieron a bacilos gramnegativos. El microorganismo más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli* (65%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (13,3%). El resto de los microorganismos puede observarse en la tabla 4.2.5.

Tabla 4.2.5 Microorganismos aislados de los pacientes con infección urinaria

Microorganismos	Casos, n (%)	Microorganismos	Casos, n (%)
Enterobacterias:		Otras bacterias gramnegativas:	
<i>Escherichia coli</i>	210 (65)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23 (7,1)
<i>E. coli BLEE</i>	26 (7,3)	<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (0,9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	43 (13,3)		
<i>K. pneumoniae BLEE</i>	7 (1,9)	Cocos grampositivos:	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	8 (2,5)	<i>Enterococcus faecalis</i>	27 (8,4)
<i>Proteus mirabilis</i>	8 (2,5)	<i>Enterococcus faecium</i>	4 (1,2)
Otras enterobacterias:	20 (6,1)	<i>Enterococcus gallinarum</i>	2 (0,6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	6 (1,9)	<i>Streptococcus agalactiae</i>	3 (0,9)
<i>Morganella morganii</i>	4 (1,2)		
<i>Serratia marcescens</i>	2 (0,6)	Hongos:	
<i>Serratia odorifera</i>	1 (0,3)	<i>Candida albicans</i>	1 (0,3)
<i>Cedecea lapagei</i>	1 (0,3)	<i>Candida glabrata</i>	1 (0,3)
<i>Citrobacter koseri</i>	2 (0,6)	<i>Candida tropicalis</i>	1 (0,3)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (0,3)		
<i>Citrobacter amolaniticus</i>	1 (0,3)		
<i>Citrobacter youngae</i>	1 (0,3)		
<i>Providencia rettgeri</i>	1 (0,3)		
		Total, n	354

BLEE, productoras de betalactamasas de espectro extendido

Resultados

Se aislaron un 35% de microorganismos multirresistentes (127 casos), en su mayoría *Enterobacteriaceae* (122 casos), entre las que destacaban 33 casos de *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE (10,2% de la muestra, 26 casos de *E. coli* y 7 casos de *K. pneumoniae*). Se aislaron 9 bacterias XDR, 3 casos de *K. pneumoniae* y 2 casos de *E. coli* productoras de BLEE con otras resistencias, 1 caso de *Cedecea lapagei*, 2 casos de *Acinetobacter baumannii* y 1 caso de *Enterococcus gallinarum*. No se aisló ninguna cepa PDR. El resto de microorganismos multirresistentes puede verse en la tabla 4.2.6.

Tabla 4.2.6 Microorganismos multirresistentes aislados de los pacientes con infección urinaria

Microorganismos aislados	Total, n (%)	MDR	XDR	PDR
Enterobacterias	122 (96,1)	116 (98,3)	6 (66,7)	0
<i>Escherichia coli</i>	78 (61,4)	75 (63,6)	2 (22,2)	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18 (14,2)	15 (12,7)	3 (33,3)	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3 (2,4)	3 (2,5)	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	6 (4,7)	6 (5,1)	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	6 (4,7)	6 (5,1)	0	0
<i>Morganella morganii</i>	4 (3,1)	4 (3,4)	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	2 (1,6)	2 (1,7)	0	0
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (0,8)	1 (0,8)	0	0
<i>Citrobacter youngae</i>	1 (0,8)	1 (0,8)	0	0
<i>Citrobacter amolaniticus</i>	1 (0,8)	1 (0,8)	0	0
<i>Providencia rettgeri</i>	1 (0,8)	1 (0,8)	0	0
<i>Cedecea lapagei</i>	1 (0,8)	0	1 (11,1)	0
Otras bacterias gramnegativas:				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (0,8)	1 (0,8)	0	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (2,4)	1 (0,8)	2 (22,2)	0
Cocos grampositivos:				
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1 (0,8)	0	1 (11,1)	0
Total casos, n	127 (100)	118 (100)	9 (100)	0

MDR, multirresistente; XDR, extremadamente resistente; PDR, panresistente

Las *Enterobacteriaceae* mostraron una tasa global de sensibilidad a cefalosporinas de 2ª y 3ª generación del 66,8% y 76,1%, respectivamente. La tasa de sensibilidad de otros antibióticos de amplio espectro, como ciprofloxacino o cotrimoxazol, fue del 63,3% y 62,3%, respectivamente. Los perfiles de sensibilidad de *E. coli* y *Klebsiella* spp. pueden verse más detalladamente en la tabla 4.2.7.

Tabla 4.2.7 Perfil de sensibilidad de enterobacterias de los casos de infección urinaria

Antibióticos testados	Enterobacterias, n (%)	<i>Escherichia coli</i> , n (%)	<i>Klebsiella</i> spp., n (%)
Amoxicilina-clavulánico	196 (67,8)	164 (78,1)	33 (64,7)
Cefazolina	193 (66,8)	156 (74,3)	34 (66,7)
Cefotaxima	220 (76,1)	167 (79,5)	40 (78,4)
Ceftazidima	230 (79,6)	174 (82,8)	42 (82,3)
Piperacilina-tazobactam	259 (89,6)	198 (94,3)	48 (94,1)
Ertapenem	271 (93,8)	209 (99,5)	51 (100)
Meropenem	270 (93,4)	207 (98,6)	51 (100)
Imipenem	272 (94,1)	209 (99,5)	51 (100)
Ciprofloxacino	183 (63,3)	127 (60,5)	39 (76,5)
Gentamicina	231 (79,9)	177 (84,3)	41 (80,4)
Cotrimoxazol	180 (62,3)	138 (65,7)	33 (64,7)
Fosfomicina	239 (82,7)	195 (92,8)	35 (68,6)
Total casos, n	289 (100)	210 (100)	51 (100)

P. aeruginosa fue mayoritariamente sensible a piperacilina-tazobactam (95,6%), ceftazidima (91,3%) y carbapenems (82,6% a ambos, meropenem e imipenem). La sensibilidad fue menor a ciprofloxacino (60,8%) y gentamicina (56,5%), como puede verse en la tabla 4.2.8.

Tabla 4.2.8 Perfil de sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* de los casos de infección urinaria

Antibióticos testados	Casos, n (%)
Ceftazidima	21 (91,3)
Piperacilina-tazobactam	22 (95,6)
Meropenem	19 (82,6)
Imipenem	19 (82,6)
Ciprofloxacino	14 (60,8)
Gentamicina	13 (56,5)
Total casos	23 (100)

Todas las cepas de *E. faecalis* fueron sensibles a ampicilina y vancomicina, y menos de la mitad fueron sensibles a ciprofloxacino (37%), como se ve en la tabla 4.2.9.

Tabla 4.2.9 Perfil de sensibilidad de *Enterococcus faecalis* de los casos de infección urinaria

Antibióticos testados, n (%)	Casos, n (%)
Ampicilina	27 (100)
Ciprofloxacino	10 (37)
Vancomicina	27 (100)
Fosfomicina	25 (92,6)
Sinergia con Gentamicina	11 (40,7)
Total casos	27 (100)

4.2.4 Antibioterapia empleada

Tabla 4.2.10 Antibioterapia (ATB) empleada en los pacientes con infección urinaria

Antibiótico	ATB empírica inicial	ATB empírica en sala	ATB dirigida	ATB al alta
N (%)	320	322	308	267
Amoxicilina-clavulánico	17 (5,3)	13 (4)	24 (7,8)	29 (10,9)
Ampicilina	0	0	1 (0,3)	0
Ertapenem	11 (3,4)	17 (5,3)	23 (7,5)	12 (4,5)
Meropenem	58 (18,1)	125 (38,8)	30 (9,7)	0
Imipenem	1 (0,3)	3 (0,9)	0	0
Cefixima	0	0	0	10 (3,7)
Cefuroxima	1 (0,3)	0	40 (13)	51 (19,1)
Ceftriaxona	139 (43,4)	98 (30,4)	39 (12,7)	2 (0,7)
Cefditoreno	0	0	11 (3,6)	17 (6,4)
Ceftazidima	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,6)	2 (0,7)
Cefepime	0	4 (1,2)	1 (0,3)	2 (0,7)
Aztreonam	7 (2,2)	8 (2,5)	3 (0,9)	1 (0,4)
Piperacilina-tazobactam	5 (1,6)	6 (1,9)	6 (1,9)	3 (1,1)
Levofloxacino	15 (4,7)	4 (1,2)	14 (4,5)	16 (6)
Ciprofloxacino	5 (1,6)	5 (1,6)	90 (29,2)	91 (34,1)
Fosfomicina	3 (0,9)	3 (0,9)	10 (3,2)	15 (5,6)
Gentamicina	2 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Cotrimoxazol	0	0	1 (0,3)	4 (1,5)
Vancomicina	0	0	1 (0,3)	1 (0,4)
Fluconazol	0	0	1 (0,3)	1 (0,4)
ATB combinada				
Ceftriaxona + gentamicina	25 (7,8)	7 (2,2)	3 (0,9)	0
Ceftriaxona + ciprofloxacino	3 (0,9)	0	0	0
Ceftriaxona + ampicilina	2 (0,6)	6 (1,9)	0	0
Otras combinaciones	25 (7,8)	21 (6,5)	7 (2,3)	10 (3,7)
Sin ATB	3	0	12	55

Resultados

La antibioterapia empírica más utilizada fue ceftriaxona (139 casos, 43%), con un 22,3% de IEAT, seguida de meropenem y la combinación de ceftriaxona y gentamicina, con un 12% y 8% de IEAT, respectivamente. Al ingreso, se cambiaron los antibióticos en el 44,3% de los pacientes antes del antibiograma, por las características epidemiológicas o clínicas de los pacientes o por la evolución clínica. Los antibióticos dirigidos más empleados fueron ciprofloxacino (27,8%) y cefuroxima (12,4%), observándose una tendencia a desescalar a vía oral, especialmente el paso de cefalosporinas endovenosas o carbapenems a cefalosporinas orales o quinolonas. 12 pacientes completaron la antibioterapia con la pauta empírica y 55 pacientes completaron la antibioterapia antes del alta. Más detalles sobre la antibioterapia pueden verse en la tabla 4.2.10,

4.2.5 Factores predictivos para la variable combinada de mal pronóstico

Realizamos un estudio de variables epidemiológicas, clínicas y analíticas, además de evaluar las escalas de sepsis 1 y sepsis 3, para predicción de la variable combinada de mal pronóstico (VCMP). Se calculó también el riesgo asociado a cada variable en las variables cualitativas.

Como puede observarse en la tabla 4.2.11, fueron significativas la edad, las variables relacionadas con la comorbilidad y dependencia (McCabe ≥ 2 , índice de Charlson, Barthel < 40), alguna comorbilidad (demencia), vivir en residencia, la gravedad al ingreso (medida por APACHE II), y manifestaciones clínicas como la retención aguda de orina.

La escala SIRS no obtuvo una diferencia estadísticamente significativa, pero sí la sepsis grave y el shock séptico según los criterios de sepsis-1; la escala qSOFA y sus variables (frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm, alteración del nivel de consciencia y tensión arterial sistólica < 100 mmHg), así como la escala SOFA y el shock séptico según criterios de sepsis-3 fueron predictores de cumplir los criterios de la VCMP.

Los biomarcadores lactato y procalcitonina también tuvieron una diferencia estadísticamente significativa, solos y combinados con la escala qSOFA, siendo también positiva la combinación de PCR y qSOFA, a pesar de que la PCR sola no lo es.

Tabla 4.2.11 Variables epidemiológicas, clínicas, microbiológicas y pronósticas de los pacientes con infección urinaria en función de la variable compuesta de mal pronóstico (VCMP)

Variable	VCMP (n 29)	No VCMP (n 294)	OR (IC 95%)	p
Sexo varón, n (%)	10 (34,5)	157 (53,4)	0,49 (0,24–1,02)	0,052
Edad, $\bar{X} \pm DS$	83,7 \pm 9,6	74,9 \pm 14,3		<0,001
McCabe ≥ 2 , n (%)	27 (93,1)	188 (63,9)	6,78 (1,64-27,99)	0,001
Charlson, Me \pm RSIC	8 \pm 2	6 \pm 3		<0,001
Barthel <40, n (%)	19 (65,5)	80 (27,2)	4,29 (2,08-8,91)	<0,001
Demencia, n (%)	15 (51,7)	58 (19,7)	3,67 (1,86-7,24)	<0,001
Diabetes mellitus, n (%)	11 (37,9)	104 (35,4)	1,11 (0,54-2,26)	0,784
EPOC, n (%)	1 (3,4)	41 (13,9)	0,24 (0,03-1,71)	0,109
ERC, n (%)	13 (44,8)	91 (30,9)	1,71 (0,86-3,42)	0,127
Neoplasia, n (%)	5 (17,2)	67 (22,8)	0,73 (0,29-1,84)	0,493
EAS, n (%)	1 (3,4)	21 (7,1)	0,49 (0,07-3,43)	0,451
Reingreso, n (%)	2 (6,9)	19 (6,5)	1,07 (0,27-4,18)	0,928
IU-RAS, n (%)	21 (72,4)	163 (55,4)	1,98 (0,91-4,34)	0,078
<i>Ingreso previo</i>	14 (48,3)	91 (30,9)	1,94 (0,97-3,86)	0,057
<i>Antibioterapia previa</i>	15 (51,7)	140 (47,6)	1,16 (0,58-2,33)	0,673
<i>Residencia</i>	5 (17,2)	18 (6,1)	2,72 (1,14-6,46)	0,026
Sonda vesical, n (%)	3 (10,3)	69 (23,5)	0,40 (0,13-1,29)	0,105
APACHE II, Me \pm RSIC	20 \pm 7	12 \pm 5		<0,001
Leucocitos, Me \pm RSIC ($\times 10^9/\text{ml}$)	16,6 \pm 7,5	14,9 \pm 7,7		0,258
Síntomas de vías urinarias bajas, n (%)	15 (51,7)	175 (59,5)	0,75 (0,38-1,50)	0,416
Fiebre, n (%)	24 (82,8)	240 (81,6)	1,07 (0,43-2,69)	0,881
Dolor flancos, n (%)	2 (6,9)	48 (16,3)	0,40 (0,10-1,65)	0,180
Dolor fosa renal, n (%)	4 (13,8)	78 (26,5)	0,47 (0,17-1,31)	0,133
RAO, n (%)	13 (44,8)	65 (22,1)	2,55 (1,29-5,07)	0,006
IU polimicrobiana, n (%)	3 (10,3)	26 (8,8)	1,17 (0,38-3,63)	0,787
Enterobacterias BLEE, n (%)	2 (6,9)	31 (10,5)	0,651 (0,16-2,62)	0,536
Bacteriemia, hemocultivos positivos/extraídos (%)	13/22 (59,1)	59/176 (33,5)	2,83 (1,43-5,61)	0,002

Continuación de la tabla 4.2.11 Variables epidemiológicas, clínicas, microbiológicas y pronósticas de los pacientes con infección urinaria según cumplen o no la variable compuesta de mal pronóstico (VCMP)				
Variable	VCMP	No VCMP	OR (IC 95%)	p
SIRS ≥ 2, n (%)	23 (79,3)	189 (64,3)	2,01 (0,84-4,78)	0,104
Sepsis grave, n (%)	15 (51,7)	76 (25,9)	2,73 (1,37-5,43)	0,003
Shock séptico (sepsis-1), n (%)	8 (27,6)	19 (6,5)	4,18 (2,05-8,52)	<0,001
qSOFA ≥ 2, n (%)	26 (89,7)	59 (20,1)	24,27 (7,54-78,12)	<0,001
FR ≥ 22 rpm, n (%)	18 (62,1)	49 (16,7)	6,25 (3,10-12,59)	<0,001
ANC, n (%)	23 (79,3)	110 (37,4)	5,48 (2,29-13,08)	<0,001
TAS < 100 mmHg, n (%)	14 (48,3)	47 (15,9)	4,01 (2,05-7,86)	<0,001
SOFA ≥ 2, n (%)	28 (96,6)	107 (36,4)	38,99 (5,37-283,08)	<0,001
Shock séptico (sepsis-3), n (%)	12 (41,4)	18 (6,1)	6,89 (3,65-13,03)	<0,001
Lactato ≥ 2 mmol/l, n (%)	21 (72,4)	104 (35,4)	4,16 (1,90-9,10)	<0,001
PCR > 5 mg/l, n (%)	29 (100)	278 (94,6)	-	0,198
PCT $\geq 0,5$ ng/ml, n (%)	14 (48,3)	57 (19,4)	3,31 (1,68-6,53)	<0,001
LqSOFA, n (%)	26 (89,7)	91 (30,9)	18,89 (4,57-78,05)	<0,001
PCRqSOFA, n (%)	26 (89,7)	146 (49,7)	7,51 (2,32-24,31)	<0,001
PCTqSOFA, n (%)	14 (48,3)	39 (13,3)	16,64 (2,26-122,42)	<0,001

DS, desviación standard; Me, mediana; RSIC, rango semi-intercuartil; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC, enfermedad renal crónica; EAS, enfermedad autoinmune sistémica; IU-RAS, infección urinaria relacionada con la asistencia sanitaria; FR, frecuencia respiratoria; ANC, alteración del nivel de consciencia; TAS, tensión arterial sistólica; RAO, retención aguda de orina; IU, infección urinaria; BLEE, betalactamasas de espectro extendido

Seleccionamos las variables que obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, excluyendo aquellas relacionadas, como el shock séptico según criterios de sepsis-1, o las variables que componen qSOFA, y realizamos un análisis multivariante por regresión logística. Como observamos en la tabla 4.2.12a, sólo qSOFA y el shock séptico según criterios de sepsis-3 son predictores independientes de la variable compuesta de mal pronóstico.

En este análisis por regresión logística analizamos las 15 variables estadísticamente significativas en el análisis univariante, sin embargo, tenemos sólo 29 eventos para la VCMP. Por ello, para comprobar la robustez de los resultados, realizamos otro análisis multivariante, seleccionando sólo una variable de comorbilidad (el índice de Charlson), y descartando otras relacionadas con la comorbilidad, como el índice de McCabe, el índice de Barthel, la comorbilidad relacionada como la demencia, y otras clínicamente menos relevantes, como la bacteriemia, la retención aguda de orina o el lactato. En este segundo análisis multivariante (tabla 4.2.12b), observamos que los resultados son superponibles a los anteriores, siendo estadísticamente significativo sólo qSOFA y shock séptico según criterios de sepsis-3 como predictores independientes de la VCMP, observando incluso una mayor OR de qSOFA para la VCMP. Estos resultados apoyan la robustez del primer análisis.

4.2.6 Pronóstico

La mortalidad intrahospitalaria de la población estudiada fue del 8,4%, que se eleva al 11,8% si se considera la mortalidad a los 30 días del alta. La mediana de la estancia fue de 5 días, con rango intercuartil de 3 a 7 días y un rango semi-intercuartil de 2 días.

Realizamos un análisis univariante de las escalas qSOFA, SOFA, SIRS y sepsis grave con las variables pronósticas estancia superior a la mediana y mortalidad intrahospitalaria y mortalidad a los 30 días del alta, con los resultados que se muestran en la tabla 4.2.13. Sólo 2 pacientes (0,6%) ingresaron en UCI, por lo que decidimos no realizar el análisis univariante de esta variable.

Tabla 4.2.12a Análisis multivariante de los factores predictivos de los pacientes con infección urinaria para la variable compuesta de mal pronóstico (VCMP)

	Univariante	Multivariante		
	p	OR (IC 95%)	p	
Edad	<0,001		0,221	
McCabe ≥ 2	0,001		0,286	
Charlson	<0,001		0,545	
Barthel <40	<0,001		0,284	
Demencia	<0,001		0,051	
Residencia	0,026		0,491	
APACHE II	<0,001		0,066	
RAO	0,006		0,508	
Bacteriemia	0,002		0,446	
Sepsis grave	0,003		0,706	
qSOFA ≥ 2	<0,001		14,9 (5,4-24,5)	0,002
SOFA ≥ 2	<0,001			0,511
Shock séptico (sepsis-3)	<0,001		14,5 (3,3-25,7)	0,011
Lactato ≥ 2 mmol/L	<0,001		0,740	
PCT $\geq 0,5$ ng/ml	<0,001		0,335	

VCMP, mortalidad intrahospitalaria y/o ingreso en UCI 72 horas o más

Tabla 4.2.12b Análisis multivariante de los factores predictivos seleccionados de los pacientes con infección urinaria para la VCMP

	Univariante	Multivariante	
	p	OR (IC 95%)	p
Edad	<0,001		0,356
Charlson	<0,001		0,411
Residencia	0,026		0,245
APACHE II	<0,001		0,055
Sepsis grave	0,003		0,959
qSOFA ≥ 2	<0,001		26,4 (7,7-26,6)
SOFA ≥ 2	<0,001		0,628
Shock séptico (sepsis-3)	<0,001	14.9 (3,6-25,5)	0,009
PCT $\geq 0,5$ ng/ml	<0,001		0,381

VCMP, mortalidad intrahospitalaria y/o ingreso en UCI 72 horas o más

Las escalas qSOFA, SOFA y sepsis grave se relacionaron con la mortalidad, tanto intrahospitalaria como a los 30 días del alta, pero sólo las escalas SOFA y qSOFA se relacionaron con una estancia superior a la mediana.

Tabla 4.2.13 Análisis de las escalas qSOFA, SOFA, SIRS y sepsis grave en las variables pronósticas de los pacientes con infección urinaria

Variables pronósticas	p	OR (IC 95%)
Estancia superior a la mediana		
<i>qSOFA</i>	<0,001	2,15 (1,49-3,09)
<i>SOFA</i>	<0,001	1,66 (1,29-2,13)
<i>SIRS</i>	0,913	0,99 (0,84-1,17)
<i>Sepsis grave</i>	0,222	1,25 (0,88-1,77)
Mortalidad intrahospitalaria		
<i>qSOFA</i>	<0,001	4,31 (3,33-5,59)
<i>SOFA</i>	<0,001	2,15 (1,49-3,09)
<i>SIRS</i>	0,165	1,20 (0,97-1,50)
<i>Sepsis grave</i>	0,001	2,16 (1,46-3,19)
Mortalidad a los 30 días del alta		
<i>qSOFA</i>	<0,001	4,30 (3,24-5,72)
<i>SOFA</i>	<0,001	2,33 (1,89-2,87)
<i>SIRS</i>	0,140	1,18 (0,98-1,45)
<i>Sepsis grave</i>	0,005	1,85 (1,25-2,73)

4.3 Comparación de la escala qSOFA frente a la escala SIRS

4.3.1 Variable combinada de mal pronóstico

De los 323 pacientes estudiados, 29 (9%) cumplieron con las condiciones de la variable combinada de mal pronóstico (VCMP). La escala qSOFA detectó a 26 de esos pacientes, mientras que la escala SIRS sólo detectó a 23 de esos pacientes. Esto permite calcular una AUROC de 0,840 para qSOFA y 0,620 para SIRS, con una diferencia entre las AUROC estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (ver figura 4.3.1).

La diferencia también fue estadísticamente significativa en la sensibilidad y la especificidad, como puede verse en la tabla 4.3.1.

Tabla 4.3.1 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a SIRS para la variable combinada de mal pronóstico (VCMP) de los pacientes con infección urinaria

Parámetros	qSOFA	SIRS	p
AUROC	0,840 (0,758 – 0,923)	0,620 (0,517 – 0,724)	<0,001
Sensibilidad (%)	89,66 ± 12,81	79,31 ± 16,47	<0,001
Especificidad (%)	79,93 ± 4,75	35,71 ± 5,64	<0,001
VCMP: mortalidad intrahospitalaria y UCI 72 horas o más; AUROC, área bajo la curva ROC			

4.3.2 Mortalidad intrahospitalaria

La mortalidad intrahospitalaria fue de 27 casos (8,3%). La AUROC de qSOFA para mortalidad intrahospitalaria fue de 0,835, frente a la AUROC de la escala SIRS (0,591), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). SIRS no fue más sensible ni más específica para mortalidad intrahospitalaria, como puede verse en la tabla 4.3.2.

Tabla 4.3.2 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a SIRS para mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con infección urinaria

Parámetros	qSOFA	SIRS	p
AUROC	0,835 (0,748 – 0,923)	0,591 (0,487 – 0,695)	<0,001
Sensibilidad (%)	88,89 ± 13,71	77,78 ± 17,54	<0,001
Especificidad (%)	79,39 ± 4,77	35,47 ± 5,62	<0,001
AUROC, área bajo la curva ROC			

4.3.3 Mortalidad a los 30 días del alta

La mortalidad a los 30 días del alta fue de 38 casos (11,8%). La AUROC de qSOFA para mortalidad a los 30 días del alta fue del 0,816, frente a la AUROC de la escala SIRS (0,586), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). SIRS tampoco fue más sensible ni más específica para la mortalidad a los 30 días del alta, como puede verse en la tabla 4.3.3.

Tabla 4.3.3 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a SIRS para mortalidad a los 30 días del alta de los pacientes con infección urinaria

Parámetros	qSOFA	SIRS	p
AUROC	0,816 (0,735 – 0,896)	0,586 (0,496 – 0,676)	<0,001
Sensibilidad (%)	81,58 ± 13,64	76,32 ± 14,84	<0,001
Especificidad (%)	81,05 ± 4,72	35,79 ± 5,74	<0,001
AUROC, área bajo la curva ROC			

4.3.4 Estancia superior a la mediana

El 36,5% de los casos (n 118) tuvieron una estancia superior a la mediana (5 días). La AUROC de qSOFA para estancia superior a la mediana fue de 0,633, frente a la AUROC de la escala SIRS (0,515), con una diferencia estadísticamente significativa (p 0,008). SIRS fue más sensible (65,25% vs. 39,83%, p <0,001) pero menos específica (34,15% vs. 81,46%, p <0,001) para estancia superior a la mediana, como puede verse en la tabla 4.3.4.

Tabla 4.3.4 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a SIRS para estancia superior a la mediana de los pacientes con infección urinaria

Parámetros	qSOFA	SIRS	p
AUROC	0,633 (0,570 – 0,697)	0,515 (0,448 – 0,581)	0,008
Sensibilidad (%)	39,83 ± 9,26	65,25 ± 9,01	<0,001
Especificidad (%)	81,46 ± 5,56	34,15 ± 6,74	<0,001
AUROC, área bajo la curva ROC			

4.4 Comparación de la escala qSOFA frente a sepsis grave

4.4.1 Variable combinada de mal pronóstico

Sepsis grave (SG), según la definición de sepsis-1, incluye a los pacientes con 2 o más variables de la escala SIRS y daño de órgano (v. tabla 4.2.4). En nuestra muestra, 91 pacientes tenían SG, de los cuales, 15 pacientes cumplían los criterios de la variable combinada de mal pronóstico (VCMP), frente a los 26 de qSOFA.

La AUROC fue de 0,634, frente a 0,840 de qSOFA (p 0,003), como puede verse en la figura 4.3.1. La sensibilidad y especificidad de qSOFA para la VCMP también fueron superiores (89,66% vs. 51,72%, p <0,001 y 79,93% vs. 74,15%, p <0,001, respectivamente), como puede verse en la tabla 4.4.1.

Tabla 4.4.1 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a sepsis grave (SG) para la variable combinada de mal pronóstico (VCMP) de los pacientes con infección urinaria

Parámetros	qSOFA	SG	p
AUROC	0,840 (0,758 – 0,923)	0,634 (0,521 – 0,745)	0,003
Sensibilidad (%)	89,66 ± 12,81	51,72 ± 19,91	<0,001
Especificidad (%)	79,93 ± 4,75	74,15 ± 5,17	<0,001
VCMP: mortalidad intrahospitalaria y UCI 72 horas o más; SG, sepsis grave; AUROC, área bajo la curva ROC			

4.4.2 Mortalidad intrahospitalaria

La escala qSOFA fue superior a SG para la predicción de mortalidad intrahospitalaria (AUROC 0,835 vs. 0,637, p 0,004). La escala qSOFA también fue superior en sensibilidad (88,89% vs. 55,56%, p <0,001) y especificidad (79,39 vs. 74,32%, p <0,001), como puede verse en la tabla 4.4.2 y la figura 4.3.2.

Tabla 4.4.2 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a sepsis grave (SG) para mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con infección urinaria

Parámetros	qSOFA	SG	p
AUROC	0,835 (0,748 – 0,923)	0,637 (0,529 – 0,744)	0,004
Sensibilidad (%)	88,89 ± 13,71	55,56 ± 20,6	<0,001
Especificidad (%)	79,39 ± 4,77	74,32 ± 5,14	<0,001
SG, sepsis grave; AUROC, área bajo la curva ROC			

4.4.3 Mortalidad a los 30 días del alta

La escala qSOFA fue superior a SG para la predicción de mortalidad a los 30 días del alta (AUROC 0,816 vs. 0,614, p 0,001), con una sensibilidad (81,58% vs. 47,37%, p <0,001) y una especificidad (81,05% vs. 74,39%, p <0,001) superiores a SG (v. tabla 4.4.3 y figura 4.3.3).

Tabla 4.4.3 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a sepsis grave (SG) para mortalidad a los 30 días del alta de los pacientes con infección urinaria

Parámetros	qSOFA	SG	p
AUROC	0,816 (0,735 – 0,896)	0,614 (0,522 – 0,706)	0,001
Sensibilidad (%)	81,58 ± 13,64	47,37 ± 17,19	<0,001
Especificidad (%)	81,05 ± 4,72	74,39 ± 5,25	<0,001
SG, sepsis grave; AUROC, área bajo la curva ROC			

4.4.4 Estancia superior a la mediana

La sensibilidad (39,83% vs. 32,20%, $p < 0,001$) y especificidad (81,46% vs. 74,15%, $p < 0,001$) de qSOFA fueron superiores a SG (v. tabla 4.4.4). Por ello, la capacidad predictiva de estancia superior a la mediana de qSOFA también fue superior (AUROC 0,633 vs. 0,527, $p = 0,019$). La comparación de las AUROC entre las diferentes escalas puede verse en la figura 4.3.4.

Tabla 4.4.4 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a sepsis grave (SG) para estancia superior a la mediana de los pacientes con infección urinaria

Parámetros	qSOFA	SG	p
AUROC	0,633 (0,570 – 0,697)	0,527 (0,462 – 0,592)	0,019
Sensibilidad (%)	39,83 ± 9,26	32,20 ± 8,85	<0,001
Especificidad (%)	81,46 ± 5,56	74,15 ± 6,24	<0,001
SG, sepsis grave; AUROC, área bajo la curva ROC			

4.5 Comparación de la escala qSOFA frente a la escala SOFA

La escala SOFA fue positiva en 28 de los 29 pacientes que cumplían criterios para la variable combinada de mal pronóstico (VCMP), mientras que sólo 26 pacientes lo fueron para la escala qSOFA. De manera similar, SOFA fue positivo para 26 de los 27 pacientes fallecidos durante el ingreso, mientras qSOFA fue positivo en 24 casos. La mortalidad a los 30 días del alta fue de 38 casos, siendo SOFA positivo en 32 y qSOFA en 31. En el caso de la estancia superior a la mediana (ESM), 118 (36,5%) pacientes tuvieron una ESM.

4.5.1 Variable combinada de mal pronóstico

La escala SOFA no tuvo una diferencia estadísticamente significativa estadística con respecto a qSOFA para la VCMP (AUROC 0,880 vs. 0,840; p 0,424). La escala SOFA fue más sensible (96,55% vs. 89,66%, p <0,001), pero menos específica (63,61% vs. 79,93%, p 0,009), como puede verse en la tabla 4.5.1.

Tabla 4.5.1 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a SOFA para la variable combinada de mal pronóstico (VCMP) de los pacientes con infección urinaria

Parámetros	qSOFA	SOFA	p
AUROC	0,840 (0,758 – 0,923)	0,880 (0,825 – 0,935)	0,424
Sensibilidad (%)	89,66 ± 12,81	96,55 ± 8,36	<0,001
Especificidad (%)	79,93 ± 4,75	63,61 ± 5,67	0,009
VCMP: mortalidad intrahospitalaria y UCI 72 horas o más; AUROC, área bajo la curva ROC			

4.5.2 Mortalidad intrahospitalaria

La escala SOFA no tuvo una diferencia estadísticamente significativa estadística con respecto a qSOFA para la mortalidad intrahospitalaria (AUROC 0,873 vs. 0,835; p 0,475). La escala SOFA fue más sensible (96,30 vs. 88,89%, $p < 0,001$), pero menos específica (63,18% vs. 79,39%, $p < 0,001$), como puede verse en la tabla 4.5.2.

Tabla 4.5.2 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a SOFA para mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con infección urinaria

Parámetros	qSOFA	SOFA	p
AUROC	0,835 (0,748 – 0,923)	0,873 (0,814 – 0,932)	0,475
Sensibilidad (%)	88,89 ± 13,71	96,30 ± 8,98	<0,001
Especificidad (%)	79,39 ± 4,77	63,18 ± 5,67	<0,001
AUROC, área bajo la curva ROC			

4.5.3 Mortalidad a los 30 días del alta

La escala SOFA tampoco tuvo una diferencia estadísticamente significativa con respecto a qSOFA para la mortalidad a los 30 días del alta (AUROC 0,803 vs. 0,816; p 0,824). De manera similar a los resultados obtenidos al analizar la mortalidad intrahospitalaria y la VCMP, la escala qSOFA fue menos sensible (81,58% vs. 84,21%, p 0,012) y más específica (81,05% vs. 63,86%, $p < 0,001$) que SOFA, como puede verse en la tabla 4.5.3.

Tabla 4.5.3 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a SOFA para mortalidad a los 30 días del alta de los pacientes con infección urinaria

Parámetros	qSOFA	SOFA	p
AUROC	0,816 (0,735 – 0,896)	0,803 (0,722 – 0,884)	0,824
Sensibilidad (%)	81,58 ± 13,64	84,21 ± 12,91	0,012
Especificidad (%)	81,05 ± 4,72	63,86 ± 5,75	<0,001
AUROC, área bajo la curva ROC			

4.5.4 Estancia superior a la mediana

Ambas escalas tienen un peor rendimiento en cuanto a pronosticar la ESM, sin diferencias estadísticamente significativas en su AUROC (SOFA 0,615 vs. qSOFA 0,633; p 0,685). La escala SOFA fue más sensible (55,93% vs. 39,83%, p <0,001), pero menos específica (66,34% vs. 81,46%, p <0,001), como puede verse en la tabla 4.5.4.

Tabla 4.5.4 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a SOFA para estancia superior a la mediana de los pacientes con infección urinaria

Parámetros	qSOFA	SOFA	p
AUROC	0,633 (0,570 – 0,697)	0,615 (0,551 – 0,680)	0,685
Sensibilidad (%)	39,83 ± 9,26	55,93 ± 9,38	<0,001
Especificidad (%)	81,46 ± 5,56	66,34 ± 6,71	<0,001
AUROC, área bajo la curva ROC			

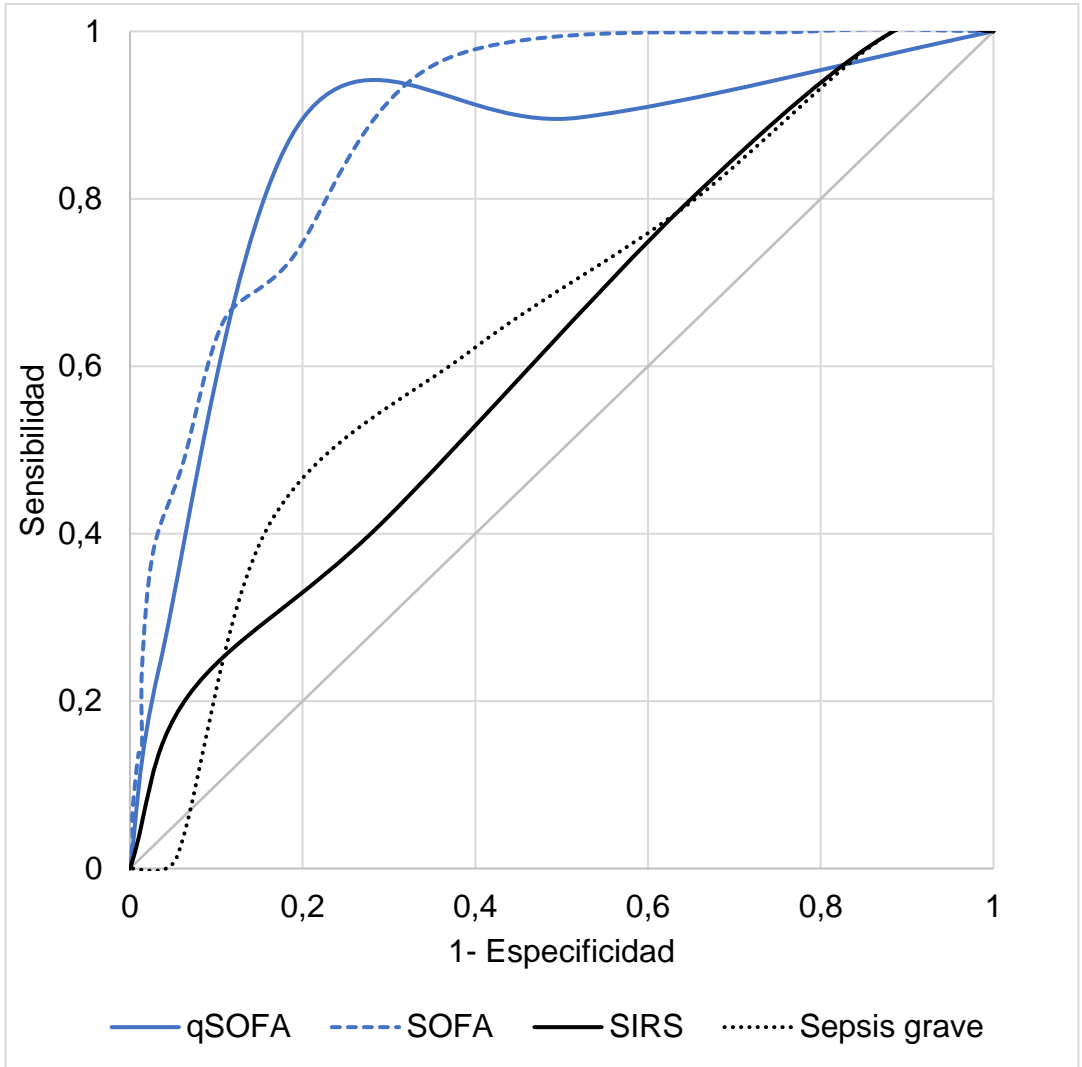


Figura 4.3.1 Curvas ROC de las escalas qSOFA frente a SIRS, sepsis grave y SOFA para la variable combinada de mal pronóstico (mortalidad intrahospitalaria y/o ingreso en UCI más de 72 horas)

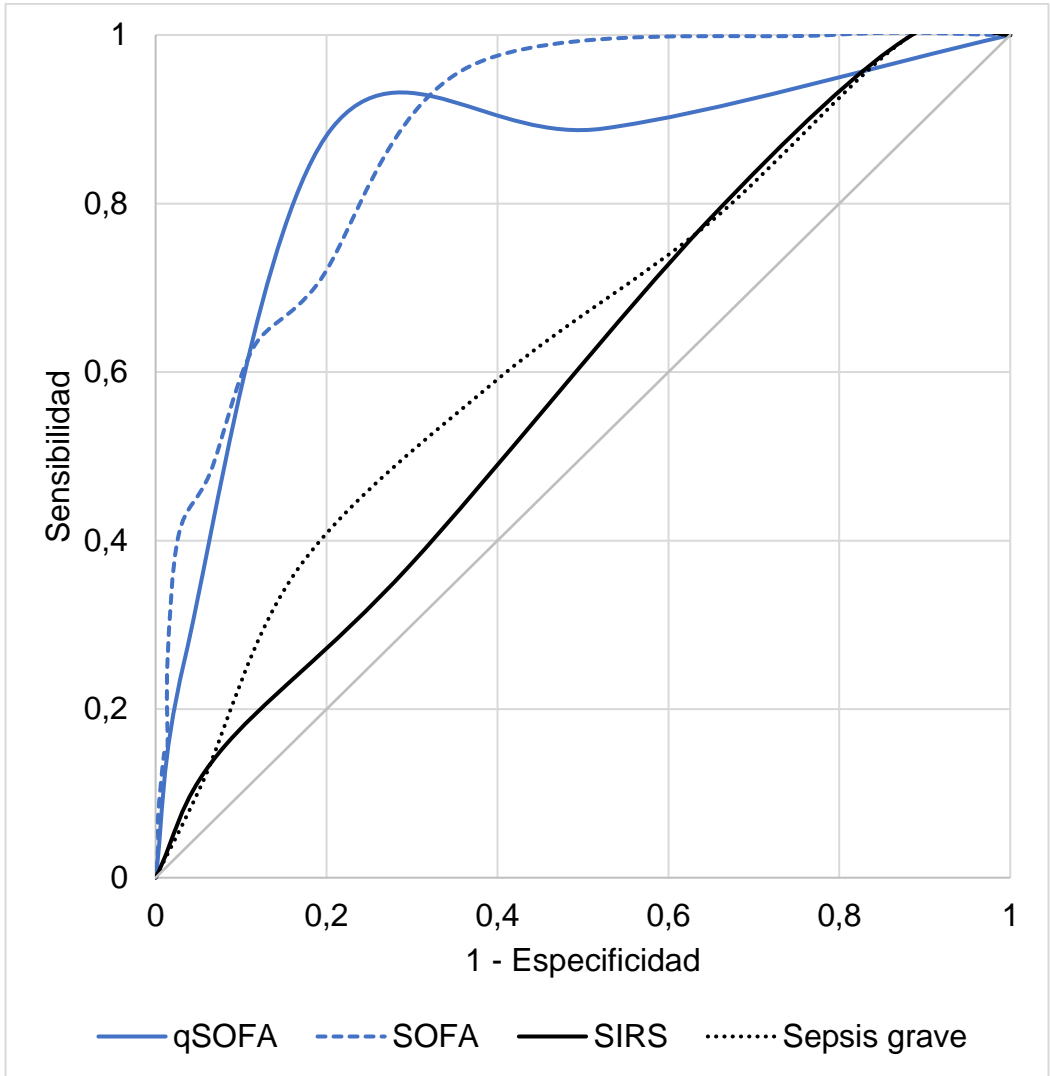


Figura 4.3.2 Curvas ROC de las escalas qSOFA frente a SIRS, sepsis grave y SOFA para la mortalidad intrahospitalaria

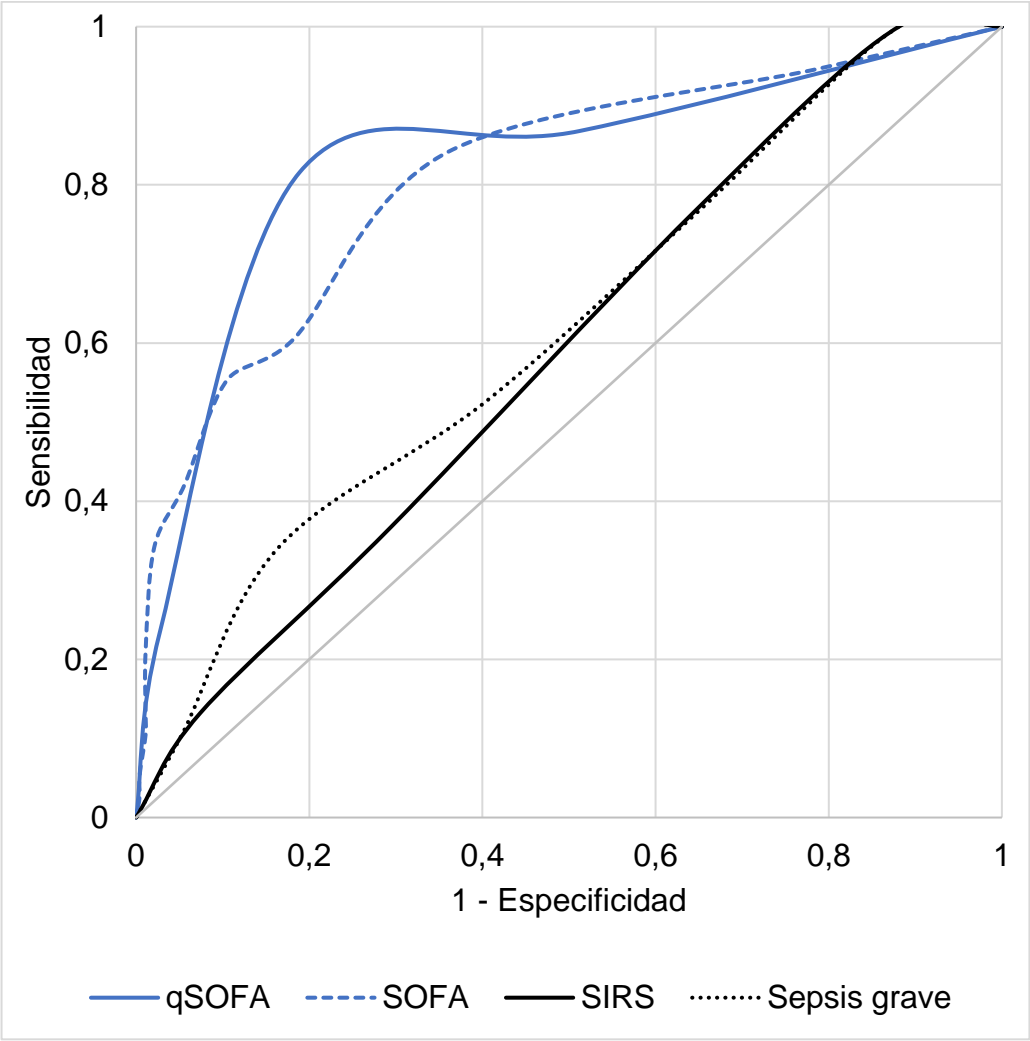


Figura 4.3.3 Curvas ROC de las escalas qSOFA frente a SIRS, sepsis grave y SOFA para la mortalidad a los 30 días del alta

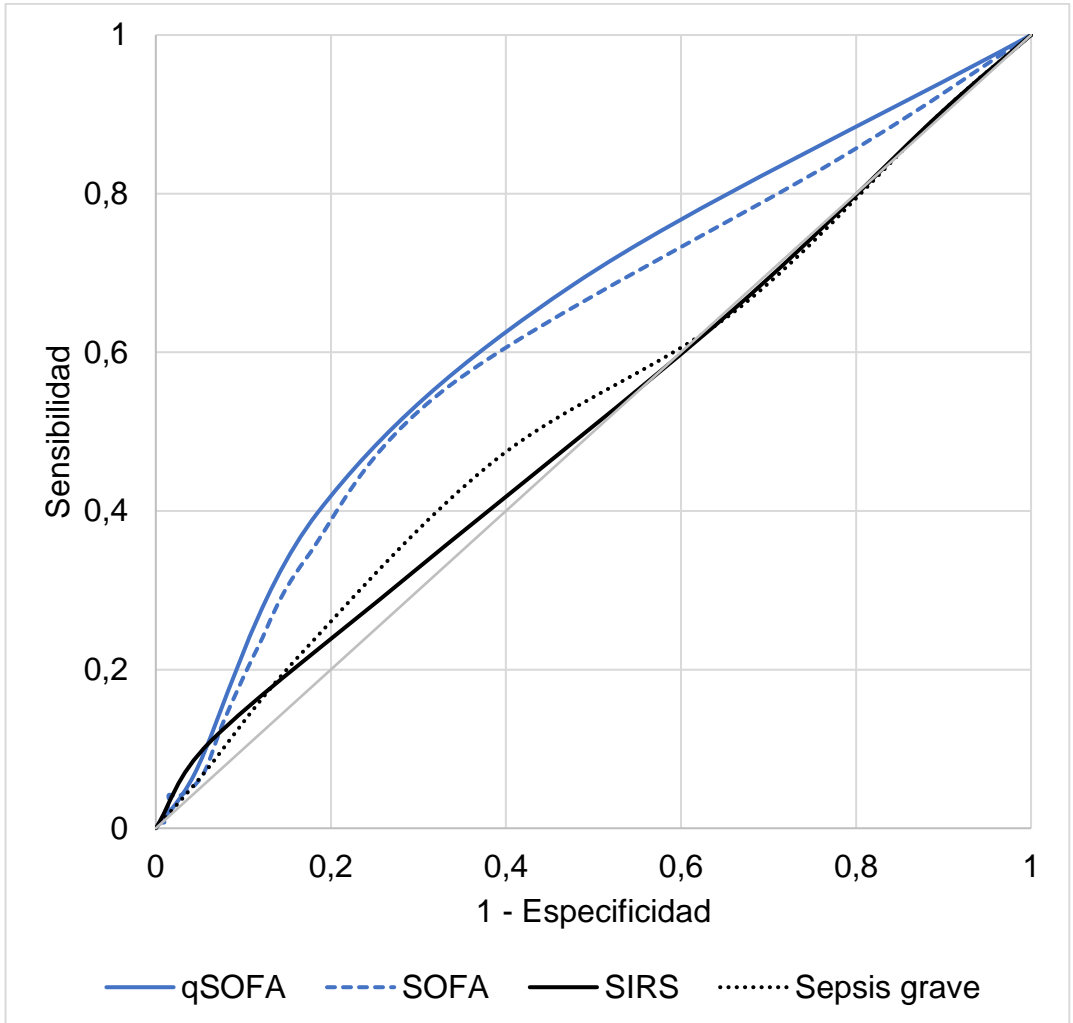


Figura .4.3.4 Curvas ROC de las escalas qSOFA frente a SIRS, sepsis grave y SOFA para estancia superior a la mediana

4.6 Comparación de la escala qSOFA frente a SIRS y sepsis grave para el diagnóstico de sepsis según los criterios de sepsis-3

Analizamos el rendimiento de la escala qSOFA frente a SIRS y SG para el diagnóstico de sepsis según los criterios de sepsis-3 (aumento de dos o más puntos de la escala SOFA sobre el valor basal del paciente). Las curvas ROC se muestran en la figura 4.6.1 y tablas 4.6.1 y 4.6.2.

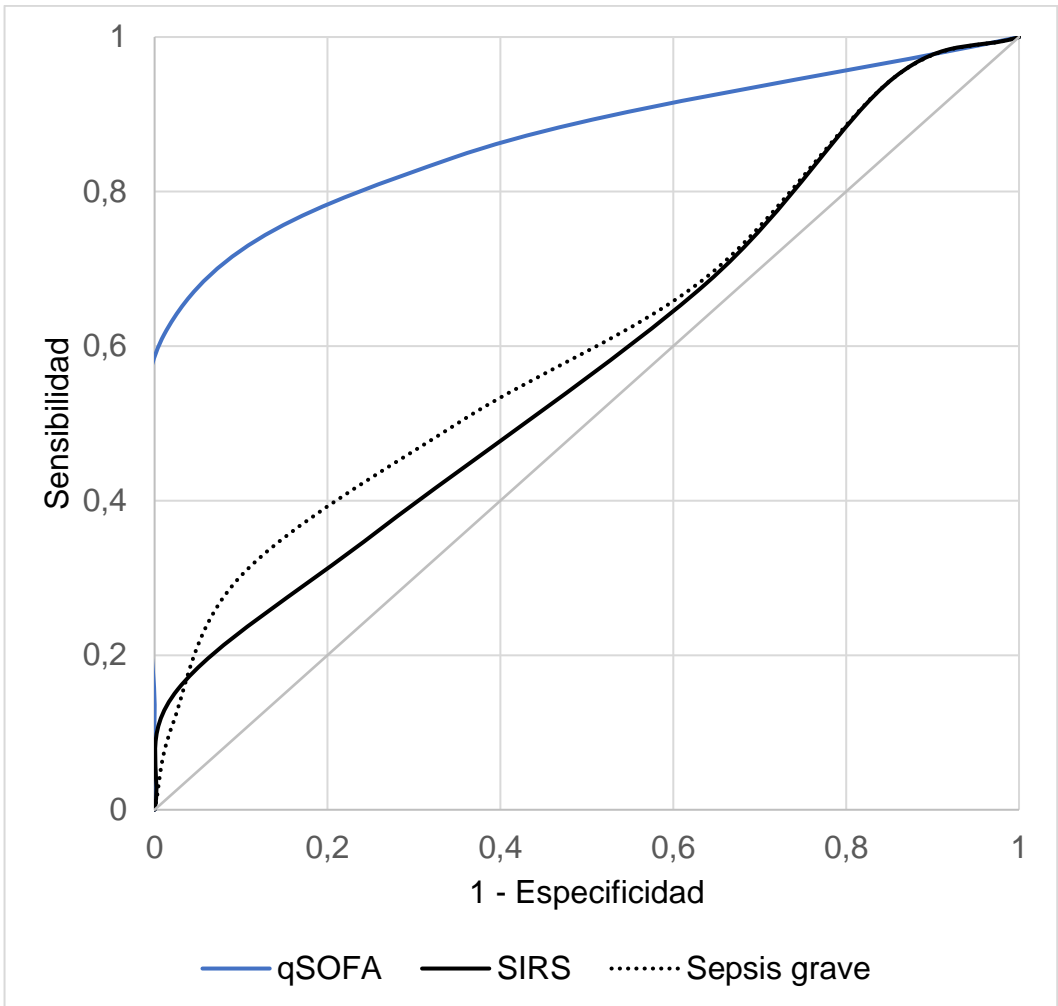


Figura 4.6.1 Curvas ROC de las escalas qSOFA frente a SIRS y sepsis grave para el diagnóstico de sepsis

La prevalencia de sepsis en la muestra fue del 41,8% (135 casos). SIRS fue positivo en 212 casos, frente a los 85 casos de qSOFA y los 55 casos de SG. La capacidad de SIRS para detectar sepsis fue mayor que qSOFA (68,15% vs. 61,48%, $p < 0,001$), pero qSOFA tuvo una mayor especificidad (98,94% vs. 36,17%; $p < 0,001$). SG fue menos sensible que SIRS y menos específica que qSOFA. El rendimiento global de qSOFA fue mejor que el de SIRS (ver tabla 4.6.1; AUROC 0,852 vs. 0,578, $p < 0,001$) y que el de SG (ver tabla 4.6.2; AUROC 0,852 vs. 0,607, $p < 0,001$).

Tabla 4.6.1 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a SIRS para diagnóstico de sepsis de los pacientes con infección urinaria

Parámetros	qSOFA	SIRS	p
AUROC	0,852 (0,806 – 0,898)	0,578 (0,514 – 0,641)	<0,001
Sensibilidad (%)	61,48 ± 8,58	68,15 ± 8,23	<0,001
Especificidad (%)	98,94 ± 1,74	36,17 ± 7,13	<0,001
AUROC, área bajo la curva ROC			

Tabla 4.6.2 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a SG para diagnóstico de sepsis de los pacientes con infección urinaria

Parámetros	qSOFA	SG	p
AUROC	0,852 (0,806 – 0,898)	0,607 (0,545 – 0,669)	<0,001
Sensibilidad (%)	61,48 ± 8,58	40,74 ± 8,66	<0,001
Especificidad (%)	98,94 ± 1,74	80,85 ± 5,89	<0,001
SG, sepsis grave; AUROC, área bajo la curva ROC			

4.7 Comparación de la escala qSOFA frente a la misma escala combinada con diferentes biomarcadores

4.7.1 Variable combinada de mal pronóstico

De los 323 casos analizados, en 287 casos se solicitó lactato, en 321 casos se solicitó proteína C reactiva (PCR) y en 116 casos se solicitó procalcitonina (PCT). De estos, en el primer caso 28 casos cumplían los criterios de la variable combinada de mal pronóstico (VCMP), 29 en el segundo y 15 en el tercero.

Tabla 4.7.1 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a LqSOFA, PCRqSOFA y PCTqSOFA para la variable combinada de mal pronóstico (VCMP) de los pacientes con infección urinaria

Parámetros	qSOFA	LqSOFA	PCRqSOFA	PCTqSOFA
N	323	287	321	116
AUROC	0,840 (0,758–0,923)	0,855 (0,783–0,926)	0,845 (0,765–0,926)	0,820 (0,716–0,924)
Sensibilidad (%)	89,66 ± 12,81	92,86 ± 11,33	89,66 ± 12,81	93,33 ± 15,95
Especificidad (%)	79,93 ± 4,75	64,86 ± 6	50 ± 5,91	61,39 ± 9,99
qSOFA combinado con lactato, LqSOFA; con proteína C reactiva, PCRqSOFA; con procalcitonina, PCTqSOFA; VCMP, mortalidad intrahospitalaria y UCI 72 horas o más				

Tabla 4.7.2 Análisis de las diferencias en el área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a LqSOFA, PCRqSOFA y PCTqSOFA para la VCMP de los pacientes con infección urinaria

	p qSOFA vs. LqSOFA	p qSOFA vs. PCRqSOFA	p qSOFA vs. PCTqSOFA
AUROC	0,792	0,931	0,755
Sensibilidad (%)	0,001	1	0,027
Especificidad (%)	<0,001	<0,001	<0,001
qSOFA combinado con lactato, LqSOFA; con proteína C reactiva, PCRqSOFA; con procalcitonina, PCTqSOFA; VCMP: mortalidad intrahospitalaria y UCI 72 horas o más			

Lactato y PCT aumentaron la sensibilidad de qSOFA, mientras la adición de PCR no la modificó, como puede verse en la tabla 4.7.1. Sin embargo, en los tres casos se perdió especificidad, de modo que no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar las AUROC (ver tabla 4.7.2 y figura 4.7.1).

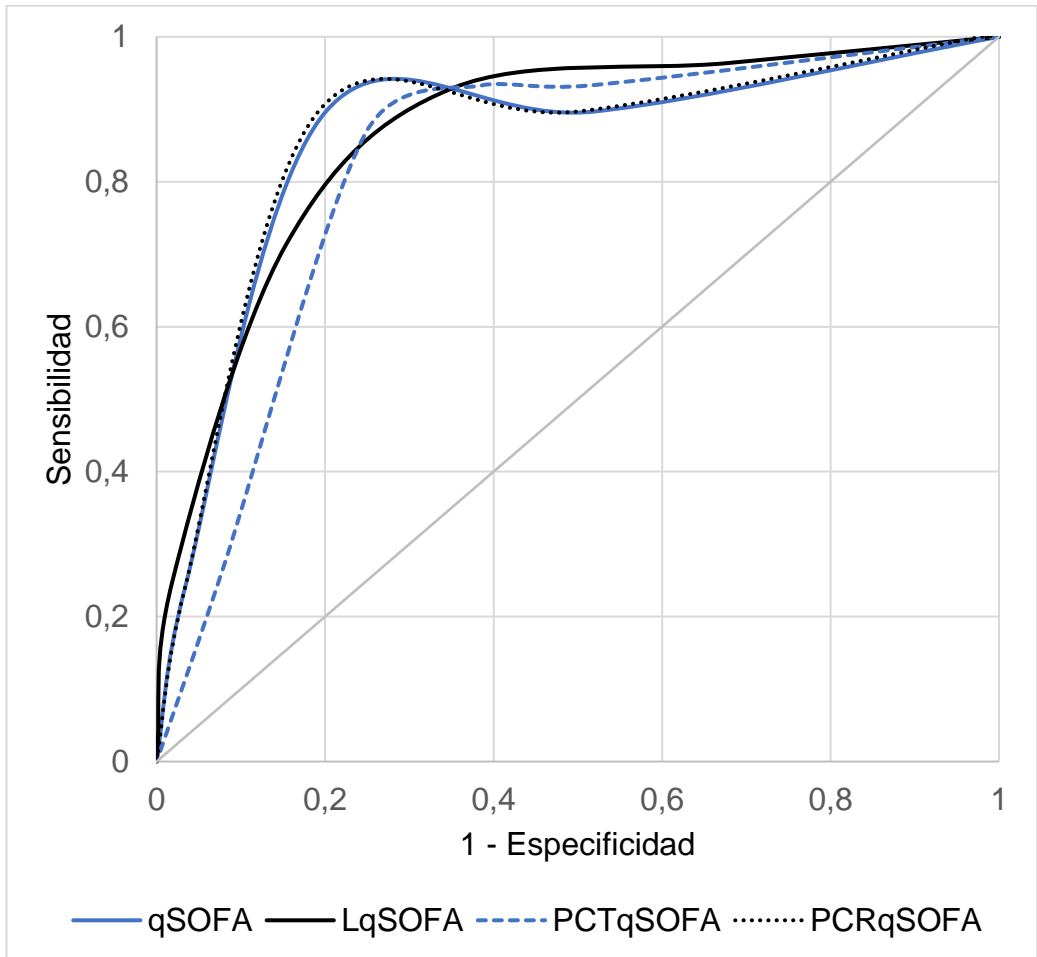


Figura 4.7.1 Curvas ROC de las escalas qSOFA frente a LqSOFA, PCTqSOFA y PCRqSOFA para la variable compuesta de mal pronóstico (mortalidad intrahospitalaria o ingreso en UCI 72 horas o más) de los pacientes con infección urinaria

4.7.2 Mortalidad intrahospitalaria

De manera similar, al analizar la capacidad predictiva de mortalidad intrahospitalaria de qSOFA solo o tras añadir los tres biomarcadores (v. tabla 4.7.3 y figura 4.7.2) observamos que no hubo diferencias estadísticamente significativas (v. tabla 4.7.4).

Lactato y PCT aumentaron significativamente la sensibilidad de qSOFA, sin que hubiera cambios al añadir la PCR, y en los tres casos perdieron especificidad.

Tabla 4.7.3 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a qSOFA combinado con lactato, proteína C reactiva y procalcitonina para mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con infección urinaria

Parámetros	qSOFA	LqSOFA	PCRqSOFA	PCTqSOFA
N	323	287	321	116
AUROC	0,835 (0,748–0,923)	0,855 (0,779–0,931)	0,840 (0,755–0,926)	0,813 (0,697–0,929)
Sensibilidad (%)	88,89 ± 13,71	92,31 ± 12,17	88,89 ± 13,71	92,31 ± 18,33
Especificidad (%)	79,39 ± 4,77	64,37 ± 6	49,66 ± 5,89	60,19 ± 9,93
qSOFA combinado con lactato, LqSOFA; proteína C reactiva, PCRqSOFA; procalcitonina, PCTqSOFA				

Tabla 4.7.4 Análisis de las diferencias en el área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a LqSOFA, PCRqSOFA y PCTqSOFA para mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con infección urinaria

	p qSOFA vs. LqSOFA	p qSOFA vs. PCRqSOFA	p qSOFA vs. PCTqSOFA
AUROC	0,735	0,922	0,752
Sensibilidad (%)	0,001	1	0,036
Especificidad (%)	<0,001	<0,001	<0,001
qSOFA combinado con lactato, LqSOFA; proteína C reactiva, PCRqSOFA; procalcitonina, PCTqSOFA			

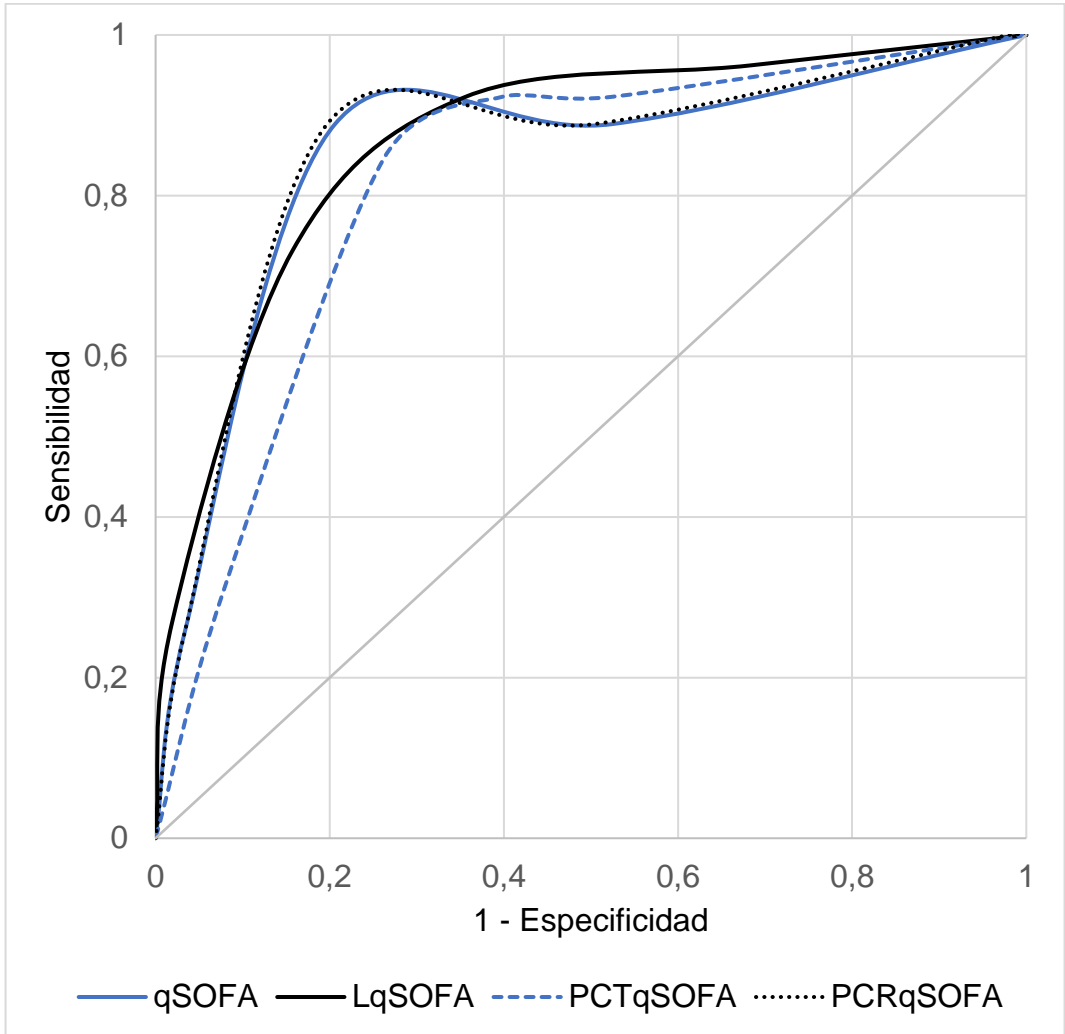


Figura 4.7.2 Curvas ROC de las escalas qSOFA frente a LqSOFA, PCTqSOFA y PCRqSOFA para mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con infección urinaria

4.7.3 Mortalidad a los 30 días del alta

Los tres biomarcadores tampoco aportan una mayor capacidad predictiva de mortalidad a los 30 días del alta (v. tabla 4.7.5). Si bien aumentan la sensibilidad en los tres casos, la especificidad de los tres biomarcadores analizados es significativamente menor (v. tabla 4.7.6). Las curvas ROC se muestran en la figura 4.7.3.

Tabla 4.7.5 Área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a qSOFA combinado con lactato, proteína C reactiva y procalcitonina para mortalidad a los 30 días del alta de los pacientes con infección urinaria

Parámetros	qSOFA	LqSOFA	PCRqSOFA	PCTqSOFA
N	323	287	321	116
AUROC	0,816 (0,735–0,896)	0,832 (0,766–0,899)	0,822 (0,743–0,901)	0,821 (0,723–0,919)
Sensibilidad (%)	81,58 ± 13,64	88,89 ± 11,66	86,84 ± 12,06	88,89 ± 17,3
Especificidad (%)	81,05 ± 4,72	66,14 ± 6,06	50,88 ± 6	62,24 ± 10,1
qSOFA combinado con lactato, LqSOFA; proteína C reactiva, PCRqSOFA; procalcitonina, PCTqSOFA				

Tabla 4.7.6 Análisis de las diferencias en el área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad de qSOFA frente a LqSOFA, PCRqSOFA y PCTqSOFA para mortalidad a los 30 días del alta de los pacientes con infección urinaria

	p qSOFA vs. LqSOFA	p qSOFA vs. PCRqSOFA	p qSOFA vs. PCTqSOFA
AUROC	0,747	0,999	0,932
Sensibilidad (%)	<0,001	<0,001	<0,001
Especificidad (%)	<0,001	<0,001	<0,001
qSOFA combinado con lactato, LqSOFA; proteína C reactiva, PCRqSOFA; procalcitonina, PCTqSOFA			

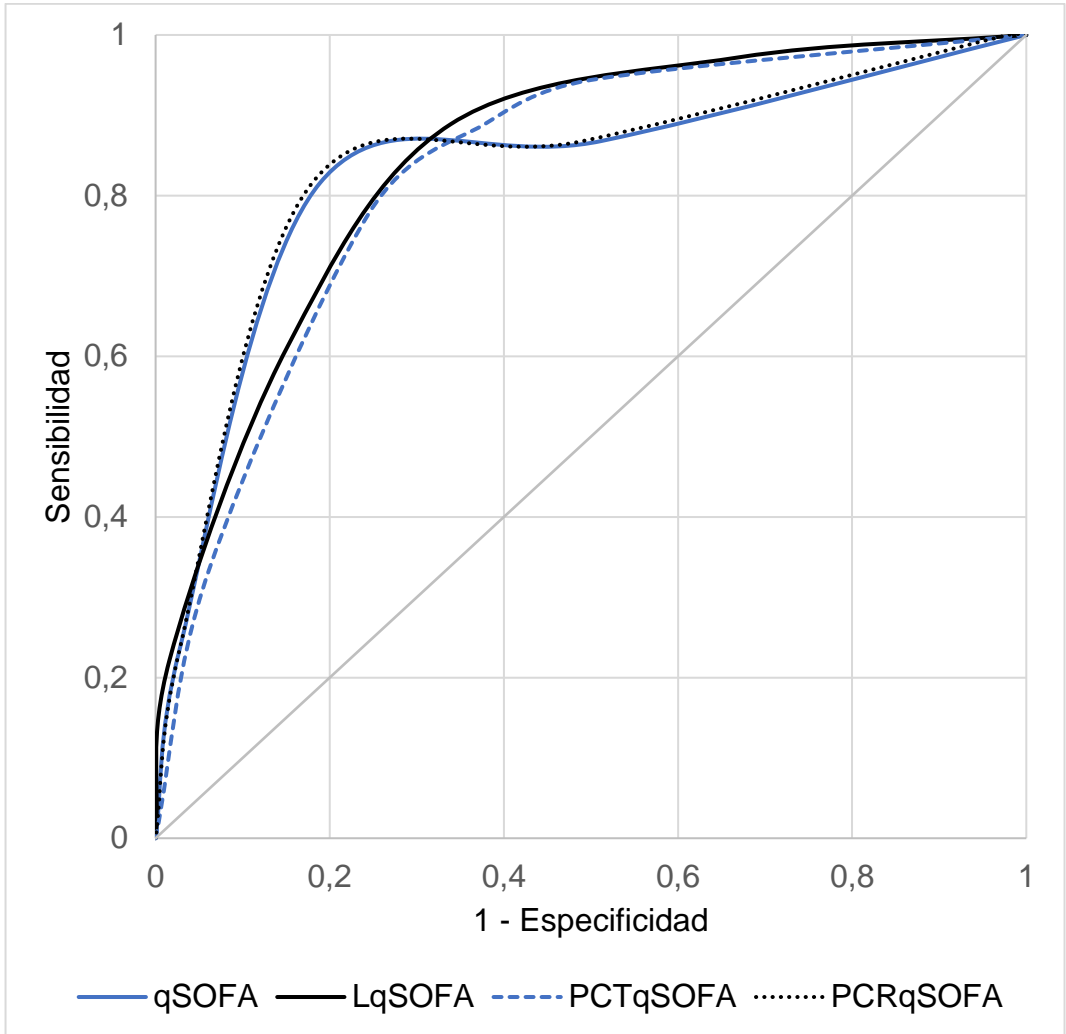


Figura 4.7.3 Curvas ROC de las escalas *quick* SOFA frente a LqSOFA, PCTqSOFA y PCRqSOFA para mortalidad a los 30 días del alta de los pacientes con infección urinaria

5 DISCUSIÓN

5 DISCUSIÓN

En este estudio se ha analizado de forma prospectiva la aplicabilidad de qSOFA como herramienta pronóstica en una población de pacientes con infección urinaria que ingresan en el hospital. Hasta donde sabemos, es el primer estudio que se realiza con estas características, pues los criterios de sepsis-3 se han evaluado hasta el momento en cohortes retrospectivas con pacientes con infecciones variadas (29, 124-127, 137, 139, 158) o infecciones respiratorias (176-180).

Nuestros resultados demuestran que qSOFA es una forma sencilla y útil para predecir el pronóstico en los pacientes ingresados por infección urinaria, y que estos resultados son consistentes en las diferentes variables pronósticas analizadas.

5.1 Descripción de la muestra

5.1.1 Epidemiología de la muestra

Nuestra muestra la componen pacientes mayores (edad media $75,77 \pm 14,16$ años), con importante carga de comorbilidad (mediana del índice de Charlson 6 ± 2) y dependencia (mediana del índice de Barthel 80 ± 35 , con un 30,7% de pacientes con una dependencia grave (Barthel ≤ 40)).

La edad media de nuestros pacientes se acerca más a los estudios realizados en población geriátrica ($79,5 \pm 8,3$ y $83,7 \pm 7,4$ años (134, 181), considerando ancianos los pacientes mayores de 65 años) que en población general (60 a 62 años en Seymour *et al.* (29)), si bien también influye que muchos de esos estudios se han realizado en Urgencias, como

Brink *et al.* (124), con una edad media de 57 años. En los estudios realizados en salas de hospitalización, como el estudio de Siddiqui *et al.* (128), con una media de $64,4 \pm 12,9$, o el de Gaini *et al.* (125), con una media de 66 años; o el estudio de Kelly *et al.* (126), realizado en UCI, con una media de 67,35 años). En estos estudios la edad media es mayor, pero no se acerca a la de nuestro estudio.

La comorbilidad también fue mayor en nuestros pacientes, frente a otros estudios, tanto de pacientes en Urgencias (media del índice de Charlson 1) (182), como en sala (media del índice de Charlson 1) (125, 146), siendo sin embargo nuestra muestra similar a los pacientes en UCI, como el estudio de Kelly *et al.* (126), con una media del índice de Charlson de 5.

Esto se observa también en el porcentaje de algunas patologías crónicas específicas, como la diabetes mellitus. En nuestra serie observamos un 35,6% de pacientes diabéticos, por encima del 18,4% al 21,2% en pacientes en Urgencias en los estudios de van der Woude *et al.* (154) y Park *et al.* (148); y más cerca del 35,5% en el estudio de Kelly *et al.* (126) en UCI y del 39,8% en el estudio de Yeh *et al.* (181) con pacientes geriátricos.

En nuestro estudio el porcentaje de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica fue del 13%, tasa menor a la observada por Kelly *et al.* (126), que fue del 23,5%, o el 27,1% en población geriátrica, recogido en el trabajo de Yeh *et al.* (181), y se acerca más a la horquilla entre el 1,8% y 35,5%, observado en los trabajos realizados con pacientes en Urgencias previamente mencionados (148, 154).

Por las características propias de sus pacientes, las tasas de demencia observadas en UCI, como el 4,3% recogido por Kelly *et al.* (126), fueron inferiores a la que encontramos en nuestro estudio, un 22,6%, más cercanas al 34,6% del estudio con población geriátrica de Bastoni *et al.* (134). De la misma manera, el porcentaje de pacientes con neoplasia en UCI era menor, un 6,11% en el estudio de Kelly *et al.* (126), comparado con nuestra serie (un 22,3% de los pacientes), o con estudios en población geriátrica, con un 12,9% en Bastoni *et al.* (134) y un 14,9% en el estudio de Yeh *et al.* (181), frente lo descrito en estudios realizados en Urgencias, como el 9,2% descrito por Park *et al.* (148), hasta el 31,9% descrito por van der Woude *et al.* (154), reflejo de la heterogeneidad de estas poblaciones.

La misma situación se observa con otros índices de comorbilidad, como el de McCabe y Jackson, con un 66,6% fatal a corto o medio plazo en nuestra serie, frente a 19,5% en Tian *et al.* (129), estudio que incluía pacientes en Urgencias y hospitalizados.

La dependencia de los pacientes fue analizada mediante la escala de Barthel, con un 30,7% de pacientes con dependencia grave. En el estudio de Bastoni *et al.* (134), con población geriátrica, encontramos un 40,1% de población dependiente, medido con la escala clínica de fragilidad de Rockwood (183).

La distribución por sexos fue similar (51,7% varones), consecuentemente con la edad y características de los pacientes, pues en poblaciones más jóvenes, el porcentaje de mujeres es mayor, como en el estudio de Magliano *et al.* (115), que observaron hasta una ratio de 13,5 mujeres por cada hombre en infecciones urinarias no complicadas en la franja entre 15 a 29 años. Encontramos una distribución por sexos parecida

en los estudios revisados, con un 47,1% de mujeres en la serie de Bastoni *et al.* (134) a un 57,7% en la de de Groot *et al.* (184) en ancianos y un 52,6% en el estudio de Kelly *et al.* (126) con pacientes ingresados en UCI.

5.1.2 Situación clínica al ingreso

La situación clínica al ingreso fue similar a la del estudio de Seymour *et al.* (29), con un SOFA ≥ 2 del 58,2% de nuestra serie frente al 59%, un qSOFA ≥ 2 del 26,3%, frente al 27% de Seymour *et al.* (29), y un SIRS ≥ 2 de 65,6%, frente al 70% de Seymour *et al.* (29).

Como cabía esperar, nuestros resultados tenían un mayor porcentaje de pacientes con riesgo en todas las escalas comparadas con otros artículos, realizados en Urgencias, en los que los pacientes valorados eran menos graves. Así, encontramos entre el 24,4% y el 24,9% (152, 182) de pacientes sépticos (SOFA ≥ 2) en los estudios de Williams *et al.* y Tusgul *et al.*, respectivamente. De igual manera, en esos mismos estudios (152, 182) encontramos un menor porcentaje de qSOFA positivo (≥ 2 puntos), entre 10,2% y 18,6%, y de pacientes con SIRS positivo (≥ 2 puntos), entre 47,1% y 49,3%.

Ocurre de manera similar al analizar los pacientes que se presentaban con sepsis grave (28,2% en nuestra muestra, frente a 17,3% en el estudio de Williams *et al.* (182), realizado en Urgencias) y shock séptico, ya fuera por la definición de sepsis-1 (8,4% en nuestra muestra, 2,1% en Urgencias en el mismo estudio (182)) o de sepsis-3 (9,3% en nuestra muestra, frente a 2,4% en Urgencias, también en Williams *et al.* (182)).

En nuestro trabajo, la muestra fue insuficiente para realizar un análisis estadístico potente para calcular las diferencias entre shock séptico según una definición u otra, dado que sólo fue de 3 pacientes (0,9% del total de pacientes). Sin embargo, en el estudio de Sterling *et al.* (185) se observó que un 57% de los pacientes que cumplían criterios de shock séptico según sepsis-1 no los cumplían según los criterios de sepsis-3. El grupo de sepsis-3 con qSOFA ≥ 2 se relacionaba más estrechamente con la mortalidad (36% de los casos), sin embargo, la mortalidad era también elevada en el grupo que cumplía los criterios de shock séptico según sepsis-1 pero no cumplía los criterios de sepsis-3 (14%, 18 de 133 casos).

Como se observa en el estudio de Finkelsztein *et al.* (32), cabría esperar que la comparación de qSOFA se hiciera con la definición previa de sepsis grave, dada su presumible elevada especificidad para mortalidad (22). Sin embargo, la mayoría de estudios han decidido comparar qSOFA con SIRS, tal vez por la amplitud de la definición de SG en el punto de la disfunción orgánica, con estudios que siguen los criterios de sepsis-1 (131, 186), sepsis-2 (152) o incluso consideran disfunción orgánica un SOFA positivo (154).

5.1.3 Factores predictivos

Varios estudios analizan los factores predictivos para la mortalidad hospitalaria (132, 136, 145, 147, 153, 187), diagnóstico de sepsis (129, 146, 147) o positividad para qSOFA (129, 145, 147, 187), sin embargo, no hemos encontrado ningún estudio que analice los factores predictivos para la VCMP, con la excepción del trabajo original de Seymour *et al.* (29).

En el análisis univariante de nuestro estudio se relacionaron con la VCMP la edad y las escalas de comorbilidad, como el índice de Charlson (tabla 4.2.11), que también se han relacionado con la mortalidad intrahospitalaria en otros estudios (132, 153).

Dentro de las comorbilidades, en nuestros resultados se relacionó con la VCMP la demencia (tabla 4.2.11), como en otros estudios (132, 136), sin embargo, en éstos también se relacionaron con la mortalidad otras comorbilidades como la cirrosis hepática o las neoplasias de órgano sólido, al contrario que en nuestro estudio (tabla 4.2.11).

La gravedad al ingreso, medida con la escala APACHE II, se relacionó con la VCMP en nuestro estudio (tabla 4.2.11), de manera similar al estudio de Burnham *et al.* (136), en el que la escala APACHE II se relacionó con mortalidad intrahospitalaria.

En nuestro estudio no se relacionaron con la VCMP valores de laboratorio como la leucocitosis (tabla 4.2.11), al contrario que en otros (153). Sin embargo, sí se relacionaron con el mal pronóstico marcadores como el lactato o la procalcitonina (tabla 4.2.11). Dos estudios analizan estos biomarcadores, relacionándose con la mortalidad intrahospitalaria el lactato, pero no la procalcitonina en el primero de ellos (132), y no relacionándose el lactato con la mortalidad en el segundo (153).

Las variables tensión arterial sistólica menor de 100 mmHg, frecuencia respiratoria mayor o igual a 22 rpm y alteración del nivel de consciencia, que componen qSOFA se relacionaron con la VCMP en nuestro estudio (tabla 4.2.11), así como se relacionan con la mortalidad en la literatura (153). Se relacionó especialmente la alteración del nivel de consciencia

(OR 8,01 (IC 95% 4,13-15,55) en un análisis multivariante) con la mortalidad intrahospitalaria (136).

Al analizar qSOFA, SOFA, SIRS, sepsis grave y shock séptico, según los criterios de sepsis-1 y sepsis-3, observamos que todas se relacionaban con la VCMP, excepto la escala SIRS (tabla 4.2.11). En la literatura (132, 147, 153) se ha relacionado qSOFA, SOFA y shock séptico con la mortalidad intrahospitalaria, no siendo estadísticamente significativa la relación con SIRS, y no encontrando en la revisión estudios que analicen sepsis grave.

En el análisis multivariante de nuestro estudio se relacionan con la VCMP qSOFA y el shock séptico según criterios de sepsis-3. Minejima *et al.* (187) realizan un análisis multivariante por regresión logística de factores predictores de ingreso en UCI y de mortalidad a los 30 días del alta en bacteriemias por *Staphylococcus aureus*, relacionándose con ambas variables un qSOFA ≥ 2 , así como el score de bacteriemia de Pitt, y la edad con la mortalidad a los 30 días del alta. Burnham *et al.* (136) analizaron mediante regresión logística los factores relacionados con la mortalidad en bacteriemias por *Enterobacteriaceae* y observaron que ésta se relacionaba con la alteración del nivel de consciencia. También se observó con qSOFA ≥ 2 si se sustituía por la alteración del nivel de consciencia.

5.1.4 Pronóstico

La mortalidad intrahospitalaria en nuestro estudio fue del 8,4%, similar a la descrita en otros estudios de infección urinaria en sala (5% a 9,3%) (117, 171, 188), con edades medias similares.

La mortalidad es difícilmente comparable con los estudios realizados para valorar qSOFA, pues puede estar influida por el contexto de la hospitalización, en UCI, sala, Urgencias o ambiente pre-hospitalario, por la edad media y las comorbilidades de la muestra, así como por la heterogeneidad de la muestra en cuanto a los focos de infección. La mortalidad de nuestro estudio es similar a la descrita en sala por Gaini *et al.* (6%) (125) y por Koyama *et al.* (10%) (37). Sin embargo, en el estudio de Gaini *et al.* (125) los pacientes tenían una edad media menor, de 66 años, y no se especificaban los focos de infección. La demografía de la serie de Koyama *et al.* (37), en ambiente extra-hospitalario, se aproximaba más a la de nuestro estudio, con una edad media de 79 años en el grupo con qSOFA negativo y 82 años en el grupo con qSOFA positivo, pero en esta serie las infecciones respiratorias representaban aproximadamente la mitad de los casos.

Otros estudios de infecciones en sala mostraron una mayor mortalidad intrahospitalaria, como el de Siddiqui *et al.* (17%) (128) o el de Tian *et al.* (20,6%) (129). No obstante, en el primero de ellos (128) se trataba de pacientes más jóvenes (edad media $64 \pm 12,9$ años), además de no especificar en el estudio los focos de la infección. En el segundo estudio (129) los pacientes tenían menor comorbilidad, con un índice de Charlson medio de 2 en pacientes con qSOFA positivo y de 1 con qSOFA negativo.

La mortalidad a los 30 días del alta en nuestro estudio fue del 11,8%, similar a la de otros estudios en pacientes hospitalizados por infección urinaria con un perfil demográfico similar (11,6% en un estudio multicéntrico español de 424 pacientes ingresados, con una edad media de $79,9 \pm 7,9$ años) (117), y superior a pacientes con infección urinaria tratada ambulatoriamente (5,2% en un subgrupo de 97 pacientes, aunque la edad media era de $69 \pm 14,4$ años) (188).

Un meta-análisis (189) de 24 estudios hasta 2018 hace notar la heterogeneidad de los estudios, tanto en la composición de la muestra como en las definiciones de sospecha de infección. Atribuye a esta heterogeneidad los resultados dispares en cuanto a rendimiento pronóstico de las escalas, así como los diferentes resultados de mortalidad intrahospitalaria y a los 28-30 días.

Así, encontramos estudios como el de Asai *et al.* (178), retrospectivo y realizado con pacientes atendidos ambulatoriamente, ingresados en sala o en UCI, sin especificar los focos de infección, con una edad media de 75,4 años y una mortalidad a los 30 días del 5%; o el de Gaini *et al.* (125), con una mortalidad a 28 días del 7% en pacientes hospitalizados en sala, con una edad media de 66 años y una media del índice de Charlson de 1, sin especificar los focos de infección.

Sin embargo, en otros estudios, como el de Papadimitrou *et al.* (132), en el que describían una mortalidad a los 30 días del 18,1% en pacientes con bacteriemia provenientes de Urgencias, sala y UCI, con una edad media de 73,5 años y una media del índice de Charlson de 5,8. En este estudio (132) la mayoría de las bacteriemias eran de foco urinario (39,6%), sin embargo,

había un 21,8% de infecciones nosocomiales y un 16,8% de bacteriemias por *S. aureus*, con un foco, perfil clínico y pronóstico diferentes.

Sólo 2 pacientes (0,6%) ingresaron en UCI desde la sala en nuestro estudio. En la literatura se describe una tasa de ingreso en UCI del 4% al 9% en estudios realizados en Urgencias (127, 152), y LeGuen *et al.* (145) describían un 6-7% en pacientes ingresados en sala, con una edad media de 75 años.

Esta diferencia puede deberse a la elevada comorbilidad de nuestros pacientes, y a un ingreso directo desde Urgencias a UCI de los pacientes susceptibles de ingreso en UCI por su gravedad (18 pacientes en nuestro estudio, como puede verse en la figura 4.01), quedando ingresados en la sala aquellos pacientes susceptibles de ingresar en UCI por la gravedad del proceso agudo, pero no siendo subsidiarios de ello por las características del paciente.

Sin embargo, en el estudio de Esteve-Palau *et al.* (190), en el que se analizaban infecciones urinarias por *Escherichia coli*, el grupo de *E. coli* no productora de BLEE, con una edad media de 70,25 años y una media del índice de Charlson de 5,4, tuvo una tasa de ingreso en UCI del 2%.

La estancia mediana hospitalaria en nuestro estudio fue de 5 días, menor que la descrita en estudios con poblaciones similares. En un estudio multicéntrico de infección de orina con bacteriemia (117), con una edad media de $79,9 \pm 7,9$ años, la estancia media hospitalaria fue de $9,3 \pm 6,2$ días. En el estudio anteriormente mencionado de infección urinaria por *E. coli* (190), la estancia media hospitalaria del grupo de *E. coli* no productor de BLEE fue de $7,5 \pm 0,8$ días.

5.2 Comparación de las escalas qSOFA frente a las escalas SIRS y SOFA para factores pronósticos

5.2.1 Variable combinada de mal pronóstico

En nuestro estudio la capacidad predictiva de qSOFA para mal pronóstico, reflejado en la variable combinada de mal pronóstico (VCMP), fue mayor que la de SIRS (AUROC 0,840 vs. 0,620, $p < 0,001$) (v. tabla 4.3.1 y figura 4.3.1), y sin diferencias con respecto a SOFA (v. tabla 4.5.1).

La superioridad de qSOFA frente a SIRS en pacientes en sala fue consistente con el estudio de Seymour *et al.* (AUROC 0,81 vs. 0,76, $p < 0,001$) (29), en el que se incluían pacientes con sepsis con diferentes focos de infección, y con estudios como el de Fukushima *et al.* (AUROC 0,780 vs 0,506, $p < 0,001$) (121), con pacientes con pielonefritis litiásica.

Este resultado se observó también en otros estudios realizados en salas, como el de Brabrand *et al.* (AUROC 0,771 vs. 0,686) (157) y Ranzani *et al.* (AUROC 0,692 vs. 0,602) (176), en los que, no obstante, no se analizaban las diferencias entre las AUROC. Por el contrario, Raith *et al.* (150) objetivaban un peor rendimiento de qSOFA frente a SIRS (AUROC 0,606 vs. 0,609) en un estudio retrospectivo de pacientes en UCI. Cabe destacar que en este estudio (150) se incluyeron pacientes con infección nosocomial y comunitaria, además de que los pacientes tenían diferentes focos de infección, siendo la infección urinaria el segundo foco de sepsis, con un 17,2% de los casos, tras la infección respiratoria (17,7% casos). De manera similar, Ahnert *et al.* (177) observan que qSOFA fue inferior a SOFA (0,692 vs. 0,752, $p < 0,001$) y a SIRS (0,693 vs. 0,731) en pacientes en UCI con neumonía.

Nuestros resultados de qSOFA frente a SOFA difieren de los de Seymour *et al.* (29), en cuyo estudio se evidenciaba la superioridad de qSOFA frente a SOFA en pacientes fuera de la UCI (AUROC 0,81 vs. 0,79, $p < 0,001$) (ver Figura 5.2.1). En UCI, sin embargo, Seymour *et al.* (29) observaron que qSOFA fue inferior a SOFA (ver Figura 4.3.1), no encontrando tampoco diferencias en el estudio de Raith *et al.* (150), también con pacientes en UCI (AUROC 0,606 vs. 0,736, $p 0,131$).

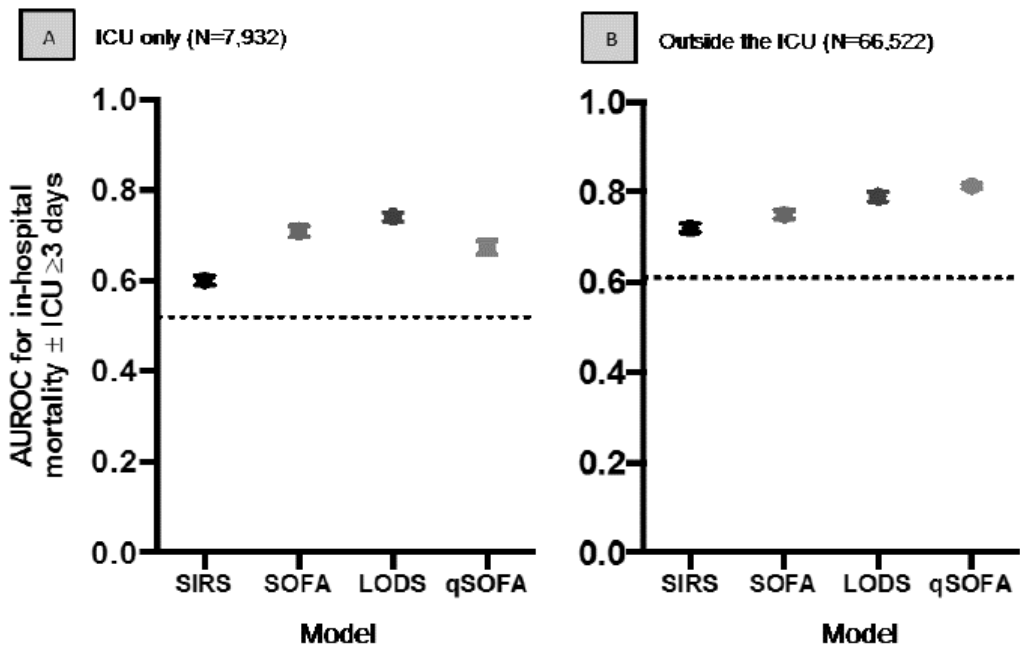


Figura 5.2.1 Comparación de las áreas bajo la curva ROC en pacientes en UCI (A) o fuera de UCI (B) para mortalidad hospitalaria y/o ingreso en UCI 3 días o más de las escalas SIRS, SOFA, LODS y qSOFA.

Modificado de Seymour *et al.* (29). LODS, *Logistic Organ Dysfunction Score*.

La AUROC de qSOFA para la VCMP en nuestro estudio fue similar a la obtenida por Seymour *et al.* (AUROC 0,840 y 0,810, respectivamente) (29), y mayor que la observada en otros estudios, en los que se obtenía una AUROC entre 0,780, como describen Fukushima *et al.* (121) en pacientes en sala, y los resultados del trabajo de Raith *et al.* (150), que obtuvieron una AUROC de 0,606 con pacientes en UCI.

En nuestro estudio la sensibilidad de qSOFA fue superior a la de SIRS (89,66% vs. 79,31%, $p < 0,001$; v. tabla 4.3.1) para la VCMP, e inferior a la de SOFA (89,66% vs. 96,55%, $p < 0,001$; v. tabla 4.5.1). Estos hallazgos coinciden con Ahnert *et al.* (177), que estudiaron pacientes con neumonía en UCI, con una sensibilidad de qSOFA del 85%, superior a la de SIRS (45%) y similar a la sensibilidad de SOFA (86%). La inferioridad de la sensibilidad de qSOFA frente a SOFA fue observada también por Ranzani *et al.* (176) en otro estudio con pacientes con neumonía (47% vs. 89%).

Sin embargo, al contrario que en nuestros resultados, en este estudio qSOFA fue inferior a SIRS (47% vs. 90%) (176), y destacaba una sensibilidad similar de SOFA (89%) y SIRS (90%), en contra de nuestros resultados y de la literatura previamente citada. Brabrand *et al.* (157), al contrario que en nuestro estudio, observaron una menor sensibilidad de qSOFA frente a SIRS (32% vs. 61.9%) en un estudio retrospectivo con pacientes en Urgencias.

La especificidad de qSOFA para la VCMP en nuestro estudio fue del 79,93%, cifra elevada, aunque inferior a lo observado por Brabrand *et al.* (157), que alcanzó el 96,7%. Ranzani *et al.* (176) describieron una especificidad del 82%, más cercana a nuestros resultados. La especificidad de qSOFA fue superior a la de SIRS en el estudio de Brabrand *et al.* (96,7%

vs. 75,2%) y en el de George *et al.* (179) (85% vs. 28%). Sin embargo, la especificidad de qSOFA y la de SIRS fueron similares en el estudio de Ranzani *et al.* (82% vs. 82%)(176), y qSOFA fue inferior (47% vs. 96%) en el estudio de Ahnert *et al.* (177), en pacientes con neumonía en sala y UCI.

La escala SOFA incluye variables que valoran daño en diferentes órganos y sistemas (v. tabla 1.3.1), por lo que cabría esperar que su especificidad para la VCMP fuera superior a la escala qSOFA, con sólo tres variables (v. tabla 1.3.2). No obstante, en nuestros resultados la especificidad de qSOFA fue superior a la de SOFA (79,93% vs. 63,61%, p 0,009). Esto coincide con lo observado por Ranzani *et al.* (176), con una especificidad de 82% vs. 38% para la VCMP en pacientes con neumonía. Sin embargo, Ahnert *et al.* (177) sí observaron una menor especificidad de qSOFA frente a SOFA (47% vs. 88%) también en pacientes con neumonía.

5.2.2 Mortalidad intrahospitalaria

La mortalidad intrahospitalaria es el objetivo principal o secundario de muchos estudios sobre el pronóstico de la sepsis. Esto es criticado por algunos autores (38), por tratarse de un resultado poco frecuente de los pacientes ingresados por cualquier infección, y un objetivo poco deseable, sugiriendo los autores redireccionar los estudios hacia marcadores de daño orgánico precoces, que nos permitan detectar antes las complicaciones. Sin embargo, actualmente es uno de los parámetros pronósticos más analizado, y no cabe duda de que, aunque la mortalidad sea relativamente baja, se trata de la variable pronóstica de mayor relevancia.

En nuestro estudio qSOFA fue superior a SIRS para la predicción de mortalidad intrahospitalaria (AUROC 0,835 vs. 0,591, $p < 0,001$ v. tabla 4.3.2), y sin diferencias con respecto a SOFA (v. tabla 4.5.2). La superioridad de qSOFA frente a SIRS concuerda con los resultados de Seymour *et al.* (AUROC 0,81 vs. 0,76 en pacientes fuera de UCI) (29), así como la mayoría del resto de estudios realizados en sala (AUROC 0,74 vs. 0,59, $p 0,003$ (32), Urgencias (AUROC 0,80 vs. 0,65, $p < 0,001$ (141) o UCI (AUROC 0,607 vs. 0,589, $p < 0,001$ (150), que incluían pacientes con sepsis de diferentes focos. La superioridad de qSOFA se observa también en un meta-análisis realizado por Serafim *et al.* (33), en el que analizan un subgrupo de 6 artículos que comparan la AUROC de qSOFA frente a SIRS para la predicción de mortalidad intrahospitalaria, siendo favorable a qSOFA (diferencia de medias 0,03; IC 95% 0,01-0,05; $p 0,002$; $I^2 48\%$).

En nuestros resultados no encontramos diferencias en la capacidad de predictiva de qSOFA y SOFA para la mortalidad hospitalaria (v tabla 4.5.2). En la mayoría de los estudios revisados (126, 127, 150, 191) la capacidad

predictiva para mortalidad intrahospitalaria de SOFA fue superior a la de qSOFA, sin embargo, la mayoría de estos estudios habían sido realizados en UCI o incluían pacientes de UCI, Urgencias y sala.

En el estudio de Kovach *et al.* (127), que incluye pacientes en UCI y fuera de UCI, al analizar el subgrupo de mortalidad intrahospitalaria fuera de UCI no se encontraron diferencias entre qSOFA y SOFA (AUROC 0,84 vs 0,86, p 0,13), con unos valores de la AUROC similares a los de nuestro estudio. En el estudio de Fukushima *et al.* (121), con pacientes ingresados en sala de Urología por pielonefritis aguda con litiasis, no se encuentran diferencias entre qSOFA y SOFA (AUROC 0,780 vs 0,847, p 0,47).

La superioridad de qSOFA frente a SIRS se observaba también en estudios que analizaban poblaciones especiales, como pacientes hematológicos (191), cirróticos (149, 192) o ingresados por neumonía adquirida en la comunidad (176, 179, 193).

Sin embargo, en el estudio de Bastoni *et al.* (134), en pacientes ancianos, con una edad media de $83,7 \pm 7,4$ años, la diferencia no fue significativa (AUROC 0,676 vs. 0,626, p 0,31), si bien en este caso pudo influir el foco, pues se trataba de una mayoría de pacientes con infecciones respiratorias (57,6%), frente a un 25,8% de infecciones urinarias. Esto se observaba también en el estudio de de Groot *et al.* (184), que analizaban los resultados de diferentes escalas, entre ellas qSOFA y PIRO (sepsis-2, utilizando la escala propuesta por Howell *et al.* (24)), comparando pacientes mayores y menores de 70 años, objetivando una menor capacidad predictiva en los primeros. En este estudio (184), la infección pulmonar representaba el 46,4% de los casos, por delante de la infección urinaria (29,6%).

No obstante, Ramos-Rincón *et al.* (131), en un estudio en el que analizaban predictores de mortalidad en pacientes mayores de 80 años con bacteriemia, con una mayoría de pacientes de sala (84,8%) y predominancia de infecciones urinarias (44,3%, frente a 20,8% infecciones respiratorias), observaron una relación de qSOFA con la mortalidad tanto en el análisis univariante como en el análisis multivariante ($p < 0,001$, OR 4,7, IC 95% 2,3-9,4), no siendo así en SG, demostrando también superioridad en la AUROC (0,359 vs. 0,348, $p < 0,001$), si bien, como se puede ver, en sus resultados la capacidad predictiva fue inferior a los resultados de nuestro estudio.

Al contrario que Bastoni *et al.* (134) y de Groot *et al.* (184), y de acuerdo con nuestros resultados, Julián-Jiménez *et al.* (194) observan superioridad de qSOFA sobre SIRS (AUROC 0,763 vs. 0,587, $p 0,002$) en un estudio realizado en Urgencias con mayores de 75 años, con una mayoría de infecciones respiratorias (51,47%) frente a urinarias (33,82%).

En nuestro estudio la sensibilidad (88,89% vs. 77,78%, $p < 0,001$) y la especificidad (79,39% vs. 35,47%, $p < 0,001$) para mortalidad intrahospitalaria de qSOFA fueron superiores a la de SIRS; la sensibilidad de qSOFA fue inferior a la de SOFA, y la especificidad fue superior. Estos últimos resultados concuerdan con la literatura (142, 191). Sin embargo, la sensibilidad de qSOFA para mortalidad intrahospitalaria en nuestro estudio fue superior (88,89%) con respecto a las encontradas más frecuentemente en la literatura, aunque dentro del intervalo, entre un 33,3% y un 90% (32, 154) Esto se debe probablemente a la heterogeneidad de los estudios previos, que incluían sepsis con diferentes focos de infección, en lugar de una población con una infección específica, como la urinaria.

La especificidad de nuestro estudio (79,39%) sí fue similar a la descrita en la literatura (entre un 74,16% y un 85,5%) (142, 191), situándose en el 83% en el subestudio de pacientes fuera de UCI de un meta-análisis en el que se analizaron 45 estudios (34).

Los resultados de qSOFA frente a SIRS encontrados en nuestro estudio (v. tabla 4.3.2) difieren de los descritos en la bibliografía, en la que la sensibilidad de qSOFA siempre es inferior a la de SIRS (61,9% y 93% (32, 154)). Esto puede deberse, como hemos señalado previamente, a la heterogeneidad de los focos de infección y características epidemiológicas de los pacientes. Como en nuestro estudio, la especificidad de qSOFA es siempre superior a la de SIRS (32, 35). Van der Woude *et al.* (154), en un estudio realizado en Urgencias, analizan la posibilidad de combinar SIRS y qSOFA, aumentando la sensibilidad del 33,3% de qSOFA hasta el 42,9%, manteniendo una especificidad del 87,4%. Este pequeño incremento de la sensibilidad no parece justificar el uso combinado de ambas escalas.

En pacientes quirúrgicos qSOFA no ha demostrado ser mejor predictor de mortalidad que SIRS o SOFA. Green *et al.* (195) analizaron su capacidad predictiva de mortalidad hospitalaria en pacientes con urgencias quirúrgicas, observando que qSOFA fue inferior a SIRS (AUROC 0,684 vs. 0,731). Zhang *et al.* (196), en un estudio en una UCI quirúrgica, con pacientes sometidos a cirugías cardíacas, torácicas y vasculares, no observaron diferencia entre qSOFA, SIRS y SOFA (AUROC 0,95, 0,95 y 0,96, respectivamente).

5.2.3 Mortalidad a los 30 días del alta

De manera similar a la mortalidad intrahospitalaria, en nuestro estudio la capacidad predictora de mortalidad a los 30 días del alta de qSOFA fue superior a SIRS (AUROC 0,816 vs. 0,586, $p < 0,001$, v. tabla 4.3.3) y sin diferencias con respecto a SOFA (AUROC 0,816 vs. 0,803, $p = 0,824$, v. tabla 4.5.3), con un AUROC de qSOFA similar al obtenido por Papadimitriou *et al.* (132) en un estudio realizado en sala de Medicina interna (0,83).

En este estudio (132), la AUROC de qSOFA y SOFA fueron similares (0,83 vs 0,77), aunque no se analizaron estadísticamente las diferencias. Por el contrario, Gaini *et al.* (125) y Szakmany *et al.* (186) obtuvieron resultados a favor de SOFA, con AUROC de 0,67 vs. 0,83 el primero y 0,57 vs. 0,70 el segundo, sin análisis estadístico ninguno de los dos. Kim *et al.* (144), en un estudio con análisis estadístico, observaron resultados favorables a SOFA (AUROC 0,627 vs 0,687, $p = 0,009$), pero resulta poco representativo, pues se trataba de un estudio retrospectivo de pacientes en Urgencias con sepsis grave y shock séptico, según las definiciones de sepsis-1, con una mortalidad del 24,9%.

La mejor capacidad predictiva de mortalidad a los 30 días de qSOFA frente a SIRS se observaba también en los estudios que comparaban ambas escalas (139, 144, 176), si bien en estos casos la AUROC de qSOFA estaba entre 0,60 y 0,69, inferior a la que encontramos en nuestro estudio, aunque se trata de estudios realizados en Urgencias (139, 144) o con una muestra mixta de pacientes ambulatorios e ingresados por neumonía (176). En estudios descriptivos realizados en sala, como Luo *et al.* (146), las AUROC fueron más cercanas a las descritas en nuestro estudio (AUROC qSOFA 0,86 vs. SIRS 0,67).

La sensibilidad de qSOFA de nuestro estudio (81,58%) fue similar a las de otros estudios en sala (82-87,7%) (132, 186). Sin embargo, en estudios realizados en Urgencias, la sensibilidad de qSOFA fue menor, entre el 20% descrito por Szakmany *et al.* (186) y el 61.9% observado por Chen *et al.* (139). Sin embargo, Papadimitriou *et al.* (132), en un estudio con pacientes con bacteriemia en Urgencias, UCI y sala, describían una sensibilidad de qSOFA superior a la sensibilidad de SIRS (87,7% vs. 89,4%), superior incluso a la sensibilidad de qSOFA del 81,58% descrito en nuestro estudio. Tan *et al.* (197), en un meta-análisis que compara la mortalidad a corto plazo (menos de 30 días) con la mortalidad a largo plazo (más de 30 días), la sensibilidad de qSOFA para esta última era del 32%. La sensibilidad de SOFA en estudios realizados en Urgencias fue superior al 99% en varios estudios (125, 144), a pesar de que es una escala que, por su complejidad, no es útil en Urgencias.

Como ocurre en la literatura (125, 144, 186) y en nuestro estudio, la sensibilidad de qSOFA fue inferior a SOFA (v. tabla 4.5.3). Sin embargo, a diferencia de la bibliografía (144), en nuestros resultados la sensibilidad de qSOFA fue superior a la de SIRS (81,58% vs. 76,32%, $p < 0,001$, v tabla 4.3.3). Por ejemplo, Chen *et al.* (144) describen una sensibilidad de qSOFA inferior a la sensibilidad de SIRS (61,9% vs. 82,7%, $p < 0,001$).

La especificidad de qSOFA frente a SOFA fue superior en nuestro estudio (81,05% vs. 63,86%, $p < 0,001$; v. tabla 4.5.3) y en los estudios previamente comentados (125, 144, 186). El valor de la especificidad de qSOFA en nuestros resultados (81,05%) se encontraba entre el 78,3% descrito por Papadimitriou *et al.* (132) y el 89% obtenido por Szakmany *et al.* (186). De igual manera, coincidiendo con la literatura, la especificidad

de qSOFA fue superior a la de SIRS, con valores similares a nuestros resultados (v tabla 4.3.3) (entre 78,3% y 93,7% frente a 12,1% y 37,6% (124, 132), respectivamente.

5.2.4 Estancia superior a la mediana

En nuestro estudio la estancia mediana \pm RSIC fue de 5 ± 2 días, menor que estudios realizados en UCI (22 días) (146), y similar a otros realizados en sala (5-7 días) (181, 187). *Quick*-SOFA tuvo mayor capacidad predictiva para la estancia superior a la mediana (ESM) que SIRS (v. tabla 4.3.4.), y similar a SOFA (v tabla 4.5.4), si bien el rendimiento fue peor que para la predicción de otros factores pronósticos, como puede verse en las tablas 4.3.4 y 4.5.4 y la figura 4.3.4.

Pocos estudios analizan este parámetro, sin llegar a analizar la AUROC. Yeh *et al.* (181) relacionaron un qSOFA ≥ 2 con una estancia superior a la mediana en un estudio de población geriátrica con gripe (11 días vs. 6 días, $p < 0,01$). De igual manera, Luo *et al.* (146) observaron que la sepsis, considerada como SOFA ≥ 2 puntos, se relacionaba con una estancia superior a la mediana (24 días vs. 19 días, $p 0,013$) en un estudio en sala, con pacientes con infecciones de diferentes focos (57% de foco respiratorio, 22% de foco abdominal, un 9% de infecciones de piel y partes blandas, y un 7% de infecciones urinarias).

5.3 Comparación de la escala qSOFA frente a SIRS para el diagnóstico de sepsis

La principal dificultad para comparar estos estudios son las diferentes definiciones de sepsis (33), desde diagnósticos clínicos (198) hasta definiciones poco específicas de disfunción orgánica (32). Esto se observa principalmente en los primeros estudios, retrospectivos, entre 2016 y 2017. Posteriormente, los estudios toman como referencia los criterios de sepsis-3 (129, 146, 148), o bien versiones modificadas de la escala SOFA (182).

Serafim *et al.* (33), en un meta-análisis de 10 estudios en el periodo 2016-2017 describen que los criterios SIRS son superiores a qSOFA para el diagnóstico de sepsis (*risk ratio* total de 1,32 a favor de SIRS; IC 95% 0,40-2,24; $p < 0,001$; I^2 100%) aunque, como resaltaban en sus limitaciones, un estudio en UCI (150) representaba el 80,6% de los pacientes analizados, además de las diferentes definiciones de sepsis de los estudios analizados.

Sin embargo, los estudios realizados con una definición de sepsis adecuada a sepsis-3 fueron favorables a qSOFA para el diagnóstico de sepsis. Park *et al.* (148), en un estudio realizado en Urgencias con infecciones de diferentes focos, comparaban las AUROC de qSOFA (0,814) y SIRS (0,662), obteniendo una diferencia estadísticamente significativa (p 0,02).

Luo *et al.* (146), en el estudio en sala comentado previamente, describían una AUROC para el diagnóstico de sepsis a los 28 días de 0,75 de qSOFA frente a 0,69 de SIRS (p 0,012). Además, observaron una mejor capacidad predictiva a los 5 días con respecto al momento inicial en ambas escalas. Estos resultados fueron compatibles con los nuestros, como puede verse en la figura 4.6.1 y las tablas 4.6.1 y 4.6.2.

La sensibilidad para el diagnóstico de sepsis de qSOFA fue inferior con respecto a SIRS en nuestros resultados (61,48% vs. 68,15%, $p < 0,001$). Esto coincide con lo descrito por Luo *et al.* (146) (53% vs. 98%, $p < 0,001$) en el estudio en sala previamente comentado. De igual manera, Williams *et al.* (182), en un estudio realizado en Urgencias, describen una sensibilidad de qSOFA del 29,7% para el diagnóstico de sepsis, frente al 72,1% de SIRS. Sin embargo, como puede verse, las sensibilidades descritas fueron menores que las de nuestro estudio.

La especificidad de qSOFA para el diagnóstico de sepsis fue elevada, entre el 78,1% descrito por Park *et al.* (148) en el estudio en Urgencias citado anteriormente, y el 99% encontrado por Tian *et al.* (129) en un estudio retrospectivo en sala, similar a la observada en nuestros datos (98,94%). La especificidad de qSOFA en nuestro estudio fue superior a la especificidad de SIRS para el diagnóstico de sepsis (98,94% vs. 36,17%, $p < 0,001$; v. tabla 4.6.1), coincidiendo con el estudio de Luo *et al.* (146), que describen un 87% vs. 18%, $p < 0,001$.

Krebs *et al.* (199), en un estudio prospectivo, observaron que no había correlación entre SIRS, SOFA y qSOFA y el diagnóstico de nueva infección en pacientes críticos en UCI quirúrgica.

5.4 Comparación de la escala qSOFA frente a la misma escala combinada con diferentes biomarcadores

Una de las principales críticas a qSOFA, como hemos visto hasta ahora, es su falta de sensibilidad. Por ello, diversos estudios han intentado añadir a la escala algún parámetro analítico para aumentarla. Analizamos tres biomarcadores frecuentemente utilizados en la práctica clínica diaria para el diagnóstico y seguimiento de infecciones, como es la PCR, la PCT y el lactato, este último factor pronóstico independiente de mortalidad o mal pronóstico en varios estudios (180, 200-202).

La comparación entre los diversos estudios es difícil, pues varían los puntos de corte y los objetivos. Ninguno de los estudios analiza la VCMP, cuyos resultados mostramos en la tabla 4.7.1, en la que vemos que no hay diferencias en la capacidad predictiva de qSOFA al añadir o no los diferentes biomarcadores, pues si bien aumenta la sensibilidad al añadir lactato o PCT, disminuye significativamente la especificidad con los tres.

La misma dinámica se mantiene al analizar la capacidad predictiva de mortalidad intrahospitalaria o a los 30 días del alta, lo cual va en contra de la literatura (v. tablas 4.7.3 a 4.7.6 y figuras 4.7.1 a 4.7.3). Zhou *et al.* (193) encuentran diferencias al analizar qSOFA frente a LqSOFA para mortalidad a 28 días en Urgencias (AUROC 0,861 vs. 0,893, p 0,038), siendo qSOFA menos sensible (89,2% vs. 90,5%), como en nuestro caso, pero también menos específico (71,7% vs. 72,8%), al contrario que en nuestro caso. De manera similar, Song *et al.* (180) encuentran diferencias entre qSOFA y qSOFA + lactato >2 mmol/L (AUROC 0,720 vs. 0,828, p 0,005) en un estudio en neumonías adquiridas en la comunidad valoradas en Urgencias.

Xia *et al.* (155) observaron una menor sensibilidad y mayor especificidad de qSOFA frente a PCTqSOFA para la mortalidad a 28 días (45,1% vs. 83,2% y 80,7% vs. 54,9%, respectivamente), coincidiendo con nuestros resultados (v. tabla 4.7.5). En esa misma tabla podemos ver que la AUROC de qSOFA era inferior a PCTqSOFA, si bien no había diferencias estadísticamente significativas. Xia *et al.* (155) describen también una AUROC de qSOFA inferior a PCTqSOFA (0,669 vs. 0,751), aunque no hicieron el análisis estadístico.

En un estudio realizado en población geriátrica (≥ 75 años) en Urgencias mencionado previamente, Julián-Jiménez *et al.* (194) analizan diferentes biomarcadores y puntos de corte de éstos para la predicción de muerte a 30 días, con infecciones de diferentes focos, predominantemente respiratorio (51,47%) y urinario (33,82%), con una mortalidad a los 30 días del 10% y el 8,7%, respectivamente. Como en nuestro estudio, se observa la escasa fiabilidad del uso de PCR (AUROC 0,571, sensibilidad 53%, especificidad 49%). Se observa que, de los analizados, el biomarcador con mejor rendimiento es la pro-adrenomedulina (proADM) (AUROC 0,864, sensibilidad 77%, especificidad 96%), si bien la PCT y el lactato también tienen un buen rendimiento. Por ello, analizan la posibilidad de unir la proADM a qSOFA, obteniendo un mejor resultado (AUROC proADM 0,864, qSOFA 0,763, qSOFA + proADM 0,878, $p < 0,001$).

La escasa utilidad de la PCR se observa también en otros estudios, tanto sola (AUROC 0,666 para mortalidad a 28 días en Urgencias) (151) como unida a qSOFA (AUROC 0,69 para mortalidad a los 30 días en sala y Urgencias, frente a 0,73 de PCTqSOFA) (156). Sin embargo, un estudio de retrospectivo de 78 pacientes con infecciones intraabdominales en

Discusión

urgencias quirúrgicas (203) muestra peores resultados para qSOFA que para PCRqSOFA (AUROC 0,746 vs. 0,818, p 0,0219; sensibilidad 35% vs. 60%; especificidad 98,3% vs. 91,4%). Sin embargo, en este estudio el punto de corte para la PCR fue ≥ 100 mg/L, a diferencia de nuestros resultados y del resto de estudios (151, 156), en los que se consideraba PCR positiva a partir de ≥ 5 mg/L.

5.5 Limitaciones del estudio

La principal limitación del presente estudio es que se ha realizado en un único centro hospitalario, por lo que sería conveniente corroborar nuestros resultados con los datos de otros centros que realicen estudios similares.

El estudio se ha realizado en condiciones de práctica clínica, por ello, hay algunas variables analíticas, tales como la bilirrubina, el lactato o la procalcitonina, que no han podido ser recogidas y pudieran afectar a las variables de algunas escalas, que combinan parámetros clínicos con analíticos.

Los datos del estudio se han obtenido de pacientes con infecciones urinarias, lo que representa una ventaja a la hora de extraer conclusiones aplicables a este colectivo, al ser una población homogénea. No obstante, los resultados no tienen por qué ser extrapolables a pacientes con sepsis de otros focos, como infecciones respiratorias o intraabdominales.

La población estudiada en nuestro estudio corresponde a la que ingresa en un servicio de Medicina interna, y la aplicabilidad de los resultados podría diferir en poblaciones diferentes con infección de orina, como pudiera ser el caso de mujeres jóvenes con pielonefritis con ingresos breves en Sala de observación de Urgencias, en pacientes que ingresan en UCI, o infecciones urinarias nosocomiales.

5.6 Aportaciones al conocimiento científico

Este estudio es, según creemos, el primero en analizar la aplicabilidad de qSOFA en una población exclusiva de pacientes con infección urinaria que ingresan en una sala de hospitalización médica. Como hemos visto en la introducción, existen estudios previos, como Fukushima *et al.* (121), que valoran el uso de qSOFA en 141 pacientes con infección urinaria, pero se trataba de pacientes con pielonefritis aguda, todos ellos con litiasis ureteral, a los que se les practicó una nefrostomía y fueron ingresados en un servicio de Urología.

La mayoría de estudios, sin embargo, analizan poblaciones con infecciones de diferentes focos. La infección urinaria está representada habitualmente en segundo lugar, tras la infección respiratoria, aunque hay estudios, como el de Battle *et al.* (130), en el que la infección urinaria alcanzaba el 53% de los casos; este estudio valoraba una escala que combinaba el índice de Pitt con la escala qSOFA (*quick-Pitt*) en pacientes con bacteriemia por bacilos gramnegativos, de origen nosocomial y comunitario.

Otros estudios (176-180) han evaluado la aplicabilidad de qSOFA en pacientes con neumonía, con diferentes situaciones clínicas y procedencias. Hay estudios realizados en poblaciones específicas, como pacientes con neoplasias hematológicas (191), cirróticos (149, 192) o con malaria (204). Sin embargo, hasta donde sabemos, no hay ningún estudio de pacientes con infección urinaria que precisen ingreso en sala, pese a ser esta la infección más frecuente en pacientes de edad avanzada.

Los resultados obtenidos sitúan qSOFA como una herramienta fácil de aplicar, realizable en la cabecera de la cama del paciente, sin la demora

intrínseca a las determinaciones de laboratorio, y de gran utilidad para determinar el pronóstico, como plantearon Seymour *et al.* (29, 205) al iniciar el diseño de esta herramienta.

A la vista de nuestros resultados, los criterios de sepsis-3 mejoran la capacidad predictiva de los criterios de sepsis-1. Por ello, creemos que en la práctica clínica debería sustituirse la valoración de los pacientes mediante la aplicación de los criterios SIRS por el uso de la escala qSOFA, según lo previsto por Seymour *et al.* (29) y Singer *et al.* (1), como se muestra en la figura 1.3.1 (página 13).

Según los datos de nuestro estudio la escala qSOFA es superior a los criterios SIRS para la predicción de la VCMP (AUROC 0,840 vs. 0,620, $p < 0,001$; v. tabla 4.3.1) en pacientes con infección urinaria ingresados en sala, además de tener una mejor sensibilidad (89,66 vs. 79,31, $p < 0,001$) y especificidad (79,93 vs. 35,71, $p < 0,001$). Además, el rendimiento de la escala qSOFA, sin necesidad de pruebas analíticas, es similar a la escala SOFA (AUROC 0,840 vs. 0,880, $p 0,424$; v. tabla 4.5.1), como ya sugerían Seymour *et al.* (29). Estos resultados en nuestro estudio son aplicables al analizar las variables pronósticas de mortalidad intrahospitalaria y mortalidad a los 30 días del alta.

Si bien no era el objetivo para el que fue diseñada, la escala qSOFA demuestra en nuestro estudio un buen rendimiento para el diagnóstico de sepsis (considerando como *gold standard* de sepsis un SOFA ≥ 2 puntos). Esta capacidad predictiva para el diagnóstico de sepsis fue superior a la obtenida con la escala SIRS (AUROC 0,852 vs. 0,578, $p < 0,001$; v. tabla 4.6.1) y a la obtenida con el diagnóstico de sepsis grave basado en el

consenso de sepsis-1 (AUROC 0,852 vs. 0,607, $p < 0,001$; v. tabla 4.6.2), pese a necesitar ésta de parámetros analíticos.

Desde el inicio, Seymour *et al.* (29), plantearon la posibilidad de añadir un biomarcador como el lactato, indicador independiente de mal pronóstico bien establecido (180, 200-202), como hemos visto anteriormente. Finalmente, se desestimó la idea porque el aumento del rendimiento que conseguía no compensaba el depender de un parámetro de laboratorio para el cálculo de la escala (29).

Sin embargo, varios estudios han analizado la posibilidad de añadir lactato (135, 193, 201, 202) u otros biomarcadores, como la procalcitonina (PCT), la proteína C reactiva (PCR), la pro-adrenomedulina, la P-selectina, la prepepsina o el receptor soluble del activador del plasminógeno de tipo urocinasa (151, 156, 194, 203, 206, 207). Otros autores han intentado aumentar el rendimiento de qSOFA añadiendo variables clínicas o epidemiológicas, como la edad o vivir en residencia (36), la temperatura (208), leucocitosis o el recuento de linfocitos-neutrófilos (209) o la variabilidad de la presión arterial (210), pero los resultados obtenidos tienen una dudosa aplicación en la clínica diaria.

En nuestro estudio elegimos tres biomarcadores, el lactato, la PCT y la PCR, por ser de uso habitual en la práctica clínica. Los añadimos como cuarta variable a qSOFA (LqSOFA, PCTqSOFA y PCRqSOFA, respectivamente), manteniendo el punto de corte para considerarlas positivas igual que para qSOFA en 2 o más variables alteradas. Ninguno de los tres biomarcadores aumentó el rendimiento de predicción de la VCMP (AUROC 0,840, 0,855, 0,820 y 0,845 para qSOFA, LqSOFA, PCTqSOFA y PCRqSOFA, respectivamente; ninguna de las

comparaciones fue estadísticamente significativa, v. tabla 4.7.1). LqSOFA y PCTqSOFA aumentaban la sensibilidad con respecto a qSOFA, no así PCRqSOFA, pero las tres escalas combinadas perdían especificidad (v. tabla 4.7.1). El resultado fue similar para la predicción de mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días del alta, es decir, según nuestros resultados, ninguno de los tres biomarcadores aporta un aumento de rendimiento para la predicción pronóstica frente a la escala qSOFA.

6 CONCLUSIONES

6 CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos en el presente trabajo, se extraen las siguientes conclusiones:

- 1ª. La escala *quick* SOFA, basada en la definición de sepsis-3, es un método sencillo y de gran utilidad para predecir el pronóstico de los pacientes que ingresan en sala de hospitalización por infección urinaria.
- 2ª. La escala *quick* SOFA, basada en la definición de sepsis-3, es superior a la escala SIRS, basada en la definición de sepsis-1, para predecir el pronóstico en estos pacientes, mejorando su sensibilidad y especificidad.
- 3ª. En pacientes ingresados en sala por infección urinaria la capacidad predictiva pronóstica de *quick* SOFA es similar a la de la escala SOFA, con la ventaja de no precisar de parámetros de laboratorio.
- 4ª. La escala *quick* SOFA es mejor predictor del diagnóstico de sepsis que la escala SIRS, aceptando como diagnóstico cierto de sepsis la infección urinaria con un aumento de 2 puntos de la escala SOFA.
- 5ª. El lactato, la proteína C reactiva y la procalcitonina no aportan mayor precisión a la escala *quick* SOFA para predecir el pronóstico de los pacientes ingresados en sala de hospitalización por infección urinaria.

7 BIBLIOGRAFÍA

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
2. Whittle DJ, Walker DD. The new international sepsis guidelines (Sepsis-3): the central message remains. *British Journal of Hospital Medicine*. 2016;77(4):208-11.
3. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari N, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;3(193):259-72.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
5. Esparcia A, Artero A, Eiros JM, Balaguer M, Madrazo M, Alberola J, et al. Influence of inadequate antimicrobial therapy on prognosis in elderly patients with severe urinary tract infections. *Eur J Int Med*. 2014(25):523-7.
6. Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, Kahn JM. Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(6):1070-7.
7. Gaieski D, Edwards J, Kallan M, Garr B. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the US. *Crit Care Med*. 2013;41(5):1167-74.
8. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, et al. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis: An Analysis of Hospital Episode (DRG) Statistics in Germany From 2007 to 2013. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016;113(10):159-66.

9. Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011). *BMC Infectious Diseases*. 2014;14:3863.
10. Mortalidad según sexo, edad y causa [Internet]. Instituto Nacional de Estadística. 2019 [cited 21 diciembre 2019]. Available from: www.ine.es.
11. Torio C, Moore B. National Inpatient Hospital Costs. The most expensive conditions by payer 2013. *Healthcare cost and utilization project*. 2016:1-10.
12. Hernandez Botero JS, Florian Perez MC. The History of Sepsis from Ancient Egypt to the XIX Century. 2012. In: *Sepsis - An ongoing and significant challenge* [Internet]. InTech. Available from: www.intechopen.com/books/sepsis-an-ongoing-and-significant-challenge/the-history-of-sepsis-from-ancient-egypt-to-the-xix-century.
13. Marshall JC. Sepsis: rethinking the approach to clinical research. *J Leukoc Biol*. 2008;83(3):471-82.
14. Cohnheim J. *Neue untersuchungen über die Entzündung*. Breslau U, editor. Berlin: Hirschwald; 1873.
15. Ogston A. Classics in infectious diseases. "On abscesses". Alexander Ogston (1844-1929). *Rev Inf Dis*. 1984;6(1):122-8.
16. Budelmann G. Das Problem der Sepsis. *Internist (Berlin)*. 1969;10:92-101.
17. Shear M, Perrault A. Chemical treatment of tumours IX. Reactions of mice with primary subcutaneous tumors to injection of a hemorrhage-producing bacterial polysaccharide. *J Natl Cancer Inst*. 1944;3:461-76.
18. Heppner G, Weiss DW. High Susceptibility of Strain A Mice to Endotoxin and Endotoxin-Red Blood Cell Mixtures. *J Bacteriol*. 1965;90(3):696-703.

19. Poltorak A. Defective LPS Signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr Mice: Mutations in Tlr4 Gene. *Science*. 1998;282(5396):2085-8.
20. Bone R, Balk R, Cerra F, Dellinger RP, Fein A, Knaus W, et al. ACCP-SCCM Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992(20):864-74.
21. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013;381(9868):774-5.
22. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530-8.
23. Rathour S, Kumar S, Hadda V, Bhalla A, Sharma N, Varma S. PIRO concept: Staging of sepsis. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2015;61(4):235-42.
24. Howell M, Talmor D, Schuetz P, Hunziker S, Jones A, Shapiro N. Proof of principle. The predisposition, infection, response, organ failure sepsis staging system. *Crit Care Med*. 2011;39(2):322-7.
25. Lai N, Kruger P. The predictive ability of a weighted SIRS score for microbiologically confirmed infection. *Crit Care Resusc*. 2011;13(3):146-50.
26. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall J, Reinhart K, Raineri M, et al. An evaluation of SIRS signs in the SOAP study. *Intensive Care Med*. 2006;32(3):421-7.
27. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA score to describe organ dysfunction-failure. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
28. Schorr CA, Dellinger RP. The Surviving Sepsis Campaign: past, present and future. *Trends in Molecular Medicine*. 2014;20(4):192-4.

29. 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). *JAMA*. 2016;315(8):762-74.
30. Abraham E. New definitions for sepsis and septic shock. Editorial. *JAMA*. 2016;315(8):757-9.
31. Kushimoto S, Gando S, Ogura H. The qSOFA requires validation as a promptly applicable clinical criterion. *Acute Med Surg*. 2017;4(3):225-6.
32. Finkelsztejn EJ, Jones DS, Ma KC, Pabon MA, Delgado T, Nakahira K, et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. *Crit Care*. 2017;21(1):73.
33. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Povoia P. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2018;153(3):646-55.
34. Maitra S, Som A, Bhattacharjee S. Accuracy of quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria for predicting mortality in hospitalized patients with suspected infection: a meta-analysis of observational studies. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(11):1123-9.
35. April MD, Aguirre J, Tannenbaum LI, Moore T, Pingree A, Thaxton RE, et al. Sepsis Clinical Criteria in Emergency Department Patients Admitted to an Intensive Care Unit: An External Validation Study of Quick Sequential Organ Failure Assessment. *J Emerg Med*. 2017;52(5):622-31.

36. Dorsett M, Kroll M, Smith CS, Asaro P, Liang SY, Moy HP. qSOFA Has Poor Sensitivity for Prehospital Identification of Severe Sepsis and Septic Shock. *Prehosp Emerg Care*. 2017;21(4):489-97.
37. Koyama S, Yamaguchi Y, Gibo K, Nakayama I, Ueda S. Use of prehospital qSOFA in predicting in-hospital mortality in patients with suspected infection: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216560.
38. Cutler NS. Diagnosing Sepsis: qSOFA is Not the Tool We're Looking For. *Am J Med*. 2019.
39. Fernando SM, Tran A, Taljaard M, Cheng W, Rochweg B, Seely AJE, et al. Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;168(4):266-75.
40. Klompas M, Osborn TM, Rhee C. Who owns sepsis? *Ann Intern Med*. 2020;172:210-1.
41. Simpson SQ. New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. *Chest*. 2016;149(5):1117-8.
42. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med*. 2019;7:2050312119835043.
43. Neviere R. Pathophysiology of sepsis Uptodate2018 [updated octubre 2018].
44. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016;353:i1585.
45. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Op Infect Dis*. 2007;20:345-52.

46. Chen GY, Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(12):826-37.
47. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature*. 2001;410(6832):1103-7.
48. De Backer D, Donadello K, Favory R. Link between coagulation abnormalities and microcirculatory dysfunction in critically ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(2):150-4.
49. O'Brien XM, Biron BM, Reichner JS. Consequences of extracellular trap formation in sepsis. *Curr Opin Hematol*. 2017;24(1):66-71.
50. Movat H, Cybulsky M, Colditz I, Chan M, Dinarello C. Acute inflammation in gram-negative infection: endotoxin, interleukin 1, tumor necrosis factor and neutrophils. *Fed Proc*. 1987;46(1):97-104.
51. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood*. 2014;123(18):2768-76.
52. Meziani F, Delabranche X, Asfar P, Toti F. Bench to bedside review: circulating microparticles. A new player in sepsis? *Crit Care*. 2010;14(5):236.
53. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(1):34-45.
54. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in Sepsis: Potent Immunoregulators and Potential Therapeutic Targets—An Updated View. *Mediators of Inflammation*. 2013;2013:1-16.
55. Fullerton JN, O'Brien AJ, Gilroy DW. Pathways mediating resolution of inflammation: when enough is too much. *J Pathol*. 2013;231(1):8-20.
56. Levy BD, Serhan CN. Resolution of acute inflammation in the lung. *Annu Rev Physiol*. 2014;76:467-92.

57. Pinsky M, Matuschak G. Multiple systems organ failure: failure of host defense homeostasis. *Crit Care Clin.* 1989;5(2):199-220.
58. Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. Mechanisms of disease: Toll-like receptors in cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4(8):444-54.
59. Agnese D, Calvano J, Hahm S, Coyle S, Corbett S, Calvano S, et al. Human toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections. *J Infect Dis.* 2002;186(10):1522-5.
60. Lamping N, Dettmer R, Schröder N, Pfeil D, Hallatschek W, Burger R, et al. LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria. *J Clin Invest.* 1998;101(10):2065-71.
61. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest.* 1993;103(2):565-75.
62. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369(9):840-51.
63. Beutler B, Milsark I, Cerami A. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science.* 1985;229(4716):869-71.
64. Gullo A, Foti A, Murabito P, Li Volti G, Astuto M, Stissi C, et al. Spectrum of sepsis, mediators, source control and management of bundles. *Front Biosci (Elite Ed).* 2010;2:906-11.
65. Markiewski MM, DeAngelis RA, Lambris JD. Complexity of complement activation in sepsis. *J Cell Mol Med.* 2008;12(6A):2245-54.

66. Charchaflieh J, Wei J, Labaze G, Hou YJ, Babarsh B, Stutz H, et al. The role of complement system in septic shock. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:407324.
67. Furebring M, Hakansson L, Venge P, Nilsson B, Sjolín J. Expression of the C5a receptor (CD88) on granulocytes and monocytes in patients with severe sepsis. *Crit Care.* 2002;6(4):363-70.
68. Oglesby T, Schultz D, Schein R, Sprung CL, Volanakis J. Measurement of complement proteins C2 and B in systemic lupus erythematosus and septic shock. *Compl Inflamm.* 1989;6(1):27-35.
69. Zhao L, Ohtaki Y, Yamaguchi K. LPS-induced platelet response and rapid shock in mice: contribution of O-antigen region of LPS and involvement of the lectin pathway of the complement system. *Blood.* 2002;100(9):3233-9.
70. Davis A. Structure and function of C1 inhibitor. *Behring Institut Mitteilungen;* 1989.
71. Van der Graaf C, Netea M, Morr e S, Den Heijer M, Verveij P, Van der Meer J, et al. Toll-like receptor 4 Asp299Gly/Thr399Ile polymorphisms are a risk factor for *Candida* bloodstream infection. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17(1):29-34.
72. Bochud P, Chien J, Marr K, Leisenring W, Upton A, Janer M, et al. Toll-like Receptor 4 Polymorphisms and Aspergillosis in Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1766-77.
73. Ferwerda B, McCall MB, Alonso S, Giamarellos-Bourboulis EJ, Mouktaroudi M, Izagirre N, et al. TLR4 polymorphisms, infectious diseases, and evolutionary pressure during migration of modern humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(42):16645-50.

74. Henckaerts L, Nielsen KR, Steffensen R, Van Steen K, Mathieu C, Giulietti A, et al. Polymorphisms in innate immunity genes predispose to bacteremia and death in the medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37(1):192-201, e1-3.
75. Sorensen T, Nielsen G, Andersen P, Teasdale T. Genetic and environmental influences on premature death in adults adoptees. *N Engl J Med.* 1988;318(12):727-32.
76. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34(1):15-21.
77. McGown CC, Brown NJ, Hellewell PG, Brookes ZL. ROCK induced inflammation of the microcirculation during endotoxemia mediated by nitric oxide synthase. *Microvasc Res.* 2011;81(3):281-8.
78. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol.* 2005;131(4):417-30.
79. Taylor F, Chang A, Ruf W, Morrissey J, Hinshaw L, Catlett R, et al. Lethal *E. coli* septis shock is prevented by blocking tissue factor with monoclonal antibody. *Circ Shock.* 1991;33(3):127-34.
80. Koh IH, Menchaca-Diaz JL, Koh TH, Souza RL, Shu CM, Rogerio VE, et al. Microcirculatory evaluation in sepsis: a difficult task. *Shock.* 2010;34 Suppl 1:27-33.
81. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood.* 2003;101(10):3765-77.
82. Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Vanhaeverbeek M, Vincent JL. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Med.* 2003;29(7):1052-61.
83. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(5):509-17.

84. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014;5(1):66-72.
85. Durand A, Duburcq T, Dekeyser T, Neviere R, Howsam M, Favory R, et al. Involvement of Mitochondrial Disorders in Septic Cardiomyopathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:4076348.
86. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *The Lancet*. 2002;360(9328):219-23.
87. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care*. 2014;18(5):503.
88. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014;40(4):463-75.
89. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013;310(15):1591-600.
90. Hartl WH, Jauch KW. Metabolic self-destruction in critically ill patients: origins, mechanisms and therapeutic principles. *Nutrition*. 2014;30(3):261-7.
91. Coopersmith CM, Stromberg P, Dunne W, Davis C, Amiot D, Buchman T, et al. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis. *JAMA*. 2002;287(13):1716-21.
92. Schefold JC, Hasper D, Reinke P, Monneret G, Volk H. Consider delayed immunosuppression into the concept of sepsis. *Crit Care Med*. 2008;36(11):3118.
93. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011;306(23):2594-605.

94. Sharshar T, Gray F, de la Grandmaison GL, Hopkinson NS, Ross E, Dorandeu A, et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *The Lancet*. 2003;362(9398):1799-805.
95. Price S, Anning P, Mitchell J, Evans T. Myocardial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic implications. *Eur Heart J*. 1999;20(10):715-24.
96. Fink MP. Systemic and splanchnic hemodynamic derangements in the sepsis syndrome. In: Martson A, Bulkey G, Giddian-Green R, Haglund U, editors. *Splanchnic ischemia and multiple organ failure*. St Louis 1989. p. 101.
97. De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, Dubois M-J, Vincent J-L. Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166(1):98-104.
98. Levi M. Pathogenesis and treatment of disseminated intravascular coagulation in the septic patient. *Journal of Critical Care*. 2001;16(4):167-77.
99. Ghosh S, Latimer R, Gray B, Harwood R, Oduro A. Endotoxin-induced organ injury. *Crit Care Med*. 1993;21(2 Suppl):S19-24.
100. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2731-40.
101. Schmid-Schonbein GW, Chang M. The autodigestion hypothesis for shock and multi-organ failure. *Ann Biomed Eng*. 2014;42(2):405-14.
102. Doig C, Sutherland L, Sandham J, Fick G, Verhoef M, Meddings J. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(2):444-51.

103. Walley K, Francis G, Opal SM, Stein E, Russell J, Boyd J. The central role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in septic pathogen lipid transport and clearance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(11):1275-86.
104. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, Yende S, Kong L, Carter M, et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int.* 2010;77(6):527-35.
105. Ziaja M. Septic encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(10):383.
106. Ely EW, Shintani AK, Truman B, Speroff T, Gordon S, Harrell F, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA.* 2004;291(14):1753-62.
107. Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, Stevens RD, Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med.* 2009;37(10 Suppl):S331-6.
108. Rosengarten B, Hecht M, Auch D, Ghofrani HA, Schermuly RT, Grimminger F, et al. Microcirculatory dysfunction in the brain precedes changes in evoked potentials in endotoxin-induced sepsis syndrome in rats. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(2-3):140-7.
109. Fleshner M, Goehler L, Schwartz B, McGorry M, Martin D, Maier S, et al. Thermogenic and corticosterone responses to intravenous cytokines (IL-1beta and TNF-alpha) are attenuated by subdiaphragmatic vagotomy. *J Neuroimmunol.* 1998;86(2):134-41.
110. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(6):418-28.

111. Borovikova L, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina G, Watkins L, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405(6785):458-62.
112. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2126-36.
113. Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2014;370(5):444-54.
114. Ramos-Rincón J, Masia M, Elia M, Gutierrez F, Royo G, Bonilla F, et al. Epidemiological and clinical characteristics of occult bacteremia in an adult emergency department in Spain: influence of blood culture results on changes in initial diagnosis and empiric antibiotic treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(12):881-7.
115. Magliano E, Grazioli V, Deflorio L, Leuci AI, Mattina R, Romano P, et al. Gender and age-dependent etiology of community-acquired urinary tract infections. *Sci World J*. 2012;2012:349597.
116. Nicolle LE. Urinary tract infections in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2009;25(3):423-36.
117. Artero A, Inglada L, Gomez-Belda A, Capdevila JA, Diez LF, Arca A, et al. The clinical impact of bacteremia on outcomes in elderly patients with pyelonephritis or urinary sepsis: A prospective multicenter study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191066.
118. Gupta K, Trautner B. Urinary tract infections, pyelonephritis and prostatitis. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. II. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 2387-96.
119. Johansen TEB, Henry B, Cek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner FM, et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and

proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38 Suppl:64-70.

120. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice J, Schaeffer A, Hooton T. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40:643-54.

121. Fukushima H, Kobayashi M, Kawano K, Morimoto S. Performance of Quick Sequential (Sepsis Related) and Sequential (Sepsis Related) Organ Failure Assessment to Predict Mortality in Patients with Acute Pyelonephritis Associated with Upper Urinary Tract Calculi. *J Urol*. 2018;199(6):1526-33.

122. Yap XH, Ng CJ, Hsu KH, Chien CY, Goh ZNL, Li CH, et al. Predicting need for intensive care unit admission in adult emphysematous pyelonephritis patients at emergency departments: comparison of five scoring systems. *Sci Rep*. 2019;9(1):16618.

123. Cheng B, Li Z, Wang J, Xie G, Liu X, Xu Z, et al. Comparison of the Performance Between Sepsis-1 and Sepsis-3 in ICUs in China: A Retrospective Multicenter Study. *Shock*. 2017;48(3):301-6.

124. Brink A, Alsma J, Verdonschot R, Rood PPM, Zietse R, Lingsma HF, et al. Predicting mortality in patients with suspected sepsis at the Emergency Department; A retrospective cohort study comparing qSOFA, SIRS and National Early Warning Score. *PLoS One*. 2019;14(1):e0211133.

125. Gaini S, Relster MM, Pedersen C, Johansen IS. Prediction of 28-days mortality with sequential organ failure assessment (SOFA), quick SOFA (qSOFA) and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) - A retrospective study of medical patients with acute infectious disease. *Int J Infect Dis*. 2019;78:1-7.

126. Kelly B, Patlak J, Shaefi S, Boone D, Mueller A, Talmor D. Evaluation of qSOFA as a Predictor of Mortality Among ICU Patients With Positive Clinical Cultures-A Retrospective Cohort Study. *J Intensive Care Med.* 2019;885066619856852.
127. Kovach CP, Fletcher GS, Rudd KE, Grant RM, Carlbom DJ. Comparative prognostic accuracy of sepsis scores for hospital mortality in adults with suspected infection in non-ICU and ICU at an academic public hospital. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222563.
128. Siddiqui S, Chua M, Kumaresh V, Choo R. A comparison of pre ICU admission SIRS, EWS and q SOFA scores for predicting mortality and length of stay in ICU. *J Crit Care.* 2017;41:191-3.
129. Tian H, Zhou J, Weng L, Hu X, Peng J, Wang C, et al. Accuracy of qSOFA for the diagnosis of sepsis-3: a secondary analysis of a population-based cohort study. *J Thorac Dis.* 2019;11(5):2034-42.
130. Battle SE, Augustine MR, Watson CM, Bookstaver PB, Kohn J, Owens WB, et al. Derivation of a quick Pitt bacteremia score to predict mortality in patients with Gram-negative bloodstream infection. *Infection.* 2019;47(4):571-8.
131. Ramos-Rincón J, Fernández-Gil A, Merino E, Boix V, Gimeno A, Rodríguez-Díaz J, et al. The quick Sepsis-related Organ Failure Assessment (qSOFA) is a good predictor of in-hospital mortality in very elderly patients with bloodstream infections. A retrospective observational study. *Sci Rep.* 2019;9:15075.
132. Papadimitriou-Olivgeris M, Psychogiou R, Garessus J, Camaret A, Fourre N, Kanagaratnam S, et al. Predictors of mortality of bloodstream infections among internal medicine patients in a Swiss Hospital: Role of

quick Sequential Organ Failure Assessment. *Eur J Intern Med.* 2019;65:86-92.

133. Abdullah O, Sorensen R, Dessau R, Rafid Us Sattar S, Wiese L, Nielsen F. Prognostic accuracy of qSOFA in predicting 28-day mortality among infected patients in an emergency department: a prospective validation study. *Emerg Med J.* 2019;0:1-7.

134. Bastoni D, Ticinesi A, Lauretani F, Calamai S, Catalano ML, Catania P, et al. Application of The Sepsis-3 Consensus Criteria in a Geriatric Acute Care Unit: A Prospective Study. *J Clin Med.* 2019;8(3).

135. Baumann BM, Greenwood JC, Lewis K, Nuckton TJ, Darger B, Shofer FS, et al. Combining qSOFA criteria with initial lactate levels: Improved screening of septic patients for critical illness. *Am J Emerg Med.* 2019.

136. Burnham J, Kollef M. qSOFA score. Predictive validity in Enterobacteriaceae bloodstream infections. *J Crit Care.* 2018;43:143-7.

137. Canet E, Taylor D, Khor R, Krishnan V, Bellomo R. qSOFA as predictor of mortality and prolonged ICU admission in Emergency Department patients with suspected infection. *J Crit Care.* 2018.

138. Chen QH, Shao J, Liu WL, Wang HL, Liu L, Gu XH, et al. Predictive accuracy of Sepsis-3 definitions for mortality among adult critically ill patients with suspected infection. *Chin Med J (Engl).* 2019;132(10):1147-53.

139. Chen FC, Kung CT, Cheng HH, Cheng CY, Tsai TC, Hsiao SY, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment predicts 72-h mortality in patients with suspected infection. *Eur J Emerg Med.* 2019;26(5):323-8.

140. Estella A, Gamazo-Del Rio J, Alvarez-Manzanares J, Julian-Jimenez A, Gonzalez Del Castillo J. Prognostic accuracy of qsofa according to the

site of infection in older patient attended in Emergency Department. *Eur J Intern Med.* 2018;50:e13-e5.

141. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA.* 2017;317(3):301-8.

142. Garbero RF, Simoes AA, Martins GA, Cruz LVD, von Zuben VGM. SOFA and qSOFA at admission to the emergency department: Diagnostic sensitivity and relation with prognosis in patients with suspected infection. *Turk J Emerg Med.* 2019;19(3):106-10.

143. Hwang SY, Jo IJ, Lee SU, Lee TR, Yoon H, Cha WC, et al. Low Accuracy of Positive qSOFA Criteria for Predicting 28-Day Mortality in Critically Ill Septic Patients During the Early Period After Emergency Department Presentation. *Ann Emerg Med.* 2018;71(1):1-9 e2.

144. Kim KS, Suh GJ, Kim K, Kwon WY, Shin J, Jo YH, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment score is not sensitive enough to predict 28-day mortality in emergency department patients with sepsis: a retrospective review. *Clin Exp Emerg Med.* 2019;6(1):77-83.

145. LeGuen M, Ballueer Y, McKay R, Eastwood G, Bellomo R, Jones D, et al. Frequency and significance of qSOFA criteria during adult rapid response team reviews: A prospective cohort study. *Resuscitation.* 2018;122:13-8.

146. Luo J, Jiang W, Weng L, Peng J, Hu X, Wang C, et al. Usefulness of qSOFA and SIRS scores for detection of incipient sepsis in general ward patients: A prospective cohort study. *J Crit Care.* 2019;51:13-8.

147. Nakayama I, Izawa J, Mouri H, Kitamura T, Shiotsuka J. Mortality and detailed characteristics of pre-ICU qSOFA-negative patients with suspected sepsis: an observational study. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):44.
148. Park HK, Kim WY, Kim MC, Jung W, Ko BS. Quick sequential organ failure assessment compared to systemic inflammatory response syndrome for predicting sepsis in emergency department. *J Crit Care*. 2017;42:12-7.
149. Piano S, Bartoletti M, Tonon M, Baldassarre M, Chies G, Romano A, et al. Assessment of Sepsis-3 criteria and qSOFA in patients with cirrhosis and bacterial infections. *Gut*. 2017:1-8.
150. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, Maclsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2017;317(3):290-300.
151. Shim BS, Yoon YH, Kim JY, Cho YD, Park SJ, Lee ES, et al. Clinical Value of Whole Blood Procalcitonin Using Point of Care Testing, Quick Sequential Organ Failure Assessment Score, C-Reactive Protein and Lactate in Emergency Department Patients with Suspected Infection. *J Clin Med*. 2019;8(6).
152. Tugul S, Carron PN, Yersin B, Calandra T, Dami F. Low sensitivity of qSOFA, SIRS criteria and sepsis definition to identify infected patients at risk of complication in the prehospital setting and at the emergency department triage. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25(1):108.
153. Vaittinada Ayar P, Delay M, Avondo A, Duchateau FX, Nadiras P, Lapostolle F, et al. Prognostic value of prehospital quick sequential organ failure assessment score among patients with suspected infection. *Eur J Emerg Med*. 2019;26(5):329-33.

154. van der Woude S, van Doormaal F, Hutten B, Nellen F, Holleman F. Classifying sepsis patients in the emergency department using SIRS, qSOFA or MEWS. *Netherlands J Med.* 2018;76(4):158-66.
155. Xia Y, Zou L, Li D, Qin Q, Hu H, Zhou Y, et al. The ability of an improved qSOFA score to predict acute sepsis severity and prognosis among adult patients. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(5):e18942.
156. Yu H, Nie L, Liu A, Wu K, Hsein YC, Yen DW, et al. Combining procalcitonin with the qSOFA and sepsis mortality prediction. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(23):e15981.
157. Brabrand M, Havshoj U, Graham CA. Validation of the qSOFA score for identification of septic patients: A retrospective study. *Eur J Intern Med.* 2016.
158. Donnelly JP, Safford MM, Shapiro NI, Baddley JW, Wang HE. Application of the Third International Consensus Definitions for Sepsis (Sepsis-3) Classification: a retrospective population-based cohort study. *The Lancet Infectious Diseases.* 2017;17(6):661-70.
159. Botto H, Aho L, Boiteux J, Brion J, Brouqui P, Chartier-Kastler E, et al. Nosocomial urinary tract infections (NUTI) in adult patients: Consensus conference. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2003;33:218-22.
160. Declaración Helsinki - Fortaleza. 2013.
161. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, (1999).
162. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, (2007).
163. Diccionario de la lengua española. 23 ed 2014. Septicemia.
164. Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R, Carmeli Y, Falagas M, Giske C, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant

bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:268-81.

165. Charlson M, Szatrowski T, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(11):1245-51.

166. McCabe W, Jackson G. Gram negative bacteriemia: II Clinical, laboratory and therapeutic observations. *Arch Intern Med* 1962;110:856-64.

167. Cid-Ruzafa J, Damián-Moreno J. Valoración de la discapacidad física. El índice de Barthel. *Rev Esp Salud Pública.* 1997;71(2):127-37.

168. Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmerman J. APACHE II. A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-29.

169. Teasdale G, Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir (Wien).* 1976;34(1-4):45-55.

170. Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, St Jacques PJ, Rice TW, Sanders NW, et al. Derivation and validation of Spo2/Fio2 ratio to impute for Pao2/Fio2 ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Crit Care Med.* 2009;37(4):1317-21.

171. Artero A, Esparcia A, Eiros JM, Madrazo M, Alberola J, Nogueira JM. Effect of Bacteremia in Elderly Patients With Urinary Tract Infection. *Am J Med Sci.* 2016;352(3):267-71.

172. Testing TECoAS. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0. 2016.

173. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The Influence of Inadequate Antimicrobial Treatment of Bloodstream Infections on Patient Outcomes in the ICU Setting. *Chest.* 2000;118(1):146-55.

174. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999;115(2):462-74.

175. Fine M, Singer D, Hanusa B, Lave J, Kapoor W. Validation of a pneumonia prognostic index using the MedisGroups comparative hospital database. *Am J Med.* 1993;94(2):153-9.
176. Ranzani O, Prina E, Menéndez R, Ceccato A, Cilloniz C, Méndez R, et al. New Sepsis Definition (Sepsis-3) and Community-Acquired Pneumonia Mortality: a validation and clinical decision-making study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196(10):1287-97.
177. Ahnert P, Creutz P, Horn K, Schwarzenberger F, Kiehntopf M, Hossain H, et al. Sequential organ failure assessment score is an excellent operationalization of disease severity of adult patients with hospitalized community acquired pneumonia - results from the prospective observational PROGRESS study. *Crit Care.* 2019;23(1):110.
178. Asai N, Watanabe H, Shiota A, Kato H, Sakanashi D, Hagihara M, et al. Efficacy and accuracy of qSOFA and SOFA scores as prognostic tools for community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Int J Infect Dis.* 2019;84:89-96.
179. George N, Elie-Turenne MC, Seethala RR, Baslanti TO, Bozorgmehri S, Mark K, et al. External Validation of the qSOFA Score in Emergency Department Patients With Pneumonia. *J Emerg Med.* 2019;57(6):755-64.
180. Song H, Moon HG, Kim SH. Efficacy of quick Sequential Organ Failure Assessment with lactate concentration for predicting mortality in patients with community-acquired pneumonia in the emergency department. *Clin Exp Emerg Med.* 2019;6(1):1-8.
181. Yeh CC, Chen YA, Hsu CC, Chen JH, Chen WL, Huang CC, et al. Quick-SOFA score ≥ 2 predicts prolonged hospital stay in geriatric patients with influenza infection. *Am J Emerg Med.* 2019.

182. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K, Brown AFT, Lipman J. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection. *Chest*. 2017;151(3):586-96.
183. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489-95.
184. de Groot B, Stolwijk F, Warmerdam M, Lucke JA, Singh GK, Abbas M, et al. The most commonly used disease severity scores are inappropriate for risk stratification of older emergency department sepsis patients: an observational multi-centre study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25(1):91.
185. Sterling SA, Puskarich MA, Glass AF, Guirgis F, Jones AE. The Impact of the Sepsis-3 Septic Shock Definition on Previously Defined Septic Shock Patients. *Crit Care Med*. 2017;45(9):1436-42.
186. Szakmany T, Pugh R, Kopczynska M, Lundin RM, Sharif B, Morgan P, et al. Defining sepsis on the wards: results of a multi-centre point-prevalence study comparing two sepsis definitions. *Anaesthesia*. 2018;73(2):195-204.
187. Minejima E, Delayo V, Lou M, Ny P, Nieberg P, She RC, et al. Utility of qSOFA score in identifying patients at risk for poor outcome in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):149.
188. Aguilar-Duran S, Horcajada JP, Sorli L, Montero M, Salvado M, Grau S, et al. Community-onset healthcare-related urinary tract infections: comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *J Infect*. 2012;64(5):478-83.

189. Liu YC, Luo YY, Zhang X, Shou ST, Gao YL, Lu B, et al. Quick Sequential Organ Failure Assessment as a prognostic factor for infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2019;14(4):603-15.
190. Esteve-Palau E, Solande G, Sanchez F, Sorli L, Montero M, Guerri R, et al. Clinical and economic impact of urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* requiring hospitalization: A matched cohort study. *J Infect*. 2015;71(6):667-74.
191. Probst L, Schalk E, Liebrechts T, Zeremski V, Tzalavras A, von Bergwelt-Baildon M, et al. Prognostic accuracy of SOFA, qSOFA and SIRS criteria in hematological cancer patients: a retrospective multicenter study. *J Intensive Care*. 2019;7:41.
192. Muller M, Schefold JC, Leichtle AB, Srivastava D, Lindner G, Exadaktylos AK, et al. qSOFA score not predictive of in-hospital mortality in emergency patients with decompensated liver cirrhosis. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2019;114(8):724-32.
193. Zhou H, Lan T, Guo S. Stratified and prognostic value of admission lactate and severity scores in patients with community-acquired pneumonia in emergency department. *Medicine*. 2019;98(41):e17479.
194. Julian-Jimenez A, Yanez MC, Gonzalez-Del Castillo J, Salido-Mota M, Mora-Ordóñez B, Arranz-Nieto MJ, et al. Prognostic power of biomarkers for short-term mortality in the elderly patients seen in Emergency Departments due to infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(1):11-8.
195. Green SL, Smith MTD, Cairns C, Clarke DL, Bruce J, Bekker W, et al. The Combined SIRS + qSOFA (qSIRS) Score is More Accurate Than

qSOFA Alone in Predicting Mortality in Patients with Surgical Sepsis in an LMIC Emergency Department. *World J Surg.* 2020;44(1):21-9.

196. Zhang Y, Luo H, Wang H, Zheng Z, Ooi OC. Validation of prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among cardiac-, thoracic-, and vascular-surgery patients admitted to a cardiothoracic intensive care unit. *J Card Surg.* 2020;35(1):118-27.

197. Tan TL, Tang YJ, Ching LJ, Abdullah N, Neoh HM. Comparison of Prognostic Accuracy of the quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment between Short- & Long-term Mortality in Patients Presenting Outside of the Intensive Care Unit - A Systematic Review & Meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):16698.

198. Haydar S, Spanier M, Weems P, Wood S, Strout T. Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. *Am J Emerg Med.* 2017;35(11):1730-3.

199. Krebs ED, Hassinger TE, Guidry CA, Berry PS, Elwood NR, Sawyer RG. Non-utility of sepsis scores for identifying infection in surgical intensive care unit patients. *Am J Surg.* 2019;218(2):243-7.

200. Javed A, Guirgis FW, Sterling SA, Puskarich MA, Bowman J, Robinson T, et al. Clinical predictors of early death from sepsis. *J Crit Care.* 2017;42:30-4.

201. Liu Z, Meng Z, Li Y, Zhao J, Wu S, Gou S, et al. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2019;27(1):51.

202. Oh DH, Kim MH, Jeong WY, Kim YC, Kim EJ, Song JE, et al. Risk factors for mortality in patients with low lactate level and septic shock. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019;52(3):418-25.

203. Dimitrov E, Minkov G, Enchev E, Halacheva K, Yovtchev Y. A combination of C-reactive protein and quick sequential organ failure assessment (qSOFA) score has better prognostic accuracy than qSOFA alone in patients with complicated intra-abdominal infections. *Acta Chir Belg.* 2019;1-5.
204. Teparrukkul P, Hantrakun V, Imwong M, Teerawattanasook N, Wongsuvan G, Day NP, et al. Utility of qSOFA and modified SOFA in severe malaria presenting as sepsis. *PLoS One.* 2019;14(10):e0223457.
205. Seymour CW, Coopersmith CM, Deutschman CS, Gesten F, Klompas M, Levy M, et al. Application of a Framework to Assess the Usefulness of Alternative Sepsis Criteria. *Crit Care Med.* 2016;44(3):e122-30.
206. Kulabukhov VV, Kudryavtsev AN, Kleuzovich AA, Chizhov AG, Raevskaya MB. [Diagnostic value of molecular biomarkers of infection in screening by Sepsis-3 criteria]. *Khirurgiia (Mosk).* 2018(5):58-66.
207. Duman A, Turkdogan K, Avcil M, Yenisey C, Ture M, Akoz A, et al. The predictive value of inflammatory markers P-selectin and MCP1 in determining the length of stay and 30-day survival in the differentiation of sepsis patients. *J Pak Med Assoc.* 2018;68(9):1321-6.
208. Umemura Y, Ogura H, Gando S, Kushimoto S, Saitoh D, Mayumi T, et al. Assessment of mortality by qSOFA in patients with sepsis outside ICU: A post hoc subgroup analysis by the Japanese Association for Acute Medicine Sepsis Registry Study Group. *J Infect Chemother.* 2017;23(11):757-62.
209. Ljungstrom L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181704.

Bibliografia

210. Nouriel JE, Millis SR, Ottolini J, Wilburn JM, Sherwin RL, Paxton JH. Blood pressure variability as an indicator of sepsis severity in adult emergency department patients. *Am J Emerg Med.* 2018;36(4):560-6.

8. PROYECCIÓN CIENTÍFICA

8 PROYECCIÓN CIENTÍFICA

Participación en congresos y reuniones científicas:

8.1 Comunicaciones orales

Parte de los resultados de este trabajo fueron presentados como comunicaciones orales en los congresos nacionales de la Sociedad Española de Medicina Interna de los años 2017 y 2019, que tuvieron lugar en Madrid y Barcelona, respectivamente.

- **Madrazo M**, López-Cruz I, Ferrer A, Viana A, Gómez-Belda A, Esparcia A, Artero A. Diagnóstico de sepsis urinaria mediante los criterios de sepsis-3 en pacientes en sala de hospitalización, XXXVIII Congreso nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna, XV Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de Madrid-Castilla La Mancha, Madrid, 22 a 24 de noviembre de 2017

- Micó J, **Madrazo M**, Piles L, Pina A, Cantos JL, Carmona M, Mateo E, Artero A. ¿Qué aporta la determinación de lactato a la escala *Quick-SOFA* en la infección urinaria complicada? XXXIX Congreso nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna, XIX Congreso de la Sociedad Catalano-Balear de Medicina Interna, Barcelona, 27 a 29 de noviembre de 2019

- Piles L, **Madrazo M**, Pina A, Micó J, López-Cruz I, Cantos JL, Carmena J, Artero A. Factores predictores de mortalidad en pacientes con bacteriemia de foco urinario. XXXIX Congreso nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna, XIX Congreso de la Sociedad Catalano-Balear de Medicina Interna, Barcelona, 27 a 29 de noviembre de 2019

8.2 Comunicaciones en formato póster

Parte de los resultados de este trabajo fueron presentados para su comunicación en formato póster con defensa en los congresos nacionales de la Sociedad Española de Medicina Interna de los años 2018 y 2019, que tuvieron lugar en Burgos y Barcelona, respectivamente.

- Piles L, **Madrazo M**, Ferrer A, Viana A, Pina A, Artero A. Diagnóstico de sepsis mediante *quick* SOFA en pacientes ingresados con pielonefritis aguda. XXXIX Congreso nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna, XXXIII Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa-Cántabra de Medicina Interna, Burgos, 21 a 23 de noviembre de 2018

- Ferrer A, **Madrazo M**, Piles L, Viana A, Pina A, Micó J, Artero A. Idoneidad del tratamiento antibiótico empírico en la pielonefritis aguda en pacientes hospitalizados. XXXIX Congreso nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna, XXXIII Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa-Cántabra de Medicina Interna, Burgos, 21 a 23 de noviembre de 2018

- **Madrazo M**, López-Cruz I, Ferrer A, Piles L, Esparcia A, Artero A. *Quick*-SOFA: predictor de mortalidad en infección urinaria complicada. XXXIX Congreso nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna, XIX Congreso de la Sociedad Catalano-Balear de Medicina Interna, Barcelona, 27 a 29 de noviembre de 2019

9 ANEXOS

ANEXO 1 Cuaderno de recogida de datos

NHC:		Fecha ingreso:		Fecha alta:	
Sexo: ♂ ♀		Edad: años		Estancia media:	
Charlson:		Barthel:		McCabe:	
DM	EPOC	ERC		EA:	
Ingreso previo (3 meses):				Neoplasia:	
ATB previo (3 m):				Demencia:	
Residencia:				Reingreso:	
qSOFA	FR1 ≥22:	Alt est mental 1:		TAS1 ≤100 mmHg	
	FR2 ≥22:	Alt est mental 2:		TAS2 ≤100 mmHg	
Clínica:					
S. miccional:		Dolor fosa renal:		SV (≥2 meses):	
Fiebre:		Dolor flancos:		SV (duración):	
RAO/anuria:		Sospecha de sepsis:		Recambio SV:	
Alt. nivel consciencia:				SV (UC):	
Otras:				SV abierta / cerrada	
SOFA basal:					
SOFA:	SIRS:	SG:	SS:	APACHE II:	
T ^a : °C	TA: mmHg		TAM: mmHg		
FC: lpm	FR: rpm		Shock séptico:		
Glasgow:	PaO ₂ :	HCO ₃ :	DVA:		
Cr: mg/dl	Hb: gr/l	Hto: %	PaO ₂ /FiO ₂ :		
Br: mg/dl	Leucocitos: / mm ³		SatO ₂ /FiO ₂ :		
Alb: mg/dl	Plaquetas: / mm ³		Diuresis:		
Na: K:			Leucocituria:		
Lactato:	PCR:	PCT	Nitritos:		
Microbiología:					
Gram de orina:					
Urocultivo:					
Hemocultivos:					
ATB emp Urgencias:			ATB emp ingreso:		
ATB dir:			TAEI:		
ATB alta:			Mortalidad:		
Estancia en UCI (días):			Mortalidad (30 días):		

ANEXO 2 Hoja de información al paciente

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Se le ofrece la posibilidad de participar en el estudio de investigación titulado “Aplicabilidad de los criterios de sepsis-3 en la infección urinaria”, que está siendo realizado por D. Manuel Madrazo López, especialista en Medicina interna del Hospital Universitario Dr. Peset.

Antes de que decida participar en este estudio, es importante que comprenda por qué se realiza el estudio y qué se espera de usted, así como los beneficios e inconvenientes que puedan estar asociados con su participación en este estudio.

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

El objetivo general es comparar los nuevos criterios de sepsis frente a los criterios previos, en pacientes ingresados por infección de orina en sala, en condiciones de práctica clínica. Es decir, analizar con diferentes criterios la respuesta de su organismo ante una infección urinaria, sin modificar su tratamiento ni seguimiento.

¿Por qué se le ha pedido que participe?

Porque usted reúne las condiciones adecuadas para formar parte de este estudio, es decir, está ingresado/a por sospecha de infección urinaria.

¿En qué consiste su participación?

La participación en el presente estudio tiene carácter voluntario y no supone ninguna modificación del tratamiento médico habitual ni del seguimiento por su especialista. Su participación permitirá obtener los datos clínicos necesarios para conseguir el objetivo del estudio.

Se le solicita permiso para acceder a sus datos clínicos, y utilizarlos con la finalidad investigadora que aquí se le propone.

¿Cuáles son los riesgos generales de participar en este estudio?

Dado que no supone ninguna modificación del tratamiento habitual, no se prevé ningún riesgo para usted por participar en el presente estudio.

¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?

Ni usted ni el investigador principal recibirán ninguna remuneración económica por la realización de este estudio. No se obtendrán beneficios económicos directos. Sin embargo, al participar usted en el estudio, está contribuyendo a la profundización del conocimiento en el tema investigado, pudiendo beneficiar a próximos pacientes.

¿Qué pasará si decido no participar en este estudio?

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decida no participar, esto no modificará el tratamiento habitual ni el seguimiento por su especialista. Asimismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento.

¿A quién puedo preguntar en caso de duda?

Podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre su participación en el estudio y sus implicaciones a lo largo de su ingreso, contactando su médico habitual.

Confidencialidad:

Todos sus datos, así como la información médica relacionada con su enfermedad serán tratados con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Los datos serán codificados y anonimizados. Asimismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

Como se contempla en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

FULL D'INFORMACIÓ DEL PACIENT

Se li ofereix la possibilitat de participar a l'estudi d'investigació titulat "Aplicabilitat dels criteris de sèpsia-3 a la infecció urinària", que és realitzada per Manuel Madrazo López, especialista en Medicina interna de l'Hospital Universitari Dr Peset.

Abans que decidisca participar en aquest estudi, és important que compregua per què es realitza l'estudi i què s'espera de vostè, així com els beneficis i inconvenients que puguen associar-se amb la seua participació en aquest estudi.

Quin és l'objectiu d'aquest estudi?

L'objectiu general és comparar els nous criteris de sèpsia per al diagnòstic de sèpsia a sala (escala qSOFA) front els criteris previs (escala SIRS), a pacients ingressats a sala a un hospital terciari, en condicions de pràctica clínica.

Per què se li ha demanat que participe?

Perquè vostè reuneix les condicions adequades per a formar part d'aquest estudi, és a dir, és ingressat per sospita d'infecció urinària.

En què consisteix la seua participació?

La participació al present estudi té caràcter voluntari i no suposa cap modificació del tractament mèdic habitual ni del seguiment pel seu metge. La seua participació permetrà obtindre dades clíniques necessàries per tal d'aconseguir l'objectiu de l'estudi.

Se li demana permís per a accedir a les seves dades clíniques i utilitzar-les amb la finalitat investigadora que ací se li explica.

Quins són els riscos generals de participar en aquest estudi?

La participació no suposa cap modificació del tractament i seguiment habitual, per la qual cosa no es preveu cap risc per a vostè per participar a aquest estudi.

Quins són els beneficis de participar en aquest estudi?

Ni vostè ni l'investigador principal rebran cap mena de remuneració econòmica per la realització d'aquest estudi. No s'obtindran beneficis econòmics directes. Però en participar a l'estudi vostè contribueix al coneixement del tema investigat, podent beneficiar els pròxims pacients.

Què passa si decideix no participar a l'estudi?

La seua participació a l'estudi és totalment voluntària. Si no vol participar, no es modificarà el tractament i seguiment habitual pel seu metge. Tanmateix, pot retirar-se de l'estudi en qualsevol moment.

A qui puc preguntar en cas de dubte?

Pot sol·licitar qualsevol explicació relacionada amb l'estudi al llarg de l'ingrés contactant amb el seu metge habitual.

Confidencialitat:

Totes les seves dades, així com la informació mèdica relacionada amb la seua malaltia seran tractats amb absoluta confidencialitat per part del personal investigador. Les dades seran codificades i anonimitzades. Si els resultats de l'estudi foren susceptibles de publicació a revistes científiques, en cap moment es proporcionaran dades personals dels pacients que han col·laborat en aquesta investigació.

Com es contempla a la Llei Orgànica 15/1999 de 13 de desembre, de Protecció de Dades de Caràcter Personal, pot exercir el seu dret a accedir, rectificar o cancel·lar les seues dades contactant amb l'investigador principal d'aquest estudi.

ANEXO 3 Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: APLICABILIDAD DE LOS CRITERIOS DE SEPSIS-3 EN LA INFECCIÓN URINARIA

Y cuyo investigador principal es D. Manuel Madrazo López, especialista en Medicina interna del Hospital Universitario Dr. Peset

Yo, D/D^a _____ he sido informado/a personalmente, y declaro que:

- He leído la Hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas a mis preguntas
- He recibido información suficiente sobre el estudio
- Comprendo que mi participación es voluntaria
- Comprendo que mis datos serán tratados confidencialmente, según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y la declaración de Helsinki de Fortaleza de 2013, y los datos serán codificados y anonimizados.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - o Cuando quiera
 - o Sin tener que dar explicaciones
 - o Sin que esto repercuta en el tratamiento médico

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio Sepsis urinaria del anciano, y consiento expresamente a que el personal investigador pueda acceder a mis datos sanitarios.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Fecha:

CONSENTIMENT INFORMAT

TÍTOL DE L'ESTUDI: APLICABILITAT DELS CRITERIS DE SÈPSIA-3 A LA INFECCIÓ URINÀRIA

I l'investigador principal del qual és En Manuel Madrazo López, especialista en Medicina interna de l'Hospital Universitari Dr. Peset.

Jo, En/Na _____ he sigut informat personalment i declare que:

- He llegit el Full d'informació que se m'ha entregat
- He pogut fer preguntes sobre l'estudi
- He rebut respostes a les meues preguntes
- He rebut prou informació sobre l'estudi
- Comprenc que la meua participació és voluntària
- Comprenc que les meues dades seran tractades confidencialment, segons la Llei Orgànica 15/1999 del 13 de desembre, de Protecció de Dades de Caràcter Personal, i la declaració de Helsinki de Fortaleza de 2013, i les meues dades seran codificades i anonimitzades.
- Comprenc que puc retirar-me de l'estudi
 - o Quan vulga
 - o Sense haver de donar explicacions
 - o Sense que repercutisca al meu tractament mèdic

Preste lliurement la meua conformitat per a participar a l'estudi Sèpsia urinària de l'ancià, i consent expressament que el personal investigador pugua accedir a les meues dades sanitàries.

Signatura del/la pacient:

Signatura de l'investigador:

Data:



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA