







VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

**Departament de Medicina  
Facultad de Medicina de la Universitat de  
València**

## **TESIS DOCTORAL**

**Monitorización del Manejo de Sepsis para la  
identificación de Flujos Asistenciales y su impacto en  
la evolución de los pacientes. El diagnóstico precoz de  
sepsis en Urgencias.**

**Presentado por:**

Jorge Clar Bononad

(Licenciado en Medicina y Cirugía)

(Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria)

**Bajo la dirección de los profesores:**

Dr. Josep Redón Mas

Dra. M<sup>a</sup>Rosa Oltra Sempere

València 2020

**D. Josep Redón Mas**, Doctor en Medicina, Jefe de servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valencia y Catedrático del Departament de Medicina de la Universitat de València.

**Dña M<sup>a</sup>Rosa Oltra Sempere**, Doctora en Medicina, Médica adjunta del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valencia y Profesora Asociada Asistencial de la Universidad de Valencia, Departament de Medicina de la Universitat de València

### **CERTIFICAN**

Que Jorge Clar Bononad, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia, ha realizado bajo nuestra dirección el presente trabajo de investigación titulado: **“Monitorización del Manejo de Sepsis para la identificación de Flujos Asistenciales y su impacto en la evolución de los pacientes. El diagnóstico precoz de sepsis en Urgencias”**, el cual posee la suficiente calidad científica para ser presentado para la obtención de Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Valencia 2020

Fdo:

**D. Josep Redón Mas**

**Dña M<sup>a</sup>Rosa Oltra Sempere**

## **Agradecimientos**

En primer lugar agradezco al Dr Josep Redón Mas y la Dra M<sup>a</sup>Rosa Oltra Sempere por toda la dirección, ayuda y atención dedicada, sin la cual no hubiese podido desarrollar este proyecto.

A todos los compañeros y compañeras del Servicio de Urgencias del Hospital Clínico Universitario de Valencia, por su gran labor diario en la atención de los pacientes, así como de la ayuda prestada y dedicación constante.

GRACIAS

## **Dedicatoria**

A mis padres y familia, por su apoyo constante, cariño y paciencia, ayudándome día a día a superarme y mejorar en cada aspecto de mi vida.

A mi tutora hospitalaria, Raquel Benavent, y a mi tutora de Atención Primaria, Pilar Roca, por su ayuda y dedicación durante y después de mi estancia formativa como especialista.

A mis sobrinos Marina y Victor, cuya luz diaria me ayuda a seguir esforzándome.

GRACIAS

# **LISTADO DE ABREVIATURAS**

## LISTADO DE ABREVIATURAS

A: Admisión  
ACV: Accidente cerebrovascular  
ACVPU: Escala neurológica NEWS2. A: alerta, C: confuso, V: habla (voice), P: dolor (pain), U: sin respuesta (unresponsive).  
ALT: Alanina aminotransferasa  
ANOVA: Analisis de varianza  
AST: Aspartato aminotransferasa  
ATB: Antibiótico  
AVPU: Escala neurológica NEWS. A: alerta, V: habla (voice), P: dolor (pain), U: sin respuesta (unresponsive)  
CSS: Campaña para sobrevivir a la sepsis  
DL: Dislipemia  
DM: Diabetes Mellitus  
DMID: Diabetes Mellitus Insulinodependiente  
ECG: Electrocardiograma  
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica  
ERC: Enfermedad Renal Crónica  
EWS: Early Warning Score  
FiO2: Fracción inspirada de oxígeno  
FT: Fin triaje  
GCS: Glasgow Coma Scale  
HC: Hemocultivo  
HTA: Hipertensión arterial  
IAM: Infarto agudo de miocardio  
IBM SPSS: Statistical Package for the Social Sciences. Programa informático.  
IT: Inicio triaje  
MALDI-TOF: Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time Of Flight  
MR-proADM: Proadrenomodulina  
MRSA: Staphylococcus Aureus Meticilin Resistente  
MTS: Manchester Triage System  
NEWS: New Early Warning Score  
NEWS2: New Early Warning Score 2  
O: Observación  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
PaCO2: Presión parcial de dióxido de carbono  
PAD: Presión Arterial Diastólica  
PaO2: Presión parcial de oxígeno  
PAS: Presion Arterial sistólica  
PCM: Primer Contacto Médico

PCR: Proteína C Reactiva  
PCT: Procalcitonina  
PEEP: Presión positiva al final de la inspiración  
PROA: Programa de Optimización de Antibioterapia Hospitalaria)  
QSOFA: Quick Sequential Organ Failure Assesment  
ROC: Receiver operating characteristic  
SatO2: Saturación oxígeno  
SEMES: Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias  
SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidad de Coronarias  
SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica  
SOFA: Sequential Organ Failure Assesment  
TNF: Factor de Necrosis Tumoral  
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos  
UMI: Unidad de Medicina Intensiva  
VPN: Valor predictivo negativo  
VPP: Valor predictivo positivo

# ÍNDICE

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>14</b>
<b>1.1. Definición de la sepsis.....</b>	<b>15</b>
<b>1.2. Historia natural y curso evolutivo.....</b>	<b>18</b>
<b>1.3. Epidemiología.....</b>	<b>22</b>
<b>1.4. Etiología.....</b>	<b>25</b>
<b>1.5. Fisiopatología.....</b>	<b>26</b>
<b>1.6. Clínica.....</b>	<b>28</b>
<b>1.7. Diagnóstico.....</b>	<b>30</b>
1.7.1. Parámetros clínicos.....	31
1.7.2. Parámetros analíticos y bioquímicos.....	32
1.7.3. Parámetros microbiológicos.....	33
1.7.4. Diagnóstico por pruebas de imagen y otras pruebas complementarias.....	34
<b>1.8. Código Sepsis.....</b>	<b>36</b>
<b>1.9. Herramientas diagnósticas y pronósticas.....</b>	<b>42</b>
1.9.1. Criterios SIRS.....	43
1.9.2. Escala SOFA.....	45
1.9.3. Escala qSOFA.....	46
1.9.4. Escala NEWS2.....	50
<b>1.10. Tratamiento y manejo de la sepsis.....</b>	<b>53</b>
<b>1.11. Pronóstico.....</b>	<b>56</b>
<b>1.12. Flujo asistencial de un paciente grave en un servicio de                 Urgencias.....</b>	<b>57</b>
<b>2. HIPÓTESIS.....</b>	<b>59</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>61</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>63</b>
<b>4.1. Selección de la muestra.....</b>	<b>64</b>
<b>4.2. Diseño del estudio.....</b>	<b>65</b>
4.2.1. Documentos de aprobación ética.....	65
4.2.2. Variables demográficas y relacionadas con la sepsis.....	65
4.2.3. Análisis de tiempos asistenciales.....	68
4.2.4. Valor predictivo de las escalas de evaluación rápida y las variables pronósticas.....	71
4.2.5. Ampliación de las escalas de evaluación rápida para mejorar su valor pronóstico.....	73

<b>4.3. Análisis estadístico.....</b>	<b>75</b>
4.3.1. Análisis descriptivo.....	75
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>76</b>
<b>5.1. Características generales de la población y de la sepsis.....</b>	<b>77</b>
5.1.1. Características generales de la población.....	77
5.1.2. Características generales del proceso séptico.....	78
<b>5.2. Resultados de constantes vitales y biomarcadores.....</b>	<b>81</b>
5.2.1. Resultados de constantes vitales.....	81
5.2.2. Resultados de biomarcadores.....	81
<b>5.3. Resultados de tiempos asistenciales y de las medidas diagnóstico-terapéuticas.....</b>	<b>83</b>
5.3.1. Tiempos asistenciales.....	83
5.3.2. Tiempos para la realización de actividades diagnóstico-terapéuticas.....	84
<b>5.4. Valor predictivo de las escalas de evaluación rápida de la sepsis.....</b>	<b>85</b>
5.4.1. Valor pronóstico de mortalidad hospitalaria.....	86
5.4.2. Valor pronóstico de mortalidad hasta 90 días tras el alta hospitalaria.....	88
5.4.3. Valor pronóstico de necesidad de ingreso en UCI y/o diálisis.....	89
5.4.4. Valor pronóstico de necesidad de adopción de medidas paliativas.....	90
<b>5.5. Ampliación de las escalas de evaluación rápida y su valor predictivo.....</b>	<b>91</b>
5.5.1. Variables de interés con respecto a la mortalidad hospitalaria, para la ampliación de escalas.....	91
<b>5.6. Curvas ROC.....</b>	<b>96</b>
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>99</b>
<b>6.1. Discusión del método.....</b>	<b>100</b>
<b>6.2. Discusión de resultados.....</b>	<b>104</b>
6.2.1. Características generales de la población y de la sepsis.....	104
6.2.2. Datos de constantes vitales y biomarcadores.....	105
6.2.3. Tiempos asistenciales.....	106
6.2.4. Tiempos de actividades diagnóstico-terapéuticas.....	106
6.2.5. Análisis pronóstico con respecto a mortalidad hospitalaria.....	107
6.2.6 Análisis pronóstico con respecto a mortalidad a 3 meses.....	107

6.2.7. Análisis pronóstico con respecto a ingreso en UCI o necesidad de diálisis.....	107
6.2.8. Análisis pronóstico con respecto a medidas paliativas.....	108
6.2.9. Curvas ROC y escalas ampliadas.....	108
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>110</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>112</b>

# **1. INTRODUCCIÓN**

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 DEFINICIÓN DE LA SEPSIS

La sepsis se define como un trastorno producido por una respuesta desregulada del huésped a una infección, que puede ser potencialmente mortal. La sepsis y el shock séptico constituyen problemas médicos muy frecuentes que cada año afectan a millones de personas en todo el mundo. Su identificación precoz y su tratamiento adecuado en las primeras horas después de que aparezca, mejoran los resultados, al igual que ocurre con otras patologías como los politraumatismos, el infarto agudo de miocardio o el accidente cerebrovascular<sup>1</sup>. Por este motivo, se considera una patología tiempo-dependiente. La sepsis constituye a día de hoy la principal causa de muerte secundaria a una infección<sup>2</sup>. El concepto de sepsis y sus secuelas (disfunción y fallo de órganos) debe ser entendido como un proceso dinámico y continuo, pudiéndose hablar de “estadios de la sepsis”, que de ir evolucionando, incrementarán la morbimortalidad del paciente. El cometido del facultativo debe ser frenar la progresión de esta patología<sup>3</sup>.

Según el último consenso publicado en 2018 (Third International Consensus Definition Task Force o Sepsis-3), la sepsis se puede definir como una infección sospechada o documentada junto a un incremento de dos o más puntos según la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Gracias a esta escala que luego definiremos, se puede determinar que existe fallo orgánico<sup>2,4</sup>.

Por otra parte, el Shock Séptico está definido como un subconjunto de la sepsis donde las anomalías circulatorias y metabólicas son lo suficientemente graves como para aumentar de forma considerable la mortalidad de estos pacientes. Se define como una sepsis que cumple los criterios clínicos así como la necesidad de terapia con fármacos vasopresores para lograr una Presión Arterial Media (PAM) mayor o igual a 65mmHg y un lactato mayor de 2mmol/L (18mg/dL). Esto indica que el paciente presenta una hipotensión arterial resistente a la administración de fluidoterapia intensiva<sup>2</sup>.

SIRS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica): Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en respuesta a una variedad de agresiones severas clínicas. Dicha respuesta se manifiesta cumpliéndose dos o más de las siguientes: Temperatura mayor a 38°C o menor a 36°C, frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto o PaCO<sub>2</sub> menor a 32mmHg y leucocitosis mayor a 12,000/cu mm o leucopenia menor a 4000/cu mm o más del 10% de formas inmaduras<sup>5</sup>.

SOFA (Sequential Organ Failure Assesment): Escala destinada para la evaluación del fallo orgánico producido en el paciente con sospecha de infección. El aumento de 2 o más puntos en la misma se considera como daño orgánico agudo, reflejando una mortalidad mayor o igual al 10%. La puntuación de SOFA basal se considerará 0 si no existe evidencia de fallo orgánico preexistente en el paciente<sup>6,7</sup>.

QSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assesment): Escala destinada para identificar pacientes con sospecha de infección, que tienen alta probabilidad de presentar estancias prolongadas en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) o de fallecer en el hospital. Deberán cumplir dos o más de los siguientes criterios, en pacientes con sospecha de infección: Frecuencia respiratoria mayor o igual a 22 respiraciones por minuto. Alteración del estado mental (Glasgow Coma Scale menor (GCS) o igual a 13). Presión Arterial Sistólica (PAS) menor o igual a 100mmHg. No requiere resultados de laboratorio y puede realizarse de forma rápida y repetitiva<sup>6</sup>.

NEWS (National Early Warning Score): Escala de extensa utilización en Reino Unido, utilizada como herramienta para la monitorización y asesoramiento de las condiciones clínicas de pacientes hospitalizados con el fin de evaluar su posible deterioro. Basada en criterios clínicos, haciéndola cómoda, eficiente y rápida, aunque de mayor complejidad que SIRS y qSOFA. Se centra en la evaluación de la frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, uso de oxigenoterapia complementaria, temperatura (evaluando también hipotermia), tensión arterial sistólica, frecuencia cardíaca y nivel de conciencia (A: alert, V: responsive to voice, P: responsive to pain, U: unresponsive). Su papel como predictor de riesgo en pacientes sépticos aun es desconocido<sup>8</sup>. Según ciertos estudios, un NEWS mayor o igual a 3 puede hacer pensar al

facultativo de un posible mal pronóstico del paciente<sup>8</sup>. Recientemente ha aumentado la importancia de dicha escala en Reino Unido al evidenciarse según estudios como una gran herramienta pronóstica de mortalidad temprana (a 10 días, 30 días...), incluso llegando a mostrar una posible superioridad por encima de otras herramientas como qSOFA<sup>9,10,11,12,13,14</sup>. Pero sigue existiendo discrepancias y falta de consenso sobre qué herramienta es la más idónea utilizar<sup>9,15,16,17</sup>.

Posteriormente, en 2017, se realizó una modificación de dicha escala, pasando a llamarse NEWS2. Dichas modificaciones se basaban en la inclusión de confusión a la definición de estado de vigilia alterado (es decir, el pase de AVPU a ACVPU (siendo la C sigla de confusión), inclusión de una subescala para pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica y el uso de oxígeno suplementario, quedando como resultado el NEWS2 Final Report.<sup>18</sup>

## **1.2 HISTORIA NATURAL Y CURSO EVOLUTIVO**

No existe ninguna prueba o escala que se pueda considerar como gold standard para el diagnóstico de la sepsis<sup>5,6,38</sup>. Por ello, si realizamos una revisión histórica y evolutiva del concepto de sepsis, observaremos que ha habido una evolución en su definición basada en la realización de varios consensos, cuyo objetivo fue mejorar el conocimiento diagnóstico y terapéutico de dicha patología. De esta manera se desarrollaron medidas terapéuticas, herramientas diagnósticas y definiciones entre otras, de una forma unificada con una máxima difusión entre los Servicios de Urgencias, las unidades de Cuidados Críticos y plantas de hospitalización entre otros.

En 1992, se publicó el primer consenso llamado Sepsis-1, donde apareció la primera definición consensuada de sepsis, basada en la sospecha de infección, junto a la cumplimentación de dos o más criterios del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS). A su vez, la sepsis grave se definió como la presencia de daño orgánico asociado y el shock séptico como la adición de fallo circulatorio agudo e hipotensión arterial junto a dicho cuadro<sup>5</sup>. Pero dicha definición no ayudaba a diferenciar una sepsis (infección complicada) de una infección no complicada y no aclaraba la fisiopatología de dicho síndrome<sup>19</sup>.

Pasados casi 20 años, en 2001, se publicó el segundo consenso o Sepsis-2, donde se identificó la gran sensibilidad y escasa especificidad de los criterios SIRS, por lo que se buscaron nuevas variables a tener en cuenta. Según este documento, la sepsis se consideraba como una sospecha de infección junto a la presencia de al menos dos criterios SIRS, incluso sin existir fallo orgánico<sup>5</sup>.

Para adoptar medidas específicas nació en 2002 la “Surviving Sepsis Campaign” o “Campaña para sobrevivir a la sepsis” (CSS) donde participaron la European Society of Intensive Care Medicine, el International Sepsis Forum, la Society of Critical Care Medicine y el American College of Emergency Physicians. El objetivo de este consenso era reducir la mortalidad de la sepsis grave en un 25% en 5 años (2005-2009), lo que para España supondría “salvar” más de 3.000 personas/año. Para ello se establecieron unas pautas de actuación en forma de dos “paquetes de medidas” o “bundles”. El primero destinado a la

resucitación inicial (a completar en las primeras 6 horas desde la sospecha). En este momento se iniciaría fluido y antibioterapia, realización de analítica con lactato y aviso a UCI. El segundo paquete lo constituyen las medidas centradas en el manejo terapéutico y seguimiento evolutivo inicial, que se deben a tomar en las primeras 24 horas. No obstante, más tarde se evaluó el grado de cumplimentación de estas recomendaciones y resultó ser muy bajo el rendimiento en cuanto al marco temporal establecido<sup>3</sup>.

En 2016, se acuñaron los nuevos términos y definiciones de la Sepsis, en el “Third International Consensus Definitions Task Force” o “Sepsis-3”, que son los términos validados a día de hoy y que a su vez se encuentran actualmente en evaluación y entredicho. Según este último consenso internacional, la Sepsis es una patología causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección, que produce daño orgánico y amenaza la vida del paciente. Siendo el shock séptico un subconjunto de la sepsis, cuyas alteraciones metabólicas y circulatorias dan lugar a un aumento considerable de la mortalidad. Se abandonó el término de “Sepsis severa” y se incluyeron la puntuación SOFA (incremento de dos o más puntos de la escala, reflejando así fallo orgánico asociado) y qSOFA (quickSOFA) (cumplimiento de dos de los tres criterios). En este consenso consideraron los criterios SIRS como útiles para la práctica clínica diaria porque reflejan una adecuada respuesta del organismo a una infección<sup>5</sup>.

De esta manera, la diferencia principal entre Sepsis-1 y Sepsis-2 era que en este último consenso se diferenciaba entre infección no complicada (sin fallo orgánico) e infección complicada (con fallo orgánico asociado). Aunque esto puede retrasar la implementación de un tratamiento correcto<sup>5</sup>. Aparte se consideró la clasificación Sepsis-2 como más sensible que Sepsis-1<sup>20</sup>, aunque también se ha considerado Sepsis-3 como un método de estadificación de mortalidad más preciso que Sepsis-1<sup>21</sup>.

Cabe considerar que las nuevas definiciones puedan retrasar el reconocimiento y manejo de esta patología, empeorando así el pronóstico del enfermo<sup>5</sup>, teniendo en cuenta que hay pacientes diagnosticados de sepsis que no cumplen dichas definiciones. Para ello, se cree necesario un mayor número de estudios prospectivos y retrospectivos<sup>5</sup>.

Por otra parte, se objetivó según Sepsis-3 que la escala SOFA constituye una herramienta extensa y difícil de aplicar en la práctica diaria, considerándose además como una escala más idónea para utilizar en las Unidades de Cuidados Intensivos. Dicha escala puede provocar importantes retrasos en la aplicación de un correcto tratamiento en los servicios de Urgencias y se inició la búsqueda de una nueva herramienta que capacite al facultativo a seleccionar aquellos pacientes con alto riesgo de mal desarrollo evolutivo<sup>5</sup>.

Debido a esto y a que el precoz diagnóstico y manejo de la sepsis son primordiales para conseguir un pronóstico favorable, la Sepsis-3 desarrolló unos criterios de fácil aplicación y reproducibilidad denominados qSOFA, para así identificar pacientes con una posible infección que requiriese monitorización y una terapéutica más compleja, debido a su pronóstico desfavorable<sup>22</sup>. Éstos son especialmente idóneos para realizarse de forma rápida y sencilla en un Servicio de Urgencias. Los criterios SIRS se mantuvieron en consideración ante su alta sensibilidad para diagnosticar de forma temprana una probable sepsis<sup>5</sup>.

Según Chanu Rhee et al<sup>23</sup>, la terminología sobre sepsis es complicada debido a que ha sido una fuente de confusión para el público, así como para facultativos. Establece que el consenso de Sepsis-3 no debe interpretarse como un reemplazo de los criterios SIRS ni modifica las bases del manejo de esta patología. Refiere que el qSOFA debería ofrecerse como una herramienta adicional para detectar a pacientes con sospecha de infección que tienen un riesgo elevado de mal pronóstico, por lo que requerirán mayor vigilancia e intervención. También considera que son necesarios más estudios prospectivos comparando distintas estrategias de diagnóstico precoz de la sepsis para optimizar un método de screening<sup>23</sup>. Pese a la modificación y nuevas definiciones sobre la sepsis, los nuevos criterios no han sido validados de forma prospectiva en algunos escenarios y su valor añadido en los servicios de Urgencias sigue siendo desconocido de forma fehaciente<sup>24</sup>.

Pese a la importancia e impacto global de dicha patología, el conocimiento público sobre la misma es escaso. Además, su inespecificidad y variabilidad a la hora de manifestarse, la convierten en un síndrome complicado de ser diagnosticado, incluso para facultativos<sup>6</sup> y que carece de biomarcador que nos permita un diagnóstico certero<sup>25</sup>.

Resumiendo, nos encontramos ante una patología de impacto sobre la mortalidad considerable, de difícil manejo y difícil diagnóstico precoz, con varias herramientas para su detección a nuestro alcance, aunque padecen escasa aplicabilidad práctica (como la escala SOFA), otras herramientas que flaquean en sensibilidad o especificidad y una falta de gold standard para su identificación y etiquetado<sup>5,6,38</sup>. Todo ello dentro de un marco ya definido, aunque actualmente puesto en duda. Según Sartelli et al, idealmente, estos pacientes deberían identificarse antes de que se establezca el fallo orgánico, por lo que deberíamos adelantarnos a dicho estado evolutivo de la patología. Probablemente necesitemos mejorar las herramientas de cribaje para identificar pacientes en riesgo<sup>26</sup>. Existen estudios que refieren que las nuevas definiciones de Sepsis-3, al realizar una búsqueda de fallo orgánico, produce consecuentemente la búsqueda de pacientes de mayor riesgo de mortalidad y complicaciones<sup>20</sup>.

Al ser una patología tiempo dependiente, se ha consensado en las guías de práctica clínica, que ante todo paciente diagnosticado de sepsis o shock séptico es vital la administración de antibioterapia en menos de 1 hora<sup>1</sup>.

Por consiguiente, la World Health Assembly y la OMS Organización Mundial de la Salud (OMS), convirtieron la sepsis una prioridad sanitaria global en 2017 y se están adoptando medidas para mejorar la prevención, diagnóstico y manejo de la misma<sup>25</sup>.

### **1.3 EPIDEMIOLOGÍA**

La sepsis es un problema médico que afecta a millones de personas en todo el mundo, fatal en uno de cada cuatro casos, incluso más según las diferentes series consultadas<sup>1,3</sup>. Su incidencia es elevada y constituye no solo una de las principales causas de muerte globalmente, sino también un importante problema sanitario de considerables repercusiones económicas<sup>25</sup>. En 2011, la sepsis fue considerada como la condición más cara en lo que se refiere a la hospitalización en EEUU, produciendo unos costes de 20.3 billones de dólares o el 5.2% de los costes totales de toda hospitalización, enfatizando y otorgando por lo tanto más importancia al manejo coste-efectivo de dicha patología<sup>27</sup>. Según estudios epidemiológicos de EEUU en 2001, la sepsis supone un coste medio de 22,100 dólares por caso y produce unos costes anuales de 16.7 billones de dólares a nivel nacional<sup>28</sup>.

Aunque la verdadera incidencia de sepsis en cualquier país es desconocida, existen datos que sugieren que contribuye desde un tercio hasta la mitad de todas las muertes intrahospitalarias de EEUU. Aunque la mayoría de estos exitus se producen en países en vía de desarrollo, donde la incidencia exacta de sepsis es aún más complicada de estimar<sup>25</sup>. El 30-40% de los pacientes sépticos en las UCIs provienen del servicio de Urgencias, pero la verdadera incidencia de la sepsis en los servicios de Urgencias es aún desconocida por su infraestimación e inapropiada definición de pacientes. Generalmente se estiman unos 333 casos por cada 100 000 habitantes por año, desembocando algunos de ellos en shock séptico<sup>3</sup>. El 10.4% de los pacientes que acuden a los servicios de Urgencias Hospitalarias son diagnosticados de un proceso infeccioso, algunos de ellos requiriendo ingreso (5-17%)<sup>3</sup>.

En términos de mortalidad, un aumento de 2 o más puntos en la escala SOFA en un paciente en contexto de infección, produce un aumento de riesgo del 10%, siendo esta mayor a la mortalidad producida por un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (8.1%)<sup>6</sup>. Su incidencia está aumentando de forma exponencial y la mortalidad intrahospitalaria oscila entre 28.3 a 41.1 en América Anglosajona y Europa<sup>29</sup>. Además, la tasa de mortalidad aumenta en función del estadio de sepsis siendo 16% en la sepsis, 20% en sepsis grave (término ya abandonado) y hasta 46% (40% según el documento de consenso de

SEMES-SEMICYUC<sup>3</sup>) en el shock séptico según estudios relacionados en Europa. Ésta también está relacionada con el número de órganos disfuncionales<sup>30</sup>. Según Napolitano et al, la transición a shock séptico constituye un aumento de la tasa de mortalidad a un 40% o más, reflejando así la importancia de una actitud diagnóstico-terapéutica rápida y certera<sup>2</sup>.

Según la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) se estima que cada año 27 millones de personas sufrirán un episodio de sepsis, cifra por encima de los casos de ictus, cáncer, infarto de miocardio y VIH. Sus cifras de mortalidad son mayores a estos otros tipos de patologías prevalentes. Según el estudio EDU-SEPSIS (España 2005), la sepsis grave presentó una mortalidad del 47%, siendo en el shock séptico el 84%. De estos pacientes fallecen 8 millones al año y los supervivientes pueden presentar importantes secuelas a largo plazo con alteraciones funcionales, cognitivas y mentales que impactan en su calidad de vida. Se estiman 45.000 casos de sepsis al año en España, de los que mueren en torno a unos 13.000. Incluso se dice que fallecen más personas de sepsis que de cáncer de mama, colon o secundario a un IAM. El coste económico por episodio séptico se estima en 10.000 euros, siendo así mayor que el coste de un IAM<sup>3</sup>. A su vez, debemos tener en cuenta la evidencia de un incremento (8-13% de la incidencia de sepsis en los países desarrollados) que puede estar relacionado con el aumento de la edad poblacional global de los mismos. También, considerar que generalmente en la bibliografía existente existe poca consistencia en la diferenciación entre la sepsis de origen comunitario y la sepsis hospitalaria<sup>31</sup>.

Cabe destacar una serie de variables epidemiológicas que influyen en la incidencia y desarrollo de dicha patología. Entre estos factores destaca la edad (mayor incidencia en menores de 1 año y mayores de 75)<sup>4</sup>. Según King et al, la incidencia de sepsis aumenta en incidencia en edades extremas de la vida, teniendo lugar en 5.3/1000 pacientes por debajo de 1 año y 26.2 de cada 1000 pacientes de 65 años o más<sup>32</sup>. Otros factores a considerar son el sexo (mayor incidencia en varones, aunque existe discrepancia respecto a esto según diversos estudios<sup>28</sup>), bajo nivel educativo, pacientes institucionalizados y la presencia de comorbilidades (fumadores, diabéticos y sedentarios)<sup>31</sup>. Aparte, existen otros factores de riesgo a tener en cuenta, ya que aumentan el riesgo de desarrollar una sepsis: pacientes inmunocomprometidos (en tratamiento con

quimioterapia, esplenectomizados, tratamientos con corticoides a largo plazo, tratamientos con inmunosupresores...), pacientes con cirugías o procedimientos invasivos en las últimas 6 semanas, pacientes con alteraciones de integridad cutánea, uso de catéteres intravenosos<sup>31</sup>...

Procedente de un artículo de Cecconi 2018<sup>25</sup> publicado en The Lancet, encontramos un resumen de factores de riesgo que contribuyen a la sepsis según su origen:

#### Factores de riesgo para adquisición de infección:

- Factores genéricos:
  - Edad extrema
  - Inmunodepresión genética
  - Exposición a epidemia
  - Inmunodepresión adquirida (neoplasias, inmunodepresión farmacológica, diabetes, abuso de alcohol, alteración de integridad cutánea...)
- Infección primaria de torrente sanguíneo
  - Infección de catéteres
  - Nutrición parenteral
- Infección respiratoria
  - Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
  - Intubación prolongada
  - Cirugía reciente torácica, abdominal u ortopédica mayor
  - Aspiración
- Infección urinaria
  - Sexo femenino
  - Infección de catéter urinario
  - Movilidad limitada

#### Factores de riesgo de adquirir una sepsis:

- Menos definidos
- Los mismos a los riesgos de infección
- Herencia genética

## **1.4 ETIOLOGÍA**

La sepsis se puede originar a partir de cualquier microorganismo infeccioso y a su vez originarse de cualquier tejido infectado del paciente. Debido a esto, la presentación del síndrome varía de forma considerable, no solo según esas variables sino también dependiendo del área geográfica. Puede originarse de forma comunitaria (alrededor del 80%) o intrahospitalaria<sup>25</sup>.

La infección bacteriana es la causa más frecuente de sepsis, aunque en un alto porcentaje de casos no se produce aislamiento microbiológico debido al uso previo de antimicrobianos o a las dificultades a la hora de obtener muestras biológicas de forma correcta<sup>33</sup>.

A su vez puede originarse desde una infección respiratoria (más frecuentemente<sup>25,35</sup>), abdominal, urinaria, sistema nervioso, sistema esquelético o cutánea entre otras. Aunque existen discrepancias entre estudios, generalmente, el origen más frecuente es el respiratorio, seguido del urinario y abdominal<sup>20</sup>. Puede producirse por bacterias gram positivas (siendo la más frecuente el *Staphylococcus aureus*) o por bacterias gram negativas (siendo estas más frecuentes y dentro de ellas destacando *Pseudomonas* y *Escherichia coli*)<sup>25</sup>. Aparte, las especies de *Pseudomonas* fueron según ciertos estudios los únicos microorganismos que independientemente se asociaban con un aumento del riesgo de mortalidad<sup>33</sup>.

Los patógenos que provocan más frecuentemente el shock séptico son las bacterias gramnegativas, grampositivas y microorganismos bacterianos combinados, siendo el shock tóxico y las infecciones fúngicas menos frecuentes. Patógenos atípicos o resistentes se pueden encontrar en determinados pacientes como los neutropénicos (destacando bacilos gramnegativos y *Cándidas* resistentes). Mientras que en las infecciones intrahospitalarias destacan los *Staphylococcus aureus* meticilina resistentes (MRSA) y *Enterococcus* resistentes a vancomicina. Todo esto se debe tener en cuenta para la administración de una antibioterapia certera<sup>1</sup>.

## **1.5 FISIOPATOLOGÍA**

La sepsis está considerada más un síndrome que una enfermedad concreta, con una fisiopatología todavía incierta, que además carece de un test diagnóstico considerado como gold standard<sup>5,6,38</sup>.

Se produce debido a una respuesta desregulada del organismo a una infección. Tiene lugar una activación inmune, cuando patrones microbiológicos patológicos moleculares son reconocidos por receptores específicos, incluyendo los receptores Toll-Like. Dicha interacción produce una activación de una vía pro y otra anti-inflamatoria. Interviene la participación de citoquinas como las interleucinas o el factor de necrosis tumoral (TNF), activando así el complemento y generando microtrombosis. Posteriormente se produce una inhibición de la función de los Linfocitos T, provocando así la hipótesis de una respuesta precoz proinflamatoria que evoluciona a un estado subsiguiente hipoinflamatorio con un grado de inmunosupresión. Dicha acción proinflamatoria e inmunosupresora simultánea se cree que varía según variables asociadas al huésped y sus comorbilidades y al patógeno causante. Además, la sepsis interfiere con la distribución de volemia a distintos órganos y aparatos así como modificando la vasodilatación sistémica y alterando la microcirculación<sup>25</sup>.

Durante la sepsis aparece una gran cantidad de mediadores proinflamatorios en el torrente sanguíneo, procedentes de diferentes órganos y sistemas. Estos mediadores a su vez pueden inducir daños en otros tejidos, dando lugar a reacciones en cadena con nuevos mediadores, como podemos observar en la imagen a continuación. Se asocia aparte una activación de células endoteliales que provocan alteraciones en la microcirculación, así como la activación de la cascada de coagulación<sup>29</sup>.

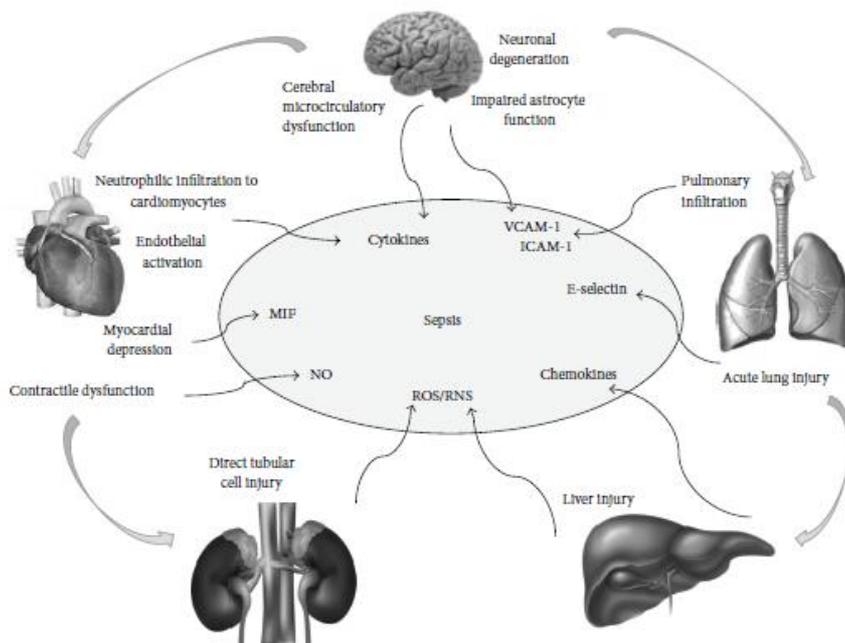


Figura 1. Mediadores proinflamatorios en la fisiopatología de la sepsis<sup>29</sup>.

El mecanismo preciso por el cual se produce el daño celular y la disfunción orgánica continúa siendo desconocido y es objeto de investigación científica hoy en día. La hipoxia tisular, disfunción mitocondrial y apoptosis celular son considerados mediadores importantes en la disfunción orgánica producida por la sepsis<sup>25</sup>. Además, el mecanismo de inicio de la sepsis varía según el tipo de bacteria que lo activa, predominando el uso de exotoxinas en el caso de las bacterias gram positivas y el de endotoxinas (lipopolisacáridos) en el caso de gram negativas, lo que le otorga más variabilidad a la presentación de esta patología<sup>36</sup>.

Sí que tenemos conocimiento de que en esta excesiva respuesta del huésped al agente infeccioso participan dos mecanismos principales, la inflamación y la coagulación<sup>32</sup>. Desde el punto de vista inflamatorio e inmune, tiene lugar la activación de células de serie blanca, así como plaquetas y el sistema de complemento. Por otra parte, tiene lugar la activación de la cascada de coagulación, que junto a la activación inmunológica, acaba confluyendo y agrediendo a las células endoteliales vasculares, contribuyendo así a su disfunción, afectando a la microcirculación y permeabilidad vascular. Todo ello acaba provocando una hipoperfusión tisular y la consiguiente disfunción orgánica.

## 1.6 CLÍNICA

La presentación clínica de la sepsis depende del origen infeccioso y de la semiología que se produce en respuesta al patógeno que nos encontramos. En los servicios de Urgencias podemos encontrarnos con signos y síntomas generales, poco específicos (como hipertermia, hipotermia, taquicardia, taquipnea, alteración del estado mental e hipotensión, cuya ausencia no excluye la sepsis). Otros signos asociados son la alteración del intercambio gaseoso (desaturación, sobretudo en caso de infección respiratoria como precedente) u oliguria (en caso de infección urinaria). A nivel cutáneo nos podemos encontrar piel moteada e hipoperfundida<sup>4,25</sup>. Mientras que a nivel sanguíneo podemos encontrarnos con leucocitosis o leucopenia. Pese a la creencia popular entre muchos facultativos, la ausencia de fiebre e hipotensión no descarta la posibilidad de sepsis<sup>4</sup>. Otras manifestaciones clínicas las podemos objetivar en la siguiente figura<sup>37</sup>.

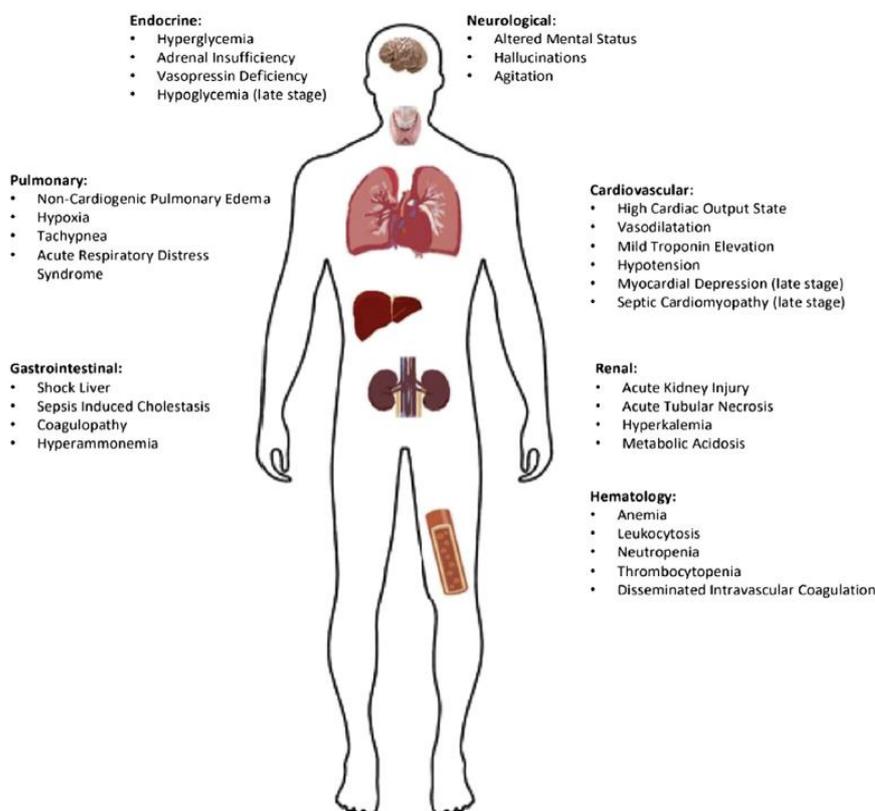


Figura 2. Manifestaciones clínicas de sepsis por órganos y sistemas<sup>37</sup>.

Siguiendo con su evolución natural, la sepsis, al producir un daño orgánico, si se retrasa el tratamiento adecuado posteriormente evoluciona a shock séptico (aumentando así la mortalidad) y finalmente derivando a fallo multiorgánico. Durante el proceso no solo se evidencia un empeoramiento clínico, sino que también aparecen alteraciones analíticas como la trombopenia, la coagulación intravascular diseminada y la acidosis láctica<sup>2</sup>.

Por lo tanto, nos encontramos con semiología inespecífica, que también podemos encontrarlos en otros síndromes o patologías médicas no relacionadas, asociando además gran variabilidad interindividual y dificultando así el reconocimiento de la patología basándonos sólo en la clínica.

## **1.7 DIAGNÓSTICO**

Como ya se ha comentado previamente, la semiología producida en la sepsis es del todo inespecífica y carecemos de un test diagnóstico considerado como gold standard, arrojando así grandes dificultades para su diagnóstico por parte de cualquier facultativo<sup>5,6,38</sup>.

La importante incidencia, mortalidad, dificultad diagnóstica y de manejo y los costes sanitarios que produce, hace que el diagnóstico y tratamiento precoz de la patología sea esencial y objeto actual de estudio para mejorar la supervivencia de estos pacientes<sup>39</sup>. Existen actualmente discrepancias entre los métodos de diagnóstico e identificación de sepsis, sin consenso acerca de qué método es más válido para dicha identificación de casos y predicción de mortalidad y que se están intentando mejorar<sup>31</sup>.

Según el Documento de Consenso de SEMES-SEMICYUC<sup>3</sup> acordado en 2007, se establece la ventana temporal de 6 horas en las que predomina las acciones a llevar a cabo sobre un paciente séptico y se hace especial referencia a lo siguiente:

- La sepsis es un proceso de elevada mortalidad y difícil diagnóstico
- La categorización de la gravedad es base para la toma de decisiones
- El retraso en antibioterapia o fluidoterapia son piezas fundamentales
- Se requiere un equipo multidisciplinar para el manejo de las formas graves
- La integración de la sepsis en un proceso asistencial definido posibilitaría el estudio de su calidad asistencial.

Debemos además tener en consideración a la hora de plantearnos esta patología, que existen antecedentes que la pueden predisponer o empeorar su pronóstico, como pueden ser el abuso de alcohol, la diabetes mellitus (confiriendo la insulinodependencia un aumento del riesgo de mortalidad), las cardiopatías, la hipertensión, y el VIH u otras inmunodepresiones<sup>27</sup>. Aunque existen algunos antecedentes que actualmente están poniéndose en duda sobre su relación con el empeoramiento pronóstico del paciente séptico, como es el caso de la diabetes tipo II, según Akinosoglou et al<sup>40</sup>.

Aparte, recientemente, se ha planteado mediante el estudio de varias cohortes la posibilidad de la presencia de distintos fenotipos de pacientes sépticos según su clínica y su respuesta a la infección que puede ayudar a la orientación diagnóstico-terapéutica de los mismos, aunque la utilidad y la aplicabilidad en la práctica clínica estos fenotipos está actualmente siendo estudiada<sup>41</sup>.

### **1.7.1 Parámetros clínicos**

Mediante una correcta historia clínica, aparte de la recopilación de antecedentes, se debe realizar una anamnesis dirigida para orientar el foco u órgano inicialmente afectado, centrándonos inicialmente en la semiología del paciente actual y durante los días previos.

Podemos encontrar una serie de signos y síntomas que nos deben hacer pensar en la presencia de una sepsis de alto riesgo: alteración del estado mental, taquipnea (mayor a 25 respiraciones por minuto o necesidad de oxigenoterapia mayor o igual a 40% para lograr una saturación mayor del 92%, 88% en caso de EPOC), taquicardia mayor a 130 latidos por minuto, hipotensión arterial sistólica inferior a 90mmHg o 40mmHg inferior a la normal, oligoanuria o diuresis inferior a 0.5ml/kg/hora, piel moteada e hipoperfundida, cianosis labial, lingual o cutánea y rash cutáneo que no desaparece con vitropresión. Además, deberemos considerar una posible sepsis moderada-grave en caso de: deterioro de habilidades o funciones básicas, pacientes inmunocomprometidos, traumatismo, cirugía o procedimientos invasivos en las últimas 6 semanas, taquipnea entre 21 u 24 respiraciones por minuto, frecuencia cardíaca entre 91 y 130 latidos por minuto, tensión arterial sistólica entre 91 y 100mmHg, diuresis entre 0.5 y 1ml/kg/hora y temperatura timpánica menor a 36°C<sup>2,4</sup>. Inicialmente, se sospechaba dicha sepsis según el cumplimiento de alteraciones sistémicas inflamatorias (criterios SIRS) dentro de un marco de sospecha de infección, aunque esto hoy en día se encuentra en entredicho.

Existe una tendencia de asociar la sepsis a la hiper o hipotermia. Se desaconseja utilizar la temperatura como único predictor o factor excluyente o incluyente en lo que refiere al diagnóstico de la sepsis. La sepsis puede no producir una variación en la temperatura corporal,

especialmente en edades extremas, pacientes en tratamiento neoplásico o los severamente enfermos, ya que dichas variaciones térmicas se producen debido a un sistema inmune capaz de luchar contra una infección. Pero esta inmunidad, en muchas ocasiones se encuentra ausente. A su vez, la presencia de una tensión arterial normal no excluye el diagnóstico de sepsis<sup>2,4</sup>.

Asociado a la sepsis en muchas ocasiones podemos encontrarnos con alteraciones del estado mental (como agitación o disminución de conciencia)<sup>2,4</sup>. Aunque se desaconseja la realización de punción lumbar en caso de signos de hipertensión intracraneal, bradicardia e hipertensión relativa, signos de focalidad neurológica, asimetría, hipo o arreactividad pupilar, papiledema, shock, púrpura extendida, convulsiones inestabilizadas, coagulopatias o trombopenia inferior a  $100 \times 10^9$ /litro o en tratamiento con anticoagulantes, infección cutánea local en región de punción o insuficiencia respiratoria asociada en niños<sup>2,4</sup>.

### **1.7.2 Parámetros analíticos y bioquímicos**

Se aconseja en caso de sospecha de sepsis la realización de pruebas complementarias analíticas sanguíneas incluyendo el estudio de lactato, glucosa, creatinina, urea, electrolitos, bilirrubina, procalcitonina, proteína C reactiva (PCR), hemograma, cociente respiratorio ( $PaO_2/FiO_2$ ), estudio de coagulación, así como cultivos microbiológicos o hemocultivos<sup>2,4</sup>. Las alteraciones analíticas nos confirman la severidad del cuadro y nos orientan hacia las actitudes terapéuticas a llevar a cabo. Según el Documento de Consenso SEMES-SEMICYUC<sup>3</sup>, se recomienda para averiguar la gravedad del caso la realización de un hemograma (recuento y fórmula leucocitaria), un estudio de coagulación (plaquetas, dímero D y fibrinógeno), una bioquímica básica (con glucosa, iones, calcio, urea, creatinina, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), bilirrubina y lactato), una gasometría arterial o venosa, un sedimento de orina, una radiografía de tórax y un electrocardiograma (ECG). En algunos centros se incluye de rutina la realización de la PCR y la procalcitonina (PCT)<sup>3</sup>. Aparte, existen otros métodos y biomarcadores como la prepsina o la proadrenomodulina que actualmente se encuentra

bajo investigación con la posibilidad de uso en la práctica clínica diaria para la evaluación de pacientes sépticos<sup>42</sup>.

En lo que confiere al lactato, sus aumentos (mayor a 2.0mmol/L) pueden representar hipoxia tisular. Independientemente del origen, el aumento de los niveles de lactato se asocia a peores desenlaces clínicos. Se ha observado una reducción de mortalidad en la reanimación guiada por lactato en comparación con la realizada sin monitorización del mismo<sup>1</sup>. Aun así, la adición de valores del lactato al qSOFA se considera cuestionable, aunque existen discrepancias sobre ello <sup>6,22,23,43</sup>. También fue estudiado la asociación de lactato capilar con escalas predictivas precoces para así intentar mejorarlas, aunque no se objetivó beneficio alguno<sup>44</sup>. Existen estudios en los que un lactato >6mmol/L se asociaban a un incremento de mortalidad intraUCI. Otros refieren que el lactato es sensible pero no específico de estrés metabólico<sup>2</sup>. Según Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, un pH menor o igual a 7.30 puede ayudarnos a detectar pacientes con alta probabilidad de sepsis<sup>18</sup>.

Se sugiere la medición de la procalcitonina para ayudar a diferenciar las afecciones infecciosas de las no infecciosas en su momento de presentación y para respaldar el acortamiento de la duración de la antibioterapia<sup>1</sup>.

### **1.7.3 Parámetros microbiológicos**

Se recomienda la obtención de cultivos microbiológicos (al menos dos conjuntos, uno para aerobios y otro para anaerobios) previamente al inicio de la antibioterapia, ya que la esterilización de cultivos puede ocurrir en el plazo de minutos a horas después de la primera dosis del antibiótico adecuado. Esto nos facilita identificar el patógeno, asegurándonos una mejor estrategia terapéutica a llevar como consecuencia. Aunque el deseo de obtener cultivos antes de la antibioterapia debe valorarse junto al riesgo de mortalidad y la posible demora de la administración de un tratamiento certero, siempre teniendo en cuenta que se favorece la administración rápida de antibióticos si no fuera logísticamente posible obtener los cultivos de forma rápida. Se desaconseja obtener cultivo anatómico específico (urinario, esputo...) en el caso de que los antecedentes y/o clínica ya

orienten a un origen anatómico concreto, aunque se aconsejan estos mismos si el origen infeccioso es incierto. Conviene puntualizar que no existen evidencias acerca de que la obtención de hemocultivos mejora cuando las extracciones coinciden con los momentos de hipertermia<sup>1</sup>. Otros cultivos de utilidad por su facilidad de obtención y rentabilidad son los urocultivos, que además constituyen el foco más frecuente de sepsis en los pacientes mayores de 65 años<sup>3</sup>.

El diagnóstico microbiológico nos permite evidenciar la presencia de un patógeno y su huella en el sistema inmune. Su conocimiento y procedencia nos ayuda a enfocar el tratamiento a seguir<sup>3</sup>.

Aparte, debemos en todo momento recordar que un hemocultivo positivo no siempre indica infección (por ejemplo, en caso de contaminación o simple bacteriemia), un hemocultivo negativo no descarta la sepsis y que los hemocultivos son positivos solo en una fracción de los pacientes sépticos<sup>6,33,34</sup>. Esto convierte a los hemocultivos en una herramienta más, que, aunque fundamental, no constituye el gold standard que buscamos y debe considerarse en un marco global dentro de un paciente enfermo<sup>23</sup>.

Según otros estudios, la presencia de hemocultivo positivo no aumentaba la mortalidad, pero sí se asociaba a qSOFA positivo, destacando entre estos los gram positivos. También se relacionó en los pacientes con gram positivo en el hemocultivo una mayor mortalidad, debido a que estas pueden provocar con más probabilidad un fallo orgánico<sup>45</sup>. Aunque esto discrepa con lo expuesto por Vincent et al, que refiere una mayor mortalidad asociada a gram negativos<sup>33</sup>.

#### **1.7.4 Diagnóstico por pruebas de imagen y otras pruebas complementarias.**

Existen otras pruebas complementarias cuyos resultados pueden orientarnos acerca de la infección de origen, como pueden ser los urinocultivos o las radiografías de tórax. Deberán tener especial importancia en los casos especialmente inespecíficos y generalizados en los que desconozcamos una posible focalidad inicial, tanto por semiología como por la anamnesis realizada al paciente u acompañantes. Se debe

obtener cultivos de todos los orígenes que se consideren fuentes posibles de infección si esto no provoca una demora sustancial en el inicio de los antibióticos (orina, esputo, secreciones, heridas, líquido cefalorraquídeo y otros líquidos corporales que no supongan procedimientos invasivos como broncoescopias o cirugía abierta)<sup>1</sup>.

## **1.8 CÓDIGO SEPSIS**

Al ser la sepsis una patología tiempo dependiente, acompañada de una semiología variada e inespecífica, sin presencia de test diagnóstico considerado como gold standard<sup>5,6,38</sup>, de difícil diagnóstico y manejo y en la cual la precocidad en la instauración del tratamiento certero permite una mejoría en la supervivencia y pronóstico, se comenzó a idear una manera para la atención rápida y multidisciplinar de dicha patología. Se enfocó a la sepsis como una patología con tratamiento de intención curativa y donde el tiempo apremia, al igual que en otros problemas sanitarios como el Código Ictus, Código Infarto o el Código Politrauma, lo que conllevó a idear el denominado Código Sepsis.

En 2014 se generó el Documento de Consenso Nacional sobre el Código Sepsis, avalado por 13 sociedades científicas, que nace de la inquietud de diferentes y múltiples profesionales de la salud de distintas especialidades para mejorar el manejo de este problema de salud pública, así como las consecuencias sanitarias y económicas que esto conlleva. Dicho documento recoge propuestas, innovaciones y visión interdisciplinar sobre dicha patología, basándose sobre todo en la guía internacional más importante y difundida, la ya mencionada Campaña para sobrevivir a la sepsis o la Surviving Sepsis Campaign (SSC)<sup>1</sup>. Este proyecto se intensificó tras la firma en noviembre 2012 de la llamada “Declaración de Palma de Mallorca” donde se reflejaba la necesidad de cambios de generar una serie de acciones coordinadas.

Se define Código Sepsis como “un sistema integral (asistencial, organizativo, educativo y de gestión), multidisciplinar y transversal para el manejo integral de la sepsis, incluyendo cualquier área del centro sanitario, tipos de pacientes y en todo tipo de hospitales o centros sanitarios. Con ello, se busca mejorar el nivel asistencial de estos pacientes, optimizando los tiempos de identificación, actuación y mejorando la monitorización de respuesta y posibles ajustes en el seguimiento del proceso séptico, para alcanzar el principal objetivo del Código Sepsis: disminuir la mortalidad relacionada con este proceso. Así como optimizar el uso de recursos humanos y materiales, disminuir la estancia hospitalaria y los costes asociados al proceso.”<sup>46</sup>

A raíz de dicha declaración y consenso, debido al impacto de dicha patología y los frutos de la lucha contra la misma, fueron aumentando los hospitales españoles donde se instauraba un Código Sepsis. Según la SSC

de 2016, existe la recomendación de la implantación en hospitales y sistemas hospitalarios de un programa destinado a la mejora en la atención de esta patología, incluyendo la detección sistémica de la sepsis en estado crítico, ya que estos esfuerzos en la mejora asistencial conllevan a mejores resultados clínicos. También establece que dicha detección sistemática se asocia a una disminución en la mortalidad. Por lo tanto, al implementar una serie de recomendaciones o “paquetes” o “bundles”, se ha buscado mejorar la asistencia, manejo y tratamiento de estos pacientes. Se vio además según distintos estudios que cuanto mayor era el cumplimiento de ello, mejores eran los resultados de supervivencia, haciendo que por cada 3 meses de participación general hospitalaria en la SSC, disminuía un 0.7% la mortalidad <sup>1</sup>. Otros estudios también objetivaron mejoría en cifras de mortalidad intrahospitalaria al aplicar las medidas a completar en las primeras 3 horas <sup>47,48,49,50</sup>.

Uno de los objetivos clave en la atención al paciente séptico según la SSC es la instauración de antibioterapia intravenosa en menos de una hora desde su sospecha, aunque teniendo en cuenta que existen otras variables (dificultad de identificación precoz, impedimentos de provisión de los fármacos indicados...) que pueden complicarnos cumplir ese objetivo. Si existe retraso de instauración de antibioterapia se aconseja evaluar las causas de demora, como la falta de reconocimiento de la patología, antibioterapia empírica inicial inadecuada, factores logísticos o administrativos. Como propuestas de soluciones a las demoras se pueden establecer los “pedidos inmediatos” que minimizan los plazos de tiempo mínimo para las pruebas y tratamientos solicitados. Siempre mejorar la comunicación entre personal sanitario (médicos, enfermería y farmacia) puede resultar beneficioso <sup>1</sup>.

Se establece una serie de medidas que deben realizarse dentro de un marco temporal establecido, a tener en cuenta en el manejo de esta patología<sup>2</sup>. Estas medidas podemos encontrarlas en la Figura 3.

**To be completed within the first 2 hours:**

- Lactate serum level measurement
- Blood cultures to be obtained previous to antibiotic administration
- Administration of broad spectrum antibiotics
- Administration of 30ml/kg of fluid intravenous crystalloids if arterial hypotension or lactate greater or equal to 4 mmol/L

**To be completed within the first 6 hours:**

- Vasopressor administration (in case of refractory hypotension to fluid infusion) in order to obtain Mean Arterial Pressure equal or higher than 65mmHg
- If hypotension persists, refractory to fluid infusion or lactate equal or higher than 4 mmol/L, reevaluate volume state and tissue perfusion.
- Reevaluate lactate levels if these were initially high.

**Repeat reevaluation of volume state and tissue perfusion with:**

Repeated tests after fluid infusion initiation (including vital signs, capillary filling, pulse, cutaneous examination)

- Or two of the next:
  - Central venous pressure measurement
  - Central oxygen saturation measurement
  - Bedside echocardiography
  - Dynamic test by passive legs elevation for fluid infusion result evaluation

Figura 3. Medidas diagnóstico-terapéuticas según la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis de 2016<sup>1</sup>.

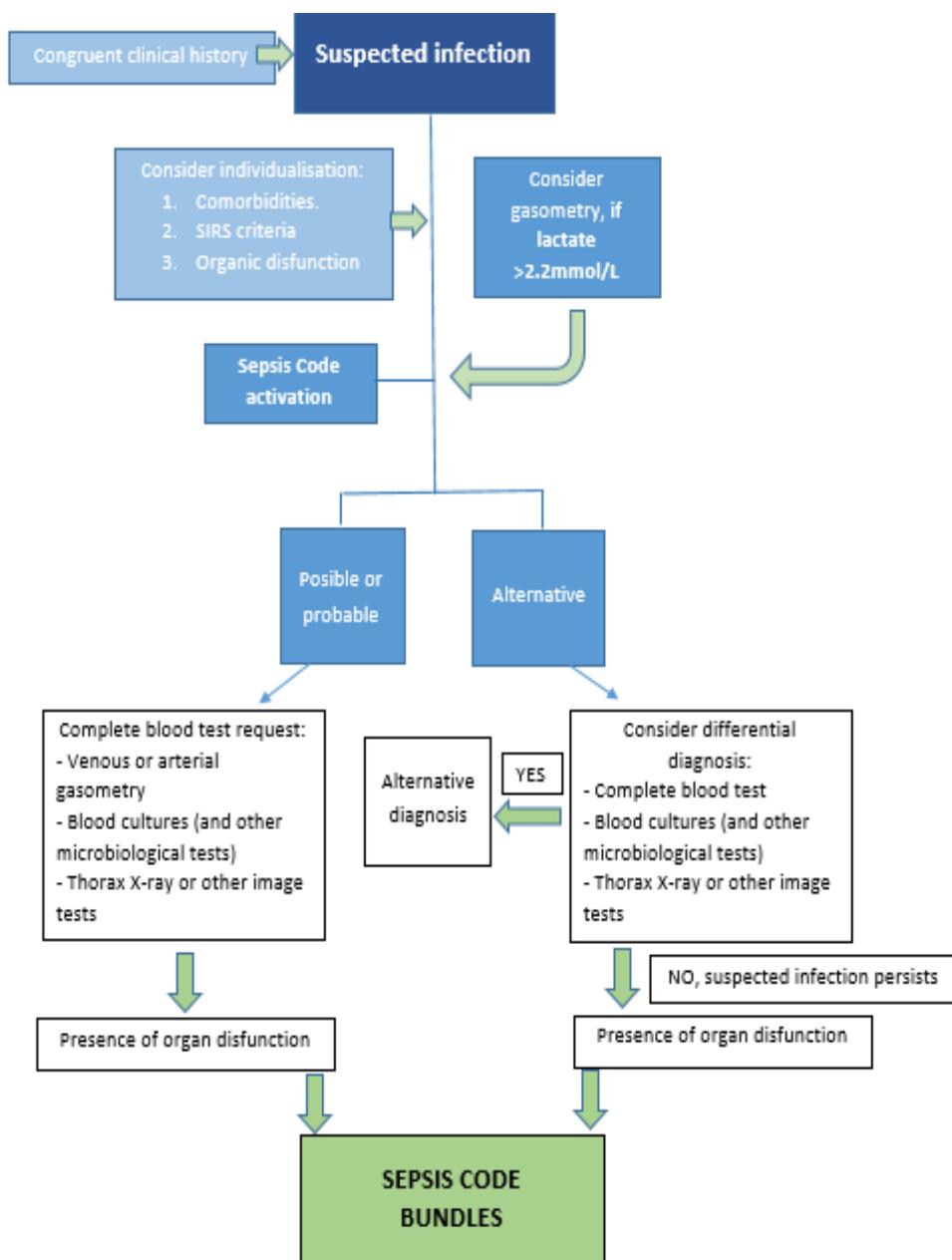


Figura 4. Protocolo Código Sepsis planteado por Documento de Consenso Nacional del Código Sepsis <sup>51</sup>

La implantación de dicho Código en otros hospitales ha mejorado la aplicación de las medidas recomendadas a su vez produciendo una mejora de la supervivencia a corto plazo, como se puede ver en el estudio de José María Ferreras Amez sobre “Evaluación de los resultados antes y después de la implantación del Código Sepsis en Aragón”, 2017<sup>52</sup>. Aquí se cumplió el protocolo de administración de antibiótico previsto en menos de 1 hora desde el Triage, realización de hemocultivos antes del antibiótico, fluidoterapia intensa a 30ml/kg inicialmente y el cumplimiento del estudio de variables hemodinámicas y de parámetros que determinaban la función orgánica (diuresis, presión arterial media, bilirrubina, creatinina, lactato, escala Glasgow, recuento plaquetario y cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)<sup>52</sup>.

Otros estudios comparativos donde se evaluó el impacto de la instauración de un protocolo para detección y manejo terapéutico de la sepsis establecen que dicha implantación mejoró el reconocimiento de la patología y la administración de antibioterapia dentro del marco temporal establecido. Esto refleja que la implantación de un Código Sepsis ayuda al centro sanitario a cumplir las recomendaciones de la SSC. Con la aplicación de estas medidas se objetiva que previo a ellas no suele existir un protocolo de manejo de esta patología y que la administración antimicrobiana en menos de 1 hora es complicada. Además, existe la tendencia a creer que las demoras de administración del antibiótico son en muchas ocasiones debido a un deficiente reconocimiento y diagnóstico precoz de la sepsis<sup>53,54,55</sup>.

Se puede observar heterogeneidad acerca del momento 0 en el que se inicia esa hora inicial para administrar el tratamiento, ya que en algunos estudios se establece como tiempo 0 el momento de triaje en el servicio de Urgencias (actitud más recomendada), mientras que en otros estudios se establece como el momento en el que se reconoce la sepsis y se inicia el “paquete” o “bundle”.

Por otra parte, existen estudios que establecen una ausencia de mejora significativa en la mortalidad al establecer la antibioterapia antes de un lapso de 3 horas desde el Triage en el servicio de Urgencias o antes de 1 hora en caso de shock séptico, afirmando así que el tiempo en el que la administración del antibiótica no debe demorarse continúa siendo desconocida<sup>56</sup>.

A su vez, en abril de 2018, la SSC estableció un paquete o bundle que recomienda cumplir en menos de 1 hora, incluyendo: obtención de niveles de lactato (valorando seguimiento evolutivo y repetir medición si niveles mayores a 2 mmol/L), obtener hemocultivos, administrar antibioterapia, instaurar cristaloides ante hipotensión o lactato mayor o igual a 4mmol/L y asociar fármacos vasopresores si existe hipotensión resistente a fluidoterapia intensiva.

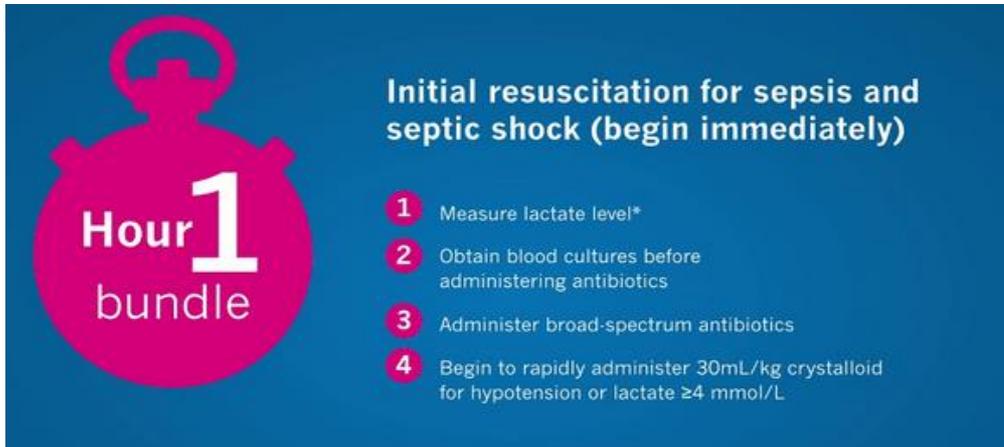


Figura 5. “1st Hour Bundle” procedente de la Campaña de Sobrevivir a la Sepsis 2018<sup>57</sup>.

Ante esto se suscitaron dudas y controversias según establece Daniel J. Pallin<sup>58</sup>, debido a la escasa evidencia de estas medidas y la alta demanda asistencial que esto provoca e impide una correcta atención a otros pacientes críticos. Además, alega que existe evidencia sólida acerca de que el cuidado protocolizado de la sepsis aumenta el uso de recursos sin provocar un beneficio al paciente<sup>58</sup>. De esta manera podemos observar que en lo que se refiere al manejo de la sepsis y la “1st” y “3rd hour bundle”, las opiniones no son unánimes, como también se puede encontrar descrito por Freund et al<sup>59</sup>, Kalantari et al<sup>60</sup>, Pruinelli et al<sup>61</sup> y Zitek et al<sup>62</sup> los cuales también discrepan. Por otra parte, existen estudios en los cuales se corrobora la mejoría en términos de mortalidad que supone la aplicación de dichas medidas<sup>47,48,49,50</sup>.

## **1.9 HERRAMIENTAS PRONOSTICAS, DIAGNÓSTICAS Y EVOLUTIVAS**

Nos encontramos ante una patología de difícil detección, en un contexto en el que además el tiempo apremia y el retraso terapéutico tiene mella en el paciente. La escasa especificidad de la semiología que ofrece la patología, la ausencia de pruebas gold standard y la presencia de otras variables (presión asistencial, saturación de los servicios de urgencias, demora en resultados de pruebas complementarias...) dificultan esta tarea. Los facultativos médicos no intensivistas, concretamente los urgenciólogos, juegan un papel fundamental en la detección inicial de esta patología y su manejo, por lo que deben estar correctamente informados sobre la mejor forma de su detección, siempre intentando mejorar y facilitar la aplicabilidad de esta tarea<sup>5</sup>.

No cabe duda de que un adecuado cribaje de pacientes buscando signos y síntomas que sugieran dicha patología facilitaría la identificación e intervención sobre este síndrome. El deseo de todo facultativo es lograr un diagnóstico certero para asociar una correcta hidratación intravenosa, antibioterapia sistémica y restauración de adecuada perfusión tisular, consiguiendo vencer y neutralizar así la disfunción orgánica subyacente<sup>25</sup>.

En consecuencia, durante la evaluación de la detección y manejo de la sepsis, se fueron ideando criterios y escalas diagnósticas, así como predictores de mal pronóstico para facilitar la detección rápida y manejo de dicho síndrome. De entre éstas destacan los criterios SIRS, la escala SOFA, la escala qSOFA y la escala NEWS. Las nuevas definiciones (Sepsis-3) han mejorado la especificidad en el diagnóstico de esta patología, aunque en detrimento de reducir la sensibilidad de la detección de pacientes sépticos<sup>5</sup>. Aparte se debe tener en cuenta que estas nuevas escalas o criterios no son capaces de determinar la causa de la infección<sup>5</sup>. Destaca la falta de consenso acerca de la idoneidad o superioridad de cada escala o herramienta y el desconocimiento de la mejor para ser aplicada en Triage<sup>52</sup>. Ante las diversas escalas y complejidad diagnóstico-terapéutica de la patología en cuestión, se necesita urgentemente una optimización en el método de screening diagnóstico<sup>23</sup>.

### 1.9.1 Criterios SIRS

Two or more criteria:
1. Temperatura above 38°C or below 36°C
2. Heart beat above 90 bpm
3. Respiratory rate above 20 rpm or PaCO <sub>2</sub> below 32 mmHg
4. Leukocytosis over 12000/mm <sup>3</sup> or leukopenia under 4000/mm <sup>3</sup> or more than 10% of immature forms

Figura 6. Criterios SIRS<sup>5</sup>.

Los criterios SIRS, ya definidos anteriormente, destacan por ser los más antiguos, más comúnmente conocidos y aún empleados por muchos facultativos. Una respuesta inflamatoria sistémica no exige un tratamiento antibiótico puesto que SIRS no es específico de infección<sup>1,23</sup>. Aunque la situación clínica de un paciente cumpla los criterios SIRS, si no nos encontramos en un contexto de sospecha de cuadro infeccioso, no deberíamos administrar tratamiento antimicrobiano, al tratarse de un recurso limitado y su uso indiscriminado produciría resistencias microbiológicas.

Se han realizado múltiples estudios donde se evidencia la gran sensibilidad aunque baja especificidad de estos criterios<sup>33,34</sup>. Concretamente se reflejó según el metaanálisis de Souvik Maitra 2018 (en cuanto al valor predictivo de mortalidad intrahospitalaria del SIRS mayor o igual a dos criterios) una sensibilidad (IC 95%) de 0.82 (0.73-0.89) y una especificidad (IC 95%) de 0.36 (0.24-0.50), además enfatizando la mayor sensibilidad del SIRS con respecto al qSOFA, aunque ocurriendo lo inverso en términos de especificidad, predominando en esta última el qSOFA. Concretamente, en la escala qSOFA se encontraba una sensibilidad de 0,48 (0,41-0,55) y especificidad de 0,83 (0,78-0,87)<sup>22</sup>.

Entre sus desventajas, destaca su limitada capacidad de predicción de mortalidad<sup>43</sup>, así como el hecho de que incluye el criterio de recuento leucocitario, es decir, un resultado de pruebas de laboratorio que requiere más tiempo, factores logísticos y económicos. Dicho resultado suele tardar habitualmente más de una hora, retrasando así las decisiones sucesivas a llevar a cabo. Además, según el tercer consenso internacional o Sepsis-3 (2016) se establece que dichos criterios se encuentran presentes en muchos pacientes hospitalizados que nunca desarrollan una infección, es decir, que otorga poca capacidad de discriminación. 1 de cada 8 pacientes sépticos en las UCIs de Nueva

Zelanda y Australia estudiadas no cumplieron un mínimo de dos criterios de SIRS, pese a su gran sensibilidad objetivada<sup>2,6,43</sup>. Otros estudios dictan que 1 de cada 5 pacientes sépticos no cumplían los criterios SIRS, siendo su mortalidad aun así considerable<sup>20</sup>.

Dicha opinión sobre su gran sensibilidad no es unánime. Cecconi et al establece que la sensibilidad y especificidad de los criterios SIRS no son suficientes para detectar pacientes en riesgo de disfunción orgánica<sup>25</sup>. Lo cual no coincide con las opiniones de Rodrigo Serafim y otros investigadores al afirmar la gran sensibilidad aunque escasa especificidad de estos criterios<sup>63</sup>. Otros dictan que su capacidad de discriminación en disfunción orgánica es similar en comparación al qSOFA<sup>26</sup>. Como podemos ver, existe una falta de consenso, aunque generalmente se evidencia una alta sensibilidad y baja especificidad.

Por otra parte, su alta sensibilidad, puede dar lugar al sobreatamiento de pacientes no infectados<sup>23</sup>. Generalmente se prefiere qSOFA y SOFA mas que SIRS en cuanto a la predicción de mortalidad hospitalaria y fallo orgánico en pacientes sépticos según la bibliografía revisada<sup>5,39</sup>, aunque dichas escalas no deben sustituir el SIRS debido a la gran sensibilidad de este último<sup>38</sup>. Su utilidad a nivel intraUCI es limitada y es preferible el uso del SOFA score<sup>35</sup>.

Pese a sus defectos, dichos criterios constituyen una herramienta ampliamente conocida, fácilmente aplicable y de sensibilidad considerable según muchos estudios, por lo que se desaconseja su abandono y se considera su evaluación y mejora (especialmente mediante el uso de estudios prospectivos), sugiriéndose asociarse al qSOFA<sup>5</sup>.

Aparte, según Selin Tugul, ninguna de las herramientas (qSOFA, SIRS y la definición de Sepsis-3) presentaba sensibilidad suficiente a la hora de detectar pacientes sépticos en un entorno prehospitalario<sup>64</sup>.

## 1.9.2 Escala SOFA

SOFA SCALE					
SYSTEM	0	1	2	3	4
<b>RESPIRATORY:</b>					
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mmHg)	≥400	<400	<300	<200 with breathing support	<100 with breathing support
<b>COAGULATION:</b>					
Platelets (10 <sup>3</sup> /μl)	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>HEPATIC:</b>					
Bilirubine (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
<b>CARDIOVASCULAR:</b>					
MAP or its manage	MAP≥70mmHg	MAP<70mmHg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose)*	Dopamine 5,1-15 or epinefrine ≤0,1 or norepinefrine ≤0,1*	Dopamine >15 or epinefrine >0,1 or norepinefrine >0,1*
<b>NEUROLOGICAL:</b>					
Glasgow Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>RENAL:</b>					
Creatinine (mg/dL)	1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5,0
Urine waste (mL/day)				<500	<200

PaO<sub>2</sub>: Partial arterial oxygen pressure. FIO<sub>2</sub>: inspired oxygen fraction. MAP: Medium Arterial Pressure.  
 \*Catecholamine dose are given in μg/kg/min at least 1 hour long  
 Adapted from Singer et al (23).

Figura 7. Escala SOFA<sup>6,7</sup>.

Según la última definición de sepsis se establece que la sospecha de esta patología debe basarse en una infección documentada o intuida, asociado a un incremento de dos o más puntos en la escala SOFA. Es la única escala que a día de hoy se incluye en la definición de la patología. La problemática con esta escala es que es compleja de memorizar, poco práctica de utilizar en el día a día (especialmente en un servicio de Urgencias), no extendida o utilizada habitualmente por facultativos<sup>23</sup>, requiere de varios resultados analíticos y la demora temporal que esto conlleva. Por lo que se ha considerado como una escala de índole intraUCI y se refleja el uso de vasopresores que en muchas ocasiones no se manejan en los servicios de Urgencias<sup>2,5,23</sup>.

Un registro de SOFA más elevado se asocia a un aumento de probabilidad de mortalidad<sup>6,26</sup> y el incremento de SOFA en 2 puntos tiene mayor precisión pronóstica para la mortalidad intrahospitalaria y posibilidad de ingreso en UCI que SIRS y qSOFA (o como mínimo que SIRS según otros estudios)<sup>2,5,20,35,43</sup>. Además, es aconseja su uso e interpretación a nivel intraUCI<sup>35</sup>.

La escala SOFA es capaz de predecir el pronóstico desfavorable de esta clase de pacientes según Evangelous J. Giamarellos-Bourboulis<sup>18</sup>, siendo además mejor que qSOFA o SIRS en pacientes ingresados en UCI<sup>43</sup>. En otros estudios, se ha evidenciado que la escala SOFA es más sensible incluso que la aplicación de criterios SIRS<sup>20</sup>. Aparte, aparentemente, esta escala no se modifica según la positividad o no de VIH<sup>65</sup>.

En definitiva, se considera una herramienta importante en relación al manejo diagnóstico-terapéutico y evolutivo de la sepsis, aunque debido a sus características, criterios incluidos y complejidad se discute acerca de su aplicabilidad práctica en los servicios de Urgencias.

### 1.9.3 Escala qSOFA

Two or more criteria:
1. Respiratory rate >22bpm
2. Glasgow Coma <13
3. Systolic Arterial Pressure <100 mmHg

Figura 8. Escala qSOFA<sup>6</sup>.

Escala propuesta por las nuevas definiciones de Sepsis-3 como método de cribaje y modo eficiente para identificar pacientes de alto riesgo y de mal pronóstico a nivel extra-UCI<sup>23,66</sup>.

Nos ofrece una forma simple y rápida de identificar pacientes adultos con sospecha de infección que tienen peor pronóstico. Concretamente se utilizó la Tensión Arterial Sistólica ya que se encuentra más reconocida y reflejada en las bases de datos de manera mundial. Fue una escala ideada debido a la complejidad y limitaciones prácticas que suscitaba la escala SOFA<sup>26</sup>.

Su ventaja es que no requiere resultados de pruebas de laboratorio u otras pruebas complementarias al basarse solo en parámetros clínicos y se puede realizar de forma rápida y repetitiva. Se aconseja incluso la realización de dicha escala en aquellos pacientes en los que inicialmente no se hayan considerado como infectados<sup>6,23</sup>. Debido a que se compone de criterios clínicos, es recomendable como herramienta para países en vías de desarrollo, sin acceso a otras pruebas complementarias<sup>65</sup>.

El consenso Sepsis-3 establece que el qSOFA puede resultar una herramienta útil, especialmente en los servicios de Urgencias, e incluso de forma extrahospitalaria y su positividad debería de suscitar un aumento de la investigación de la disfunción orgánica probablemente subyacente<sup>26</sup>.

Destaca su gran especificidad, aunque escasa sensibilidad, por lo que no es una adecuada herramienta de cribaje (dando lugar a muchos falsos negativos)<sup>18,22,23,26</sup>. Debido a su baja sensibilidad, si dicha escala no se cumple no debería descartar la probabilidad de dicho riesgo<sup>25</sup>. A su vez presenta mayor capacidad predictiva de mortalidad hospitalaria y estancia en UCI que los criterios SIRS<sup>39,43,65,67</sup>. Según Napolitano et al, el valor predictivo de mortalidad intrahospitalaria extraUCI del qSOFA es mayor que el de SIRS o SOFA. Pero tiene peor validez predictiva a nivel de mortalidad intraUCI (al igual que SIRS) que la escala SOFA<sup>2</sup>. Razón por la cual SOFA es utilizado preferiblemente a nivel intraUCI y el qSOFA a nivel de Urgencias o Triage<sup>35</sup>. El uso de qSOFA o SIRS dependerá de si buscas una herramienta con mayor o menor sensibilidad o especificidad. Y además establece que el qSOFA no debería sustituir o reemplazar al Early Warning Score<sup>2</sup>. Como mencionado anteriormente, en el metaanálisis de Souvik Maitra 2018 establece que el qSOFA presenta una sensibilidad y especificidad respectivamente de (IC 95%) 0.48 (0.41-0.55) y de 0.83 (0.78-0.87), en cuanto al valor predictivo de mortalidad intrahospitalaria de pacientes ingresados fuera de la UCI, reflejando así una mayor especificidad aunque menor sensibilidad que SIRS. Debido a su escasa sensibilidad, se considera recomendable desarrollar un nuevo sistema de puntuación con mejor sensibilidad aunque conservando dicha especificidad<sup>22,37</sup>.

En el artículo publicado en 2018 por Rodrigo Serafim, se concluyó que el SIRS era superior al qSOFA en lo que confiere al diagnóstico de sepsis, aunque el qSOFA era una herramienta mejor para la predicción de mortalidad hospitalaria y predicción de fallo orgánico<sup>22,23,39,63</sup>. Pero aboga a que antes de ser implantado mundialmente, esta escala debe ser validada en diferentes escenarios. Refiere, a diferencia de Cecconi et al<sup>25</sup>, que la gran sensibilidad de SIRS complementa a la falta de ésta en el qSOFA, teniendo lugar la misma situación aunque a la inversa con el tema de la especificidad. Por lo tanto, al igual que Sartelli et al, se establece

que la asociación de ambos criterios de forma conjunta, SIRS y qSOFA podrían aprovisionarnos con una herramienta o modelo más adecuado para la valoración inicial y actitud terapéutica en pacientes con sospecha de sepsis<sup>26,63</sup> (aunque esto no solucionaría el retraso suscitado por el estudio del recuento leucocitario requerido por SIRS).

Pero existen discrepancias sobre que herramienta es mejor para ser utilizada en la práctica diaria y de si qSOFA realmente puede discriminar entre infecciones complicadas y no complicadas. Otros refieren que la capacidad de discriminación en disfunción orgánica es similar entre SIRS y qSOFA<sup>26,39</sup>. Tugul et al establecen que ninguna de las herramientas (qSOFA, SIRS y las definiciones de Sepsis-3) presentaban sensibilidad suficiente a la hora de detectar pacientes sépticos en un entorno prehospitalario<sup>64</sup>. Ni SOFA ni qSOFA deben utilizarse por sí solos ni deberíamos desestimar la posibilidad de esta patología o del tratamiento inicialmente ideado si no cumplen dichas escalas<sup>6</sup>. Dicha escala no debe sustituir el SIRS debido a la gran sensibilidad de este último<sup>38</sup>.

Existe una discrepancia y una falta de unanimidad a la hora de declarar la sensibilidad y especificidad de cada escala o conjunto de criterios, por lo tanto, desconociéndose que escala es preferible usar. Existe una tendencia a establecer que SOFA y qSOFA son más certeros que SIRS a la hora de discriminar el riesgo de mortalidad hospitalaria. Cabe destacar que este estudio se ceñía a pacientes sépticos con neoplasia asociada<sup>20</sup>. Unos refieren que la certeza pronóstica del SIRS era mayor que la del qSOFA, mientras que en otros estudios se establece que su capacidad pronóstica no es inferior al de SOFA y es comparable (contradiendo así otros estudios)<sup>45,65</sup>. Como podemos ver, la validez pronóstica y capacidad predictiva de mortalidad intrahospitalaria del qSOFA sigue siendo un área de debate<sup>26</sup>, ya que existen autores que informan sobre la utilidad de dicha escala predictiva<sup>68,69,70,71,72,73,74</sup>, mientras que otros la ponen en duda<sup>75,76,77,78,79,80,81,82,83</sup>.

Existen autores que aconsejan la utilización de otras variables o marcadores bioquímicos o gasométricos que pueden ayudar a mejorar la utilidad y capacidad predictiva del qSOFA, como puede ser la adición del lactato<sup>84,85,86</sup>, la procalcitonina<sup>87,88</sup>, el dímero D<sup>87</sup> o incluso la variación de qSOFA<sup>65</sup> incluyendo el parámetro edad<sup>89</sup>. Se ha llegado a proponer la adición del pH (menor a 7.30) como criterio asociado al qSOFA para

ayudar a la detección de pacientes y mejorar así la sensibilidad de dicha escala<sup>18</sup>. Otra cuestión a tener en cuenta es que no se valora la hipotermia, que podría asociar a esta escala un aumento de riesgo de mortalidad si se incluyese en sus criterios<sup>5</sup>. A su vez, hay estudios basados en la sepsis relacionada con la neumonía adquirida en la comunidad en los que el qSOFA tiene una utilidad mayor que el SIRS<sup>90</sup>. También, se detectó que la presencia de un hemocultivo positivo se asociaba a qSOFA positivo, destacando entre estos los gram positivos. Cuanto mayor era el qSOFA en pacientes infectados por gram positivos, mayor era la mortalidad<sup>45</sup>. Aparte destaca que la positividad de qSOFA en pacientes VIH era menor (OR menor), siendo esto indiferente en el caso de SOFA<sup>65</sup>.

En definitiva, nos encontramos ante una nueva escala, cuya facilidad de aplicación y memorización, rapidez y capacidad repetitiva es innegable. Además, presenta nuevas asociaciones con características de infecciones y del paciente no evidenciadas en otras escalas. Generalmente son muchos los investigadores<sup>2,39,43,63,67</sup> que refieren que su capacidad de predicción de mortalidad hospitalaria y probabilidad de ingreso en UCI es mayor que SIRS y que destaca su especificidad, aunque presentando baja sensibilidad. Pero existe falta de consenso sobre estas afirmaciones según otros investigadores y una opinión repetitiva a lo largo de la bibliografía que establece que no existe un método o herramienta única y unificada que garantice una correcta sensibilidad y especificidad acerca de la predicción de mortalidad hospitalaria y gravedad asociada a esta patología, además de la ausencia de un método de screening fidedigno y gold standard diagnóstico.

### 1.9.4 Escala NEWS 2

#### NEWS2 SCALE

PHYSIOLOGICAL PARAMETERS	3	2	1	0	1	2	3
<b>RESPIRATORY RATE (per minute)</b>	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
<b>SpO2 scale 1 (%)</b>	≤91	92-93	94-95	≥96			
<b>SpO2 scale 2 (%)</b>	≤83	84-85	86-87	88-92	93-94 on oxygen	95-96 on oxygen	≥97 on oxygen
<b>Air or oxygen?</b>		Oxygen		Air			
<b>Systolic Blood Pressure (mmHg)</b>	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
<b>Pulse (per minute)</b>	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
<b>Consciousness</b>				A			CVPU
<b>Temperature (°C)</b>	≤35,0		35,1-36,0	36,1-38,0	38,1-39,0	≥39,1	

SpO2: oxygen saturation.

A: alert, C: confused, V: voice, P: pain, U: unresponsive.

NEWS2 score	Clinical risk	Response
0-4	Low	Ward-based response
3	Low-medium	Urgent ward-based response
5-6	Medium	Key threshold for urgent response
≥7	High	Urgent or emergency response

Figura 9. Escala NEWS2. Adaptado de Royal College of Physicians (NHS) <sup>18</sup>

Las escalas denominadas Early Warning Scores (EWS), siendo la más reciente la National Early Warning Score (NEWS), con su modificación a NEWS2 en 2017, se usan comúnmente para la detección de deterioro de pacientes, aunque su papel como predictor pronóstico en pacientes sépticos esta siendo examinado<sup>8</sup>.

Según dicha escala, un NEWS de 3 o más puntos, puede hacer pensar al facultativo de un posible mal pronóstico del paciente, siendo esto más probable si la puntuación es  $\geq 5$  según NEWS 2, facilitando así la detección y tratamiento temprano del mismo. Se evidenció una sensibilidad y especificidad considerable, así como un empeoramiento pronóstico en aquellos pacientes con un incremento de puntuación en dicha escala<sup>8</sup>. Además, dicha escala carece de criterios relacionados con pruebas de laboratorio o complementarias, haciéndola más fácil, reproducible, ágil y asequible para países en vías de desarrollo o tropicales, así como a nivel de atención primaria<sup>8,92</sup>.

Existen estudios que establecen que ha sido la escala que mejor discriminaba la mortalidad intrahospitalaria. Lamentablemente, no es una escala tan sencilla de memorizar como el qSOFA<sup>23</sup>. Existe bibliografía que refleja que la escala NEWS supera al qSOFA en la identificación de pacientes en riesgo<sup>93</sup>. Otros, por otra parte, justifican que NEWS tenía un valor equivalente o superior al de SIRS o qSOFA en lo que se refiere a la predicción de mortalidad intrahospitalaria y la posibilidad de ingreso en UCI relacionado a sepsis<sup>91</sup>. En algunos estudios se consensua que ninguna de ellas tiene elevada sensibilidad y especificidad para la predicción de mal pronóstico por si solas<sup>15</sup>, mientras que en otros NEWS es equivalente en especificidad a qSOFA, pero más preciso que SIRS<sup>91</sup>.

Con el paso del tiempo, han incrementado los estudios, especialmente los procedentes de Reino Unido, donde se establece la gran utilidad de la escala NEWS como herramienta pronóstica de mortalidad temprana (a 10 días, 30 días...), incluso llegando a mostrar una posible superioridad por encima de otras herramientas como qSOFA<sup>9,10,11,12,13,14</sup>. Pero sigue existiendo discrepancias, sin lograr un consenso sobre que herramienta es la más idónea para su aplicabilidad en un servicio de Urgencias para la detección precoz del paciente séptico<sup>9,15,16,17</sup>. Por otra parte, se discute sobre su aplicabilidad en pacientes de edad avanzada<sup>94</sup>. Incluso se ha llegado a considerar la escala NEWS2 como una herramienta útil en la valoración predictiva del paciente severo infectado por COVID-19<sup>95</sup>.

También podemos evidenciar artículos recientes que incluyen el lactato como ítem complementario a dicha escala, pudiendo otorgar una mejoría en su capacidad predictiva y aplicabilidad práctica<sup>16,96</sup>. A su vez, destaca la mención en la bibliografía de biomarcadores como coadyuvantes a esta tarea, aparte de la consideración del lactato, como puede ser el uso de la proadrenomodulina o MR-proADM, que puede ayudar a localizar a pacientes de mal pronóstico y de considerable probabilidad de sepsis<sup>97,98</sup>.

Existen también otras escalas, aunque de menor popularidad y menor respaldo bibliográfico, como pueden ser la "Red Flag Sepsis"<sup>99,100</sup>, la REDS score<sup>101</sup>, o la escala ASP<sup>102</sup>, aunque una vez más no están corroboradas como herramienta única para la estratificación de riesgo o predictor de mortalidad. Por otra parte, también se estudiaron otras escalas ya conocidas aunque originariamente con otros propósitos, aunque no

destacaban por su capacidad predictiva o utilidad en caso de los pacientes sépticos, como APACHE o SAPSII<sup>75</sup>.

En definitiva, se debe consensuar que existen varias herramientas pronóstico, aunque sin unanimidad sobre cuál es la más idónea y por otra parte destacando la ausencia de un test gold standard con quien compararlas<sup>9,17</sup>. Como podemos ver, estas herramientas se basan en buscar una aproximación pronóstica, centrándose generalmente en la mortalidad de este tipo de pacientes, para servir como preaviso de una mala evolución aguda del paciente en cuestión.

## **1.10 TRATAMIENTO Y MANEJO DE LA SEPSIS**

La sepsis y shock séptico se consideran emergencias médicas, por lo que se recomienda iniciar inmediatamente un tratamiento y reanimación. La antibioterapia precoz de amplio espectro, reanimación con fluidoterapia intensiva y la localización y control del origen infeccioso son los pilares básicos para el tratamiento de la sepsis y que mejoran la supervivencia de forma significativa cuanto antes se apliquen<sup>3</sup>. El conocimiento del foco y del perfil de resistencias de la flora local facilita la elección del antimicrobiano efectivo<sup>3</sup>.

En lo que confiere a la reanimación se aconseja la administración de al menos 30ml/kg de cristaloides intravenosos dentro de las primeras tres horas, administrando posteriormente más líquidos según la respuesta hemodinámica. El soporte hemodinámico se busca para mejorar el transporte de oxígeno y evitar hipoxia. Cabe destacar que la ausencia de hipotensión o hipoperfusión no descarta una sepsis<sup>3</sup>. Se recomienda una presión arterial media (PAM) objetivo de 65mmHg en pacientes en shock que requieran fármacos vasopresores y se sugiere la búsqueda de la normalización del lactato en pacientes con elevados niveles iniciales. La fluidoterapia recomendada para la rehidratación inicial es el cristaloides, pudiendo asociar albumina en aquellos pacientes que requieran grandes cantidades de cristaloides, siendo además estos cristaloides preferibles a las gelatinas<sup>1</sup>.

En cuanto a la antibioterapia, se recomienda tratamiento intravenoso lo antes posible y en el plazo máximo de una hora desde su reconocimiento (recomendación sólida), ya que cada hora de retraso en la administración de los antibióticos adecuados se asocia a un aumento medible en la mortalidad. Las cefalosporinas de tercera (ceftriaxona, cefotaxima y ceftazidima) y cuarta generación (cefepima), los carbapenémicos (imipenem y meropenem) y las penicilinas con penicilinasas (piperacilina-tazobactam) son los antibióticos más empleados. Se pueden emplear varios a la vez para ampliar el espectro o conseguir un sinergismo. La ampliación de antibioterapia se valora sobre todo en aquellos pacientes que han recibido tratamiento antimicrobiano reciente, hospitalización reciente, prevalencia local de multiresistencia, tratamiento con inmunosupresores, manipulaciones urológicas...<sup>3</sup> Su demora produce un aumento de la duración de la estancia, aumento de la probabilidad de

lesión renal y/o pulmonar aguda y de lesión orgánica. Se debe administrar uno o varios antibióticos de amplio espectro a fin de cubrir todos los patógenos probables y a su vez reducir y desescalar la antibioterapia empírica una vez se identifique el patógeno y las sensibilidades. De lo contrario, aumenta la probabilidad de aparición de shock séptico y fallo multiorgánico final. Se debe considerar que con la fluidoterapia intensiva se produce un aumento del volumen de distribución, pudiendo producirse niveles subterapéuticos farmacológicos con los antibióticos empleados. Concretamente, en los aminoglucosidos la falta de alcance de niveles adecuados se asocia a mayor fracaso clínico. La tasa de éxito clínico en las infecciones graves se asocia a niveles máximos en sangre de las fluorquinolonas y aminoglucosidos<sup>1,103</sup>.

Obviamente para la administración de fluido y antibioterapia se requiere un adecuado acceso vascular inicial de grueso calibre, incluso valorando la necesidad de un segundo acceso a ser posible en caso de signos de shock. El acceso intraoseo también se puede utilizar inicialmente<sup>1</sup>.

Es recomendable realizar un acceso venoso central cuando se confirme la gravedad del cuadro. En lo que confiere a la medicación vasoactiva (administrar si tras la administración de 2 a 3 litros de cristaloides o de 1 a 1,5 litros de coloides la presión venosa central (PVC) es mayor 8 mmHg y persiste la TAM menor 65 mmHg), el vasopresor más recomendado en caso de shock séptico es la noradrenalina (recomendable 0,04 µg/kg/min (8 mg de noradrenalina en 250 ml a 5 ml/h) con incrementos de 5 ml/h cada 5 a 10 minutos en función de la respuesta hemodinámica), reservando la dopamina solo para pacientes seleccionados (en pacientes bradicárdicos, de bajo riesgo de taquiarritmias...), sin recomendar las dosis bajas de ésta última para la protección renal. Mediante la ayuda del vasopresor se buscará una tensión arterial media mayor a 65mmHg, que si se consigue se podrá valorar seguir aumentando la noradrenalina si el lactato sigue elevándose<sup>3</sup>. Se puede utilizar dobutamina en el caso de pacientes con hipoperfusión persistente pese a la fluidoterapia intensiva y a otros vasopresores instaurados. En caso de necesitar dichos vasopresores se sugiere instaurar un catéter arterial tan pronto como sea posible. Además, no se encuentra respaldado el uso de hidrocortisona intravenosa empírica, eritropoyetina, plasma fresco congelado, inmunoglobulinas intravenosas, antitrombina, bicarbonato en pH mayores a 7.15 y transfusión de hemoderivados si la hemoglobina es

>7g/dL. Sí se sugiere la transfusión profiláctica de plaquetas cuando los recuentos sean menores a 10 000/mm<sup>3</sup> en ausencia de hemorragia manifiesta y cuando los recuentos sean menores a 20 000/mm<sup>3</sup> si el paciente tiene un riesgo importante de hemorragia<sup>1,103</sup>.

Se aconseja en caso de ser necesario y factible, el uso de ventilación mecánica con un volumen corriente de 6ml/kg del peso corporal previsto, siendo los límites superiores de presiones meseta de 30cmH<sub>2</sub>O, además de PEEP elevada en caso de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) moderado o grave inducido por la sepsis, asociando una estrategia de fluidoterapia más conservadora en estos casos. A su vez se aconseja la administración de insulina cuando dos niveles de glucemia consecutivos son mayores a 180mg/dL, asociando además una monitorización de valores glucémicos cada 1 o 2 horas hasta la normalización de dichos valores y de infusión de insulina. Se puede realizar el uso de un tratamiento renal sustitutivo continuo para facilitar el equilibrio hidroelectrolítico en pacientes sépticos inestables y en el caso de lesión renal aguda, con el habitual consiguiente aumento de creatinina y oliguria. Se recomienda el uso de profilaxis farmacológica para úlceras gastroduodenales (si factores de riesgo de hemorragia gastroduodenal) y trombosis venosas (si existe ausencia de contraindicación)<sup>1,103</sup>.

En cuanto al control del foco, se realizarán tareas destinadas para ello ayudando así a la erradicación microbiológica, como pueden ser el drenaje de abscesos, el desbridamiento quirúrgico, retirada de dispositivos infectados como catéteres...<sup>3</sup>

### **1.11 PRONÓSTICO**

El pronóstico en todo paciente séptico es sombrío. La sepsis ya de por sí presenta un índice de mortalidad del 10%. Pero un retraso en su detección favorece su empeoramiento y fallo orgánico, con la evolución hacia un shock séptico que se asocia a una mortalidad de 40% o más<sup>2</sup>. La sepsis presenta una condición asociada a una mortalidad inaceptable que en caso de ser vencida, también supone una importante morbilidad a largo plazo<sup>25</sup>. Según Derek C. Angus et al, en un estudio multicéntrico observacional en EEUU se encontró una mortalidad hospitalaria de 28.6%, es decir, 215 000 muertes nacionalmente<sup>28</sup>. Existe una discrepancia entre Vincent et al y la European Journal of Internal Medicine, acerca de qué tipo de germen (gram positivo o negativo) se asocia a mayor mortalidad. Se ha comenzado a objetivar que la presencia de un hemocultivo positivo para un gram positivo en un paciente séptico se asocia a una mayor mortalidad<sup>33,45</sup>.

Mediante la aplicación de ajustes, protocolos o Código Sepsis se consigue agilizar y mejorar la detección de dicha patología y la actitud terapéutica, pudiendo ejercer un impacto sobre la morbimortalidad de esta<sup>1,39,52,55</sup>. Aunque idealmente, sería preferible detectar estos pacientes en riesgo antes de la aparición de un fallo orgánico<sup>26</sup>.

En los hospitales donde se aplicó la Surviving Sepsis Campaign se logró un descenso de 0.7% de mortalidad por cada transcurso de tres meses<sup>1</sup>. Aunque también existen discrepancias sobre si las nuevas definiciones o la nueva "1-hour bundle", realmente favorece dichos pacientes o sólo aumenta los gastos sanitarios y las medidas ejercidas sobre el paciente séptico sin otorgar beneficios y restando tiempo de atención a otros pacientes críticos<sup>58</sup>.

## **1.12 FLUJO ASISTENCIAL DE UN PACIENTE GRAVE EN UN SERVICIO DE URGENCIAS**

Se debe tener en cuenta que cada hospital y cada servicio de Urgencias, ya sea terciario o comarcal, funcionan de manera distinta, aunque preservando ciertas características en común. Generalmente, cuando un paciente llega a Urgencias, se debe realizar el registro de sus datos en “Admisión”, donde empleados administrativos incluyen al paciente en el sistema informático para poder ser evaluado y estudiado en el servicio de Urgencias. Posteriormente, el paciente pasa al “Triage”, zona en la cual Enfermería pregunta por el motivo de consulta a Urgencias, obtiene y registra las constantes vitales necesarias, para posteriormente, asignarle un facultativo y código de colores (rojo requiere atención emergente (es decir, actuar en ese mismo momento, naranja requiere atención urgente en menos de 10 minutos, amarillo requiere atención con demora máxima preferente de 60 min, verde requiere atención con demora máxima preferente de 120 min y azul requiere atención con demora máxima preferente de 240 min). Este es el sistema de Triage adoptado en la gran mayoría de servicios de Urgencias, denominado Manchester Triage System (MTS). Es decir, un sistema de clasificación en 5 niveles, a los que les corresponde un número, nombre, color y tiempo máximo para el primer contacto con el facultativo médico<sup>104</sup>.

<b>NUMBER</b>	<b>NAME</b>	<b>COLOUR</b>	<b>MAXIMUM TIME ASSISTANCE (min)</b>
1	Immediate attention	Red	0
2	Very urgent	Orange	10
3	Urgent	Yellow	60
4	Normal	Green	120
5	Not urgent	Blue	240

\*MTS: Manchester System Triage

Figura 10. Niveles de clasificación de la MTS<sup>104</sup>.

Después de ser valorado por Triage, pasa a ser evaluado por un primer facultativo (“Primer Contacto Médico”), donde se inician las actividades diagnóstico-terapéuticas que este considera. Si debido al caso que acontece, se prevé un pronóstico sombrío debido a la gravedad y/o antecedentes del paciente, el paciente pasa a una unidad denominada “Observación” dentro del mismo servicio de Urgencias, en la cual se encuentran los pacientes más críticos. En dicho servicio, el paciente permanece para manejo diagnóstico y terapéutico, estabilización y

decisión de lugar de ingreso hospitalario (reflejado en la siguiente figura como "Ingreso"). En la siguiente figura podemos encontrar dicho flujo asistencial:

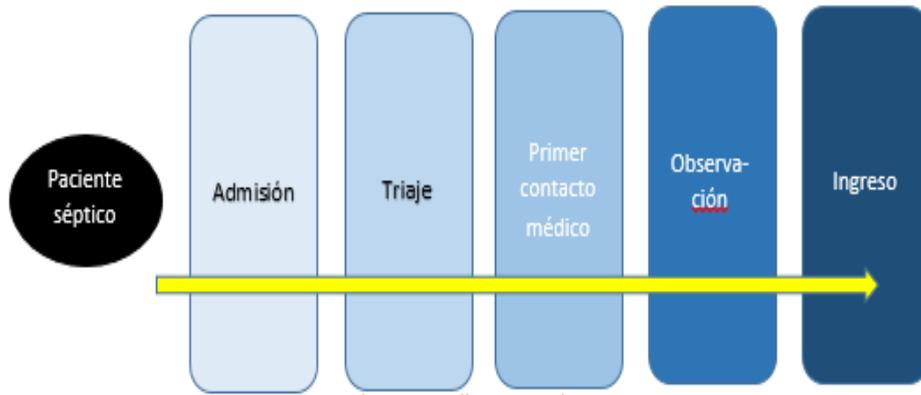


Figura 11. Flujo asistencial en el servicio de Urgencias.

## **2. HIPÓTESIS**

## 2. HIPÓTESIS

Las hipótesis del presente trabajo son dos:

- La intervención en los pacientes con sepsis desde la llegada al hospital debe realizarse en todos los niveles asistenciales en un periodo de tiempo lo más corto posible con el objetivo de reducir el riesgo de mortalidad los pacientes y evitar su necesidad de hospitalización.

- Las escalas utilizadas hoy en día para la detección precoz de la sepsis no ofrecen buenos resultados desde el punto de vista del pronóstico, por lo que mediante la adición de ciertos parámetros a dichas escalas se podría obtener una mejoría en la valoración del pronóstico de los pacientes con sepsis de origen comunitario.

## **3. OBJETIVOS**

### 3. OBJETIVOS

El **Objetivo Principal** de este trabajo es estudiar en pacientes con sepsis de origen comunitario el valor pronóstico de los tiempos asistenciales y de las escalas de evaluación rápida de la sepsis (Quick SOFA, SOFA, SIRS y NEWS).

Los **Objetivos Secundarios** son:

1. Describir las características clínicas de la población con criterios de sepsis que acuden al servicio de Urgencias de un hospital terciario, así como las características del proceso séptico.
2. Evaluar la relevancia de los tiempos asistenciales en el pronóstico de los pacientes.
3. Estudiar la capacidad pronóstica de mortalidad de los parámetros (biomarcadores y constantes vitales) habitualmente empleados y registrados en los servicios de Urgencias.
4. Determinar la capacidad de incrementar el valor pronóstico de las escalas mediante la adición de parámetros seleccionados no incluidas inicialmente en las mismas

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

# 4. MATERIAL Y MÉTODOS

## 4.1 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

El presente estudio incluye 201 pacientes adultos (mayores de 15 años) diagnosticados de sepsis o shock séptico de origen comunitario entre el 1 de julio de 2018 y el 28 de febrero de 2019 en un Servicio de Urgencias de un hospital de Tercer Nivel en Valencia, España.

## **4.2 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio prospectivo, unicéntrico, observacional, descriptivo y analítico. Los casos a estudiar se obtuvieron desde la Unidad de Documentación Clínica de este hospital con periodicidad mensual, para posteriormente obtener la información de interés de cada paciente a través de la historia clínica electrónica gestionada por el sistema informático Orion Clinic.

### **4.2.1 Documentos de aprobación ética**

Todos los pacientes o sus representantes legales incluidos en el estudio firmaron el consentimiento informado o en su defecto dieron el consentimiento verbal, sin que la inclusión supusiese ningún cambio en la actuación diagnóstico-terapéutica.

Descripción de las características clínicas de la población con criterios de sepsis que acuden al servicio de Urgencias de un hospital terciario

### **4.2.2 Características generales de la población y relacionadas con la sepsis**

En el estudio se recogieron de cada paciente determinadas variables demográficas, comorbilidades, así como otras variables que se consideraron que pudiesen tener relevancia en un paciente séptico. Estas variables fueron las siguientes:

#### Variables demográficas:

- Edad (años)
- Sexo (V/M)

#### Comorbilidades (si/no):

- Hipertensión arterial (HTA)
- Dislipemia (DL)
- Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 ó 2
- Insulinodependencia
- Deterioro cognitivo
- Dependencia (parcial, total o independiente para actividades básicas de vida diaria)

- Anemia reciente (menos de 10 g de Hb en analíticas recientes previas al suceso) (si/no)
- Enfermedad Renal Crónica (ERC)
- Accidente cerebrovascular (ACV)
- Hospitalización previa en último mes (si/no)
- Institucionalizado
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)
- Sepsis previa
- Enfermedad Renal Crónica (ERC)
- Cardiopatía isquémica

#### VARIABLES RELACIONADAS CON EL PROCESO SÉPTICO:

- Origen de la sepsis (urinaria, respiratoria, abdominal, partes blandas, urinaria y respiratoria, mucositis, artrítica, desconocida).
- Servicio de ingreso en el hospital (servicio de Medicina Interna, Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad Médica de Corta Estancia, Neumología, Medicina Digestiva, Cirugía General, Oncología, Nefrología, Hematología y Urología).
- Antibioterapia utilizada (ceftriaxona, levofloxacin, amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam, meropenem y ertapenem).
- Fracaso renal agudo (si/no) (duplicación de cifras de creatinina según última analítica) (si/no)
- Shock séptico durante ingreso y/o estancia en Urgencias (si/no) (considerándose shock séptico como sepsis que cumple los criterios clínicos, así como la necesidad de terapia con fármacos vasopresores para lograr una Presión Arterial Media (PAM) mayor o igual a 65mmHg y un lactato mayor de 2mmol/L (18mg/dL)).
- Vasopresor utilizado (noradrenalina, dopamina, otros)
- Gram negativo (si/no)
- Uso de antibiótico biterapia (si/no)
- Tratamiento antibiótico antes de su llegada a Urgencias (si/no)

Estudio de la capacidad predictiva de los biomarcadores y constantes vitales habitualmente empleados y registrados en los Servicios de Urgencias.

En todos los pacientes se recogieron las constantes vitales a la llegada del paciente a Urgencias (Triage) y los resultados obtenidos de pruebas analíticas complementarias en la primera analítica en el servicio de Urgencias, que son habitualmente utilizadas para la evaluación de la gravedad del paciente. Dichas variables fueron:

Constantes vitales:

- Frecuencia cardiaca en Triage (latidos por minuto)
- Frecuencia respiratoria en Triage o primer contacto médico (rpm= respiraciones por minuto) (estableciéndose como  $\geq 22$ rpm en el caso de registrarse “taquipneico” en su historia clínica, si no se registraba las rpm exactas).
- Glasgow en triaje o primer contacto médico (puntuación de 3 a 15) (estableciéndose Glasgow  $\leq 13$  en el caso de “Glasgow bajo” descrito en su historia clínica si no se registraba la puntuación exacta).
- PAS en triaje (mmHg)
- PAD en triaje (mmHg)
- Temperatura en Triage (grados centígrados)
- Saturación de oxígeno en Triage (porcentaje)

Pruebas analíticas y gasométricas:

- Glucemia (mg/dL)
- pH gasométrico
- PaO<sub>2</sub> (mmHg)
- PaCO<sub>2</sub> (mmHg)
- FiO<sub>2</sub> (porcentaje)
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg/porcentaje)
- Lactato (mmol/L)
- Bilirrubina (mg/dL)
- Creatinina (mg/dL)
- Plaquetas ( $\times 10^9$ L)
- Leucocitos totales ( $\times 10^9$ L)
- Neutrófilos absolutos ( $\times 10^9$ L)
- Proteína C Reactiva (mg/L)
- Procalcitonina (ng/mL)

Evaluación de la relevancia de los tiempos asistenciales en el pronóstico de los pacientes.

#### **4.2.3 Análisis de tiempos asistenciales**

Con respecto al objetivo de evaluar la relevancia de los tiempos asistenciales en el pronóstico de los pacientes, inicialmente, se realizaron sesiones clínicas formativas al personal sanitario de Urgencias (facultativos y enfermería) para explicarles las medidas diagnóstico-terapéuticas incluídas en la “1st Hour Bundle” establecida por la actualización de 2018 de la Surviving Sepsis Campaign<sup>57</sup>. Este paquete de medidas comprendía la administración de antibioterapia, fluidoterapia y obtención de hemocultivos y muestras analíticas sanguíneas en la primera hora de atención al paciente séptico. Se les explicó a dichos profesionales de la salud la vital importancia de realizar este paquete de medidas en este periodo de tiempo. En Triage de Urgencias se calculó la escala qSOFA, registrándose las puntuaciones obtenidas. El objetivo de este estudio no era instaurar un código sepsis en nuestro hospital, sino evaluar la pertinencia de implantar al menos este paquete de medidas en la primera hora.

Se calculó el tiempo en el que permanecía el paciente en cada una de las secciones del servicio de Urgencias. Es decir, el tiempo desde la llegada del paciente a Admisión hasta el inicio del Triage, el tiempo que permaneció en Triage y a continuación en tiempo transcurrido desde la finalización del Triage hasta su evaluación en el Box de Consultas. En dicho Box el paciente era evaluado por el facultativo de Urgencias y se realizaba el primer contacto médico. Seguidamente, se contabilizaba el tiempo transcurrido desde el Box a su nueva ubicación debido a la gravedad del caso, la cama de Observación de Urgencias. En Observación era evaluado por un segundo facultativo de Urgencias, iniciándose las medidas diagnóstico-terapéuticas y a la espera de los resultados de pruebas complementarias realizadas. Finalmente, se midió el tiempo desde la llegada del paciente a Observación hasta el Ingreso hospitalario. Estos son los distintos marcos temporales y su nomenclatura:

- Admisión – Inicio de Triage (A-IT): Tiempo en minutos desde registro del paciente en Admisión de Urgencias hasta el inicio de

Triage por parte del equipo de enfermería. Variable cuantitativa discreta (minutos).

- Inicio Triage – Fin Triage (IT-FT): Tiempo en minutos desde inicio de Triage hasta fin de Triage, es decir, el tiempo que tarda enfermería en triar y tomar constantes del paciente. Variable cuantitativa discreta (minutos).
- Fin de Triage – Primer contacto médico (FT-PCM): Tiempo en minutos desde finalización de triaje hasta que el Facultativo de Urgencias inicia la valoración del mismo. Variable cuantitativa discreta (minutos).
- Primer contacto médico – Observación (PCM-O): Tiempo en minutos desde el primer contacto médico en Urgencias hasta la llegada del paciente a Observación. En el hospital donde se realizó el estudio, los pacientes inicialmente se valoraron generalmente por un médico de Urgencias en Box de Consultas y según la gravedad del cuadro se decidía el pase del paciente al Área de Observación, donde se realizaba el manejo de pacientes más críticos e inestables. Variable cuantitativa discreta (minutos).
- Admisión – Observación de Urgencias (A-O): Tiempo en minutos desde llegada del paciente a Admisión hasta su llegada a Observación. Variable cuantitativa discreta (minutos).
- Observación – Ingreso (O-I): Tiempo en minutos desde llegada del paciente a Observación hasta el ingreso del paciente en una Sala de Hospitalización. Variable cuantitativa discreta (minutos).
- Admisión – Ingreso (A-I): Tiempo en minutos desde registro del paciente en Admisión de Urgencias hasta el ingreso del paciente en Sala de Hospitalización. Variable cuantitativa discreta (minutos).

Los tiempos A-O y A-I constituyen un sumatorio de tiempos previamente calculados.

En la figura 12 a continuación se representan las etapas asistenciales del paciente séptico en el servicio de Urgencias, reflejando los tiempos previamente explicados:

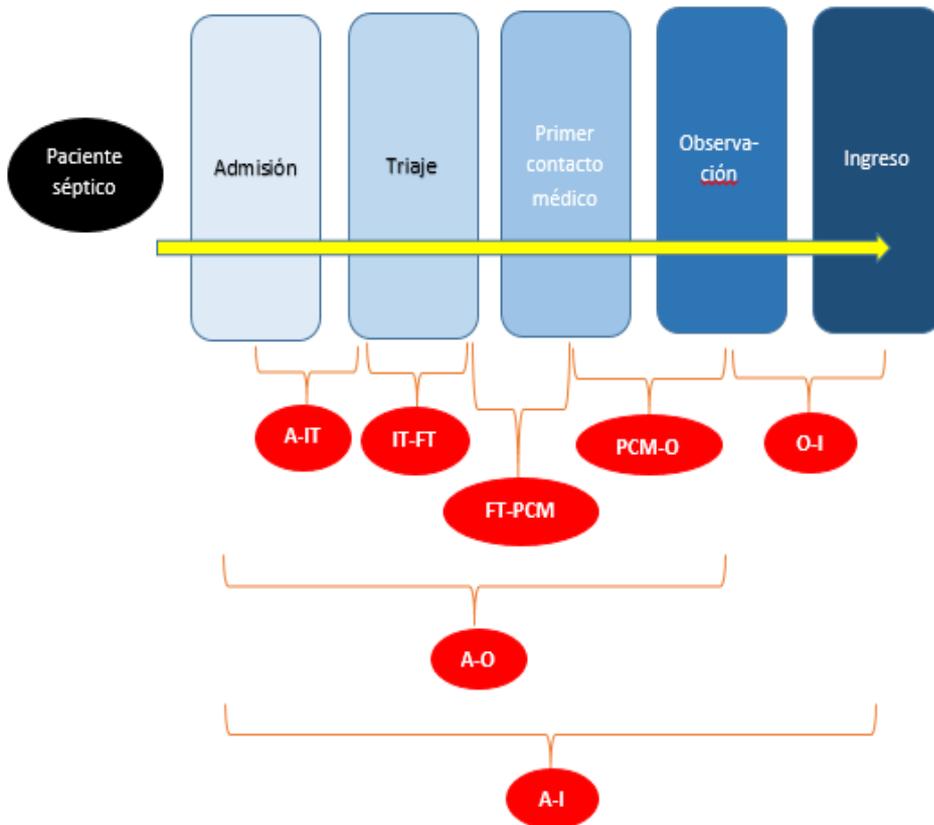


Figura 12. Diagrama de flujo del paciente en el servicio de Urgencias y los tiempos asistenciales.

Además de los tiempos asistenciales, también se recogieron los tiempos desde la llegada del paciente a Urgencias (Admisión) hasta la realización de cada medida diagnóstico-terapéutica avalada por la “1st Hour Bundle” o Paquete de Medidas de la Primera Hora. Se recogieron los siguientes tiempos:

- Tiempo desde Admisión hasta administración de antibioterapia (minutos)
- Tiempo desde Admisión hasta administración de fluidoterapia (minutos)
- Tiempo desde Admisión hasta extracción de sangre para analítica urgente (minutos)
- Tiempo desde Admisión hasta Extracción de hemocultivos (minutos).

Valor predictivo de las escalas de evaluación rápida de la sepsis (Quick SOFA, SOFA, SIRS y NEWS).

#### **4.2.4 Valor predictivo de las escalas de evaluación rápida y las variables pronósticas**

Para evaluar el pronóstico del paciente séptico, se analizaron las variables de Mortalidad durante el ingreso hospitalario, Mortalidad a los 30 días del alta hospitalaria y Mortalidad a los 90 días tras el alta hospitalaria. También se recogió, la Necesidad de Diálisis y/o de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos y la instauración de Medidas Paliativas.

Como se comentó anteriormente, existen herramientas diagnósticas y pronósticas que están orientadas a servir de ayuda al facultativo de Urgencias para conocer la probabilidad de encontrarse ante un paciente séptico y la probabilidad de su mala evolución, aunque existe una falta de consenso acerca de cuál es la más idónea a utilizar en la práctica diaria en un servicio de Urgencias<sup>9,15,16,17</sup>, por lo que éstas también fueron calculadas en cada paciente del estudio. Dichas herramientas fueron:

SIRS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica): si se cumplen dos o más de las siguientes premisas: Temperatura mayor a 38°C o menor a 36°C, frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto o PaCO<sub>2</sub> menor a 32 mmHg y leucocitosis mayor a 12,000/cu mm o leucopenia menor a 4000/cu mm o más del 10% de formas inmaduras<sup>5</sup>.

SOFA (Sequential Organ Failure Assesment): Escala destinada a la evaluación del fallo orgánico producido en el paciente con sospecha de infección. Se considera positiva (daño orgánico agudo) una puntuación de 2 o más, reflejando una mortalidad mayor o igual al 10%. La puntuación SOFA basal se considera 0 si no existe evidencia de fallo orgánico preexistente en el paciente, el cual se averiguó mediante la consulta de sus antecedentes personales y pruebas complementarias previas al episodio de urgencias actual<sup>6</sup>.

qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assesment): Escala destinada a identificar pacientes con sospecha de infección, que tienen alta probabilidad de presentar estancias prolongadas en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) o de fallecer en el hospital. Deberán cumplir dos o más de los siguientes criterios: Frecuencia respiratoria mayor o igual a 22 respiraciones por minuto, alteración del estado mental

(Glasgow Coma Scale menor o igual a 13) y Presión Arterial Sistólica menor o igual a 100mmHg<sup>6</sup>.

NEWS2 (National Early Warning Score 2): Escala para la monitorización y asesoramiento de las condiciones clínicas de pacientes hospitalizados con el fin de evaluar su posible deterioro. Se centra en la evaluación de la frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, uso de oxigenoterapia complementaria, temperatura (evaluando también hipotermia), presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca y nivel de conciencia (A: alert, C: confusion, V: responsive to voice, P: responsive to pain, U: unresponsive). De acuerdo a varios estudios, una puntuación NEWS2  $\geq 5$  debe hacer pensar al facultativo en un posible mal pronóstico del paciente<sup>8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,91</sup>.

Con respecto a estas escalas se recogieron las siguientes variables:

- Valor SIRS (puntuación de 0 a 4)
- Valor SOFA (puntuación de 0 a 28)
- Valor SOFA basal (puntuación de 0 a 28)
- Valor qSOFA (puntuación de 0 a 3)
- ACVDI (Alerta, Confusión, Voz, Dolor, Inconsciente) (A, C, V, D, I)
- Valor NEWS2 (puntuación de 0 a 24)

Con respecto a los factores pronósticos, se recogieron las siguientes variables:

- Días de estancia hospitalaria (número de días)
- Días de estancia en UCI (número de días)
- Ingreso en UCI (si/no)
- Necesidad de diálisis (si/no)
- Necesidad de medidas paliativas (si/no)
- Mortalidad durante la hospitalización (si/no)
- Mortalidad a los 30 días tras alta hospitalaria (si/no)
- Mortalidad a los 90 días tras alta hospitalaria (si/no).

Análisis de la ampliación de estas escalas de evaluación rápida de la sepsis para valoración del aumento del valor pronóstico de las mismas.

#### **4.2.5 Ampliación de escalas de evaluación rápida para mejorar su valor pronóstico**

Con el objetivo de mejorar dichas escalas de evaluación rápida, para conseguir una mejora en su valor pronóstico, en este estudio decidimos añadir a las dos escalas de mejor capacidad pronóstica y facilidad de realización y aplicabilidad práctica (NEWS2 y qSOFA) una serie de variables (denominándolas qSOFA-ampliado y NEWS2-ampliado). Se determinó un nuevo punto de corte para cada escala, mediante los cuales se podría considerar si el paciente cumplía o no criterios de sepsis.

En la siguiente figura (figura 13) podemos encontrar un diagrama de flujo en el cual se llegó a la selección de pacientes a los que se les pudo aplicar la ampliación de dichas escalas, gracias a la recogida de las variables necesarias. Para la inclusión inicial de estos pacientes fue el consenso de varios facultativos sobre la sospecha de sepsis en el paciente en cuestión.

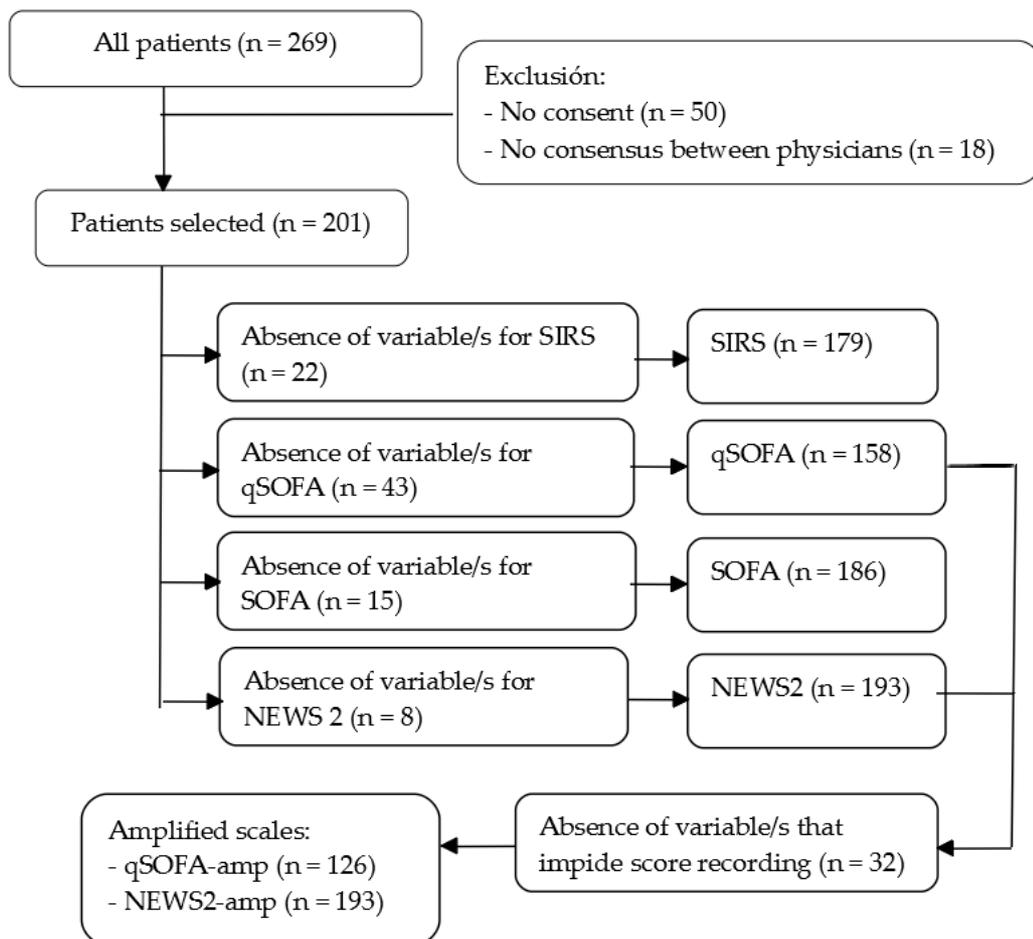


Figura 13. Diagrama de flujo, selección de pacientes para ampliación de escalas predictivas.

## **4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **4.3.1 Análisis descriptivo**

Se calcularon medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas y número y porcentajes para las variables cualitativas. Se empleó el método ANOVA para la comparación de medias y el método ji cuadrado para la comparación de proporciones. Se realizó un estudio del valor pronóstico de cada variable frente a mortalidad hospitalaria mediante análisis de regresión logística calculando el riesgo relativo e intervalo de confianza del 95%.

Se realizó una división de los pacientes en terciles de edad para realizar un análisis “post-hoc”. Las variables incluyendo los resultados de laboratorio se trataron como lineales debido a la distribución normal de los mismos, evaluado mediante el examen de Kolmogorov-Smirnov.

Se evaluó la significación estadística de las variables tanto clínicas como analíticas, con respecto a la mortalidad hospitalaria por todas las causas, al mes y a los 3 meses, así como la necesidad de medidas paliativas, diálisis e ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos mediante regresión logística.

El cociente de riesgo (hazard ratio) de mortalidad hospitalaria se calculó para cada escala diagnóstica, tanto de las conocidas como las ampliadas con más variables mediante el uso de regresión logística. El valor pronóstico de las escalas utilizadas frente a mortalidad hospitalaria se analizó mediante curvas ROC, cuya significación fue con valor de  $p < 0,05$ . Las curvas ROC de cada escala fueron comparadas de forma cuantitativa y cualitativa. Se realizó el cálculo de potencia (power calculation) de cada escala, incluyendo el de las escalas amplificadas. Sus valores fueron: NEWS2 0,79; qSOFA 0,46; NEWS2-amp 0,82; qSOFA-amp 0,44. A su vez se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de cada escala.

El análisis estadístico se ha realizado mediante el paquete estadístico SPSS (IBM SPSS Statistics 24).

## **5. RESULTADOS**

# 5. RESULTADOS

## 5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN Y DE LA SEPSIS

### 5.1.1 Características generales de la población

De los 201 pacientes incluidos en el estudio, 93 fueron mujeres (46,3%). La edad media de la población fue de 77,06 (11,94) años. Para la evaluación de la edad de los pacientes estudiados realizamos una división en terciles modificados, logrando así un número de casos por tercil semejante. La edad del Grupo 1 corresponde a 15-75 años. Mientras que la edad del Grupo 2 es de 76-84 años y del Grupo 3  $\geq$ 85 años. De esta manera se pudo objetivar que el predominio poblacional de la muestra fue menor a 75 años (80 pacientes, 39,8% de la muestra).

Se registraron las comorbilidades, dentro de las cuales predominó la hipertensión arterial (143 pacientes (71,1%)), seguida de la dislipemia (106 pacientes (52,7%). A continuación, en orden descendente de frecuencia, encontramos: Diabetes Mellitus (DM) (74 pacientes, 35,3%), deterioro cognitivo (69 pacientes, 34,3%), dependencia total para actividades básicas de vida diaria (69 pacientes, 35,2%), anemia reciente (65 pacientes, 32,7%), enfermedad renal crónica (ERC) (64 pacientes, 31,8%), hospitalización previa desde hacía menos de 30 días (46 pacientes, 22,9%), accidente cerebrovascular (ACV) (38 pacientes, 18,9%), Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) (33 pacientes, 16,4%), dependencia parcial para actividades básicas de vida diaria (33 pacientes, 16,8%), sepsis previa (31 pacientes, 15,4%), cardiopatía isquémica (29 pacientes, 14,5%) e insulino-dependencia (DMID) (25 pacientes, 12,4%). Estos resultados podemos encontrarlos en la Tabla 1.

No se objetiva una diferencia estadísticamente significativa entre sexos y dichas características poblacionales dentro de los pacientes sépticos estudiados, exceptuando la EPOC y la cardiopatía isquémica, siendo éstas más frecuente de varones).

Tabla 1. Características generales de la población.

Variable (número de pacientes)	Número de pacientes (%)
<b>Total</b>	201 (100)
<b>Sexo (Varón)</b>	108 (53,7)
<b>Edad (201)* (media ± DE)</b>	77,06 (11,94)
<b>Edad terciles modificados (201)*</b>	
Grupo 1 (15 a 74 años) media 65,2 ± 8,2	80 (39,8)
Grupo 2 (75 a 84 años) media 79,9 ± 3,0	60 (29,9)
Grupo 3 (≥ 85 años) media 89,8 ± 4,2	61 (30,3)
<b>Comorbilidades</b>	
<b>Hipertensión arterial (201)*</b>	143 (71,1)
<b>Dislipemia (201)*</b>	106 (52,7)
<b>Diabetes mellitus (201)*</b>	74 (35,3)
<b>Deterioro cognitivo (201)*</b>	69 (34,3)
<b>Dependencia (196)*</b>	
- total	69 (35,2)
- parcial	33 (16,8)
- independiente	94 (48,0)
<b>Anemia reciente (199)*</b>	65 (32,7)
<b>Insuficiencia renal crónica (201)*</b>	64 (31,8)
<b>Accidente cerebrovascular (201)*</b>	38 (18,9)
<b>Hospitalización previa (201)*</b>	46 (22,9)
<b>Institucionalizado 195)*</b>	34 (17,4)
<b>EPOC (201)*</b>	33 (16,4)
<b>Sepsis previa (201)*</b>	31 (15,4)
<b>Cardiopatía isquémica (201)*</b>	29 (14,4)
<b>DMID (201)*</b>	25 (12,4)

HTA: hipertensión arterial. DL: dislipemia. DM: diabetes mellitus. ERC: enfermedad renal crónica. ACV: accidente cerebrovascular. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Cronica. Diabetes Mellitus Insulinodependiente.

\* Número de casos de cada variable estudiada

### **5.1.2 Características generales de la sepsis**

En nuestro estudio hubo un predominio de sepsis urinarias (103 pacientes, 51,2%) seguido de las de origen respiratorio (56 pacientes, 27,9%) y abdominal (19 pacientes, 9,5%). El resto de orígenes de sepsis tuvieron escasa prevalencia.

El destino de ingreso más frecuente fue la Unidad Médica de Corta Estancia (67 pacientes, 33,3%), dato coherente debido a que la incidencia

de estos casos es más frecuente en edades más avanzadas, donde predomina el deterioro cognitivo, mayores niveles de dependencia, institucionalización en residencias de tercera edad y uso de medidas de confort o paliativas, limitando los sobreesfuerzos terapéuticos intensivos. El segundo servicio hospitalario con mayor número de ingresos de pacientes con sepsis comunitaria fue el servicio de Medicina Interna (62 pacientes, 30,8%). Se registraron en la UCI 25 ingresos (12,4%). El resto de servicios registraron una menor cifra de ingresos.

Dentro de los antibióticos más frecuentemente utilizados, destaca la ceftriaxona (77 pacientes, 43,8%), seguido del levofloxacino (36 pacientes, 20,5%), amoxicilina-clavulánico (20 pacientes, 11,4%). La piperacilina-tazobactam, meropenem y ertapenem fueron utilizados en menor medida.

En cuanto a otras características del proceso séptico, se analizó la cantidad de pacientes que presentaron un fracaso renal agudo, encontrándose en 86 casos (42,8%), casi la mitad de los pacientes. También destacó la presencia de shock séptico en Urgencias o durante el ingreso con 84 pacientes (42%). El vasopresor más utilizado, tal y como dictan las guías clínicas, en los casos de shock séptico sin adopción de medidas paliativas fue la noradrenalina (27 pacientes, 13,7%). Por otra parte, se analizaron también los resultados de los hemocultivos, obteniéndose crecimiento de microorganismos gram negativos en 49 casos (32,7%). Nos centramos en el estudio de gram negativos debido a su mayor impacto en mortalidad según la bibliografía consultada<sup>33</sup>.

A su vez, se encontró la administración en Urgencias de biterapia antibiótica (uso de dos o más antibióticos inicialmente) en 58 pacientes (28,9%) y la toma de antibióticos previa al episodio de Urgencias en 44 casos (21,9%), lo que se considera un factor de riesgo para padecer una infección por una bacteria multirresistente. Estos resultados se encuentran recogidos en la Tabla 2.

Tabla 2. Características generales de la sepsis

<b>Variable</b>	<b>Número de pacientes (%)</b>
<b>Origen de la sepsis (201)*</b>	
Urinaria	103 (51,2)
Respiratoria	56 (27,9)
Abdominal	19 (9,5)
Partes blandas	9 (4,5)
Desconocido	9 (4,5)
Urinaria + respiratoria	3 (1,5)
Mucositis	1 (0,5)
Artritis	1 (0,5)
<b>Servicio de ingreso (201)*</b>	
UMCE	67 (33,3)
Medicina Interna	62 (30,8)
UCI	25 (12,4)
Neumología	14 (7,0)
Urología	12 (6,0)
Oncología Médica	11 (5,5)
Nefrología	5 (2,5)
Medicina Digestiva	2 (1,0)
Hematología	2 (1,0)
Cirugía General	1 (0,5)
<b>Antibióticos pautados (176)*</b>	
Ceftriaxona	77 (43,8)
Levofloxacino	36 (20,5)
Amoxicilina-clavulánico	20 (11,4)
Piperacilina-tazobactam	14 (8,0)
Meropenem	11 (6,3)
Ertapenem	7 (4,0)
<b>Fracaso renal agudo(201)*</b>	86 (42,8)
<b>Shock séptico (200)*</b>	84 (42,0)
<b>Vasopresor utilizado (197)*</b>	46 (23,4)
- Noradrenalina	27 (13,7)
- Dopamina	17 (8,6)
- Otros	2 (1,0)
<b>Hemocultivo BGN (150)*</b>	49 (32,7)
<b>Antibióticos biterapia (201)*</b>	58 (28,9)
<b>Antibióticos previos (201)*</b>	44 (21,9)

UMCE: Unidad Médica de Corta Estancia. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

## **5.2 RESULTADOS DE CONSTANTES VITALES Y BIOMARCADORES**

### **5.2.1 Constantes vitales**

Se recogieron los resultados de las constantes vitales del paciente a su llegada a Triage, es decir, la puerta de entrada al servicio de Urgencias. Una de estas constantes era la temperatura, cuya media (37,2°C) se encuentra por debajo de los rangos de febrícula (37,5°C) y por lo tanto debajo de uno de los criterios SIRS (temperatura  $\geq$  38°C). La saturación de oxígeno media sí que se encuentra por debajo de niveles normales (91,9%). Las medias de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) se encuentran en valores medios bajos o cercanos al límite de hipotensión (106 mmHg de PAS y 61 mmHg de PAD). Por otra parte, la frecuencia cardíaca (FC), con una media de 103 lpm, sí alcanzaba rangos medios de taquicardia (>100 lpm). Más de la mitad de los pacientes (53,3%) obtuvieron registros de frecuencia respiratoria de rango taquipneico, aunque sólo un 35,4% presentaban un resultado de escala Glasgow bajo, como podemos ver en la Tabla 3.

Tabla 3. Constantes vitales.

<b>Variable</b>	<b>Media (<math>\pm</math>DE)</b>
<b>Temperatura</b> (°C) (194)*	37,2 $\pm$ 0,13
<b>Saturación O2</b> (%) (193)*	91,9 $\pm$ 6,1
<b>FiO2</b> (193)*	0,26 $\pm$ 0,10
<b>Presión arterial sistólica</b> (mmHg) (200)*	107 $\pm$ 29
<b>Presión arterial diastólica</b> (mmHg) (200)*	61 $\pm$ 18
<b>Frecuencia cardíaca</b> (lpm) (194)*	103 $\pm$ 25
<b>Taquipnea</b> (SI) (137)*	73 (53,3)
<b>Glasgow <math>\leq</math>13</b> (SI) (181)*	64 (35,4)

FiO2: fracción inspirada de oxígeno. Rpm: respiraciones por minuto.

### **5.2.2 Biomarcadores.**

Se analizaron parámetros cuantitativos obtenidos de las primeras muestras analíticas de sangre y gasometrías arteriales y venosas de la estancia del paciente en el servicio de Urgencias, que se consideraron importantes para la evaluación de cuadros infecciosos.

En primer lugar, analizamos los valores de los parámetros gasométricos. Los niveles medios de presión parcial de oxígeno (PaO2) se encontraban en rango hipoxémico (es decir, por debajo de 80mmHg). La media del cociente PaO2/FiO2 se encontraba por debajo de 300. El valor medio de

lactato se encontraba en a 3, siendo el valor normal menor de 1. El valor medio del pH (7,4) se mantuvo en rangos de normalidad, al igual que la bilirrubina (0,8).

Las variables bioquímicas y de hemograma que se encuentran en la misma tabla (Tabla 4) a continuación, sus medias sí que se encontraron en niveles de rango patológico, exceptuando las plaquetas, que se encontraban dentro de rango de normalidad.

Tabla 4. Parámetros analíticos

<b>Variable</b>	<b>Media ± DE</b>
<b><u>Gasometría</u></b>	
<b>PaCO<sub>2</sub></b> (mmHg) (159)*	36,2 ± 8,7
<b>PaO<sub>2</sub></b> (mmHg) (102)*	64,1 ± 21,0
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b> (101)*	261,4 ± 94,0
<b>pH</b> (180)*	7,40 ± 0,1
<b>Lactato</b> (mmol/L) (175)*	3,0 ± 2,6
<b>Bilirrubina</b> (mg/dL) (132)*	0,80 ± 1,9
<b><u>Bioquímica</u></b>	
<b>Glucemia</b> (mg/dL) (200)*	170 ± 100
<b>Creatinina</b> (mg/dL) (201)*	1,90 ± 1,30
<b>Procalcitonina</b> (ng/ml) (105)*	15,36 ± 26,85
<b>Proteína C reactiva</b> (mg/L) (199)*	116,42 ± 133,30
<b><u>Hemograma</u></b>	
<b>Leucocitos</b> (x10 <sup>9</sup> L) (201)*	15,84 ± 10,38
<b>Neutrófilos</b> (x10 <sup>9</sup> L) (201)*	13,82 ± 9,97
<b>Plaquetas</b> (x10 <sup>9</sup> L) (199)*	235 ± 128

PaCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono. PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno.

### **5.3 RESULTADOS DE LOS TIEMPOS ASISTENCIALES Y DE LAS MEDIDAS DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS.**

#### **5.3.1 Tiempos asistenciales**

En este estudio obtuvimos una media de tiempos iniciales de Admisión hasta Triaje de 12 minutos y desde Inicio hasta final de Triaje 2,47 minutos. Los registros de tiempo más cortos se registraron en este último tiempo (IT-FT), donde el paciente permanece un tiempo reducido para exponer un motivo de consulta y obtener las constantes vitales del paciente. La demora en el tiempo entre el Primer Contacto Médico y llegada a Observación PCM-O (61,03 minutos) se debe a que, con las herramientas y medios actuales, se requiere un tiempo considerable para averiguar la gravedad y etiología de la sepsis comunitaria. Uno de los motivos de este retraso podría ser la elevada presión asistencial a la que está sometido el servicio de Urgencias, aparte de la dificultad que supone en ocasiones objetivar la gravedad y el diagnóstico de dicha patología.

Si excluimos los tiempos entre Admisión y Observación (A-O) y Admisión e Ingreso (A-I) (ya que corresponden a una suma de otros tiempos expuestos), el registro donde se alcanza una mayor estancia es en Observación-Ingreso (O-I) (530 minutos de media). O-I es el momento en el que el paciente está en Observación de Urgencias y el facultativo de Urgencias está completando el proceso diagnóstico, administrando tratamientos para conseguir la estabilización, así como evaluando el pronóstico y decidiendo el servicio de ingreso. Por lo tanto, constituye la etapa del paciente en Urgencias en la cual es más importante reducir el tiempo de estancia para acelerar el manejo del paciente séptico. Estos tiempos se encuentran expuestos en la Tabla 5.

Tabla 5. Tiempos asistenciales.

<b>Tiempos asistenciales (minutos)</b>	<b>A-IT</b>	<b>IT-FT</b>	<b>FT-PCM</b>	<b>PCM-O</b>	<b>A-O</b>	<b>O-I</b>	<b>A-I</b>
<b>Media</b>	12,05	2,47	19,41	61,03	94,73	530,35	620,97
<b>Mediana</b>	8,00	2,00	7,00	36,00	60,00	457,50	541,00
<b>DS</b>	11,23	3,05	32,87	74,78	95,28	357,54	388,27
<b>Mínimo</b>	1	0	1	0	16	12	68
<b>Máximo</b>	76	37	292	571	648	1850	1921

A-IT: admisión. IT: inicio triaje. FT: fin de triaje. PCM: primer contacto médico. O: observación. I: ingreso. DS: desviación estándar.

### **5.3.2 Tiempos para la realización de medidas diagnóstico-terapéuticas**

Se estudiaron las cuatro principales medidas diagnóstico-terapéuticas incluidas en la “1st Hour Bundle”. Se calcularon los tiempos de demora para su realización, en minutos, desde la llegada del paciente a Admisión.

Las cuatro medidas estudiadas fueron: administración de antibioterapia, administración de fluidoterapia, recogida de analítica de sangre y recogida de hemocultivos. Los intervalos de tiempo analizados fueron:

- Tiempo desde Admisión hasta momento de administración de antibioterapia (A-ATB): tiempo en minutos desde registro del paciente en Admisión de Urgencias hasta la administración de tratamiento antibiótico intravenoso por orden médica. Variable cuantitativa discreta (minutos).
- Tiempo desde Admisión hasta momento de administración de fluidoterapia (A-FLUIDOS): tiempo en minutos desde registro del paciente en admisión de urgencias hasta la administración intravenosa de fluidoterapia por orden médica. Variable cuantitativa discreta (minutos).
- Tiempo desde Admisión hasta momento de analítica de sangre (A-ANALITICA): tiempo en minutos desde registro del paciente en admisión de urgencias hasta extracción de analítica (bioquímica, hemograma, coagulación y gasometría) por parte de enfermería por orden médica. Variable cuantitativa discreta (minutos).
- Tiempo desde Admisión hasta extracción de hemocultivos (A-HC): tiempo en minutos desde registro del paciente en admisión de urgencias hasta la extracción de hemocultivos por parte de enfermería por orden médica. Variable cuantitativa discreta (minutos).

Las actividades del “1st Hour Bundle”, se distribuyen, según la media, por encima de la primera hora desde la llegada del paciente a Triage, a excepción de la realización de la analítica. Se debe tener en cuenta que la distribución de los datos de marco temporal, no es simétrica, tal como se estudió mediante el cálculo del Índice Kolmorov-Smirnoff. Al tratarse de

una distribución asimétrica y centrarnos por lo tanto en la mediana como medida de tendencia central en estas variables cuantitativas, podemos ver que, en todos los tiempos, dicha mediana es inferior a 60 minutos. La actividad menos realizada y la que presenta mayor demora fue la de extracción de hemocultivos, al ser una prueba más específica y que requiere mayor sospecha diagnóstica inicial y experiencia clínica. Tabla 6.

Tabla 6. Tiempos para la realización de medidas diagnóstico-terapéuticas

	<b>A-ATB</b>	<b>A-FLUIDOS</b>	<b>A-ANALITICA</b>	<b>A-HC</b>
<b>Media</b>	113,49	103,84	58,93	140,31
<b>Mediana</b>	53,00	53,00	41,00	56,00
<b>Desviación Estándar</b>	132,97	144,58	60,15	202,82
<b>Mínimo</b>	10	10	5	7
<b>Máximo</b>	833	1274	567	1223

Posteriormente, dada la importancia de que se realicen las medidas diagnóstico-terapéuticas en el menor tiempo posible, se consideró necesario crear una nueva variable cualitativa para cada tiempo. Ésta consistía en recodificar los tiempos en dos grupos: un primer grupo, de 0 a 60 minutos, y un segundo grupo > 60 minutos, averiguando así el número de casos que tenían lugar dentro de la primera hora en cada actividad de la “1st Hour Bundle”. Podemos ver que en más del 50% de los casos se realiza cada actividad antes de 1 hora desde la admisión del paciente en Urgencias. La realización de analítica fue la medida más rápidamente realizada y la que más frecuentemente se realizaba en menos de 1h, mientras que la menos realizada fue la extracción de hemocultivos. Tabla 7.

Tabla 7. Tiempos para la realización de medidas diagnóstico-terapéuticas recodificadas. Numero de episodios.

	<b>A-ATB (1H)</b>	<b>A-FLUIDOS (1H)</b>	<b>A-ANALITICA (1H)</b>	<b>A-HC (1H)</b>
<b>N ≤ 1 H (%)</b>	111 (55,5)	102 (56,7)	142 (70,6)	79 (53,7)
<b>N &gt; 1 H (%)</b>	89 (44,5)	78 (43,3)	59 (29,4)	68 (46,3)

#### **5.4 VALOR PREDICTIVO DE LAS ESCALAS DE EVALUACIÓN RÁPIDA DE LA SEPSIS**

Como se expuso anteriormente, existen distintas herramientas de evaluación rápida que pretenden servir de ayuda al Facultativo en el servicio de Urgencias para diagnosticar de una sepsis a su paciente y ponderar su pronóstico. La disparidad de opiniones sobre qué escala es la más idónea provoca a dificultades en la práctica clínica.

Debido a esto, en nuestro estudio registramos varios factores que consideramos de importante interés pronóstico. A continuación, analizamos la relación entre dichas escalas de evaluación rápida de la sepsis con respecto a los factores pronósticos que habíamos seleccionado.

La puntuación de dichas escalas se codificó de forma cualitativa dicotómica, de manera que se registraba si se cumplía o no la escala según la cantidad de criterios que se cumpliesen. Se analizaron mediante regresión logística binaria usando el factor pronóstico como variable dependiente y objetivándose la significación mediante test Chi Cuadrado. Los factores pronósticos analizados fueron:

- Mortalidad intrahospitalaria
- Mortalidad hasta los 90 días tras el alta
- Necesidad de ingreso en UCI y/o necesidad de diálisis
- Necesidad de adopción de medidas paliativas.

Generalmente, los pacientes sépticos eran considerados código naranja según el Manchester Triage System (MTS) empleado en Triage. Se estudió la significación estadística de dicho código con respecto a cada factor pronóstico, mediante la regresión logística y método Chi Cuadrado.

##### **5.4.1 Valor pronóstico de las escalas en la mortalidad hospitalaria**

Se analizó la variable mortalidad intrahospitalaria en 200 pacientes del total de la población (201 pacientes). El caso restante se trató de un paciente en el que no se le pudo realizar el seguimiento prospectivo de mortalidad al haber sido trasladado a otro hospital en otra comunidad autónoma donde no se pudo evaluar la evolución.

En 195 pacientes se analizó si cumplían el código naranja, cumpliéndolo en 130 pacientes (66,7 %). 52 de estos casos (26,7%) presentaron

mortalidad hospitalaria, mientras que el resto fueron supervivientes, siendo esto estadísticamente significativo.

En 179 casos se estudiaron los criterios SIRS, pudiendo contabilizarse en 149 casos (83,2%). Entre ellos se objetivó presencia de SIRS  $\geq 2$  en 82 casos de pacientes supervivientes (45,8%) y en 51 casos de pacientes que presentaron mortalidad hospitalaria (28,5%), siendo esto no significativo, a diferencia del resto de escalas diagnósticas.

En el caso del qSOFA, se pudo calcular en 158 casos, presentando resultados  $\geq 2$  en 63 casos (39,9%). 28 de esos casos (17,7%) presentaron mortalidad hospitalaria, siendo esto estadísticamente significativo.

En cuanto al SOFA, dentro de los 186 casos estudiados, 153 casos (82,3%) ofrecieron resultados de aumento de  $\geq 2$ , presentando en 51 de estos casos (27,4%) mortalidad hospitalaria, siendo esto significativo.

Por último, el NEWS2 se estudió en 193 casos, siendo  $\geq 5$  en 150 casos (77,7%). En 55 de estos casos (28,5%), se produjo exitus a nivel hospitalario desde la llegada del caso al hospital. Una vez más, estos resultados fueron estadísticamente significativos.

El factor pronóstico de mayor importancia y que ofrece mayor peso predictivo precoz en la práctica diaria es la mortalidad hospitalaria, es decir, el exitus del paciente ya sea durante su estancia en el servicio de Urgencias o durante el ingreso hospitalario. Tanto el código naranja como todas las escalas, exceptuando los criterios SIRS fueron estadísticamente significativos. Tabla 8.

Tabla 8. Valor pronóstico de las escalas en la mortalidad intrahospitalaria

	Pacientes con criterios de sepsis (%)	Vivos (%)	Mortalidad hospitalaria (%)	Significación
<b>Población analizada (200)*</b>	200 (100,0)	113 (56,5)	63 (31,5)	-
<b>Código Naranja (195)*</b>	130 (66,7)	59 (30,3)	<b>52 (26,7)</b>	<b>0,000</b>
<b>SIRS <math>\geq 2</math> (179)*</b>	149 (83,2)	82 (45,8)	51 (28,5)	<b>NS</b>
<b>QSOFA <math>\geq 2</math> (158)*</b>	63 (39,9)	24 (15,2)	<b>28 (17,7)</b>	<b>0,000</b>
<b>SOFA <math>\geq 2</math> (186)*</b>	153 (82,3)	82 (44,1)	<b>51 (27,4)</b>	<b>0,046</b>
<b>NEWS2 <math>\geq 5</math> (193)*</b>	150 (77,7)	78 (40,4)	<b>55 (28,5)</b>	<b>0,000</b>

\*Número de casos registrados, sin incluir los casos perdidos, sobre una 'n' total de 201. En términos de mortalidad tanto hospitalaria como a 90 días tras el alta, el número total es 200 en lugar de 201 debido a pérdida de un caso (al trasladarse al paciente fuera de la Comunidad Valenciana y no poder haberse hecho el seguimiento posteriormente). La suma de pacientes vivos y mortalidad hospitalaria no corresponden al número de pacientes con criterios de sepsis ya que se excluyeron los pacientes con mortalidad de hasta 3 meses tras el alta, para su posterior estudio y análisis.

#### **5.4.2 Valor pronóstico de las escalas en la mortalidad hasta los 90 días tras el alta hospitalaria**

En aquellos casos en los que no se produjo una mortalidad intrahospitalaria, se analizó si se produjo exitus en un lapso de tiempo de hasta 90 días tras el alta hospitalaria, evidenciándose tan solo en 24 casos (12%) dentro de los 200 casos analizados. Este resultado se evidenció en un menor número de casos si comparamos con otras variables en las que se analizó el valor pronóstico.

Se objetivó exitus en 19 casos (9,7%) de los pacientes calificados como código naranja, 16 casos (8,9%) de los pacientes con SIRS  $\geq 2$ , 11 casos (6,9%) de los pacientes con qSOFA  $\geq 2$ , 20 casos (10,8%) de los pacientes que presentaron SOFA  $\geq 2$  y 17 casos (8,8%) de los pacientes en los que se registró NEWS  $\geq 5$ . Aunque ni la presencia del código naranja ni las escalas estudiadas arrojaron datos estadísticamente significativos. Tabla 9.

Tabla 9. Valor pronóstico de las escalas en la mortalidad hasta los 90 días tras el alta hospitalaria.

	<b>Pacientes con criterios de sepsis (%)</b>	<b>Vivos (%)</b>	<b>Mortalidad hasta los 90 días tras alta (%)</b>	<b>Significación</b>
<b>Población analizada (200)*</b>	200 (100,0)	113 (56,5)	24 (12,0)	-
<b>Código naranja (195)*</b>	130 (66,7)	59 (30,3)	19 (9,7)	<b>NS</b>
<b>SIRS <math>\geq</math> 2 (179)*</b>	149 (83,2)	82 (45,8)	16 (8,9)	<b>NS</b>
<b>QSOFA <math>\geq</math> 2 (158)*</b>	63 (39,9)	24 (15,2)	11 (6,9)	<b>NS</b>
<b>SOFA <math>\geq</math> 2 (186)*</b>	153 (82,3)	82 (44,1)	20 (10,8)	<b>NS</b>
<b>NEWS2 <math>\geq</math> 5 (193)*</b>	150 (77,7)	78 (40,4)	17 (8,8)	<b>NS</b>

#### **5.4.3 Valor pronóstico de las escalas en la necesidad de ingreso en UCI y/o necesidad de diálisis**

Un factor claro de gravedad en un episodio de urgencias o durante un ingreso hospitalario es la necesidad de requerir diálisis o ingreso en la UCI. Debido a ello se registraron aquellos casos que requirieron dicha medida y se estudió que escalas diagnósticas se relacionaban con dicha variable según su significación estadística. Se asociaron ambas posibilidades ya que por separado no se obtenía un número de casos suficiente. Se objetivaron 33 casos (16,4%) que necesitaron diálisis y/o ingreso en UCI.

Se encontró la necesidad de diálisis o de ingreso en UCI en 18 casos (9,2%) en los que se activó el código naranja, 24 casos (13,3%) dentro de los que se calculó un SIRS  $\geq$  2, 4 casos (2,5%) en los que se obtuvo un qSOFA  $\geq$  2, 27 casos (14,4%) en los que tenían un aumento de SOFA  $\geq$  2 y 22 casos (11,3%) en los cuales se evidenciaron un NEWS  $\geq$  5. Dentro de dichas escalas, solo el qSOFA  $\geq$  2 demostró significación estadística y por lo tanto cierta relación predictiva. Tabla 10.

Tabla 10. Valor pronóstico de las escalas en la necesidad de ingreso en UCI y/o necesidad de diálisis

	Pacientes con criterios de sepsis (%)	No UCI, no diálisis (%)	UCI y/o diálisis (%)	Significación
<b>Población estudiada (200)*</b>	201 (100,0)	168 (83,6)	33 (16,4)	-
<b>Código naranja (196)*</b>	130 (66,4)	112 (57,1)	18 (9,2)	<b>NS</b>
<b>SIRS ≥ 2 (180)*</b>	150 (83,3)	126 (70,0)	24 (13,3)	<b>NS</b>
<b>QSOFA ≥ 2 (160)*</b>	63 (39,4)	59 (36,9)	<b>4 (2,5)</b>	<b>0,014</b>
<b>SOFA ≥ 2 (187)*</b>	154 (82,4)	127 (67,9)	27 (14,4)	<b>NS</b>
<b>NEWS2 ≥ 5 (194)*</b>	145 (74,7)	123 (63,4)	22 (11,3)	<b>NS</b>

#### **5.4.4 Valor pronóstico de las escalas en la necesidad de adopción de medidas paliativas.**

Por último, otra variable común entre pacientes de mal pronóstico es aquellos que presentan adopción de medidas paliativas, generalmente tratándose de pacientes pluripatológicos y de escasa capacidad de supervivencia. Debido a esto, también se registró dicha variable y se analizó la significación estadística de esta con respecto a las distintas escalas diagnósticas y código naranja.

En 59 casos (30,1%) que presentaron código naranja, 35 casos (21,9%) que presentaron qSOFA ≥ 2, 61 casos (32,6%) que obtuvieron un aumento de SOFA ≥ 2 y 65 casos (33,5%) en los que se registró NEWS2 ≥ 5 también se registró necesidad de adoptar medidas paliativas. Dichas escalas y el código naranja fueron estadísticamente significativas al compararse con regresión logística con la necesidad de instauración de medidas paliativas. Por otra parte, los criterios SIRS ≥ 2 no fueron estadísticamente significativos. Tabla 11.

Tabla 11. Valor pronóstico de las escalas en la necesidad de adopción de medidas paliativas.

	Pacientes con criterios de sepsis (%)	No paliativos (%)	Paliativos (%)	Significación
<b>Población estudiada (201)*</b>	201 (100)	129 (64,2)	72 (35,8)	-
<b>Código naranja (196)*</b>	130 (66,4)	71 (36,2)	<b>59 (30,1)</b>	<b>0,001</b>
<b>SIRS ≥ 2 (180)*</b>	150 (83,3)	96 (53,3)	54 (30)	<b>NS</b>
<b>QSOFA ≥ 2 (160)*</b>	63 (39,4)	28 (17,5)	<b>35 (21,9)</b>	<b>0,000</b>
<b>SOFA ≥ 2 (187)*</b>	154 (82,4)	93 (49,7)	<b>61 (32,6)</b>	<b>0,024</b>
<b>NEWS2 ≥ 5 (194)*</b>	145 (74,7)	80 (41,2)	<b>65 (33,5)</b>	<b>0,000</b>

## **5.5 AMPLIACIÓN DE LAS ESCALAS DE EVALUACIÓN RÁPIDA Y SU VALOR PREDICTIVO.**

### **5.5.1 Variables de interés con respecto a la mortalidad hospitalaria, para la ampliación de escalas.**

Se analizó qué variables fueron estadísticamente significativas con respecto a al factor pronóstico de mayor peso, la mortalidad hospitalaria. La edad media (77 años en la muestra poblacional y 81,3 años en los casos con mortalidad hospitalaria) y la dependencia para actividades básicas de vida diaria (siendo total en 69 casos (35,4%) de la muestra estudiada, 35 de los cuales (17,9%) presentaron mortalidad hospitalaria) tuvieron significación estadística. Por otra parte, no fue así con respecto al sexo.

Se averiguo la relación de las constantes vitales registradas en triaje o en PCM y la mortalidad hospitalaria. Se evidenció una temperatura media de  $36,9 \pm 1,6^{\circ}\text{C}$ , saturación de O<sub>2</sub> de  $90,0 \pm 6,0\%$ , FiO<sub>2</sub> de  $0,29 \pm 0,17$ , frecuencia cardíaca de  $109 \pm 29$  lpm, frecuencia respiratoria  $\geq 22$ rpm en 29 casos (21,32%) y Glasgow  $\leq 13$  en 34 casos (18,9%), siendo estas constantes vitales significativas estadísticamente al comprobarse correlación con la mortalidad hospitalaria, a diferencia de la Tensión Arterial Sistólica y Diastólica registradas. Dichas constantes ya se encuentran en las escalas predictivas rápidas. Lógicamente, la estancia en UCI (que se evidenció en 28 casos (14%), 15 de los cuales (7,5%) presentaron mortalidad hospitalaria), así como el incremento de número de días ingresado tanto dentro como fuera de la UCI se correlaciona con mayor mortalidad hospitalaria. Tabla 12.

Tabla 12. Variables de interés con respecto la mortalidad hospitalaria

	Pacientes con criterios de sepsis (%)	Vivos (%)	Mortalidad hospitalaria (%)	Significación
<b>Población estudiada (201)*</b>	201 (100,0)	113 (56,5)	63 (31,5)	
<b>Sexo (varón) (201)*</b>	108 (53,7)	55 (27,3)	34 (16,9)	<b>NS</b>
<b>Edad media (DE) (201)*</b>	77 (11,9)	72,7 (10,9)	<b>81,3 (12,3)</b>	<b>0,029</b>
<b>Diabéticos (201)*</b>	74 (37,0)	41 (20,5)	26 (13,0)	<b>NS</b>
<b>Dependencia (195)*</b>				<b>0,000</b>
-Total	69 (35,4)	23 (11,8)	<b>35 (17,9)</b>	
-Parcial	32 (16,4)	18 (9,2)	<b>11 (5,6)</b>	
-Independiente	94 (48,2)	69 (3,4)	<b>16 (8,2)</b>	
<b>Constantes vitales:</b>				
<b>Temperatura (193)*</b>	37,2 ± 13,0	37,5 ± 1,4	<b>36,9 ± 1,6</b>	<b>0,021</b>
<b>Saturación O2 (192)*</b>	91,9 ± 6,1	94,0 ± 5,0	<b>90,0 ± 6,0</b>	<b>0,011</b>
<b>FiO2 (192)*</b>	0,26 ± 0,1	0,24 ± 0,11	<b>0,29 ± 0,17</b>	<b>0,016</b>
<b>Tensión arterial sistólica (199)*</b>	107 ± 29	109 ± 29	102 ± 30	<b>NS</b>
<b>Tensión arterial diastólica (199)*</b>	61 ± 18	62 ± 18	61 ± 19	<b>NS</b>
<b>Frecuencia cardíaca (193)*</b>	103 ± 25	101 ± 22	<b>109 ± 29</b>	<b>0,034</b>
<b>Frecuencia respiratoria ≥ 22 (136)*</b>	72 (52,9)	33 (24,3)	<b>29 (21,32)</b>	<b>0,013</b>
<b>Glasgow ≤ 13 (180)*</b>	64 (35,6)	20 (11,1)	<b>34 (18,9)</b>	<b>0,000</b>
<b>Otras variables:</b>				
<b>Estancia en UCI (200)*</b>	28 (14,0)	13 (6,5)	<b>15 (7,5)</b>	<b>0,009</b>
<b>Días de estancia en UCI (200)*</b>	0,5 ± 1,6	0,0 ± 1,0	<b>1,0 ± 2,0</b>	<b>0,041</b>
<b>Días hospitalizado (199)*</b>	9 ± 11	12 ± 14	<b>5 ± 4</b>	<b>0,000</b>

\*Número de casos registrados, sin incluir los casos perdidos, sobre una 'n' total de 201.

(): Porcentajes sobre la n de cada variable cualitativa.

Media ± desviación estándar en el caso de las variables cuantitativas.

Debido a un caso en el que no se averiguó la mortalidad o supervivencia, al ser trasladado fuera de la provincia, se produjo la pérdida de este. Siendo así la recogida de datos sobre 201 casos, aunque existiendo datos de resultados de supervivencia sobre una n de 200.

Una serie de valores gasométricos y analíticos (hemograma y bioquímica) fueron estudiados de forma cualitativa para averiguar su significación estadística con respecto a la mortalidad hospitalaria. Entre estas variables destacaron PaCO<sub>2</sub> (con un valor medio de 33,3 mmHg ± 8,7), lactato (4,2 mmol/L ± 3,3), glucemia (192 mg/dL ± 119) y creatinina (2,21 mg/dL ± 1,31). Por lo tanto, estas tres variables se consideraron para la ampliación

de las escalas diagnósticas precoces. No se incluyó la creatinina como nueva variable a la hora de ampliar las escalas al constituir un valor analítico que requiere horas para conocer su valor y por lo tanto generación de demora. Curiosamente, los biomarcadores de procalcitonina y Proteína C Reactiva, a diferencia de lo observado en la práctica clínica, no arrojaron resultados significativos. Tabla 13.

Con objetivo de conseguir una mejora en la capacidad predictiva de las escalas de evaluación rápida, al aplicar una ampliación de los criterios de las dos escalas más ampliamente utilizadas y de mayor aplicabilidad práctica (qSOFA y NEWS con las nuevas variables  $\text{PaCO}_2 \leq 35\text{mmHg}$ , Lactato  $\geq 2\text{mg/dl}$  y glucemia  $\geq 190\text{ mg/dl}$ ) se instauró un nuevo punto de corte (qSOFA ampliado  $\geq 4$  y NEWS2 ampliado  $\geq 6$ , ver tabla 16b). La elección de cada nueva variable se encuentra justificada, al ser cada una de ellas estadísticamente significativas cuando fueron comparadas con la mortalidad hospitalaria, a diferencia de otras variables clínicas y analíticas. Tablas 13 y 15. El nuevo punto de corte se justifica mediante las curvas ROC realizadas, explicado en el apartado 5.6.

La  $\text{PaCO}_2$  de 35mmHg constituye el límite bajo de normalidad gasométrica en un paciente y la media de  $\text{PaCO}_2$  en pacientes en los que se produjo mortalidad hospitalaria fue inferior a este valor. El lactato  $\geq 2\text{mg/dl}$  se encuentra dentro de la definición de shock séptico, considerándose así como factor agravante<sup>1</sup>. La glucemia media en pacientes que presentaron mortalidad hospitalaria fue de 192 mg/dl, semejante al percentil 75, que se encuentra en 190 mg/dl. No se incluyó la lectura de glucemia 155 como punto de corte que dictaría al realizar el Índice de Youden dado a que constituye un valor glucemia bajo y poco específico, poco representativo de pacientes sépticos.

Tabla 13. Variables analíticas y gasométricas en relación a mortalidad hospitalaria

	Media ± DE	Vivos ± DE	Mortalidad hospitalaria ± DE	Significación
<b>Gasometría:</b>				
<b>PaCO<sub>2</sub></b> (158)*	36,2 ± 8,7	37,4 ± 8,0	<b>33,3 ± 8,7</b>	<b>0,004</b>
<b>PaO<sub>2</sub></b> (101)*	64,1 ± 21	62,6 ± 14,2	66 ± 28,5	<b>NS</b>
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b> (100)*	261,40 ± 94,00	275,30 ± 71,50	240,19 ± 111,85	<b>NS</b>
<b>PH</b> (179)*	7,40 ± 0,10	7,43 ± 0,06	7,40 ± 0,10	<b>NS</b>
<b>Lactato</b> (174)*	3,0 ± 2,6	2,4 ± 1,8	<b>4,2 ± 3,3</b>	<b>0,000</b>
<b>Bilirrubina</b> (131)*	0,80 ± 1,90	0,71 ± 1,21	1,07 ± 3,10	<b>NS</b>
<b>Hemograma:</b>				
<b>Leucocitos</b> (200)*	15,84 ± 10,38	16,08 ± 10,89	16,33 ± 10,31	<b>NS</b>
<b>Neutrófilos</b> (200)*	13,82 ± 9,97	14,14 ± 10,43	14,33 ± 9,88	<b>NS</b>
<b>Plaquetas</b> (198)*	235 ± 128	230 ± 119	248 ± 153	<b>NS</b>
<b>Bioquímica:</b>				
<b>Glucemia</b> (199)*	170 ± 100	164 ± 92	<b>192 ± 119</b>	<b>0,043</b>
<b>Creatinina</b> (200)*	1,90 ± 1,30	1,67 ± 1,15	<b>2,21 ± 1,31</b>	<b>0,032</b>
<b>Procalcitonina</b> (104)*	15,36 ± 26,85	14,88 ± 26,02	16,80 ± 28,53	<b>NS</b>
<b>PCR</b> (198)*	116,42 ± 133,3	165'04 ± 142'06	175,39 ± 125'07	<b>NS</b>

Tras el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de las dos escalas más útiles en el servicio de Urgencias, al carecer de necesidad de valores analíticos bioquímicos o hemograma (a diferencia de lo que ocurre con las escalas de SIRS y SOFA), pudimos observar que al comparar con las escalas ampliadas, estas últimas gozaban de una mayor especificidad (0,70 a 0,85 en el caso del qSOFA y 0,34 a 0,38 en el caso del NEWS2) y VPN (0,82 a 0,83 en el caso de qSOFA y 0,92 a 0,93 en el caso de NEWS2) que su correspondiente escala no ampliada. A su vez, en ambos casos se aumentó su VPN, manteniendo la sensibilidad de NEWS2 aunque no siendo así en la sensibilidad del qSOFA, como podemos ver en la siguiente Tabla 14.

Tabla 14. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de las escalas.

	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>qSOFA</b>	0,62	0,70	0,45	0,82
<b>qSOFA-amp</b>	0,52	0,85	0,55	0,83
<b>NEWS2</b>	0,93	0,34	0,40	0,92
<b>NEWS2-amp</b>	0,93	0,38	0,41	0,93

## 5.6 CURVAS ROC

El valor predictivo de cada una de las escalas se examinó mediante el cálculo de las curvas ROC. Establecimos puntos de corte considerados como positivos según cada variable nueva incluida en las escalas ampliadas. Para las modificaciones de las escalas se incluyeron variables que habían mostrado asociación con el valor pronóstico, lactato, glucemia y paCO<sub>2</sub>. Para cada una de las escalas se calculó el punto de corte que establecía su límite de significación. Tablas 15, 16a y 16b.

Inicialmente, se analizaron mediante curvas ROC las escalas conocidas y ampliadas de forma cuantitativa, es decir, según el resultado numérico obtenido al calcularse la escala. Aquí podemos ver que la escala que ofrecía una mayor área bajo la curva era NEWS2-amp, seguido de forma descendente por qSOFA-amp, NEWS2, SOFA, qSOFA y finalmente SIRS, siendo todas las escalas estadísticamente significativas exceptuando la escala SIRS. Tabla 16a.

Una vez calculados los puntos de corte con mayor impacto (mayor área bajo la curva ROC) de cada escala ampliada, se procedió a calificar las escalas no ampliadas de forma cualitativa dicotómica (SIRS  $\geq$  2, SOFA  $\geq$  2, qSOFA  $\geq$  2 y NEWS2  $\geq$  5) para considerar el paciente como probablemente séptico y de mal pronóstico. En cuanto al estudio de las escalas normales, consideradas como cualitativas, se objetivó una mayor área bajo la curva para NEWS2, seguida de qSOFA, SOFA, y finalmente SIRS. Cuando se testaron las escalas modificadas, éstas presentaban una mayor área bajo la curva que las mencionadas previamente, siendo las escalas ampliadas de mayor área el NEWS2  $\geq$  6 y qSOFA  $\geq$  4. Por lo que para las escalas ampliadas se obtuvo un punto de corte de qSOFA ampliado  $\geq$  4 y NEWS2 ampliado  $\geq$  6, al evaluarse como dicotómicas o cualitativas. Tabla 16b. La representación de estas curvas las podemos encontrar en la figura 14.

Tabla 15. Escalas diagnosticas ampliadas

	Pacientes con criterios de sepsis (%)	Vivos (%)	Mortalidad hospitalaria (%)	Mortalidad 90 días tras el alta (%)	Significación
Población estudiada (201)*	201 (100,0)	113 (56,5)	63 (31,5)	24 (12,0)	
<b>Códigos y escalas</b>					
SIRS ≥ 2 (179)*	149 (83,2)	82 (45,8)	51 (28,5)	16 (8,9)	NS
SIRS Cuantitativo (179)*	2,4 ± 0,9	2,0 ± 1,0	3,0 ± 1,0	2,0 ± 1,0	NS
QSOFA ≥ 2 (158)*	63 (39,9)	24 (15,2)	<b>28 (17,7)</b>	11 (6,9)	<b>0,000</b>
QSOFA Cuantitativo (158)*	1,3 ± 0,9	1,0 ± 1,0	<b>2,0 ± 1,0</b>	1,0 ± 1,0	<b>0,013</b>
SOFA ≥ 2 (186)*	153 (82,3)	82 (44,1)	<b>51 (27,4)</b>	20 (10,8)	<b>0,046</b>
SOFA Cuantitativo (186)*	3,4 ± 2,4	3,0 ± 2,0	<b>5,0 ± 3,0</b>	4,0 ± 2,0	<b>0,000</b>
NEWS2 ≥ 5 (193)*	150 (77,7)	78 (40,4)	<b>55 (28,5)</b>	17 (8,8)	<b>0,000</b>
NEWS2 Cuantitativo (193)*	7,5 ± 3,8	6,0 ± 3,0	<b>10,0 ± 3,0</b>	8,0 ± 4,0	<b>0,000</b>
<b>Escalas ampliadas</b>					
QSOFA Ampliado ≥ 4 (126)*	31 (24,6)	12 (9,5)	<b>17 (11,9)</b>	2 (1,6)	<b>0,000</b>
QSOFA Ampliado cuantitativo (126)*	2,5 ± 1,6	2,0 ± 1,0	<b>3,0 ± 2,0</b>	2,0 ± 1,0	<b>0,000</b>
NEWS 2 ampliado ≥ 6 (193)*	139 (72,0)	62 (32,1)	<b>57 (29,5)</b>	20 (10,4)	<b>0,000</b>
NEWS 2 ampliado cuantitativo (193)*	8,6 ± 4,2	7,0 ± 4,0	<b>11,0 ± 4,0</b>	9,0 ± 4,0	<b>0,000</b>

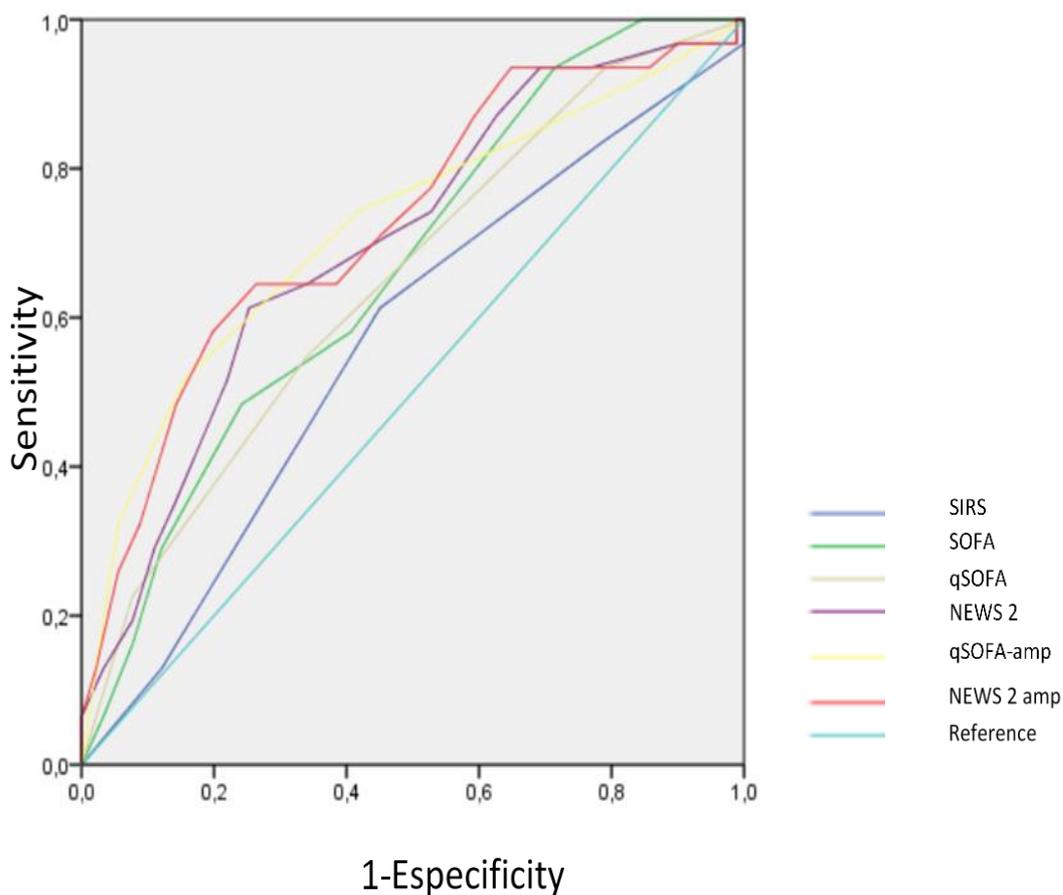
Tabla 16a. Áreas bajo las curvas ROC, como escalas cuantitativas:

Escalas	Área ± DE	IC 95%	Significación asintótica
SIRS	0,566 ± 0,060	[0,449 - 0,683]	0,274
SOFA	<b>0,666 ± 0,054</b>	[0,560 - 0,771]	<b>0,006</b>
QSOFA	<b>0,647 ± 0,057</b>	[0,536 - 0,759]	<b>0,015</b>
NEWS2	<b>0,699 ± 0,055</b>	[0,592 - 0,806]	<b>0,001</b>
QSOFA ampliado	<b>0,719 ± 0,058</b>	[0,606 - 0,832]	<b>0,000</b>
NEWS2 ampliado	<b>0,727 ± 0,054</b>	[0,620 - 0,833]	<b>0,000</b>

Tabla 16b. Áreas bajo las curvas ROC, como escalas cualitativas:

Escalas	Area $\pm$ DE	IC 95%	Significación asintótica
<b>SIRS <math>\geq 2</math></b>	0,517 $\pm$ 0,060	[0,400 – 0,635]	0,778
<b>SOFA <math>\geq 2</math></b>	0,572 $\pm$ 0,057	[0,460 – 0,684]	0,233
<b>QSOFA <math>\geq 2</math></b>	0,602 $\pm$ 0,060	[0,484 – 0,719]	0,093
<b>NEWS2 <math>\geq 5</math></b>	0,617 $\pm$ 0,054	[0,511 – 0,724]	0,05
<b>QSOFA ampliado <math>\geq 2</math></b>	0,586 $\pm$ 0,057	[0,474 – 0,698]	0,156
<b>QSOFA ampliado <math>\geq 3</math></b>	0,614 $\pm$ 0,056	[0,530 – 0,752]	0,020
<b>QSOFA ampliado <math>\geq 4</math></b>	<b>0,678 <math>\pm</math> 0,060</b>	[0,560 – 0,795]	<b>0,003</b>
<b>QSOFA ampliado <math>\geq 5</math></b>	0,633 $\pm$ 0,063	[0,509 – 0,756]	0,029
<b>NEWS2 ampliado <math>\geq 5</math></b>	0,565 $\pm$ 0,057	[0,453 – 0,678]	0,280
<b>NEWS2 ampliado <math>\geq 6</math></b>	<b>0,640 <math>\pm</math> 0,053</b>	[0,536 – 0,744]	<b>0,021</b>
<b>NEWS2 ampliado <math>\geq 7</math></b>	0,637 $\pm$ 0,054	[0,530 – 0,743]	0,024
<b>NEWS2 ampliado <math>\geq 8</math></b>	0,623 $\pm$ 0,057	[0,512 – 0,734]	0,043

Figura 14. Curvas ROC.



## **6. DISCUSIÓN**

# 6. DISCUSIÓN

## 6.1 DISCUSIÓN DEL MÉTODO

El servicio de Urgencias de nuestro hospital es complejo, dado que nuestra Área de Salud atiende a una población de 350.000 habitantes. Este servicio está compuesto por una gran cantidad de profesionales, entre facultativos, personal de enfermería, celadores, etc. Enfermería se encarga del Triage de Urgencias y dada la carga de trabajo, fue complicado en ocasiones que la información de las constantes vitales y las puntuaciones de las escalas quedaran correctamente registradas. La formación (sesiones formativas al personal del servicio de Urgencias) fue fundamental para mejorar este problema en el registro de datos. El hecho de tener una población numerosa compensó estos déficits a la hora de obtener resultados estadísticamente significativos.

Otra dificultad que nos encontramos es que la información se extraía de la revisión de las historias clínicas de los pacientes en la Historia Clínica Electrónica vehiculizada por el sistema informático Orion Clinic. Este sistema no está del todo implantado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital.

Por otro lado, en el tiempo en que se realizó el estudio, no existía todavía en nuestro hospital un Código Sepsis instaurado por la Comisión de Infecciones, Profilaxis y Política Antibiótica del hospital, aunque esto que ya ocurre en la actualidad. No había en los años 2017-18 unos Protocolos de Tratamiento Empírico de la Sepsis consensuados. Además, el servicio de Urgencias carecía de protocolos propios en este sentido. Por eso hubo una gran variabilidad en cuanto al tratamiento administrado a los pacientes, aunque el antibiótico empírico más utilizado fue la ceftriaxona, independientemente del foco de la sepsis. Esto se ha subsanado desde el PROA (Programa de Optimización de Antibioterapia Hospitalaria) del Hospital, que ha apoyado la redacción de Protocolos de Antibioterapia Empírica para la Sepsis basados en la epidemiología de nuestra área de salud.

La falta de un método diagnóstico gold standard y la falta de conocimientos de algunos facultativos de las nuevas definiciones Sepsis-

3, Surviving Sepsis Campaign y Documento de Consenso sobre Código Sepsis Nacional provocaba una falta de consenso sobre la definición de dicha patología y su diagnóstico a nivel práctico diario. Existiendo así discrepancias sobre el diagnóstico final entre distintos facultativos. Esto ha dificultado en nuestro trabajo la localización de los pacientes con verdaderas sepsis comunitarias.

Las carencias de soporte informático de nuestro sistema de salud también han complicado nuestra investigación, ya que, por ejemplo, el hecho de que los distintos hospitales entre sí, dentro de una misma provincia, no estén vinculados a través de un mismo sistema informático, impide conocer la historia clínica completa o resultados de un paciente que proviene de otro hospital.

Otra limitación nos ha surgido a nivel microbiológico. Los hemocultivos son validados al quinto día de su obtención, lo que hace que en el Servicio de Urgencias no se pueda contar con este dato a la hora de la toma de decisiones. Actualmente, desde enero 2019, desde el Servicio de Microbiología, junto a la Unidad de Enfermedades Infecciosas, se ha puesto en marcha un Equipo de Bacteriemias que trabaja 365 días al año las 24h del día. A partir de los hemocultivos, se hace en el momento de la recepción por parte del Microbiólogo, una tinción gram y se informa del resultado al facultativo de la Unidad de Enfermedades Infecciosas o al Internista de Guardia en su defecto. A las 3 horas, ya se dispone de la identificación del microorganismo por MALDI-TOF. Incluso en algunas bacterias se puede saber algún mecanismo de resistencia fundamental y a las 24-48h disponemos ya del antibiograma. Este equipo no estaba todavía en funcionamiento cuando se realizó el trabajo objeto de esta tesis.

Otro problema que surgió a la hora de tipificar los casos de shock séptico fue que existían pacientes en los cuales se establecía una limitación de esfuerzo terapéutico o instauración exclusiva de medidas paliativas. Esto conlleva un infradiagnóstico de pacientes con shock séptico, ya que, aunque estaba inicialmente indicado, no se administraban drogas vasoactivas porque el paciente no era reanimable. Por este motivo, también se veía limitado el cálculo de la escala SOFA.

Durante la elaboración de la base de datos de este estudio, se calculaba la escala SOFA basal. Para ello, es necesario que estén reflejadas en la historia clínica del paciente valoraciones médicas o resultados de

exploraciones complementarias. En algunos pacientes estos datos no se reflejaban en la historia clínica por lo que el cálculo del SOFA basal era tan solo aproximado, no exacto.

Otro problema que nos hemos encontrado al comparar nuestros resultados con los de otros trabajos publicados, es que, en nuestro caso, nos centramos en sepsis comunitarias, y en la mayoría de trabajos no se distingue entre sepsis comunitaria y sepsis nosocomial<sup>31</sup>. Esto nos hace difícil comparar nuestros resultados con los de trabajos similares publicados.

Por otra parte, existe también una dificultad a la hora de comparar nuestro estudio con otros publicados en la literatura en cuanto a la definición de tiempos asistencias. En algunos trabajos determinan el momento de admisión en el hospital como punto de partida y en otros, eligen el primer contacto médico. En este estudio, para el estudio del flujo asistencial, como comentado previamente se utilizaron el momento de llegada y registro del paciente a Admisión como punto de partida, (A) vía Orion Clinic (el programa informático utilizado en el servicio de Urgencias), mientras que en otros estudios se utilizó el momento del Triage como punto de partida. La diferencia entre un tiempo y otro es de pocos minutos, pero no es el mismo.

Existen dificultades al aunar o comparar resultados ya que en distintos estudios se sigue una metodología concreta en Urgencias, así como un análisis estadístico y sistema informático diferente. Hasta lograr una unificación de metodología de trabajo y protocolización, la realización de estudios multicéntricos con respecto a este tema sería complicado.

Cabe destacar que, para conocer aproximadamente la incidencia de la sepsis comunitaria en nuestra área de salud, previamente a la realización del trabajo que ha dado lugar a esta tesis, el mismo grupo de investigadores realizamos un estudio preliminar. Este trabajo se realizó en el mismo servicio de Urgencias durante el año 2016 y sirvió para calcular la incidencia de la sepsis comunitaria durante un año. Éste fue un estudio observacional retrospectivo y descriptivo en el cual analizamos desde el 1 de enero al 31 de diciembre de 2016 a aquellos pacientes diagnosticados de sepsis o shock séptico comunitario en el mismo servicio de Urgencias que el presente estudio. El objetivo principal era conocer las características poblacionales y los tiempos desde Admisión en

Urgencias hasta la administración de la Primera Dosis de Antibiótico, utilizándose así estos datos preliminares como punto de referencia para el estudio de 2018, objeto de este trabajo de tesis doctoral. En el estudio de se analizaron 360 pacientes. Se analizó la tasa de mortalidad durante el ingreso y a los 28 días y se correlacionó con el tiempo medio de la administración de antibioterapia. Este estudio nos sirvió como análisis preliminar de la población que pretendemos evaluar.

## **6.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

### **6.2.1 Características generales de la población y de la sepsis**

En nuestro estudio, la mayoría de pacientes tenían una edad mayor de 75 años, lo que coincide con la mayoría de estudios publicados sobre sepsis de origen comunitario<sup>52</sup>. No obstante, hay otros estudios donde la edad media de la población es menor, entre otros motivos, porque su población son pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos.

Aproximadamente la mitad de los pacientes son varones (53,7%), al igual que en otros estudios sobre sepsis comunitaria como el realizado por Ferreras et al<sup>52</sup>, aunque en otros estudios esta cifra es ligeramente superior a la mitad<sup>105</sup>. Las comorbilidades predominantes en la población son, por este orden, hipertensión arterial, Diabetes Mellitus tipo 2, dislipemia, accidente cerebrovascular, deterioro cognitivo o anemia reciente. Dichas comorbilidades también pueden objetivarse en otros estudios<sup>27,52</sup>. Los principales orígenes de las sepsis comunitarias son urinarias (51,2%) y respiratorias (27,9%). Constituyen dos orígenes sépticos comunes, aunque difieren de los dos más comunes publicados por Azcárate et al<sup>105</sup>. (respiratorio en un 24% y abdominal en un 22% de los casos), en un estudio donde se analizaban de forma observacional los casos de sepsis en un hospital terciario. Por otra parte, coinciden con los orígenes más frecuentes de otros estudios como los de Ferreras Amez et al, aunque en dicho estudio, el origen respiratorio fue más frecuente que el urinario<sup>52</sup>.

Los principales servicios donde ingresaron los pacientes de nuestro estudio fueron, por este orden creciente, Unidad de Cuidados Intensivos (12,4%), Unidad de Medicina Interna (30,8%) y Unidad Médica de Corta Estancia (33,3%). Dichos estudios son difícilmente comparables ya que generalmente, estudios similares se centran en los pacientes sépticos dentro de un mismo servicio o unidad, como podemos ver en lo expuesto por Azcárate et al<sup>105</sup>.

Los antibióticos utilizados de forma empírica en el servicio de Urgencias en nuestro estudio fueron ceftriaxona, levofloxacino y amoxicilina-clavulánico. Estos datos se correlacionan con los antibióticos más frecuentemente utilizados de entrada (ceftriaxona y levofloxacino) según

el estudio realizado por Gergely Szabo et al<sup>106</sup>, donde se estudiaba las características clínicas y microbiológicas de la sepsis comunitaria en adultos<sup>106</sup>. Al igual que en dicho estudio, los carbapenemes se utilizaban principalmente en los casos de shock séptico.

La etiología microbiológica predominante de las sepsis comunitarias de nuestro estudio fueron las bacterias gram-negativo, aislándose en un 32,7% de los casos en el hemocultivo. Dicha predominancia también se encuentra las sepsis comunitarias analizadas por Gergely Szabo<sup>106</sup>.

En un 13,7% de casos de nuestra serie se utilizó como droga vasoactiva la noradrenalina cuando el paciente presentaba shock séptico, tal como aconseja la Surviving Sepsis Campaign del año y se objetiva en otros estudios como mencionado por Azcárate et al<sup>105</sup>. Aunque a diferencia de esto, en nuestro estudio, también se utilizó, aunque en menor medida, la dopamina como vasopresor (en un 8,6% de los casos), al igual que en el estudio realizado por Gergely Szabo et al<sup>106</sup>.

Así mismo, en nuestra serie, observamos una alta incidencia en los pacientes afectados de sepsis comunitaria atendidos en nuestro servicio de Urgencias, de fracaso renal agudo (42,8%). Dicho hallazgo también se objetiva en otros estudios: 32,2% de los casos presentaban oliguria según el estudio de Gergely Szabo et al<sup>106</sup> y el 24% presentaban un aumento de creatinina según Azcárate et al<sup>105</sup>.

### **6.2.2 Datos de constantes vitales y biomarcadores**

En las guías clínicas (NICE)<sup>4</sup> destaca la importancia de las constantes vitales a la hora de valorar la mortalidad hospitalaria del paciente séptico. Cuando analizamos la relación entre las constantes vitales de los pacientes con sepsis comunitaria de nuestra serie y la mortalidad hospitalaria, todas mostraron significación estadística excepto la Presión Arterial Sistólica y la Presión Arterial Distólica. Esto podría deberse a que, en los pacientes de edad avanzada, como es la mayoría de nuestra población, la tensión arterial no tiene el mismo peso y capacidad pronóstica, a la hora de predecir la mortalidad hospitalaria, aunque se carece de bibliografía que respalde dicha afirmación.

La Campaña de Supervivencia de la Sepsis 2018<sup>2</sup> aconseja el uso de biomarcadores como herramientas para afianzar y asegurar la

presunción diagnóstica de sepsis, con la desventaja de la logística, tecnología y demora que esto requiere. En nuestro estudio, los valores de PCR obtuvieron una media de 116, Procalcitonina 15 y lactato de 3. Estos valores se encuentran por encima de los valores de normalidad, al igual que en otros estudios similares, como el realizado por Azcárate et al<sup>105</sup> con una procalcitonina media de 33, Lactato mayor a 2. Esta media de procalcitonina relativamente inferior a la obtenida por dicho investigador puede deberse a que nuestro estudio se basa en los pacientes sépticos en un servicio de Urgencias, englobándose a aquellos con mejor y peor pronóstico, mientras que, en el otro estudio mencionado, al centrarse en pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos suelen presentar una mayor gravedad y peor pronóstico, soliendo conllevar esto a registros de procalcitonina más elevados. La comparación de los niveles de PCR con otros estudios es complicada ya que suele considerarse un parámetro de escasa utilidad o rentabilidad en estos casos, como estipulado por Azcárate et al<sup>105</sup>.

### **6.2.3 Tiempos asistenciales**

La diversidad y diferencias en funcionamiento de los servicios de Urgencias hace que la comparación de tiempos asistenciales sea complicada. Dichos datos realmente tenían como propósito conocer el flujo y rapidez asistencial en ese servicio de Urgencias en concreto, con intención de localizar aquellas etapas en urgencias donde predominase una demora asistencial. Los tiempos en los que se evidenció una mayor demora (PCM-O, A-O y A-I) corresponden a aquellas etapas en las que se requiere tiempo para diagnóstico, tratamiento y estabilización del paciente.

### **6.2.4 Tiempos de actividades diagnóstico-terapéuticas.**

En lo que refiere a las actividades diagnóstico-terapéuticas, las cuales se aconseja realizar dentro de la primera hora desde la llegada del paciente a Urgencias, encontramos una media en minutos mayor a 60 en todas las actividades (exceptuando la extracción de analítica), a diferencia de Ferreras Amez et al, probablemente debido a la falta de escalas consensuadas de diagnóstico rápido en el paciente séptico y a la falta de un Código Sepsis implantado. Aunque cabe destacar que más de la mitad de los casos se realizaron todas las actividades en menos de una hora

cuando son valorados los casos de forma cualitativa (mayor o menor de una hora) en lugar de estudio de las medias. Estos datos contrastan con el estudio Ferreras Amez<sup>52</sup>.

### **6.2.5 Análisis pronóstico con respecto a mortalidad hospitalaria**

A la hora de estudiar la relación entre las distintas variables y la mortalidad hospitalaria, una serie de ellas mostraban significación estadística. De entre ellas se encontraban variables ya conocidas y avaladas por otros artículos, como las constantes vitales, la edad<sup>107</sup> o el lactato<sup>22</sup>. A diferencia de otros estudios, también se encontró significación estadística con respecto a mortalidad hospitalaria en otras variables estudiadas como la dependencia a actividades básicas de vida diaria, largas estancias hospitalarias, el FiO2 utilizado en el servicio de Urgencias, los niveles elevados de glucemia y creatinina y los disminuidos en PaCO2. Pero a diferencia de otras investigaciones<sup>18</sup>, y consensos<sup>3</sup>, el pH, la bilirrubina y marcadores como PCR o procalcitonina no estaban asociados a mayor mortalidad intrahospitalaria. Dentro de lo que confiere a las escalas de evaluación rápida, la única que no arrojo resultados significativos con respecto a la mortalidad, fue la escala SIRS; al igual que otras investigaciones, que ponen en duda su utilidad<sup>20,33,34,43</sup>.

### **6.2.6 Análisis pronóstico con respecto a mortalidad a 3 meses**

Aparte del estudio de mortalidad hospitalaria, al realizarse el análisis de la mortalidad durante los primeros 90 días tras el alta, no se produjo ningún resultado significativo con respecto a las escalas de evaluación rápida. De esta manera, en esta muestra se puede concluir que dichas escalas no aportan valor predictivo acerca de la mortalidad producida tras el alta hospitalaria. Este análisis y seguimiento tras el alta hospitalaria es una variable escasamente reflejada en la bibliografía relacionada, impidiendo así la comparación con otros estudios.

### **6.2.7 Análisis pronóstico con respecto a ingreso en UCI y/o necesidad de diálisis**

Se objetivó que todas las escalas de evaluación rápida, a excepción del qSOFA carecían de valor pronóstico en cuanto a la predicción de necesidad de ingreso en UCI o de necesidad de diálisis. Es decir, solo la escala qSOFA nos permitió en nuestra muestra predecir que pacientes

requerirían con mayor probabilidad ingreso en UCI y necesidad de diálisis. Esto se correlaciona con la alta especificidad del qSOFA objetivado por autores como Maitra et al<sup>22</sup> y con la gravedad del caso que conlleva generalmente un qSOFA  $\geq 2$ . En contra de lo previsto, la escala SOFA no mostró resultados significativos, cuando es la escala más comúnmente utilizada a nivel intraUCI<sup>23</sup>.

### **6.2.8 Análisis pronóstico con respecto a medidas paliativas.**

A su vez, se estudió la relación entre cumplimiento de las distintas escalas con respecto a la necesidad de medidas paliativas. Todas las escalas, una vez más con excepción del SIRS, mostraron significación estadística. Es decir, que el cumplimiento de las escalas, excepto en SIRS, era más probable de encontrarse en pacientes con necesidad de adopción de medidas paliativas y por lo tanto con pronóstico y supervivencia más sombría. Dichas medidas paliativas tienen lugar especialmente en casos de pacientes con gran número de comorbilidades y edades avanzadas, asociándose así a mayor mortalidad, como viene expuesto por Toshikazu Abe et al<sup>107</sup>.

### **6.2.9. Curvas ROC y escalas ampliadas**

Las escalas de riesgo de sepsis resultaron de utilidad como valor pronóstico pero con resultado desigual. Mientras que la escala qSOFA y NEWS2 fueron las que ofrecieron un mejor valor pronóstico respecto a mortalidad, la escala SIRS fue la que mostró el peor valor pronóstico. La escala NEWS2 goza de gran valor predictivo para la identificación de pacientes de mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria<sup>9,10,11,12,13,14</sup>, la cual además mejora cuando se combina con registros de lactato elevados<sup>16,96</sup>. Junto al valor pronóstico de estas escalas, algunos parámetros aislados (lactato, glucemia y pCO<sub>2</sub>) también mostraron un buen valor pronóstico. La inclusión de estos parámetros en las escalas qSOFA and NEWS2 mejora su valor pronóstico. Esto nos recuerda en parte al estudio realizado por Lopez-Izquierdo et al<sup>44</sup>, quien establece que la medición de lactato capilar en asociación al resultado del NEWS2 y qSOFA no nos provisiona de más información pronostica, aunque cabe destacar que en este estudio la selección de muestra fue distinta (basándose en criterios de triaje en lugar de sospecha de sepsis por el facultativo) y los resultados de lactato evaluados fueron lecturas capilares, no gasométricas.

La combinación de la mayor aplicabilidad práctica del qSOFA y NEWS2 junto con la presencia de mejores resultados obtenidos (mayor área bajo la curva ROC) con respecto a las otras escalas, justifica el uso de estas dos para, al modificarlas, intentar mejorar su capacidad predictiva de pronóstico sombrío.

Los tres parámetros que han resultado significativos, lactato, glucemia y pCO<sub>2</sub>, son de rápido acceso en un servicio de Urgencias, pero no fueron consideradas en las escalas diagnósticas precoces conocidas. La nueva curva ROC para qSOFA-ampliado y NEWS2-ampliado no solo mejoraban y aumentaban el área bajo la curva de cada una de ellas, sino que mostraba mejores resultados que la de mejor valor pronóstico, escala NEWS2.

Se puede interpretar que el uso e interpretación de estos 3 parámetros gasométricos en puertas de urgencias pueden ayudar al facultativo en el diagnóstico precoz y localización de pacientes potencialmente sépticos, mediante el uso de la escala qSOFA-ampliado o la escala de NEWS2-ampliado.

## **7. CONCLUSIONES**

## 7. CONCLUSIONES

Se evidencia el valor pronóstico de mortalidad hospitalaria de las escalas de evaluación rápida qSOFA, SOFA y NEWS2, a diferencia de la escala SIRS, siendo ésta últimamente más abandonada. Por lo tanto, estas tres escalas son preferibles a utilizar en la práctica clínica para evaluar un probable mal pronóstico de un paciente con sospecha de sepsis, dejando en detrimento al uso de los criterios SIRS.

Se describen las características generales y clínicas de la muestra considerada como paciente séptico, ajustándose a las características poblacionales de otros estudios similares, aunque destacando una edad muestral generalmente mayor, con un leve predominio de hombres en la muestra y predominio de comorbilidades como factores de riesgo cardiovascular, EPOC, deterioro cognitivo y dependencia para actividades básicas de vida diaria, entre otras.

En el estudio del flujo asistencial, se evidenció que todas las medidas diagnóstico-terapéuticas aconsejadas por la “1st Hour Bundle”, en ausencia de código sepsis implantado, se realizaban en más de un 50% de los casos en menos de una hora y con una distribución asimétrica de los datos con una mediana inferior a una hora. La implantación de un código sepsis podría ayudar a mejorar las cifras asistenciales y rapidez en actuación médica.

Según nuestra muestra, los parámetros bioquímicos habitualmente empleados en los servicios de Urgencias para valoración del paciente séptico no siempre consiguen discernir por sí solos la gravedad y mal pronóstico del paciente, como podemos ver por la falta de significación estadística con respecto a la mortalidad hospitalaria de los resultados de procalcitonina, PCR, pH, bilirrubina o hemograma. Aunque esto no ocurre con otros valores como el lactato, glucemia, creatinina y PaCO<sub>2</sub>. Por otra parte, las constantes vitales, edad y grado de dependencia sí presentan mayor capacidad pronóstica en el paciente séptico grave.

Mediante el estudio de curvas ROC y la adición de parámetros de glucemia, lactato y PaCO<sub>2</sub> a la escala qSOFA y NEWS2 se consiguió mejorar la capacidad pronóstica de dichas escalas, obteniéndose además mejores resultados que en el resto de escalas de evaluación rápida.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Rhodes, A., Evans, E. L., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M. (2017). Campaña para sobrevivir a la sepsis: Recomendaciones internacionales para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico: 2016 doi:10.1097/CCM.0000000000002255
2. Napolitano, L. M. (2018). Sepsis 2018: Definitions and guideline changes. *Surgical Infections*, 19(2), 117-125. doi:10.1089/sur.2017.278
3. León Gil C., García-Castrillo Riesgo, L., Moya Mir, M., Artigas Raventós, A., Borges, M., Candel González, F. J. et al. (2007) Documento de consenso (SEMES-SEMICYUC): Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los servicios de urgencias hospitalarios. *med. intensiva* [internet]. 2007 oct [citado 2020 oct 17] ; 31( 7 ): 375-387. Disponible en: [Http://Scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-56912007000700004&lng=es](http://Scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912007000700004&lng=es).
4. Tavaré, A., & O'Flynn, N. (2017). Recognition, diagnosis, and early management of sepsis: NICE guideline. *British Journal of General Practice*, 67(657), 185-186. doi:10.3399/bjgp17X690401
5. Cabrita, J. A., Pinheiro, I., & Menezes Falcão, L. (2018). Rethinking the concept of sepsis and septic shock. *European Journal of Internal Medicine*, 54, 1-5. doi:10.1016/j.ejim.2018.06.002
6. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 315(8), 801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287

7. Neira-Sanchez, E. R., & Málaga, G. (2016). Sepsis-3 y las nuevas definiciones, ¿es tiempo de abandonar SIRS? *Acta Médica Peruana*, 33(3), 217-222. doi:10.35663/amp.2016.333.115
8. Keep, J., Messmer, A., Sladden, R., Burrell, N., Pinate, R., Tunnicliff, M., & Glucksman, E. (2016). National early warning score at emergency department triage may allow earlier identification of patients with severe sepsis and septic shock: A retrospective observational study. *Emergency Medicine Journal*, 33(1), 37-41. doi:10.1136/emmermed-2014-204465
9. Brink, A., Alsmá, J., Verdonschot, Rob Johannes Carel Gerardus, Rood, P. P. M., Zietse, R., Lingsma, H. F., & Schuit, S. C. E. (2019). 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*, 14(1), e0211133. doi:10.1371/journal.pone.0211133
10. Mellhammar, L., Linder, A., Tverring, J., Christensson, B., Boyd, J. H., Sendi, P., Kahn, F. (2019). NEWS2 is superior to qSOFA in detecting sepsis with organ dysfunction in the emergency department. *Journal of Clinical Medicine*, 8(8), 1128. doi:10.3390/jcm8081128
11. Silcock, D., Corfield, A., Staines, H., & Rooney, K. (2019). Superior performance of national early warning score compared with quick sepsis-related organ failure assessment score in predicting adverse outcomes: A retrospective observational study of patients in the prehospital setting. *European Journal of Emergency Medicine*, 26(6), 433-439. doi:10.1097/MEJ.0000000000000589
12. Usman, O. A., Usman, A. A., & Ward, M. A. (2019). Comparison of SIRS, qSOFA, and NEWS for the early identification of sepsis in the

emergency department. *The American Journal of Emergency Medicine*, 37(8), 1490-1497. doi:10.1016/j.ajem.2018.10.05813.

13. Churpek, M. M., Snyder, A., Han, X., Sokol, S., Pettit, N., Howell, M. D., & Edelson, D. P. (2017). Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(7), 906-911. doi:10.1164/rccm.201604-0854OC
14. Goulden, R., Hoyle, M., Monis, J., Railton, D., Riley, V., Martin, P., Nsutebu, E. (2018). qSOFA, SIRS and NEWS for predicting inhospital mortality and ICU admission in emergency admissions treated as sepsis. *Emergency Medicine Journal*, 35(6), 345-349. doi:10.1136/emmermed-2017-207120
15. Hamilton, F., Arnold, D., Baird, A., Albur, M., & Whiting, P. (2018). Early warning scores do not accurately predict mortality in sepsis: A meta-analysis and systematic review of the literature. *The Journal of Infection*, 76(3), 241-248. doi:10.1016/j.jinf.2018.01.002
16. Steele, L., & Hill, S. (2019). Using sepsis scores in emergency department and ward patients. *British Journal of Hospital Medicine*, 80(8), C120-C123. doi:10.12968/hmed.2019.80.8.C120
17. Kangas, C., Iverson, L., & Pierce, D. (2019). Sepsis screening: Combining early warning scores and SIRS criteria. *Clinical Nursing Research*, 105477381882333-1054773818823334. doi:10.1177/1054773818823334
18. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017.

19. Giamarellos-Bourboulis, E. J., Tsaganos, T., Tsangaris, I., Lada, M., Routsis, C., Sinapidis, D., Gogos, C. (2017). Validation of the new sepsis-3 definitions: Proposal for improvement in early risk identification. *Clinical Microbiology and Infection*, 23(2), 104-109. doi:10.1016/j.cmi.2016.11.003
20. Costa, R. T., Nassar, A. P., & Caruso, P. (2018). Accuracy of SOFA, qSOFA, and SIRS scores for mortality in cancer patients admitted to an intensive care unit with suspected infection. *Journal of Critical Care*, 45, 52-57. doi:10.1016/j.jcrc.2017.12.024
21. Chen, A. X., Simpson, S. Q., & Pallin, D. J. (2019). Sepsis guidelines. *The New England Journal of Medicine*, 380(14), 1369-1371. doi:10.1056/nejmcldc1815472
22. Maitra, S., Som, A., & Bhattacharjee, S. (2018). 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. *Clinical Microbiology and Infection*, 24(11), 1123-1129. doi:10.1016/j.cmi.2018.03.032
23. Rhee, C., & Klompas, M. (2017). New sepsis and septic shock definitions: Clinical implications and controversies. *Infectious Disease Clinics of North America*, 31(3), 397-413. doi:10.1016/j.idc.2017.05.001
24. Freund, Y., Lemachatti, N., Krastinova, E., Van Laer, M., Claessens, Y., Avondo, A., Beaune, S. (2017). Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 317(3), 301-308. doi:10.1001/jama.2016.20329

25. Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., Rhodes, A. (2018). Sepsis and septic shock. *The Lancet*. 392 (10141), 75-87. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2)
26. Sartelli, M., Kluger, Y., Ansaloni, L., Hardcastle, T. C., Rello, J., Watkins, R. R., Catena, F. (2018). Raising concerns about the sepsis-3 definitions. *World Journal of Emergency Surgery*, 13(1), 6. doi:10.1186/s13017-018-0165-6
27. Beck, M. K., Jensen, A. B., Nielsen, A. B., Perner, A., Moseley, P. L., & Brunak, S. (2016). Diagnosis trajectories of prior multi-morbidity predict sepsis mortality. *Scientific Reports*, 6(1), 36624. doi:10.1038/srep36624
28. Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., & Pinsky, M. R. (2001). Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine*, 29(7), 1303-1310. doi:10.1097/00003246-200107000-00002
29. Pomara, C., Riezzo, I., Bello, S., De Carlo, D., Neri, M., & Turillazzi, E. (2016). A pathophysiological insight into sepsis and its correlation with postmortem diagnosis. *Mediators of Inflammation*, 2016, 1-11. doi:10.1155/2016/4062829
30. Padkin, A., Goldfrad, C., Brady, A. R., Young, D., Black, N., & Rowan, K. (2003). Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Critical Care Medicine*, 31(9), 2332-2338. doi:10.1097/01.ccm.0000085141.75513.2b
31. Tsertsvadze, A., Royle, P., Seedat, F., Cooper, J., Crosby, R., & McCarthy, N. (2016). Community-onset sepsis and its public health burden: A systematic review. *Systematic Reviews*, 5(1), 81. doi:10.1186/s13643-016-0243-3

- 32.** King, E. G., Bauzá, G. J., Mella, J. R., & Remick, D. G. (2013). Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Laboratory Investigation*, 94(1), 4-12. doi:10.1038/labinvest.2013.110
- 33.** Vincent, J., Sakr, Y., Sprung, C. L., Ranieri, V. M., Reinhart, K., Gerlach, H., Payen, D. (2006). Sepsis in european intensive care units: Results of the SOAP study. *Critical Care Medicine*, 34(2), 344-353. doi:10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3<sup>a</sup>
- 34.** Martin, G. S. (2014). Sepsis, severe sepsis and septic shock: Changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 10(6), 701-706. doi:10.1586/eri.12.50
- 35.** Raith, E. P., Udy, A. A., Bailey, M., McGloughlin, S., MacIsaac, C., Bellomo, R., & Pilcher, D. V. (2017). 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: The Journal of the American Medical Association*, 317(3), 290-300. doi:10.1001/jama.2016.20328
- 36.** Romero Hurtado, Stefany, & Iregui, Carlos Arturo. (2010). El Lipopolisacárido. *Revista de Medicina Veterinaria*, (19), 37-45. Retrieved October 18, 2020, from [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0122-93542010000100004&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-93542010000100004&lng=en&tlng=es).
- 37.** Font, M. D., Thyagarajan, B., & Khanna, A. K. (2020). Sepsis and septic shock – basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *The Medical Clinics of North America*, 104(4), 573-585. doi:10.1016/j.mcna.2020.02.011
- 38.** Wu, S., Zhou, X., & Ye, Y. (2018). Goodbye to the SIRS, the reason why we do not need you. *The American Journal of Emergency Medicine*, 36(7), 1317-1318. doi:10.1016/j.ajem.2017.11.044

- 39.** Park, H. K., Kim, W. Y., Kim, M. C., Jung, W., & Ko, B. S. (2017). Quick sequential organ failure assessment compared to systemic inflammatory response syndrome for predicting sepsis in emergency department. *Journal of Critical Care*, 42, 12-17. doi:10.1016/j.jcrc.2017.06.020
- 40.** Akinosoglou, K., Kapsokosta, G., Mouktaroudi, M., Rovina, N., Kaldis, V., Stefanos, A., Gogos, C. (2021). Diabetes on sepsis outcomes in non-ICU patients: A cohort study and review of the literature. *Journal of Diabetes and its Complications*, 35(1), 107765. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107765
- 41.** Seymour, C. W., Kennedy, J. N., Wang, S., Chang, C. H., Elliott, C. F., Xu, Z., Angus, D. C. (2019). Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 321(20), 2003-2017. doi:10.1001/jama.2019.5791
- 42.** Schenz, J., Weigand, M. A., & Uhle, F. (2019). Molecular and biomarker-based diagnostics in early sepsis: Current challenges and future perspectives. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 19(12), 1069-1078. doi:10.1080/14737159.2020.1680285
- 43.** Khwannimit, B., Bhurayanontachai, R., & Vattanavanit, V. (2018). Comparison of the performance of SOFA, qSOFA and SIRS for predicting mortality and organ failure among sepsis patients admitted to the intensive care unit in a middle-income country. *Journal of Critical Care*, 44, 156-160. doi:10.1016/j.jcrc.2017.10.023
- 44.** López-Izquierdo, R., Martín-Rodríguez, F., Santos Pastor, J. C., García Criado, J., Fadrique Millán, L. N., Carbajosa Rodríguez, V., . . . Del Pozo Vegas, C. (2020). Can capillary lactate improve early warning scores in emergency department? an observational, prospective, multicentre study. *International Journal of Clinical Practice (Esher)*, doi:10.1111/ijcp.13779

45. Martino, I. F., Figgiaconi, V., Seminari, E., Muzzi, A., Corbella, M., & Perlini, S. (2018). The role of qSOFA compared to other prognostic scores in septic patients upon admission to the emergency department. *European Journal of Internal Medicine*, 53, e11-e13. doi:10.1016/j.ejim.2018.05.022
46. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica SEIMC España [internet]. Madrid: 2013 [consultado 2017 En 25]. Disponible en:  
<https://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/geipc/dcientificos/ponencias/geipc-pn-2015-1-MarcioBorges.pdf>
47. Madaline, T., Wadskier Montagne, F., Eisenberg, R., Mowrey, W., Kaur, J., Malik, M., Sarwar, U. (2019). Early infectious disease consultation is associated with lower mortality in patients with severe sepsis or septic shock who complete the 3-hour sepsis treatment bundle. *Open Forum Infectious Diseases*, 6(10), ofz408. doi:10.1093/ofid/ofz408
48. Lynn, N. B., Gupta, C., Vaaler, M., Held, J., & Leon, L. (2018). Severe sepsis 3-hour bundle compliance and mortality. *American Journal of Infection Control*, 46(11), 1299-1300. doi:10.1016/j.ajic.2018.04.228
49. Teles, F., Rodrigues, W. G., Alves, M G T C, Albuquerque, C. F. T., Bastos, S. M. O., Mota, M. F. A., Silva, F. J. L. (2017). Impact of a sepsis bundle in wards of a tertiary hospital. *Journal of Intensive Care*, 5(1), 45. doi:10.1186/s40560-017-0231-2
50. Bray C, Kennedy C. (2020) Improving timely sepsis care using the surviving sepsis campaign one-hour bundle in a rural emergency department. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2020 Jun 30;33(3):246-253. doi: 10.1097/JXX.0000000000000436. PMID: 32618733.

- 51.** Protocolo Código Sepsis planteado por Documento de Consenso Nacional del Código Sepsis  
<https://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2016/SEPSIS-DOCUMENTO-DE-CONSENSO.pdf>
- 52.** Ferreras Amez, J. M., Arribas Entrala, B., Sarrat Torres, M. A., García Noain, A., Caudevilla Martínez, A., Colás Oros, C., Rodero Álvarez, F. (2017). Before-after study of the effect of implementing a sepsis code for emergency departments in the community of Aragon. *Emergencias : revista de la Sociedad Espanola de Medicina de Emergencias*, 29(3), 154. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28825234>
- 53.** Rifat S. Rehmani, Javed I.Memon, & Ayman Al-Gammal. (2014). Implementing a collaborative sepsis protocol on the time to antibiotics in an emergency department of a saudi hospital: Quasi randomized study. *Critical Care Research and Practice*, 2014(2014), 410430-6. doi:10.1155/2014/410430
- 54.** Jones, S. L., Ashton, C. M., Kiehne, L., Gigliotti, E., Bell-Gordon, C., Disbot, M., Wray, N. P. (2015). Reductions in sepsis mortality and costs after design and implementation of a nurse-based early recognition and response program. *Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety*, 41(11), 483-491. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26484679>
- 55.** Assaad Sayah, Loni Rogers, Karthik Devarajan, Lisa Kingsley-Rocker, & Luis F. Lobon. (2014). Minimizing ED waiting times and improving patient flow and experience of care. *Emergency Medicine International*, 2014(2014), 981472-8. doi:10.1155/2014/981472
- 56.** Sterling, S., Miller, W., Pryor, J., Puskarich, M., & Jones, A. (2015). The impact of timing of antibiotics on outcomes in severe sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Critical*

Care Medicine, 43(9), 1907-1915.  
doi:10.1097/CCM.0000000000001142

57. Levy, M. M., Evans, L. E., & Rhodes, A. (2018). The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Medicine*, 44(6), 925-928. doi:10.1007/s00134-018-5085-0. Disponible en: <https://www.esicm.org/ictv-ssc-2018-bundle-update-icm/>
58. Pallin J. D., Spiegel, R. (2018). The Surviving Sepsis Campaign: A Rush to Judgment. *NEJM Journal Watch Emergency Medicine*. [Internet] Disponible en: <https://www.jwatch.org/na46999/2018/08/06/surviving-sepsis-campaign-rush-judgment>
59. Freund, Y., Khoury, A., Möckel, M., Karamercan, M., Dodt, C., Leach, R., Garcia-Castrillo, L. (2019). European society of emergency medicine position paper on the 1-hour sepsis bundle of the surviving sepsis campaign: Expression of concern. *European Journal of Emergency Medicine*, 26(4), 232-233.  
doi:10.1097/MEJ.0000000000000603
60. Kalantari, A., & Rezaie, S. (2019). Challenging the one-hour sepsis bundle Western Journal of Emergency Medicine.  
doi:10.5811/westjem.2018.11.39290
61. Pruinelli, L., Westra, B., Yadav, P., Hoff, A., Steinbach, M., Kumar, V., Simon, G. (2018). Delay within the 3-hour surviving sepsis campaign guideline on mortality for patients with severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*, 46(4), 500-505.  
doi:10.1097/CCM.0000000000002949
62. Zitek, T., Bourne, M., Raber, J., Shir, A., & Ryabtsev, B. (2020). Blood culture results and overtreatment associated with the use of a 1-hour sepsis bundle. *The Journal of Emergency Medicine*, 59(5), 629-636. doi:10.1016/j.jemermed.2020.06.055

- 63.** Serafim, R., Andrade Gomes, J., Salluh, J., Póvoa, P. (2017). 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. American College of Chest Physicians. Published by Elsevier Inc. DOI: 10.1016/j.chest.2017.12.015
- 64.** Tugul, S., Carron, P., Yersin, B., Calandra, T., & Dami, F. (2017). 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. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 25(1), 108. doi:10.1186/s13049-017-0449-y
- 65.** Boillat-Blanco, N., Mbarack, Z., Samaka, J., Mlaganile, T., Mamin, A., Genton, B., D'Acremont, V. (2018). Prognostic value of quickSOFA as a predictor of 28-day mortality among febrile adult patients presenting to emergency departments in dar es salaam, tanzania. *PloS One*, 13(6), e0197982. doi:10.1371/journal.pone.0197982
- 66.** Zhang X, Deng J, Chen J, Huang Y, Wu L. (2021) Clinical observation and analysis on the significance of quick sequential organ failure assessment in 74 non-ICU patients with sepsis. *Ann Palliat Med*. 2021 Jan;10(1):244-249. doi: 10.21037/apm-20-2310. PMID: 33545762.
- 67.** Keppler, U., Schmoch, T., Siegler, B., Weigand, M., & Uhle, F. (2018). Implementation of the sepsis-3 definition in german university intensive care units. *Der Anaesthetist*, 67(9), 647-653. doi:10.1007/s00101-018-0465-y
- 68.** Sohn, Y. W., Jang, H. Y., Park, S., Lee, Y., Cho, Y. S., Park, J., Kim, S. (2019). Validation of quick sequential organ failure assessment score for poor outcome prediction among emergency department

patients with suspected infection. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*, 6(4), 314-320. doi:10.15441/ceem.18.070

69. Ramos-Rincón, J. M., Fernández-Gil, A., Merino, E., Boix, V., Gimeno, A., Rodríguez-Díaz, J. C., Portilla, J. (2019). 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. *Scientific Reports*, 9(1), 15075-10. doi:10.1038/s41598-019-51439-8
70. Umemura, Y., Ogura, H., Gando, S., Shiraishi, A., Saitoh, D., Fujishima, S., Yamakawa, K. (2019). Prognostic accuracy of quick SOFA is different according to the severity of illness in infectious patients. *Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 25(12), 943-949. doi:10.1016/j.jiac.2019.05.010
71. Abdullah, S. M. O. B., Grand, J., Sijapati, A., Puri, P. R., & Nielsen, F. E. (2019). qSOFA is a useful prognostic factor for 30-day mortality in infected patients fulfilling the SIRS criteria for sepsis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 38(3), 512-516. doi:10.1016/j.ajem.2019.05.037
72. Papadimitriou-Olivgerisa, M., Psychogioua, R., Garessusa, J., De Camareta, A., Fourrea, N., Kanagaratnam, S. (2019). Predictors of mortality of bloodstream infections among internal medicine patients in a Swiss Hospital: Role of quick Sequential Organ Failure Assessment. *European Journal of Internal Medicine* 65, 86–92. Doi: 10.1016/j.ejim.2019.05.003
73. Koyama, S., Yamaguchi, Y., Gibo, K., Nakayama, I., & Ueda, S. (2019). Use of prehospital qSOFA in predicting in-hospital mortality in patients with suspected infection: A retrospective cohort study. *PloS One*, 14(5), e0216560. doi:10.1371/journal.pone.0216560

74. Liu, Y., Luo, Y., Zhang, X., Shou, S., Gao, Y., Lu, B., Chai, Y. (2019). Quick sequential organ failure assessment as a prognostic factor for infected patients outside the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Internal and Emergency Medicine*, 14(4), 603-615. doi:10.1007/s11739-019-02036-0
75. Haas, L. E. M., Termorshuizen, F., Lange, D. W., Dijk, D., & Keizer, N. F. (2020). Performance of the quick SOFA in very old ICU patients admitted with sepsis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 64(4), 508-516. doi:10.1111/aas.13536
76. Cleek, W., Johnson, N., Watsjold, B., Hall, M., & Henning, D. (2020). Comparing mortality prediction by quick sequential organ failure assessment with emergency physician judgment. *Shock (Augusta, Ga.)*, 54(2), 213-217. doi:10.1097/SHK.0000000000001496
77. Klimpel, J., Weidhase, L., Bernhard, M., Gries, A., & Petros, S. (2019). The impact of the sepsis-3 definition on ICU admission of patients with infection. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 27(1), 98. doi:10.1186/s13049-019-0680-9
78. Kovach, C. P., Fletcher, G. S., Rudd, K. E., Grant, R. M., & Carlbom, D. J. (2019). 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*, 14(9), e0222563. doi:10.1371/journal.pone.0222563
79. Nieves Ortega, R., Rosin, C., Bingisser, R., & Nickel, C. H. (2019). Clinical scores and formal triage for screening of sepsis and adverse outcomes on arrival in an emergency department all-comer cohort. *The Journal of Emergency Medicine*, 57(4), 453-460.e2. doi:10.1016/j.jemermed.2019.06.036

- 80.** Garbero, R. d. F., Alves Simoes, A., Alves Martins, G., Vale da Cruz, L., Monteiro von Zuben, V., G. (2019). SOFA and qSOFA at admission to the emergency department: Diagnostic sensitivity and relation with prognosis in patients with suspected infection. *Turkish Journal of Emergency* 19, 106-110. doi: 10.1016/j.tjem.2019.05.002
- 81.** Chae, B., Kim, Y., & Lee, Y. (2019). Prognostic accuracy of the sequential organ failure assessment (SOFA) and quick SOFA for mortality in cancer patients with sepsis defined by systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Supportive Care in Cancer*, 28(2), 653-659. doi:10.1007/s00520-019-04869-z
- 82.** Petit, J., Passerieux, J., Maître, O., Guérin, C., Rozelle, C., Cordeau, O., Tsegan-Yawo, E. (2020). Impact of a qSOFA-based triage procedure on antibiotic timing in ED patients with sepsis: A prospective interventional study. *The American Journal of Emergency Medicine*, 38(3), 477-484. doi:10.1016/j.ajem.2019.05.022
- 83.** Luo, J., Jiang, W., Weng, L., Peng, J., Hu, X., Wang, C., Du, B. (2019). Usefulness of qSOFA and SIRS scores for detection of incipient sepsis in general ward patients: A prospective cohort study. *Journal of Critical Care*, 51, 13-18. doi:10.1016/j.jcrc.2019.01.012
- 84.** Zhou, H., Lan, T., Guo, S. (2019) Stratified and prognostic value of admission lactate and severity scores in patients with community-acquired pneumonia in emergency department. *Medicine open* (2019);98:41(e17479). Doi: 10.1097/MD.00000000000017479
- 85.** Baumann, B. M., Greenwood, J. C., Lewis, K., Nuckton, T. J., Darger, B., Shofer, F. S., Rodriguez, R. M. (2019). Combining qSOFA criteria with initial lactate levels: Improved screening of septic patients for critical illness. *The American Journal of*

Emergency Medicine, 38(5), 883-889.  
doi:10.1016/j.ajem.2019.07.003

86. DeMerle, M. K., Rudd, E. K. (2020). The qSOFA score in brazil: Insights for future use in diverse settings  
doi:10.1164/rccm.202001-0058ED
87. Li, D., Cheng, Y., Yu, J., Jia, Y., Liu, B., Xia, Y., Xu, S. (2020). Thrombo-inflammatory prognostic score improves qSOFA for risk stratification in patients with sepsis: A retrospective cohort study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(4), 625-634. doi:10.1515/cclm-2019-0864
88. Yu, H., Nie, L., Liu, A., Wu, K., Hsein, Y., Yen, W. D. (2019). Combining procalcitonin with the qSOFA and sepsis mortality prediction. *Medicine Open*. 98:23(e15981). Doi: 10.1097/MD.0000000000015981
89. Lee, J., & Song, J. (2020). Performance of a quick sofa-65 score as a rapid sepsis screening tool during initial emergency department assessment: A propensity score matching study. *Journal of Critical Care*, 55, 1-8. doi:10.1016/j.jcrc.2019.09.019
90. Ranzani, O. T., Prina, E., Menéndez, R., Ceccato, A., Cilloniz, C., Méndez, R., Torres, A. (2017). New sepsis definition (sepsis-3) and community-acquired pneumonia mortality. A validation and clinical decision-making study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 196(10), 1287-1297.  
doi:10.1164/rccm.201611-2262oc
91. Goulden, R., Hoyle, M., Monis, J., Railton, D., Riley, V., Martin, P., Nsutebu, E. (2018). qSOFA, SIRS and NEWS for predicting inhospital mortality and ICU admission in emergency admissions treated as sepsis. *Emergency Medicine Journal*, 35(6), 345-349. doi:10.1136/emered-2017-207120

92. Mar Minn, M., Aung, N. M., Kyaw, Z., Zaw, T. T., Chann, P. N., Khine, H. E., McLoughlin, S., Kelleher, A. D., Tun, N. L., Myint, N., Law, M., Mar Kyi, M., Hanson J. (2021) The comparative ability of commonly used disease severity scores to predict death or a requirement for ICU care in patients hospitalised with possible sepsis in Yangon, Myanmar. *Int J Infect Dis.* 2021 Jan 23;104:543-550. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.047. Epub ahead of print. PMID: 33493689.
93. Redfern, O. C., Smith, G. B., Prytherch, D. R., Meredith, P., Inada-Kim, M., & Schmidt, P. E. (2018). A comparison of the quick sequential (sepsis-related) organ failure assessment score and the national early warning score in non-ICU patients with/without infection. *Critical Care Medicine*, 46(12), 1923-1933. doi:10.1097/ccm.0000000000003359
94. Groot, B. D., Stolwijk, F., Warmerdam, M., Lucke, J. A., Singh, G. K., Abbas, M., Rijpsma, D. (2017). The most commonly used disease severity scores are inappropriate for risk stratification of older emergency department sepsis patients: An observational multi-centre study. Disponible en: <https://search.datacite.org/works/10.6084/m9.figshare.c.3877150.v1>
95. Holten, A. R., Nore, K. G., Tveiten, Caroline Emilie Van Woensel Kooy, Olasveengen, T. M., & Tonby, K. (2020). Predicting severe COVID-19 in the emergency department. *Resuscitation Plus*, 4, 100042. doi:10.1016/j.resplu.2020.100042
96. Hargreaves, D., de Carvalho, J. L., Smith, L., Picton, G., Venn, R., & Hodgson, L. (2020). Persistently elevated early warning scores and lactate identifies patients at high risk of mortality in suspected sepsis. *European Journal of Emergency Medicine*, 27(2), 125-131. doi:10.1097/MEJ.0000000000000630

- 97.** Castillo, J. G. D., Wilson, D., Clemente-Callejo, C., Román, F., Bardés-Robles, I., Jiménez, I., Llopis-Roca, F. (2019). Biomarkers and clinical scores to identify patient populations at risk of delayed antibiotic administration or intensive care admission. Disponible en: <https://search.datacite.org/works/10.6084/m9.figshare.c.4718900.v1>
- 98.** Saeed, K., Wilson, D. C., Bloos, F., Schuetz, P., Van Der Does, Y., Melander, O., del Castillo, J. G. (2019). The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: A multi-centre derivation and validation study. *Critical Care (London, England)*, 23(1), 40. doi:10.1186/s13054-019-2329-5
- 99.** Kopczynska, M., Sharif, B., Cleaver, S., Spencer, N., Kurani, A., Lee, C. (2018). *Medicine open*. 97:49(e13238). Doi: [10.1097/MD.00000000000013238](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013238) Red-flag sepsis and SOFA identifies different patient population at risk of sepsis-related deaths on the general ward
- 100.** Park, J. E., Hwang, S. Y., Jo, I. J., Sim, M. S., Cha, W. C., Yoon, H., Shin, T. G. (2020). Accuracy of the qSOFA score and RED sign in predicting critical care requirements in patients with suspected infection in the emergency department: A retrospective observational study. *Medicina*, 56(1) doi:10.3390/medicina56010042
- 101.** Sivayoham, N., Blake, L. A., Tharimooopantavida, S. E., Chughtai, S., Hussain, A. N., Cecconi, M., & Rhodes, A. (2019). The REDS score: A new scoring system to risk-stratify emergency department suspected sepsis: A derivation and validation study. *BMJ Open*, 9(8), e030922. doi:10.1136/bmjopen-2019-030922
- 102.** Li, L., Rathnayake, K., Green, M., Shetty, A., Fullick, M., Walter, S., Westbrook, J. I. (2020). Comparison of the quick Sepsis-Related

organ failure assessment (qSOFA) and adult sepsis pathway in predicting adverse outcomes among adult patients on general wards: A retrospective observational cohort study. *Internal Medicine Journal*, doi:10.1111/imj.14746

- 103.** Howell, M. D., & Davis, A. M. (2017). Management of sepsis and septic shock. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 317(8), 847-848. doi:10.1001/jama.2017.0131
- 104.** Soler W., Gómez Muñoz M., Bragulat E., Álvarez A. (2020) El triaje: herramienta fundamental en urgencias y emergencias. *Anales Sis San Navarra [Internet]*. 2010 [citado 2020 Oct 19] ; 33( Suppl 1 ): 55-68. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272010000200008&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272010000200008&lng=es).
- 105.** Azkárate, I., Sebastián, R., Cabarcos, E., Choperena, G., Pascal, M., & Salas, E. (2011). Registro observacional y prospectivo de sepsis grave/ shock séptico en un hospital terciario de la provincia de Guipúzcoa. *Medicina Intensiva*, 36(4), 250-256. doi:10.1016/j.medin.2011.10.006 Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S021056911100297X>
- 106.** Szabo, B. G., Kiss, R., Lenart, K. S., Marosi, B., Vad, E., Lakatos, B., & Ostorhazi, E. (2019). Clinical and microbiological characteristics and outcomes of community-acquired sepsis among adults: A single center, 1-year retrospective observational cohort study from hungary. *BMC Infectious Diseases*, 19(1), 584. doi:10.1186/s12879-019-4219-5
- 107.** Abe, T., Ogura, H., Shiraishi, A., Kushimoto, S., Saitoh, D., Fujishima, S., Gando, S. (2018). Characteristics, management, and in-hospital mortality among patients with severe sepsis in intensive care units in japan: The FORECAST study. *Critical Care (London, England)*, 22(1), 322. doi:10.1186/s13054-018-2186-7

