



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Maneig de la sèpsia en un servei d'Urgències hospitalàries d'un centre de tercer nivell. Oportunitats de millora

Ester Monclús Cols

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**MANEIG DE LA SÈPSIA EN UN  
SERVEI D'URGÈNCIES  
HOSPITALÀRIES D'UN CENTRE DE  
TERCER NIVELL. OPORTUNITATS  
DE MILLORA.**

**Tesi Doctoral presentada per Ester Monclús Cols per**

**optar al títol de Doctora en Medicina**

**Directora: M<sup>a</sup> del Mar Ortega Romero**

**Programa de Doctorat de Medicina.**

**Universitat de Barcelona**

**Barcelona, 2019**



Als meus avis, en Josep i la Lola, pel seu amor  
i per creure en mi

Als meus pares, per tot el que sóc



# ÍNDEX



---

|  |    |
|--|----|
| INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESI .....  | 5  |
| AGRAÏMENTS .....   | 9  |
| ABREVIATURES .....   | 13 |
| I.- INTRODUCCIÓ .....  | 17 |
| 1.1. Epidemiologia .....   | 19 |
| 1.2. Definició sèpsia. Canvis conceptuals al llarg dels anys .....                 | 23 |
| 1.2.1. Conferència de Consens Internacional 1991 (Sepsis -1) .....                 | 24 |
| 1.2.2. Conferència de Consens Internacional 2001 (Sepsis- 2) .....                 | 25 |
| 1.2.3. <i>Merinoff Symposium 2010</i> .....  | 27 |
| 1.2.4. Conferència de Consens Internacional 2016 (Sepsis-3) .....                  | 27 |
| 1.3. Fisiopatologia .....  | 31 |
| 1.3.1. Resposta immunitària innata i adaptativa davant la infecció .....           | 31 |
| 1.3.2. Transició a la sèpsia .....   | 34 |
| 1.3.3. Efectes de la sèpsia a l'organisme .....                                    | 37 |
| 1.3.3.1. Efectes sistèmics .....   | 37 |
| 1.3.3.2. Efectes òrgan específics .....  | 41 |
| 1.4. Maneig de la sèpsia a Urgències .....   | 45 |
| 1.4.1. Mesures inicials .....  | 49 |
| 1.4.1.1. Administració de fluids intravenosos .....                                | 49 |
| 1.4.1.2. Mesura del lactat .....   | 50 |
| 1.4.1.3. Administració de vasopressors .....                                       | 50 |
| 1.4.1.4. Obtenció d'hemocultius .....  | 51 |
| 1.4.1.5. Tractament antibiòtic .....   | 52 |
| 1.4.1.6. Altres mesures inicials .....   | 59 |
| 1.4.2. Altres mesures durant el maneig de la sèpsia .....                          | 61 |
| 1.4.2.1. Control de la font .....  | 61 |
| 1.4.2.2. Monitoratge, revaloració hemodinàmica i altres paràmetres .....           | 63 |
| 1.4.2.3. Ventilació mecànica i sedació .....                                       | 64 |
| 1.4.2.4. Teràpia renal substitutiva .....  | 66 |
| 1.4.2.5. Tractaments addicionals .....   | 67 |
| 1.4.3. Profilaxis .....  | 70 |
| 1.5. Eines per la detecció precoç i la valoració pronòstica de la mortalitat ..... | 72 |



---

|   |     |
|---|-----|
| II.- JUSTIFICACIÓ DE LA TESI .....  | 83  |
| III.- HIPÒTESI I OBJECTIUS .....  | 89  |
| IV.- MATERIALS I MÈTODES .....  | 93  |
| 4.1. Primer estudi .....  | 96  |
| 4.2. Segon estudi .....   | 98  |
| 4.3. Tercer estudi .....  | 100 |
| 4.4. Quart estudi .....   | 103 |
| 4.5. Aspectes ètics .....   | 106 |
| V.- RESULTATS .....   | 107 |
| 5.1. Primer estudi: Característiques de la prescripció d'antibiòtics en un servei d'Urgències d'un hospital de tercer nivell .....  | 109 |
| 5.2. Segon estudi: Detecció mitjançant una enquesta de les dificultats amb les quals es troba el personal sanitari en la prescripció i administració dels antibiòtics en la pràctica clínica diària d'un servei d'Urgències hospitalàries ..... | 119 |
| 5.3. Tercer estudi: Maneig de la sèpsia greu i el xoc sèptic en un servei d'Urgències d'un hospital urbà de tercer nivell. Oportunitats de millora .....  | 131 |
| 5.4. Quart estudi: Comparació de l'indicador "Quick SOFA" entre els nivells assignats pel "Model andorrà de triatge" en la classificació dels pacients que consulten a un servei d'Urgències d'un hospital de tercer nivell .....               | 145 |
| VI.- DISCUSSIÓ CONJUNTA .....   | 157 |
| VII.- CONCLUSIONS .....   | 171 |
| VIII.- BIBLIOGRAFIA .....   | 175 |
| IX.- ANNEXOS .....  | 201 |

## **INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESI**



M<sup>a</sup> del Mar Ortega Romero, Doctora en Medicina i Cirurgia i Doctorada en Medicina, faig constar que la tesi doctoral que té per títol:

"MANEIG DE LA SÈPSIA EN UN SERVEI D'URGÈNCIES HOSPITALÀRIES D'UN CENTRE DE TERCER NIVELL. OPORTUNITATS DE MILLORA."

i que presenta Ester Monclús Cols ha estat realitzada sota la meva tutela en el Servei d'Urgències de l'Hospital Clínic de Barcelona. Considero que aquesta tesi està conclosa i que reuneix les condicions d'originalitat i rigor científic necessàries, pel que autoritzo la seva presentació amb l'objectiu de poder ser jutjada pel tribunal que correspongui.

I, perquè així consti signo el següent document.

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, cursive script that is difficult to decipher but appears to be a personal name.

Barcelona, 2019

La Dra. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Romero fa constar que les publicacions que formen part d'aquesta tesi doctoral i que es detallen a continuació no han estat presentades ni es presentaran en tesis futures.

1.- Nicolás D, Monclús E, De Andres A, Sánchez M, Ortega M. Características de la prescripción de antibióticos en un servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel. *Emergencias*. Octubre, 2014; 26 (5): 367-370.

2.- Monclús Cols E, Nicolás Ocejo D, Sánchez Sánchez M, Ortega Romero M. Detección mediante encuesta de las dificultades con las que se encuentra el personal sanitario en la prescripción y administración de antibióticos en la práctica clínica diaria de un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias*. Febrero, 2015; 27 (1): 50-54.

3.- Monclús Cols E, Capdevila Reniu A, Roedberg Ramos D, Pujol Fontrodona G, Ortega Romero M. Manejo de la sepsis grave y el shock séptico en un servicio de urgencias de un hospital urbano de tercer nivel. Oportunidades de mejora. *Emergencias* 2016; 28: 229-234.

4.- Monclús Cols E, Ugarte Ramos A, Gabara Xanco C, Ladino Vazquez A, Padrosa Pulido J, Ortega Romero M. Comparación del indicador 'Quick SOFA' respecto a los niveles asignados por el 'Modelo Andorrano de Triage' en la clasificación de los pacientes que acuden a un servicio de urgencias de un hospital urbano de tercer nivel. *Emergencias* 2018; 30:400-404.

I, perquè així consti signa aquest document.



Barcelona, 2019

## **AGRAÏMENTS**



Escriure aquestes línies resulta molt gratificant, significa que el final d'aquest objectiu està molt a prop. Te n'adones que, com en tota carrera de fons, ha sigut important l'esforç i la perseverança, però ha resultat imprescindible el suport dels que m'han envoltat al llarg d'aquest camí, sense vosaltres no hauria arribat en aquest punt. El mèrit també és vostre:

A la meva tutora, la Mar Ortega, li vull agrair de manera especial haver-me introduït en el món de la investigació i haver-me motivat per fer possible aquest projecte. La teva bondat i senzillesa no poden amagar que a darrere hi ha una gran professional i investigadora. Gràcies per la teva dedicació i disponibilitat i per fer el camí tan fàcil.

Als meus companys de feina i amics del Servei d'Urgències de l'Hospital Clínic, en especial l'Aina, l'Ona, la Carol Xipell, en Rafa, la Itxaso, la Rosa, la Sira i en Jota per animar-me en aquest projecte, pels vostres consells i fer el dia a dia més agradable. Als adjunts i residents del Servei de Medicina Interna, perquè amb vosaltres vaig descobrir la medicina.

A les meves amigues de sempre, la Mireia, l'Irena, la Griselda i la Laura per acceptar-me com sóc, per totes les etapes que hem viscut juntes i per entendre les meves excuses per les guàrdies, les hores d'estudi i tots els entrebancs d'aquesta professió.

A la meva família. En Josep, per acompanyar-me en aquest viatge que és la vida, donar-me suport i per haver-me ajudat a evitar moltes faltes ortogràfiques. A l'Amèlia i a les nostres nits sense dormir per ensenyar-me el gran valor de la innocència i l'autèntic significat de la paraula amor. La Núria i en Fumi, malgrat els milers de kilòmetres que ens separen us sento ben a prop. Als meus avis, la iaia Lola pel teu afecte i per l'energia i vitalitat que transmetes, i l'avi Josep, que m'observa de lluny i em segueix guiant. Sempre tinc present el teu somriure i la teva fortalesa, mai oblidaré la infància que m'heu donat ni l'amor que m'heu transmès, que sempre perdurarà. També a l'avi Miquel, el capitost, i a la iaia Maria, el vostre afecte també



el tinc sempre present. A la Pilar, en Joan Comas, la Rosa i en Joan Roman per la vostra estima i perquè sé que puc comptar amb vosaltres, igual que vosaltres amb mi. A la resta de tiets i a totes les cosinetes Monclús, els nostres lemes i la nostra unió són vitals. Finalment als meus pares, amb qui sempre estaré en deute, per tots els esforços que heu fet per mi, que sé que han sigut molts, pels valors que m'heu transmès, per aconseguir aguantar-me en els mals moments, per la vostra tendresa i la vostra ajuda incessant. Com va escriure Miquel Martí i Pol, "podem amb cada gest guanyar nous àmbits i amb cada mot créixer l'esperança. Serem allò que vulguem ser", gràcies per ensenyar-me aquest camí.

A tots vosaltres, gràcies de tot cor.

## **ABREVIATURES**



---

|                |   |
|----------------|---|
| ACCP           | <i>American College of Chest Physicians</i>                   |
| ATS            | <i>American Thoracic Society</i>                              |
| CARS           | <i>compensatory anti-inflammatory response syndrome</i>       |
| CEIC           | comitè d'ètica d'investigació clínica                         |
| CID            | coagulació intravascular disseminada                          |
| CPAP           | <i>continuous positive airway pressure</i>                    |
| DE             | desviació estàndard   |
| $\Delta pCO_2$ | diferència venosa-arterial de la pressió de diòxid de carboni |
| ESICM          | <i>European Society of Intensive Care Medicine</i>            |
| EWS            | <i>early warning score</i>                                    |
| FC             | freqüència cardíaca   |
| FR             | freqüència respiratòria                                       |
| IL-1           | interleucina-1  |
| IL-6           | interleucina-6  |
| IL-4           | interleucina-4  |
| IL-8           | interleucina-8  |
| IL-10          | interleucina-10   |
| IL-1 $\beta$   | interleucina-1 $\beta$  |
| LODS           | <i>logistic organ dysfunction system</i>                      |
| MAT            | model andorrà de triatge                                      |
| MDRD-4         | <i>modification of diet in renal disease - 4</i>              |
| MRSA           | <i>Staphylococ aureus meticilin resistant</i>                 |
| NLCR           | <i>neutrophil/lymphocytes count ratio</i>                     |
| PAM            | pressió arterial mitja  |
| PAS            | pressió arterial sistòlica                                    |
| PAMP           | <i>pathogen-associated molecular patterns</i>                 |
| PCR            | proteïna C reactiva   |
| PCT            | procalcitonina  |
| PEEP           | <i>positive end expiratory pressure</i>                       |
| PMN            | polimorfonuclear  |
| Pro-ADM        | <i>pro-adrenomedulina</i>                                     |
| PRR            | <i>pattern recognition receptor</i>                           |
| PVC            | pressió venosa central  |

---

|                   |   |
|-------------------|---|
| qSOFA             | <i>quick sequential (sepsis-related) organ failure assessment score</i> |
| SSC               | <i>surviving sepsis campaign</i>  |
| SCCM              | <i>Society of Critical Care Medicine</i>                                |
| SDRA              | síndrome de distrés respiratori agut                                    |
| SDOM              | síndrome de disfunció orgànica múltiple                                 |
| SIRS              | síndrome de resposta inflamatòria sistèmica                             |
| SIS               | <i>Surgical Infection Society</i>                                       |
| SNP               | <i>single nucleotide polymorphism</i>                                   |
| SOFA              | <i>sequential (sepsis-related) organ failure assessment score</i>       |
| SPSS              | <i>statistical package for the social sciences</i>                      |
| SvcO <sub>2</sub> | saturació venosa central d'oxigen                                       |
| SUH               | servei d'Urgències hospitalàries  |
| TEP               | tromboembolisme pulmonar  |
| TLR               | receptor similar a Toll   |
| TNF- $\alpha$     | factor de necrosi tumoral alfa  |
| TNF1              | factor de necrosi tumoral 1   |
| TNF2              | factor de necrosi tumoral 2   |
| TVP               | trombosi venosa profunda  |
| UCI               | unitat de cures intensives  |
| VIH               | virus de la immunodeficiència humana                                    |

# **I. INTRODUCCIÓ**



## 1.1. EPIDEMIOLOGIA

La sèpsia és una de les malalties amb més prevalença a escala mundial, cada any afecta milions de persones d'arreu del món ocasionant la mort en un de cada quatre casos<sup>1-2</sup>. Representa la primera causa de mort entre els pacients crítics ingressats a les Unitats de Cures Intensives (UCI) no coronàries<sup>3</sup> i una de les principals causes de mort entre els pacients hospitalitzats, amb una mortalitat hospitalària estimada del 10 al 20%<sup>4,5</sup>, que pot arribar al 50% en els casos de xoc sèptic<sup>6</sup>. Els pacients amb sèpsia acostumen a requerir importants recursos sanitaris i suposen una despesa sanitària molt elevada. Cal destacar que dos terços dels pacients amb sèpsia que ingressen a l'hospital ho fan a través dels serveis d'Urgències hospitalàries (SUH)<sup>7</sup>. Per aquests motius, durant les últimes dècades la sèpsia ha representat un important camp de millora assistencial sanitària en els serveis d'Urgències i Emergències i, per tant, un dels principals àmbits d'investigació.

En els darrers anys s'està observant un augment de la incidència de la sèpsia i una disminució de la mortalitat<sup>8-10</sup>. La incidència varia depenent del país. Als Estats Units, *Martin et al.*, estimen un augment de la incidència de sèpsia greu de 83 a 240 casos per 100.000 habitants entre els anys 1979 al 2000<sup>2</sup>. A Espanya la incidència de sèpsia descrita segons *Álvaro-Meca et al.* també indica un augment entre el 2000 i el 2013 de 290 a 480 casos per 100.000 habitants amb una mortalitat hospitalària que s'ha reduït del 19% al 17,9%<sup>11</sup>. Segons l'estudi descriptiu realitzat per *Bouza C et al.* els casos de sèpsia greu a Espanya representen un 1,1% del total d'hospitalitzacions (entre el 2006 i el 2011) amb una incidència global de 87 casos per 100.000 habitants a l'any<sup>10</sup>. El cost mitjà per ingrés hospitalari d'un pacient amb sèpsia és d'aproximadament 10.029€. Hem de tenir en compte que el cost varia substancialment depenent de si ha requerit o no intervenció quirúrgica, de l'edat i el nombre d'òrgans amb disfunció orgànica, entre altres factors<sup>11</sup>. A Catalunya, la incidència registrada entre el 2008 i el 2012 ha estat de 213 casos per 100.000 habitants amb una mortalitat hospitalària del 21,6%<sup>12</sup>.



Observem que la incidència en global és elevada, però presenta una gran disparitat entre els diversos països. Aquestes diferències poden ser degudes, entre altres causes, a una deficient codificació dels diagnòstics, d'aquí la importància d'utilitzar bases de dades locals, ben estructurades i sistematitzades, per tal de controlar les tendències de les malalties al llarg del temps. D'altra banda, la mortalitat també és elevada i està influïda per diversos factors: factors no modificables, com són les característiques del pacient i el microorganisme responsable; i d'altres modificables, com són la precocitat en la identificació dels casos, l'adequació de les mesures per controlar el focus d'infecció i recuperar la perfusió tissular i el diagnòstic i suport terapèutic dels òrgans que fracassen. És necessari centrar els nostres esforços en el coneixement d'aquests factors modificables per tal d'aconseguir millorar els resultats.

Altres dades a remarcar dins el marc de l'epidemiologia són els focus d'infecció més freqüents en els pacients amb sèpsia. La via urinària constitueix el focus principal (37%), seguit de la via respiratòria (32%) i en tercera posició de la via abdominal (11%). Una altra dada a destacar en el nostre medi és el tant per cent de pacients amb sèpsia en el qual s'objectiva bacterièmia que tan sols suposa un 25%. Referent a la disfunció orgànica, la insuficiència renal aguda és la principal en aparèixer (58%), seguida de la insuficiència respiratòria (21%) i l'alteració del sistema nerviós central (20%), i amb menys freqüència, la disfunció cardiovascular que es reporta en un 5% dels casos<sup>12</sup>.

S'han descrit clàssicament uns factors que afavoreixen l'aparició de la sèpsia. Els que han sigut objecte de més estudis són:

- Ingress a l'UCI: aproximadament el 50% dels pacients ingressats a una UCI presentaran una infecció nosocomial<sup>13</sup>.
- Edat ( $\geq 65$  anys o  $< 2$  anys): la incidència augmenta de manera desproporcionada entre els pacients d'edat avançada i també entre la població de menys de 2 anys<sup>14,15</sup>.

- Sexe: diversos estudis mostren una major incidència en homes, podria explicar-se per l'efecte protector de les hormones sexuals femenines sobre la immunitat i l'aparell cardiovascular<sup>14,15</sup>.
- Raça: la probabilitat de presentar sèpsia és dues vegades major en persones afroamericanes en comparació amb persones de raça blanca<sup>14</sup>. A més a més, aquesta població presenta pitjors resultats. Diversos estudis suggereixen que és degut a variables genètiques.
- Estació de l'any: és important per les infeccions respiratòries. La sèpsia de focus respiratori és més freqüent durant l'hivern<sup>14</sup>.
- Immunosupressió: les malalties que debiliten el sistema immunitari com són les neoplàsies o la infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH).
- Diabetis: la disfunció immunològica ocasionada per la hiperglucèmia concomitant i les complicacions micro i macrovasculars contribueixen a la patogènia dels processos infecciosos en aquest grup de pacients<sup>16</sup>.
- Pneumònia adquirida a la comunitat: entre els pacients ingressats per pneumònia adquirida a la comunitat, un 48% presentaran "sèpsia greu" i un 5% xoc sèptic<sup>17</sup>.
- Hospitalització prèvia: l'hospitalització prèvia s'ha associat a un risc de fins a tres vegades més de desenvolupar sèpsia en els següents 90 dies<sup>18</sup>.
- Factors genètics: els estudis genètics sobre la susceptibilitat a la infecció, inicialment es van centrar en els defectes en la producció d'anticossos, les cèl·lules T, fagòcits, *natural killers* o el complement. Recentment s'han detectat defectes genètics que dificulten el reconeixement dels patògens per part del sistema immunitari innat, augmentant la susceptibilitat a la infecció per microorganismes concrets<sup>19</sup>. Els receptors similars a Toll (TLR) permeten a les cèl·lules portadores discriminar les molècules pròpies de les estranyes. Els polimorfismes en el receptor similar a Toll tipus 4 (TLR4), que es troba a la superfície cel·lular de les cèl·lules presentadores d'antígens, i en el receptor similar a Toll tipus 1 (TLR1), que es troba a la superfície cel·lular de macròfags i molts altres tipus cel·lulars, semblen estar associats a una major susceptibilitat de presentar infeccions per bacteris

gramnegatiu, bacterièmia, candidèmia i aspergil·losis invasiva. Les variants en el gen *sushi von Willebrand factor type A EGF and Pentraxin domain containing protein 1* (SVEP1), que codifica una molècula d'adhesió cel·lular, es relacionen amb un augment de la mortalitat al cap de 28 dies en els malalts sèptics<sup>14</sup>. Per altra banda cal destacar el gen FER, un gen del cromosoma 5, el qual codifica una tirosina quinasa citosòlica no receptora que influeix en la quimiotaxi dels neutròfils i la permeabilitat endotelial, es creu que està involucrat en el reclutament dels leucòcits. S'ha identificat una variant comuna en el gen FER que està fortament associada amb un increment de la supervivència en els pacients amb pneumònia. Donada l'elevada freqüència d'aquest al·lel i el gran efecte d'aquest polimorfisme de nucleòtid simple, la protecció atribuïble a la població amb aquesta variant FER és substancial<sup>20</sup>.

## 1.2. DEFINICIÓ SÈPSIA. CANVIS CONCEPTUALS AL LLARG DELS ANYS.

La paraula sèpsia s'utilitza des de fa segles, deriva de la paraula grega *σηπω* que feia referència a la "descomposició d'animals, vegetals o matèria orgànica en presència de bacteris". El primer ús del terme sèpsia en context mèdic el trobem fa 2.700 anys en els poemes d'Homer. També en els textos del gran metge i filòsof Hipòcrates (400 aC) en el seu *Corpus Hippocraticum* per descriure la desintegració i putrefacció que podia ocórrer al cos<sup>21</sup>. Galè (129-199 aC) també metge i filòsof va introduir la pràctica de deixar drenar els abscessos i curar les ferides per segona intenció.

Centenars d'anys més tard, quan es va descobrir i perfeccionar el microscopi, es va poder estudiar la vida cel·lular i es va formular la teoria dels gèrmens. El segle XIX va marcar una era de creixement exponencial en el coneixement de les malalties infeccioses. Joseph Lister, Ignaz Semmelweiss, Louis Pasteur i Robert Koch van ser metges del segle XIX que van aportar avenços en la definició de la sèpsia. Van confirmar la teoria dels gèrmens, reconeixent que els patògens eren l'única causa de la sèpsia. La van descriure com un "enverinament de la sang", resultat de la invasió de l'hoste per organismes patògens que es disseminen pel torrent sanguini i provoquen una infecció sistèmica. La bacterièmia va ser considerada una condició *sine qua non* pel diagnòstic de la sèpsia<sup>21</sup>.

Va arribar l'era dels antibiòtics, en aquest moment es va veure que la teoria dels gèrmens no explicava per complet la patogènesi de la sèpsia: molts pacients amb sèpsia morien tot i haver erradicat amb èxit el patogen. Els investigadors van suggerir que era l'hoste i no el germen el responsable de la patogènesi de la malaltia o que la resposta al patogen era tan important com el patogen en si<sup>21-22</sup>.

### 1.2.1. Conferència de Consens Internacional 1991 (Sepsis -1)

El 1991 va tenir lloc la primera conferència de consens celebrada per l'*American College of Chest Physicians (ACCP)* i la *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* en la que van proposar per primera vegada les definicions de les síndromes sèptiques, síndrome de disfunció multiorgànica i altres termes afins. En aquesta conferència es va introduir un nou concepte, la **Síndrome de Resposta Inflamatòria Sistèmica** (*systemic inflammatory response syndrome, SIRS*), entès com la resposta generalitzada de l'organisme davant de determinats estímuls que poden ser o no de causa infecciosa<sup>23</sup> (**Taula 1**).

Es va definir la sèpsia com el SIRS secundari a una infecció documentada, clínica i/o microbiològicament. La sèpsia greu com la sèpsia que s'acompanya de disfunció d'òrgans, hipotensió o hipoperfusió (hiperlactacidèmia) i el xoc sèptic com la sèpsia amb hipotensió arterial que persisteix tot i la reposició adequada de fluids intravenosos acompanyada d'alteracions de la perfusió o disfunció orgànica, o la necessitat d'administrar fàrmacs vasoactius per mantenir una pressió arterial adequada.

La **Síndrome de disfunció orgànica múltiple (SDOM)** es va definir com la disminució potencialment reversible en la funció d'un o més òrgans que són incapaços de mantenir l'homeòstasi sense el suport terapèutic.

#### **Taula 1.** Síndrome de Resposta Inflamatòria Sistèmica (SIRS).

Presència de dos o més dels següents criteris:

- 1.- Temperatura major de 38°C o menor de 36°C
- 2.- Taquicàrdia (freqüència cardíaca superior a 90 bpm)
- 3.- Taquipnea (més de 20 rpm, PaCO<sub>2</sub> menor de 32mmHg o necessitat de ventilació mecànica).
- 4.- Alteració del recompte de leucòcits (més de 12.000 o menys de 4.000 leucòcits/mm<sup>3</sup>, o més de 10% neutròfils immadurs)

*bpm: batecs per minut, rpm: respiracions per minut, PaCO<sub>2</sub>: pressió arterial de diòxid de carboni.*  
*Font: Bone RC, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992;101:1644-1655 <sup>23</sup>.*

### 1.2.2. Conferència de Consens Internacional 2001 (Sepsis- 2)

Amb el pas del temps es va veure que els criteris de SIRS s'estaven utilitzant àmpliament en els protocols de recerca, però el SIRS era una resposta immunitària innata independent de la causa, i per tant, no específica de la sèpsia. L'any 2001 la SCCM, *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), l'ACCP, l'*American Thoracic Society* (ATS) i la *Surgical Infection Society* (SIS) van celebrar una nova conferència de consens per revisar la definició de sèpsia. L'objectiu era proporcionar un marc conceptual i pràctic per definir la resposta inflamatòria sistèmica davant d'una infecció. Aquesta revisió finalment va millorar la definició incloent símptomes i signes clínics, com l'alteració de l'estat mental o la hiperglucèmia en absència de diabetis (**Taula 2**). La definició de sèpsia greu es va mantenir sense canvis respecte a la primera conferència de consens, a diferència de la definició de xoc sèptic que es va modificar per fallada circulatoria aguda caracteritzada per hipotensió arterial persistent inexplicable per altres causes<sup>24</sup>. La síndrome de disfunció orgànica múltiple es va mantenir com un quadre clínic caracteritzat per una disfunció progressiva, i a vegades, seqüencial, de dos o més òrgans, que no pot mantenir l'homeòstasi sense una intervenció terapèutica. Les síndromes sèptiques: sèpsia, sèpsia greu i xoc sèptic, es consideraven diferents estadis de la sèpsia amb una morbiditat i mortalitat progressivament majors.

**Taula 2.** Criteris diagnòstics de sèpsia segons la conferència de consens del 2001 de la SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS.

Infecció, documentada o sospitada i algun dels següents elements:

**Variables Generals**

Febre (temperatura central > 38,3°C)  
 Hipotèrmia (temperatura central < 36°C)  
 Freqüència cardíaca (> 90 bpm o > 2 desviacions estàndard sobre el valor normal per l'edat)  
 Taquipnea  
 Alteració de l'estat mental  
 Edema significatiu o balanç de fluids positiu (> 20 mL/kg en 24 h)  
 Hiperglucèmia (glucosa plasmàtica >120 mg/dL o 7,7 mmol/L) en absència de diabetis

**Variables Inflamatòries**

Leucocitosi (> 12.000  $\mu\text{L}^{-1}$ )  
 Leucopènia (< 4.000  $\mu\text{L}^{-1}$ )  
 Recompte leucocitari normal amb > 10% de formes immadures  
 Proteïna C Reactiva (PCR) > 2 desviacions estàndard per sobre el valor normal  
 Procalcitonina plasmàtica > 2 desviacions estàndard per sobre del valor normal

**Variables Hemodinàmiques**

Hipotensió arterial (PAS < 90 mmHg, PAM < 70 mmHg o descens de la PAS > 40 mmHg en adults o PAS < 2 desviacions estàndard per sota del valor normal per l'edat)  
 Índex cardíac > 3,5 L/min/m<sup>2</sup>

**Variables de Disfunció Orgànica**

Hipoxèmia arterial ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ )  
 Oligúria aguda (volum urinari < 0.5 mL/kg/h durant almenys 2 h tot i l'adequada resuscitació amb fluids)  
 Augment de la creatinina sèrica (> 0,5 mg/dL o 44,2  $\mu\text{mol/L}$ )  
 Anormalitat de la coagulació (INR > 1,5 o aPTT > 60 s)  
 Ili paralític (absència de sorolls intestinals)  
 Trombocitopènia (recompte de plaquetes < 100.000  $\mu\text{L}^{-1}$ )  
 Hiperbilirubinèmia (bilirubina plasmàtica total > 4 mg/dL o 70  $\mu\text{mol/L}$ )

**Variables de Perfusió Tissular**

Hiperlactacidèmia (> 1mmol/L)  
 Disminució de l'ompliment capil·lar

---

Sèpsia greu: Sèpsia més disfunció orgànica

---

Xoc sèptic: Sèpsia més hipotensió refractària a fluids intravenosos o hiperlactatèmia

*PAS: pressió arterial sistòlica, PAM: pressió arterial mitjana, PaO<sub>2</sub>: pressió parcial d'oxigen en sang arterial, FiO<sub>2</sub>: concentració d'oxigen en l'aire inspirat, INR: international normalized ratio.*

*Font: Angus DC and Van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med 2013;369:840-51<sup>3</sup>.*

### 1.2.3. *Merinoff Symposium 2010*

Malgrat els nous aclariments formulats en aquestes conferències, es va considerar que les definicions no mostraven adequadament els processos moleculars complexos subjacents que impulsen a la síndrome de la sèpsia. La conferència del 2001 va donar més pes a la resposta de l'hoste davant la sèpsia greu en lloc de la virulència del microorganisme, però seguia sense abordar-se com la infecció difereix de la inflamació estèril, provocada per exemple per cremades greus<sup>24</sup>. El 2010 es va celebrar el simposi de *Merinoff*, la primera reunió de la *Global Sepsis Alliance* amb representants de diversos governs nacionals i mitjans de comunicació, per tal de crear una definició pública i una definició molecular de la sèpsia, basada en la resposta desconcertant de l'hoste a l'insult microbià<sup>26</sup>. Els resultats van ser els següents:

- Definició de sèpsia: la sèpsia es va considerar una condició que amenaça la vida quan la resposta del cos davant una infecció esdevé perjudicial per als seus òrgans i teixits. La sèpsia pot portar el xoc, fracàs multiorgànic i a la mort, especialment si no es reconeix a priori i es tracta adequadament<sup>25</sup>.
- Definició molecular de sèpsia: molècules derivades de l'hoste i productes derivats de la infecció convergeixen en mecanismes moleculars que provoquen una activació desequilibrada de la immunitat innata. Les molècules estranyes i endògenes interactuen amb el reconeixement de patògens expressats en receptors de les cèl·lules del sistema immunitari<sup>25</sup>. L'activació derivada del reconeixement d'aquests patògens culmina en l'alliberament de mediadors immunes que produeixen els signes i símptomes clínics de la sèpsia.

### 1.2.4. Conferència de Consens Internacional 2016 (Sepsis-3)

Tot i que es reconeixien les limitacions en les definicions de la sèpsia, centrades en la resposta inflamatòria de l'hoste, durant dècades aquestes es van mantenir inalterables. Finalment un grup de treball format per experts en sèpsia de



l'ESICM i la SCCM van examinar aquestes definicions i van publicar "*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*"<sup>26</sup>. Gràcies a una millor comprensió de la fisiopatologia de la sèpsia, entesa com una àmplia resposta de l'hoste davant la infecció, que no només involucre l'activació de mediadors proinflamatoris i antiinflamatoris, sinó també modificacions en les vies no immunològiques (cardiovasculars, metabòlica, hormonal, neuronal, autonòmica, energètica i de la coagulació), es van establir unes noves definicions de sèpsia. Aquesta nova definició permet la recerca d'una eina clínica que substitueixi els criteris de SIRS en la identificació dels pacients amb sèpsia, ja que amb el temps s'ha vist que aquests criteris resulten poc sensibles i inespecífics, no estan presents en tots els pacients amb infecció i de vegades trobant-se en pacients sense signes d'infecció.

La **sèpsia**, segons el consens Sepsis-3, es defineix com una disfunció orgànica deguda a una resposta desregulada de l'hoste davant una infecció. Es considera una condició que amenaça la vida i que esdevé quan la resposta del cos enfront una infecció perjudica els seus propis òrgans i teixits<sup>26</sup>. Donada la gravetat que comporta aquest diagnòstic requereix una actuació ràpida i adequada. Desapareix el concepte de sèpsia greu per semblar redundant en aquest nou marc de definició: el diagnòstic de sèpsia inclou l'aparició d'almenys una fallada orgànica.

El concepte de **xoc sèptic** es considera un subconjunt de la sèpsia. S'utilitza quan la sèpsia s'acompanya de trastorns circulatoris i cel·lulars/metabòlics associats amb un major risc de mortalitat<sup>27</sup>. S'identifica clínicament per la necessitat de vasopressors per tal de mantenir una pressió arterial mitjana (PAM)  $\geq 65$ mmHg i per presentar uns nivells de lactat sèric  $\geq 2$  mmol/L (18 mg/dL), en aquests casos la taxa de mortalitat hospitalària supera el 40%.

La disfunció orgànica es pot identificar com un canvi agut que provoca una puntuació de l'escala *Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score* (SOFA) de 2 o més punts<sup>26</sup> (**Taula 3**). Aquesta puntuació reflecteix un risc de mortalitat global del 10%.

Una altra estratègia que s'introdueix en aquest consens és l'ús de l'escala *quick Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score* (qSOFA) per tal d'identificar els pacients adults amb sospita d'infecció que probablement presentaran una evolució desfavorable (**Taula 4**). Es tracta d'una escala senzilla i ràpida de realitzar, que no requereix paràmetres analítics i que ens permet discernir aquells pacients que presenten disfunció orgànica i per tant necessiten una atenció prioritària.

**Taula 3.** Criteris *Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score* (SOFA).

| Sistema  | Puntuació        |                          |  |  |  |
|--|------------------|--------------------------|--|--|--|
|  | 0                | 1                        | 2  | 3  | 4  |
| <b>Respiratori</b>                                 |                  |                          |  |  |  |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg<br>(kPa) | ≥400<br>(53,3)   | <400<br>(53,3)           | < 300<br>(40)  | <200<br>(26,7)<br>amb<br>suport<br>respirato<br>ri                                 | <100<br>(13,3)<br>amb suport<br>respiratori                            |
| <b>Coagulació</b>                                  |                  |                          |  |  |  |
| Plaquetes, x10 <sup>3</sup> /μL                    | ≥ 150            | <150                     | <100   | <50  | <20  |
| <b>Hepàtic</b>                                     |                  |                          |  |  |  |
| Bilirubina, mg/dL<br>(μmol/L)                      | < 1,2<br>(<20)   | 1,2-1,9<br>(20-32)       | 2.0-5.9<br>(33-101)  | 6,0-11,9<br>(102-<br>204)  | >12,0<br>(>204)  |
| <b>Cardiovascular</b>                              |                  |                          |  |  |  |
|  | PAM ≥ 70<br>mmHg | PAM <<br>70<br>mmHg      | Dopamina<br>< 5 o<br>dobutamin<br>a<br>(qualsevol<br>dosi) | Dopamin<br>a 5,1 – 15<br>o<br>adrenalin<br>a ≤ 0,1 o<br>Noradren<br>alina ≤<br>0,1 | Dopamina ><br>15 o<br>adrenalina<br>> 0,1 o<br>noradrenali<br>na > 0,1 |
| <b>Sistema nerviós central</b>                     |                  |                          |  |  |  |
| Escala Glasgow                                     | 15               | 13-14                    | 10-12  | 6-9  | <6   |
| <b>Renal</b>                                       |                  |                          |  |  |  |
| Creatinina, mg/dL<br>(μmol/L)                      | < 1,2<br>(<110)  | 1,2-1,9<br>(110-<br>170) | 2,0-3,4<br>(171-299)                                       | 3,5 – 4,9<br>(300-<br>440)   | >5,0 (>440)  |
| Diüresi, ml/d                                      |                  |                          |  | <500   | <200   |

FiO<sub>2</sub>: fracció d'oxigen inspirat; PAM: pressió arterial mitja; PaO<sub>2</sub>: pressió parcial d'oxigen; Unitats de les dosis de catecolamines: μg/kg/min durant 1 hora com a mínim; El rang de l'escala Glasgow comprèn 3-15: puntuació més alta indica millor funció neurològica.

Font: Singer M, et al. *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA. 2016;315(8):801-810<sup>26</sup>.

**Taula 4.** Criteris quick *Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score* (qSOFA).

---

Respiracions per minut  $\geq 22$  / minut

---

Alteració estat mental

---

Pressió arterial sistòlica  $\leq 100$  mmHg

Font: Singer M, et al. *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. *JAMA*. 2016;315(8):801-810<sup>26</sup>.

### 1.3. FISIOPATOLOGIA DE LA SÈPSIA

#### 1.3.1. Resposta immunitària innata i adaptativa davant la infecció

La resposta normal de l'hoste davant una infecció és un procés complex que intenta controlar la invasió microbiana i alhora reparar el teixit afectat. El sistema immunitari està format per la **immunitat innata**, la qual no posseeix mecanismes específics de reconeixement de l'antigen i no genera memòria immunològica i per la **immunitat adaptativa**. Els principals components de la immunitat innata són cèl·lules amb capacitat de fagocitosi (monòcits-macròfags, cèl·lules dendrítiques, granulòcits) i cèl·lules *Natural Killer*. A més, constitueixen part de la immunitat innata una sèrie de molècules solubles com el complement, les colectines, la proteïna C reactiva, la proteïna fixadora de lipopolisacàrids, les citocines i altres mediadors amb activitat antiinfecciosa<sup>28</sup>. Per altre costat, la immunitat adaptativa es caracteritza per una acció més tardana enfront del patogen i que posseeix mecanismes de reconeixement específic de l'antigen i desenvolupament de memòria immunològica. Està formada pels limfòcits B i T i molècules solubles com els anticossos<sup>29</sup>. Ambdós tipus d'immunitat se superposen i comparteixen mecanismes cel·lulars i moleculars.

Inicialment la resposta davant la infecció s'inicia a través de la **immunitat innata**. Les cèl·lules del sistema immunitari innat, en concret els macròfags, reconeixen i s'uneixen als components de la paret microbiana. Això pot succeir a través de diverses vies, una d'elles són els patrons moleculars dels microorganismes (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMP), el sistema immunitari innat és capaç de detectar estructures moleculars que són úniques en els microorganismes, anomenats PAMP. A la superfície de les cèl·lules immunitàries de l'hoste trobem els receptors de reconeixement d'aquests patrons (*pattern recognition receptor*, PRR) que poden reconèixer i unir-se als PAMP<sup>30</sup>. Els PAMP inclouen estructures microbianes àmpliament distribuïdes i conservades, absents en l'hoste, com són els lipopolisacàrids dels bacteris gramnegatius i l'àcid lipoteicoic i els peptidoglicans dels bacteris grampositius. La unió dels receptors de superfície de les cèl·lules immunes de l'hoste als components microbians té múltiples efectes. Per un costat,

estimula la senyalització intracel·lular, fonamentalment dels leucòcits polimorfonuclears (PMN) i de les cèl·lules endotelials, incrementant la transcripció de molècules proinflamàtores com el factor de necrosi tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), quimiocines, molècules d'adhesió com la *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) o la *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) i també citocines antiinflamàtores com la interleucina-10 (IL-10)<sup>31</sup>.

Els PMN s'activen i expressen molècules d'adhesió que provoquen l'agregació i marginació a l'endoteli vascular<sup>32</sup>. Després de la unió a l'endoteli vascular, els PMN, a través d'una sèrie d'etapes migren al lloc de la lesió<sup>33</sup>. Tot i que l'activació dels PMN contribueix a l'eliminació dels microorganismes, també lesiona l'endoteli a causa de l'alliberació de mediadors inflamatoris pels mateixos PMN en el lloc de la infecció. Per aquest motiu es converteixen en els responsables de l'aparició dels signes cardinals de la inflamació local: calor i eritema, a causa de la vasodilatació local, i la hiperèmia i edema ric en proteïnes, a causa de l'augment de la permeabilitat microvascular.

Aquest procés també està regulat per un conjunt de mediadors proinflamatoris i antiinflamatoris secretats pels macròfags que han estat activats per la invasió dels bacteris als teixits<sup>34</sup>. Els macròfags s'activen de manera massiva durant l'etapa inicial de la infecció alliberant grans quantitats de factors inflamatoris com la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-6 (IL-6), el TNF- $\alpha$ , l'òxid nítric sintetasa induïble (iNOS) i un gran nombre de quimiocines. Donada la gran quantitat de mediadors proinflamatoris que alliberen durant l'etapa inicial de la infecció també provoquen un augment de la inflamació. A més a més, la seva apoptosi excessiva en etapes tardanes de la sèpsia contribueix a la disfunció de la immunitat i lesió d'òrgans. Per aquests motius, la regulació de la funció dels macròfags es postula com un possible tractament efectiu de la sèpsia<sup>20</sup>.

Durant la fase inicial primordialment proinflamatòria trobem un increment de limfòcits T *helper-1*, que també alliberen citocines inflamàtores, com el TNF- $\alpha$ , la IL-1 o la IL-6. A mesura que avança la resposta proinflamatòria, apareix una resposta oposada antiinflamatòria, anomenada *compensatory anti-inflammatory*

*response syndrome* (CARS). Aquí trobem un predomini de limfòcits T *helper*-2, amb activació de limfòcits CD8+ (amb caràcter supressor) i alliberació de mediadors antiinflamatoris com el factor de creixement transformant beta-1 (TGF- $\beta$ 1), el receptor soluble del factor de necrosi tumoral (sTNFR), l'interleucina-4 (IL-4) i l'IL-10<sup>35</sup>. És un intent de frenar la desmesurada i destructiva resposta proinflamatòria. Per aquest motiu, en els pacients que sobreviuen a la sèpsia se'ls evidencia un estat posterior d'immunosupressió que els fa més susceptibles a adquirir infeccions secundàries<sup>4</sup>.

La resposta immunitària innata no és suficient per fer front a la infecció, requerint el desenvolupament d'una resposta immunitària més lenta, però més específica, la **immunitat adaptativa**. Inclou els limfòcits B els quals es diferencien en cèl·lules plasmàtiques gràcies a l'estimulació dels limfòcits T CD4+. Les cèl·lules plasmàtiques secreten grans quantitats d'anticossos específics pel patogen. Els limfòcits B també es diferencien en cèl·lules de memòria que romanen quiescents i tenen la capacitat de clonar-se i produir anticossos si en un futur detecten de nou l'antigen<sup>35</sup>. Aquesta resposta està modulada pels limfòcits CD4+ i CD8+. Principalment pels limfòcits T *helper*, a partir dels limfòcits CD4+.

Concomitantment s'altera l'homeòstasi entre els mecanismes pro i anticoagulants, escindint diversos punts crítics de la coagulació. La magnitud de l'alteració de la via de la coagulació pot variar des d'un nivell poc significatiu fins a l'aparició de coagulació intravascular disseminada (CID). Una de les alteracions que poden aparèixer és l'increment del factor tissular a les cèl·lules endotelials i als macròfags, induït per l'IL-1, l'IL-6, el TNF- $\alpha$  i altres mediadors inflamatoris, que activa la via extrínseca de la coagulació generant trombina i consegüentment fibrina. Un altre punt crític és l'augment dels nivells de l'inhibidor-1 de l'activador del plasminogen, donant per resultat una producció alterada de plasmina, de manera que s'incrementen els mecanismes fibrinolítics que converteixen la fibrina en productes de degradació, un d'ells és el dímer D. No menys important és la disminució de la concentració de la proteïna C (que té acció anticoagulant i fibrinolítica), de l'antitrombina III i de l'inhibidor del factor tissular/factor VIIa. A més d'això s'observa una disfunció plaquetària. Tots aquests canvis poden donar

com a resultat un increment de la formació de coàguls de fibrina que es dipositen a la microcirculació i una activitat fibrinolítica augmentada, que condicionen una CID. Aquests fets originen un dèficit d'oxigenació tissular i l'aparició de dany cel·lular, que es manifestarà amb fracàs multiorgànic<sup>36</sup>. Un altre aspecte rellevant de la via de la coagulació és la seva contribució a l'activació del sistema del complement. Algunes de les molècules que més s'elevan són la C3a, C4a, C5a i el complex d'atac de membrana també conegut com a C5b-C9. Una major elevació dels seus nivells s'ha correlacionat amb un pitjor desenllaç<sup>37</sup>.

El balanç entre tots aquests mediadors regula el procés inflamatori, inclosa l'adherència, la quimiotaxi i la fagocitosi dels residus dels teixits lesionats<sup>38</sup>. Si hi ha un equilibri entre els mediadors proinflamatoris i els antiinflamatoris l'insult infecciós inicial se supera i s'aconsegueix recuperar l'homeòstasi del pacient. En aquest cas el resultat final serà la reparació dels teixits i la curació<sup>39</sup>.

### 1.3.2. Transició a la sèpsia

Quan aquesta resposta davant la infecció es generalitza i afecta teixits normals llunyans al lloc primari de la infecció o de la lesió parlem de sèpsia. No està ben establert per què ocórrer, probablement la causa és multifactorial i inclou efectes directes dels microorganismes invasors o dels seus productes tòxics, l'alliberament de grans quantitats de mediadors proinflamatoris i l'activació del complement. A més de components propis de l'hoste com la susceptibilitat genètica que poden presentar certes persones a desenvolupar sèpsia i altres factors com l'edat i comorbiditats (**Figura 1**).

- Efecte dels microorganismes: els components de la paret cel·lular bacteriana (endotoxina, peptidoglicà, àcid lipoteicoic) i alguns productes bacterians (enterotoxina B estafilocòccica, toxina TSST-1 estafilocòccica, exotoxina A produïda per *Pseudomonas aeruginosa*, etc.) poden contribuir a la progressió de la infecció local cap a la sèpsia. Aquest fet es dedueix per les observacions detectades sobre l'endotoxina, un lipopolisacàrid que es troba a la paret

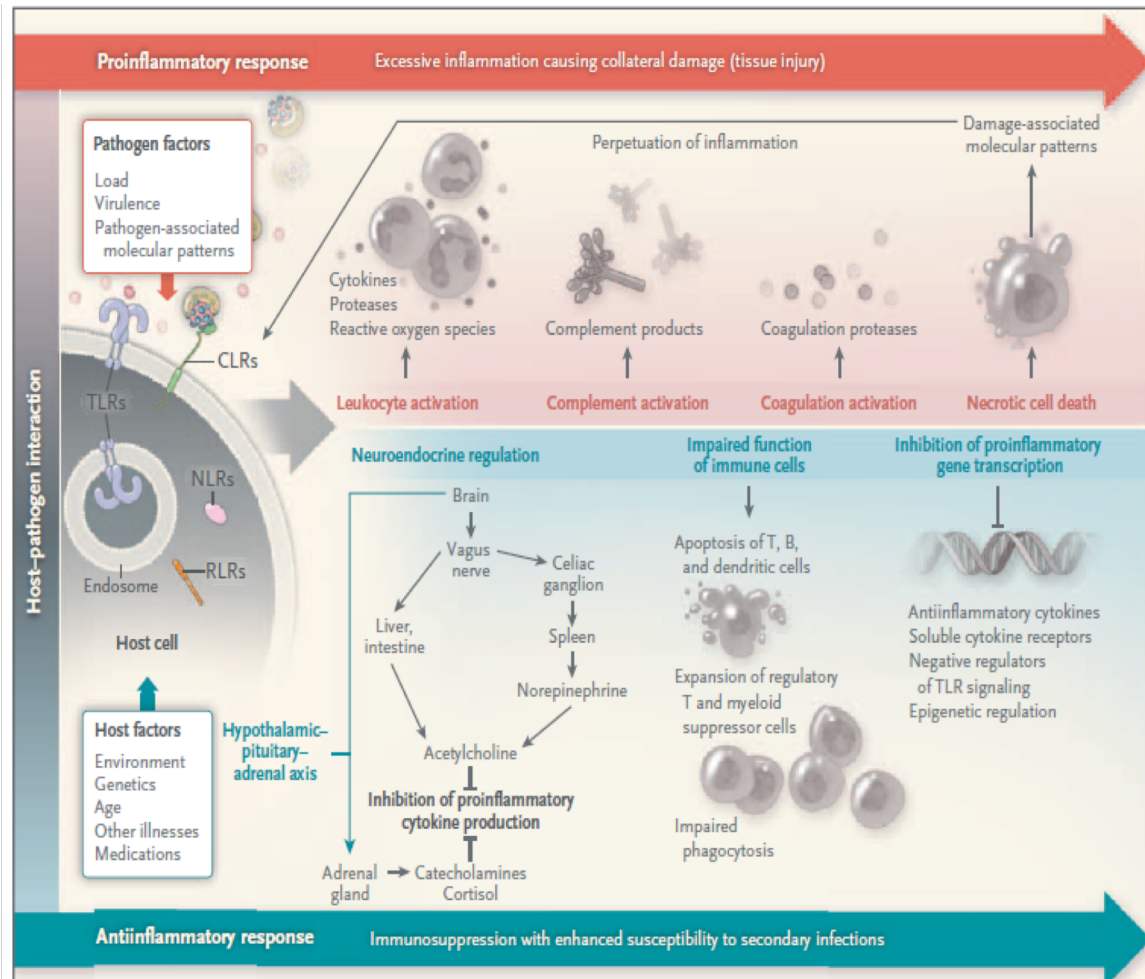
bacteriana dels bacteris gramnegatius: l'endotoxina es detecta a la sang dels pacients sèptics i nivells elevats d'endotoxina s'associen a xoc sèptic i fracàs multiorgànic. L'ús d'un model d'endotoxinèmia de baix grau en humans s'ha comprovat que reproduïx moltes de les característiques de la sèpsia, inclosa l'activació del complement, la coagulació i els sistemes fibrinolítics<sup>33,39,40</sup>.

- Excés de mediadors proinflamatoris: les citocines proinflamatòries alliberades per tal de controlar la infecció poden contribuir a la progressió cap a la sèpsia. El TNF- $\alpha$  i la IL-1 poden causar febre, hipotensió, leucocitosi, la inducció d'altres citocines proinflamatòries i l'activació simultània de la coagulació i la fibrinòlisi. El TNF- $\alpha$  té un paper molt important en la sèpsia, hi ha diversos fets que ho recolzen, entre ells l'evidència que els nivells circulants de TNF- $\alpha$  són més elevats en els pacients amb sèpsia que en els pacients amb xoc però sense signes de sèpsia<sup>42</sup>. Per altra banda, l'activació del complement ajuda a eliminar els patògens de l'organisme, però sembla que la seva activació presenta un punt d'inflexió en el qual les seves accions es tornen perjudicials. S'ha demostrat que la inhibició de la cascada del complement disminueix la inflamació i la mortalitat en models animals<sup>43-44</sup>.
- Factors de l'hoste: Referent la susceptibilitat genètica s'han descrit diferents variants al·lèliques del gen que codifica el TNF- $\alpha$ , entre elles un polimorfisme únic de nucleòtids (*single nucleotide polymorphism*, SNP) a la posició-308 que dona lloc a les variants factor de necrosi tumoral 1 (TNF1) i factor de necrosi tumoral 2 (TNF2). Diversos estudis han trobat una associació entre l'al·lel TNF2 i la susceptibilitat a desenvolupar sèpsia<sup>45</sup>. Altres SNP també s'associen a una major susceptibilitat a la infecció i una evolució desfavorable, per exemple alguns SNP de gens que codifiquen citocines o receptors de superfície cel·lular<sup>46</sup>.



**Figura 1.** La resposta de l'hoste a la sèpsia.

La resposta de l'hoste a la sèpsia es caracteritza per respostes proinflamatòries i respostes immunosupressores antiinflamatòries. La direcció, l'extensió i la durada d'aquestes reaccions estan determinades per factors de l'hoste (característiques genètiques, edat, malalties coexistents i fàrmacs) i pels factors del patogen (com la càrrega microbiana i la virulència).



Font: Angus DC and Van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2013; 369:840-51 <sup>4</sup>.

### 1.3.3. Efectes de la sèpsia a l'organisme

#### 1.3.3.1. Efectes sistèmics

La sèpsia és una síndrome modulada per factors del patògen i factors de l'hoste amb una complexa resposta inflamatòria i característiques que evolucionen amb el pas del temps. La infecció local pot provocar la disfunció d'un òrgan concret, a diferència de la sèpsia on es produeix una disfunció multiorgànica<sup>26</sup>. Quan un microorganisme entra en contacte amb l'hoste es genera per un costat, una resposta proinflamatòria, dirigida a erradicar el microorganisme i per un altre es produeix una resposta antiinflamatòria o immunosupressora, amb l'objectiu de compensar els efectes de la primera. Actualment es creu que aquestes dues fases ocorren simultàniament. Aquesta resposta immunològica generalitzada pot produir un extens dany cel·lular que es pot explicar per alteracions en la microcirculació, disfuncions endotelials, disfuncions mitocondrials i alteracions en l'apoptosi, entre d'altres.

Les disfuncions en la microcirculació són degudes a diferents mecanismes. Per un costat, per una perfusió heterogènia entre els capil·lars, de tal manera que alguns obtenen una perfusió insuficient i d'altres anormalment elevada. A més a més, el flux sanguini es pot presentar de manera intermitent<sup>47</sup>. Per altre costat, se suma el fet que els eritròcits perden la seva capacitat de deformar-se a través de la microcirculació causant un flux sanguini més lent i menys oxigenació dels teixits<sup>49</sup>. També detectem lesions endotelials conseqüència de la interacció entre els PNM activats i les cèl·lules endotelials que acaben alterant la permeabilitat<sup>48</sup>. Aquest conjunt d'esdeveniments donen lloc a la isquèmia tissular.

Els mediadors proinflamatoris poden causar disfunció mitocondrial que condueix a la citotoxicitat. La disfunció mitocondrial està sorgint com un procés clau en la disfunció multiorgànica durant la sèpsia. Es comença a introduir el concepte de *reanimació metabòlica* el qual podria esdevenir una nova pedra angular en el tractament de la sèpsia<sup>50</sup>.

Addicionalment, les citocines proinflamatòries poden retardar l'apoptosi en els macròfags i neutròfils activats perllongant i augmentant la resposta inflamatòria i contribuint al fracàs multiorgànic. La sèpsia també induïx apoptosi de limfòcits i cèl·lules dendrítiques, fet que altera l'eficàcia de la resposta immunitària produint una disminució de l'eliminació dels microorganismes invasors<sup>51</sup>. Tot aquest conjunt d'esdeveniments, entre d'altres, donen lloc a un extens dany cel·lular que condueix cap al fracàs multiorgànic.

Durant aquesta resposta immunològica generalitzada apareixen diversos biomarcadors que ens poden servir per al diagnòstic i seguiment del procés sèptic. A la fase inicial d'excés d'inflamació podem trobar els següents:

**Proteïna C reactiva (PCR)**, una proteïna produïda pel fetge que també pot ser secretada per cèl·lules com els macròfags alveolars. La IL-6, IL-1 i el TNF- $\alpha$  són alguns dels principals mediadors de l'estimulació de la seva producció<sup>52</sup>. Es tracta d'un biomarcador inespecífic però molt usat per la seva elevada sensibilitat. La seva concentració pot augmentar fins a 50.000 vegades durant les 24-48 hores següents a la producció de la isquèmia tissular, amb un inici del seu augment a les 6 hores<sup>53</sup>. La seva cinètica és més variable i lenta en comparació amb la procalcitonina, podent estar elevada inclús quan la infecció està remitent. Les seves concentracions varien en funció de l'edat i l'estat fisiològic. Per afegiment es tracta d'un marcador amb una especificitat limitada, pacients no infectats poden presentar PCR molt elevades. Tot i les seves limitacions i probablement per motius més relacionats amb la tradició que amb la medicina basada l'evidència, segueix sent un marcador amplament utilitzat en el nostre país, com demostra l'estudi de Salinas *et al.*<sup>54</sup>.

**Procalcitonina (PCT)**, les citocines inflammatòries i les endotoxines bacterianes poden estimular la seva producció. Aquest biomarcador sembla tenir poder per diferenciar entre la inflamació de causa infecciosa i no infecciosa<sup>55</sup>. Un dels avantatges d'aquest marcador és la seva cinètica, ens permet una identificació més precoç del pacient infectat. Presenta una resposta inicial a l'estímul d'unes 2 a 6 hores, amb nivells màxims a les 8 hores, que es mantenen estables fins a les 24 hores i descendeixen fins a valors normals en 72-96 hores<sup>53</sup>. Malgrat tot, també

presenta limitacions, pot donar lloc a falsos positius en diverses situacions: traumatismes, cremades greus, cops de calor, certs processos neoproliferatius, etc. inclús també falsos negatius en determinats casos com infeccions localitzades o endocarditis subaguda.

**Percentatge del recompte leucòcits-neutròfils** (*neutrophil/lymphocytes count ratio*, NLCR), Zahorec *et al.*<sup>56</sup> van ser els primers a proposar la relació del recompte de neutròfils i leucòcits com a biomarcador addicional de la sèpsia en la pràctica clínica. Posteriorment s'han realitzat diversos estudis dirigits a estudiar la seva utilitat, ja que és una mesura accessible, de baix cost i de fàcil determinació. Es considera superior com a predictor de bacterièmia en pacients ingressats en SUH o UCI en comparació amb altres biomarcadors com la PCR, el recompte de leucòcits o el recompte de neutròfils. Un estudi més recent ha demostrat que un valor de NLCR superior a 10 podria correlacionar-se amb un pronòstic desfavorable<sup>57</sup>. Zhang *et al.*<sup>58</sup> indiquen que la PCT i el NLCR tenen valors predictius similars per la sèpsia.

**Citocines**, són proteïnes responsables de la comunicació intercel·lular, produïdes per diferents tipus cel·lulars, principalment els limfòcits i macròfags activats. La seva acció principal consisteix en la regulació dels mecanismes de la inflamació, algunes citocines presenten caràcter proinflamatori i d'altres antiinflamatori. Durant la inflamació i la infecció els seus nivells en el sèrum augmenten, pel que s'ha plantejat la seva utilitat com a biomarcadors. Les més rellevants per aquest ús han estat el **TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, Interleucina-8 (IL-8), IL-10**. Totes elles tenen una resposta ràpida i assoleixen el seu nivell màxim a les 2-3 hores<sup>53</sup>. L'inconvenient és que tenen poca bioestabilitat i una semivida curta pel que podrien no detectar-se amb una sola determinació. A la pràctica clínica tan sols la IL-6 ha tingut certa implementació en el diagnòstic de la sèpsia neonatal.

**Proadrenomedulina (Pro-ADM)**, és la fracció medial del precursor de l'adrenomedulina (ADM), un pèptid amb activitat immunomoduladora, metabòlica i vasodilatadora que s'eleva en nombrosos processos patològics. El Pro-ADM no té una funció biològica coneguda, però s'excreta amb la mateixa relació que l'ADM i presenta l'avantatge de ser més estable en sèrum. Mostra una excel·lent correlació

amb la gravetat de la malaltia, amb el risc de desenvolupar complicacions adverses i amb la mortalitat a curt i mitjà termini en infeccions del tracte respiratori inferior, especialment si es combina amb escales d'avaluació de risc, com el *pneumonia severity index* (PSI) i la *severity score for community-acquired pneumonia* (CURB-65) per la pneumònia adquirida a la comunitat<sup>52,59</sup>. La seva mesura a l'ingrés i de manera seriada ha demostrat ser útil com a predictor de mortalitat en pacients amb sèpsia, millorant inclús el rendiment de la PCT<sup>60</sup>.

Quan la resposta inflamatòria davant la infecció es descontrola i apareixen signes de disfunció orgànica es poden elevar els següents biomarcadors amb utilitat pronòstica:

**Lactat**, és un producte del metabolisme cel·lular anaerobi, s'accepta que la concentració plasmàtica normal varia en un rang de 0,3-1,3 mmol/L (2,7-11,7 mg/dl), considerant-se fins a 2 mmol/l (18 mg/dl) nivells relacionats amb les condicions fisiològiques. És un producte provinent principalment dels eritròcits, hepatòcits, múscul esquelètic, sistema nerviós central, intestí i teixit cutani, tot i que es pot produir en molts d'altres teixits quan aquests es troben en condicions patològiques greus. La seva mesura es recomana a les directrius de Sepsis-3 com a marcador de gravetat, pronòstic i per monitorar la resposta al tractament. Es tracta del marcador d'hipoperfusió per excel·lència, la hiperlactacidèmia és considerada un marcador de xoc sèptic. Uns nivells de lactat  $\geq 2$  mmol/L ( $\geq 18$  mg/dl) formen part de la definició de xoc sèptic des de les guies Sepsis-1. Alguns investigadors han detectat que uns nivells  $\geq 4$  mmol/L ( $\geq 36$  mg/dl) indiquen un augment significatiu de la mortalitat fins i tot en absència d'hipoperfusió<sup>61</sup>. L'aclariment de lactat també ha demostrat ser un marcador pronòstic útil. Malgrat tot, no forma part de l'escala SOFA ni l'escala qSOFA. Un recent estudi de cohorts retrospectiu suggereix que la incorporació del lactat a l'escala qSOFA millora la seva precisió diagnòstica<sup>62</sup>. En vista a aquestes observacions, els nivells de lactat s'han de mesurar en tots aquells pacients amb sospita de sèpsia.

**Diferència venosa-arterial de la pressió de diòxid de carboni** (delta de  $p\text{CO}_2$  o  $\Delta p\text{CO}_2$ ), es realitza obtenint, simultàniament, mostres de sang venosa de la vena cava superior i de sang arterial per realitzar l'estudi gasomètric i posteriorment calcular l' $\Delta p\text{CO}_2$  venosa-arterial entre aquests dos resultats. En condicions fisiològiques el contingut de  $\text{CO}_2$  venós és major que l'arterial, els estats de baixa perfusió poden augmentar el contingut venós de  $\text{CO}_2$  i així augmentar la diferència normal<sup>64</sup>. Diversos estudis han demostrat que una  $\Delta p\text{CO}_2 > 6\text{mmHg}$  durant les primeres 24 hores del maneig del xoc sèptic es correlaciona amb un mal pronòstic, suggerint la necessitat d'una major intensificació de les mesures de reanimació<sup>65</sup>. Aquest marcador ens proporciona un índex de l'oxigenació dels teixits, essent un bon indicador pronòstic en el xoc sèptic<sup>66</sup>. Així i tot, encara no hi ha consens sobre la seva utilitat durant la reanimació inicial dels pacients amb sèpsia i no es recomana a les últimes guies de la *surviving sepsis campaign* (SSC).

Considerant la complexitat de la sèpsia sembla que un simple biomarcador no és suficient per precisar el seu diagnòstic i pronòstic. La combinació de biomarcadors, segons es descriu en alguns estudis, sembla ser un enfocament útil per millorar el diagnòstic de la sèpsia bacteriana, l'eficàcia del tractament i el pronòstic del pacient<sup>67</sup>.

### **1.3.3.2. Efectes òrgan específics**

La resposta orgànica a la infecció sistèmica i la inflamació presenta diversos graus de gravetat de la malaltia: des de sèpsia a xoc sèptic amb múltiples manifestacions clíniques i síndromes de disfunció orgànica. A continuació es descriuen els principals òrgans afectats.

Al sistema nerviós central es produeix un ajustament del control de la temperatura en el centre hipotalàmic que dona lloc a la presència de la febre<sup>68</sup>. L'encefalopatia és una altra complicació del sistema nerviós central que en general esdevé abans del fracàs d'altres òrgans<sup>69</sup>. Es caracteritza per una alteració de l'estat mental que pot anar des de la desorientació i la confusió fins al coma. Es creu que el

sistema nerviós parasimpàtic pot ser un mediador de la inflamació sistèmica durant la sèpsia<sup>70</sup>.

La disfunció del sistema cardiovascular es caracteritza per l'aparició d'hipotensió a causa de la vasodilatació difusa secundària a l'alliberament dels mediadors vasoactius, com la prostaciclina i l'òxid nítric. Altres motius de la hipotensió són la redistribució del líquid intravascular deguda a l'augment de permeabilitat endotelial, la disminució del to vascular arterial i la disfunció del miocardi. Durant la fase precoç de la sèpsia té lloc una disminució de la funció ventricular sistòlica i diastòlica a causa de l'alliberament de substàncies depressives pel miocardi<sup>71</sup>. La taquicàrdia típicament present a la sèpsia és deguda a un mecanisme compensador per mantenir la perfusió tissular en resposta als dèficits de volum intravascular, la vasodilatació i la disminució de la contractilitat cardíaca<sup>68</sup>. Els pacients amb malaltia cardíaca prèvia sovint no poden compensar adequadament aquesta demanda cardíaca, apareixent signes de descompensació cardíaca.

La microcirculació és la regió més afectada durant la sèpsia, s'observa una important disminució dels capil·lars funcionals ocasionant un intercanvi deficitari d'oxigen als teixits<sup>72</sup>. Aquest fet es pot explicar per la compressió extrínseca dels capil·lars per l'edema tissular, endotelial i per l'atrapament de leucòcits i eritròcits en perdre la seva capacitat de deformitat. A l'endoteli, la sèpsia indueix canvis fenotípics a les cèl·lules endotelials que causen anomalies en la coagulació, la regulació de les molècules d'adhesió, l'adherència de les plaquetes i dels leucòcits, una disminució de la capacitat per deformar-se dels eritròcits i la degradació del glicocàlix<sup>73</sup>.

En els pulmons es pot produir una lesió endotelial dels vasos que provoca un augment de la permeabilitat microvascular resultant en edema pulmonar intersticial i alveolar<sup>74</sup>. Aquest desajust entre la ventilació i la perfusió condueix a la hipoxèmia. La hipoxèmia s'evidencia clínicament per l'aparició de taquipnea que comportarà un descens de la pressió parcial arterial del diòxid de carboni. La taquipnea també és atribuïble a l'augment d'activació medul·lar del centre

respiratori pels mediadors inflamatoris com a resposta a l'acidosi metabòlica<sup>68</sup>. La síndrome de distrés respiratori agut (SDRA) és una conseqüència d'aquests efectes.

Les alteracions de la funció hepàtica són freqüents en la sèpsia i es relacionen amb els efectes nocius dels patògens i les toxines. Aquestes anomalies es reflecteixen amb l'augment dels nivells de la bilirubina i les transaminases<sup>75</sup>. El sistema reticuloendotelial del fetge actua com a primera línia de defensa en l'eliminació de bacteris i productes derivats dels bacteris que han entrat al sistema portal des de l'intestí. L'aparició de disfunció hepàtica dificultarà l'eliminació d'aquests productes perjudicials<sup>74</sup>.

Referent al sistema hematològic, la majoria dels pacients amb sèpsia presenten algun grau de coagulopatia, que pot variar des d'una subtil alteració subclínica de la coagulació fins a la prolongació del temps de protrombina o del temps parcial de tromboplastina activada<sup>75</sup>. També pot aparèixer la CID, per un desequilibri entre el sistema fibrinolític i de la coagulació, es pot manifestar amb l'aparició de sagnat per múltiples localitzacions i la trombosi de petits i mitjans vasos que provocarà cianosi de les extremitats podent arribar a progressar a gangrena<sup>76</sup>. La CID és indicativa de gravetat i s'associa a mal pronòstic. Algunes troballes relacionades amb la disfunció hematològica poden ser una disminució del recompte de plaquetes i una elevació dels nivells de dímer D<sup>75</sup>.

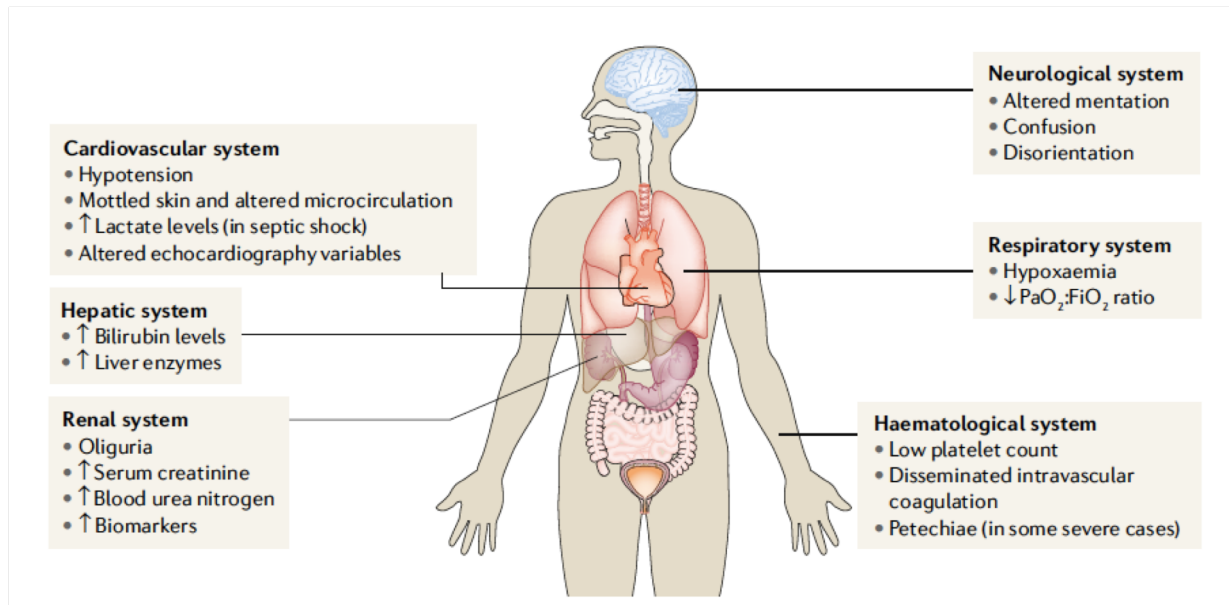
En el sistema gastrointestinal les anomalies circulatòries pròpies de la sèpsia poden alterar la barrera intestinal, afavorint la translocació de bacteris i endotoxines a la circulació sistèmica i estenent la resposta sèptica<sup>74,77</sup>. A més a més, augmenta la susceptibilitat a l'aparició d'hemorràgia digestiva per úlcera d'estrès, deguda a l'augment dels factors de risc de sagnat (com la presència de coagulopatia i la necessitat a voltes de ventilació mecànica).

La sèpsia a més sol acompanyar-se d'insuficiència renal aguda. El mecanisme pel qual es produeix és principalment la necrosi tubular aguda deguda a la hipoperfusió i la hipoxèmia<sup>74</sup>. Tot i que també juguen un paper la hipotensió



sistèmica, la vasoconstricció renal directa, l'alliberament de citocines i els efectes adversos d'antibiòtics nefrotòxics (per exemple, els aminoglicòsids), entre d'altres.

**Figura 2.** Principals òrgans afectats per la sèpsia.



Font: C. Lelubre et al. *Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. Nature Reviews Nephrology.* July 2018<sup>75</sup>.

## 1.4. MANEIG DE LA SÈPSIA

La sèpsia es considera una emergència mèdica que requereix una valoració i tractament urgent. Igual que en l'infart agut de miocardi i l'accident vascular cerebral la identificació precoç i el tractament inicial adequat són crucials, en els pacients amb sèpsia una correcta actuació durant les primeres hores també suposa un important descens de la mortalitat i morbiditat.

El 2004 es va publicar per primera vegada un recull de les recomanacions per les pràctiques clíniques dels pacients amb sèpsia anomenada *campanya per sobreviure a la sèpsia (surviving sepsis campaign, SSC)*. Aquestes recomanacions inicials es van revisar el 2008, el 2012 i les darreres el 2016. Quan s'estaven desenvolupant aquestes últimes recomanacions, basades en les recomanacions de la SSC 2012, es van publicar les noves definicions de la sèpsia i el xoc sèptic. La versió actual inclou les recerques literàries existents fins al juliol 2016.

A la primera publicació de la SSC del 2004 es van establir un conjunt de mesures d'actuació davant d'un pacient amb sèpsia. Es van definir les accions que s'han de realitzar durant les primeres tres i sis hores del diagnòstic. Aquestes han estat vigents fins a la darrera revisió del 2018 de la SSC. En aquesta última revisió s'han unificat els paquets d'actuació de les primeres tres i sis hores en un únic paquet d'actuació a realitzar durant la primera hora<sup>78</sup> (**Figura 3 i Taula 5**). L'objectiu d'aquestes modificacions és iniciar la reanimació i el tractament de manera més immediata per tal d'aconseguir millorar la supervivència d'aquests pacients. A més a més, s'ha introduït el terme "temps zero" o "temps de presentació" com el moment del triatge en el SUH, o si el pacient s'atén en un altre centre d'assistència sanitària, des del moment en què s'anoten les dades clíniques<sup>78</sup>. Durant la següent hora s'haurien de dur a terme aquest conjunt de mesures. Per tal de completar la reanimació hemodinàmica és probable que es requereixi més d'una hora, però amb aquestes noves pautes es pretén que les mesures de reanimació i tractament inicials, com l'obtenció d'hemocultius, la mesura del lactat i l'administració d'antibiòtics, fluids i vasopressors si el cas ho requereix, es realitzin de manera immediata.

La literatura dóna suport a l'ús de paquets d'actuació per l'abordatge de la sèpsia, els quals s'ha demostrat que beneficien als pacients amb sèpsia i xoc sèptic. Aquestes mesures són segures, eficaces i de baix cost i comporten un important descens de la mortalitat per la sèpsia, una millora en la morbiditat i la qualitat de vida dels pacients, disminuint el nombre d'ingressos, la duració del temps a l'UCI i de l'estada hospitalària, així com una millor política d'antibiòtics i important estalvi sanitari. També existeix la certesa que el compliment d'aquestes mesures és irregular i insuficient en la gran majoria d'entorns sanitaris.

A continuació descriurem amb més detall les mesures que s'han d'aplicar durant la primera hora d'atenció als pacients amb sèpsia i altres mesures que també haurem de tenir presents durant les primeres hores d'atenció als pacients amb sèpsia o xoc sèptic en un SUH.

**Figura 3.** Paquet de mesures primera hora.

- 1) Mesurar el nivell de lactat basal. Tornar a mesurar-lo si el lactat inicial és > 2mmol/l.
- 2) Obtenir hemocultius. Si és possible previs a l'administració dels antibiòtics.
- 3) Administrar antibiòtic empíric d'ampli espectre.
- 4) Administrar 30ml/kg de cristal·loides en cas d'hipotensió o lactat  $\geq$  4mmol/L.
- 5) Administrar vasopressors si el pacient està hipotens després o durant l'administració dels fluids per tal de mantenir una PAM  $\geq$  65mmHg.

Font: Mitchell M. Levy, et al. *The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. Crit Care Med.* 2018 Jun;46(6):997-1000<sup>78</sup>.

**Taula 5.** Grau de recomanació i evidència de les diferents mesures a realitzar durant la primera hora.

| Mesures "Primera Hora"  | Grau de recomanació i nivell d'evidència           |
|---|--|
| Mesurar el nivell lactat. Tornar a mesurar-lo si l'inicial és > 2 mmol/l.   | Recomanació dèbil, qualitat d'evidència dèbil.     |
| Obtenir hemocultius previs a l'administració dels antibiòtics.  | Recomanació i evidència més elevada.               |
| Administrar antibiòtics d'ampli espectre.   | Recomanació sòlida, qualitat d'evidència moderada. |
| Administració 30ml/kg cristal·loides davant la hipotensió o lactat $\geq$ 4 mmol/L.   | Recomanació sòlida, qualitat d'evidència dèbil.    |
| Administrar vasopressors si el pacient es troba hipotens durant o després de l'administració dels fluids per mantenir PAM $\geq$ 65 mmHg. | Recomanació sòlida, qualitat d'evidència moderada. |

Font: Mitchell M. Levy et al. *The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. Crit Care Med.* 2018 Jun;46(6):997-1000<sup>78</sup>.

### 1.4.1. Mesures inicials

Les actuacions realitzades durant la primera hora marcaran en gran mesura el pronòstic del pacient. Un dels principis més importants és la necessitat de realitzar una exploració clínica completa i valorar les variables fisiològiques disponibles que puguin descriure l'estat clínic del pacient (freqüència cardíaca, pressió arterial, saturació arterial d'oxigen, freqüència respiratòria, temperatura, diüresi, nivell de consciència). En els últims anys també s'està fent més ús de l'ecografia per permetre una avaluació més detallada dels problemes hemodinàmics<sup>19</sup>.

#### 1.4.1.1 Administració de fluids intravenosos

La hipoperfusió induïda per la sèpsia pot manifestar-se amb la disminució de la pressió arterial, la disfunció orgànica aguda i/o l'augment del lactat sèric. La valoració de la pressió arterial la determinarem a través de la PAM, aquesta és la pressió que impulsa la perfusió tissular. Les guies SSC 2016 i la revisió del 2018 (secundada per la SCCM i la ESICM) aconsellen mantenir una PAM  $\geq 65$  mmHg durant la reanimació inicial, però el grau d'evidència és moderat. Diversos estudis han determinat que intentar mantenir una PAM de 65 mmHg, en comptes d'una PAM més elevada, ocasiona menor risc de fibril·lació auricular, menors requeriments de dosis de vasopressors i no suposa un empitjorament de la mortalitat<sup>79,80</sup>. Les guies tot i aconsellar com a objectiu inicial una PAM  $\geq 65$  mmHg, suggereixen que la PAM òptima s'ha d'individualitzar segons les comorbiditats del pacient, podent ser major en pacients que per exemple presentin aterosclerosi o hipertensió prèvia i pel contrari ser acceptable un objectiu més baix en determinats pacients joves.

Davant la troballa d'aquest signe hem d'actuar de manera immediata amb l'administració d'almenys 30 ml/kg de cristal·loides intravenosos durant la primera hora, segons s'indica en la darrera revisió de la SSC 2018<sup>78</sup>. Igual d'important, que la valoració inicial, és la revaloració constant de la resposta al tractament instaurat. L'ús de líquids per la reanimació dels pacients amb sèpsia és un dels pilars del

tractament. Es recomana l'administració de càrregues de líquids sempre que els factors hemodinàmics segueixin millorant. Respecte al tipus de líquids a administrar els preferits tant per la rehidratació inicial com de manteniment són els cristal·loides. Quan els pacients requereixen grans quantitats de cristal·loides, la guia SSC 2016 suggereix valorar l'ús d'albumina, tot i que no existeix una evidència sòlida al respecte. L'estudi *Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE)*<sup>81</sup>, que comparava l'ús d'albumina en vers el de solució salina en pacients crítics, va objectivar que l'administració d'albumina era igual de segura i eficaç que la solució salina al 0.9% en pacients crítics i que el subgrup de pacients amb sèpsia presentaven una reducció de la mortalitat amb l'ús d'albumina, tot i que en aquesta conclusió la diferència no era estadísticament significativa. En canvi, l'estudi *Albumin Italian Outcome Sepsis (ALBIOS)* no va obtenir diferències significatives pel que fa a la mortalitat ni la disfunció orgànica en aquest perfil de pacients<sup>82</sup>. Referent a l'ús de gelatines o almidons hidroxietílics, no han demostrat benefici en comparació als cristal·loides<sup>82,83</sup>.

#### **1.4.1.2. Mesura del lactat**

L'augment dels nivells de lactat sèric pot representar hipòxia tissular i glucòlisi anaeròbica accelerada provocada per l'estimulació excessiva dels receptors beta adrenèrgics entre altres causes. No és una mesura directa de la perfusió tissular, però de totes maneres, el seu augment s'associa a pitjor desenllaç clínic<sup>84</sup>. Si el lactat inicial és elevat (> 2mmol/L) s'aconsella mesurar-lo de nou transcorregudes de 2 a 4 hores per tal de veure si les mesures de ressuscitació estan sent efectives<sup>85</sup>.

#### **1.4.1.3. Administració de vasopressors**

La restauració d'una pressió de perfusió adequada és de vital importància durant la ressuscitació inicial. Si la pressió arterial no es restaura després de la reposició inicial de fluids, tal com s'especifica en l'última revisió SSC 2018, s'haurà

d'iniciar l'administració de vasopressors dins la primera hora amb l'objectiu d'aconseguir una PAM  $\geq 65$  mmHg<sup>78</sup>.

El vasopressor d'elecció és la noradrenalina, gràcies als seus efectes vasoconstrictors augmenta la PAM ocasionant poca repercussió en la freqüència cardíaca i escàs augment del volum sistòlic.

La dopamina pot ser un agent vasopressor alternatiu, però no presenta un augment de la PAM tan potent com la noradrenalina i per afegiment provoca més despesa cardíaca, principalment per l'augment del volum sistòlic i la freqüència cardíaca, ocasionant més taquicàrdia i risc arritmogènic. De totes maneres, la dopamina pot ser útil en pacients amb compromís de la funció sistòlica que presenten bradicàrdia significativa i hipotensió arterial<sup>86</sup>. S'ha valorat l'ús de vasopressina o adrenalina junt amb la noradrenalina per tal d'augmentar la PAM fins a uns valors adequats. Tot i que sembla que tant la vasopressina com l'adrenalina en combinació amb la noradrenalina poden millorar la resposta hemodinàmica encara falten estudis que reforcin aquesta recomanació<sup>86</sup>. Els pacients amb baixa despesa cardíaca, mesurada o sospitada, poden beneficiar-se d'un tractament inotròpic dirigit a augmentar l'aportació d'oxigen, en aquesta situació, la dobutamina és l'inotròpic d'elecció<sup>87</sup>. També s'ha proposat l'ús de levosimendan, per les seves propietats sobre el calci en els miòcits cardíacs i els canals de potassi dependents d'adenosina trifosfat, que li confereixen propietats inotròpiques i vasodilatadores, provocant una millora de la depressió miocàrdica induïda per la sèpsia<sup>88</sup>. El problema és que els estudis que comparen levosimendan amb dobutamina són limitats i no demostren un avantatge clar, a més a més es tracta d'un fàrmac més car i no disponible a molts centres hospitalaris.

#### **1.4.1.4. Obtenció d'hemocultius**

Una altra mesura inicial és l'obtenció d'hemocultius abans de l'administració dels antibiòtics, així aconseguim augmentar significativament la probabilitat d'obtenir l'aïllament microbiològic. D'aquesta manera és possible ajustar el



tractament precoçment, primer en el moment de la identificació del microorganisme i posteriorment quan s'obté l'antibiograma. Gràcies a aquesta mesura s'observen menys efectes secundaris, disminueix la selecció de microorganismes multiresistents i disminueix el cost del tractament<sup>89</sup>. Es recomana obtenir dos cultius de sang, un per aerobis i un altre per anaerobis. Es poden extreure al mateix temps, no s'ha demostrat que l'obtenció dels cultius amb les extraccions seqüencials millori els resultats ni tampoc quan l'extracció coincideix amb els pics febrils<sup>90</sup>. Així doncs, s'aconsella l'obtenció dels cultius de sang abans de l'inici del tractament antibiòtic sempre que no es demori substancialment la seva administració.

#### **1.4.1.5. Tractament antibiòtic**

##### Inici precoç

La rapidesa en l'administració del tractament antibiòtic és vital en presència de sèpsia o xoc sèptic. L'objectiu establert i amb una evidència sòlida és l'administració de l'antibiòtic en un termini màxim d'una hora des de la sospita de la sèpsia<sup>91</sup>. Cada hora de retard s'associa a un augment mesurable de la mortalitat, s'ha determinat que per cada hora addicional de demora en l'administració de l'antibiòtic augmenta el risc de mort un 7,6% en els pacients amb xoc sèptic durant les primeres 6 hores<sup>92</sup>. Malgrat aquesta evidència, les dificultats en la identificació precoç dels pacients amb sèpsia i els obstacles en la cadena de provisió de fàrmacs en certs països afecten l'assoliment d'aquest objectiu.

##### Selecció de l'antimicrobià

L'inici d'un tractament antibiòtic empíric precoç d'ampli espectre, amb un o més antibiòtics, pels pacients amb sèpsia o xoc sèptic es recomana amb una forta evidència científica segons la guia SSC 2016<sup>91</sup>. En funció de les característiques de cada pacient haurem de cobrir diferents microorganismes, serà necessària una correcta cobertura antibiòtica, antifúngica i/o antiviral segons el cas. L'adequada

selecció dels antimicrobians aconseguirà disminuir la morbiditat i la mortalitat. En el xoc sèptic, quan el tractament empíric escollit no cobreix el patògen causal la supervivència pot decaure fins a cinc vegades<sup>93</sup>. Per aquests motius, inicialment s'aconsella tendir a una cobertura ampla. Estan descrits alguns factors a tenir presents a l'hora de seleccionar el tractament antimicrobià empíric:

- a) La ubicació anatòmica de la infecció: haurem de tenir present els patògens típics i la penetració dels antibiòtics en aquesta ubicació.
- b) Els patògens prevalents a la comunitat, l'hospital i fins i tot la sala d'hospitalització, i els seus patrons de sensibilitat.
- c) L'edat i les comorbiditats del pacient: malalties cròniques (per exemple la diabetis), la disfunció orgànica crònica (per exemple la insuficiència renal), la presència de dispositius invasius (per exemple catèters venosos centrals).
- d) Els estats d'immunodeficiència específics com la infecció pel VIH mal controlada, la neutropènia, l'esplenectomia i els defectes adquirits o congènits de les immunoglobulines, entre d'altres.
- e) L'estada prolongada en hospitals o centres d'atenció crònica, l'ús recent d'antibiòtics i la colonització o infecció prèvia per organismes multiresistents.

En les infeccions intraabdominals haurem d'utilitzar antimicrobians que cobreixin enterobacteries, bacils gramnegatius aeròbics, estreptococs grampositius i organismes entèrics anaerobis. Els antibiòtics empírics més emprats en aquests casos són la piperacilina-tazobactam, l'imipenem-cilastatina, el meropenem o la combinació d'un anaerobicida (com el metronidazol) junt amb una cefalosporina de tercera o quarta generació. En les infeccions de parts toves no necrotitzants amb sospita d'infecció monomicrobiana per *Streptococcus pyogenes* la combinació d'antibiòtics més usada és la penicil·lina G junt amb la clindamicina. Si la sospita és d'infecció polimicrobiana o d'infecció necrotitzant les opcions més emprades són un antibiòtic que cobreixi *Staphylococcus aureus* *meticilin resistant* (MRSA) (com la vancomicina, el linezolid o la daptomicina) junt amb un carbapenem, piperacilina-tazobactam o bé una cefalosporina de tercera o quarta generació potenciada amb un agent anaerobicida. En les infeccions respiratòries adquirides a l'hospital el règim

antibiòtic ha de cobrir el MRSA i els bacils gramnegatius, inclosa la *Pseudomonas aeruginosa*. Algunes de les combinacions més administrades són un anti-MRSA (linezolid o vancomicina) junt amb piperacilina-tazobactam, levofloxacina, cefepime, imipenem-cilastatina o meropenem<sup>94</sup>. A l'hora d'escollir l'antimicrobià també haurem de considerar la possibilitat que la sèpsia sigui causada per un fong tipus *Candida* spp. Els següents factors de risc ens hauran d'alertar d'aquesta opció: estats d'immunosupressió, dispositius vasculars invasius prolongats, nutrició parenteral absoluta, pancreatitis necrotitzant, cirurgia major recent, administració prolongada d'antibiòtics d'ampli espectre, admissió prolongada a l'hospital o a l'UCI, infecció micòtica recent i colonització en múltiples localitzacions<sup>95</sup>.

En el xoc sèptic es recomana que el tractament empíric inicial sigui la teràpia antimicrobiana combinada amb almenys dos antibiòtics de diferents famílies dirigida als patògens més probables. S'ha demostrat que aquesta mesura millora la supervivència en aquest grup de pacients<sup>96,97</sup>. Trobem diversos avantatges amb l'ús d'aquesta estratègia: el més acceptat és el fet que la teràpia combinada augmenta l'espectre de cobertura aconseguint una major probabilitat d'èxit amb el tractament inicial i conseqüentment reduint la mortalitat; un altre motiu és la reducció del risc d'aparició de resistències durant el tractament en comparació amb la monoteràpia; per últim el seu efecte additiu o sinèrgic que ens permet aconseguir un aclariment més ràpid del patogen. Les pautes que aconseguen una millor sinergia antimicrobiana són en primer lloc la combinació de  $\beta$ -lactàmics i aminoglicòsids, seguida de  $\beta$ -lactàmics i fluoroquinolones i alguns estudis també suggereixen l'efecte additiu i fins i tot sinèrgic dels  $\beta$ -lactàmics i els macròlids<sup>98</sup>. Hem de tenir present que aquesta estratègia també comporta certs desavantatges com un major risc de toxicitat i l'augment del cost. L'evidència d'aquesta recomanació deriva de l'estudi per "aparellament per propensió" realitzat per Kumar *et al.*<sup>96</sup>, confirmat per la metanàlisi de regressió realitzada pel mateix investigador<sup>97</sup> i reforçat per altres estudis observacionals com el de Díaz *et al.*<sup>99</sup> que conclouen que la teràpia antibiòtica combinada millora la supervivència, sobretot en els pacients amb xoc sèptic. En els pacients amb bacterièmia documentada i xoc sèptic aquesta indicació suscita més controvèrsia, l'estudi realitzat per Ripa *et al.*<sup>100</sup> determina que en aquest grup de pacients la mortalitat als 7, 15 i 30 dies, per totes les causes, és similar entre

els tractats amb doble teràpia empírica i els tractats amb monoteràpia; només detecten una reducció de la mortalitat en els pacients amb neutropènia i infecció per *Pseudomonas aeruginosa* tractats amb doble teràpia empírica en comparació amb la monoteràpia.

És cert que la restricció d'antibiòtics es recomana per tal de reduir l'aparició de microorganismes multiresistents i la despesa sanitària, ara bé, durant l'abordatge inicial dels pacients amb sèpsia o xoc sèptic no és l'estratègia adequada. En aquests casos està justificat un tractament empíric d'ampli espectre fins que es defineixi l'organisme causant i el seu patró de sensibilitat als antibiòtics. Tot i això, en aproximadament un terç dels pacients amb sèpsia no s'aconsegueix identificar el patògen causant<sup>93,101</sup>, pel que, encara que els cultius tinguin un resultat negatiu, s'aconsella una reducció gradual prudent del tractament antimicrobià en base sempre a una millora clínica adequada.

#### Dosi i interval de dosificació

Un altre punt important és l'administració d'una dosi d'antibiòtic adequada sobre la base dels principis de la farmacocinètica i la farmacodinàmica així com de les propietats específiques del fàrmac. Els pacients amb sèpsia i xoc sèptic presenten un augment del volum de distribució de la majoria dels antibiòtics. Aquest fet ens obliga a augmentar la dosi d'antibiòtic per tal d'aconseguir uns nivells òptims en el lloc de la infecció<sup>79</sup>. En general s'aconsella que la dosi de càrrega sigui alta i la dosi total estigui ajustada a la funció renal. Els pacients sèptics en estat crític presenten d'altres alteracions fisiològiques que modifiquen significativament la farmacocinètica dels antibiòtics: la hipotensió arterial, l'augment de la despesa cardíaca, un major volum de distribució, una perfusió hepàtica i renal variable que afecta la depuració dels fàrmacs i la unió a proteïnes alterada deguda a la reducció de l'albumina sèrica<sup>102</sup>. L'assoliment de la dosi òptima d'antibiòtic és complexa en aquests pacients, per això s'indica monitorar els nivells de determinats fàrmacs, per tal d'ajustar les dosis i els intervals de dosificació de la manera més adient.

### Duració del tractament antibiòtic i teràpia seqüencial

Referent a la duració del tractament, tot i que no existeix un consens, actualment està establert que una duració de 7 a 10 dies és adequada per la majoria d'infeccions associades a sèpsia o xoc sèptic<sup>103</sup>. Tanmateix, en algunes ocasions es recomanen tractaments de major duració, com seria el cas de pacients que tenen una resposta clínica lenta, quan el focus d'infecció és difícil de drenar, en els casos de bacterièmia per *S. aureus*, en algunes infeccions víriques o fúngiques i en malalts amb deficiències immunològiques, incloent-hi la neutropènia<sup>91</sup>. Per contra, la duració del tractament pot ser més breu en aquells pacients amb una resolució clínica ràpida i un control eficaç del focus de la infecció.

L'ús de biomarcadors per monitorar el curs clínic de la infecció, i per tant, per ajudar a decidir la duració del tractament és un altre tema molt discutit. S'han utilitzat alguns biomarcadors per suspendre els antibiòtics empírics en pacients en els quals inicialment es sospitava que presentaven sèpsia, però posteriorment va haver-hi dubtes clínics raonables. El biomarcador més estudiat és la PCT, diverses metanàlisis suggereixen que pot ajudar a diferenciar les patologies infeccioses d'aquelles no infeccioses i pot contribuir a avaluar la resposta al tractament antimicrobià<sup>103,104,105</sup>, no obstant aquests resultats encara falten estudis amb una evidència més sòlida. Cal tenir present que malgrat l'ajuda que ens poden aportar per l'inici o canvis del tractament antibiòtic no podem basar-nos exclusivament en els nivells dels biomarcadors. És a dir, el monitoratge dels biomarcadors només ens ha de servir de complement, la decisió final l'hem de prendre partint del judici clínic.

A part de valorar la durada del tractament ens hem de plantejar el pas d'antibiòtics intravenosos a orals i amb un menor espectre. El pas del tractament antibiòtic intravenós a via oral presenta diversos avantatges: una menor incidència d'infeccions relacionades amb el catèter, una reducció dels costos i una menor càrrega de treball<sup>106</sup>. Aquesta estratègia s'anomena **teràpia seqüencial**. Per realitzar el canvi és necessari que el pacient es trobi hemodinàmicament estable, amb millora dels símptomes i signes de la infecció i amb bona tolerància digestiva, en general s'aconsella entre el segon i el quart dia del tractament intravenós<sup>106,107</sup>.

A la **Taula 6** s'exposen els criteris per valorar la teràpia seqüencial. El canvi de l'antibiòtic intravenós a oral pot realitzar-se amb el mateix antibiòtic, si existeixen ambdues formulacions i presenta una biodisponibilitat oral adequada, o amb un altre antibiòtic que presenti un espectre antibacterià equivalent.

Les recomanacions actuals sobre el tractament empíric inicial és que sigui amb antibiòtics d'ampli espectre i amb teràpia combinada en determinats casos, l'inconvenient principal d'aquesta mesura és que suposa un augment del risc de l'aparició de resistències. La **desescalada del tractament** és una estratègia orientada a minimitzar aquest problema. Avalua la possibilitat de reduir de manera gradual i precoç el tractament empíric d'ampli espectre per un tractament de menys espectre dirigit al microorganisme responsable del quadre sèptic. S'aconsella que es valori aquesta estratègia de manera diària i sempre tenint en compte les característiques de l'hoste i els resultats dels cultius i proves de susceptibilitat antimicrobiana. La premissa d'aquesta mesura és que la seva aplicació no disminueixi la seguretat ni l'eficàcia del tractament. Per tal de valorar el compliment d'aquesta condició s'han dut a terme diversos estudis. La metanàlisi realitzada per Goh Ohji *et al.*<sup>108</sup> conclou que no hi ha diferències en la mortalitat entre els que duen a terme aquesta estratègia i els que no, i fins i tot en alguns dels estudis analitzats es detecta una millor supervivència entre els que utilitzen la desescalada del tractament. Si bé existeix un important consens sobre la seva eficàcia, no hi ha acord sobre els criteris precisos per iniciar-la. Entre els mètodes utilitzats trobem la reducció gradual basada en l'evolució clínica favorable, els resultats dels cultius, la resolució de la infecció segons indiquen els biomarcadors i una duració relativament fixa de la teràpia combinada.

**Taula 6.** Guia pel pas del tractament antibiòtic d'administració intravenosa a oral (teràpia seqüencial). S'exposen les indicacions generals, infeccions amb indicació de teràpia seqüencial i d'altres en les que la penetració tissular és pobre i per tant, no està indicada aquesta teràpia.

#### **Indicacions generals**

Normalització temperatura

Millora clínica significativa

Pressió arterial sistòlica  $\geq 90$  mmHg

Freqüència cardíaca  $< 100$  batecs per minut

Freqüència respiratòria  $< 24$  respiracions per minut

Saturació d'oxigen  $\geq 90\%$

Bona tolerància de la via digestiva

Absència de leucopènia ( $< 4.000\text{mm}^3$ ) o leucocitosi ( $> 12.000\text{mm}^3$ )

#### **Infeccions on la teràpia seqüencial NO està indicada**

Endocarditis

Infeccions protèsiques intravasculares

Meningitis i abscessos cerebrals

Abscessos no drenats

Empiema i mediastinitis

Pneumònia greu per *Legionel·la*

Exacerbacions greus de la fibrosi quística

Bacterièmies complicades per *S.aureus* i *P.aeruginosa*

#### **Infeccions amb indicació de teràpia seqüencial**

Pneumònia extrahospitalària i nosocomial

Infecció intraabdominal

Neutropènia febril de baix risc

Infecció urinària alta

Bacterièmia

Infecció de pell i parts toves

Infecció osteoarticular

Malaltia inflamatòria pèlvica

Font: Escudero D, et al. Sequential drug therapy. Switching from the intravenous to the oral route. A good strategy for reducing catheter-related bacteremia?. Med Intensiva. 2014;38(2):99-103<sup>107</sup>.

#### **1.4.1.6. Altres mesures inicials**

Un altre aspecte important durant l'actuació hemodinàmica inicial és el monitoratge clínic. Tot i que no s'especifica dins el paquet de mesures, a part de valorar la necessitat de la serumteràpia i tractament vasopressor, no ens hem d'oblidar d'avaluar els requeriments d'oxigenoteràpia per tal d'aconseguir una saturació arterial d'oxigen superior al 93%. Una vegada completades les accions de la "primera hora" haurem de seguir amb altres pràctiques que no requereixen una conducta tan emergent, però no per això són menys importants. Algunes d'elles incloses en els antics paquets de mesures de les tres i sis hores, exposats a les **Figures 4 i 5.**



**Figura 4.** Paquet de mesures primeres tres hores.

- 1.- Mesurar el nivell de lactat basal.
- 2.- Obtenir hemocultius previs a l'administració d'antibiòtics.
- 3.- Administrar antibiòtic empíric eficaç.
- 4.- Administrar 30 ml/kg de cristal·loides en cas d'hipotensió o lactat elevat  $\geq 4$  mmol/l.

Font: Dellinger RP, et al. *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Intensive Care Med (2013) 39:165–228*<sup>109</sup>.

**Figura 5.** Paquet de mesures primeres sis hores.

- 1.- Aplicar vasopressors (en pacients hipotensos que no han respost a la càrrega inicial de volum) per mantenir la PAM  $\geq 65$  mmHg.
- 2.- En el cas d'hipotensió arterial persistent o lactat inicial  $\geq 4$  mmol/l:
  - Mesurar la PVC (objectiu  $\geq 8$  mmHg).
  - Mesurar la saturació venosa central d'oxigen (objectiu  $\geq 70$  %).
- 3.- Tornar a mesurar el lactat si l'inicial era elevat.

Font: Dellinger RP, et al. *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Intensive Care Med (2013) 39:165–228*<sup>109</sup>.

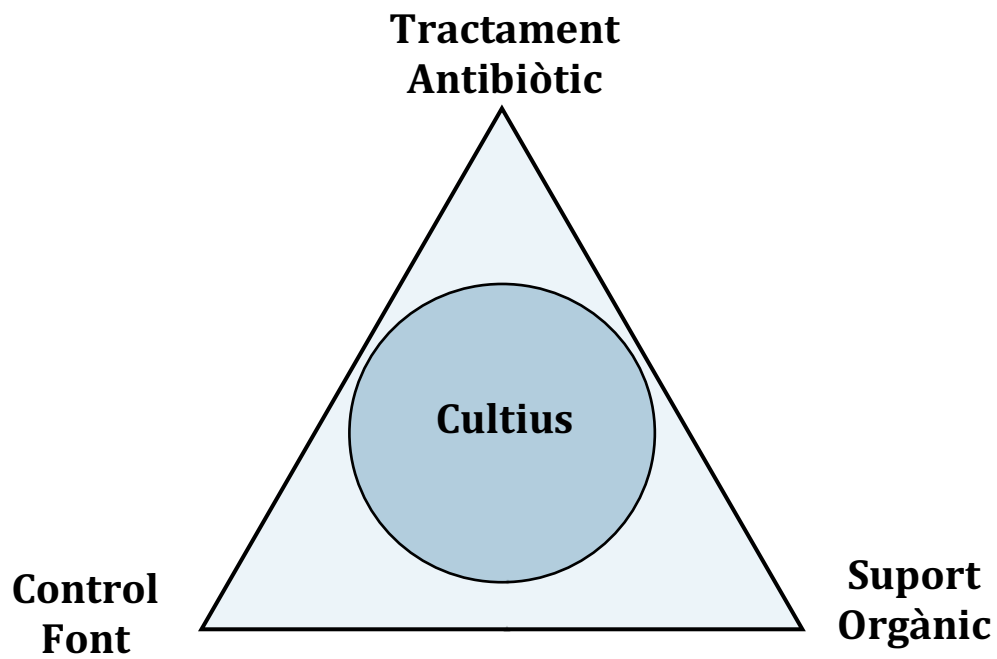
## 1.4.2. Altres mesures durant el maneig de la sèpsia

### 1.4.2.1. Control de la font

Tan aviat com sigui possible, després de l'actuació hemodinàmica inicial, hem de controlar el focus infecciós responsable de causar la sèpsia. Tot i que no es considera una mesura a realitzar durant la primera hora és un dels eixos principals a abordar per tal de controlar el procés sèptic (**Figura 6**). Aquest procediment va dirigit als focus d'infecció que siguin fàcilment factibles de controlar, pot consistir en el drenatge d'abscessos, la col·locació d'una nefrostomia, la retirada de dispositius implantats, la realització d'una intervenció quirúrgica per tractar una colecistitis, una perforació gastrointestinal, una isquèmia o vòlvul intestinal, una infecció necrotitzant de parts toves, una artritis, etc. En general s'aconsella utilitzar l'opció eficaç menys invasiva.

Segons l'estudi multicèntric realitzat per Martínez ML *et al.*<sup>110</sup> entre diverses UCI espanyoles, un terç dels pacients amb sèpsia ingressats a l'UCI requereixen control de la font, sobretot aquells amb infecció de focus abdominal o de parts toves. A més d'això, observen una menor mortalitat entre els pacients sotmesos a control de la font. El moment de realitzar-ho no està del tot establert, en part dependrà de quin sigui el focus sospitós de causar la sèpsia. Si la sospita és un dispositiu d'accés vascular, es recomana la seva extracció després que s'hagi establert un altre accés vascular<sup>91</sup>. Segons les guies SSC 2016 s'aconsella que el control de la font es realitzi tan aviat com es pugui idealment amb un objectiu de no més de 6 a 12 hores després del diagnòstic<sup>111</sup>. En algunes infeccions de catèters tunelitzats implantats en què la seva extracció pot resultar difícil, en absència tant de xoc sèptic com de fungèmia, també hem de contemplar l'opció de tractar amb un antibiòtic de manera prolongada<sup>112</sup>.

**Figura 6.** Punts fonamentals del tractament de la sèpsia.



*Font: Review article: Sepsis in the emergency department – Part 3: Treatment. Emergency Medicine Australasia<sup>113</sup>.*

#### **1.4.2.2. Monitoratge, revaloració hemodinàmica i altres paràmetres**

És important una revaloració constant de l'estat hemodinàmic per tal d'observar la resposta al tractament, incloent-hi la pressió arterial, la freqüència cardíaca, la saturació d'oxigen i la diüresi. En els pacients amb xoc sèptic serà necessari col·locar una sonda urinària per tal de disposar d'un control horari de la diüresi. La mesura de la pressió arterial mitjançant un esfigmomanòmetre pot ser inexacte, pel que s'aconsella col·locar un catèter arterial a tots els pacients que requereixin tractament vasopressor tan aviat com sigui possible si es tenen els recursos adequats<sup>91</sup>. La inserció de catèters radials és segura i s'ha demostrat que la incidència d'isquèmia de les extremitats i aparició de sagnat és inferior a l'1%, essent la complicació més freqüent l'hematoma localitzat<sup>114</sup>. A les guies de la SSC 2012 en els pacients que havien presentat hipotensió persistent tot i la reanimació amb líquids o un lactat inicial  $\geq 4$  mmol/l s'aconsellava mesurar la pressió venosa central (PVC) i intentar mantenir-la  $\geq 8$  mmHg o la saturació venosa central d'oxigen (ScvO<sub>2</sub>) amb l'objectiu de mantenir-la  $\geq 70$  mmHg. Aquesta recomanació estava inclosa prèviament en el "paquet de mesures de les primeres 6 hores". La mesura de la PVC i de la ScvO<sub>2</sub> eren consistents amb el mètode utilitzat per *Rivers et al.* en el seu estudi<sup>63</sup>. Donat que en tres assajos clínics posteriors (aleatoritzats i multicèntrics) no es va demostrar una reducció de la mortalitat amb aquestes mesures, aquests mètodes es van posar en dubte<sup>91</sup>. Per aquest motiu, a les últimes guies Sèpsia-3 no s'incorporen aquestes mesures com a meta durant la reanimació inicial. De tota manera, si no suposen cap risc addicional, la determinació d'aquests paràmetres encara té una certa utilitat. S'han avaluat altres paràmetres de perfusió tissular per guiar la reanimació en aquest perfil de pacients, un d'ells és la  $\Delta pCO_2$  venosa-arterial, però encara no hi ha consens sobre la seva utilitat durant la reanimació inicial dels pacients amb sèpsia.

Els pacients amb xoc sèptic que desenvolupen la SDRA presenten una permeabilitat capil·lar augmentada, major pressió hidroestàtica i menor pressió oncòtica, fet que els fa més susceptibles a desenvolupar edema pulmonar no cardiogènic. En aquest grup de pacients sí que s'aconsella la mesura de la PVC o de la pressió d'enclavament de l'artèria pulmonar (pressió capil·lar pulmonar), ja que

s'ha demostrat que ajuda a monitorar la necessitat d'infusió de serumteràpia, disminuint les complicacions associades a un excés de líquid a l'espai alveolar<sup>115</sup>.

En els pacients amb sèpsia en estat crític està indicat un control estricte de la glucèmia, evitant la hiperglucèmia (> 180mg/dl), la hipoglucèmia i les grans inestabilitats en els nivells de glucèmia, aquesta estratègia s'associa a una menor mortalitat<sup>116,117</sup>. S'aconsella adoptar protocols pel control de la glucèmia que consisteixin a iniciar l'administració d'insulina quan els nivells consecutius de glucèmia siguin > 180 mg/dl i realitzar un monitoratge dels valors de glucèmia cada 1 o 2 hores fins que els valors de glucèmia i les taxes d'infusió d'insulina siguin estables<sup>91</sup>. Darrerament s'està insistint en la importància d'interpretar els valors de glucèmia a partir de resultats obtinguts de la sang arterial en comptes de la sang capil·lar, degut a una falta de precisió d'aquestes últimes.

#### **1.4.2.3. Ventilació mecànica i sedació**

En els pacients amb sèpsia que requereixen ventilació mecànica invasiva aquesta s'ha de guiar pels principis de "protecció pulmonar". Les principals característiques d'aquest tipus de **ventilació mecànica** són:

El volum corrent ha de ser 6 ml/kg del pes corporal previst, excepte en pacients adults amb SDRA induït per sèpsia en què l'objectiu seran 12 ml/kg de volum corrent, amb un límit superior per les pressions meseta o *plateau* de 30 cm H<sub>2</sub>O<sup>91</sup>. Es considera que pot ser segur ventilar amb volums corrents superiors a 6 ml/kg sempre que la pressió meseta no superi els 30 cm H<sub>2</sub>O<sup>118</sup>.

En els pacients amb SDRA moderat a greu induït per sèpsia podem utilitzar una pressió positiva al final de l'expiració (*positive end expiratory pressure*, PEEP) més elevada en comparació amb la resta de pacients adults, amb aquesta mesura s'ha observat una menor mortalitat<sup>118</sup>. Aquest perfil de pacients, en concret els que pateixen SDRA greu, es beneficien de les maniobres de reclutament com l'aplicació

d'una pressió continua positiva a les vies aèries (*continuous positive airway pressure*, CPAP).

Respecte als mètodes de ventilació, tant el mètode de ventilació per control de pressió com el mètode per control de volum han demostrat ser igual de beneficiosos. A diferència de la ventilació d'alta freqüència oscil·latòria, un mode de ventilació inicialment indicat per pacients amb SDRA, però que recentment s'ha demostrat que augmenta el risc de barotraumatisme, ja que suposa una major duració de la ventilació mecànica sense millora de la mortalitat<sup>119</sup>. L'ús de ventilació mecànica no invasiva en general no resulta tan eficaç, ja que no s'aconsegueixen volums corrents ni nivells de PEEP òptims. A més a més, els pacients amb SDRA tarden dies o setmanes en millorar i l'ús prolongat de ventilació mecànica no invasiva pot provocar diverses complicacions. Una altra opció no invasiva, però fins al moment poc estudiada, és la utilització de les lentilles d'alt flux, és possible que aquesta tècnica adquireixi un paper més important en el futur.

Pel que fa als canvis posturals, la posició de decúbit pron en els pacients amb SDRA induït per sèpsia i amb un índex de Kirby o PAFI ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) < 150 mmHg s'ha demostrat ser beneficiosa en lloc de la posició en decúbit supí amb un grau de recomanació sòlid i una evidència de qualitat moderada segons les guies SSC 2016<sup>91</sup>. Sobretot si es realitza durant les primeres 36 hores després de la intubació i durant més de 16 hores al dia<sup>120</sup>. D'aquesta manera s'aconsegueix una millor oxigenació i probablement una millor distensibilitat pulmonar<sup>120,121</sup>. Una altra mesura posicional consisteix a mantenir la capçalera del llit elevada entre 30 i 45° per tal de limitar el risc d'aspiració i l'aparició de pneumònia associada al respirador<sup>91</sup>.

Remarcar que la desconexió del respirador o *weaning* de manera gradual i protocol·litzada i l'ús de proves de respiració espontània millora l'èxit de la interrupció del respirador.

La **sedació i l'analgèsia** constitueixen elements fonamentals per tal de garantir el confort i facilitar el suport ventilatori. Les benzodiazepines i els opioides segueixen sent els agents d'elecció per la sedació i l'analgèsia respectivament. Així i

tot, l'administració de sedants no està exempta de riscos, per tant, minimitzar l'ús de la sedació redueix la duració de la ventilació mecànica i l'estada a l'UCI i a l'hospital<sup>122</sup>. Trobem diverses estratègies per tal de reduir el seu ús: protocols dirigits per personal d'infermeria que incorporen una escala de sedació, l'administració intermitent dels sedants (tot i que és una opció molt debatuda), l'ús d'opioides per si sols en lloc de sedants, l'ús de fàrmacs d'acció curta com propofol en comptes de benzodiazepines<sup>123,124</sup>.

Per últim, citar que l'ús d'agents de bloqueig neuromuscular, com el cisatracuri, durant 48 hores o menys en pacients amb SDRA que presenten una proporció de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  mmHg sembla millorar la supervivència, encara que aquest tema està subjecte a debat<sup>125,126</sup>. Tot i que s'ha plantejat que els agonistes  $\beta_2$ -adrenèrgics (com per exemple el salbutamol intravenós) poden afavorir la reabsorció de l'edema pulmonar, diversos estudis han objectivat que l'ús d'aquests fàrmacs en pacients amb SDRA redueix la supervivència<sup>127,128</sup>.

#### **1.4.2.4. Teràpia renal substitutiva**

En relació a la utilització de la teràpia renal substitutiva, s'aconsella evitar el seu ús en pacients amb sèpsia i lesió renal aguda que presentin augment de la creatinina o oligúria sense altres indicadors definits de diàlisi. En cas de requerir-se hi ha certa tendència, poc evidenciada, d'aconsellar l'ús de mètodes continus de teràpia renal substitutiva en comptes d'intermitents. Probablement perquè la teràpia renal substitutiva continua s'associa a una millor estabilitat hemodinàmica, traduïda en menors episodis d'hipotensió i millora de l'homeòstasi. Alguns estudis han detectat una millor supervivència amb l'ús de mètodes continus<sup>129,130</sup> i d'altres metanàlisis no han observat diferències significatives<sup>131,132</sup>.

#### **1.4.2.5. Tractaments addicionals**

##### **Corticoides**

L'ús de corticoides al xoc sèptic suscita controvèrsia. Algunes revisions suggereixen que l'administració de corticoides ajuda a la neutralització de la cascada de mediadors que desencadenen el xoc i contribueixen a reduir la taxa de mortalitat. Això es deuria a la presència d'insuficiència suprarenal relativa en els malalts amb xoc sèptic<sup>133</sup>. No obstant això, d'altres estudis no demostren efecte estadísticament significatiu sobre la mortalitat<sup>134</sup>. Les últimes guies de la SSC 2016 aconsellen no utilitzar hidrocortisona intravenosa pel tractament del xoc sèptic si la hidratació i el tractament vasopressor adequats poden restaurar l'estabilitat hemodinàmica. En el cas que no es pugui aconseguir es recomana l'ús de 200 mg d'hidrocortisona al dia<sup>91</sup>.

En el 2018 s'han publicat dos estudis multicèntrics, randomitzats controlats, per intentar aclarir el paper dels corticoides en els pacients amb xoc sèptic. L'assaig ADRENAL<sup>135</sup> no troba diferències pel que fa a la mortalitat al cap de 90 dies, en canvi l'assaig APROCCHSS<sup>136</sup> detecta un descens de la mortalitat en el grup de pacients que van rebre corticoides. Tot i que arriben a conclusions diferents pel que fa a la mortalitat, els dos coincideixen en el fet que l'administració de corticoides aconsegueix millorar abans l'hemodinàmica i disminuir de manera més precoç els requeriments de vasopressors i de ventilació mecànica, sense produir un augment de la taxa de sobreinfecció ni d'hemorràgia gastrointestinal.

##### **Hemoderivats**

Referent a l'administració d'hemoderivats les últimes guies de la SSC 2016<sup>91</sup> aconsellen transfondre eritròcits només quan la concentració d'hemoglobina sigui <7.0 g/dl en adults. Si la concentració d'hemoglobina és superior però coexisteixen altres factors, com la isquèmia miocardiàica, la hipoxèmia greu o l'hemorràgia aguda, també s'aconsella la transfusió de concentrats d'hematies. No es recomana l'ús d'eritropoetina pel tractament de l'anèmia associada a la sèpsia ni tampoc



l'administració de plasma fresc congelat per corregir les anomalies de la coagulació en absència d'hemorràgia o procediments invasius planificats. Pel que fa a la transfusió profilàctica de plaquetes s'aconsella quan el recompte sigui  $< 10.000/\text{mm}^3$  ( $10 \times 10^9/\text{L}$ ) en absència d'hemorràgia manifesta i en cas de risc important d'hemorràgia quan el recompte sigui  $< 20.000/\text{mm}^3$  ( $20 \times 10^9/\text{L}$ ). Si es presenta una hemorràgia activa, es requereix una cirurgia o un procediment invasiu s'aconsella disposar de recomptes més elevats ( $\geq 50.000/\text{mm}^3$  [ $50 \times 10^9/\text{L}$ ]).

### **Immunoglobulines**

L'ús d'immunoglobulines intravenoses no es recomana en els pacients amb sèpsia o xoc sèptic per la manca d'estudis que les recolzin. No disposem d'estudis multicèntrics per avaluar l'eficàcia d'immunoglobulines policlonals intravenoses en aquest grup de pacients.

Un altre possible tractament pels pacients amb sèpsia, sobretot quan hi ha la presència d'endotoxines, són les tècniques de purificació de la sang, ja sigui l'hemofiltració de grans volums com l'hemoadsorció o hemoperfusió. L'hemoadsorció podria presentar un efecte favorable sobre la mortalitat gràcies a l'extracció de citocines de la sang i altres elements que poden contribuir a la resposta inflamatòria com les endotoxines<sup>137,138</sup>. Els estudis disponibles són amb pocs pacients i amb elevats biaixos, pel que de moment no es poden establir recomanacions.

### **Anticoagulants**

Tot i que l'activitat plasmàtica de l'antitrombina disminueix a l'inici de la sèpsia, fet que es relaciona amb l'aparició de CID, la seva administració no demostra benefici sobre la mortalitat<sup>139</sup>. Tanmateix, sembla que l'administració d'antitrombina o una forma recombinant de l'antitrombina sí que podrien ser útils en pacients amb sèpsia i CID com s'observa en dos estudis recents<sup>140,141</sup>. L'ús

d'heparina pel tractament de la sèpsia i el xoc sèptic podria suposar un benefici per la supervivència sense un augment de les hemorràgies majors, segons alguns estudis<sup>142</sup>. Tot i aquestes observacions l'impacte general segueix sent incert i de moment no es pot recomanar el seu ús generalitzat. L'ús de trombomodulina tampoc s'aconsella per falta d'evidència, igual que la proteïna C activada recombinant que originalment es recomanava i finalment no ha demostrat ser eficaç per pacients adults amb xoc sèptic<sup>143</sup>.

## **Bicarbonat**

En el cas de detectar acidèmia làctica induïda per la hipoperfusió associada a la sèpsia amb un  $\text{pH} \geq 7,15$  no hi ha cap evidència que recolzi l'ús del bicarbonat de sodi per tal d'intentar millorar l'hemodinàmica<sup>91</sup>. Si el  $\text{pH}$  és inferior 7,15, segons les últimes guies SSC 2016, es desconeix el seu efecte sobre l'hemodinàmica i els requeriments de vasopressors. Sabem que l'administració de bicarbonat s'associa a una sobrecàrrega de sodi i líquids, un augment del nivell de lactat i  $\text{PaCO}_2$ , i una disminució del calci ionitzat sèric, però el caràcter directe d'aquestes variables sobre el desenllaç clínic és incert. El recent estudi multicèntric, randomitzat controlat, realitzat per Jaber S *et al.*<sup>144</sup> observa que els pacients crítics ingressats a l'UCI amb acidosi metabòlica greu i lesió renal aguda que se'ls hi administra bicarbonat sòdic presenten millors resultats i una disminució de la mortalitat al cap de 28 dies, però no detecten cap efecte rellevant en els pacients sense alteració de la funció renal. Zhang Z *et al.*<sup>145</sup> es focalitzen en el pacient sèptic i també conclouen que l'ús de bicarbonat sòdic és potencialment beneficiós per pacients amb un  $\text{pH} < 7,20$  i una alteració de la funció renal de 2 o 3 segons la classificació *acute kidney injury* (AKI), tampoc detecten beneficis en la resta de pacients amb sèpsia i acidosi metabòlica.

## **Immunoteràpia**

En els darrers anys s'han realitzat nombrosos intents terapèutics per intervenir en la cascada inflamatòria. Dirigits a revertir els efectes de les toxines

bacterianes o els mediadors endògens produïts per l'hoste en resposta al microorganisme. S'estan plantejant per una banda tractaments immunosupressors, adequats per contrarestar els efectes nocius d'una resposta proinflamatòria exagerada. Per altra banda tractaments immunoestimulants, adequats per estimular la immunitat durant la fase d'immunosupressió. Donat que actualment es consideren dues fases simultànies, hauríem de trobar biomarcadors per saber quin tipus de resposta predomina en cada pacient, de cara a realitzar un tractament individualitzat. La immunoteràpia podria representar en els anys vinents un gran avanç en el camp de la sèpsia. Es postula com el quart braç terapèutic de la sèpsia, després de la teràpia antibiòtica, la ressuscitació hemodinàmica i el control de la font.

### **1.4.3. Profilaxis**

Els pacients en estat crític corren el risc de presentar trombosi venosa profunda (TVP) i tromboembolisme pulmonar (TEP). D'acord amb els resultats d'alguns estudis, s'ha detectat una incidència de TVP adquirida a l'UCI de fins al 10%<sup>146</sup> i de TEP adquirit del 2 al 4%<sup>147</sup>. Kaplan D *et al.*<sup>148</sup> estudien la incidència de TVP en pacients amb sèpsia greu i xoc sèptic i detecten una incidència del 37% tot i l'ús de tromboprofilaxi realitzada segons indiquen les guies, suggerint que les alteracions en la coagulació secundàries a la sèpsia poden contribuir a l'augment del risc, cal destacar que no es pot excloure que la instauració de la TVP en els pacients analitzats hagués estat prèvia a l'ingrés a l'UCI. Segons les guies SSC 2016<sup>91</sup>, on es revisen diversos estudis al respecte, s'aconsella de manera sòlida i amb una evidència de qualitat moderada, la profilaxi farmacològica preferiblement amb heparina de baix pes molecular, en absència de contraindicacions per l'ús d'aquests fàrmacs. També es recomana la combinació de profilaxi farmacològica i mecànica, amb compressió neumàtica intermitent i/o mesures de compressió graduada, sempre que sigui possible. Finalment, s'aconsella profilaxi mecànica únicament en els casos en què la profilaxi farmacològica estigui contraindicada.

Una altra de les complicacions que poden aparèixer en els pacients en estat crític i amb factors de risc d'hemorràgia gastrointestinal, que augmenta la seva morbiditat i mortalitat, són les úlceres gastroduodenals agudes. Es creu que la seva aparició pot estar relacionada amb diversos factors com la hipoperfusió de la mucosa gàstrica, la interrupció del mecanisme de protecció de la mucosa enfront de l'àcid gàstric, la producció més gran d'àcid i la lesió oxidativa del tracte digestiu<sup>149</sup>. La profilaxi per úlcera d'estrès no està exempta de riscos, s'ha vist que es pot associar a un major risc de pneumònia adquirida a l'hospital i d'infecció per *Clostridium difficile*<sup>149,150</sup>. Els assajos clínics aleatoritzats que analitzen l'eficàcia i la seguretat de la profilaxi de les úlceres gastroduodenals agudes no inclouen exclusivament a pacients amb sèpsia, però els factors de risc per hemorràgia gastrointestinal dels pacients analitzats són similars als pacients amb sèpsia i xoc sèptic, pel que s'assumeix que els seus resultats són aplicables en aquest perfil de pacients. Per aquest motiu, les guies SSC 2016 recomanen l'administració de la profilaxi per les úlceres gastroduodenals en pacients amb sèpsia o xoc sèptic i factors de risc per hemorràgia gastrointestinal; com serien l'antecedent d'hemorràgia intestinal, antecedent de coagulopatia, ventilació mecànica durant  $\geq$  48 hores, lesions cerebrals traumàtiques o de la medul·la espinal<sup>149</sup>. En aquests casos se suggereix utilitzar inhibidors de la bomba de protons o antagonistes dels receptors de la histamina 2, l'elecció final dependrà de les característiques del pacient i la incidència d'infeccions locals per *Clostridium difficile* i pneumònia<sup>91</sup>. És poc probable que els pacients sense factors de risc d'hemorràgia gastrointestinal presentin hemorràgia clínicament important, pel que en aquests casos no s'aconsella.

## **1.5. EINES PER LA DETECCIÓ PRECOÇ I LA VALORACIÓ PRONÒSTICA DE LA SÈPSIA**

Malgrat l'evidència existent del fet que la mortalitat per sèpsia es pot reduir considerablement amb la incorporació de protocols de reconeixement precoç, ens trobem que actualment tan sols 1 de cada 7 pacients amb sèpsia són tractats de manera ràpida i adequada<sup>151</sup>. El diagnòstic dels pacients amb sèpsia pot ser complicat per les diferents presentacions clíniques i l'absència de signes característics, sobretot en persones grans. El SIRS, utilitzat fins fa uns anys pel diagnòstic de la sèpsia, així com els criteris de sèpsia greu i xoc sèptic han servit durant un temps per unificar criteris però s'ha demostrat que és fonamental la recerca de noves eines que ens ajudin en la identificació d'aquesta malaltia. També és important identificar els pacients amb criteris de mal pronòstic, és a dir, en situació de risc de mortalitat i que requereixen un tractament immediat des de la seva arribada a Urgències.

Segons la SSC 2016<sup>91</sup> es recomana que els hospitals i sistemes sanitaris comptin amb un programa de millora de l'atenció de la sèpsia, que inclogui la detecció sistemàtica de la sèpsia en els pacients que consulten a Urgències així com la identificació ràpida dels malalts amb alt risc de complicacions. Aquests programes de millora del maneig de la sèpsia haurien de comptar amb la presència de professionals de diversos àmbits (metges, personal d'infermeria, farmacèutics, microbiòlegs, etc.). És aconsellable que aquest equip es mantingui actualitzat i assumeixi la docència de la resta del personal sanitari així com que sigui responsable de portar a la pràctica les últimes recomanacions<sup>152</sup>. Una de les bases d'aquests programes és la implementació d'un conjunt de recomanacions, també anomenades paquets de mesures, que busquen millorar el tractament de la sèpsia i el seu pronòstic. Una metanàlisi de 50 estudis va demostrar que els programes de millora s'associen a un augment significatiu del compliment dels paquets de mesures de tractament de la sèpsia i, conseqüentment, a una reducció de la mortalitat<sup>153</sup>.

Aquest tema ha estat objecte de debat i diverses institucions sanitàries han reorganitzat l'assistència als malalts amb sèpsia. A Catalunya, a instàncies del

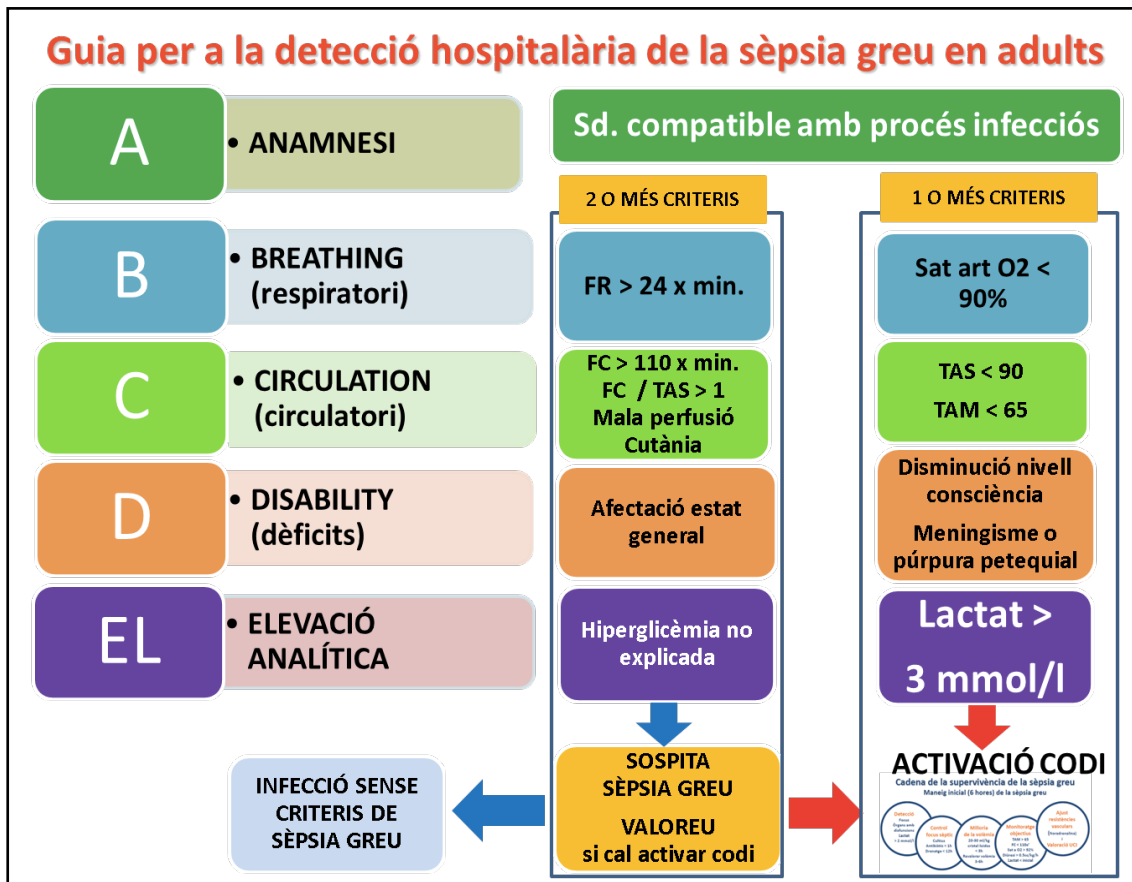
Departament de Salut, es va dissenyar un protocol d'actuació davant aquesta malaltia, el **Codi Sèpsia**, que es va començar a implementar l'any 2008 però no va ser fins al 2015 que es va estendre arreu de Catalunya. Aquest model integral d'atenció té per objectiu reduir el temps de resposta del sistema sanitari, facilitar la detecció dels pacients, l'inici del tractament precoç i la coordinació de l'atenció entre els diferents nivells assistencials<sup>154</sup>. El Codi Sèpsia s'activa davant d'un pacient amb "sèpsia greu" o "xoc sèptic", atès en un hospital (**Figura 7**). Encara que l'activació és principalment hospitalària, existeix també l'alerta extrahospitalària de sèpsia (**Figura 8**).

Mitjançant aquest programa es pretén estandarditzar el maneig inicial i identificar els criteris de gravetat, així com agilitzar la realització de proves diagnòstiques (**Figura 9**). Un altre dels objectius principals és ubicar als pacients a un nivell assistencial adequat a la seva gravetat, per aquest motiu aquest protocol és especialment interessant en els hospitals o centres que no disposen d'unitat de cures intensives, per tal de detectar i traslladar amb la màxima rapidesa els pacients que requereixen aquest tipus de recurs.

La darrera revisió d'aquest protocol data del 2015, per això encara utilitza el terme de sèpsia greu. Els criteris específics per a l'**activació del codi sèpsia greu** inclouen la detecció d'un pacient amb sospita d'infecció amb **un o més** dels següents signes de disfunció sistèmica:

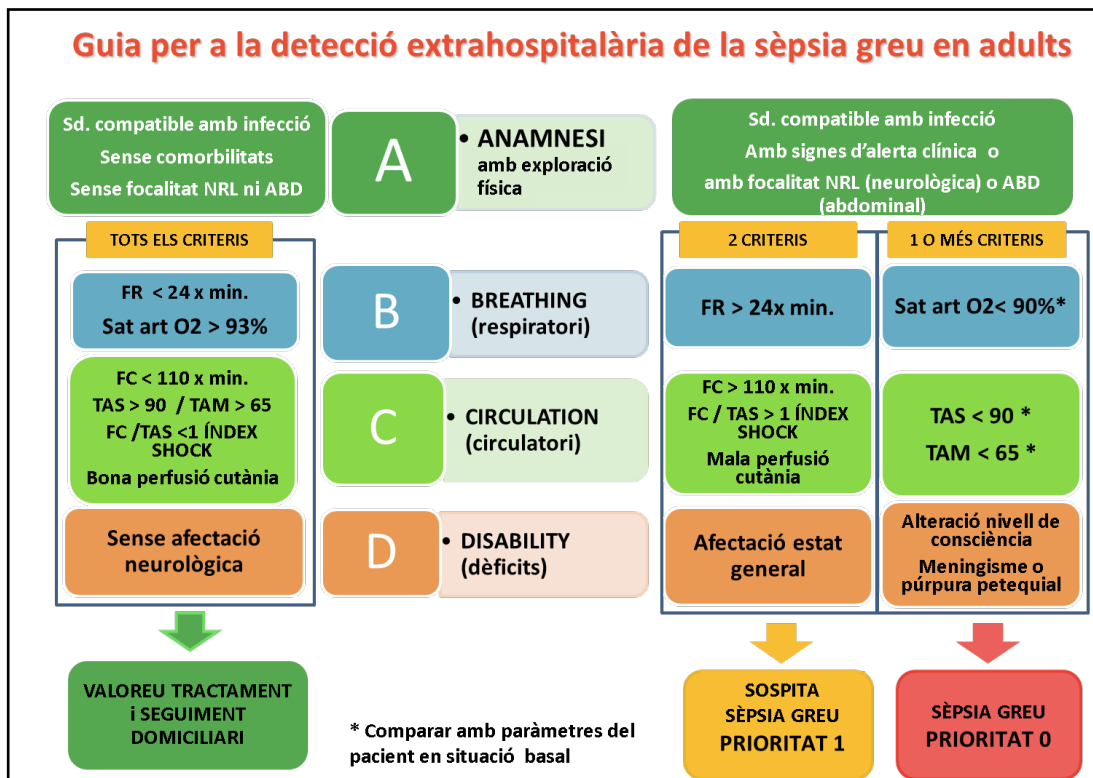
- Respiratòria: saturació d'oxigen < 90%.
- Cardiovascular: pressió arterial sistòlica < 90mmHg ó PAM < 65mmHg.
- Sistema nerviós central i altres: alteració del nivell de consciència, rigidesa de clatell o petèquies de nova aparició.
- Metabòlica: nivells de lactat patològics en qualsevol moment del maneig d'un pacient sèptic.

**Figura 7.** Guia per a la detecció hospitalària de la sèpsia greu en adults.



Font: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/instruccio-11-2015> <sup>154</sup>.

**Figura 8.** Guia per a la detecció extrahospitalària de la sèpsia greu en adults.



Font: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/instruccio11-2015> <sup>154</sup>.

**Figura 9.** Maneig inicial primeres 6 hores del xoc sèptic.



Font: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/instruccio-11-2015> <sup>154</sup>.



Des de la seva implementació s'ha demostrat una millora en la identificació precoç i l'aplicació dels protocols de tractament dels malalts amb sèpsia<sup>155</sup>. Es tracta d'una eina útil per tal d'estandarditzar el maneig inicial i la ubicació dels pacients si és necessària per les limitacions del centre on s'ha atès inicialment. No obstant això, per la seva activació es requereix sospita d'infecció i només un signe dels descrits anteriorment, la qual cosa pot ser massa inespecífica en el gruix dels malalts que consulten a Urgències.

Donat que l'estratificació del risc en els pacients infectats és de màxima importància, la validació d'eines de predicció ja existents i la investigació d'altres s'ha postulat com un dels principals objectius de la investigació en la medicina d'Urgències i Emergències en l'actualitat<sup>156</sup>. En conseqüència, els últims anys s'han publicat una gran varietat d'escala pronòstiques, les més esteses són: *Early Warning Score* (EWS), l'escala *Logistic Organ Dysfunction System* (LODS), l'indicador *Sequential [Sepsis- Related] Organ Failure Assessment* (SOFA) i, la més recent, la puntuació ràpida de SOFA (quick SOFA, qSOFA).

L'escala EWS inclou la freqüència cardíaca, la pressió arterial, la temperatura, la freqüència respiratòria, l'estat mental i la saturació d'oxigen<sup>157</sup>. A cadascuna d'aquestes constants se li assigna un valor del 0 al 12, en el que 0 és considerat una determinació dins la normalitat. El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Regne Unit va publicar unes directrius sobre el reconeixement i el diagnòstic de la sèpsia que recomanaven l'ús de l'EWS tant en els serveis d'Emergències, com en ambulàncies i serveis d'atenció primària<sup>158</sup>. Posteriorment s'han desenvolupat escales derivades d'EWS, com la *National Early Warning Score* (NEWS) una adaptació de l'escala EWS al Regne Unit (descrita a la **Taula 7**) o la *Modified Early Warning Score* (MEWS).

L'escala LODS presenta una bona discriminació de la mortalitat hospitalària en els pacients amb sospita de sèpsia. Els seus ítems estan descrits a la **Taula 8**. A l'estudi retrospectiu realitzat per Redondo-Gonzalez A *et al.*<sup>159</sup> detecten una discriminació similar a l'escala SOFA (ABC=67; IC 95% 0,67-0,80, p<0,0001), cal

destacar que els pacients analitzats havien estat inclosos en el codi sèpsia i per tant presentaven una major gravetat.

**Taula 7.** Criteris escala *National Early Warning Score* (NEWS).

| Paràmetre  | Puntuació |        |           |           |           |         |         |
|--|-----------|--------|-----------|-----------|-----------|---------|---------|
|  | 3         | 2      | 1         | 0         | 1         | 2       | 3       |
| <b>Freqüència respiratòria</b> (rpm)                               | ≤ 8       |        | 9-11      | 12-20     |           | 21-24   | ≥25     |
| <b>Saturació d'oxigen capil·lar perifèrica</b> (SpO <sub>2</sub> ) | ≤ 91      | 92-93  | 94-95     | ≥96       |           |         |         |
| <b>Administració d'oxigen suplementari</b>                         |           | Si     |           | No        |           |         |         |
| <b>Temperatura</b> (°C)  | ≤ 35      |        | 35.1-36,0 | 36.1-38,0 | 38.1-39,0 | ≥39,1   |         |
| <b>Pressió arterial sistòlica</b> (mmHg)                           | ≤ 90      | 91-100 | 101-110   | 111-219   |           |         | ≥220    |
| <b>Freqüència cardíaca</b> (bpm)                                   | ≤ 40      |        | 41-50     | 51-90     | 91-110    | 111-130 | ≥131    |
| <b>Nivell de consciència (valorat pel sistema AVPU)</b>            |           |        |           | A         |           |         | V,P o U |

bpm: rpm: respiracions per minut, bpm: batecs per minut, sistema AVPU (A: alert, P: pain, U: unresponsive, V: verbal).

Font: Yuda Sutherasan, Pongdhep Theerawit, longkot Suporn, rkom Nongnuch, Pariya Phanachet. The impact of introducing the early warning scoring system and protocol on clinical outcomes in tertiary referral university hospital. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2018;14 <sup>160</sup>.

**Taula 8.** Criteris escala *Logistic Organ Dysfunction System* (LODS).

| Sistema            | Paràmetre   | Puntuació |          |         |               |           |           |       |
|--------------------|---|-----------|----------|---------|---------------|-----------|-----------|-------|
|                    |   | 5         | 3        | 1       | 0             | 1         | 3         | 5     |
| <b>Neurològic</b>  | GCS   | 3-5       | 6-8      | 9-13    | 14-15         | -         | -         | -     |
| <b>Cardíac</b>     | FC (bpm)  | <30       | -        | -       | 30-139        | ≥140      | -         | -     |
|                    |   | <i>o</i>  |          |         | <i>i</i>      |           | <i>o</i>  |       |
|                    | PAS (mmHg)  | <40       | 40-69    | 70-89   | 90-239        | 240-269   | ≥270      | -     |
| <b>Renal</b>       | Urea sèrica (mmol/l)                                  | -         | -        | -       | <6            | 6-9,9     | 10-19,9   | ≥20   |
|                    | (g/l)   |           |          |         | <0,36         | 0,36-0,59 | 0,60-1,19 | ≥1,20 |
|                    |   | <i>i</i>  |          |         | <i>o</i>      | <i>o</i>  |           |       |
|                    | Creatinina (µmol/l)                                   | -         | -        | -       | <106          | 106-140   | ≥141      | -     |
|                    | (mg/dl)   |           |          |         | <1,20         | 1,20-1,59 | ≥1,60     | -     |
|                    |   | <i>i</i>  |          |         | <i>o</i>      |           |           |       |
|                    | Diüresis (l/dia)                                      | <0,5      | 0,5-0,74 | -       | 0,75-9,99     | -         | ≥10       | -     |
| <b>Pulmonar</b>    | PaO <sub>2</sub> mmHg/FiO <sub>2</sub> (en VM o CPAP) | -         | <150     | ≥150    | no MV no CPAP | -         | -         | -     |
|                    | PaO <sub>2</sub> kPa/FiO <sub>2</sub>                 | -         | <19,9    | ≥19,9   | no IPAP       | -         | -         | -     |
| <b>Hematològic</b> | Leucòcits (x10 <sup>9</sup> /l)                       | -         | <1,0     | 1,0-2,4 | 2,5-49,9      | ≥50,0     | -         | -     |
|                    |   | <i>o</i>  |          |         | <i>i</i>      |           |           |       |
|                    | Plaquetes (x10 <sup>9</sup> /l)                       | -         | -        | -       | <50           | ≥50       | -         | -     |
| <b>Hepàtic</b>     | Bilirubina (µmol/l)                                   | -         | -        | -       | <34,2         | ≥34,2     | -         | -     |
|                    | (mg/dl)   |           |          |         | <2,0          | ≥2,0      | -         | -     |
|                    |   | <i>i</i>  |          |         | <i>o</i>      |           |           |       |
|                    | PT (segons)   | -         | -        | -       | ≤3            | >3        | -         | -     |
|                    | (% estàndard)   |           |          | <25     | 25            |           |           |       |

GCS: escala Glasgow, FC: freqüència cardíaca, bpm: batecs per minut, PAS: pressió arterial sistòlica, VM: ventilació mecànica, CPAP: pressió positiva continua via aèria, PT: temps protrombina.

Font: Matthias B Heldwein, et al. *Logistic Organ Dysfunction Score (LODS): A reliable postoperative risk management score also in cardiac surgical patients?* *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2011, 6:110 <sup>161</sup>.

L'indicador que actualment està proposat pels experts del consens Sepsis-3 per establir els criteris de sèpsia i discriminar el valor pronòstic és l'indicador SOFA. Es tracta d'una escala que es va introduir a la conferència de consens realitzada a París el 1994, organitzada per l'ESICM. És molt utilitzada a les UCI, sobretot durant els primers dies d'ingrés de qualsevol pacient, ja que es considera un bon indicador pronòstic. Independentment de la puntuació inicial, un augment de l'indicador SOFA durant les primeres 48 hores d'estada a l'UCI prediu una taxa de mortalitat d'almenys el 50%. Aquesta escala mesura la disfunció orgànica de sis òrgans, cadascun es classifica amb un valor del 0 (normal) al 4 (més anormal), proporcionant una puntuació de 0 a 24 punts<sup>26</sup>. Segons el consens Sepsis-3 es considera criteri de sèpsia la variació de, com a mínim, dos punts d'aquest indicador. A la **Taula 9** s'especifiquen els ítems que inclou. Donada la complexitat d'aquest indicador, els experts del consens Sepsis-3 van proposar l'escala qSOFA per predir la mortalitat intrahospitalària fora de l'UCI. El qSOFA només inclou tres paràmetres, cadascun suma un punt en cas d'estar alterat: la freqüència respiratòria  $\geq 22$  respiracions per minut, l'estat mental alterat i una pressió arterial sistòlica  $\leq 100$ mmHg (**Taula 10**). Aquest indicador és més simple que SOFA, més útil a la pràctica de la medicina d'Urgències i Emergències i es pot obtenir de manera immediata a la capçalera del malalt sense necessitat d'exploracions complementàries.

L'indicador qSOFA inicialment es va proposar després d'analitzar bases de dades amb milers de pacients. Posteriorment un estudi multicèntric prospectiu europeu va confirmar els resultats previs. Es va confirmar que el qSOFA té una major precisió pronòstica per la mortalitat hospitalària que el SIRS o la sèpsia greu entre els pacients que consulten a un SUH per sospita d'infecció (AUROC: 0,80; IC del 95%: 0,74-0,85)<sup>5</sup>. Altres estudis també han demostrat que el qSOFA millora la predicció de mortalitat per sèpsia<sup>162</sup>. Tot i que la definició de xoc sèptic incorpora un valor de lactat per sobre de 2 mmol/L, en diversos estudis multicèntrics s'ha observat que el lactat no millora el rendiment predictiu del SOFA o qSOFA, suggerint-se que no cal el seu ús pel diagnòstic inicial de la sèpsia<sup>5,163</sup>.

Un augment de 2 punts de SOFA (i qSOFA) s'associa a una mortalitat hospitalària al voltant del 20%, mentre que la taxa de mortalitat hospitalària en els pacients amb un SOFA menor de 2 és del 3%<sup>156</sup>. Alguns estudis han comparat la validesa de les diferents escales. D'acord amb els seus resultats, les escales denominades globalment EWS, tant NEWS com MEWS, presenten una millor predicció de gravetat i mortalitat entre els pacients amb sospita d'infecció que el qSOFA<sup>159,164,165</sup>. No obstant això, cal destacar que són estudis retrospectius i realitzats en un sol centre. En canvi d'altres com la recent metanàlisi realitzada per *Hamilton et al.*<sup>157</sup> ha demostrat que l'escala EWS i les seves variants tenen un valor pronòstic pitjor pel que fa a la predicció de mortalitat per sèpsia. Respecte als estudis comparatius amb l'escala LODS totes les investigacions coincideixen en el fet que el principal inconvenient d'aquesta escala és que inclou paràmetres analítics igual que l'escala SOFA, pel que la seva validesa pel diagnòstic precoç es veu reduïda. Tot i la disparitat de resultats, la majoria d'estudis conclouen que l'escala qSOFA és més ràpida i senzilla d'aplicar en qualsevol àmbit, de fàcil aprenentatge i molt més simple que EWS i les seves variants. L'indicador qSOFA amb valor de 2 o 3 té una adequada sensibilitat i especificitat i, sobretot, un alt valor predictiu negatiu, tot això fa que sigui una bona eina pel cribratge ràpid de la sèpsia en els SUH.

Malgrat que el SOFA no és un indicador perfecte, probablement és la millor eina per l'estratificació dels pacients infectats, i el qSOFA probablement és l'eina més útil per la detecció de pacients amb sèpsia en els SUH. En aquest camp encara són necessaris estudis d'investigació prospectius per tal d'avaluar la utilitat de les determinacions periòdiques de qSOFA en el seguiment dels pacients durant la seva estada en els SUH.

**Taula 9.** Criteris *Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score* (SOFA).

| Sistema  | Puntuació        |                          |  |  |  |
|--|------------------|--------------------------|--|--|--|
|  | 0                | 1                        | 2  | 3  | 4  |
| <b>Respiratori</b>                                 |                  |                          |  |  |  |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg<br>(kPa) | ≥400<br>(53,3)   | <400<br>(53,3)           | < 300<br>(40)  | <200<br>(26,7)<br>amb<br>suport<br>respirato<br>ri                                 | <100<br>(13,3)<br>amb suport<br>respiratori                            |
| <b>Coagulació</b>                                  |                  |                          |  |  |  |
| Plaquetes, x10 <sup>3</sup> /μL                    | ≥ 150            | <150                     | <100   | <50  | <20  |
| <b>Hepàtic</b>                                     |                  |                          |  |  |  |
| Bilirubina, mg/dL<br>(μmol/L)                      | < 1,2<br>(<20)   | 1,2-1,9<br>(20-32)       | 2.0-5.9<br>(33-101)  | 6,0-11,9<br>(102-<br>204)  | >12,0<br>(>204)  |
| <b>Cardiovascular</b>                              |                  |                          |  |  |  |
|  | PAM ≥ 70<br>mmHg | PAM <<br>70<br>mmHg      | Dopamina<br>< 5 o<br>dobutamin<br>a<br>(qualsevol<br>dosi) | Dopamin<br>a 5,1 – 15<br>o<br>adrenalin<br>a ≤ 0,1 o<br>Noradren<br>alina ≤<br>0,1 | Dopamina ><br>15 o<br>adrenalina<br>> 0,1 o<br>noradrenali<br>na > 0,1 |
| <b>Sistema nerviós central</b>                     |                  |                          |  |  |  |
| Escala Glasgow                                     | 15               | 13-14                    | 10-12  | 6-9  | <6   |
| <b>Renal</b>                                       |                  |                          |  |  |  |
| Creatinina, mg/dL<br>(μmol/L)                      | < 1,2<br>(<110)  | 1,2-1,9<br>(110-<br>170) | 2,0-3,4<br>(171-299)                                       | 3,5 – 4,9<br>(300-<br>440)   | >5,0 (>440)  |
| Diüresi, ml/d                                      |                  |                          |  | <500   | <200   |

FiO<sub>2</sub>: fracció d'oxigen inspirat; PAM: pressió arterial mitja; PaO<sub>2</sub>: pressió parcial d'oxigen; Unitats de les dosis de catecolamines: μg/kg/min durant 1 hora com a mínim; El rang de l'escala Glasgow comprèn 3-15: puntuació més alta indica millor funció neurològica.

Font: Singer M, et al. *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA. 2016;315(8):801-810<sup>26</sup>.

**Taula 10.** Criteris quick SOFA (qSOFA).

|                                       |
|---------------------------------------|
| Respiracions per minut ≥ 22 / minut   |
| Alteració estat mental                |
| Pressió arterial sistòlica ≤ 100 mmHg |

Font: Singer M, et al. *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA. 2016;315(8):801-810<sup>26</sup>.



## **II. JUSTIFICACIÓ DE LA TESI**





La sèpsia és una de les principals causes de mortalitat en el nostre medi. A Catalunya, la incidència de sèpsia en els últims anys ha estat de 213 casos per 100.000 habitants amb una mortalitat hospitalària del 21,6%. Si el quadre clínic és de xoc sèptic, la mortalitat és superior al 35%. Els focus més freqüents són la via urinària (37%) i respiratòria (32%), seguida de l'abdominal (11%)<sup>12,166</sup>.

La revisió del 2018 de la SSC i l'*Institute for Healthcare Improvement* recomanen la implementació d'un conjunt de mesures durant la primera hora d'estada als SUH en els pacients amb sospita de sèpsia per tal de millorar la seva supervivència. Aquestes mesures inclouen la realització d'hemocultius, l'administració d'antibiòtics d'ampli espectre, la perfusió ràpida de cristal·loides, la primera determinació de lactat, i si s'escau, iniciar el tractament vasopressor. El compliment d'aquestes mesures s'associa a un millor pronòstic<sup>167</sup>.

A pesar de l'eficàcia d'aquestes mesures en els SUH, ens trobem amb dues limitacions principals a l'hora d'optimitzar el maneig inicial dels pacients amb sèpsia. En primer lloc, la dificultat per identificar els pacients amb sèpsia, a causa de la naturalesa ambigua de les manifestacions clíniques inicials. En segon lloc, l'adhesió heterogènia per part del personal sanitari a les guies de maneig inicial de la sèpsia.

El 1992 es van publicar per primera vegada les definicions de sèpsia, basades en els criteris de SIRS, i els seus diferents graus de gravetat. Deu anys després, es van revisar els criteris i es van publicar les conclusions de la segona conferència del consens, que no va modificar substancialment aquestes definicions<sup>23,168</sup>. El grup d'experts va definir la sèpsia com la presència d'una infecció i dos o més dels següents criteris: temperatura superior a 38 °C o inferior a 36 °C, freqüència cardíaca major de 90 batecs per minut, freqüència respiratòria major de 20 respiracions per minut, recompte de leucòcits superior a 12.000/mm<sup>3</sup> o inferior a 4.000 mm<sup>3</sup>. La sèpsia amb evidència d'hipoperfusió, hipotensió o disfunció orgànica es va definir com sèpsia greu i una hipotensió arterial mantinguda tot i les mesures de reanimació amb serumteràpia es va definir com a xoc sèptic. Aquestes definicions

van ajudar als investigadors a unificar els criteris d'inclusió en els diferents assajos, van contribuir a millorar el tractament de la sèpsia en la pràctica clínica diària i, consegüentment, a disminuir substancialment la mortalitat de la sèpsia greu i el xoc sèptic.

No obstant això, amb el pas dels anys, aquests criteris van mostrar algunes deficiències que van suscitar algunes crítiques per part de la comunitat científica. El SIRS va ser considerat poc sensible (un de cada 8 pacients greus que es visitaven en un SUH no presentava signes de SIRS) i inespecífic (quasi la meitat dels pacients d'una sala podien desenvolupar criteris de SIRS durant d'ingrés, sense que això suposés l'existència d'una infecció)<sup>169,170</sup>. A més a més, la disfunció orgànica no estava clarament definida.

En aquest context, experts de diferents societats científiques van publicar la tercera definició de consens de la sèpsia i el xoc sèptic (*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock, Sepsis-3*) amb alguns canvis importants: es van eliminar els conceptes de SIRS i de sèpsia greu; la sèpsia es va definir com una disfunció orgànica potencialment mortal per una resposta de l'hoste desregulada a la infecció, i es va determinar com a criteri de sèpsia la variació, d'almenys, dos punts de l'indicador SOFA <sup>26</sup>.

En un primer moment, es va considerar que aquest nou consens permetria definir un subgrup de pacients amb infecció que podrien tenir un pitjor pronòstic, entès per un risc de mortalitat d'almenys el 10%. Per tant, l'avaluació dels predictors de mortalitat es va mostrar crucial i es va preferir l'indicador SOFA a altres marcadors de gravetat. A més, els experts del grup de consens Sepsis-3 van proposar un nou indicador per predir la mortalitat intrahospitalària fora de l'UCI: la puntuació qSOFA, composta per la freqüència respiratòria  $\geq 22$  rpm, l'estat mental alterat i la pressió arterial sistòlica  $\leq 100$  mmHg <sup>27</sup>. Aquest nou indicador (qSOFA) és més simple que SOFA, més adaptat a la pràctica de la medicina d'Urgències i Emergències i es pot obtenir de manera immediata a la capçalera del malalt, sense necessitat d'exploracions complementàries. L'indicador qSOFA es va descriure inicialment després de l'anàlisi de bases de dades amb milers de pacients, fet que va suscitar

dubtes entre molts investigadors que esperaven una validació prospectiva per sostenir-la<sup>171</sup>.

Pocs mesos després, un estudi multicèntric prospectiu europeu va confirmar els resultats previs. D'acord amb la publicació de Freund *et al.*<sup>5</sup>, el qSOFA té una major precisió pronòstica per la mortalitat hospitalària que el SIRS o la sèpsia greu entre els pacients que acudeixen a un SUH per sospita d'infecció (AUROC: 0,80; IC del 95%:0,74-0,85). En un altre estudi, els autors van avaluar la validesa predictiva de qSOFA en una anàlisi retrospectiva d'una base de dades amb milers de pacients adults ingressats en una UCI<sup>163</sup>. D'acord amb els resultats, el SOFA va demostrar una major precisió pronòstica per mortalitat hospitalària que el SIRS o el qSOFA (AUROC: 0,753; IC del 99%:0,750-0,757). Les troballes d'aquests dos estudis recolzen els resultats de Seymour *et al.*<sup>27</sup>, segons els quals l'indicador qSOFA és més útil que altres en la identificació precoç dels pacients amb sospita d'infecció que presenten o que probablement desenvoluparan sèpsia fora de l'UCI. Cal destacar que, en aquests dos estudi, el lactat no va millorar el rendiment predictiu de SOFA o qSOFA, suggerint que no ha de ser utilitzat pel diagnòstic de sèpsia. Tanmateix, la definició de xoc sèptic encara requereix un valor de lactat per sobre de 2 mmol/L.

Donat que l'estratificació del risc és de màxima importància en els pacients infectats, la validació de les eines de predicció existents i la investigació d'altres s'ha postulat com un dels principals objectius de la investigació en la medicina d'Urgències i Emergències en l'actualitat<sup>172</sup>.

Els SUH dels hospitals de tercer nivell com el nostre han sofert una transformació en els últims anys amb l'objectiu de millorar la qualitat assistencial dels pacients que acudeixen a Urgències. Entre els canvis principals destaquem la introducció d'un mètode de triatge en el qual els pacients es classifiquen segons el nivell de gravetat i l'organització interna dels espais assistencials per atendre adequadament a aquests pacients. A més, s'han creat diferents "codis" amb l'objectiu de dotar d'una estructura interhospitalària d'atenció específica de certes patologies (infart agut de miocardi, ictus) coordinades per la medicina d'Urgències extrahospitalària. Malgrat això, l'atenció de la sèpsia és heterogènia entre els centres

hospitalaris. Tot i la importància de la sèpsia quant a incidència, gravetat i costos, encara es detecten deficiències en la seva identificació i en el seu maneig terapèutic.

Per tots aquests motius fa uns anys ens vam plantejar conèixer i analitzar com s'identifica i com es tracta la sèpsia en el nostre SUH i investigar com es pot millorar el circuit assistencial del pacient amb sèpsia que acudeix a Urgències.

Els beneficis esperats d'aquesta tesi són aconseguir un millor coneixement de les característiques clíniques dels pacients amb sèpsia que consulten a un SUH d'un hospital urbà de tercer nivell i analitzar les dificultats amb les quals es troba el personal sanitari durant l'atenció d'aquests pacients. D'aquesta manera esperem poder millorar el seu maneig. Per últim, pretenem buscar eines que ens permetin una identificació precoç dels pacients amb sèpsia que tenen major probabilitat de desenvolupar un xoc sèptic.

### **III. HIPÒTESI I OBJECTIUS**



### **3.1. HIPÒTESI DE TREBALL**

Analitzar com es detecta la sèpsia i com es fa el maneig terapèutic de la mateixa en un SUH d'un hospital de tercer nivell sense protocol específic des de triatge ens permetria conèixer les deficiències en l'assistència sanitària d'aquesta malaltia i identificar les oportunitats de millora.

Aquesta anàlisi permetria dissenyar un nou circuit d'assistència sanitària d'aquesta patologia.

### **3.2. OBJECTIUS**

#### **A) Objectiu principal:**

Determinar les deficiències en la identificació i el maneig terapèutic precoç de la sèpsia i proposar mesures específiques de millora en el SUH d'un hospital de tercer nivell.

#### **B) Objectius secundaris:**

- 1) Analitzar la prescripció d'antibiòtics en un SUH mitjançant l'avaluació del temps fins a l'administració de la primera dosi d'antibiòtic, l'ajust a la funció renal, l'adequació segons els resultats microbiològics i el pas precoç a la via oral.
- 2) Detectar les barreres amb les quals es troba el personal sanitari en la prescripció i administració d'antibiòtics en un SUH.
- 3) Descriure les característiques del maneig inicial de la sèpsia greu i el xoc sèptic.
- 4) Analitzar el valor diagnòstic i pronòstic de l'indicador qSOFA comparat amb el "Model Andorrà de Triage" (MAT) en el triatge dels pacients que consulten en un SUH. Instauració del qSOFA al sistema de triatge si els resultats són favorables.





## **IV. MATERIAL I MÈTODES**



Els estudis que componen la present tesi es van realitzar a l'Hospital Clínic de Barcelona, un hospital urbà universitari de tercer nivell que disposa d'un SUH que atén aproximadament 85.000 consultes anuals. A més a més, l'hospital assumeix l'assistència sanitària especialitzada d'una població estimada de 500.000 persones. L'assistència del SUH està organitzada per nivells de gravetat segons el model de triatge establert MAT. El SUH consta d'una àrea de primera assistència on s'atenen els pacients estables (segons el model MAT, els de nivell 3) i una àrea de crítics i una altra de semicrítics, on s'atenen els pacients més greus (segons el model MAT, els de nivell 1-2). Per altra banda, el SUH compta amb una sala d'observació amb 28 llits on es traslladen els pacients una vegada visitats i estabilitzats en espera d'evolució o de llits d'hospitalització. En relació a l'atenció del pacient amb sèpsia o xoc sèptic cal dir que no existeix una detecció específica ni un circuit físic determinat per l'atenció d'aquests pacients. Els pacients amb sèpsia o xoc sèptic inicialment classificats com a nivell 1-2 s'atenen directament a la unitat de crítics-semicrítics. Quan es detecta un pacient amb criteris de xoc sèptic en el nivell 3 s'inicien les mesures de tractament necessàries i es trasllada a la unitat de crítics-semicrítics del mateix SUH quan hi ha un box disponible. Posteriorment, el pacient es trasllada a una UCI en funció de la disponibilitat de llits lliures.

Per tal d'assolir els objectius exposats dividim el treball en quatre estudis. El primer estudi analitza com es realitza la prescripció d'antibiòtics en un SUH mitjançant l'avaluació del temps fins a la primera dosi d'antibiòtic, l'ajust a la funció renal, l'adequació segons els resultats microbiològics i el pas precoç a la via oral. El segon estudi ens permet detectar les barreres amb les quals es troba el personal sanitari en la prescripció i l'administració dels antibiòtics en un SUH. El tercer estudi descriu les característiques del maneig inicial de la sèpsia greu i el xoc sèptic en un SUH en el que no existeix una identificació específica en el triatge. Finalment, el quart estudi analitza el valor diagnòstic i pronòstic de l'indicador qSOFA en el triatge dels pacients que consulten en un SUH.

A continuació es descriuen el material i mètodes utilitzats en cadascun d'aquests quatre estudis.

#### 4.1. PRIMER ESTUDI

Estudi prospectiu portat a terme en el SUH d'un hospital universitari de tercer nivell d'una àrea urbana que atén unes 85.000 consultes anuals. Un dia a la setmana durant 12 setmanes (novembre 2012 a abril 2013) es van seleccionar els pacients que van rebre antibiòtic intravenós a Urgències amb intenció terapèutica. Es van recollir variables clíniques i epidemiològiques. Els criteris de SIRS, sèpsia, sèpsia greu i xoc sèptic aplicats van ser els recomanats segons el consens internacional del moment. Posteriorment es va realitzar el seguiment del pacient mentre va durar el tractament antibiòtic. La funció renal es va calcular mitjançant la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease - 4* (MDRD-4)<sup>173</sup>.

Els criteris pel pas del tractament intravenós a via oral (teràpia seqüencial) es van consensuar amb els especialistes en malalties infeccioses, microbiòlegs i farmacèutics de l'hospital sobre la base de la literatura (**Taula 11**). Per determinar si es va realitzar la simplificació del tractament antibiòtic i si aquest va ser el correcte, els investigadors es van reunir amb membres de microbiologia i de malalties infeccioses, els quals van considerar si l'opció escollida va ser la correcta, en termes d'ajust de l'espectre del tractament antimicrobià.

Les variables categòriques es van analitzar amb la prova de Chi quadrat. Les variables contínues es van comparar mitjançant la prova T de Student. Quan no es complien les condicions d'aplicació es van aplicar proves no paramètriques. Es van considerar significatius valors de  $p < 0,05$ . El programa utilitzat va ser el *Statistical Package for the Social Sciences 17.0* (SPSS 17.0). L'estudi va ser acceptat pel Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica (CEIC) del nostre hospital.

**Taula 11.** Guia pel pas de tractament d'administració intravenosa a via oral (teràpia seqüencial).

### 1.- Criteris bàsics

- Millora clínica significativa
- Estabilitat hemodinàmica
- Normalització de la temperatura corporal
- Normalització de la xifra de leucòcits
- Pacient bon complidor
- Absència de signes de malabsorció
- Possibilitat de prendre la medicació oral
- Bon perfil de farmacocinètica de l'antibiòtic via oral
- Alternativa oral disponible de la medicació intravenosa

### 2.- Criteris d'exclusió

- Bacterièmia per *Staphylococcus aureus*
- Endocarditis
- Meningitis o abscessos cerebrals
- Abscessos no drenats, empiemes o mediastinitis
- Infecció intravascular

### 3.- A vegades possible \*

- Tractament immunosupressor
- Immunodeficiència
- Neutropènia
- Infecció greu de teixits tous
- Bacterièmia per *Pseudomonas spp*
- Infecció greu intraabdominal o endometritis
- Els casos d'abscessos hepàtics, abscessos drenats, empiemes, osteomielitis i artritis poden, a vegades, avaluar-se per passar a via oral després de 2 setmanes de teràpia intravenosa.

\* Requereix consultar el cas amb un especialista en malalties infeccioses.

## 4.2. SEGON ESTUDI

Estudi observacional portat a terme en el SUH d'un hospital universitari de tercer nivell d'una àrea urbana que atén unes 85.000 consultes anuals. D'acord amb estudis previs publicats a la literatura es va dissenyar una enquesta que constava de 14 ítems amb els quals es va valorar el coneixement i les dificultats amb les quals es troba el personal sanitari en un SUH a l'hora de prescriure i administrar els antibiòtics en la pràctica mèdica diària. A la **Taula 12** es mostra l'enquesta. Els ítems valoren principalment quatre aspectes: la precocitat en l'inici del tractament antibiòtic, els intervals de dosificació, l'ajust a la funció renal i la consideració de la teràpia seqüencial. Les respostes a cada ítem van ser qualitatives amb 5 categories (1: mai d'acord, 2: poques vegades d'acord, 3: a vegades d'acord, 4: en general d'acord i 5: sempre d'acord amb l'enunciat de l'ítem). Segons l'ítem, la resposta "en general d'acord" o "sempre d'acord", per un costat, i "mai d'acord" o "poques vegades d'acord", per un altre costat, es van acceptar com a correctes. Es va considerar que els ítems que van obtenir menys del 75% de respostes correctes requerien intervenció específica.

Les enquestes es van repartir de manera aleatòria durant el mes de novembre del 2013 a l'inici del torn entre el personal sanitari (metges i infermeria) que realitza la seva tasca en el SUH i es van recollir les completades en finalitzar el torn de treball. Les enquestes no completades es van tornar a repartir els dies següents.

Les dades es van analitzar mitjançant el paquet estadístic SPSS 17.0. Les variables categòriques es van analitzar amb la prova exacta de Fisher. Quan no es complien les condicions d'aplicació es van utilitzar proves no paramètriques. Es van considerar significatius els valors de  $p < 0,05$ . L'estudi va comptar amb l'aprovació del CEIC de l'Hospital Clínic de Barcelona.

**Taula 12.** Model de l'enquesta " Barreres pel canvi " en la prescripció d'antibiòtics en el servei d'Urgències hospitalàries.

### **1.- Precocitat en el tractament antibiòtic**

- 1.1. Les ordres mèdiques en general són clares quant a la prescripció d'antibiòtics a Urgències.
- 1.2. Que el tractament antibiòtic sigui precoç és important, però no influeix en el pronòstic de les malalties infeccioses.
- 1.3. És habitual que es tardi molt a decidir si un pacient necessita o no antibiòtic.
- 1.4. En general es posposa la primera dosi d'antibiòtic al moment de l'administració de la medicació habitual.
- 1.5. En general s'espera a l'obtenció dels cultius per paucar l'antibiòtic.
- 1.6. La dificultat en l'obtenció d'un accés intravenós produeix retard en l'administració de la primera dosi d'antibiòtic.
- 1.7. Els antibiòtics paucats no solen estar disponibles de manera immediata en el servei d'Urgències.
- 1.8. És freqüent que es posposi l'administració de l'antibiòtic al trasllat del pacient des d'Urgències a la sala d'hospitalització.

### **2.- Intervalls de dosificació**

- 2.1. És habitual que s'espera a l'horari dels àpats per l'administració dels antibiòtics quan es prescriuen per via oral.
- 2.2. En general, els fàrmacs, i entre ells els antibiòtics, no s'administren en el període nocturn.

### **3.- Ajust de la dosificació a la funció renal**

- 3.1. La insuficiència renal sol ser un problema a l'hora de prescriure els antibiòtics.
- 3.2. Un valor de creatinina sèrica  $< 1,6\text{mg/dl}$  es considera segur, especialment en pacients ancians.
- 3.3. Per ajustar els antibiòtics a la funció renal és igual fer-ho amb la xifra de creatinina o amb el filtratge glomerular.

### **4.- Teràpia seqüencial**

- 4.1. La teràpia seqüencial (el pas de l'antibiòtic de via intravenosa a via oral) és una possibilitat a Urgències.



### 4.3. TERCER ESTUDI

Estudi de cohorts prospectiu realitzat en un hospital urbà universitari de tercer nivell que compta amb un SUH que atén aproximadament unes 85.000 consultes anuals. A més a més, l'hospital assumeix l'assistència sanitària especialitzada d'una població estimada de 500.000 persones. L'assistència del SUH està organitzada per nivells de gravetat segons el model de triatge establert MAT. El SUH consta d'una àrea de primera assistència on s'atenen els pacients estables i una àrea de crítics i una altra de semicrítics, on s'atenen els pacients més greus (segons el model MAT, els nivells 1-2). Per altra banda, el SUH compta amb una sala d'observació amb 36 llits on es traslladen els pacients una vegada visitats i estabilitzats a l'espera d'evolució o de llits d'hospitalització.

El disseny de l'estudi va ser acceptat pel CEIC del nostre hospital. L'estudi es va desenvolupar en: una primera fase de recollida de dades i una segona fase d'anàlisi dels resultats i identificació dels aspectes susceptibles de millora. En relació a l'atenció dels pacients amb sèpsia greu o xoc sèptic en el SUH cal dir que no existeix una detecció específica ni un circuit físic determinat per l'atenció dels pacients amb aquest procés. Els pacients amb xoc sèptic inicialment classificats com a nivell 1-2 s'atenen directament a la unitat de crítics-semicrítics. Quan es detecta un pacient amb criteris de xoc sèptic en el nivell 3 s'inicien les mesures de tractament necessàries a criteri de l'equip mèdic que atén el pacient i es trasllada a la unitat de crítics-semicrítics del mateix SUH quan hi ha un box disponible. Posteriorment, el pacient es trasllada a l'UCI en funció dels llits lliures.

El període d'inclusió dels pacients i recollida de dades va ser des del març del 2014 fins al març del 2015. Es van establir els dies d'inclusió de la següent manera: dies laborables consecutius en setmanes consecutives (la primera setmana, el dilluns; la segona el dimarts i així successivament). Els membres encarregats de la recollida de dades dins l'equip investigador seleccionaven el primer pacient del dia d'inclusió que era atès a l'àrea de crítics-semicrítics del SUH per un quadre de sèpsia greu o xoc sèptic en funció dels criteris diagnòstics recollits a l'article de revisió d'Angus i Van der Poll publicat l'any 2013<sup>4</sup>. Aquests pacients van ser considerats

elegibles per l'estudi. Si el pacient estava d'acord i firmava el consentiment informat era inclòs. De manera general, al ser reclutat quan ja portava unes hores en el SUH i les mesures terapèutiques ja s'havien iniciat, algunes de les variables primàries es van recollir del full de registre del personal sanitari que havia atès el pacient. A partir del moment de la inclusió, es va realitzar un seguiment prospectiu del pacient durant tot l'ingrés i es va recollir l'estat final i el destí en el moment de l'alta. Els membres de l'equip investigador actuavem com a observadors i no teniem responsabilitat assistencial directa sobre el pacient inclòs.

Es van recollir les següents variables primàries: 1) Nivell de triatge i signes vitals a l'arribada al SUH. 2) Moment (hora i minuts) de l'arribada a Urgències i moment de l'entrada al box. 3) Realització d'hemocultius abans de l'administració de l'antibiòtic. 4) Moment d'administració de la primera dosi d'antibiòtic, tipus d'antibiòtic, dosi i ajust a la funció renal (calculat mitjançant la fórmula MDRD-4). 5) Requeriment i tipus de ventilació mecànica. 6) Volum i tipus de fluïdoteràpia total administrada. 7) Requeriment, tipus de fàrmac vasoactiu i moment de l'inici de la perfusió. 8) Unitat d'ingrés i duració de l'estada Urgències. 9) Destí final i estada hospitalària total.

Es va realitzar el càlcul de les següents variables secundàries: 1) Mitjana, mediana i desviació estàndard (DE) de la variable temps des de l'arribada al SUH i entrada al box. 2) Percentatge de casos en els quals es van realitzar hemocultius abans de l'administració de l'antibiòtic. 3) Mitjana, mediana i DE de la variable temps d'ençà que el pacient arriba al SUH fins al moment de l'administració de la primera dosi d'antibiòtic. 4) Percentatge de pacients que van requerir ventilació mecànica, tipus de la mateixa i moment d'inici. 5) Mitjana, mediana i DE del volum de fluïdoteràpia total administrat. 6) Mitjana, mediana i DE de la variable temps d'ençà que es detecta hipotensió significativa (pressió arterial mitjana <65mmHg) fins a l'inici del fàrmac vasoactiu. 7) Mitjana, mediana i DE de la variable temps d'ençà que arriba al SUH fins a l'ingrés a l'hospital. 8) Mitjana, mediana i DE de la variable estada hospitalària.

L'anàlisi estadística es va realitzar amb el programa estadístic SPSS (versió 18; SPSS, Chicago, IL, EE.UU). Les variables contínues es van presentar en forma de mitjana i DE o mediana segons la seva homogeneïtat i les variables categòriques en forma de percentatges. Per fer l'anàlisi comparativa entre els grups de pacients es va utilitzar la prova de Chi quadrat per comparar variables categòriques i l'ANOVA per les variables contínues. Si les variables no seguien una distribució normal, es va utilitzar el test de Kruskal-Wallis o la prova U de Mann-Whitney segons el tipus de variable. Un valor de  $p < 0,05$  va ser considerat com estadísticament significatiu.

#### 4.4. QUART ESTUDI

Estudi de cohorts prospectiu elaborat en un hospital urbà universitari de tercer nivell que compta amb un SUH que atén aproximadament unes 85.000 consultes anuals. L'hospital assumeix l'assistència sanitària especialitzada d'una població estimada de 500.000 persones. L'assistència del SUH està organitzada per nivells de prioritat segons el MAT. El SUH consta d'una àrea de primera assistència on s'atenen els pacients estables i una àrea de crítics i una altra de semicrítics, on s'atenen els pacients més greus. També consta d'una àrea d'observació de 28 llits on es deriven els pacients ja visitats en espera de l'alta o de llit d'hospitalització per ingrés.

Durant sis mesos es van incloure els pacients que consultaven al SUH de 8 a 9 hores del matí de dilluns a divendres i van ser classificats com a nivell 2 o nivell 3, segons el MAT. Es van recollir variables demogràfiques, motiu de consulta i índex de comorbiditat abreviat de Charlson<sup>174</sup> (**Taula 13**). Per cada pacient inclòs, l'equip investigador va recollir els 3 components del qSOFA en el moment de l'arribada a Urgències: 1) freqüència respiratòria igual o major a 22 respiracions per minut, 1 punt, 2) pressió arterial sistòlica menor o igual a 100 mmHg, 1 punt, 3) nivell de consciència alterat, 1 punt (**Taula 14**). L'equip investigador va realitzar el seguiment prospectiu de l'episodi d'Urgències i de l'episodi d'ingrés d'aquells pacients que ho van requerir sense intervenir en l'assistència mèdica d'aquests.

Després de finalitzar el període de reclutament i seguiment, dos experts van revisar la història clínica de l'estada hospitalària de cada pacient i es va decidir si la consulta al SUH estava relacionada amb una infecció o no i, en tal cas, quin seria el diagnòstic més probable. En cas de desacord, es va buscar un consens entre els dos experts.

Es van establir diferents criteris d'exclusió. Aquells pacients que tot i complir els criteris d'inclusió (acudir a Urgències durant la primera hora del torn del matí d'un dia laborable i classificats com a nivell 2 o un nivell 3 de triatge) no es van incloure a l'estudi van ser: els pacients que no van voler participar, les dones

embarassades, els pacients amb politraumatisme i els presos o sota custòdia policial, en aquest últim cas pel difícil seguiment posterior tant si eren donats d'alta com si ingressaven a l'hospital penitenciari (fora del nostre centre).

Es va realitzar el seguiment del pacient des de la seva arribada a Urgències fins que va finalitzar el seu procés assistencial (estada a Urgències, hospitalització a l'UCI o sala convencional o trasllat a un altre dispositiu assistencial fins a l'alta o defunció). Si el pacient va ser donat d'alta abans dels 30 dies de la visita a Urgències, es va actualitzar el seguiment mitjançant la consulta de la història clínica compartida d'atenció primària. La variable dependent primària de l'estudi va ser la mortalitat al cap de 30 dies.

L'anàlisi dels resultats es va realitzar amb el programa estadístic SPSS (versió 20.0; SPSS, Inc., Chicago, IL). Les variables contínues es van presentar en forma de mitjana i DE o mediana (segons la seva homogeneïtat) i les variables categòriques en forma de percentatges. Per fer l'anàlisi comparativa entre els grups de pacients es va utilitzar la prova de Chi-quadrat per comparar variables categòriques i la T de Student per les variables contínues. Es va realitzar l'anàlisi de supervivència mitjançant les corbes de Kaplan-Meier i es van comparar els resultats utilitzant el test de Long-Rank. A més d'això, es va realitzar l'anàlisi multivariant mitjançant la regressió de Cox (riscos proporcionals) per establir els factors independents relacionats amb la mortalitat.

L'estudi va ser acceptat pel CEIC de l'Hospital Clínic de Barcelona.

**Taula 13.** Índex de comorbiditat de Charlson. Versió abreviada.

|  |         |
|--|---------|
| Malaltia cerebrovascular                       | 1 punt  |
| Diabetis                                       | 1 punt  |
| Malaltia pulmonar obstructiva crònica          | 1 punt  |
| Insuficiència cardíaca o cardiopatia isquèmica | 1 punt  |
| Demència                                       | 1 punt  |
| Malaltia arterial perifèrica                   | 1 punt  |
| Insuficiència renal crònica en diàlisi         | 2 punts |
| Càncer   | 2 punts |

Font: Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis.* 1987; 40:373-83 <sup>174</sup>.

**Taula 14.** Criteris quick SOFA (qSOFA).

|  |
|--|
| Respiracions per minut $\geq 22$ / minut   |
| Alteració estat mental                     |
| Pressió arterial sistòlica $\leq 100$ mmHg |

Font: Singer M, et al. *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).* *JAMA.* 2016;315(8):801-810<sup>26</sup>.

#### 4.5. ASPECTES ÈTICS

Tots els estudis que componen aquesta tesi han sigut valorats pel Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica de l'Hospital Clínic de Barcelona. Els informes corresponents es troben a l'**Annex**. En tot moment s'ha vetllat per la protecció de les dades de caràcter personal dels pacients inclosos en els estudis d'acord amb la legislació vigent (*Ley Orgánico de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999*). No s'han utilitzat identificadors personals en les bases de dades. Els estudis no han interferit en la pràctica clínica habitual. No s'han administrat nous tractaments ni s'han extret mostres sanguínies per mesures de laboratori que no hagin sigut necessàries per a la pràctica mèdica diària ni pel biobanc.

## **V. RESULTATS**





**5.1. PRIMER ESTUDI: Característiques de la prescripció d'antibiòtics en un servei d'Urgències d'un hospital de tercer nivell.**



# Características de la prescripción de antibióticos en un servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel

DAVID NICOLÁS<sup>1</sup>, ESTER MONCLÚS<sup>1</sup>, ANA DE ANDRÉS<sup>2</sup>, MIQUEL SÁNCHEZ<sup>3</sup>, MAR ORTEGA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, <sup>3</sup>Área de Urgencias, Hospital Clínic, Barcelona, España.

## CORRESPONDENCIA:

Mar Ortega  
Secció Urgències Medicina  
Àrea d'Urgències  
Hospital Clínic, Villarroel, 170  
08036 Barcelona, España

## FECHA DE RECEPCIÓN:

2-10-2013

## FECHA DE ACEPTACIÓN:

8-12-2013

## CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

## AGRADECIMIENTOS:

Presentado en el 12th European Congress of Internal Medicine, Praga, 2-5/10/2013.

**Objetivos:** Analizar la prescripción de antibióticos en un servicio de urgencias hospitalario (SUH) mediante la evaluación del tiempo hasta la primera dosis, el ajuste a función renal, la adecuación según resultados microbiológicos y el paso precoz a vía oral.

**Método:** Se identificaron los pacientes que recibieron una primera dosis de antibiótico por vía intravenosa con intención terapéutica en el SUH. Los pacientes fueron seguidos de manera prospectiva mientras duró el tratamiento antibiótico.

**Resultados:** Se incluyeron 98 pacientes. La mediana del tiempo hasta la primera dosis de antibiótico fue de 180 minutos (media 215 min, DE: 127 min) desde la llegada a urgencias y de 120 minutos (media 132 min, DE: 80 min) desde la visita médica. Doce pacientes cumplieron criterios de sepsis grave y 7 de *shock séptico*, y en ellos la mediana entre la valoración médica y la primera dosis de antibiótico fue de 93 y 60 minutos respectivamente. El ajuste a la función renal fue realizado en el 95% de pacientes, y en el 97% se ajustó el tratamiento a los aislamientos microbiológicos. El paso a vía oral fue realizado en el 98% de los casos elegibles, con un retraso medio de 1,7 días.

**Conclusiones:** El tiempo hasta la administración de la primera dosis de antibiótico en el SUH es mayor a lo recomendado incluso en los pacientes con sepsis grave y *shock séptico*. [Emergencias 2014;26:367-370]

**Palabras clave:** Antibióticos. Servicio de urgencias hospitalario. Prescripción de fármacos. Seguridad del paciente.

## Introducción

La administración precoz del antibiótico en un servicio de urgencias hospitalario (SUH) mejora la morbilidad y la mortalidad y disminuye la duración de la estancia en la sepsis grave y el *shock séptico*<sup>1,2</sup>. Así mismo, si bien no existe un consenso al respecto, también podría mejorar la morbimortalidad de los pacientes con sepsis sin criterios de gravedad, lo cual ha sido probado para el foco meningéico y se encuentra en discusión para la neumonía<sup>3,4</sup>. Según los resultados de estudios previos, se podría mejorar hasta en 3 horas la mediana de retraso en la administración del antibiótico desde la llegada del paciente con infección grave a urgencias<sup>5-7</sup>. Además de la precocidad en la administración de la primera dosis, su prescripción con una dosificación e intervalos adecuados es importante, sobre todo durante las primeras 24 horas para los fármacos con una vida media corta<sup>8</sup>. El ajuste de dosis a la función renal se recomienda para los antibióticos que se eliminan por

vía renal. No realizar esta modificación de la dosis se asocia a mayor probabilidad de presentar reacciones adversas farmacológicas<sup>9</sup>, mayores costes (mayor morbilidad y estancias hospitalarias prolongadas) y un aumento en la carga de trabajo del personal sanitario.

La terapia secuencial (*switch therapy*) o el cambio de administración del antibiótico de la vía intravenosa (iv) a la vía oral (vo) permite ahorrar costes, acortar la estancia media hospitalaria y disminuir las reacciones adversas de la administración endovenosas sin que el pronóstico del paciente se vea comprometido<sup>10-13</sup>. La adecuación del tratamiento antibiótico (es decir, ajustar el tratamiento antibiótico empírico inicial de amplio espectro a otro de un espectro más reducido en función de los aislamientos microbiológicos o *streamlining*) podría contribuir a la prevención de la aparición de resistencias a los antimicrobianos<sup>14,15</sup>.

A pesar de la literatura existente al respecto en otros países<sup>16</sup>, en nuestra área geográfica no se han realizado estudios que permitan conocer de

una forma completa el estado actual de las variables relacionadas con la prescripción de antibióticos en el ámbito de las urgencias hospitalarias.

## Método

Estudio prospectivo llevado a cabo en el SUH de un hospital universitario de tercer nivel de un área urbana que atiende unas 85.000 consultas anuales. Un día a la semana durante 12 semanas (noviembre 2012 a abril 2013) se seleccionaron los pacientes que recibieron antibiótico endovenoso en urgencias, con intención terapéutica. Se recogieron variables clínicas y epidemiológicas. Los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), sepsis, sepsis grave y *shock* séptico aplicados fueron los de las recomendaciones de consenso internacionales<sup>17</sup>. Posteriormente se realizó el seguimiento del paciente mientras duró el tratamiento antibiótico. La función renal fue calculada utilizando la fórmula MDRD<sup>18</sup>.

Los criterios para el paso de tratamiento endovenoso a vía oral (terapia secuencial) se consensuaron con los especialistas en enfermedades infecciosas, microbiólogos y farmacéuticos del hospital en base a la literatura (Tabla 1). Para determinar si se realizó la simplificación del tratamiento antibiótico y si ésta fue correcta, los investigadores se reunieron con miembros de microbiología y de enfermedades infecciosas, quienes consideraron si la opción finalmente elegida fue la correcta en términos de ajuste del espectro del tratamiento antimicrobiano.

Las variables categóricas se analizaron con la prueba de ji al cuadrado de Fisher. Las variables continuas se compararon mediante la prueba T de Student. Cuando no se cumplían las condiciones de aplicación se utilizaron pruebas no paramétricas. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$ . Se utilizó el programa SPSS 17.0.

## Resultados

De los 98 pacientes incluidos en el estudio, un 62% fueron varones, con una edad media de 64 años (Tabla 2). La comorbilidad más frecuente fue la neoplasia sólida (27%) seguida de enfermedad hematológica (10%). Un 65% presentaba un filtrado glomerular normal, y en un 9% éste fue inferior a 30 ml/min. Se iniciaron 125 antibióticos de forma empírica en urgencias: el más frecuente fue ceftriaxona (59%), seguido de piperacilina-tazobactam (16%), amoxicilina-clavulánico (5%) y levofloxacino (5%).

**Tabla 1.** Guía para el paso del tratamiento de administración intravenosa a vía oral (terapia secuencial)

|  |
|--|
| <b>1. Criterios básicos</b>  |
| Mejoría clínica significativa  |
| Estabilidad hemodinámica   |
| Normalización de la temperatura corporal   |
| Normalización de la cifra de leucocitos  |
| Paciente buen cumplidor  |
| Ausencia de signos de malabsorción   |
| Posibilidad de tomar la medicación oral  |
| Buen perfil farmacocinético del antibiótico vo   |
| Alternativa oral disponible a la medicación iv   |
| <b>2. No elegible</b>  |
| Bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i>   |
| Endocarditis   |
| Meningitis o abscesos cerebrales   |
| Abscesos no drenados, empiemas o mediastinitis   |
| Infección intravascular (p. ej., válvula infectada o prótesis vascular o trombo infectado)   |
| <b>3. A veces elegible*</b>  |
| Tratamiento inmunosupresor   |
| Inmunodeficiencia  |
| Neutropenia  |
| Infección grave de tejidos blandos   |
| Bacteriemia por <i>Pseudomonas spp</i>   |
| Exacerbación de fibrosis quística  |
| Infección grave intra-abdominal o endometritis   |
| Los casos de abscesos hepáticos, abscesos drenados, empiemas, osteomielitis y artritis pueden, en ocasiones, evaluarse para pasar a vo después de 2 semanas de terapia iv. |

Vo: vía oral; iv: vía intravenosa. \*Requiere consultar el caso con un especialista en enfermedades infecciosas.

La mediana del tiempo desde la llegada al SUH hasta la primera visita médica fue de 50 minutos (media 86 min, DE: 83 min), mientras que la mediana hasta la primera dosis de antibiótico fue de 180 minutos (media 215 min, DE: 127 min) desde la llegada a urgencias y de 120 minutos (media 132 min, DE: 80 min) desde la visita médica. De los 98 pacientes, 12 cumplieron criterios de sepsis grave y 7 de *shock* séptico: sus tiempos de espera hasta la primera visita médica fueron de mediana 75 y 120 minutos, respectivamente, y entre la valoración médica y la primera dosis de antibiótico de 93 minutos y 60 minutos respectivamente (Tabla 3).

Los cultivos fueron positivos en el 41% de los casos (40 pacientes) y, de éstos, 63% (25 pacientes) había recibido un tratamiento empírico adecuado. De los 15 restantes, en 14 casos se ajustó el tratamiento al antibiograma obtenido, con un retraso medio de 1,6 días (mediana 1,4, DE: 2,0 días). De los 98 pacientes, en el 95% la dosis de antibiótico se ajustó a la función renal y en el 94% los intervalos de dosis eran correctos.

De los 98 pacientes incluidos en el estudio, 81 (83%) presentaron durante su estancia hospitalaria criterios de elegibilidad para el paso a vía oral. En 79 casos (98%) se realizó el cambio, con un retraso medio de 1,7 días (mediana 1, DE: 2,6). Los antibióticos elegidos fueron cefalosporinas de 4ª generación en 26 casos (27%), seguido de

**Tabla 2.** Características de los pacientes

| Variable                                  | N (%)                 |
|---|-----------------------|
| Sexo masculino                            | 62 (63,3%)            |
| Edad (media años)                         | 63,86 (DE: 17,53)     |
| Antecedentes                              |                       |
| Neoplasia sólida                          | 26 (26,5%)            |
| Neoplasia hematológica                    | 10 (10,2%)            |
| Cardiopatía                               | 7 (7,1%)              |
| VIH positivo                              | 6 (6,1%)              |
| Neumopatía                                | 5 (5,1%)              |
| Trasplante órgano sólido                  | 4 (4,1%)              |
| Otros                                     | 22 (22,4%)            |
| Sin antecedentes                          | 17 (17,3%)            |
| Alergia a antibióticos                    | 6 (6,1%)              |
| Frecuencia cardiaca (media, lpm)          | 103,22 (DE: 21,52)    |
| Frecuencia respiratoria (media, rpm)      | 21,85 (DE: 4,64)      |
| Presión arterial sistólica (media, mmHg)  | 124,50 (DE: 29,06)    |
| Presión arterial diastólica (media, mmHg) | 70,74 (DE: 15,73)     |
| Temperatura axilar (media, °C)            | 37,8°                 |
| Leucocitos (media, cel x10 <sup>9</sup> ) | 12006,70 (DE: 10.535) |
| PCR (media, mg/dl)                        | 12,34 (DE: 8,77)      |
| Creatinina sérica (media, mg/dl)          | 1,60 (DE: 1,68)       |
| Filtrado glomerular (media, ml/min)       | 52,11 (DE: 14,16)     |
| < 20 ml/min                               | 7 (7,1%)              |
| 20-30 ml/min                              | 2 (2,0%)              |
| 30-40 ml/min                              | 6 (6,1%)              |
| 40-50 ml/min                              | 9 (9,2%)              |
| 50-60 ml/min                              | 10 (10,2%)            |
| > 60 ml/min                               | 63 (64,3%)            |
| Situación hemodinámica                    |                       |
| Sepsis                                    | 76 (77,6%)            |
| Sepsis grave                              | 12 (12,2%)            |
| Shock séptico                             | 7 (7,1%)              |
| Sin criterio de sepsis                    | 3 (3,1%)              |

DE: desviación estándar; lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto.

amoxicilina-clavulánico y de fluoroquinolonas 17 pacientes (17% cada uno).

Finalmente, el 20% de los pacientes fueron dados de alta desde el SUH, mientras que un 63% requirió ingreso hospitalario (58% en sala convencional, 5% en la unidad de cuidados intensivos –UCI– o unidad de cuidados intermedios y un 11% en régimen de hospitalización a domicilio). La mortalidad fue del 5%.

## Discusión

Este estudio muestra que existen algunos aspectos de la prescripción de antibióticos en el SUH que son susceptibles de mejora. El principal es el tiempo que se tarda en administrar la primera do-

sis. Éste es un tema de crucial importancia dado que existen estudios que demuestran que el tiempo que se tarda en administrar la primera dosis de antibiótico está relacionado directamente con la supervivencia del paciente en casos de sepsis grave y *shock séptico*<sup>1,2</sup>. Así, la mediana del tiempo hasta la primera dosis de antibiótico desde la llegada al SUH fue de 3 horas y desde la visita médica de 2 horas. El retraso desde la llegada del paciente al SUH puede ser multifactorial: presión asistencial, número de pacientes en espera, número de pacientes que ocupan las áreas de primera visita y de observación. Consideramos que ciertas reformas estructurales u organizativas con el objetivo de identificar estos pacientes desde el *triaje* podrían ser útiles para disminuir el tiempo de espera. Por otro lado, destaca que desde la visita médica el tiempo que se tarda en administrar la primera dosis de antibiótico es superior en muchos casos a las 2 horas. En este caso, se deberían identificar los factores que influyen en este retraso y cuáles serían susceptibles de mejora. Una posibilidad sería analizar mediante encuestas o entrevistas el conocimiento del personal sanitario sobre la importancia del tratamiento antibiótico empírico precoz, así como sobre las dificultades técnicas u organizativas con las que éste se encuentra a la hora de administrarlo: dificultades en encontrar una vía, retraso del antibiótico para coincidir con horarios preestablecidos de administración de medicamentos, dificultades para encontrar el antibiótico prescrito en el SUH, entre otros. Pensamos que desarrollar una estrategia formativa en base a estos resultados, así como establecer circuitos de comunicación fluidos entre farmacia y el personal sanitario que atiende a los pacientes de urgencias, podrían ser útiles.

Respecto a estudios previos, observamos que la proporción de ajuste de dosis a la función renal es alta y que los intervalos entre dosis son correctos en un alto porcentaje de casos, probablemente porque el antibiótico empírico utilizado con mayor frecuencia fue ceftriaxona. Aunque la proporción de ajuste del tratamiento antibiótico al aislamiento microbiológico es similar a los hallazgos de estudios previos<sup>16</sup>, pensamos que son susceptibles de mejora mediante la puesta en marcha y generalización del

**Tabla 3.** Tiempo desde la llegada a urgencias y la primera dosis de antibiótico

| Tiempo (minutos)                                   | Todos los pacientes           | Sepsis grave                  | Shock séptico                | Análisis univariado, p* |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------|
|  | N = 98<br>Mediana, media (DE) | N = 12<br>Mediana, media (DE) | N = 7<br>Mediana, media (DE) |                         |
| Llegada a urgencias - primera visita médica        | 50, 86 (83)                   | 75, 115 (112)                 | 120, 115 (112)               | 1                       |
| Llegada a urgencias - primera dosis de antibiótico | 180, 215 (127)                | 220, 210 (126)                | 180, 194 (114)               | 0,77                    |
| Visita médica - primera dosis de antibiótico       | 120, 132 (80)                 | 93, 107 (74)                  | 60, 96 (66)                  | 0,64                    |

Tiempos expresados en minutos. \*Comparación entre el grupo de sepsis grave y *shock séptico* (n = 19) y el total.

uso de la historia clínica informatizada, en la que los resultados microbiológicos son accesibles a través del sistema a todos los profesionales que atienden al paciente. Un aspecto a tener en cuenta es el ajuste de la dosis de antibiótico en aquellos pacientes en los que el volumen de distribución se encuentra aumentado, como son los pacientes con *shock* séptico. En ellos no es posible establecer una recomendación universal, por lo que se debería de individualizar la dosis a cada caso, y consultar con el servicio de farmacia o el experto en enfermedades infecciosas. Finalmente detectamos que el retraso del paso a la vía oral o terapia secuencial se concentra en los pacientes hospitalizados, en los que se espera hasta el resultado del cultivo o hasta completar el curso del antibiótico intravenoso. En este caso sería conveniente la difusión de los criterios de elegibilidad para el paso a la vía oral con el objetivo de estandarizar la terapia secuencial y evitar los efectos secundarios y costes de un tratamiento iv prolongado.

Como conclusión, nuestros resultados permiten establecer las bases para el diseño de estrategias de mejora que incluyan la identificación de pacientes de riesgo, estrategias formativas y trabajo multidisciplinar, así como desarrollo de las técnicas informáticas que ayuden a mejorar la calidad en la asistencia y la seguridad de los pacientes que inician un tratamiento antibiótico en urgencias.

## Bibliografía

1 Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.

- 2 Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Horton JM, Studnek JR, et al. On behalf of the Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET). Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Car Med.* 2011;39:2066-71.
- 3 Talan DA, Zibulewsky J. Relationship of clinical presentation to time to antibiotics for the emergency department management of suspected bacterial meningitis. *Ann Emerg Med.* 1993;22:1733-8.
- 4 Shah MN, Schmit J, Croley WC, Meltzer D. Continuity of antibiotic therapy in patients admitted from the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2003;42:117-23.
- 5 Natsch S, Kullberg BJ, Meis JF, van der Meer JW. Earlier initiation of antibiotic treatment for severe infections after interventions to improve the organization and specific guidelines in the emergency department. *Arch Intern Med.* 2000;160:1317-20.
- 6 Pines JM, Localio AR, Hollander JE, Baxt WG, Lee H, Phillips C, et al. The impact of emergency department crowding measures on time to antibiotics for patients with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med.* 2007;50:510-6.
- 7 Rodriguez KL, Burkitt KH, Sevick MA, Obrosky DS, Aspinall SL, Switzer G, et al. Assessing processes of care to promote timely initiation of antibiotic therapy for emergency department patients hospitalized for pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2009;35:509-18.
- 8 Estes L. Review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:1114-22.
- 9 Manian FA, Stone WJ, Alford RH. Adverse antibiotic effects associated with renal insufficiency. *Rev Infect Dis.* 1990;12:236-49.
- 10 Mandell LA. Sequential antibiotic therapy. *Neth J Med.* 1997;50:93-6.
- 11 Ahkee S, Smith S, Newman D, Ritter W, Burke J, Ramirez JA. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with infections: a 6-month prospective study. *Pharmacotherapy.* 1997;17:569-75.
- 12 Sevinc F, Prins JM, Koopmans RP, Langendijk PNJ, Bossuyt PM, Dankert J, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43:601-6.
- 13 Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert ML, Plagge H, Hug B, et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:188-99.
- 14 De Lisle S, Perl TM. Antimicrobial management measures to limit resistance: a process-based conceptual framework. *Crit Care Med.* 2001;29:121-7.
- 15 Powers JH. Antimicrobial drug development: the past, the present, and the future. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(Suppl 4):23-31.
- 16 Vogtländer NP, Van Kasteren ME, Natsch S, Kullberg BJ, Hekster YA, Van Der Meer JW. Improving the process of antibiotic therapy in daily practice: interventions to optimize timing, dosage adjustment to renal function, and switch therapy. *Arch Intern Med.* 2004;164:1206-12.
- 17 Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM Consensus Conference on sepsis and organ failure. *Chest.* 1992;101:1481-3.
- 18 Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y, Hendriksen S, et al. Using Standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145:247-54.

## Antibiotic prescription in the emergency department of a tertiary level hospital

Nicolás D, Monclús E, De Andrés A, Sánchez M, Ortega M

**Objectives:** To analyze the prescription of antibiotics in a hospital emergency department (ED) by assessing time elapsed until the first antibiotic dose, adjustment of renal function, adjustment according to the findings for microbiology, and early switch to oral route of administration.

**Methods:** Patients were included consecutively on receiving a first intravenous dose of an antibiotic in the ED. The patients were followed prospectively while they were on antibiotic treatment.

**Results:** We included 98 patients. The median time until the first dose was 180 minutes from the time of arrival in the department; the mean (SD) time was 215 (127) minutes. The median time from first medical evaluation until the first dose was 120 minutes; the mean time was 132 (80) minutes. Twelve of the 98 patients had severe sepsis and 7 were in septic shock. In these patients the median time between physician evaluation and first antibiotic dose was 93 minutes (severe sepsis) and 60 minutes (septic shock). In 95% of the patients, the dosage was adjusted based on renal function; in 97% treatment was adjusted based on results of microbiology. Ninety-eight percent of patients were switched to oral antibiotics after a mean of 1.7 days.

**Conclusions:** Time elapsed until the first antibiotic dose administered in the ED is longer than recommended even for patients with severe sepsis or in septic shock. [Emergencias 2014;26:367-370]

**Keywords:** Antibiotics; Hospital emergency health services. Prescriptions. Patient safety.

### 5.1.1. Resultats

Dels 98 pacients que es van incloure a l'estudi, un 62% van ser homes, amb una edat mitjana de 64 anys (**Taula 15**). La comorbiditat més freqüent va ser la neoplàsia sòlida (27%) seguida de la malaltia hematològica (10%). Un 65% presentava un filtratge glomerular normal, i en un 9% va ser inferior a 30ml/min. Es van iniciar 125 antibiòtics de manera empírica a Urgències: el més freqüent ceftriaxona (59%), seguit de piperacilina-tazobactam (16%), amoxicil·lina-clavulànic (5%) i levofloxacina (5%).

La mediana de temps des de l'arribada al SUH fins a la primera visita mèdica va ser de 50 minuts (mitjana 86 minuts, DE: 83 minuts), mentre que la mediana fins a la primera dosi d'antibiòtic va ser de 180 minuts (mitjana 215 minuts, DE: 127 minuts) des de l'arribada a Urgències i de 120 minuts des de la visita mèdica. Dels 98 pacients, 12 van complir criteris de sèpsia greu i 7 de xoc sèptic: els seus temps d'espera fins a la primera visita mèdica van ser de mediana 75 i 120 minuts respectivament, i entre la valoració mèdica i la primera dosi d'antibiòtic de 93 i 60 minuts respectivament (**Taula 16**).

Els cultius van ser positius en el 41% dels casos (40 pacients) i, d'aquests, 63% (25 pacients) havien rebut un tractament empíric adequat. Dels 15 restants, en 14 casos es va ajustar el tractament a l'antibiograma obtingut, amb un retard mitjà d'1,6 dies (mitjana 1,4, DE: 2,0 dies). Dels 98 pacients, en el 95% la dosi d'antibiòtic es va ajustar a la funció renal i en el 94% els intervals de dosis eren correctes.

Dels 98 pacients inclosos a l'estudi, 81 (83%) van presentar durant la seva estada hospitalària, criteris pel pas a via oral. En 79 casos (98%) es va realitzar el canvi, amb un retard mitjà d'1,7 dies (mitjana 1, DE: 2,6). Els antibiòtics escollits van ser les cefalosporines de 3<sup>a</sup> generació en 26 casos (27%), seguit d'amoxicil·lina-clavulànic i de fluoroquinolones 17 pacients (17% cadascú).



Finalment, el 20% dels pacients van ser donats d'alta des del SUH, mentre que un 63% van requerir ingrés hospitalari (58% en sala convencional, 5% a l'UCI o unitat de semicrítics i un 11% en règim d'hospitalització a domicili). La mortalitat va ser del 5%.

**Taula 15.** Característiques dels pacients.

| Variable                                   | N (%)                |
|--|----------------------|
| Sexe masculí                               | 62 (63,3%)           |
| Edat                                       | 63,86 (DE: 17,53)    |
| Antecedents                                |                      |
| Neoplàsia sòlida                           | 26 (26,5%)           |
| Neoplàsia hematològica                     | 10 (10,2%)           |
| Cardiopatia                                | 7 (7,1%)             |
| Infecció per VIH                           | 6 (6,1%)             |
| Pneumopatia                                | 5 (5,1%)             |
| Transplantament òrgan sòlid                | 4 (4,1%)             |
| Altres                                     | 22 (22,4%)           |
| Sense antecedents                          | 6 (6,1%)             |
| Al·lèrgia a antibiòtics                    | 103,22 (DE: 21,52)   |
| Freqüència cardíaca (mitjana, bpm)         | 21,85 (DE: 4,64)     |
| Freqüència respiratòria (mitjana, rpm)     | 124,50 (DE: 29,06)   |
| Pressió arterial sistòlica (mitjana, mmHg) | 70,74 (DE: 15,73)    |
| Temperatura axil·lar (mitjana, °C)         | 37,8 <sup>e</sup>    |
| Leucòcits (mitjana, cel x10 <sup>9</sup> ) | 12006,70 (DE:10.535) |
| PCR (mitjana, mg/dl)                       | 12,34 (DE: 8,77)     |
| Creatinina sèrica (mitjana, mg/dl)         | 1,60 (DE: 1,68)      |
| Filtratge glomerular (mitjana, ml/min)     | 52,11 (DE: 14,16)    |
| <20 ml/min                                 | 7 (7,1%)             |
| 20-30 ml/min                               | 2 (2,0%)             |
| 30-40 ml/min                               | 6 (6,1%)             |
| 40-50 ml/min                               | 9 (9,2%)             |
| > 60 ml/min                                | 10 (10,2%)           |
| Situació hemodinàmica                      | 63 (64,3%)           |
| Sèpsia                                     | 76 (77,6%)           |
| Sèpsia greu                                | 12 ( 12,2%)          |
| Xoc sèptic                                 | 7 (7,1%)             |
| Sense criteris de sèpsia                   | 3 (3,1%)             |

*DE: desviació estàndard; bpm: batecs per minut; rpm: respiracions per minut*

**Taula 16.** Temps des de l'arribada a Urgències i la primera dosi d'antibiòtic.

| <b>Temps (minuts)</b>                            | <b>Tots els pacients<br/>N = 98<br/>Mediana,<br/>mitjana (DE)</b> | <b>Sèpsia greu<br/>N = 12<br/>Mediana,<br/>mitjana (DE)</b> | <b>Xoc sèptic<br/>N = 7<br/>Mediana,<br/>mitjana (DE)</b> | <b>Anàlisi univariant<br/>p*</b> |
|--|---|---|---|----------------------------------|
| Arribada a Urgències - primera visita mèdica     | 50, 86 (83)   | 75, 115 (112)   | 120, 115 (112)  | 1                                |
| Arribada a Urgències - primera dosi d'antibiòtic | 180, 215 (127)  | 220, 210 (126)  | 180, 194 (114)  | 0,77                             |
| Visita mèdica - primera dosi d'antibiòtic        | 120, 132 (80)   | 93, 107 (74)  | 60, 96 (66)   | 0,64                             |

*Temps expressats en minuts. \* Comparació entre el grup de sèpsia greu i xoc sèptic ( n = 19) i el total.*

**5.2. SEGON ESTUDI: Detecció mitjançant una enquesta de les dificultats amb les quals es troba el personal sanitari en la prescripció i administració dels antibiòtics en la pràctica clínica diària d'un servei d'Urgències hospitalàries.**



## ORIGINAL BREVE

## Detección mediante encuesta de las dificultades con las que se encuentra el personal sanitario en la prescripción y administración de antibióticos en la práctica clínica diaria de un servicio de urgencias hospitalario

Ester Monclús Cols<sup>1</sup>, David Nicolás Ocejo<sup>1</sup>, Miquel Sánchez Sánchez<sup>2</sup>, Mar Ortega Romero<sup>2</sup>

**Objetivos.** Detectar las barreras con las que se encuentra el personal sanitario en la prescripción y administración de antibióticos en un servicio de urgencias hospitalario (SUH).

**Método.** Se diseñó una encuesta con 14 ítems para valorar el grado de conocimiento de la importancia de la precocidad en el inicio de tratamiento antibiótico, los intervalos de dosificación adecuados, el ajuste a la función renal y la terapia secuencial. Las respuestas a cada ítem fueron cualitativas con 5 categorías. Se consideró que los ítems que obtuvieron una respuesta correcta menor del 75% precisaban de una intervención específica.

**Resultados.** Se recogieron 150 encuestas cumplimentadas de las 200 repartidas entre el personal sanitario (tasa de respuesta del 75%). Los ítems con una respuesta correcta menor del 75% y que por tanto se consideró que requerían de una intervención específica fueron: la claridad en la órdenes médicas (65%), el conocimiento de la implicación del tratamiento antibiótico empírico precoz en el pronóstico de las infecciones graves (67%), la estimación de la prevalencia de la insuficiencia renal (42%), un valor de creatinina sérica inferior a 1,6 mg/dl considerado como seguro (33%), el filtrado glomerular como parámetro que se debe utilizar para ajustar la dosis a la función renal (47%) y el conocimiento de la terapia secuencial (60%).

**Conclusión.** Este estudio permite conocer las dificultades con las que se encuentra el personal sanitario a la hora de prescribir y administrar antibióticos en un SUH y facilita el diseño de estrategias de mejora que incluyan desde formación específica a técnicas de prescripción electrónica.

**Palabras clave:** Prescripción de antibióticos. Administración de antibióticos. Encuestas. Seguridad del paciente. Estrategias de mejora.

**Filiación de los autores:**  
<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic, Barcelona, España.  
<sup>2</sup>Área de Urgencias, Hospital Clínic, Barcelona, España.

**Autor para correspondencia:**  
Mar Ortega  
Área de Urgencias, Hospital Clínic C/ Villarroel, 170.  
08036 Barcelona, España

**Correo electrónico:**  
mortega@clinic.ub.es

**Información del artículo:**  
Recibido: 9-5-2014  
Aceptado: 25-6-2014  
Online: 28-10-2014

### *Difficulties with the prescription and administration of antibiotics in routine hospital emergency department care: a survey study*

**Objective.** To detect the problems hospital emergency room staff have when prescribing and administering antibiotics.

**Methods.** A 14-item questionnaire was designed to assess staff members' knowledge of the importance of starting antibiotic treatment promptly, assigning appropriate dosing intervals, adjusting for renal function, and switching to oral therapy. Agreement with each item was expressed on a 5-point Likert scale. Items with a rate of appropriate response of less than 75% were targeted for specific attention.

**Results.** Two hundred questionnaires were distributed to the staff and 150 were returned completed (response rate, 75%). The following items were targeted for attention based on rates of appropriate response of less than 75%: clear medical orders (65%), understanding the implication of early empirical antibiotic therapy on prognosis in serious infections (67%), estimation of the prevalence of renal insufficiency (42%), assumption that a creatinine serum level under < 1.6 mg/dL is safe (33%), use of glomerular filtration rate to adjust dose according to renal function (47%), and an understanding of switching from intravenous to oral treatment (60%).

**Conclusions.** This study revealed the difficulties medical and nursing staff have in prescribing and administering antibiotics in a hospital emergency department. The results can facilitate improvements in antibiotic therapy by pinpointing areas to target for specific training interventions or the design of electronic prescribing aids.

**Keywords:** Antibiotics, prescription. Antibiotics, administration. Surveys. Patient safety. Quality improvement.

### Introducción

La administración precoz del antibiótico en un servicio de urgencias hospitalario (SUH) mejora la morbilidad, la mortalidad y disminuye la duración de la estan-

cia hospitalaria de los procesos infecciosos graves<sup>1-3</sup>. Sin embargo, hay otros aspectos que son importantes en cuanto a la prescripción de los antibióticos. El ajuste a la función renal y la prescripción con una dosificación e intervalos adecuados es fundamental, sobre todo en las

primeras 24 horas para los fármacos con una vida media corta<sup>4,5</sup>. Además la terapia secuencial ('switch therapy') o el cambio de administración del antibiótico por vía intravenosa (iv) a tratamiento oral (vo) permiten ahorrar costes, acortar la estancia media hospitalaria y disminuir los efectos adversos de la administración endovenosa<sup>6</sup>.

En un estudio reciente realizado en nuestro SUH observamos que existen algunos aspectos de la prescripción y administración de antibióticos que son susceptibles de mejora<sup>7</sup>. El principal es el tiempo que se tarda en administrar la primera dosis, que en muchas ocasiones superaba una mediana de 3 horas desde la llegada al SUH. El retraso en la prescripción y administración de la primera dosis de antibiótico desde la llegada del paciente al SUH puede ser multifactorial y en muchas ocasiones dependiente de factores externos: número de pacientes en espera y número de pacientes que ocupan las áreas de primera visita y de observación, entre otros. Sin embargo, destaca en este mismo trabajo que, desde la primera visita médica en urgencias, el tiempo que se tarda en administrar la primera dosis de antibiótico es superior en muchas ocasiones a las 2 horas, incluso en casos de sepsis grave y shock séptico. En este caso pensamos que los factores implicados pueden estar directamente relacionados con el proceso asistencial. Por tanto, planteamos un estudio para identificar las variables que influyen en este retraso y conocer cuáles serían susceptibles de mejora. Se consideró que una opción sería analizar las dificultades con las que se encuentra el personal sanitario a la hora de prescribir y administrar el tratamiento antibiótico mediante la realización de encuestas.

## Método

Estudio observacional de corte llevado a cabo en el SUH de un hospital universitario de tercer nivel de una área urbana que atiende unas 85.000 consultas anuales. De acuerdo a estudios previos publicados en la literatura se diseñó una encuesta que constaba de 14 ítems con los que se valoró el conocimiento y las dificultades con las que se encuentra el personal sanitario del SUH a la hora de prescribir y administrar los antibióticos en la práctica médica diaria<sup>8</sup>. En la Tabla 1 se muestra la encuesta. Los ítems valoran principalmente cuatro aspectos: la precocidad en el inicio del tratamiento antibiótico, los intervalos de dosificación, el ajuste a la función renal y la consideración de la terapia secuencial. Las respuestas a cada ítem fueron cualitativas con 5 categorías (1: nunca de acuerdo, 2: pocas veces de acuerdo, 3: a veces de acuerdo, 4: en general de acuerdo y 5: siempre de acuerdo con el enunciado del ítem). Según el ítem, la respuesta en general de acuerdo o siempre de acuerdo, por un lado, y nunca de acuerdo o pocas veces de acuerdo, por otro, se aceptaron como correctas. Se consideró que los ítems que obtuvieron menos de un 75% de respuestas correctas precisaban de intervención específica.

**Tabla 1.** Modelo de la encuesta "Barreras para el cambio" en la prescripción de antibióticos en el servicio de urgencias hospitalario

|  |
|--|
| <b>1. Precocidad en el tratamiento antibiótico</b>   |
| 1.1. Las órdenes médicas en general están claras en cuanto a la prescripción de antibióticos en urgencias.                                 |
| 1.2. Que el tratamiento antibiótico sea precoz es importante, pero no influye en el pronóstico de las enfermedades infecciosas.            |
| 1.3. Es habitual que se tarde mucho tiempo en decidir si un paciente necesita o no antibiótico.  |
| 1.4. En general se pospone la primera dosis de antibiótico al momento de administración de la medicación habitual.                         |
| 1.5. En general se espera a la obtención de los cultivos para pautar el antibiótico.   |
| 1.6. La dificultad en la obtención de un acceso intravenoso produce retraso en la primera dosis de antibiótico.                            |
| 1.7. Los antibióticos pautados no suelen estar disponibles de forma inmediata en el servicio de urgencias.                                 |
| 1.8. Es frecuente que se posponga la administración del antibiótico al traslado del paciente desde urgencias a la sala de hospitalización. |
| <b>2. Intervalos de dosificación</b>   |
| 2.1. Es habitual que se espere al horario de las comidas para la administración de los antibióticos cuando se prescriben por vía oral.     |
| 2.2. En general, los fármacos y, entre ellos los antibióticos, no se administran en el periodo nocturno.                                   |
| <b>3. Ajuste de la dosificación a la función renal</b>   |
| 3.1. La insuficiencia renal suele ser un problema a la hora de prescribir los antibióticos.  |
| 3.2. Un valor de creatinina sérica < 1,6 mg/dL se considera como seguro, especialmente en pacientes ancianos.                              |
| 3.3. Para ajustar los antibióticos a la función renal es igual hacerlo con la cifra de creatinina o con la del filtrado glomerular.        |
| <b>4. Terapia secuencial</b>   |
| 4.1. La terapia secuencial (el paso del antibiótico de la vía intravenosa a vía oral) es una posibilidad en urgencias.                     |

Informes previos de maltrato hacen referencia a la realización en alguna otra ocasión de partes policiales, judiciales o médico-legales en referencia a la situación de maltrato.

Las encuestas se repartieron de forma aleatorizada durante el mes de noviembre de 2013 al inicio del turno entre el personal sanitario (médico y de enfermería) que realiza su trabajo en SUH y se recogieron las cumplimentadas al finalizar el turno de trabajo. Las encuestas no cumplimentadas se volvieron a repartir en los días siguientes.

Los datos se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS 17.0. Las variables categóricas se analizaron con la prueba exacta de Fisher. Cuando no se cumplían las condiciones de aplicación se utilizaron pruebas no paramétricas. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$ . El estudio contó con la aprobación del CEIC del Hospital Clínic de Barcelona.

## Resultados

Se recogieron cumplimentadas 150 encuestas de las 200 repartidas entre el personal sanitario (tasa de respuesta del 75%), de las cuales 59 fueron cumplimentadas por el personal médico (39%) y 91 por el personal de enfermería (61%). En la Tabla 2 se muestran los resultados globales de las encuestas contestadas y en la

**Tabla 2.** Resultados globales de las encuestas contestadas

|   | 1. Nunca de acuerdo (%) | 2. Pocas veces de acuerdo (%) | 3. A veces de acuerdo (%) | 4. En general de acuerdo (%) | 5. Siempre de acuerdo (%) |
|---|-------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Órdenes médicas son claras  | 3                       | 8                             | 25                        | 47                           | 18                        |
| Que el tratamiento antibiótico sea precoz es importante, pero no influye en el pronóstico                                       | 38                      | 29                            | 13                        | 13                           | 8                         |
| Gasto de mucho tiempo en el proceso de toma de decisiones   | 16                      | 36                            | 30                        | 16                           | 3                         |
| Posponer la primera dosis al momento de administración de la medicación habitual  | 46                      | 29                            | 16                        | 10                           | 0                         |
| Esperar a la obtención de los cultivos para pautar el antibiótico   | 47                      | 23                            | 12                        | 8                            | 10                        |
| Dificultad en la obtención de un acceso intravenoso retrasa la primera dosis  | 31                      | 21                            | 21                        | 21                           | 7                         |
| Antibióticos no disponibles de forma inmediata en el SUH  | 48                      | 33                            | 12                        | 4                            | 3                         |
| Posponer la administración al traslado desde SUH a la sala  | 71                      | 21                            | 4                         | 3                            | 1                         |
| Administración de los antibióticos orales con las comidas   | 19                      | 25                            | 32                        | 15                           | 9                         |
| No administración de los fármacos en el periodo nocturno  | 49                      | 29                            | 15                        | 8                            | --                        |
| La insuficiencia renal suele ser un problema (estimación de la prevalencia) en la prescripción de antibióticos                  | 9                       | 21                            | 28                        | 31                           | 11                        |
| Cifra de creatinina sérica < 1,6 mg/dL considerado como seguro, especialmente en pacientes ancianos                             | 11                      | 22                            | 33                        | 25                           | 8                         |
| Para ajustar los antibióticos a la función renal es igual hacerlo con la cifra de creatinina que con la del filtrado glomerular | 25                      | 22                            | 33                        | 25                           | 8                         |
| Conocimiento del concepto y la posibilidad de realizar terapia secuencial en urgencias  | 5                       | 16                            | 18                        | 35                           | 25                        |

SUH: Servicio de urgencias hospitalario.

Tabla 3 y Figura 1 los porcentajes de respuesta correcta para cada ítem.

Los ítems con una respuesta correcta igual o mayor del 75% y que por tanto se consideró que en general no resultaban un problema a la hora de prescribir o administrar los antibióticos fueron: la administración de la primera dosis de antibiótico no se suele posponer a la medicación habitual (75%), los antibióticos prescritos en general se encuentran en el SUH (81%), casi nunca se pospone la primera dosis de antibiótico al traslado a sala (92%) y, por último, los fármacos en general y los antibióticos en particular se administran durante el periodo nocturno (78%).

Los ítems con una respuesta correcta menor del 75% y que por tanto se consideró que requerían de una intervención específica fueron: la claridad en las órdenes médicas (65%), el conocimiento de la implicación del tratamiento antibiótico empírico precoz en el pronóstico de las infecciones graves (67%), la estimación de la prevalencia de la insuficiencia renal (42%), un valor de creatinina sérica inferior a 1,6 mg/dl considerado como seguro (33%), el filtrado glomerular como parámetro que se debe utilizar para ajustar la dosis a la función renal (47%) y el conocimiento de la terapia secuencial (60%).

En la Tabla 3 se muestran además los porcentajes de respuesta correcta para cada ítem del personal médico y de enfermería. Los ítems en los que hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de respuesta correcta del personal médico y de enfermería fueron: la percepción de la claridad en las órdenes médicas, el conocimiento de la importancia del antibiótico empírico precoz en el pronóstico de las infecciones graves y los aspectos relacionados con el ajuste a la función renal.

## Discusión

En un estudio previo realizado en nuestro SUH<sup>7</sup> observamos ciertas deficiencias en la prescripción y administración de antibióticos, por lo que nos planteamos detectar las dificultades con las que se encuentra el personal a la hora de prescribir y administrar éstos. Aunque en la literatura científica internacional existen algunas publicaciones al respecto<sup>8</sup>, éste es el primer trabajo en nuestro medio del que tenemos conocimiento que utiliza esta metodología con el objetivo previamente descrito.

En general, que la primera dosis de antibiótico sea precoz se considera que es importante, pero en muchas ocasiones se desconoce su implicación en el pronóstico. Además, se piensa que se tarda mucho tiempo en decidir si un paciente necesita antibiótico y, sobre todo para el personal de enfermería, las órdenes médicas no suelen estar claras. Existen dudas acerca de que si para prescribir y administrar un antibiótico es necesario previamente realizar cultivos y, finalmente, la posibilidad de terapia secuencial no es ampliamente conocida. Pensamos que estos aspectos son susceptibles de mejora si se realiza una estrategia formativa para el personal, tanto médico como de enfermería, incidiendo sobre todo en la importancia del tratamiento empírico precoz en el pronóstico de los casos de sepsis grave y *shock séptico*<sup>9</sup>. La estrategia formativa podría consistir no sólo en sesiones teóricas, sino en el planteamiento de casos clínicos por el propio personal que incluyera discusión posterior<sup>10</sup>. Por otro lado, existe la posibilidad de diseñar un entrenamiento práctico específico para adquirir o mejorar la habilidad de colocación de vías periféricas en determinados casos, por ejemplo, en pacientes ancianos o en los que han recibido previamente tratamientos que producen flebitis como efecto secundario. Aunque las



**Tabla 3.** Porcentajes de respuestas correctas en cada ítem

|  | Todas las encuestas<br>n = 150<br>(%) | Personal médico<br>n = 59<br>(%) | Personal de enfermería<br>n = 91<br>(%) | P     |
|--|---------------------------------------|----------------------------------|---|-------|
| 1. Ordenes médicas son claras (en general de acuerdo o siempre de acuerdo)   | 65                                    | 88                               | 50                                      | 0,02  |
| 2. Que el tratamiento antibiótico sea precoz es importante, pero no influye en el pronóstico (nunca o pocas veces de acuerdo)  | 67                                    | 90                               | 51                                      | 0,01  |
| 3. Gasto de mucho tiempo en el proceso de toma de decisiones (nunca o pocas veces de acuerdo)  | 52                                    | 60                               | 47                                      | 0,2   |
| 4. Posponer la primera dosis al momento de administración de la medicación habitual (nunca o pocas veces de acuerdo)   | 75                                    | 84                               | 68                                      | 0,1   |
| 5. Esperar a la obtención de los cultivos para pautar el antibiótico (nunca o pocas veces de acuerdo)  | 70                                    | 63                               | 74                                      | 0,3   |
| 6. Dificultad en la obtención de un acceso intravenoso retrasa la primera dosis (nunca o pocas veces de acuerdo)   | 52                                    | 44                               | 57                                      | 0,3   |
| 7. Antibióticos no disponibles de forma inmediata en el SUH (nunca o pocas veces de acuerdo)   | 81                                    | 86                               | 77                                      | 0,4   |
| 8. Posponer la administración al traslado desde SUH a la sala (nunca o pocas veces de acuerdo)   | 92                                    | 97                               | 89                                      | 0,4   |
| 9. Administración de los antibióticos orales con las comidas (nunca o pocas veces de acuerdo)  | 44                                    | 43                               | 44                                      | 0,5   |
| 10. No administración de los fármacos en el periodo nocturno (nunca o pocas veces de acuerdo)  | 78                                    | 83                               | 74                                      | 0,1   |
| 11. La insuficiencia renal suele ser un problema (estimación de la prevalencia) (en general de acuerdo o siempre de acuerdo)   | 42                                    | 46                               | 40                                      | 0,5   |
| 12. Valor de creatinina sérica < 1,6 mg/dL considerado como seguro, especialmente en pacientes ancianos (nunca o pocas veces de acuerdo)                             | 33                                    | 47                               | 23                                      | 0,06  |
| 13. Para ajustar los antibióticos a la función renal es igual hacerlo con la cifra de creatinina que con la del filtrado glomerular (nunca o pocas veces de acuerdo) | 47                                    | 76                               | 28                                      | 0,001 |
| 14. Conocimiento del concepto y la posibilidad de realizar terapia secuencial en Urgencias (en general de acuerdo o siempre de acuerdo)                              | 60                                    | 60                               | 60                                      | 0,5   |

SUH: Servicio de urgencias hospitalario. Resaltado en gris los ítems en los que existen diferencias estadísticamente significativas entre el personal médico y de enfermería.

estrategias formativas se han mostrado útiles, también se ha discutido mucho acerca de si su eficacia se mantiene a lo largo del tiempo, por lo que proponemos sesiones recordatorias y una evaluación periódica de estos aspectos más importantes<sup>11</sup>.

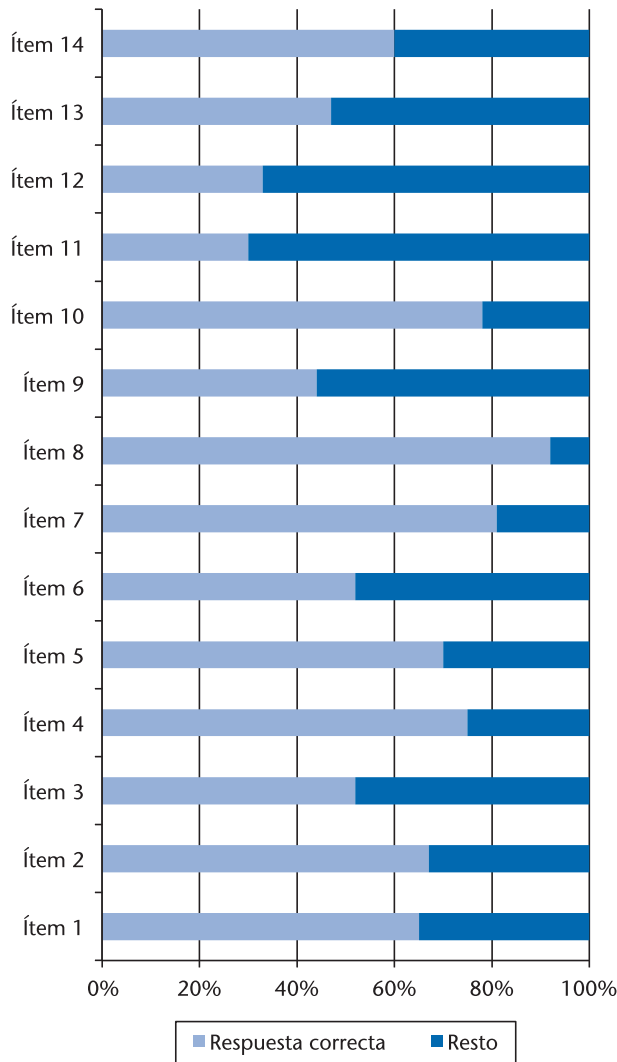
El esquema que se utiliza para la prescripción y administración de los antibióticos vía oral es otro tema susceptible de mejora. En general, los sistemas de prescripción tanto manuales como electrónicos favorecen la pauta con las comidas (desayuno –comida– cena) para la medicación oral y esto puede no ser lo adecuado para los antibióticos en los que la farmacocinética influye en sus concentraciones sanguíneas (por ejemplo, el periodo nocturno se prolonga más de lo recomendable por razones logísticas)<sup>12</sup>. Quizá sería útil para mejorar este aspecto proponer que los sistemas de prescripción permitieran el intervalo de dosificación fijo para determinados fármacos, entre ellos los antibióticos, así como aconsejar la prescripción de antibióticos con una vida media larga y por tanto menos dosis diarias, en los casos que fuera posible.

El concepto de tratamiento empírico correcto o apropiado no sólo se refiere al empleo de antibióticos cuya sensibilidad *in vitro* sea adecuada al aislamiento, sino que también se empleen por una vía de administración adecuada, a dosis correctas, que difundan bien al foco de infección o se usen en combinación con otros antibióticos cuando esté indicado<sup>10,13</sup>. Sin embargo, un apartado que merece especial consideración en el ámbito de la asistencia en urgencias es el ajuste del anti-

biótico a la función renal y, muy relacionado con el mismo, el intervalo de dosis correcto. Las razones por las que en general no se realiza el ajuste son: subestimación de la prevalencia de la insuficiencia renal, considerar una cifra de creatinina menor de 1,6 mg/dL como un valor seguro y el desconocimiento de que la cifra de creatinina no traduce directamente el filtrado glomerular, dado que éste depende de la edad y el sexo del paciente. Pensamos que sesiones formativas dirigidas a estos aspectos serían útiles para mejorar este aspecto. Así como el incluir la estimación del filtrado glomerular en la analítica básica de urgencias mediante la ecuación MDRD 4 y que aparezca una llamada de advertencia cuando el filtrado glomerular sea menor de 60 ml/min en el sistema de prescripción electrónica<sup>14,15</sup>.

La principal limitación del estudio es que se basa en una metodología no validada. Sin embargo, pensamos que se trata de una aproximación novedosa y cercana a la realidad. Así mismo, animamos a otros centros que la apliquen en sus SUH, lo que nos permitirá comparar los resultados y valorar si es una encuesta reproducible en nuestro medio.

Como conclusión, nuestros resultados permiten establecer las bases para el diseño de estrategias de mejora que incluyan la identificación de pacientes de riesgo, estrategias formativas y trabajo multidisciplinar, así como desarrollo y mejora de las técnicas informáticas que permitan aumentar la calidad en la asistencia y la seguridad de los pacientes que inician un tratamiento antibiótico en urgencias.



**Figura 1.** Representación gráfica de respuestas correctas en cada ítem (consultar los ítems en la Tabla 1).

**Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

**Bibliografía**

- 1 Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.
- 2 Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Horton JM, Studnek JR, et al. On behalf of the Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET). Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Car Med.* 2011;39:2066-71.
- 3 Angus DC, Van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 2013;369:840-51.
- 4 Estes L. Review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobialagents. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:1114-22.
- 5 Manian FA, Stone WJ, Alford RH. Adverse antibiotic effects associated with renal insufficiency. *Rev Infect Dis.* 1990;12:236-49.
- 6 Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert ML, Plagge H, Hug B, et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:188-99.
- 7 Nicolás D, Monclús E, de Andrés A, Sánchez M, Ortega M. Características de la prescripción de antibióticos en un servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel. *Emergencias* 2014;26:367-70.
- 8 Vogtländer NP, Van Kasteren ME, Natsch S, Kullberg BJ, Hekster YA, Van Der Meer JW. Improving the process of antibiotic therapy in daily practice: interventions to optimize timing, dosage adjustment to renal function, and switch therapy. *Arch Intern Med.* 2004;164:1206-12.
- 9 González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en Urgencias. *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2013;31:173-80.
- 10 Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2012;30:22.e1-22.e23.
- 11 Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 4:CD003543. doi: 10.1002/14651858.CD003543.
- 12 McLeod M, Ahmed Z, Barber N, Franklin BD. A national survey of inpatient medication systems in English NHS hospitals. *BMC Health Serv Res.* 2014, in press.
- 13 Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* 2000;118:146-55.
- 14 Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145:247-54.
- 15 Nielsen AL, Henriksen DP, Marinakis C, Hellebek A, Birn H, Nybo M, et al. Drug dosing in patients with renal insufficiency in a hospital setting using electronic prescribing and automated reporting of estimated glomerular filtration rate. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;114:407-13.

### 5.2.1. Resultats

Es van recollir 150 enquestes completades de les 200 repartides entre el personal sanitari (taxa de resposta del 75%), de les quals 59 van ser emplenades pel personal mèdic (39%) i 91 pel personal d'infermeria (61%). A la **Taula 17** es mostren els resultats globals de les enquestes contestades i a la **Taula 18** i **Figura 9** els percentatges de resposta correcta per cada ítem.

Els ítems amb una resposta correcta igual o major del 75% i que per tant es va considerar que en general no resultaven un problema a l'hora de prescriure o administrar els antibiòtics van ser: l'administració de la primera dosi d'antibiòtic no se sol posposar a la medicació habitual (75%), els antibiòtics prescrits en general es troben al SUH (81%), quasi mai es posposa la primera dosi d'antibiòtic durant el trasllat a la sala d'hospitalització (92%) i, per últim, els fàrmacs en general i els antibiòtics en particular s'administren durant el període nocturn (78%).

Els ítems amb una resposta correcte menor del 75% i que per tant es va considerar que requerien una intervenció específica van ser: la claredat de les ordres mèdiques (65%), el coneixement de la implicació del tractament antibiòtic precoç en el pronòstic de les infeccions greus (67%), l'estimació de la prevalença d'insuficiència renal (42%), un valor de creatinina sèrica inferior a 1.6mg/dl considerat com a segur (33%), el filtratge glomerular com a paràmetre que s'ha d'utilitzar per ajustar la dosi a la funció renal (47%) i el coneixement de la teràpia seqüencial (60%).

A la **Taula 18** es mostren a més els percentatges de resposta correcta per cada ítem del personal mèdic i d'infermeria. Els ítems en els quals va haver-hi una diferència estadísticament significativa entre el percentatge de resposta correcta del personal mèdic i d'infermeria van ser: la percepció de la claredat en les ordres mèdiques, el coneixement de la importància de l'antibiòtic empíric precoç en el pronòstic de les infeccions greus i els aspectes relacionats amb l'ajust a la funció renal.

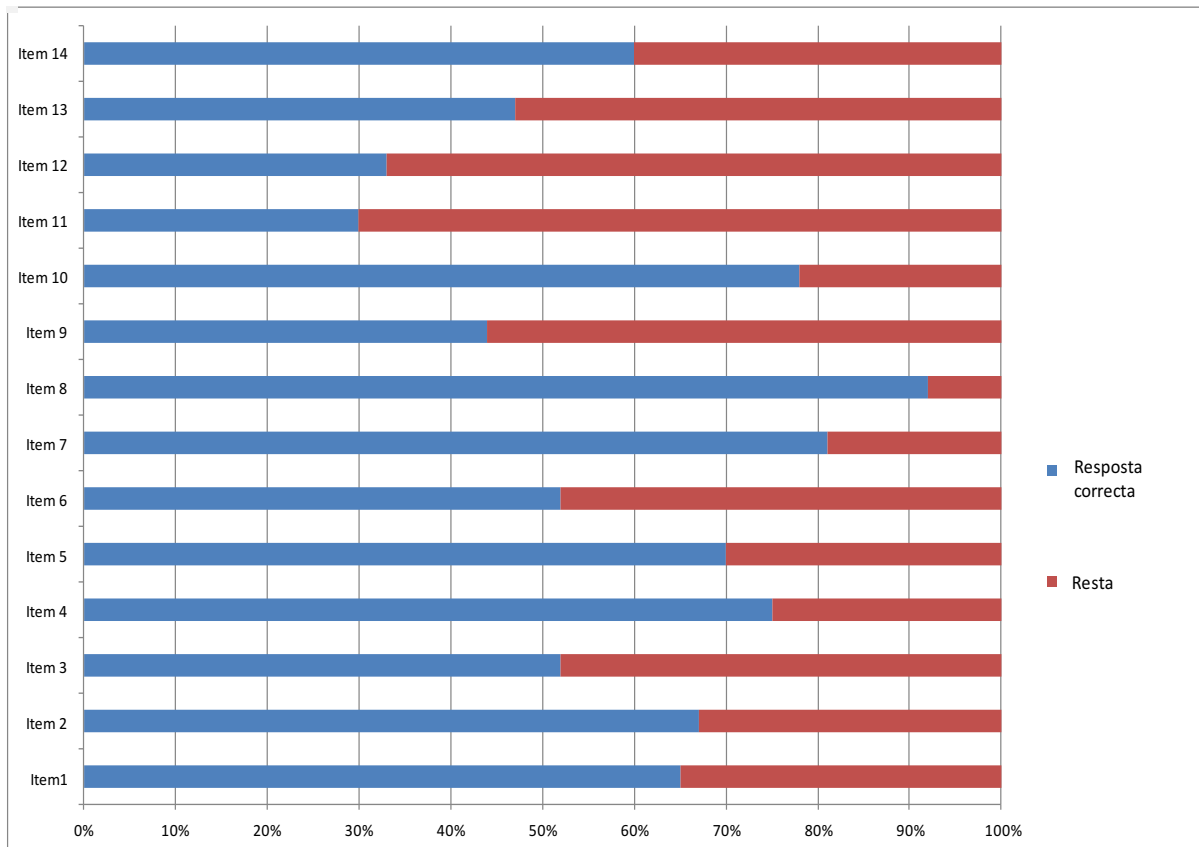
**Taula 17.** Resultats globals de les enquestes contestades.

| Ítem   | 1. Mai d'acord (%) | 2. Poques vegades d'acord (%) | 3. A vegades d'acord (%) | 4. En general d'acord (%) | 5. Sempre d'acord (%) |
|--|--------------------|-------------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Ordres mèdiques són clares   | 3                  | 8                             | 25                       | 47                        | 18                    |
| Que el tractament antibiòtic sigui precoç és important, però no influeix en el pronòstic                                 | 38                 | 29                            | 13                       | 13                        | 8                     |
| Pèrdua de molt de temps en el procés de presa de decisions   | 16                 | 36                            | 30                       | 16                        | 3                     |
| Posposar la primera dosi al moment de l'administració de la medicació habitual   | 46                 | 29                            | 16                       | 10                        | 0                     |
| Esperar a l'obtenció dels cultius per pautar l'antibiòtic  | 47                 | 23                            | 12                       | 8                         | 10                    |
| Dificultat en l'obtenció d'un accés intravenós endarrereix la primera dosi   | 31                 | 21                            | 21                       | 21                        | 7                     |
| Antibiòtics no disponibles de manera immediata en el SUH   | 48                 | 33                            | 12                       | 4                         | 3                     |
| Posposar l'administració al trasllat des del SUH a la sala   | 71                 | 21                            | 4                        | 3                         | 1                     |
| Administració dels antibiòtics orals amb els àpats   | 19                 | 25                            | 32                       | 15                        | 9                     |
| No administració dels fàrmacs en el període nocturn  | 49                 | 29                            | 15                       | 8                         | --                    |
| La insuficiència renal sol ser un problema (estimació de la prevalença)  | 9                  | 21                            | 28                       | 31                        | 11                    |
| Valor de creatinina sèrica < 1,6mg/dl considerat com segur, especialment en pacients ancians                             | 11                 | 22                            | 33                       | 25                        | 8                     |
| Per ajustar els antibiòtics a la funció renal és igual fer-ho amb la xifra de creatinina que amb el filtratge glomerular | 25                 | 22                            | 33                       | 25                        | 8                     |
| Coneixement del concepte i la possibilitat de realitzar la teràpia seqüencial a Urgències                                | 5                  | 16                            | 18                       | 35                        | 25                    |

**Taula 18.** Percentatges de resposta correcta en cada ítem.

| Ítem  | Totes les enquestes<br>n = 150<br>(%) | Personal mèdic n =<br>59 (%) | Personal d'infermeria<br>n = 91 (%) | p     |
|---|---------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|-------|
| 1. Ordres mèdiques són clares ( en general d'acord o sempre d'acord)  | 65                                    | 88                           | 50                                  | 0,02  |
| 2. Que el tractament antibiòtic sigui precoç és important, però no influeix en el pronòstic (mai o poques vegades d'acord)                                  | 67                                    | 90                           | 51                                  | 0,01  |
| 3. Pèrdua de molt de temps en el procés de presa de decisions (mai o poques vegades d'acord)  | 52                                    | 60                           | 47                                  | 0,2   |
| 4. Posposar la primera dosi al moment de l'administració de la medicació habitual (mai o poques vegades d'acord)  | 75                                    | 84                           | 68                                  | 0,1   |
| 5. Esperar a l'obtenció dels cultius per pautar l'antibiòtic (mai o poques vegades d'acord)   | 70                                    | 63                           | 74                                  | 0,3   |
| 6. Dificultat en l'obtenció d'un accés intravenós endarrereix la primera dosi (mai o poques vegades d'acord)  | 52                                    | 44                           | 57                                  | 0,4   |
| 7. Antibiòtics no disponibles de manera immediata en el SUH (mai o poques vegades d'acord)  | 81                                    | 86                           | 77                                  | 0,4   |
| 8. Posposar l'administració al trasllat des del SUH a la sala (mai o poques vegades d'acord)  | 92                                    | 97                           | 89                                  | 0,4   |
| 9. Administració dels antibiòtics orals amb els àpats (mai o poques vegades d'acord)  | 44                                    | 43                           | 44                                  | 0,5   |
| 10. No administració dels fàrmacs en el període nocturn (mai o poques vegades d'acord)  | 78                                    | 83                           | 74                                  | 0,1   |
| 11. La insuficiència renal sol ser un problema (estimació de la prevalença) (en general d'acord o sempre d'acord)   | 42                                    | 46                           | 40                                  | 0,5   |
| 12. Valor de creatinina sèrica < 1,6mg/dl considerat com segur, especialment en pacients ancians (mai o poques vegades d'acord)                             | 33                                    | 47                           | 23                                  | 0,06  |
| 13. Per ajustar els antibiòtics a la funció renal és igual fer-ho amb la xifra de creatinina que amb el filtratge glomerular (mai o poques vegades d'acord) | 47                                    | 76                           | 28                                  | 0,001 |
| 14. Coneixement del concepte i la possibilitat de realitzar la teràpia seqüencial a Urgències (en general d'acord o sempre d'acord)                         | 60                                    | 60                           | 60                                  | 0,5   |

**Figura 10.** Representació gràfica de les respostes correctes per cada ítem (consultar els ítems a la **Taula 17**).





**5.3. TERCER ESTUDI: Maneig de la sèpsia greu i el xoc sèptic en un servei d'Urgències d'un hospital urbà de tercer nivell. Oportunitats de millora.**





## ORIGINAL

## Manejo de la sepsis grave y el *shock* séptico en un servicio de urgencias de un hospital urbano de tercer nivel. Oportunidades de mejora

Ester Monclús Cols<sup>1</sup>, Aina Capdevila Reniu<sup>1</sup>, Desirée Roedberg Ramos<sup>2</sup>, Gabriel Pujol Fontrodona<sup>2</sup>, Mar Ortega Romero<sup>2</sup>

**Objetivos.** Describir las características del manejo inicial de la sepsis grave y el *shock* séptico (SS) en un servicio de urgencias hospitalario (SUH) en el que no existe una identificación específica en el triaje. Determinar cuáles serían las oportunidades de mejora.

**Método.** Diseño de cohortes prospectivo de marzo de 2014 a marzo de 2015. Se incluyó el primer paciente del día de estudio que fue atendido en el SUH por un cuadro compatible con SS. Se registró el nivel de triaje asignado (mediante el Modelo Andorrano de Triage –MAT–) y las variables clínico epidemiológicas primarias. Se realizó seguimiento del paciente durante el ingreso hasta el alta.

**Resultados.** Se incluyeron 50 pacientes con SS (35 varones, edad media 65 años), 35 fueron clasificados como nivel 1-2 del MAT y 15 como nivel 3. Los pacientes clasificados inicialmente como nivel 1-2, en comparación con los de nivel 3, presentaban una frecuencia cardíaca de 110 frente a 90 latidos por minuto ( $p = 0,003$ ) y una frecuencia respiratoria de 27 frente a 18 respiraciones por minuto ( $p = 0,001$ ). La diferencia entre la hora de llegada y la hora de entrada al box (nivel 1-2: 18 minutos; nivel 3: 117 minutos,  $p = 0,002$ ), así como entre la hora de llegada y la primera dosis de antibiótico (nivel 1-2: 85 minutos, nivel 3: 231 minutos,  $p = 0,001$  fue significativamente menor en los pacientes clasificados como nivel 1-2).

**Conclusiones.** La atención médica a los pacientes con SS en un SUH sin identificación específica es susceptible de mejora en cuanto al diagnóstico precoz y a la adhesión a las guías de manejo terapéutico inicial.

**Palabras clave:** Sepsis grave. *Shock* séptico. Tratamiento antibiótico en la primera hora. Seguridad del paciente. Estrategias de mejora.

**Filiación de los autores:**

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic Barcelona, España.  
<sup>2</sup>Área de Urgencias, Hospital Clínic Barcelona, España.

**Autor para correspondencia:**

Mar Ortega  
Área de Urgencias  
Hospital Clínic  
C/Villarroel 170  
08036 Barcelona, España

**Correo electrónico:**

mortega@clinic.ub.es

**Información del artículo:**

Recibido: 14-4-2015  
Aceptado: 14-6-2015  
Online: 28-6-2016

### *Management of severe sepsis and septic shock in a tertiary care urban hospital emergency department: opportunities for improvement*

**Objectives.** To describe the characteristics of early management of severe sepsis and septic shock in a hospital emergency department that does not have a specific triage category to identify patients in these states. To determine opportunities for improvement.

**Methods.** Prospective cohort study from March 2014 to March 2015. On each day during the study period, we included the first patient with signs compatible with septic shock. We recorded the severity level assigned according to the Andorran Triage Model and the main clinical and epidemiological variables. Patients were followed until hospital discharge.

**Results.** Fifty patients (35 men) with septic shock (mean age 65 years) were included. Thirty-five were at triage level 1 or 2 and 15 were at level 3. Patients initially classified as level 1-2 had significantly higher heart rates than level 3 patients (mean 110 vs 90 bpm, respectively;  $P=0.003$ ) and respiratory rates (mean 27 vs 18 breaths per minute;  $P=0.001$ ). Patients classified as level 1-2 also had significantly shorter care times than level 3 patients: time from arrival to examination room entry, 18 vs 117 minutes, respectively ( $P=0.002$ ); time from arrival to the first antibiotic dose (85 vs 231 minutes ( $P=0.001$ )).

**Conclusions.** Medical care for patients with septic shock in this emergency department needs to improve in terms of earlier diagnosis and better compliance with guidelines for initial therapeutic management.

**Keywords:** Severe sepsis. Septic shock. First-hour antibiotic therapy. Patient safety. Improvement strategies.

### Introducción

La sepsis es una de las de las principales causas de mortalidad en nuestro medio. Se calcula que, en España, la incidencia de sepsis grave es de 104 casos por 100.000 habitantes por año con una mortalidad hospita-

ria del 20,7%. La incidencia de *shock* séptico es de 31 casos por 100.000 habitantes por año con una mortalidad del 45,7%. Los casos de sepsis grave y *shock* séptico (SS) suponen 1 de cada 5 ingresos en unidades de cuidados intensivos (UCI) y es una de las causas principales de mortalidad en las UCIs no cardíacas en España<sup>1-3</sup>.

Recientemente varios estudios han demostrado que el tratamiento antibiótico apropiado dentro de la primera hora de atención del paciente y las estrategias terapéuticas dirigidas a la reanimación hemodinámica se han asociado con beneficios en la supervivencia de los casos de SS<sup>4,5</sup>. Con el objetivo de mejorar la asistencia de los pacientes con SS, la 'Sepsis Surviving Campaign (SSC)' y el Institute for Healthcare Improvement recomiendan la implementación de un paquete de medidas de reanimación a aplicar en las primeras 6 horas de estancia en el servicio de urgencias hospitalario (SUH) del paciente con SS incluyendo la determinación de lactato, la realización de cultivos y la administración de antibióticos de forma precoz<sup>6</sup>. Aunque algunas de las recomendaciones son polémicas, varios estudios sugieren que los esfuerzos de mejora de calidad de la asistencia a la SS basados en estas directrices se asociaron con un mejor pronóstico<sup>7,8</sup>.

Sin embargo, en el ámbito de los SUH nos encontramos con dos limitaciones principales a la hora de optimizar el manejo inicial de la SS. En primer lugar, la dificultad en identificar aquellos pacientes que consultan a urgencias por SS, debido a la naturaleza ambigua de las manifestaciones iniciales de la sepsis y los síntomas inespecíficos, por lo que el diagnóstico de SS en el SUH puede ser difícil de determinar<sup>9</sup>. En segundo lugar, la adhesión heterogénea por parte del personal sanitario a las guías del manejo inicial de la SS que permita el inicio de la reanimación temprana.

Recientemente en Cataluña se ha creado el Código Sepsis con la voluntad por parte de varias sociedades científicas y las autoridades sanitarias de coordinar la asistencia del paciente con SS que se diagnostica fuera de un hospital de tercer nivel. Sin embargo, desconocemos las características del manejo inicial de la SS en los SUH de los centros en los que no existe una identificación específica en triaje de estos pacientes y cuáles serían las oportunidades de mejora. El objetivo de este trabajo es describir las características del manejo inicial de la sepsis grave y SS en un SUH en el que no existe una identificación específica en el triaje, así como determinar cuáles serían las oportunidades de mejora en este proceso.

## Método

Estudio de cohortes prospectivo realizado en un hospital urbano universitario de tercer nivel que cuenta con un SUH que atiende aproximadamente unas 85.000 consultas anuales. Además, el hospital asume la asistencia sanitaria especializada de una población estimada de 500.000 personas. La asistencia del SUH está organizada por niveles de gravedad según el modelo de triaje establecido MAT (Modelo Andorrano de Triaje). El SUH consta de una área de primera asistencia donde se atienden los pacientes estables y un área de críticos y otra de semicríticos, donde se atienden los pacientes más graves (según el modelo MAT, los de nivel 1-2). Por otro lado, el SUH cuenta con una sala de observación con 36 camas donde se trasladan los pa-

cientes una vez visitados y estabilizados en espera de evolución o en espera de camas de hospitalización.

El diseño del estudio fue aceptado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro hospital. El estudio se desarrolló en: primera fase de recogida de datos; y segunda fase: análisis de resultados e identificación de aspectos susceptibles de mejora. En relación a la atención del paciente con SS en el SUH cabe decir que no existe una detección específica ni un circuito físico determinado para la atención de los pacientes con este proceso. Los pacientes con SS inicialmente clasificados como nivel 1-2 se atienden directamente en la unidad de críticos-semicríticos. Cuando se detecta un paciente con criterios de SS en el nivel 3 se inician las medidas de tratamiento necesarias a criterio del equipo médico que atiende al paciente y se traslada a la unidad de críticos-semicríticos del propio SUH cuando hay un box disponible. Posteriormente, el paciente se traslada a una UCI en función de las camas libres.

El periodo de inclusión de pacientes y recogida de datos fue de marzo de 2014 a marzo de 2015. Se establecieron los días de inclusión de la siguiente forma: días laborables consecutivos en semanas consecutivas (primera semana lunes, segunda martes y así sucesivamente). Los miembros encargados de la recogida de datos del equipo investigador seleccionaron el primer paciente del día de inclusión que era atendido en el área de críticos-semicríticos del SUH por un cuadro de SS en función de los criterios diagnósticos previamente descritos y recogidos en el artículo de revisión de Angus y Van der Poll publicado en el año 2013<sup>8</sup>. Estos pacientes fueron considerados elegibles para el estudio. Si el paciente estaba de acuerdo y firmaba el consentimiento informado era incluido. De forma general, al ser reclutado el paciente llevaba unas horas en el SUH y las medidas terapéuticas ya se había iniciado, por lo que algunas de las variables primarias se recogieron de las hojas de registro del personal sanitario que atendían al paciente. A partir del momento de inclusión, se realizó seguimiento prospectivo del paciente durante todo el ingreso y se recogió estado final y el destino en el momento del alta. Los miembros del equipo investigador actuaban como observadores y no tenían responsabilidad asistencial directa sobre el paciente incluido.

Se recogieron las siguientes variables primarias: 1) nivel de triaje y signos vitales a la llegada al SUH; 2) momento (hora y minutos) de la llegada a urgencias y momento de entrada en el box; 3) realización de hemocultivos antes de la administración del antibiótico; 4) momento de administración de primera dosis de antibiótico, tipo de antibiótico, dosis y ajuste a la función renal (calculada mediante la fórmula MDRD4)<sup>10</sup>; 5) requerimiento y tipo de ventilación mecánica; 6) volumen y tipo de fluidoterapia total administrado; 7) requerimiento, tipo de fármaco vasoactivo y momento de inicio de la perfusión; 8) unidad de ingreso y duración de estancia en urgencias; y 9) destino final y estancia hospitalaria total.

Se realizó el cálculo de las siguientes variables secundarias: 1) media, mediana y desviación estándar (DE) de la variable tiempo desde la llegada al SUH y

entrada en el box; 2) porcentaje de casos en los que se realizó hemocultivos antes de la administración del antibiótico; 3) media, mediana y DE de la variable tiempo desde que el paciente llega al SUH y el momento de administración de la primera dosis de antibiótico; 4) porcentaje de pacientes que requirieron ventilación mecánica, tipo de la misma y momento de inicio; 5) media, mediana y DE del volumen de fluidoterapia total administrado; 6) media, mediana y DE de la variable tiempo desde que se detecta hipotensión significativa (presión arterial media < 65 mmHg) hasta el inicio del fármaco vasoactivo; 7) media, mediana y DE de la variable tiempo desde la llegada al SUH hasta el ingreso en el hospital; y 8) media, mediana y DE de la variable estancia hospitalaria.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS (versión 18; SPSS, Chicago, IL, EE.UU.). Las variables continuas se presentaron en forma de media y DE o mediana según su homogeneidad y las variables categóricas en forma de porcentajes. Para hacer el análisis comparativo entre grupos de pacientes se utilizó la prueba de ji cuadrado para comparar variables categóricas y el ANOVA para las variables continuas. Si las variables no seguían una distribución normal se utilizó el test de Kruskal-Wallis o la prueba U de Mann-Whitney según el tipo de variable. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado como estadísticamente significativo.

## Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron 50 pacientes con SS, 35 fueron clasificados como nivel 1-2 y 15 como nivel 3. En la Tabla 1 se muestran las características clínico-epidemiológicas de los pacientes incluidos (35 hombres, edad media 65 años). El tiempo medio de espera desde la llegada a urgencias hasta la entrada en el box fue de 47 minutos. Los signos vitales de entrada a urgencias estaban registrados en todos los casos a excepción de la frecuencia respiratoria (FR) que se registró solo en 41 (82%) de los pacientes. A 28 pacientes (56%) se les solicitó la concentración de lactato dentro de las seis primeras horas de su llegada a urgencias. A 30 pacientes (60%) se les extrajeron hemocultivos antes de la primera dosis de antibiótico. La media del tiempo entre la hora de llegada a urgencias y la primera dosis de antibiótico fue de 129 minutos. La estancia media en urgencias hasta el ingreso fue de 31 horas y la estancia media en el hospital fue de 17 días. La mortalidad global de la serie fue de 13 pacientes (26%).

En la Tabla 2 se muestran las diferencias en las características clínico epidemiológicas y del manejo terapéutico entre los pacientes clasificados como nivel 1-2 respecto a los clasificados como nivel 3. Los pacientes clasificados inicialmente como nivel 1-2 presentaban una frecuencia cardiaca (FC) y FR significativamente mayores que los pacientes clasificados como nivel 3 ( $p = 0,003$  y  $p = 0,001$ , respectivamente). También se comprobó que había diferencias entre la hora de llegada y la hora de entrada al box según la clasificación de

**Tabla 1.** Características de los pacientes incluidos en el estudio

| Variables   | Total N = 50 |
|---|--------------|
| Sexo hombre [n (%)]   | 35 (70)      |
| Edad en años [media (DE)]   | 65 (15)      |
| Nivel de triaje (según Modelo Andorrano de Triaje, MAT) [n (%)]   |              |
| Nivel 1-2   | 35 (70)      |
| Nivel 3   | 15 (30)      |
| Comorbilidad [n (%)]  |              |
| Enfermedad hemato-oncológica  | 12 (24)      |
| No conocidos  | 7 (14)       |
| Riesgo cardiovascular   | 7 (14)       |
| Neumopatía  | 5 (10)       |
| Infección por VIH   | 5 (10)       |
| Otros   | 14 (28)      |
| Diferencia entre hora de llegada a urgencias y hora de entrada al box en minutos [media (DE)]             | 47 (72)      |
| Frecuencia cardiaca, lpm [media (DE)]   | 105 (25)     |
| Número de pacientes en los que se registra la FR a su llegada [n (%)]                                     | 41 (82)      |
| FR (respiraciones por minuto) [media (DE)]  | 24 (8)       |
| Presión arterial sistólica (mm Hg) [media (DE)]   | 90 (23)      |
| Presión arterial diastólica (mm Hg) [media (DE)]  | 55 (16)      |
| Temperatura axilar (°C) [media (DE)]  | 37 (2)       |
| Hemoglobina (g/dL) [media (DE)]   | 13 (9,4)     |
| Leucocitos ( $\times 10^9/L$ ) [media (DE)]   | 11,6 (6,9)   |
| Neutrófilos ( $\times 10^9/L$ ) [media (DE)]  | 10,3 (6,6)   |
| Proteína C reactiva (mg/dL) [media (DE)]  | 15 (9)       |
| Creatinina (mg/dL) [media (DE)]   | 2,2 (1,4)    |
| Filtrado glomerular (mL/min) calculado por la fórmula MDR4 [media (DE)]                                   | 39 (21)      |
| Número pacientes a los que se les solicita el lactato dentro de las primeras 6 horas [n (%)]              | 28 (56)      |
| Lactato (mg/dL) [media (DE)]  | 27 (22)      |
| Número de pacientes a los que se extraen hemocultivos antes de la primera dosis de antibiótico [n (%)]    | 30 (60)      |
| Diferencia entre hora de llegada al SUH y hora de la primera dosis de antibiótico en minutos [media (DE)] | 129 (128)    |
| Nº de pacientes en los que se administra el antibiótico en la primera hora de la llegada al SUH [n (%)]   | 16 (32)      |
| Tipo de pauta antibiótica [n (%)]   |              |
| Monoterapia   | 40 (80)      |
| Terapia combinada   | 10 (20)      |
| Tipo de antibiótico [n (%)]   |              |
| Piperacilina-tazobactam   | 23 (46)      |
| Cefalosporina de 3ª generación  | 16 (32)      |
| Carbapenem  | 10 (20)      |
| Otros   | 9 (18)       |
| Volumen de cristaloides perfundidos en mL [media (DE)]  | 1.045 (506)  |
| Nº de pacientes que precisan perfusión de noradrenalina [n (%)]   | 42 (84)      |
| Ventilación mecánica [n (%)]  |              |
| Ventilación mecánica no invasiva  | 3 (6)        |
| Intubación traqueal y ventilación mecánica  | 12 (24)      |
| Unidad de ingreso [n (%)]   |              |
| Unidad de cuidados intensivos   | 29 (58)      |
| Unidad de cuidados intermedios  | 6 (12)       |
| Sala de hospitalización convencional  | 15 (30)      |
| Estancia total en urgencias (horas) [media (DE)]  | 31 (24)      |
| Estancia total en el hospital (días) [media (DE)]   | 17 (14)      |
| Destino final [n (%)]   |              |
| Fallecido durante ingreso   | 13 (26)      |
| Alta a domicilio  | 24 (48)      |
| Alta a centro   | 10 (20)      |
| No disponible   | 3 (6)        |
| Diagnóstico final del foco infeccioso [n (%)]   |              |
| Respiratorio (neumonía)   | 22 (44)      |
| Urinario  | 10 (20)      |
| Abdominal   | 4 (8)        |
| Cutáneo (infección de piel y partes blandas)  | 3 (6)        |
| Desconocido   | 4 (8)        |
| Otros   | 4 (8)        |
| No disponible   | 3 (6)        |

DE: desviación estándar; VIH: virus inmunodeficiencia humana; SUH: servicio de urgencias hospitalaria; lpm: latidos por minuto; FR: frecuencia respiratoria.

**Tabla 2.** Comparación de las variables clínico-epidemiológicas de los pacientes incluidos en el estudio en función del nivel de triaje asignado

| Variables  | Nivel 1-2<br>n = 35 | Nivel 3<br>n = 15 | p     |
|--|---------------------|-------------------|-------|
| Sexo (hombre) [n (%)]  | 24 (69)             | 11 (73)           | 0,7   |
| Edad en años [media (DE)]  | 64 (14)             | 67 (16)           | 0,4   |
| Comorbilidad:  |                     |                   | 0,4   |
| No conocidos   | 6 (17)              | 1 (7)             |       |
| Enfermedad hemato-oncológica   | 4 (11)              | 8 (53)            |       |
| Riesgo cardiovascular  | 6 (17)              | 1 (7)             |       |
| Neumopatía   | 5 (14)              | –                 |       |
| Infección por VIH  | 4 (11)              | 1 (7)             |       |
| Otros  | 10 (24)             | 4 (27)            |       |
| Diferencia entre hora de llegada a Urgencias y hora de entrada al box en minutos [media (DE)]                  | 18 (22)             | 117 (98)          | 0,002 |
| Frecuencia cardíaca, latidos por minuto [media (DE)]   | 110 (26)            | 90 (17)           | 0,003 |
| Número de pacientes en los que se registra la FR a su llegada  | 30 (86)             | 11 (73)           | 0,2   |
| FR, respiraciones por minuto [media (DE)]  | 27 (8)              | 18 (3)            | 0,001 |
| Presión arterial sistólica, mm Hg [media (DE)]   | 89 (23)             | 92 (23)           | 0,6   |
| Presión arterial diastólica, mm Hg [media (DE)]  | 55 (18)             | 55 (13)           | 0,9   |
| Temperatura axilar, °C [media (DE)]  | 37 (2)              | 37 (2)            | 0,9   |
| Proteína C reactiva, mg/dL [media (DE)]  | 17 (10)             | 14 (8)            | 0,4   |
| Creatinina (mg/dL) [media (DE)]  | 2,3 (1,4)           | 2,0 (1,3)         | 0,4   |
| Filtrado glomerular mL/min, calculado por la fórmula MDR4 [media (DE)]   | 37 (20)             | 42 (24)           | 0,7   |
| Número pacientes a los que se les solicita el lactato dentro de las primeras 6 horas [n (%)]                   | 23 (66)             | 6 (40)            | 0,09  |
| Lactato (mg/dL) [media (DE)]   | 30 (4)              | 16 (7)            | 0,07  |
| Número de pacientes a los que se extraen hemocultivos antes de la primera dosis de antibiótico [n (%)]         | 22 (63)             | 8 (53)            | 0,6   |
| Diferencia entre hora de llegada a urgencias y hora de la primera dosis de antibiótico en minutos [media (DE)] | 85 (63)             | 231 (179)         | 0,001 |
| Perfusión de noradrenalina [n (%)]   | 30 (86)             | 12 (80)           | 0,3   |
| Ventilación mecánica [n (%)]   |                     |                   | 0,2   |
| Ventilación mecánica no invasiva   | 2 (6)               | 1 (7)             |       |
| Intubación traqueal y ventilación mecánica   | 11 (31)             | 1 (7)             |       |
| Unidad de ingreso [n (%)]  |                     |                   | 0,3   |
| Unidad de cuidados intensivos  | 21 (60)             | 8 (53)            |       |
| Unidad de cuidados intermedios   | 5 (14)              | 1 (7)             |       |
| Sala de hospitalización convencional   | 9 (26)              | 6 (40)            |       |
| Estancia total en Urgencias en horas [media (DE)]  | 28 (20)             | 37 (32)           | 0,3   |
| Estancia total en el Hospital en días [media (DE)]   | 19 (16)             | 14 (8)            | 0,2   |
| Destino final [n (%)]  |                     |                   | 0,3   |
| Mortalidad   | 10 (31)             | 3 (20)            |       |
| Alta a domicilio   | 14 (45)             | 10 (67)           |       |
| Alta a centro  | 8 (25)              | 2 (13)            |       |

DE: Desviación estándar; VIH: Virus inmunodeficiencia humana; SUH: Servicio de urgencias hospitalaria; FR: frecuencia respiratoria.

los pacientes (nivel 1-2: 18 minutos, nivel 3: 117 minutos;  $p = 0,002$ ), así como, entre la hora de llegada y la primera dosis de antibiótico (nivel 1-2: 85 minutos, nivel 3: 231 minutos;  $p = 0,001$ ) siempre significativamente menor en los pacientes inicialmente clasificados como nivel 1-2. Los requerimientos de perfusión de noradrenalina fueron similares en ambos grupos (nivel 1-2: 86% y nivel 3: 80%). El 31% de los pacientes clasificados como nivel 1-2 requirieron intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Finalmente, la estancia media en Urgencias fue superior a las 24 horas en ambos casos (nivel 1-2: 28 horas y nivel 3: 37 horas).

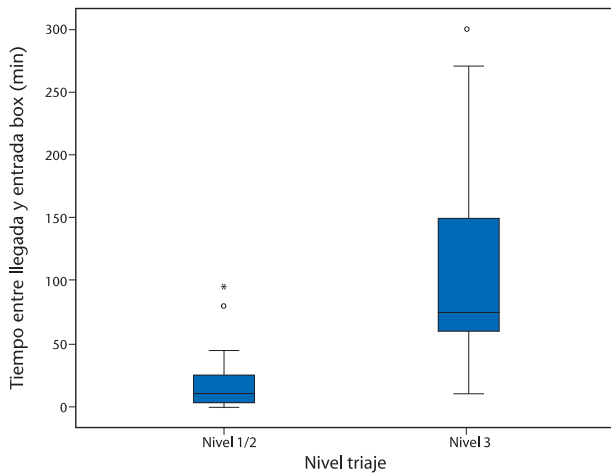
Las Figuras 1 y 2 muestran las diferencias entre el momento de llegada a urgencias y entrada en el box y entre el momento de llegada a urgencias y la administración de la primera dosis de antibiótico en función del nivel de triaje asignado inicialmente.

## Discusión

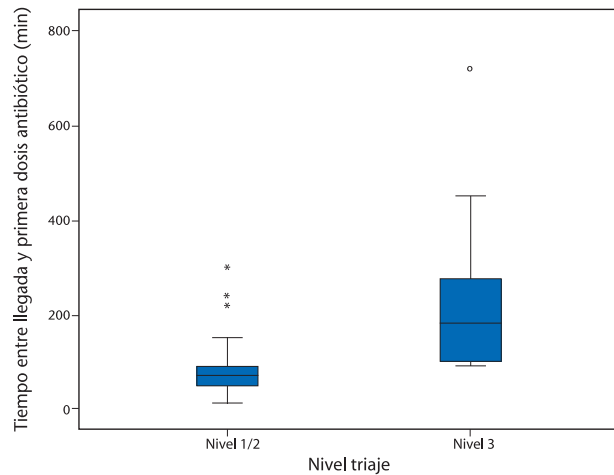
El estudio que presentamos se ha realizado en un centro hospitalario de tercer nivel en el que el triaje de

los pacientes que acuden al SUH se realiza mediante el modelo MAT. No existe una identificación específica de SS antes de la visita. A pesar de ello, la mortalidad global de la serie fue del 26%, similar a la descrita en estudios previos. Sin embargo, tras realizar el análisis de los datos, hemos constatado que el manejo inicial de los pacientes que acuden a urgencias por SS es susceptible de mejora.

En primer lugar, observamos que el tiempo hasta la entrada en el box y hasta la primera dosis de antibiótico fue mayor que el que aconsejan las guías. Además, estas diferencias fueron significativamente mayores en los pacientes atendidos en el nivel 3 respecto a los atendidos en el nivel 1-2. Este hecho podría explicarse por la saturación del SUH, cuyas causas principales han sido analizadas en estudios previos. En estos trabajos se ha descrito que el factor principal que determina la misma es la ocupación de los boxes de visita durante más tiempo del deseado por los pacientes ingresados en espera de cama de hospitalización<sup>11</sup>. Esto hace que el paciente en espera de visita tarde más en entrar al box y, una vez identificado que se trata de un caso de SS, tarde más en poderse trasladar al área de críticos o



**Figura 1.** Diferencia entre hora de llegada a urgencias y hora de entrada al box en minutos. Nivel de triaje según el Modelo Andorrano de Triaje (MAT) agrupado: Nivel 1 Nivel 2 y Nivel 3 en Nivel 1-2 y Nivel 3.



**Figura 2.** Diferencia entre hora de llegada a urgencias y hora de la primera dosis de antibiótico en minutos. Nivel de triaje según el Modelo Andorrano de Triaje (MAT) agrupado: Nivel 1 Nivel 2 y Nivel 3 en Nivel 1-2 y Nivel 3.

semicríticos del propio SUH donde se encontraría su ubicación apropiada para iniciar las medidas de reanimación hemodinámica. Por ejemplo, la estancia media en urgencias hasta el traslado a hospitalización de los pacientes con SS incluidos en el estudio fue de 31 horas (muy superior a la recomendada en las guías en las que el paciente debería ser trasladado a una UCI en las primeras horas después del diagnóstico)<sup>8</sup>.

En segundo lugar, se ha observado que la adhesión a las guías de tratamiento no es homogénea entre el personal sanitario. Una vez detectado un paciente con un cuadro de SS, independientemente del nivel de triaje, se ponen en marcha las medidas necesarias para la reanimación hemodinámica. Sin embargo, la adhesión al protocolo de manejo terapéutico es irregular entre el personal sanitario y la determinación del lactato, la realización de hemocultivos antes de la administración de antibiótico y el volumen de cristaloides perfundidos antes de iniciar la administración de fármacos vasoactivos no se cumple en todos los casos. Probablemente este aspecto esté directamente relacionado con el conocimiento y/o entrenamiento del personal que debe aplicar estas medidas, por lo que pensamos que sería conveniente una formación específica periódica que se ha demostrado útil en otros trabajos<sup>12</sup>.

En tercer lugar, el reconocimiento del SS es complejo y el no disponer de una herramienta específica desde el triaje dificulta el inicio precoz de las medidas terapéuticas. De acuerdo con nuestros resultados, los pacientes inicialmente clasificados como nivel 1-2 tenían una FC y una FR significativamente mayor que los pacientes clasificados como nivel 3. Sin embargo, sabemos que el proceso de la sepsis es dinámico y los síntomas y signos iniciales son inespecíficos. Es decir, pacientes que inicialmente no presentaban datos de gravedad y se clasificaron como nivel 3, con el paso de las horas pueden evolucionar y desarrollar un cuadro de SS. En este contexto varios investigadores han desarro-

llado diferentes sistemas de puntuación con el objetivo de detectar precozmente el paciente con SS. A pesar de esto, la mayoría de estudios que analizan la utilidad de estos índices lo hacen desde el punto de vista de investigar el valor pronóstico de las puntuaciones en lugar de validar su uso para la detección temprana y el reconocimiento de los pacientes con SS<sup>13,14</sup>. A este respecto podría ser interesante la National Early Warning Score (NEWS) que se basa en la detección desde triaje de ciertas anomalías en los signos vitales. Este indicador podría ser útil y fácilmente aplicable en la valoración inicial del paciente. Sin embargo, podría tratarse de un indicador sensible pero poco específico<sup>15</sup>. En esta misma línea, se ha publicado una nueva revisión de las definiciones de sepsis planteándose una nueva escala con solo tres parámetros<sup>16</sup>. Se necesitarán estudios futuros que investiguen la posibilidad de implementación de estos indicadores y su utilidad desde el triaje o en las reevaluaciones posteriores mientras se espera la visita médica.

A partir del primer documento de consenso publicado en España, algunas instituciones han reorganizado la asistencia interna a los pacientes con SS con mejoría en la aplicación de los parámetros de reanimación hemodinámica<sup>17,18</sup>. Además, recientemente se ha establecido un debate acerca de las particularidades de la asistencia en urgencias de la población anciana con SS<sup>19</sup>. Esto nos animó a determinar en nuestro centro los indicadores temporales (tiempo de espera, tiempo hasta la primera dosis de antibiótico) entre otros parámetros de partida. La idea para un futuro es plantear un nuevo estudio con parámetros de identificación precoz aplicando un protocolo similar a las escalas previamente citadas y valorar la posibilidad de realizar la determinación rápida de lactato a pie de cama<sup>20</sup>.

Las principales limitaciones del presente trabajo son que se trata de una muestra pequeña y que se ha realizado en un único centro. El hecho de que la muestra

sea pequeña ha limitado el estudio estadístico, ya que no se ha podido realizar ni análisis multivariado ni de supervivencia. Además, al tratarse de un estudio de un solo centro las conclusiones pueden aplicarse a nuestro SUH y probablemente a servicios de urgencias similares, pero no puede considerarse que el estudio tenga validez externa. Sin embargo, pensamos que se trata de una aproximación cercana a la realidad y cuyos resultados son útiles para mejorar la práctica médica diaria.

En conclusión, la atención a los pacientes con SS en nuestro SUH y probablemente en los centros con un triaje sin identificación específica de este proceso es susceptible de mejora en cuanto al diagnóstico y a la adhesión a las guías de manejo terapéutico precoz.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

## Agradecimientos

Parte de este trabajo ha sido presentado en el XXIII Congreso Nacional Català d'Urgències i Emergències (Mataró, Barcelona 14-15 de Abril 2016).

## Bibliografía

- Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med.* 2007;35:1284-9.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29:1303-10.
- Guidet B, Aegerter P, Gauzit R, Meshaka P, Dreyfuss D. Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis. *Chest.* 2005;127:942-51.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165-228.
- The ProCESS Investigators. A Randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1683-93.
- Angus DC, Van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 2013;369:840-51.
- Cronshaw HL, Daniels R, Bleetman A, Joynes E, Sheils M. Impact of the Surviving Sepsis Campaign on the recognition and management of severe sepsis in the emergency department: are we failing? *Emerg Med J.* 2011;28:670-5.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y, Hendriksen S, et al. Using Standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145:247-54.
- Miró O, Salgado E, Bragulat E, Ortega M, Salmerón JM, Sánchez M. Repercusión de la falta de camas de hospitalización en la actividad de un Servicio de Urgencias Hospitalaria. *Med Clin. (Barc.)* 2006;126:736-9.
- Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA.* 2008;299:2294-303.
- Hilderink MJ, Roest AA, Hermans M, Keulemans YC, Stehouwer CD, Stassen PM. Predictive accuracy and feasibility of risk stratification scores for 28-day mortality of patients with sepsis in an emergency department. *Eur J Emerg Med.* 2015;22:331-7.
- Corfield AR, Lees F, Zealley I, Houston G, Dickie S, Ward K et al. Utility of a single early warning score in patients with sepsis in the emergency department. *Emerg Med J.* 2014;31:482-7.
- Keep JW, Messmer AS, Sladden R, Burrell N, Pinate R, Tunnicliff M, et al. National early warning score at Emergency Department triage may allow earlier identification of patients with severe sepsis and septic shock: a retrospective observational study. *Emerg Med J.* 2016;33:37-41.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801-10.
- León Gil C, García Castrillo L, Moya Mir MS, Artigas Raventós A, Borges Sa M, Candel González FJ, et al. Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias Hospitalarios. *Emergencias.* 2007;19:260-72.
- Aguirre Tejedó A, Echarte Pazos JL, Mínguez Masó S, Supervía Caparrós A, Skaf Peters E, Campodarve Botet I. Implementación de un "Código Sepsis Grave" en un Servicio de Urgencias. *Emergencias.* 2009;21:255-61.
- Martín Sánchez FJ, González del Castillo J. Sepsis en el anciano: ¿están preparados los Servicios de Urgencias Hospitalarios? *Emergencias.* 2015;27:73-4.
- Ávila Naranjo MM, García Pérez D, Contreras Lovera JJ, Zaglul Ruíz J, Escale Besa A, Obiols Torredadella M. La puntuación MEDS y el lactato como factores pronóstico de mortalidad y de ingreso en una unidad de cuidados intensivos en los pacientes activados desde el triaje con código sepsis grave. *Emergencias.* 2013;25:330-1.

### 5.3.1. Resultats

Durant el període de l'estudi es van incloure 50 pacients amb sèpsia greu o xoc sèptic, 35 van ser classificats com a nivell 1-2 i 15 com a nivell 3. A la **Taula 19** es mostren les característiques clíniques-epidemiològiques dels pacients inclosos (35 homes, edat mitjana 65 anys). El temps mitjà d'espera des de l'arribada a Urgències fins a l'entrada al box va ser de 47 minuts. Els signes vitals d'entrada a Urgències estaven registrats en tots els casos a excepció de la freqüència respiratòria que es va registrar només en 41 (82%) dels pacients. A 28 pacients (56%) se'ls hi va sol·licitar la concentració de lactat dins les 6 primeres hores des de l'arribada a Urgències. A 30 pacients (60%) se'ls hi van extreure hemocultius abans de la primera dosi d'antibiòtic. La mitjana de temps entre l'hora d'arribada a Urgències i la primera dosi d'antibiòtic va ser de 129 minuts. L'estada mitjana a Urgències fins a l'ingrés va ser de 31 hores i l'estada mitjana a l'hospital va ser de 17 dies. La mortalitat global de la sèrie va ser de 13 pacients (26%).

A la **Taula 20** es mostren les diferències en les característiques clíniques-epidemiològiques i del maneig terapèutic entre els pacients classificats com a nivell 1-2 respecte als classificats com a nivell 3. Els pacients classificats inicialment com a nivell 1-2 presentaven una freqüència cardíaca i freqüència respiratòria significativament majors que els pacients classificats com a nivell 3 ( $p = 0,003$  i  $p = 0,001$ , respectivament). També es va comprovar que hi havia diferències entre l'hora d'arribada i l'hora d'entrada al box segons la classificació dels pacients (nivell 1-2: 18 minuts, nivell 3: 117 minuts;  $p = 0,002$ ), així com, entre l'hora d'arribada i la primera dosi d'antibiòtic (nivell 1-2: 85 minuts, nivell 3: 231 minuts;  $p = 0,0001$ ) sempre significativament menor en els pacients inicialment classificats com a nivell 1-2. Els requeriments de perfusió de noradrenalina van ser similars en ambdós grups (nivell 1-2: 86% i nivell 3: 80%). El 31% dels pacients classificats com a nivell 1-2 van requerir intubació orotraqueal i ventilació mecànica. Finalment, l'estada mitjana a Urgències va ser superior a les 24 hores en ambdós casos (nivell 1-2: 28 hores i nivell 3: 37 hores).



Les **Figures 10 i 11** mostren les diferències entre el moment d'arribada a Urgències i l'entrada al box i entre el moment d'arribada a Urgències i l'administració de la primera dosi d'antibiòtic en funció del nivell de triatge assignat inicialment.

**Taula 19.** Característiques dels pacients inclosos a l'estudi.

| Variables  | N= 50 (%)  |
|--|------------|
| Sexe home [n, (%)]   | 35 (70)    |
| Edat en anys (mitjana, DE)   | 65 (15)    |
| Nivell de triatge (segons Model Andorrà de Triage) [n, (%)]  |            |
| Nivell 1-2   | 35 (70)    |
| Nivell 3   | 15(30)     |
| Comorbiditats [n, (%)]   |            |
| Malaltia hemato-oncològica   | 12 (24)    |
| No conegudes   | 7 (14)     |
| Risc cardiovascular  | 7 (14)     |
| Pneumopatia  | 5 (10)     |
| Infecció per VIH   | 5 (10)     |
| Altres   | 14 (28)    |
| Diferència entre hora d'arribada a Urgències i hora d'entrada al box en minuts [mitjana (DE)]                              | 47 (72)    |
| Freqüència cardíaca, bpm [mitjana (DE)]  | 105 (25)   |
| Nombre de pacients en els quals es registra la FR a l'arribada [n, (%)]  | 41 (82)    |
| FR (respiracions per minut) [mitjana (DE)]   | 24 (8)     |
| Pressió arterial sistòlica (mmHg) [mitjana (DE)]   | 90 (23)    |
| Pressió arterial diastòlica (mmHg) [mitjana (DE)]  | 55 (16)    |
| Temperatura axil·lar (°C) [mitjana (DE)]   | 37 (2)     |
| Hemoglobina (g/dL) [mitjana (DE)]  | 13 (9,4)   |
| Leucòcits ( $\times 10^9/L$ ) [mitjana (DE)]   | 11,6 (6,9) |
| Neutròfils ( $\times 10^9$ ) [mitjana (DE)]  | 10,3 (6,6) |
| Proteïna C reactiva (mg/dL) [mitjana (DE)]   | 15 (9)     |
| Creatinina (mg/dL) [mitjana (DE)]  | 2,2 (1,4)  |
| Filtratge glomerular (mL/min) calculat amb la fórmula MDR4 [mitjana (DE)]  | 39 (21)    |
| Nombre de pacients als quals se sol·licita el lactat dins les primeres 6 hores [n, (%)]                                    | 28 (56)    |
| Lactat (mg/dL) [mitjana (DE)]  | 27 (22)    |
| Nombre de pacients als quals s'extreuen hemocultius abans de la primera dosi d'antibiòtic [n, (%)]                         | 30 (60)    |
| Diferència entre l'hora d'arribada al SUH i l'hora de la primera dosi d'antibiòtic en minuts [mitjana (DE)]                | 129 (128)  |
| Nombre de pacients en els quals es va administrar l'antibiòtic dins la primera hora des de l'arribada a Urgències [n, (%)] | 16 (32)    |
| Tipus de pauta antibiòtica [n, (%)]  |            |

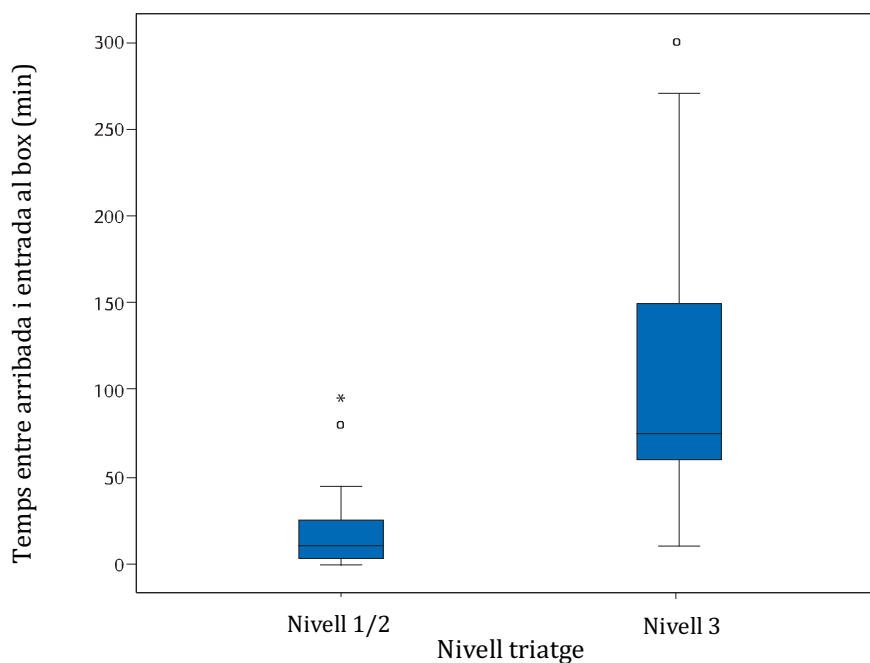
|  |             |
|--|-------------|
| Monoteràpia  | 40 (80)     |
| Teràpia combinada  | 10 (20)     |
| Tipus d'antibiòtic [n, (%)]  |             |
| Piperacilina-tazobactam  | 23 (46)     |
| Cefalosporines de 3 <sup>a</sup> generació                         | 16 (32)     |
| Carbapenems  | 10 (20)     |
| Altres   | 9 (18)      |
| Volum de cristal·loides perfosos en mL [mitjana (DE)]              | 1.045 (506) |
| Nombre de pacients que precisen perfusió de noradrenalina [n, (%)] | 42 (84)     |
| Ventilació mecànica [n, (%)]                                       |             |
| Ventilació mecànica no invasiva                                    | 3 (6)       |
| Intubació traqueal i ventilació mecànica                           | 12 (24)     |
| Unitat d'ingrés [n, (%)]   | 29 (58)     |
| Unitat de cures intensives   | 6 (12)      |
| Unitat de semicrítics  | 15 (30)     |
| Estada total a Urgències (hores) [mitjana (DE)]                    | 31 (24)     |
| Estada total a l'hospital (dies) [mitjana (DE)]                    | 17 (14)     |
| Destí final [n, (%)]   |             |
| Mort durant l'ingrés   | 13 (26)     |
| Alta a domicili  | 24 (48)     |
| Alta a centre  | 10 (20)     |
| No disponible  | 3 (6)       |
| Diagnòstic final del focus infecció [n, (%)]                       |             |
| Respiratori (pneumònia)  | 22 (44)     |
| Urinari  | 10 (20)     |
| Abdominal  | 4 (8)       |
| Cutani (infecció de pell i parts toves)                            | 3 (6)       |
| Desconegut   | 4 (8)       |
| Altres   | 4 (8)       |
| No disponible  | 3 (6)       |

**Taula 20.** Comparació de les variables clíniques-epidemiològiques dels pacients inclosos a l'estudi en funció del nivell de triatge assignat.

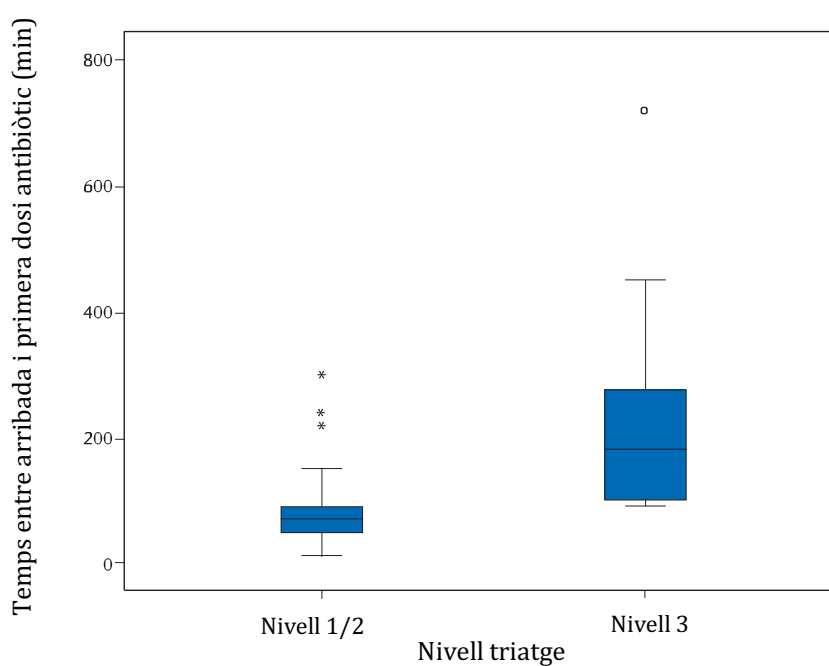
| Variables   | Nivell 1-2<br>n= 35 | Nivell 3<br>n=15 | P     |
|---|---------------------|------------------|-------|
| Sexe (homes) [n (%)]  | 24 (69)             | 11 (73)          | 0,7   |
| Edat en anys [mitjana (DE)]   | 64 (14)             | 67 (16)          | 0,4   |
| Comorbiditats [n, (%)]  |                     |                  |       |
| No coneguts   | 6 (17)              | 1 (7)            |       |
| Malaltia hemato-oncològica  | 4 (11)              | 8 (53)           |       |
| Risc cardiovascular   | 6 (17)              | 1 (7)            | 0,4   |
| Pneumopatia   | 5 (14)              | --               |       |
| Infecció per VIH  | 4 (11)              | 1 (7)            |       |
| Altres  | 10 (24)             | 4 (27)           |       |
| Diferència entre hora d'arribada a Urgències i hora d'entrada al box en minuts [mitjana (DE)]               | 18 (22)             | 117 (98)         | 0,002 |
| Freqüència cardíaca, bpm [mitjana (DE)]   | 110 (26)            | 90 (17)          | 0,003 |
| Nombre de pacients en els quals es registra la FR a l'arribada [n, (%)]                                     | 30 (86)             | 11 (73)          | 0,2   |
| FR (respiracions per minut) [mitjana (DE)]  | 27 (8)              | 18 (3)           | 0,001 |
| Pressió arterial sistòlica (mmHg) [mitjana (DE)]  | 89 (23)             | 92 (23)          | 0,6   |
| Pressió arterial diastòlica (mmHg) [mitjana (DE)]   | 55 (18)             | 55 (13)          | 0,9   |
| Temperatura axil·lar (°C) [mitjana (DE)]  | 37 (2)              | 37 (2)           | 0,9   |
| Proteïna C reactiva (mg/dL) [mitjana (DE)]  | 17 (10)             | 14 (8)           | 0,4   |
| Creatinina (mg/dL) [mitjana (DE)]   | 2,3 (1,4)           | 2,0 (1,3)        | 0,4   |
| Filtratge glomerular (mL/min) calculat amb la fórmula MDR4 [mitjana (DE)]                                   | 37 (20)             | 42 (24)          | 0,7   |
| Nombre de pacients als quals se sol·licita el lactat dins les primeres 6 hores [n, (%)]                     | 23 (66)             | 6 (40)           | 0,09  |
| Lactat (mg/dL) [mitjana (DE)]   | 30 (24)             | 16 (7)           | 0,07  |
| Nombre de pacients als quals s'extreuen hemocultius abans de la primera dosi d'antibiòtic [n, (%)]          | 22 (63)             | 8 (53)           | 0,6   |
| Diferència entre l'hora d'arribada al SUH i l'hora de la primera dosi d'antibiòtic en minuts [mitjana (DE)] | 85 (63)             | 231 (179)        | 0,001 |
| Perfusió de noradrenalina [n (%)]   | 30 (86)             | 12 (80)          | 0,3   |
| Ventilació mecànica [n, (%)]  |                     |                  | 0,2   |
| Ventilació mecànica no invasiva   | 2 (6)               | 1 (7)            |       |
| Intubació traqueal i ventilació mecànica  | 11 (31)             | 1 (7)            |       |
| Unitat d'ingrés [n, (%)]  |                     |                  |       |
| Unitat de cures intensives  | 21 (60)             | 8 (53)           |       |
| Unitat de cures semicrítiques   | 5 (14)              | 1 (7)            | 0,3   |
| Sala d'hospitalització convencional   | 9 (26)              | 6 (40)           |       |
| Estada total a Urgències (hores) [mitjana (DE)]   | 28 (20)             | 37 (32)          | 0,3   |
| Estada total a l'hospital (dies) [mitjana (DE)]   | 19 (16)             | 14 (8)           | 0,2   |
| Destí final [n, (%)]  |                     |                  |       |
| Mortalitat  | 10 (31)             | 3 (20)           |       |
| Alta a domicili   | 14 (45)             | 10 (67)          | 0,3   |
| Alta a centre   | 8 (25)              | 2 (13)           |       |

DE: desviació estàndard; VIH: Virus immunodeficiència humana; SUH: Servei Urgències hospitalàries; FR: freqüència respiratòria.

**Figura 11.** Diferència entre hora d'arribada a Urgències i hora d'entrada al box en minuts. Nivell de triatge segons el MAT agrupat: Nivell 1, Nivell 2 i Nivell 3 en Nivell 1-2 i Nivell 3.



**Figura 12.** Diferència entre hora d'arribada a Urgències i hora de la primera dosi d'antibiòtic en minuts. Nivell de triatge segons el MAT agrupat: Nivell 1, Nivell 2 i Nivell 3 en Nivell 1-2 i Nivell 3.





**5.4. QUART ESTUDI: Comparació de l'indicador "Quick SOFA" entre els nivells assignats pel "Model andorrà de triatge" en la classificació dels pacients que consulten a un servei d'Urgències d'un hospital de tercer nivell.**



## ORIGINAL

## Comparación del indicador Quick SOFA respecto a los niveles asignados por el Modelo Andorrano de Triage en la clasificación de los pacientes que acuden a un servicio de urgencias de un hospital urbano de tercer nivel

Ester Monclús Cols<sup>1</sup>, Ainoa Ugarte Ramos<sup>2</sup>, Cristina Gabara Xanco<sup>2</sup>, Andrea Ladino Vasquez<sup>2</sup>, Joan Padrosa Pulido<sup>2</sup>, Mar Ortega Romero<sup>1,3</sup>

**Objetivo.** Comparar la utilidad pronóstica del 'quick SOFA' (qSOFA) con respecto al nivel de triaje asignado por el Modelo Andorrano de Triage (MAT) en un servicio de urgencias hospitalario (SUH).

**Método.** Durante seis meses se incluyó a los pacientes que en la primera hora del turno de mañana consultaron en urgencias de un hospital terciario y fueron clasificados como nivel 2 o nivel 3 según el MAT. Se realizó seguimiento prospectivo del episodio de urgencias y del episodio de ingreso de aquellos pacientes que lo requirieron. Se analizó la mortalidad a 30 días mediante curvas de Kaplan-Meier y análisis multivariante mediante regresión de Cox.

**Resultados.** Se incluyeron 322 pacientes (edad media de 61 años). El valor del qSOFA a la llegada a urgencias fue de 0-1 puntos en 294 (91%) y de 2-3 puntos en 28 pacientes (9%). Un total de 14 pacientes fallecieron como consecuencia del episodio que motivó su asistencia en urgencias, y la probabilidad de supervivencia a los 30 días fue del 97%. Los factores relacionados con mayor mortalidad fueron el nivel 2 de triaje, el valor de qSOFA 2-3 puntos, la edad igual o mayor de 70 años y un índice Charlson abreviado de comorbilidad  $\geq 4$  puntos. En el análisis de regresión de Cox, un valor de qSOFA 2-3 fue el único factor asociado de forma independiente a mayor mortalidad.

**Conclusiones.** El qSOFA es un indicador útil en el triaje de los pacientes que acuden a un SUH, puesto que identifica de forma independiente a los que tienen un peor pronóstico.

**Palabras clave:** Sepsis. Mortalidad. QuickSOFA. Niveles de triaje. Oportunidades de mejora.

### *Comparison of the Quick Sepsis-related Organ Dysfunction score and severity levels assigned with the Andorran Triage Model in an urban tertiary care hospital emergency department*

**Objective.** To compare the usefulness of the Quick Sepsis-related Organ Dysfunction (qSOFA) score and the Andorran Triage Model in a hospital emergency department.

**Methods.** Patients who came to emergency department of a tertiary-eme hospital during the first hour of the morning shift over a 6-month period were included in the study if severity was assessed as level 2 or 3 according to the Andorran model. The qSOFA score was also assessed on arrival. The patients were then followed prospectively in the department and if they were admitted, follow-up continued on the ward. Thirty-day mortality was analyzed with Kaplan-Meier curves and the Cox multiple-variable regression model.

**Results.** A total of 322 patients with a mean age of 61 years were included. The qSOFA scores on arrival in the department were 0-1 points in 294 patients (91%) and 2-3 points in 28 (9%). Fourteen patients died as a consequence of the emergency. The 30-day probability of survival was calculated to be 97%. Factors related to mortality were level-2 triage classification, a qSOFA score of 2-3 points, age 70 years or older, and an abbreviated Charlson index of 4 points or higher. A qSOFA score of 2-3 points was the only independent variable associated with mortality in the Cox model.

**Conclusion.** The qSOFA score is a useful triage indicator in patients who come to a hospital emergency department. It identifies patients with a worse prognosis.

**Keywords:** Sepsis. Mortality. Quick Sepsis-related Organ Dysfunction score. Triage, severity levels. Opportunities, improvement.

### Introducción

El triaje es un proceso que estratifica los pacientes en función del grado de urgencia y ha mostrado ser fundamental para asegurar una atención segura y efi-

ciente de los flujos de pacientes en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH)<sup>1,2</sup>. De los sistemas de triaje estructurado existentes, el Modelo Andorrano de Triage (MAT) es el que ha sido adoptado por la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SE-

#### Filiación de los autores:

<sup>1</sup>Área de Urgencias, Hospital Clínic, Barcelona, España.

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic, Barcelona, España.

<sup>3</sup>Universidad de Barcelona. Barcelona, España.

#### Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

#### Autor para correspondencia:

Mar Ortega  
Área de Urgencias  
Hospital Clínic  
C/ Villarroel, 170  
08036 Barcelona, España

#### Correo electrónico:

mortega@clinic.ub.es

#### Información del artículo:

Recibido: 7-12-2017

Aceptado: 22-01-2018

Online: 13-6-2017

#### Editor responsable:

Agustín Julián-Jiménez, MD, PhD.



MES) como el estándar de triaje estructurado español (Sistema Español de Triage, SET). Los resultados principales obtenidos tras la aplicación del triaje en los SUH son: identificación rápida y eficiente de los pacientes que presentan una enfermedad que pone en peligro su vida con el objetivo de priorizar su asistencia, determinar el área de tratamiento más adecuada para los pacientes y gestionar debidamente las esperas<sup>3</sup>.

Sin embargo, la búsqueda constante de la mejora en la calidad asistencial ha hecho que se plantearan métodos para mejorar la eficiencia en determinadas patologías tiempo-dependiente. Las estrategias de coordinación entre niveles asistenciales son relativamente recientes y una de las consecuencias más visibles de esta coordinación son los códigos de activación como el código ictus y el código infarto. El código sepsis, en cambio, se ha encontrado con la dificultad específica de su bajo reconocimiento clínico en las primeras horas de asistencia<sup>4</sup>.

La sepsis es frecuente en urgencias y se asocia a una alta tasa de mortalidad hospitalaria<sup>5</sup>. Dos tercios de los pacientes con sepsis que ingresan en el hospital lo hacen a través de los SUH<sup>6</sup>. La identificación precoz de la sepsis ha preocupado a la comunidad científica durante décadas. La revisión más reciente de los criterios de sepsis publicada en el año 2016 motivó unos cambios importantes: la sepsis se definió como una disfunción orgánica potencialmente mortal por una respuesta del huésped desregulada a la infección y se determinó como criterio de sepsis la variación de, al menos, dos puntos del indicador "Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score" (SOFA)<sup>7</sup>. Además, los expertos del grupo de consenso Sepsis-3 propusieron un nuevo indicador para predecir la mortalidad intrahospitalaria fuera de la unidad de cuidados intensivos (UCI): la puntuación rápida de SOFA (Quick SOFA –qSOFA–), compuesta por frecuencia respiratoria mayor o igual a 22, presión arterial menor o igual a 100 mmHg y un estado mental alterado<sup>8</sup>. Este nuevo indicador es más simple que el SOFA, más adaptado a la práctica de la Medicina de Urgencias y Emergencias (MUE) y, además, se puede obtener de forma inmediata en la cabecera del enfermo sin necesidad de exploraciones complementarias<sup>9</sup>. Dado que la estratificación del riesgo es de suma importancia en los pacientes que acuden a un SUH, la validación de las herramientas de predicción existentes y la investigación de otras se ha postulado como uno de los principales objetivos de la investigación en MUE en la actualidad<sup>10-12</sup>. En este contexto nos planteamos el presente estudio con el objetivo de comparar la utilidad pronóstica del qSOFA con respecto al nivel de triaje asignado por el MAT.

## Método

Estudio de cohortes prospectivo elaborado en un hospital urbanouniversitario de tercer nivel que cuenta con un SUH que atiende aproximadamente unas 85.000 consultas anuales. El hospital asume la asistencia sanitaria especializada de una población estimada

de 500.000 personas. La asistencia del SUH está organizada por niveles de prioridad según el modelo de triaje establecido (MAT). El SUH consta de un área de primera asistencia donde se atiende a los pacientes estables y un área de críticos y otra de semicríticos, donde se atiende a los pacientes más graves. También consta de un área de observación de 28 camas donde se derivan los pacientes ya visitados en espera del alta o de cama de hospitalización para ingreso.

Durante seis meses se incluyeron los pacientes que consultaron a dicho SUH de 8 a 9 h de la mañana de lunes a viernes y fueron clasificados como nivel 2 o nivel 3 según el MAT. Se recogieron variables demográficas, motivo de consulta y el índice de comorbilidad abreviado de Charlson<sup>13</sup>. Para cada paciente incluido, el equipo investigador recogió los 3 componentes del qSOFA en el momento de su llegada a urgencias: 1) frecuencia respiratoria (FR) igual o mayor a 22 respiraciones por minuto, 1 punto, 2) presión arterial sistólica (PAS) menor o igual a 100 mmHg, 1 punto; y 3) nivel de conciencia alterado, 1 punto. El equipo investigador realizó seguimiento prospectivo del episodio de urgencias y del episodio de ingreso de aquellos pacientes que lo requirieron sin intervenir en la asistencia médica de los mismos.

Después de finalizar el periodo de reclutamiento y seguimiento, dos expertos revisaron la historia clínica de la estancia hospitalaria de cada paciente y se decidió si la consulta en el SUH estaba relacionada con una infección o no y, en tal caso, cuál sería el diagnóstico más probable. En caso de desacuerdo, se buscó un consenso entre los dos expertos.

Por su parte, se establecieron distintos criterios de exclusión. Aquellos pacientes que a pesar de cumplir los criterios de inclusión (acudir a urgencias en la primera hora del turno de mañana de un día laborable y clasificados con un nivel 2 o un nivel 3 de triaje) no se incluyeron en el estudio fueron: los pacientes que no quisieron participar, las mujeres embarazadas, los pacientes politraumáticos y los presos o bajo custodia policial, en este último caso por el difícil seguimiento posterior tanto si eran dados de alta como si ingresaban en el hospital penitenciario (fuera de nuestro centro).

Se realizó el seguimiento del paciente desde su llegada a urgencias hasta que finalizó su proceso asistencial (estancia en urgencias, hospitalización en UCI o sala convencional o traslado a otro dispositivo asistencial hasta el alta o fallecimiento). Si el paciente fue dado de alta antes de los 30 días de la visita a urgencias, se actualizó el seguimiento mediante consulta de la historia clínica informatizada de nuestro centro y la historia clínica compartida de atención primaria. La variable dependiente primaria del estudio fue la mortalidad a los 30 días.

El análisis de resultados se realizó con el programa estadístico SPSS (versión 20.0; SPSS, Inc., Chicago, EE.UU.). Las variables continuas se presentaron en forma de media y desviación estándar (DE) o mediana (según su homogeneidad) y las variables categóricas en forma de porcentajes. Para hacer el análisis comparativo entre

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes incluidos y comparación en función del valor del indicador qSOFA en el momento de su llegada a urgencias

|  | Total<br>N = 322<br>n (%) | qSOFA 0-1 puntos<br>N = 294<br>n (%) | qSOFA 2-3 puntos<br>N = 28<br>n (%) | p     |
|--|---------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| <b>Sexo</b>  |                           |                                      |                                     |       |
| Hombre   | 154 (48%)                 | 138 (47%)                            | 16 (57%)                            | 0,2   |
| Mujer  | 168 (52%)                 | 156 (53%)                            | 12 (43%)                            |       |
| <b>Edad media en años [media en días (DE)]</b>                           | 61 (22)                   | 59 (22)                              | 81 (13)                             | 0,001 |
|  | Rango: 18-97              |                                      |                                     |       |
| <b>Nivel de triaje [n (%)]</b>   |                           |                                      |                                     |       |
| Nivel 2  | 28 (9%)                   | 10 (3%)                              | 18 (64%)                            | 0,001 |
| Nivel 3  | 294 (91%)                 | 284 (97%)                            | 10 (36%)                            |       |
| <b>Índice de Charlson abreviado</b>                                      |                           |                                      |                                     |       |
| 0-3 puntos   | 238 (74)                  | 227 (77)                             | 11 (39)                             | 0,001 |
| 4 puntos o superior  | 84 (26)                   | 67 (23)                              | 17 (61)                             |       |
| <b>Diagnóstico final del episodio</b>                                    |                           |                                      |                                     |       |
| No infección   | 115 (36)                  | 114 (39)                             | 1 (4)                               | 0,001 |
| Infección*   | 207 (64)                  | 180 (61)                             | 27 (96)                             |       |
| <b>Destino del episodio de urgencias</b>                                 |                           |                                      |                                     |       |
| Alta   | 180 (57)                  | 180 (61)                             | 0                                   | 0,001 |
| Ingreso en sala convencional   | 124 (39)                  | 112 (38)                             | 12 (43)                             |       |
| Ingreso en unidad de críticos o semicríticos                             | 18 (6)                    | 2 (1)                                | 16 (57)                             |       |
| <b>Estado al final del episodio global</b>                               |                           |                                      |                                     |       |
| Vivo   | 308 (96)                  | 292 (99)                             | 16 (57)                             | 0,001 |
| Fallecidos   | 14 (4)                    | 2 (1)                                | 12 (43)                             |       |
| <b>Duración de la estancia hospitalaria en días [media en días (DE)]</b> | 6 (10)                    | 5 (9)                                | 16 (11)                             | 0,001 |

Infección\* (n = 207): datos clínicos y analíticos de infección (n = 120, 58%), datos clínicos, analíticos y radiológicos de infección (n = 29, 14%), infección con aislamiento microbiológico (n = 56, 27%). qSOFA: "quick SOFA-Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score"; DE: desviación estándar.

grupos de pacientes se utilizó la prueba de ji cuadrado para comparar variables categóricas y la T de Student para las variables continuas. Se realizó análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier y se compararon los resultados usando el test de Log-Rank. Además, se realizó análisis multivariante mediante regresión de Cox (riesgos proporcionales) para establecer los factores independientes relacionados con mortalidad.

El estudio fue aceptado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínic de Barcelona.

## Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron 322 pacientes con una edad media de 61 (DE: 22) años. En la

**Tabla 2.** Análisis univariado de supervivencia

| Variable  | Nº fallecidos/<br>Total de pacientes | Probabilidad de supervivencia a 30 días | p       |
|---|--------------------------------------|---|---------|
| <b>Edad</b>   |                                      |   |         |
| ≥ 70 años   | 14/182                               | 93%                                     | < 0,001 |
| < 70 años   | 0/180                                | 100%                                    |         |
| <b>qSOFA</b>  |                                      |   |         |
| 2-3 puntos  | 12/28                                | 71%                                     | < 0,001 |
| 0-1 puntos  | 2/294                                | 99%                                     |         |
| <b>Nivel de triaje (MAT)</b>                        |                                      |   |         |
| Nivel 2   | 6/28                                 | 85%                                     | < 0,001 |
| Nivel 3   | 8/294                                | 98%                                     |         |
| <b>Índice de comorbilidad abreviado de Charlson</b> |                                      |   |         |
| ≥ 4 puntos  | 11/84                                | 92%                                     | < 0,001 |
| 0-3 puntos  | 3/238                                | 99%                                     |         |

qSOFA: "quick SOFA-Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score".

Tabla 1 se recogen sus principales variables clínico-epidemiológicas.

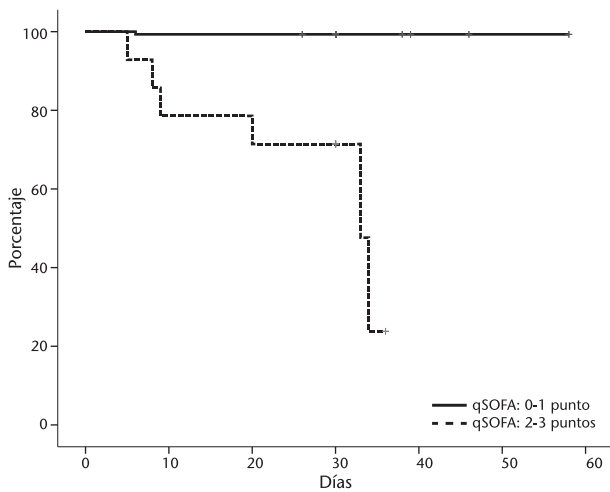
El valor del qSOFA en el momento de la llegada a urgencias fue de 0-1 puntos en 294 (91%) casos y de 2-3 puntos en 28 pacientes (9%). De los 294 pacientes con qSOFA 0-1, 284 (97%) fueron clasificados como nivel 3, 180 (61%) fueron diagnosticados de una infección y 180 (61%) fueron dados de alta. De estos, solo 6 consultaron de nuevo a urgencias dentro de las 72 horas posteriores al alta y ninguno requirió ingreso. De los 28 pacientes con qSOFA 2-3, 18 (64%) fueron clasificados como nivel 2, 27 (96%) fueron diagnosticados de una infección y 16 (57%) precisaron ingreso en una unidad de críticos o semicríticos.

Un total de 14 pacientes fallecieron como consecuencia del episodio que motivó su asistencia en urgencias. La probabilidad de supervivencia a los 30 días fue del 97%. En la Tabla 2 se muestra el análisis univariante de las variables asociadas a una peor supervivencia (mayor mortalidad). Los factores relacionados con una ma-

**Tabla 3.** Análisis multivariado de los factores asociados a mayor mortalidad mediante regresión de Cox

| Variable   | Hazard ratio | IC 95%      | p     |
|--|--------------|-------------|-------|
| <b>qSOFA</b>   |              |             |       |
| 2-3 puntos   | 8,796        | 1,579-48,99 | 0,013 |
| <b>Edad</b>  |              |             |       |
| ≥ 70 años  | 1,149        | 0,981-1,304 | 0,061 |
| <b>Nivel de triaje (MAT)</b>                                   |              |             |       |
| Nivel 2  | 1,272        | 0,342-4,733 | 0,720 |
| <b>Índice de comorbilidad abreviado de Charlson ≥ 4 puntos</b> | 0,276        | 0,025-3,010 | 0,291 |

IC 95%: intervalo de confianza 95%; qSOFA: "quick SOFA-Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score".



**Figura 1.** Curva de supervivencia en función del valor del qSOFA a la llegada a Urgencias. qSOFA: “quick SOFA-Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score”.

yor mortalidad fueron el nivel 2 de triaje, el valor de qSOFA 2-3, la edad igual o mayor de 70 años y un índice Charlson abreviado de comorbilidad igual o superior a 4 puntos. En el análisis de regresión de Cox un valor de qSOFA 2-3 fue el único factor asociado de forma independiente a mayor mortalidad, mientras que la edad, el nivel de triaje y el índice de comorbilidad no alcanzaron la significación estadística como factores pronóstico (Tabla 3). En la Figura 1 se muestra la probabilidad de supervivencia según el valor del qSOFA en el momento de la llegada a urgencias.

## Discusión

De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, el qSOFA es un indicador útil en el triaje de los pacientes que acuden a un SUH, ya que identifica de forma independiente a los que tienen un peor pronóstico. Es evidente que el sistema de triaje no puede sustituirse por la determinación única del qSOFA, dado que en el triaje del SUH hay muchos factores que influyen. Pero de acuerdo con los resultados de nuestro estudio, el qSOFA puede ayudar al mismo, tanto en el momento de la llegada del paciente a urgencias como en el seguimiento de este en el tiempo de espera hasta la visita médica. De esta manera seríamos más efectivos en la identificación de los pacientes más graves y en iniciar las medidas diagnósticas y terapéuticas apropiadas.

Existe un interés creciente por parte de las autoridades sanitarias en regular la asistencia a los pacientes con sepsis en los hospitales, por lo que este aspecto se ha convertido en un tema prioritario para los sistemas de salud<sup>14</sup>. En este contexto, pensamos que los SUH españoles deberían hacer un esfuerzo de adaptación e incluir en sus protocolos la detección de los pacientes graves desde el triaje mediante el cálculo del qSOFA,

un indicador fácil de determinar y que no precisa de exploraciones complementarias<sup>15</sup>.

Asimismo, pensamos que los pacientes con qSOFA 2-3 en el triaje o en cualquier momento en su estancia en urgencias deberían ser atendidos en un circuito específico. En los hospitales con una estructura similar a la nuestra podrían ser atendidos en el área de críticos o semicríticos. En un estudio previo de nuestro grupo observamos diferencias en el manejo terapéutico de los pacientes con sepsis según el circuito asistencial en el que eran atendidos<sup>16</sup>. Por este motivo, pensamos que sería interesante plantear futuros estudios en los que los pacientes identificados mediante qSOFA desde el triaje se atendieran en un circuito específico con el objetivo de analizar el manejo terapéutico y la mortalidad respecto a la situación previa en cada centro hospitalario.

El diseño del presente estudio en el que determinamos el qSOFA en el momento de la llegada del paciente a urgencias, con independencia del motivo de consulta, nos permitió observar otro dato interesante: el 96% de los pacientes con qSOFA 2-3 a su llegada fueron diagnosticados al final del episodio de una sepsis. Hasta ahora se ha investigado el qSOFA como un indicador pronóstico. Sin embargo, podría explorarse en un futuro una vertiente diagnóstica del indicador mediante estudios específicos diseñados a tal efecto.

Por otro lado, constatamos que un 43% de los pacientes con qSOFA 2-3 ingresaron finalmente en una sala convencional. De acuerdo con los resultados previos de Monclús *et al.*, la estancia media en urgencias de los pacientes con sepsis fue superior a 24 horas<sup>16</sup>. En centros como el nuestro, con un déficit de camas de unidad de cuidados intensivos, no es infrecuente que el paciente que acude a urgencias por sepsis permanezca en urgencias hasta la estabilización del cuadro clínico. De ahí la importancia de identificación precoz, optimización del manejo terapéutico y entrenamiento específico del personal sanitario de urgencias.

Las principales limitaciones del estudio son, a nuestro entender, las siguientes. En primer lugar, el pequeño tamaño de la muestra que está relacionado con que, por temas organizativos, la inclusión de pacientes se realizó solo durante la primera hora en el turno de mañana de días laborables. En segundo lugar, el seguimiento limitado a la duración del episodio o, si fue menor, a los 30 días después de la consulta a urgencias. Finalmente, la alta tasa de mortalidad entre los pacientes con qSOFA 2-3 debido, probablemente, a que no se excluyeron los pacientes que finalmente fueron considerados tributarios de limitación del esfuerzo terapéutico.

Como conclusión, nuestros resultados permiten establecer las bases para el diseño de estrategias que incluyan la identificación precoz de los pacientes con sepsis desde el triaje, combinando la determinación del qSOFA con el nivel de triaje y su manejo terapéutico en un circuito específico diseñado a tal efecto. Los SUH son un pivote primordial en la atención de los pacien-

tes que acuden por sepsis y, por tanto, constituyen un campo magnífico para llevar a cabo estudios de investigación en sepsis<sup>15</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

## Financiación

Los autores declaran la no existencia de financiación externa del presente artículo.

## Responsabilidades éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Clinic de Barcelona.

Todos los pacientes dieron su consentimiento para participar en el estudio.

Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

## Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares

## Agradecimientos

Parte de este trabajo fue aceptado como comunicación en el "XXIV Congrés Nacional Català d'Urgències i Emergències" (Reus, Tarragona 27-28 de abril 2017).

## Bibliografía

1 FitzGerald G, Jelinek GA, Scott D, Gerdtz MF. Emergency department triage revisited. *Emerg Med J*. 2010;27:86-92.

- 2 Moll HA. Challenges in the validation of triage systems at emergency departments. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:384-8.
- 3 Sánchez M, Salgado E, Miró O. Mecanismos organizativos de adaptación y supervivencia de los servicios de urgencia. *Emergencias*. 2008;20:48-53.
- 4 Jiménez Fàbrega X, Espila Etxeberria JL, Gallardo Mena J. Códigos de activación: pasado, presente y futuro en España. *Emergencias*. 2011;23:311-8.
- 5 Leisman DE, Zimmel D'Amore JA, Gribben JL, Ward MF, Masick KD, Bianculli AR, et al. Early sepsis bundle compliance for non-hypotensive patients with intermediate versus severe hyperlactemia. *Am J Emerg Med*. 2017;35:811-8.
- 6 Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:919-24.
- 7 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10.
- 8 Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:762-74.
- 9 Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for in-hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA*. 2017;317:301-8.
- 10 Williams JM, Greenslade JH, Mckenzie JV, Chu K, Brown AFT, Lipman J. SIRS, qSOFA and organ dysfunction: insights from a prospective database of emergency department patients with infection. *Chest*. 2017;151:586-96.
- 11 Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. qSOFA, SIRS, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the ICU. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:906-11.
- 12 González del Castillo J, Julián-Jiménez A, González-Martínez F, Álvarez-Manzanares J, Piñera P, Navarro-Bustos C, et al. Prognostic accuracy of SIRS criteria, qSOFA score and GYM score for 30-day-mortality in older non-severely dependent infected patients attended in the emergency department. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:2361-69.
- 13 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373-83.
- 14 Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority —A WHO Resolution. *N Engl J Med*. 2017;377:414-7.
- 15 Freund Y, Ortega M. Sepsis y predicción de la mortalidad hospitalaria. *Emergencias*. 2017;29:79-80.
- 16 Monclús E, Capdevilla A, Roedberg D, Pujol G, Ortega M. Manejo de la sepsis grave y el shock séptico en un servicio de urgencias de un hospital urbano de tercer nivel. Oportunidades de mejora. *Emergencias*. 2016;28:229-34.

### 5.4.1. Resultats

Durant el període d'estudi es van incloure 322 pacients amb una edat mitjana de 61 anys (DE:22). A la **Taula 21** es recopilen les principals variables clíniques-epidemiològiques.

El valor del qSOFA en el moment de l'arribada a Urgències va ser de 0-1 punts en 294 (91%) casos i de 2-3 punts en 28 pacients (9%). Dels 294 pacients amb qSOFA 0-1, 284 (97%) van ser classificats com a nivell 3, 180 (61%) van ser diagnosticats d'una infecció i 180 (61%) van ser donats d'alta. D'aquests, només 6 van consultar de nou a Urgències dins les 72 hores posteriors a l'alta i cap va requerir ingrés. Dels 28 pacients amb qSOFA 2-3, 18 (64%) van ser classificats com a nivell 2, 27 (96%) van ser diagnosticats d'infecció i 16 (57%) van precisar ingrés en una unitat de crítics o semicrítics.

Un total de 14 pacients van morir com a conseqüència de l'episodi que va motivar la seva assistència a Urgències. La probabilitat de supervivència al cap de 30 dies va ser del 97%. A la **Taula 22** es mostra l'anàlisi univariant de les variables associades a una pitjor supervivència (major mortalitat). Els factors relacionats amb una major mortalitat van ser el nivell 2 de triatge, el valor de qSOFA 2-3, l'edat igual o major de 70 anys i un índex de comorbiditat abreujat de Charlson igual o superior a 4 punts. A l'anàlisi de regressió de Cox un valor de qSOFA 2-3 va ser l'únic factor associat de forma independent a major mortalitat, mentre que l'edat, el nivell de triatge i l'índex de comorbiditat no van assolir la significació estadística com factors pronòstics (**Taula 23**). A la **Figura 12** es mostra la probabilitat de supervivència segons el valor del qSOFA en el moment de l'arribada a Urgències.

**Taula 21.** Característiques clíniques dels pacients inclosos i comparació en funció del valor de l'indicador qSOFA en el moment de l'arribada a Urgències.

|  | <b>Total<br/>(n= 322)</b>                 | <b>qSOFA 0-1<br/>punts<br/>(n= 294)</b>  | <b>qSOFA 2-3<br/>punts<br/>(n= 28)</b> | <b>p</b> |
|--|---|--|--|----------|
| Sexe:<br>Home<br>Dona  | 154 (48%)<br>168 (52%)                    | 138 (47%)<br>156 (53%)                   | 16 (57%)<br>12 (43%)                   | 0,2      |
| Edat<br>(mitjana en anys,<br>DE)   | 61 (DE: 22)<br>Rang: 18 - 97              | 59 (DE: 22)                              | 81 (DE: 13)                            | 0,001    |
| Nivell de triatge:   |   |  |  |          |
| Nivell 2<br>Nivell 3   | 28 (9%)<br>294 (91%)                      | 10 (3%)<br>284 (97%)                     | 18 (64%)<br>10 (36%)                   | 0,001    |
| Índex abreujat de<br>Charlson:<br>0-3 punts<br>4 punts o superior                              | 238 (74%)<br>84 (26%)                     | 227 (77%)<br>67 (23%)                    | 11 (39%)<br>17 (61%)                   | 0,001    |
| Diagnòstic final de<br>l'episodi:  |   |  |  |          |
| No infecció<br>Infecció*   | 115 (36%)<br>207 (64%)                    | 114 (39%)<br>180 (61%)                   | 1 (4%)<br>27 (96%)                     | 0,001    |
| Destí de l'episodi<br>d'Urgències:   |   |  |  |          |
| Alta<br><br>Ingrés en sala<br>convencional<br><br>Ingrés en unitat de<br>crítics o semicrítics | 180 (57%)<br><br>124 (39%)<br><br>18 (6%) | 180 (61%)<br><br>112 (38%)<br><br>2 (1%) | 0<br><br>12 (43%)<br><br>16 (57%)      | 0,001    |
| Estat al final de<br>l'episodi global:   |   |  |  |          |
| Viu<br>Èxitus  | 308 (96%)<br>14 (4%)                      | 292 (99%)<br>2 (1%)                      | 16 (57%)<br>12 (43%)                   | 0,001    |
| Duració de l'estada<br>hospitalària en dies<br>(mitjana, DE)                                   | 6 (DE: 10)                                | 5 (DE: 9)                                | 16 (DE: 11)                            | 0,001    |

*Infecció\* (n= 207): dades clíniques i analítiques d'infecció (n= 120, 58%), dades clíniques, analítiques i radiològiques d'infecció (n= 29, 14%), infecció amb aïllament microbiològic (n= 56, 27%), qSOFA: "quick SOFA"*

**Taula 22.** Anàlisi univariant de supervivència.

| Variable  | Nº defuncions /<br>Total de pacients | Probabilitat de<br>supervivència al cap de<br>30 dies | p       |
|---|--------------------------------------|---|---------|
| Edat<br>≥ 70 anys<br>< 70 anys  | 14/182<br>0/180                      | 93%<br>100%   | < 0,001 |
| qSOFA<br>2-3 punts<br>0-1 punts   | 12/28<br>2/294                       | 71%<br>99%  | <0,001  |
| Nivell de triatge (MAT)<br>Nivell 2<br>Nivell 3                         | 6/28<br>8/294                        | 85%<br>98%  | <0,001  |
| Índex de comorbiditat<br>abreviat de Charlson<br>≥ 4 punts<br>0-3 punts | 11/84<br>3/238                       | 92%<br>99%  | <0,001  |

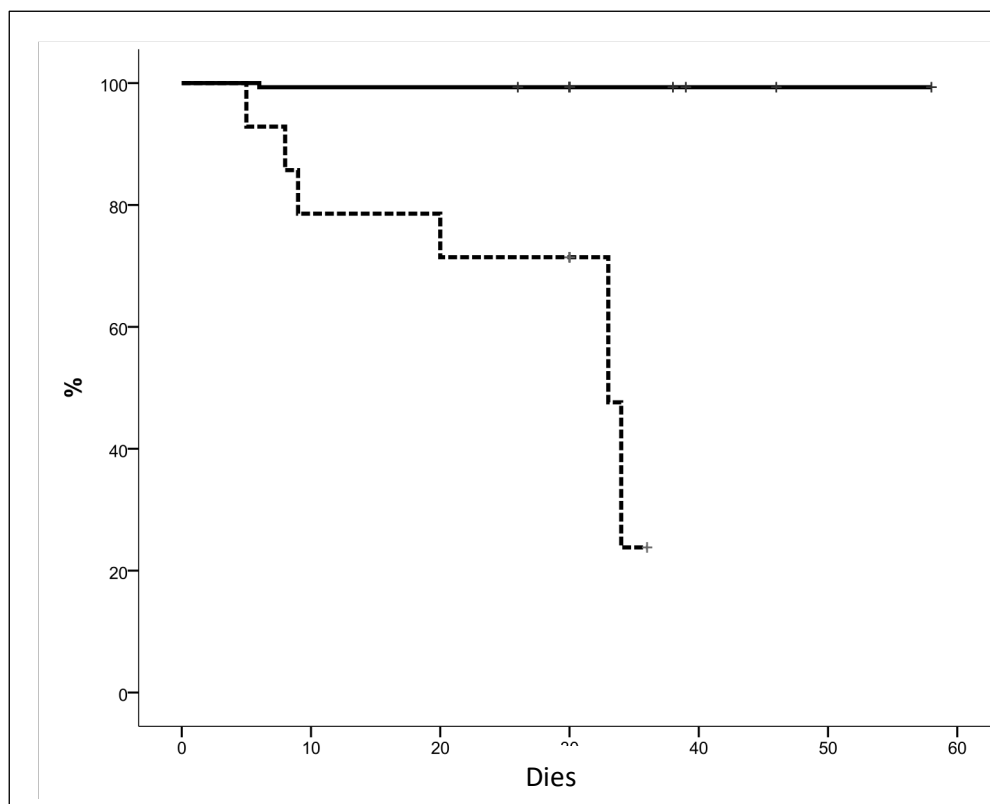
**Taula 23.** Anàlisi multivariant dels factors associats a major mortalitat mitjançant la regressió de Cox.

| Variable   | Hazard ratio | IC 95%        | p     |
|--|--------------|---------------|-------|
| qSOFA<br>2-3 punts   | 8,796        | 1,579 - 48,99 | 0,013 |
| Edat<br>≥70 anys   | 1,149        | 0,981 - 1,304 | 0,061 |
| Nivell de triatge<br>(MAT)<br>Nivell 2                           | 1,272        | 0,342 - 4,733 | 0,720 |
| Índex de<br>comorbiditat<br>abreviat de<br>Charlson<br>≥ 4 punts | 0,276        | 0,025 - 3,010 | 0,291 |

IC 95%: Interval de Confiança 95%, qSOFA: "quick SOFA"

**Figura 13.** Corba de supervivència en funció del valor del qSOFA a l'arribada a Urgències.

Línia continua valor 0-1 punts, línia discontinua valor 2-3 punts.







## **VI. DISCUSSIÓ CONJUNTA**



En la present tesi hem avaluat com es realitza la identificació i el maneig de la sèpsia en un SUH en el que no existeix una identificació específica en el triatge, per tal d'establir oportunitats de millora que ens permetin dissenyar un nou circuit assistencial d'aquesta patologia. Per abordar aquests aspectes vam dissenyar quatre estudis.

En el primer estudi es va analitzar com es realitza la prescripció d'antibiòtics en el SUH i es van detectar diversos aspectes a millorar. El principal és el temps que es tarda a administrar la primera dosi d'antibiòtic, el qual va resultar superior a l'indicat segons les guies. Cal destacar la importància d'aquesta dada, ja que diferents estudis han demostrat que el temps que es tarda a administrar la primera dosi d'antibiòtic està directament relacionat amb la supervivència del pacient en els casos de "sèpsia greu" i xoc sèptic<sup>175,176</sup>. Concretament la mediana de temps des de l'arribada al SUH fins a l'administració de la primera dosi d'antibiòtic va ser de 3 hores i des de la visita mèdica de 2 hores. Aquesta demora probablement podia ser deguda a diferents factors: la pressió assistencial, el nombre de pacients en espera i el nombre de pacients que ocupaven les àrees de primera visita i d'observació.

A més d'això, vam observar que la proporció de pacients en els quals s'havia ajustat la dosi en relació a la funció renal era alta, en comparació amb estudis previs similars, i que els intervals entre dosis eren correctes en un percentatge molt elevat dels casos. En part es podria justificar pel fet que l'antibiòtic empíric més utilitzat va ser la ceftriaxona. La proporció d'ajust del tractament antibiòtic segons l'aïllament microbiològic era similar als resultats obtinguts en estudis previs<sup>177</sup>. Malgrat tot, es va considerar que aquests resultats es podrien millorar posant en marxa de manera generalitzada l'ús de la història clínica informatitzada. Així, els resultats microbiològics i la prescripció de fàrmacs serien accessibles a qualsevol professional sanitari que realitza el seguiment del pacient. Aquesta recomanació expressada en el primer article ha sigut instaurada en el transcurs de la realització d'aquesta tesi doctoral.

Referent a l'ajustament del tractament, centrant-nos concretament en la teràpia seqüencial (és a dir, el pas a la via oral), es va detectar que la majoria d'endarreriments es localitzaven principalment en els pacients hospitalitzats. En general s'esperava fins a obtenir els resultats dels cultius o fins a completar el curs de l'antibiòtic intravenós. Caldria reforçar la formació dels professionals en aquest aspecte i fer difusió dels criteris d'elegibilitat pel pas a la via oral amb l'objectiu d'estandarditzar la teràpia seqüencial i evitar els efectes secundaris i el cost que suposa un tractament intravenós prolongat. Una altra qüestió a comentar és l'ajust de la dosi d'antibiòtic en aquells pacients en els quals el volum de distribució es troba augmentat, com són els pacients amb xoc sèptic. No existeixen recomanacions universals al respecte, s'ha d'individualitzar cada cas i consultar les guies establertes.

Aquests primers resultats van permetre establir les bases per iniciar estratègies formatives, optimitzar el treball multidisciplinari, proposar l'establiment de circuits de comunicació més fluids entre el personal sanitari i la farmàcia hospitalària, aconsellar el desenvolupament de tècniques informàtiques que facilitessin i ajudessin a millorar la qualitat assistencial i la seguretat dels pacients que inicien un tractament antibiòtic a Urgències i reforçar la necessitat de seguir buscant estratègies d'identificació precoç dels pacients de risc. Amb l'objectiu d'identificar aquests pacients des del triatge, es va plantejar el fet que certes reformes estructurals i organitzatives podrien ser útils per disminuir el temps d'espera.

D'aquest primer estudi remarquem que la mediana de temps des de la visita mèdica fins a l'administració de la primera dosi d'antibiòtic en molts casos va ser superior a les 2 hores. Per tal de seguir analitzant com es realitza el maneig de la sèpsia a Urgències i amb l'objectiu aquesta vegada de poder detectar les barreres que influeixen en aquest retràs assistencial, es va elaborar el segon estudi. Mitjançant enquestes es va analitzar el coneixement del personal sanitari sobre la importància del tractament antibiòtic empíric precoç i les dificultats tècniques i organitzatives amb les quals es troba a l'hora d'administrar-lo, com poden ser

dificultats per trobar una via, retard de l'antibiòtic per tal de coincidir amb els horaris preestablerts d'administració de la resta de la medicació, etc.

A la literatura científica internacional existeixen algunes publicacions que fan referència a l'ús d'enquestes per tal de detectar les dificultats amb les quals es troba el personal sanitari a l'hora de prescriure i administrar antibiòtics<sup>177</sup>, però en el nostre medi, aquest era el primer treball que utilitzava aquesta metodologia.

Analitzant els resultats de les enquestes vam veure que, en general, es considerava important que la primera dosi d'antibiòtic s'administrés de manera precoç, però en contraposició en molts casos es desconeixia la seva implicació pronòstica. A més a més, gran part del personal entrevistat pensava que es tardava molt de temps en decidir si un pacient necessitava o no antibiòtic. Existien dubtes sobre si per prescriure i administrar un antibiòtic era necessari realitzar prèviament els cultius. Pel que fa a la teràpia seqüencial vam descobrir que no era àmpliament coneguda. Per últim, va ser rellevant que, pel personal d'infermeria, les ordres mèdiques no acostumaven a ser clares.

Un altre aspecte que es va detectar susceptible de millora és l'esquema utilitzat en la prescripció i l'administració dels antibiòtics via oral. En general, els sistemes de prescripció tant manuals com electrònics afavoreixen l'administració dels antibiòtics via oral coincidint amb els àpats (esmorzar - dinar - sopar), aquest aspecte pot no ser el més adequat pels antibiòtics en els quals la farmacocinètica influeix en les seves concentracions sanguínies, ja que en aquests casos el període nocturn es prolonga més de l'aconsellat per raons logístiques. Per resoldre aquest problema potser seria útil proposar que els sistemes de prescripció permetessin un interval de dosificació fix per determinats fàrmacs, entre ells els antibiòtics. Així com aconsellar, en els casos en els quals sigui possible, la prescripció d'antibiòtics amb una vida mitjana llarga, d'aquesta manera es requeririen menys dosis diàries.

El concepte de tractament antibiòtic empíric apropiat no només es refereix a la utilització d'antibiòtics amb una sensibilitat *in vitro* adequada a l'aïllament microbiològic, sinó també a l'ús d'una via d'administració òptima i a unes dosis

correctes, per tal que es difongui de manera efectiva al focus d'infecció i que s'utilitzi una combinació d'antibiòtics en determinats casos<sup>178,179</sup>. Un apartat que mereix especial consideració en l'àmbit de l'assistència a Urgències és l'ajust de l'antibiòtic a la funció renal i, molt relacionat amb aquest punt, l'interval de dosi correcte. Vam detectar que les raons per les quals, en general, no es realitzava aquest ajust van ser: la subestimació de la prevalença d'insuficiència renal, la consideració que una xifra de creatinina menor de 1,6mg/dl era un valor segur i el desconeixement del fet que la xifra de creatinina no tradueix directament el filtratge glomerular, donat que aquest depèn de l'edat i el sexe del pacient. Considerem que seria interessant incloure l'estimació del filtratge glomerular a l'analítica bàsica d'Urgències mitjançant l'equació MDRD-4<sup>173</sup>. També proposem que en el sistema de prescripció electrònica aparegui un signe d'advertència quan el filtratge glomerular sigui menor de 60 ml/min.

Tots aquests aspectes es podrien millorar si es realitza una estratègia formativa al personal, tant mèdic com d'infermeria, incidint sobretot en la importància del tractament empíric precoç pel pronòstic dels pacients amb "sèpsia greu" i xoc sèptic. Pensem que l'estratègia formativa pot incloure a part de sessions teòriques, el plantejament de casos clínics pel mateix personal amb una discussió posterior. També existeix la possibilitat de dissenyar un entrenament pràctic centrat a adquirir o millorar les habilitats manuals en la col·locació de vies perifèriques en determinats casos, per exemple en gent gran o pacients que han rebut prèviament tractaments que augmenten el risc de presentar flebitis. Les estratègies formatives s'han demostrat útils, però s'ha discutit molt respecte si la seva eficàcia es manté al llarg del temps. Proposaríem sessions recordatòries i una avaluació periòdica dels aspectes més importants per tal d'assegurar que aquests coneixements es mantenen al dia<sup>180</sup>.

Convé ressaltar que la principal limitació d'aquest estudi va ser que es basava en una metodologia no validada. Tot i això, pensem que es tracta d'una aproximació innovadora i propera a la realitat. Es podria implementar en altres centres hospitalaris, d'aquesta manera podríem comparar els resultats i valorar si es tracta d'una enquesta reproducible en el nostre medi.

Aquest segon treball ens va permetre perfilar les bases pel disseny d'estratègies de millora que incloguin la identificació de pacients de risc, estratègies formatives i de treball multidisciplinari, així com desenvolupar i millorar les eines informàtiques que permetin augmentar la qualitat assistencial i la seguretat dels pacients que inicien un tractament antibiòtic a Urgències.

Fins aquest moment ens havíem centrat en el patró de tractament antibiòtic al nostre SUH, tant per descriure com es realitza, com per detectar les dificultats que es troba el personal sanitari. El tercer estudi va tenir per objectiu descriure les característiques del maneig inicial de la "sèpsia greu" (definició vàlida segons les guies del moment) i el xoc sèptic en el nostre SUH, on no existeix una identificació específica. Tot i que la mortalitat global va ser del 26%, similar a la descrita en estudis previs, després de realitzar l'anàlisi de les dades vam constatar que el maneig inicial d'aquests pacients també es podria millorar substancialment.

En primer lloc, vam observar que el temps fins a l'entrada al box i fins a l'administració de la primera dosi d'antibiòtic va ser superior a l'aconsellada segons les guies. Per afegiment, aquestes diferències van ser significativament majors en els pacients atesos en el nivell 3 respecte als atesos en el nivell 1-2. Aquesta circumstància podria explicar-se per la saturació del SUH i per l'ocupació dels boxs de visita durant més temps del desitjat pels pacients ingressats en espera de llits d'hospitalització, com es descriu en estudis previs realitzats al mateix SUH<sup>181</sup>. Aquest fet que provoca que el pacient en espera de ser visitat tardi més temps a entrar al box i una vegada identificat que es tracta d'un cas de xoc sèptic, es demori en poder ser traslladat a l'àrea de crítics o semicrítics del mateix SUH, on correspondria que estigués ubicat per tal de realitzar les mesures de reanimació hemodinàmica. L'estada mitjana a Urgències fins al trasllat a la sala d'hospitalització dels pacients amb xoc sèptic inclosos en aquest estudi va ser de 31 hores (molt superior a la recomanada a les guies, on s'indica que el pacient hauria de ser traslladat a una UCI durant les primeres hores després del diagnòstic)<sup>177</sup>.



En segon lloc, vam observar que l'adhesió a les guies de tractament no era homogènia entre el personal sanitari. Una vegada detectat un pacient amb un quadre de xoc sèptic, independentment del nivell de triatge on es troba localitzat, s'activen les mesures necessàries per a la reanimació hemodinàmica. Així i tot, el seguiment del protocol de maneig terapèutic va resultar irregular entre el personal sanitari: la determinació de lactat, la realització d'hemocultius abans de l'administració de l'antibiòtic i el volum adequat de cristal·loides perfosos abans d'iniciar l'administració de fàrmacs vasoactius no es complien correctament en tots els casos. Alguns d'aquests aspectes a millorar, com la realització d'hemocultius previs a l'administració de l'antibiòtic, ja s'havien detectat a l'estudi anterior. Tal com havíem comentat, seria interessant una formació específica i periòdica entre el personal sanitari que ha d'aplicar aquestes mesures<sup>151</sup>.

En tercer lloc, el reconeixement dels pacients amb "sèpsia greu" o xoc sèptic és complexa, el fet de no disposar d'una eina específica des del triatge per tal de detectar aquests pacients dificulta l'inici precoç de les mesures terapèutiques. D'acord amb els nostres resultats els pacients inicialment classificats com a nivell 1-2 tenien una freqüència cardíaca i una freqüència respiratòria significativament majors que els pacients classificats com a nivell 3. Hem de tenir en compte que el procés de la sèpsia és dinàmic i els símptomes i signes inicials són inespecífics. És a dir, pacients que inicialment no presenten dades de gravetat i es classifiquen com a nivell 3, amb el pas de les hores poden evolucionar i desenvolupar un quadre de "sèpsia greu" o xoc sèptic. Per tant, és necessària una revaloració constant dels malalts.

Diversos investigadors han desenvolupat diferents sistemes de puntuació amb l'objectiu de detectar de manera precoç aquests pacients. El problema de la majoria d'aquests estudis és que analitzen els índexs amb l'objectiu de valorar el valor pronòstic de les puntuacions, en comptes de validar el seu ús pel reconeixement i la detecció precoç d'aquests pacients<sup>179,182</sup>. A partir del primer document de consens publicat a Espanya, algunes institucions van reorganitzar l'assistència dels pacients amb "sèpsia greu" o xoc sèptic, millorant l'aplicació dels paràmetres de reanimació hemodinàmica<sup>183,184</sup>. En aquells moments també s'havia

establert un debat sobre les particularitats en l'assistència a Urgències de la població anciana amb "sèpsia greu" o xoc sèptic<sup>185</sup>. Aquest aspecte ens va animar a determinar en el nostre centre els indicadors temporals exposats prèviament (temps d'espera, temps fins a la primera dosi d'antibiòtic) entre altres paràmetres.

Les principals limitacions del tercer treball van ser que presentava una mostra petita i que s'havia realitzat en un únic centre. El fet que la mostra fos petita havia limitat l'estudi estadístic, ja que no s'havia pogut realitzar anàlisi multivariant ni de supervivència. Al tractar-se d'un estudi en un sol centre les conclusions van poder ser aplicades al nostre SUH i probablement a serveis d'Urgències similars, però no es va poder considerar que l'estudi tingués validesa externa. Tot i això, pensem que es tracta d'una aproximació molt propera a la realitat i que els resultats són útils per millorar la pràctica mèdica diària.

Fins aquest punt hem vist que l'atenció dels pacients amb sèpsia, incloent-hi la "sèpsia greu" i el xoc sèptic, en el nostre SUH i probablement en els centres amb un triatge sense identificació específica d'aquest procés és susceptible de millora pel que fa al diagnòstic i l'adhesió a les guies de maneig terapèutic precoç. Per tal de millorar el diagnòstic necessitem una escala que ens faciliti el reconeixement precoç d'aquests pacients. Inicialment, en el moment de la realització d'aquest tercer estudi ens va semblar que podria ser interessant valorar la implementació de l'escala NEWS que es basa en la detecció des del triatge de certes anomalies en els signes vitals. Aquest indicador podria ser útil i fàcilment aplicable per la valoració inicial del pacient. Malgrat tot, es podria tractar d'un indicador sensible però poc específic<sup>186</sup>. Un altre plantejament va ser valorar la possibilitat de realitzar la determinació ràpida de lactat al peu del llit<sup>187</sup>. Just en aquella època es va publicar la darrera revisió de les definicions de sèpsia (Sepsis-3) on es planteja una nova escala amb només tres paràmetres, el qSOFA<sup>26</sup>.

Finalment ens vam decantar per valorar l'aplicació d'aquest indicador. El quart estudi d'aquesta tesi analitza el valor diagnòstic i pronòstic de l'indicador proposat en l'última guia, el qSOFA, tant en el triatge dels pacients que consulten a un SUH com en les revaluacions posteriors a l'espera de la visita mèdica.

D'acord amb els resultats observem que aquest indicador identifica de manera independent als que tenen un pitjor pronòstic. Tot i que és evident que no es pot substituir el sistema de triatge per una determinació única del qSOFA, ja que influeixen molts d'altres factors, segons indiquen els resultats d'aquest estudi el qSOFA pot complementar el sistema de triatge, tant en el moment de l'arribada a Urgències com per realitzar el seguiment durant el temps d'espera fins a la visita mèdica. Aquesta mesura ens permetria ser més efectius en el reconeixement dels pacients amb criteris de gravetat i així iniciar de manera precoç les corresponents mesures diagnòstiques i terapèutiques.

Existeix un interès creixent per part de les autoritats sanitàries en regular l'assistència dels pacients amb sèpsia en els hospitals, pel que s'ha convertit en un tema prioritari pels sistemes de salut<sup>188</sup>. En aquest context, pensem que el nostre SUH, com els SUH del nostre entorn, estan fent un esforç per adaptar i incloure en els seus protocols la detecció dels pacients greus mitjançant el càlcul del qSOFA des del triatge. És un indicador fàcil i ràpid de determinar i no requereix exploracions complementàries<sup>156</sup>. D'aquesta manera, els pacients amb una puntuació qSOFA de 2 o 3 en el moment del triatge o en qualsevol moment de la seva estada a Urgències haurien de ser prioritzats i atesos en un circuit específic. En els hospitals amb una estructura similar a la nostra els hi correspondria ser atesos a l'àrea de crítics o semicrítics. Tal com hem vist al tercer estudi existeixen diferències significatives en el maneig terapèutic dels pacients amb sèpsia segons el nivell de triatge en el qual són atesos. Per aquest motiu pensem que, si els pacients amb més criteris de gravetat són identificats mitjançant el qSOFA des del triatge i es visiten en el circuit més eficient, es podrien millorar les taxes de morbiditat actuals.

En aquest darrer estudi que hem determinat el qSOFA en el moment de l'arribada del pacient a Urgències amb independència del motiu de consulta, ens ha permès observar una altra dada interessant: el 96% dels pacients amb una puntuació qSOFA de 2 o 3 a l'arribada a Urgències posteriorment al final de l'episodi van ser diagnosticats de sèpsia. Fins ara s'ha investigat el qSOFA com un indicador

pronòstic, però donats aquests resultats, podria explorar-se en un futur un vessant diagnòstic de l'indicador mitjançant estudis específics dissenyats per a tal finalitat.

Per altra banda, constatem que un 43% dels pacients amb una puntuació del qSOFA 2 o 3 van ingressar finalment a una sala convencional. Com hem vist en el tercer estudi l'estada mitjana a Urgències dels pacients amb sèpsia és superior a 24 hores. En centres com el nostre amb un dèficit de llits a la unitat de semicrítics no és infreqüent que el pacient que consulta al SUH per un quadre de sèpsia romanguí al servei d'Urgències fins a l'estabilització del quadre clínic i ingressi directament en una sala d'hospitalització convencional. Per aquest motiu és de gran importància la identificació precoç, l'optimització del maneig terapèutic i l'entrenament específic del personal sanitari d'Urgències.

Novament hem de tenir presents les limitacions que presenta aquest quart estudi: la mida petita de la mostra, la inclusió de pacients independentment del motiu de consulta, el seguiment limitat a la duració de l'episodi o al cap de 30 dies després de la consulta a Urgències i finalment l'elevada taxa de mortalitat entre els pacients amb qSOFA de 2 o 3, que podria ser deguda, entre altres causes, al fet que no es van excloure els pacients que finalment van ser considerats tributaris a adequació de l'esforç terapèutic.

Aquests resultats permeten establir les bases pel disseny d'estratègies que incloguin la identificació precoç dels pacients amb sèpsia des del triatge, combinant la determinació de l'escala qSOFA amb el nivell de triatge assignat i el maneig terapèutic dels mateixos a través d'un circuit específic dissenyat a tal efecte. Els SUH són un pilar primordial en l'atenció dels pacients que acudeixen per sèpsia i, per tant, constitueixen un camp magnífic per dur a terme estudis d'investigació en sèpsia<sup>156</sup>.

## 6.1. MESURES IMPLEMENTADES

Els primer estudi d'aquesta tesi es va publicar el 2014. En aquest temps han implantat algunes mesures que han permès millorar l'assistència dels pacients amb sèpsia. La prescripció electrònica i la implementació de sistemes d'autodispensació de medicaments (*Pyxis*) han ajudat a la correcta prescripció de l'antibiòtic, tant a l'hora de determinar l'interval d'administració com a l'hora d'ajustar la dosi segons la funció renal. S'han realitzat sessions formatives a metges especialistes i residents sobre la importància d'identificar precoçment la sèpsia i iniciar el tractament de reanimació hemodinàmica. També s'ha format als infermers en la identificació dels malalts més greus amb sospita de sèpsia durant l'espera del nivell 3 de triatge.

## 6.2. MESURES FUTURES

Així i tot, ens queda per acabar d'implementar un circuit d'identificació ràpida de la sèpsia, per tal d'iniciar les pertinents mesures de tractament precoçment. Aquest circuit no ha de tenir una estructura física, es tracta que qualsevol membre del personal sigui capaç d'identificar un malalt amb sospita de sèpsia, gràcies al coneixement del qSOFA, i d'aquesta manera començar els paquets de mesura adients d'1, 3 i 6 hores (**Figures 10-12**).

**Figura 14.** Paquet de mesures primera hora.

- 1) Mesurar el nivell de lactat basal. Tornar a mesurar-lo si el lactat inicial és > 2mmol/l.
- 2) Obtenir hemocultius. Si és possible previs a l'administració dels antibiòtics.
- 3) Administrar antibiòtic empíric d'ampli espectre.
- 4) Administrar 30ml/kg de cristal·loides en cas d'hipotensió o lactat  $\geq$  4mmol/L.
- 5) Administrar vasopressors si el pacient està hipotens després o durant l'administració dels fluids per tal de mantenir una PAM  $\geq$  65mmHg.

Font: Mitchell M. Levy, et al. *The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. Crit Care Med.* 2018 Jun;46(6):997-1000 <sup>78</sup>.

**Figura 15.** Paquet de mesures primeres tres hores.

- 1.- Mesurar el nivell de lactat basal.
- 2.- Obtenir hemocultius previs a l'administració d'antibiòtics.
- 3.- Administrar antibiòtic empíric eficaç.
- 4.- Administrar 30 ml/kg de cristal·loides en cas d'hipotensió o lactat elevat  $\geq$  4 mmol/l.

Font: Dellinger RP, et al. *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Intensive Care Med* (2013) 39:165–228 <sup>109</sup>.

**Figura 16.** Paquet de mesures primeres sis hores.

- 1.- Aplicar vasopressors (en pacients hipotensos que no han respost a la càrrega inicial de volum) per mantenir la PAM  $\geq$  65 mmHg.
- 2.- En el cas d'hipotensió arterial persistent o lactat inicial  $\geq$  4 mmol/l:
  - Mesurar la PVC (objectiu  $\geq$  8 mmHg).
  - Mesurar la saturació venosa central d'oxigen (objectiu  $\geq$  70 %).
- 3.- Tornar a mesurar el lactat si l'inicial era elevat.

Font: Dellinger RP, et al. *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Intensive Care Med (2013) 39:165–228* <sup>109</sup>.

## **VII. CONCLUSIONS**





Els estudis que constitueixen aquesta tesi han permès identificar aspectes rellevants de la clínica, l'epidemiologia i el maneig dels pacients que consulten al nostre SUH per sèpsia. D'aquesta manera hem contribuït a identificar oportunitats de millora i així establir les bases pel disseny d'estratègies, tant en el diagnòstic com en el tractament d'aquesta patologia, que permetin avançar en la seguretat i qualitat assistencial d'aquests malalts.

Les conclusions més importants que podem extreure són:

1. El temps que es tarda a administrar la primera dosi d'antibiòtic en patologia infecciosa és superior al recomanat.
2. L'aplicació de la teràpia seqüencial, l'ajust de l'antibiòtic a la funció renal, el concepte de tractament antibiòtic empíric apropiat, tant pel que fa a l'espectre de cobertura com la via d'administració adequada i a la dosi òptima, són altres aspectes relacionats amb la teràpia antibiòtica susceptibles de millora.
3. Pel personal d'infermeria, les ordres mèdiques són poc clares respecte al tractament antibiòtic. Existeixen dubtes respecte a la implicació pronòstica de l'administració precoç de l'antibiòtic, així com sobre la necessitat de cursar hemocultius abans de la prescripció i administració de l'antibiòtic.
4. El temps que es triga a identificar els malalts amb "sèpsia greu" i xoc sèptic, així com en administrar la primera dosi d'antibiòtic, és superior al recomanat a les guies.
5. L'adhesió a les guies de maneig terapèutic d'aquest grup de malalts és susceptible de millora. En concret destaquem la falta de compliment de les següents mesures: la determinació de lactat, la realització d'hemocultius abans de l'administració de l'antibiòtic i el volum adequat de cristal·loides perfosos abans d'iniciar l'administració de fàrmacs vasoactius.
6. El qSOFA identifica de manera independent als pacients amb pitjor pronòstic. Aquest indicador pot complementar el sistema de triatge, tant

en el moment de l'arribada a Urgències com per realitzar el seguiment durant el temps d'espera fins a la visita mèdica.

7. Les estratègies formatives i de prescripció electrònica podrien ajudar a millorar alguns dels aspectes relacionats amb el tractament antibiòtic a Urgències i el maneig de la sèpsia i el xoc sèptic.
8. La identificació precoç dels malalts amb l'indicador qSOFA ajudaria a iniciar precoçment les mesures de tractament. Els pacients amb una puntuació del qSOFA de 2 - 3 haurien de ser prioritzats i atesos en un circuit específic.

Les conclusions d'aquesta tesi ens ha permès dissenyar estratègies formatives i de prescripció electrònica que actualment estan implementant en el nostre SUH. A més a més, hi ha un equip específic de metges d'Urgències que estan formant a tot el personal mèdic i d'infermeria en la identificació i el tractament precoç dels malalts amb qSOFA 2 o 3 punts. L'objectiu és que més que un circuit específic qualsevol membre del personal sanitari d'Urgències estigui capacitat per identificar i iniciar les mesures terapèutiques de la primera a la tercera hora el més aviat possible. Posteriorment s'hauria de traslladar el malalt a la unitat de semicrítics del mateix servei per completar les mesures de les primeres sis hores. En un futur, s'hauran d'avaluar l'eficàcia d'aquestes mesures en investigacions dissenyades a tal efecte.

## **VIII. BIBLIOGRAFIA**



- 1.- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001; 29(7): 1303-10.
- 2.- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003 Apr;348(16): 1546-54.
- 3.- Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014;5(1): 4-11.
- 4.- Angus DC, Van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 2013; 369: 840-51.
- 5.- Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA.* 2017; 317(3): 301-08.
- 6.- García-López L, Grau-Cerratob S, deFrutos-Sotoa A, Bobillo-DeLamoc F, Cítores-González R, Diez-Gutiérrez F, et al. Impact of the implementation of a Sepsis Code hospital protocol in antibiotic prescription and clinical outcomes in an intensive care unit. *Med Intensiva.* 2017 ;41(1):12-20.
- 7.- Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12: 919-24.
- 8.- Kadri SS, Rhee C, Strich JR, Morales MK, Hohmann S, Menchaca J. Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data. *Chest.* 2017; 151(2): 278-85.

- 
- 9.- Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA*. 2017; 318(13): 1241-49.
- 10.- Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011). *BMC Infect Dis*. 2015; 14 (1): 717.
- 11.- Álvaro-Meca A, Jiménez-Sousa MA, Micheloud D, Sánchez-Lopez A, Heredia-Rodríguez M, Tamayo E, et al. Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000–2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain. *Popul Health Metr*. 2018; 16:4.
- 12.- Yébenes JC, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R, Clèries M, Bosch A, Lorenzo C, et al. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann Intensive Care*. 2017; 7:19.
- 13.- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*. 1995; 274(8): 639-44.
- 14.- Suarez De La Rica A, Gilsanz F, Maseda E. Epidemiologic trends of sepsis in western countries. *Ann Transl Med*. 2016; 4(17):325.
- 15.- Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. 2006; 34: 15-21.
- 16.- Machado-Villarreal L, Montano-Candia M, Dimakis-Ramírez DA. Diabetes mellitus y su impacto en la etiopatogenia de la sepsis. *Acta médica grupo ángeles*. 2017; 15 (3): 207-215.

- 17.- Black MD, Schorr C, Levy MM. Knowledge translation and the multifaceted intervention in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2012; 40: 1324-28.
- 18.- Damiani E, Donati A, Serafini G, et al.: Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2015; 10 (5):e0125827.
- 19.- Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014; 40 :1795-1815.
- 20.- Rautanen A, Mills TC, Gordon AC, Hutton P, Steffens M, et al. Genome-wide association study of survival from sepsis due to pneumonia: an observational cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015; 3(1): 53-60.
- 21.- Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and Septic Shock: A History. *Crit Care Clin.* 2009. 25 (1): 83-101.
- 22.- Hernández Botero JS, Florián Pérez MC. The History of Sepsis from Ancient Egypt to the XIX Century. Luciano Azevedo. *Sepsis and Ongoing and Significant Challenge.* 1st ed. Croatia: InTech, 2012. p. 3-33.
- 23.- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992; 101(6): 1644-55.
- 24.- D. Banerjee, M.M. Levy. Sepsis Definitions. Nicholas S. Ward, Mitchell M. Levy. *Sepsis: Definitions, Pathophysiology and the Challenge of Bedside Management.* 1st ed. Switzerland: Springer, 2017. p.7-24.
- 25.- Czura CJ. “Merinoff symposium 2010: sepsis”—speaking with one voice. *Mol Med.* 2011; 17(1–2): 2-3.



- 26.- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 801-10.
- 27.- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhott FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 762-774.
- 28.- Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125 (2 Suppl 2): S24-32.
- 29.- Marshall JC, Charbonney E, Gonzalez PD. The immune system in critical illness. *Clin Chest Med*. 2008; 29(4): 605-16.
- 30.- Cinel I, Dellinger RP . Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. 2007; 20(4): 345-52.
- 31.- Huet O, Laemmel E, Fu Y, Dupic L, Aprico A, Andrews KL, et al. Interleukin 10 antioxidant effect decreases leukocytes/endothelial interaction induced by tumor necrosis factor alpha. *Shock*. 2013; 39(1):83-8.
- 32.- Zonneveld R, Martinelli R, Shapiro NI, Kuijpers TW, Plotz FB, Carman CV. Soluble adhesion molecules as markers for sepsis and the potential pathophysiological discrepancy in neonates, children and adults. *Crit Care*. 2014; 18(1):204. doi: 10.1186/cc13733.
- 33.- Movat HZ, Cybulsky MI, Colditz IG, Chan MK, Dinarello CA . Acute inflammation in gram-negative infection: endotoxin, interleukin 1, tumor necrosis factor, and neutrophils. *Fed Proc*. 1987;46(1):97-104.
- 34.- Barriere SL, Lowry SF . An overview of mortality risk prediction in sepsis. *Crit Care Med*. 1995; 23(2):376-93.

- 35.- Roger Davies, Kieran O'Dea and Anthony Gordon. Immune therapy in sepsis: Are we ready to try again?. *J Intensive Care Soc.* 2018; 19(4): 326–344.
- 36.- Solís-Martínez Raúl Antonio, Gómez-Mar Sheila Gerald, Solís-Novelo Alicia, Silos-Rodríguez Humberto, Vázquez-Castillo Tannya Verónica. Desregulación de la función inmune en sepsis y biomarcadores actuales. *Rev Med MD.* 2017; 8 (3): 94-100.
- 37.- Fattahi F, Kalbitz M, Malan EA, Abe E, Jajou L, Huber-Lang MS, Bosmann M, Russell MW, Zetoune FS, Ward PA. Complement-induced activation of MAPKs and Akt during sepsis: role in cardiac dysfunction. *FASEB J.* 2017; 31(9): 4129–139.
- 38.- Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest.* 1993;103 (2):565-75.
- 39.- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003; 348(2): 138-50.
- 40.- Hans Tapper, Heiko Herwald. Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases. *Blood.* 2000; 96: 2329-337.
- 41.- Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med.* 1989; 321(5):280-7.
- 42.- Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, et al. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest.* 1993; 103 (2): 565-75.

- 43.- Huber-Lang MS, Younkin EM, Sarma JV, McGuire SR, Lu KT, Guo RF, et al. Complement-induced impairment of innate immunity during sepsis. *J Immunol.* 2002; 169 (6): 3223-31.
- 44.- Liu D, Lu F, Qin G, Fernandes SM, Li J, Davis AE. C1 inhibitor-mediated protection from sepsis. *J Immunol.* 2007; 179 (6): 3966-72.
- 45.- Geovanni Gomeza H, Rugelesa MT, Jaimes FA. Características inmunológicas claves en la fisiopatología de la sepsis. *Infectio.* 2015;19(1):40-46.
- 46.- Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. Mechanisms of disease: Toll-like receptors in cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007; 4 (8): 444-54.
- 47.- Lipińska-Gediga M. Sepsis and septic shock - is a microcirculation a main player?. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2016; 48 (4): 261-65.
- 48.- McGown CC, Brown NJ, Hellewell PG, Brookes ZL . ROCK induced inflammation of the microcirculation during endotoxemia mediated by nitric oxide synthase. *Microvasc Res.* 2011;81(3): 281-8.
- 49.- Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Brohee D, Vincent JL, Vanhaeverbeek M. Modifications of red blood cell shape and glycoproteins membrane content in septic patients. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 510: 109-14.
- 50.- Reitsema VA, Star BS, de Jager VD, van Meurs M, Henning RH, Bouma H. Metabolic resuscitation strategies to prevent organ dysfunction in sepsis. *Antioxid Redox Signal.* 2019. doi: 10.1089/ars.2018.7537.
- 51.- Coopersmith CM, Stromberg PE, Dunne WM, Davis CG, Amiot DM, Buchman TG, et al. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis. *JAMA.* 2002; 287(13):1716-21.

- 52.- Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodríguez M. Sepsis: A Review of Advances in Management. *Adv Ther.* 2017; 34 (11):2393–411.
- 53.- Hernando Holgado A, García de Guadiana L, Fernández-Carballido A, M, Albaladejo Otón MD. Sepsis biomarkers: A review. *An Real Acad Farm.* 2017; 83 (2): 175-87.
- 54.- Salinas La Casta M, López Garrigós M, Uris Selles J, Leiva Salinas C. Variabilidad en la oferta y en la solicitud de determinaciones de laboratorio en pacientes de servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias.* 2014; 26: 450-8.
- 55.- Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(3):396-402.
- 56.- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001; 102(1): 5-14.
- 57.- Orfanu AE, Popescu C, Leuştean A, Ruxandra Negru A, Tilişcan C, Aramă V, et al. The Importance of Haemogram Parameters in the Diagnosis and Prognosis of Septic Patients. *J Crit Care Med.* 2017; 3(3):105-10.
- 58.- Zhang HB, Chen J, Lan QF, Ma XJ, Zhang SY. Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil/lymphocyte count ratio for sepsis. *Exp Ther Med.* 2016;12(4): 2215-9.
- 59.- España PP, Capelastegui A, Mar C, Bilbao A, Quintana JM, Diez R, et al. Performance of proadrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. *J. Infect.* 2015; 70: 457-66.
- 60.- Valenzuela Sanchez F, Valenzuela Mendez B, Bohollo de Austria R, Rodríguez Gutierrez J, Jaen Franco M, González García M, et al. Diagnostic and prognostic

usefulness of Mid-Regional Pro- Aandrenomedullin levels in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2015; 3 (Supl 1): A306.

61.- Shetty A, MacDonald SPJ, Keijzers G, Williams JM, Tang B, de Groot B, et al. Review article: Sepsis in the emergency department - Part 2: Investigations and monitoring. *Emerg Med Australas.* 2018; 30 (1): 4-12.

62.- Shetty A, MacDonald SPJ, Williams JM, van Bockxmeer J, de Groot B, et al. Lactate  $\geq 2$ mmol/L plus qSOFA improves utility over qSOFA alone in emergency department patients presenting with suspected sepsis. *Emerg Med Australas.* 2017; 29 (6): 626-34.

63.- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine.* 2001;345: 1368-1377.

64.- Diaztagle Fernández JJ, Rodríguez Murcia JC, Sprockel Díaz JJ. Venous to arterial carbon dioxide difference in the resuscitation of patients with severe sepsis and septic shock: A systematic review. *Med Intensiva.* 2017;41(7):401-410.

65.- Lavadenz Cuentas LA, Pérez Chacón ME, Corrales Vargas V, Winder-Aguilar Huarita R. Venoarterial carbon dioxide difference as a predictor of mortality in patients state of shock at Intensive Therapy unit from Viedma's Hospital, june 2013-january 2014. *Rev Cient Cienc Med.* 2014; 17 (2): 14-18.

66.- Bolvardi E, Malmir J, Reihani H, et al. The role of lactate clearance as a predictor of organ dysfunction and mortality in patients with severe sepsis. *Mater Sociomed.* 2016; 28(1):57-60.

67.- Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One.* 2017; 12(7): e0181704. doi: 10.1371/journal.pone.0181704

- 68.- Iskander KN, Osuchowski MF, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S. Sepsis: Multiple Abnormalities, Heterogeneous Responses, and Evolving Understanding. *Physiol Rev.* 2013; 93(3):1247-88.
- 69.- Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman S, Stevens RD, Sharsar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med.* 2009; 37 (10 Suppl): S331-6.
- 70.- Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature.* 2000; 405 (6785):458-62.
- 71.- Price S, Anning PB, Mitchell JA, Evans TW. Myocardial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic implications. *Eur Heart J.* 1999; 20 (10): 715-24.
- 72.- Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC. Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med.* 1995; 23: 265-71.
- 73.- Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood.* 2003; 101(10): 3765-77.
- 74.- Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, Harwood RJ, Oduro A. Endotoxin-induced organ injury. *Crit Care Med.* 1993; 21(2 Suppl):S19-24.
- 75.- Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14(7):417-27.
- 76.- Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16045. doi: 10.1038/nrdp.2016.45.

- 77.- Hassoun HT, Kone BC, Mercer DW, Moody FG, Weisbrodt NW, Moore FA. Post-injury multiple organ failure: the role of the gut. *Shock*. 2001; 15(1):1-10.
- 78.- Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med*. 2018 Jun; 46(6):997-1000.
- 79.- Lesur O, Delile E, Asfar P, Radermacher P. Hemodynamic support in the early phase of septic shock: a review of challenges and unanswered questions. *Ann Intensive Care*. 2018; 8: 102. doi: 10.1186/s13613-018-0449-8.
- 80.- Lamontagne F, Meade MO, Hébert PC, Asfar P, Lauzier F, Seely AJE, et al. Canadian Critical Care Trials Group: Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2016; 42: 542-50.
- 81.- Finfer S, Norton R, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J. The SAFE study: saline vs albumin for fluid resuscitation in the critically ill. *Vox Sang*. 2004; 87 (Suppl 2): 123-31.
- 82.- Gotur DB. Sepsis in a Panorama: What the Cardiovascular Physician Should Know. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2018;14(2):89-100. doi: 10.14797/mdcj-14-2-89.
- 83.- Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, et al. Fluids in Sepsis and Septic Shock Group: Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014; 161: 347-55.
- 84.- Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med*. 2015; 43: 567-73.
- 85.- Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit

- patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182: 752-61.
- 86.- Colling KP, Banton KL, Beilman GJ. Vasopressors in Sepsis. *Surgical Infections.* 2018;19(2): 202-7.
- 87.- Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet.* 2007; 370: 676-84.
- 88.- Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, Vieillard-Baron A, Rocco M, Conti G, et al.: Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med.* 2006; 34:2287-93.
- 89.- Pollack LA, van Santen KL, Weiner LM, Dudeck MA, Edwards JR, Srinivasan A. Antibiotic Stewardship Programs in U.S. Acute Care Hospitals: Findings From the 2014 National Healthcare Safety Network Annual Hospital Survey. *Clin Infect Dis.* 2016; 63: 443-49.
- 90.- Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB Jr, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis.* 2013; 57(4):e22-e121.
- 91.- Rhodes A, Evans LE, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar; 43(3):304-77.
- 92.- Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014; 42 (8): 1749-55.



- 93.- Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group: Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009; 136 (5): 1237-48.
- 94.- Buckman SA, Turnbull IR, Mazuski JE. Empiric Antibiotics for Sepsis. *Surg Infect*. 2018; 19(2): 147-54.
- 95.- Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycosis Survey*. *Clin Infect Dis*. 2001; 33 (2): 177-86.
- 96.- Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010; 38 (9):1773-85.
- 97.- Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med*. 2010; 38 (8):1651-64.
- 98.- Vazquez-Grande G, Kumar A. Optimizing Antimicrobial Therapy of Sepsis and Septic Shock: Focus on Antibiotic Combination Therapy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(1): 154–66.
- 99.- Díaz-Martín A, Martínez-González ML, Ferrer R, Ortiz-Leyba C, Piacentini E, Lopez-Pueyo MJ, et al. Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Crit Care*. 2012; 16 (6): R223. doi: 10.1186/cc11869.

- 100.- Ripa M, Rodríguez-Núñez O, Cardozo C, Naharro-Abellán A, Almela M, Marco F, et al. Influence of empirical double-active combination antimicrobial therapy compared with active monotherapy on mortality in patients with septic shock: a propensity score-adjusted and matched analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72 (12): 3443–52
- 101.- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001; 344 (10): 699-709.
- 102.- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14(6): 498-509.
- 103.- Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD007577. doi: 10.1002/14651858.CD007577.pub3.
- 104.- Wacker C, Prkno A, Brnkhorst FM, Schlattman P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(5):426-35.
- 105.- Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2018;22(1):191. doi: 10.1186/s13054-018-2125-7.
- 106.- Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert ML, Plagge H, Hug B, et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64: 188–99.

- 107.- Escudero D, Blanco A, Quindós B. Sequential drug therapy. Switching from the intravenous to the oral route. A good strategy for reducing catheter-related bacteremia?. *Med Intensiva*. 2014; 38(2):99-103
- 108.- Ohji G, Doi A, Yamamoto S, Iwata K. Is de-escalation of antimicrobials effective? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2016; 49: 71-9.
- 109.- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39: 165–228.
- 110.- Martínez ML, Ferrer R, Torrents E, Guillaumat-Prats R, Gomà G, Suárez D, et al. Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017;45(1):11-19.
- 111.- Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, Engel C, Schwarzkopf D, Marshall JC, et al. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care*. 2014; 18(2):R42. doi: 10.1186/cc13755.
- 112.- Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 49 (1):1-45.
- 113.- Williams JM, Keijzers G, Macdonald SP, Shetty A, Fraser JF. Review article: Sepsis in the emergency department – Part 3: Treatment. *Emerg Med Australas*. 2018; 30(2):144-51.
- 114.- Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ. Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care*. 2002; 6(3):199-204.

- 115.- Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564-75.
- 116.- Kalfon P, Le Manach Y, Ichai C, Bréchet N, Cinotti R, Dequin PF, et al. Severe and multiple hypoglycemic episodes are associated with increased risk of death in ICU patients. *Crit Care*. 2015; 19:153. doi: 10.1186/s13054-015-0851-7.
- 117.- Todi S, Bhattacharya M. Glycemic variability and outcome in critically ill. *Indian J Crit Care Med*. 2014; 18(5):285-90.
- 118.- Aoyama H, Pettenuzzo T, Aoyama K, Pinto R, Englesakis M, Fan E. Association of Driving Pressure With Mortality Among Ventilated Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2018; 46(2):300-6.
- 119.- Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand Lori, Austin P, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368:795-805.
- 120.- Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2159-68.
- 121.- Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292(19): 2379-2387.
- 122.- Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, et al. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(8):724-31.

123.- Bucknall TK, Manias E, Presneill JJ. A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008; 36(5): 1444-50.

124.- Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, et al. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016; 315(14):1460-68.

125.- Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010; 363(12): 1107-16.

126.- Bourenne J, Hraiech S, Roch A, Gannier M, Papazian L, Fore JM. Sedation and neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med.* 2017; 5(14):291. doi: 10.21037/atm.2017.07.19.

127.- Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, Young D, McAuley DF, Tunnicliffe W, et al. Effect of intravenous  $\beta$ -2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379(9812):229-35.

128.- Singh B, Tiwari AK, Singh K, Singh SK, Ahmed A, Erwin PJ et al.  $\beta$ 2 agonist for the treatment of acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care.* 2014; 59(2):288-96.

129.- Guérin C, Girard R, Selli JM, Ayzac L. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intensive Care Med.* 2002; 28(10):1411-18.

130.- van Bommel E, Bouvy ND, So KL, Zietse R, Vincent HH, Bruining HA, et al. Acute dialytic support for the critically ill: intermittent hemodialysis versus continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Am J Nephrol.* 1995; 15(3):192-200.

- 131.- Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2002; 28(1):29-37.
- 132.- Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40(5):875-85.
- 133.- Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al.: Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA.* 2009; 301(22):2362-75.
- 134.- Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, Zijlstra JG, van der Horst IC, Keus F. Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2015; 41(7):1220–34.
- 135.- Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2018; 378(9): 797-808.
- 136.- Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2018; 378(9): 809-18.
- 137.- Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2013; 41(9):2209–20.
- 138.- Rathkamp M, Tomicic V, Cornejo J, Cruz P. Extracorporeal cytokine hemadsorption for the treatment of refractory septic shock. Report of two cases. *Rev Med Chil.* 2018;146(6):796-801.

- 139.- Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, Moller AM, Afshari A. Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2:CD005370. doi: 10.1002/14651858.CD005370.pub3.
- 140.- Endo S, Shimazaki R. An open-label, randomized, phase 3 study of the efficacy and safety of antithrombin gamma in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation syndrome. *J Intensive Care.* 2018; 6: 75. doi: 10.1186/s40560-018-0339-z.
- 141.- Yatabe T, Inoue S, Sakamoto S, Sumi Y, Nishida O, Hayashida K, et al. The anticoagulant treatment for sepsis induced disseminated intravascular coagulation; network meta-analysis. *Thromb Res.* 2018;171:136-42.
- 142.- Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S, Turgeon AF, Kumar A, Houston DS, et al. The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2015; 43(3):511-18.
- 143.- Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2012; 366(22):2055–64.
- 144.- Jaber S, Paugam C, Futier E, Lefrant JY, Lasocki S, Lescot T, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018; 392(10141):31-40.
- 145.- Zhang Z, Zhu C, Mo L, Hong Y. Effectiveness of sodium bicarbonate infusion on mortality in septic patients with metabolic acidosis. *Intensive Care Med.* 2018; 44: 1888–95.
- 146.- Cook D, Crowther M, Meade M, Rabbat C, Griffith L, Schiff D, et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med.* 2005; 33(7):1565–71.

147.- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Aki EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S–e226S.

148.- Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, Men S, Pendleton RC, Kraiss LW, et al. VTE Incidence and Risk Factors in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest*. 2015; 148(5): 1224 - 30.

149.- Masood U, Sharma A, Bhatti Z, Carroll J, Bhardwaj A, Sivalingam D, et al. A Successful Pharmacist-Based Quality Initiative to Reduce Inappropriate Stress Ulcer Prophylaxis Use in an Academic Medical Intensive Care Unit. *Inquiry*. 2018; 55: 1–5.

150.- Sasabuchi Y, Matsui H, Lefor AK, Fushimi K, Yasunaga H. Risks and Benefits of Stress Ulcer Prophylaxis for Patients With Severe Sepsis. *Crit Care Med*. 2016;44(7):e464-9.

151.- Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA*. 2008;299(19): 2294-303.

152.- Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, Kalassian KG, Fine MJ, Angus DC. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course?. *Chest*. 2006;129(4):968-78.

153.- Prescott HC, Dickson RP, Rogers MA, Langa KM, Iwashyna TJ. Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(5):581-8.

154.- CatSalut. Servei Català de la Salut. Instrucció 11/2015. Codi sèpsia greu. Ordenació i configuració del model organitzatiu i dispositius per a l'atenció inicial a pacients amb sèpsia greu. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/instruccio-11-2015>.



155.- Oliver-Lirola D, Morte-Garriga MC. Efectividad del código sepsis. Revisión de la literatura. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona, 2017. Disponible a: <http://repositori.upf.edu/bitstream/handle/10230/32791/Oliver%20Lirola%20DanielEfectividad%20del%20código%20sepsis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

156.- Freund Y, Ortega M. Sepsis y predicción de la mortalidad hospitalaria. *Emergencias*. 2017;29:79-80.

157.- Hamilton F, Arnold D, Baird A, Albur M, Whiting P. Early Warning Scores do not accurately predict mortality in sepsis: A meta-analysis and systematic review of the literature. *J Infect*. 2018; 76(3): 241–48.

158.- National Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: recognition, diagnosis and early management. Recommendations. Guidance and Guidelines NICE. London, 2016. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/chapter/Recommendations>. Accessed 21 July 2016.

159.- Redondo-González A, Varela-Patiño M, Álvarez-Manzanares J, Oliva-Ramos JR, López-Izquierdo R, Ramos-Sánchez C, et al. Assessment of the severity scores in patients included in a sepsis code in an Emergency Department. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(4):316-322.

160.- Sutherasan Y, Theerawit P, Suporn L, Nongnuch R, Phanachet P. The impact of introducing the early warning scoring system and protocol on clinical outcomes in tertiary referral university hospital. *Ther Clin Risk Manag*. 2018; 14: 2089-2095.

161.- Heldwein MB, Badreldin AMA, Doerr F, Lehmann T, Bayer O, Doenst T, et al. Logistic Organ Dysfunction Score (LODS): A reliable postoperative risk management score also in cardiac surgical patients?. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011, 6:110. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-6-110>.

- 162.- Haydar S, Spanier M, Weems P, Wood S, Strout T. Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. *Am J Emerg Med.* 2017; 35(11): 1730-33.
- 163.- Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA.* 2017;317(3):290-300.
- 164.- Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howel MD, et al. Quick Sepsis-related Organ failure Assessment systemic inflammatory response syndrome and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195(7): 906-11.
- 165.- Goulden R, Hoyle MC, Monis J, Railton D, Riley V, Martin P, et al. qSOFA, SIRS and NEWS for predicting inhospital mortality and ICU admission in emergency admissions treated as sepsis. *Emerg Med J.* 2018;35(6):345-49.
- 166.- Sánchez B, Ferrer R, Suarez D. Declining mortality due to severe sepsis and septic shock in Spanish intensive care units: A two-cohort study in 2005 and 2011. *Med Intensiva.* 2017;41(1):28-37.
- 167.- Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013; 369(9): 840-51.
- 168.- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-56.
- 169.- Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA.* 2014; 311(13):1308-16.
- 170.- Churpek MM, Zdravcecz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and

---

Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(8):958-64.

171.- Simpson SQ. New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. *Chest.* 2016;149(5):1117-8.

172.- Innocenti F, Tozzi C, Donnini C, De Villa E, Conti A, Zanobetti M, et al. SOFA score in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity. *Intern Emerg Med.* 2017; 13(3): 405-412.

173.- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y, Hendriksen S, et al. Using Standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006; 145: 247-54.

174.- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis.* 1987; 40:373-83.

175.- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-96.

176.- Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Horton JM, Studnek JR, et al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Car Med.* 2011;39(9):2066-71.

177.- Vogtländer NP, Van Kasteren ME, Natsch S, Kullberg BJ, Hekster YA, Van Der Meer JW. Improving the process of antibiotic therapy in daily practice: interventions to optimize timing, dosage adjustment to renal function, and switch therapy. *Arch Intern Med.* 2004;164(11):1206-12.

- 178.- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):22e1-22e23.
- 179.- Hilderink MJ, Roest AA, Hermans M, Keulemans YC, Stehouwer CD, Stassen PM. Predictive accuracy and feasibility of risk stratification scores for 28-day mortality of patients with sepsis in an emergency department. *Eur J Emerg Med*. 2015;22(5):331-7.
- 180.- Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 4:CD003543. doi: 10.1002/14651858.CD003543. 2004;164:1206-12.
- 181.- Miró O, Salgado E, Bragulat E, Ortega M, Salmerón JM, Sánchez M. Repercusión de la falta de camas de hospitalización en la actividad de un Servicio de Urgencias Hospitalaria. *Med Clin*. 2006;126:736-9.
- 182.- Corfield AR, Lees F, Zealley I, Houston G, Dickie S, Ward K, et al. Utility of a single early warning score in patients with sepsis in the emergency department. *Emerg Med J*. 2014;31(6):482-7.
- 183.- León Gil C, García Castrillo L, Moya Mir MS, Artigas Raventós A, Borges Sa M, Candel González FJ, et al. Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias Hospitalarios. *Emergencias*. 2007;19:260-72.
- 184.- Aguirre Tejedó A, Echarte Pazos JL, Mínguez Masó S, Supervía Caparrós A, Skaf Peters E, Campodarve Botet I. Implementación de un "Código Sepsis Grave" en un Servicio de Urgencias. *Emergencias*. 2009;21:255-61.

185.- Martín Sánchez FJ, González del Castillo J. Sepsis en el anciano: ¿están preparados los Servicios de Urgencias Hospitalarios? *Emergencias*. 2015;27:73-4.

186.- Keep JW, Messmer AS, Sladden R, Burrell N, Pinate R, Tunnicliff M, et al. National early warning score at Emergency Department triage may allow earlier identification of patients with severe sepsis and septic shock: a retrospective observational study. *Emerg Med J*. 2016;33(1):37-41.

187.- Ávila Naranjo MM, García Pérez D, Contreras Lovera JI, Zaglul Ruíz J, Escalé Besa A, Obiols Torreadella M. La puntuación MEDS y el lactato como factores pronóstico de mortalidad y de ingreso en una unidad de cuidados intensivos en los pacientes activados desde el triaje con código sepsis grave. *Emergencias*. 2013; 25:330-1.

188.- Reinhart K, Daniels R, Kisson N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority - A WHO Resolution. *N Engl J Med*. 2017; 377(5): 414-7.

## **IX. ANNEXOS**



Els estudis que componen aquesta tesi han sigut valorats pel CEIC de l'Hospital Clínic de Barcelona. A continuació s'exposen els informes corresponents.

### 9.1. Informe del CEIC del primer i segon estudi



Dña. Neus Riba, del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Clínic de Barcelona y Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)

CERTIFICA:

Que el Comité Ético de Investigación Clínica, según consta en el acta de la reunión celebrada en el día de hoy, ha analizado el proyecto de investigación titulado:

*Estrategia para mejorar el proceso de prescripción del tratamiento antibiótico en la práctica médica diaria de un Servicio de Urgencias Hospitalario.*

cuyo investigador principal es la Dra. Ortega Romero, Mar del Servicio de **Urgencias**

entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, y, por tanto, ha decidido su aprobación.

Lo que firmo en Barcelona, a 11/07/2013



CP- 00000113

Cat. 08



HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA  
Vilarroel, 170 - 08036 Barcelona (España)  
Tel. 93 227 54 00 Fax 93 227 54 54  
www.hospitalclinic.org

Registro: 2013 / 3530





Xavier Carné Cladellas, Presidente del Comité Ético de Investigación  
 Clínica (CEIC) del Hospital Clínic de Barcelona.

**CERTIFICA:**

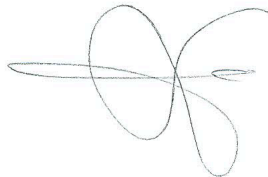
Que el Comité de Investigación del Hospital Clínic, en la sesión  
 celebrada en el día de hoy, ha analizado el proyecto de investigación  
 titulado:

*Estrategia para mejorar el proceso de prescripción del tratamiento  
 antibiótico en la práctica médica diaria de un Servicio de Urgencias  
 Hospitalario.*

cuyo investigador principal es la Dra. **Ortega Romero, Mar**  
 del Servicio de **Urgencias**

entendiendo que dicho estudio se incluye en una de las líneas de  
 investigación biomédica acreditadas en este centro, cumpliendo  
 los requisitos metodológicos necesarios, y que es viable en todos  
 sus términos, por lo que lo ha considerado adecuado y ha decidido  
 su aprobación.

Lo que firmo en Barcelona, a 11/07/2013



**CLÍNIC**  
**BARCELONA**  
 Hospital Universitari  
 COMITÉ ÈTIC  
 INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Registro: 2013 / 8530

## 9.2. Informe del CEIC del tercer estudi



### DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

NEUS RIBA GARCÍA, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona

Certifica:

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor, para que se realice el estudio:

DOCUMENTOS CON VERSIONES:

| Tipo                         | Subtipo                 | Versión                 |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Protocolo                    | versión 2 de 20/02/2014 | versión 2 de 20/02/2014 |
| Hoja Información de Paciente | versión 3 de 26/02/2014 | versión 3 de 26/02/2014 |

CIF-G-08/01/73

TÍTULO: Manejo de la sepsis grave y el shock séptico en un Servicio de Urgencias Hospitalario. Situación actual e identificación de aspectos susceptibles de mejora.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: MAR ORTEGA ROMERO

y considera que, teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera), y que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que se han evaluado la compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos y se consideran adecuadas.
- Que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este centro.
- Que dicho estudio se incluye en una de las líneas de investigación biomédica acreditadas en este centro, cumpliendo los requisitos necesarios, y que es viable en todos sus términos.

Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado, debiendo ser comunicado a dicho Comité Ético todo cambio en el protocolo o acontecimiento adverso grave.

y hace constar que:

- 1º En la reunión celebrada el día 13/03/2014, acta 5/2014, se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
- 2º El CEIC del Hospital Clínic i Provincial, tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)
- 3º Listado de miembros:

HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA  
Villarroel, 170 - 08036 Barcelona (España)  
Tel. 93 227 54 00 Fax 93 227 54 54  
www.hospitalclinic.org



**Presidente:**

- FRANCISCO JAVIER CARNE CLADELLAS (Médico Farmacólogo Clínico, HCB)

**Vicepresidente:**

- BEGOÑA GÓMEZ PÉREZ (Farmacéutica Hospitalaria, HCB)

**Secretario:**

- NEUS RIBA GARCIA (Médico Farmacólogo Clínico, HCB)

**Vocales:**

- ITZIAR DE LECUONA (Jurista, Observatorio de Bioética y Derecho, UB)
- MONTSERRAT GONZALEZ CREUS (Trabajadora Social, Servicio de Atención al Usuario, HCB)
- MIRIAM MENDEZ GARCÍA (Abogada, HCB)
- MONTSERRAT NUÑEZ JUÁREZ (Enfermera, HCB)
- JOSE RIOS GUILLERMO (Estadístico, Farmacología Clínica, USEM, UASP, HCB)
- JOSE MIGUEL SOTOCA (Farmacéutico Atención Primaria, CAP Les Corts)
- ANTONI TRILLA GARCIA (Médico Epidemiólogo, HCB - Director UAPS)
- OCTAVI SANCHEZ LOPEZ (Representante de los pacientes)
- MARIA JESÚS BERTRAN LUENGO (Médico Epidemiólogo, HCB)
- MARTA AYMERICH GREGORIO (Médico Hematólogo, HCB)

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, este se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Barcelona, a 25 de marzo de 2014



**CLINIC**  
**BARCELONA**  
 Hospital Universitari  
**COMITÉ ÈTIC**  
**INVESTIGACIÓ CLÍNICA**

Reg. HCB/2014/0176

Mpd\_04 (V1 de 28/11/13)

PR

## 9.4. Informe del CEIC del quart estudi



### DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

NEUS RIBA GARCIA, Secretaria del Comit   Etic de Investigaci3n Clínica del Hospital Clínic de Barcelona

Certifica:

Que este Comit   ha evaluado la proposta del promotor, para que se realice el estudio:

DOCUMENTOS CON VERSIONES:

| Tipo                         | Subtipo       | Versi3n       |
|------------------------------|---------------|---------------|
| Hoja Informaci3n de Paciente | V2-08/04/2015 | V2_04_08_2015 |
| Protocolo                    | V2-08/04/2015 | V2_08_04_2015 |

CIF - G-08431173

TÍTULO: CARACTERÍSTICAS Y PRON3STICO DE LOS PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS CON PATOLOGÍA CR3NICA QUE CONSULTAN A UN SERVICIO DE URGENCIAS HOSPITALARIO POR SEPSIS. INTEGRACI3N DE LOS DIFERENTES CIRCUITOS ASISTENCIALES.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: MAR ORTEGA ROMERO

y considera que, teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera), y que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relaci3n con los objetivos del estudio y est  n justificados los riesgos y molestias previsibles.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que se han evaluado la compensaciones econ3micas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos y se consideran adecuadas.
- Que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontol3gicos que rigen en este centro.
- Que dicho estudio se incluye en una de las líneas de investigaci3n biomédica acreditadas en este centro, cumpliendo los requisitos necesarios, y que es viable en todos sus términos.

Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado, debiendo ser comunicado a dicho Comit   Etic todo cambio en el protocolo o acontecimiento adverso grave.

y hace constar que:

1   En la reuni3n celebrada el día 09 de abril de 2015, acta 7/2015 se decidi3 emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2   El CEIC del Hospital Clínic i Provincial, tanto en su composici3n como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

3   Listado de miembros:

Presidente:

- FRANCISCO JAVIER CARNE CLADELLAS (Médico Farmac3logo Clínico, HCB)

**Presidente:**

- FRANCISCO JAVIER CARNE CLADELLAS (Médico Farmacólogo Clínico, HCB)

**Vicepresidente:**

- BEGOÑA GOMEZ PEREZ (Farmacéutica Hospitalaria, HCB)

**Secretario:**

- NEUS RIBA GARCIA (Médico Farmacólogo Clínico, HCB)

**Vocales:**

- ITZIAR DE LECUONA (Jurista, Observatorio de Bioética y Derecho, UB)
- MONTSERRAT GONZALEZ CREUS (Trabajadora Social, Servicio de Atención al Usuario, HCB)
- MIRIAM MENDEZ GARCÍA (Abogada, HCB)
- MONTSERRAT NUÑEZ JUÁREZ (Enfermera, HCB)
- JOSE RIOS GUILLERMO (Estadístico, Farmacología Clínica, USEM, UASP, HCB)
- JOSE MIGUEL SOTOCA (Farmacéutico Atención Primaria, CAP Les Corts)
- ANTONI TRILLA GARCIA (Médico Epidemiólogo, HCB - Director UAPS)
- OCTAVI SANCHEZ LOPEZ (Representante de los pacientes)
- MARIA JESÚS BERTRAN LUENGO (Médico Epidemiólogo, HCB)
- MARTA AYMERICH GREGORIO (Médico Hematólogo, HCB)

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, este se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Barcelona, a 25 de marzo de 2014

Reg. HCB/2014/0176

Mod\_04 (V1 de 28/11/13)

PR