



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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



TESIS DOCTORAL

**UTILIDAD DEL Q SOFA Y LA PROCALCITONINA
PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL PACIENTE
SÉPTICO EN URGENCIAS**

MILAGROS CALIZAYA VARGAS



TESIS DOCTORAL

**UTILIDAD DEL Q SOFA Y LA PROCALCITONINA
PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL PACIENTE
SÉPTICO EN URGENCIAS**

Doctoranda

Milagros Calizaya Vargas

Director de Tesis

Prof. Dr. Tomás Fernández de Sevilla Ribosa

Tutor de Tesis

Prof. Dr. Tomás Fernández de Sevilla Ribosa

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Barcelona, 2022

A JULIO Y A LUIS

Porque sois la razón de lo que soy y quiero ser,
mi auténtica motivación

Para mis padres que, aunque no estén,
siempre están

Para mis queridos Maite, Pepe y Laura,
mi familia escogida

Agradecimientos

El presente trabajo no hubiera sido posible sin la imprescindible dirección del Prof. Dr. Tomás Fernández de Sevilla Ribosa logrando transformar este trabajo en el más apasionante de los esfuerzos.

El contenido científico de la presente tesis no podría ser comprendido sin la docta e inmensa colaboración de los doctores Lluís Cabré y Genís Carrasco. Sus conocimientos y profesionalidad sumados al acompañamiento, motivación y entusiasmo han formado, desde el inicio hasta el final, parte importante en la realización de este trabajo.

No puedo dejar de agradecer, a mi querida Elena Rodríguez, su inestimable ayuda, su alegría y vitalidad han sido un gran soporte en la gestión y realización de esta tesis.

Las actividades del trabajo diario, relacionadas con esta tesis, solo han llegado a buen término gracias a la colaboración de todos mis compañeros del Servicio de Medicina Intensiva (médicos, enfermeras y auxiliares de enfermería) proporcionándome no sólo el espacio y el tiempo necesarios para esta tarea, sino en ayudarme a convertirla en vivencia única.

Este trabajo ha sido aprobado por el Comité de
Ética de la Investigación del Hospital de Barcelona

ABREVIATURAS

ADP	Adenosina difosfato
AH	Sepsis adquirida en el Hospital
ALT	Alanino aminotransferasa
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic health Evaluation</i>
APP	<i>Acute-phase protein</i>
ARISE	<i>Australasian Resuscitation of Sepsis Evaluation</i>
AST	Aspartato aminotransferasa
AUC	Área bajo la Curva
AWTT	S <i>Aggregate weighted track and trigger systems</i>
BMR	Biomarcador
BPI	<i>Bactericidal permeability increasing protein</i>
CCL2	Quimioquina 2
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CEACAM4	Molécula de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario
CGRP	<i>Calcitonin gene related peptide</i>
CID	Coagulación intravascular diseminada
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CLR	Receptores de C-Leucina
CO	Monóxido de carbono
D-dímero	Fragmento de degradación del fibrinógeno
DAMPs	<i>Damage-associated molecular patterns</i>
EGB	Estreptococo del grupo B

ERO	Especie reactiva de oxígeno
ERO	Especies reactivas de oxígeno
ET	Endotelina
ET-1	Endotelina 1
EWS	<i>Early warning score</i>
FADH	Flavina adenina dinucleótido reducido
FasL	Ligando de proteína de membrana tipo II
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GALT	Tejido linfoide gastrointestinal
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrógeno
H ₂ S	Sulfuro de hidrógeno
HBP	Proteína de unión a heparina
HC	Hemocultivo
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
IAAS	Infección Asociadas a la Atención en Salud
IAAS	Infecciones asociadas a la atención sanitaria
ICAM-1	Molécula de adhesión intracelular 1
IDO 1	Enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa
IFN- δ	Interferón- δ
IGFBP7	<i>Gene-insulin Like Growth Factor Binding Protein 7</i>
IL	Interleucina
INF- α	Interferón α
INF- β	Interferón β
IRF	Factor regulador del interferón

LAMP1	Proteína de membrana asociada a los lisosomas
LBP	<i>Lipopolysaccharide binding protein</i>
LDH	Lactato deshidrogenasa láctica
LODS	<i>Logistic Organ Dysfunction System</i>
LPS	Lipopolisacárido
LRR	Dominio rico en repeticiones de leucina
MBL	Lecitina de unión a la manosa
MDSC	<i>Myeloid derived suppressor cells</i>
MDW	<i>Monocyte volume distribution width</i>
MEDS	<i>Mortality in Emergency Department Sepsis</i>
MEWS	<i>The Modified Early Warning Score</i>
MRproADM	Región medial de la proADM
NAD	Nicotinamida adenina dinucleótido
NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido reducido
NET	Trampas extracelulares de neutrófilos
NEWS	<i>National Early Warning Score</i>
NF-kB	Factor de transcripción
NGAL	Gelatinasa de los neutrófilos
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
NLRP	<i>NOD-like receptor Pyrin domain containing</i>
NLRP3	<i>NOD-Like Receptor Pyrin</i>
NLRs	<i>NOD-like receptors</i>
NOD	<i>Nucleotide-binding oligomerization domain</i>
NOD	<i>Nucleotide-binding oligomerization domain</i>

OMS	Organización Mundial de la Salud
PA	Activador del plasminógeno
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno
PAMP	<i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PAMPs	Patrones solubles moleculares asociados a patógenos
PCA	Proteína C activada
PCR	Proteína C reactiva
PCT	Procalcitonina
PIRO	<i>Predisposition Insult Response and Organ Failure</i>
PLA2G7	Fosfolipasa A2 grupo VII
PLAC8	Gen específico de la placenta 8
PMN	Polimorfonucleares
PRL2	Fosfatasa regeneradora del hígado 2
Pro-ADM	Pro-adrenomedulina
ProCESS	<i>Protocol-Based care for Early Septic Shock</i>
ProMISE	Protocolized Management in Sepsis
PRR	Receptores de reconocimiento de patrones
PSP	<i>Pancreatic Stone Protein</i>
PTX3	Pentraxina larga 3
q SOFA	<i>Quick Sequential Organ Failure</i>
q SOFA	<i>quick SOFA</i>
REMS	<i>The Rapid Emergency Medicine Score</i>
RLR	Receptor helicasa tipo gen inducido por ácido retinoico
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SAH	Sepsis adquirida en el hospital

SAM	Sistema de activación de macrófagos
SCIAS	Sociedad Cooperativa de Instalaciones Asistenciales Sanitarias
SDRA	Síndrome de distress respiratorio del adulto
S	SEPSIS
SEMES	Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias
SHLH	Linfohistiocitosis hematofagocítica secundaria
SS	SHOCK SÉPTICO
sIL2R α	Receptor soluble de IL-2 α
SIRS	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
SOCMIC	Societat Catalana de Medicina Intensiva i Crítica
SOFA	<i>Sequential Organ Failure</i>
SOFA	<i>Sequential Sepsis-related organ Failure Assessment</i>
SPEED	<i>Sepsis Patient Evaluation Emergency Department</i>
SPLA2GIIA	Fosfolipasa soluble A2 grupo IIA
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SSC	<i>Surviving Sepsis Campaign</i>
STREM-1	Receptor soluble de superficie expresado en células mieloides
SUH	Servicio de Urgencia Hospitalario
suPAR	<i>Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor</i>
TFPI	Inhibidor de la vía del Factor Tisular
TIMP-2	Inhibidor tisular de la metaloproteinasa 2
TLP	Receptores tipo <i>Toll</i>

TLRs	<i>Toll-Like receptors</i>
TM	Trombomodulina
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TNF α	Factor de necrosis tumoral α
TREWS	<i>Triage in Emergency Department Early Warning Score</i>
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UE	Unión Europea
VCAM-1	Molécula de adhesión vascular 1
VEB	Virus de Epstein Barr
VSG	Velocidad de sedimentación globular
VVN	Valor Predictivo Negativo
VVP	Valor Predictivo Positivo
vWF	Factor von Willebrand
WBC	<i>White blood cell</i>

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS:

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PARTICIPANTES.....	104
TABLA 2: EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES	105
TABLA 3: ORIGEN DE LA INFECCIÓN (PACIENTES CON SEPSIS)	107
TABLA 4: COMPARATIVA SEPSIS VS NO SEPSIS.....	109
TABLA 5: HEMOCULTIVOS (PACIENTES CON SEPSIS).....	110
TABLA 6: RESULTADOS DEL USO DE LA PCT COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA DE SEPSIS EN PACIENTES CON Q SOFA ≥ 2	112
TABLA 7: COMPARATIVA SEPSIS VS NO SEPSIS EN PACIENTES CON PCT ≥ 1.3 NG/ML.....	113
TABLA 8: EVOLUCIÓN CLÍNICA SEGÚN SEPSIS VS NO SEPSIS EN PACIENTE CON PCT ≥ 1.3 NG/ML ...	114
TABLA 9: VALORES DE PCT SEGÚN EL ORIGEN DE LA SEPSIS	115
TABLA 10: VALORES DE PCT SEGÚN GRAM (PACIENTES SÉPTICOS).....	116

FIGURAS:

FIGURA. 1 DIAGRAMA DE FLUJO DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO Q SOFA ≥ 2 Y PCT.....	106
FIGURA 2. CURVA ROC PARA LA CAPACIDAD DE DISCRIMINACIÓN DE SEPSIS DE LA PCT	111
FIGURA 3. VALORES DE LA PCT SEGÚN EL ORIGEN DE LA SEPSIS.....	115
FIGURA 4. VALORES DE PCT SEGÚN EL MICROORGANISMO CAUSANTE DE LA SEPSIS	116

ÍNDICE

ÍNDICE

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS	20
RESUMEN	28
ABSTRACT.....	31
1. INTRODUCCIÓN. SEPSIS.....	36
1.1. EPIDEMIOLOGIA	38
1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS.....	42
1.2.1. INTERACCIÓN HUÉSPED PATÓGENO	42
1.2.2. DISFUNCIÓN ORGÁNICA	50
1.2.2.1. Disfunción cardiovascular	50
1.2.2.2. Disfunción respiratoria	51
1.2.2.3. Disfunción Renal.....	51
1.2.2.4. Disfunción gastrointestinal.....	51
1.2.2.5. Disfunción hepática.....	51
1.2.2.6. Coagulopatía	52
1.2.2.7. Disfunción neurológica.....	52
1.2.3. SUSCEPTIBILIDAD.....	53
1.3. CONSENSOS	55
1.3.1. SEPSIS 1-2	55
1.3.2. SEPSIS-3. <i>q</i> SOFA (<i>quick Sequential/Sepsis-related Organ Failure Assessment</i>).....	56
1.3.2.1. SHOCK SÉPTICO	57
1.4. DIAGNÓSTICO	58
1.4.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO	58
1.4.2. DIAGNÓSTICO ANALÍTICO-BIOQUÍMICO.....	60
1.5. ESCALAS	62
1.5.1. SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SRIS)	63
1.5.3. MORTALITY IN EMERGENCY DEPARTMENT SEPSIS (MEDS).....	65
1.5.4. SEPSIS PATIENT EVALUATION EMERGENCY DEPARTMENT (SPEED).....	66
1.5.5. PREDISPOSITION INSULT RESPONSE AND ORGAN FAILURE (PIRO)	66
1.5.6. QUICK SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT (<i>q</i> SOFA)	67
1.6. BIOMARCADORES	72
1.6.1. PROCALCITONINA.....	75
1.6.1.1. Marcador de diagnóstico de sepsis	77
1.6.1.2. Marcador predictivo de diagnóstico etiológico.....	77
1.6.1.3. Capacidad de predicción de bacteriemia	78

1.6.1.4. Capacidad pronóstica de bacteriemia	79
1.6.1.5. Capacidad pronóstica evolutiva.	79
1.6.1.6. Monitorización del tratamiento antibiótico	79
1.7. COMBINACIÓN DE ESCALAS Y PROCALCITONINA	80
2. HIPÓTESIS	84
3. OBJETIVOS	88
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	88
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	88
4. MATERIAL Y MÉTODOS	92
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	92
4.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	92
4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	92
4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	92
4.5. METODOLOGIA DEL ESTUDIO	93
4.5.1. RECOGIDA DE DATOS.....	94
4.5.2. MEDICIÓN DEL BIOMARCADOR PROCALCITONINA	95
4.6. DEFINICIONES	97
4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	97
4.8. ÉTICA.....	99
5. RESULTADOS.....	103
5.1. ANALISIS DESCRIPTIVO	103
5.1.1. Características basales	103
5.1.2. Evolución clínica	105
5.1.3. Asociación PCT y q SOFA.....	106
5.1.4. Resultados microbiológicos	107
5.2. ANALISIS BIVARIADO.....	108
5.2.1. Características demográficas	108
5.2.2. Variables clínicas	108
5.2.3. Resultados microbiológicos	110
5.2.4. Discriminación de la PCT en pacientes con q SOFA elevado	111
5.2.5. Punto de corte de la PCT para el diagnóstico de sepsis	112
5.2.6. Análisis de la sensibilidad y especificidad	112
5.2.7. Características basales de los pacientes con sepsis vs no sepsis con PCT $\geq 1,3$ ng/ml	113
5.2.8. Evolución clínica según sepsis vs no sepsis en pacientes con PCT $\geq 1,3$ ng/mL	114

5.2.9. Capacidad de predicción diagnóstica de la PCT y origen de la sepsis.....	115
5.2.10. Niveles de PCT y tipo de microorganismo en Bacteriemia.....	116
6. DISCUSIÓN	120
6.1. IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE SEPSIS EN URGENCIAS	120
6.2. DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS	122
6.3. JUSTIFICACIÓN DE LA COMBINACIÓN Q SOFA Y PCT	125
6.4. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA COMBINACIÓN Q SOFA Y PCT	127
6.5. OTROS HALLAZGOS	131
6.6. LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	132
7. CONCLUSIONES	137
8. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS	141
9. BIBLIOGRAFIA	145
10. ANEXOS.....	174
10.1. ANEXO 1. ESCALAS	174
10.2. ANEXO 2. ÍNDICE DE COMORBILIDAD.....	180
10.2.1. Índice 1: CHARLSON.....	180
10.3. ANEXO 3. ÍNDICE CALIDAD DE VIDA.	181
10.3.1. Escala 1: KARNOFSKY.....	181

UTILIDAD DEL Q SOFA Y LA PROCALCITONINA PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL PACIENTE SÉPTICO EN URGENCIAS.

RESUMEN

Objetivos: Analizar la utilidad del *Quick Sequential Organ Failure Assessment* (q SOFA) combinado con los niveles de procalcitonina (PCT) para el diagnóstico precoz de sepsis (S) y *shock* séptico (SS) en un Servicio de Urgencias Hospitalario (SUH).

Pacientes y métodos: *Diseño:* Estudio observacional, prospectivo y longitudinal, durante 16 meses de pacientes adultos que acudieron al Servicio de Urgencias con un q SOFA ≥ 2 . *Variables:* A estos pacientes se les solicitó PCT en el SUH. Se consignaron los valores de PCT, así como los datos clínicos de evolución a sepsis o a shock séptico, analítica de ingreso, resultados de muestras microbiológicas, la administración de antibióticos y la necesidad de ingreso en UCI y la mortalidad.

Análisis estadístico: Se comprobó la capacidad de discriminación de la PCT mediante análisis de la curva ROC y posteriormente se obtuvo el mejor punto de corte que maximizaba sensibilidad y especificidad. Se presentan los porcentajes de Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP), Valor Predictivo Negativo (VPN) para dicho punto junto con sus intervalos de confianza. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico SPSS 23.0.

Resultados: Se incluyeron 306 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Ciento cuarenta y uno pacientes (46% [IC_{95%}: 40,3 – 51,7]) presentaron sepsis según los criterios de definición de SEPSIS-3. La PCT presentó una capacidad de discriminación de sepsis de AUC: 0,965 (IC_{95%}: 0,943 – 0,987). El valor de PCT > 1,3 ng/mL fue el mejor punto de corte que maximizaba sensibilidad y especificidad.

La combinación q SOFA y PCT obtuvo una sensibilidad del 92,9% (IC_{95%}: 88,7-97,1), una especificidad del 93,9% (IC_{95%}: 90,3-97,6), un Valor Predictivo Negativo (VPN) del 93,9% (IC_{95%}: 90,3 – 97,6) y un Valor predictivo positivo (VPP) del 92,9% (IC_{95%}: 88,7- 97,1).

Conclusiones: La determinación de PCT ($> 1,3$ ng/ml) en pacientes con un q SOFA ≥ 2 , es de gran utilidad para el diagnóstico de sepsis y, por consiguiente, iniciar un tratamiento precoz y adecuado.

Palabras clave: q SOFA, procalcitonina, sepsis, Servicio de Urgencias Hospitalaria.

USEFULNESS OF Q SOFA AND PROCALCITONIN FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF SEPTIC PATIENTS IN THE EMERGENCY DEPARTMENT.

ABSTRACT

Objectives: To analyze the usefulness of the Quick Sequential Organ Failure Assessment (q SOFA) combined with procalcitonin levels (PCT) for the early diagnosis of sepsis (S) and septic shock (SS) in a Hospital Emergency Department (HED).

Patients and methods: Design: Observational, prospective, longitudinal study during 16 months of adult patients who attended the Emergency Department with a q SOFA 2. Variables: These patients were requested PCT in the ED. PCT values were recorded, as well as clinical data on progression to sepsis or septic shock, admission laboratory tests, results of microbiological samples, antibiotic administration, and the need for admission to the ICU and mortality.

Statistical analysis: The discriminatory capacity of PCT was tested by ROC curve analysis and subsequently the best cut-off point that maximized sensitivity and specificity was obtained. The percentages of Sensitivity, Specificity, Positive Predictive Value (PPV), Negative Predictive Value (NPV) for that point together with their confidence intervals are presented. Statistical analyses were performed with SPSS 23.0 statistical software.

Results: 306 patients who met the inclusion criteria were included. One hundred and forty-one patients (46% [95%CI: 40.3 - 51.7]) had sepsis according to SEPSIS-3 definition criteria. PCT had a sepsis discriminatory ability of AUC: 0.965 (95%CI: 0.943 - 0.987). The value of PCT>1.3 ng/mL was the best cut-off point maximizing sensitivity and specificity.

The combination q SOFA and PCT obtained a sensitivity of 92.9% (95%CI: 88.7-97.1), a specificity of 93.9% (95%CI: 90.3-97.6), a Negative Predictive Value (NPV) of 93.9% (95%CI: 90.3 - 97.6) and a Positive Predictive Value (PPV) of 92.9% (95%CI: 88.7-97.1).

Conclusions: The determination of PCT (> 1.3 ng/ml) in patients with a q SOFA ≥ 2 , is of great utility for the diagnosis of sepsis and, consequently, initiate early and adequate treatment.

Key words: q SOFA, procalcitonin, sepsis, Hospital Emergency Department.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN. SEPSIS

La sepsis como respuesta sindrómica a la infección es un proceso fisiopatológico complejo que, a pesar del avance en las investigaciones en la última década, es un problema que queda por resolver constituyendo uno de los retos sanitarios de gran impacto, debido a que continúa siendo una de las principales causas de alta morbilidad y mortalidad.

En la *Seventieth World Health Assembly* del 2017 los estados miembros de Organización Mundial de la Salud y La Alianza Mundial contra la sepsis propusieron una Resolución con un llamamiento a todos los Estados miembros de las Naciones Unidas para establecer la sepsis como una emergencia médica y con el objetivo de elaborar y aplicar planes de acción que incluyen la prevención de las infecciones, la antibioticoterapia, el diagnóstico y tratamiento urgentes (1).

En varios estudios observacionales y en el ensayo de Rivers et al. se demostró que el uso del paquete de cuidados, en lo que incluye la reanimación protocolizada se asoció a la mejora en los resultados de los pacientes con sepsis (2). Sin embargo, los ensayos realizados en el 2014, *Protocol-Based Care for Early Septic Shock* (ProCESS) y *Australasian Resuscitation of Sepsis Evaluation* (ARISE) subrayaron la importancia de la reanimación volumétrica temprana y de la administración de antibióticos, pero no mostraron beneficio clínico del tratamiento temprano protocolizado (3,4).

En el 2002 varias sociedades científicas internacionales pusieron en marcha, mediante el desarrollo de directrices basadas en la evidencia, la campaña "*Surviving Sepsis Campaign*" (SSC) con el objetivo de disminuir la mortalidad por sepsis y shock séptico en un 25% en cinco años mediante la implantación de recomendaciones agrupadas en "paquetes" basados en el reconocimiento precoz, la administración temprana de antibióticos, la reanimación rápida e ingreso temprano en las unidades de cuidados intensivos.

Concomitantemente se desarrolló una campaña educativa para mejorar el diagnóstico y el uso del tratamiento temprano y adecuado, educar a los profesionales de la salud y crear conciencia sobre la sepsis. La campaña sigue mejorando con el tiempo y la última edición de actualización ha sido publicada recientemente (5).

Todos los esfuerzos se han de centrar en cómo prevenir las muertes relacionadas con la sepsis y en este sentido un diagnóstico temprano sumado a un tratamiento precoz y adecuado disminuye el riesgo de que los pacientes sépticos sufran complicaciones adversas graves y muerte. A pesar de ello, la dificultad para el reconocimiento precoz de la sepsis radica no solo en la naturaleza heterogénea del microorganismo patógeno sino la interacción huésped-patógeno y en la variabilidad de la respuesta del huésped a la infección.

La mayor comorbilidad, el envejecimiento de la población con aumento de la esperanza de vida, la mayor supervivencia de pacientes con enfermedad oncológica, el mayor número de tratamientos inmunosupresores, o a terapias biológicas, la creciente prevalencia de enfermedades como la diabetes, el aumento de la utilización de procedimientos invasivos y el incremento de las infecciones nosocomiales frecuentemente relacionadas con el incremento de los microorganismos multirresistentes son, entre otros, factores que condicionan el incremento del riesgo de padecer un proceso séptico y por lo tanto mayor morbimortalidad. Los pacientes que han sobrevivido a la sepsis no solo padecen una severa discapacidad que incluyen trastornos físicos, mentales y cognitivos a largo plazo, sino que continúan teniendo un riesgo elevado de muerte después del proceso de sepsis y por lo tanto se requiere establecer recursos para el seguimiento y la atención de estos pacientes tras el alta hospitalaria (6).

Es probable que el reconocimiento precoz con recuperación rápida de volemia y la administración de antibióticos sean factores determinantes en los resultados favorables de mortalidad, lo que valida el uso de pautas de atención en sepsis en los SUH enfocadas en estos objetivos.

Todo ello pone en evidencia la considerable repercusión clínica y económica debido a la elevada utilización de recursos sanitarios y grandes costes económicos, constituyendo un problema de salud prevalente y de gran impacto global con implicaciones para los responsables de las políticas de salud pública, clínicos e investigadores.

1.1. EPIDEMIOLOGIA

En la actualidad reducir la incidencia de la sepsis es uno de los problemas médicos más desafiantes. Con el objetivo de optimizar la atención integral de los pacientes con una adecuada utilización de los recursos es esencial no solo el conocimiento de las estimaciones de incidencia sino una planificación y evaluación continuada de las tendencias epidemiológicas relacionadas con la sepsis.

Los datos obtenidos y analizados en las investigaciones y en los estudios sobre incidencia y tasas de mortalidad sobre sepsis presentan un posible sesgo debido a la utilización de diferentes herramientas de codificación o criterios de codificación imprecisos, diversas definiciones de consenso de sepsis, códigos CIE (Código Internacional de Enfermedades) y diferencias metodológicas entre los grandes estudios que son retrospectivos de bases de datos y disponibles predominantemente de los países de altos ingresos con una atención sanitaria heterogénea. Por lo tanto, las interpretaciones y conclusiones han de ser cautelosas.

A pesar de la heterogeneidad observada de los diferentes estudios epidemiológicos sobre sepsis y que limita la comparabilidad de las estimaciones de los estudios y la extrapolación de los resultados a la población general, éstos han demostrado que la incidencia de la sepsis está aumentando en las tres últimas décadas, pero la tasa de mortalidad relacionada está disminuyendo.

En las últimas cuatro décadas se produjo un aumento anualizado de la incidencia de la sepsis del 8,7% pasando de 82,7 a 240,4/100.000 habitantes. La sepsis era la segunda causa de mortalidad en las UCI no cardiológicas y la 10ª causa global de causa de muerte en Estados Unidos con una mortalidad hospitalaria del 47%. (7). Hace 20-25 años, las poblaciones no seleccionadas tenían una tasa de mortalidad bruta por shock séptico de más del 50% (8,9).

El estudio de Rudd et. al del Instituto de Métrica y Evaluación de la Salud, realizado durante el período 1990-2017, evaluó la incidencia y mortalidad mundial, regional y nacional de sepsis. Los resultados mostraron ser más del doble de las cifras mundiales previas (48.9 millones de casos de sepsis y 11 millones de muertes) (10).

Kaukonen et al. informaron de resultados similares para Australia y Nueva Zelanda, observaron un descenso anual absoluto del 1,3% en el riesgo, desde el 24% en 2008 al 19% en 2012 (11). En España el 1,1% de todas las hospitalizaciones corresponde a la sepsis grave. La tasa de incidencia general es de 87-230 casos por cada 100.000 habitantes con una disminución de las tasas de mortalidad del 45 al 40% entre 2006 y 2012, a pesar del aumento de la gravedad (12–14).

Un meta-análisis que incluyó pacientes de Europa, EEUU y Asia entre 1979-2015, encontró una incidencia hospitalaria de sepsis de 288 para los casos de sepsis grave por cada 100.000 habitantes/año. Restringida a la última década, la tasa de incidencia fue de 437 para los casos de sepsis grave por cada 100.000 habitantes/año. La mortalidad hospitalaria fue del 17% para la sepsis y del 26% para la sepsis grave durante este periodo. Estimaciones globales basadas en estos datos de la última década sugieren que 31,5 millones de casos de sepsis y 19,4 millones de sepsis grave serán atendidos cada año a nivel mundial. Potencialmente esta incidencia puede causar 5,3 millones de muertes anuales (15).

En una revisión de estudios observacionales publicada recientemente (MEDLINE, Embase y la *Cochrane Library*) realizados desde 2005 al 2018 en Europa, Norteamérica y Canadá, la mortalidad fue del 37.3% (IC_{95%}: 31.5% a 43.5%) en los Servicios de Cuidados Intensivos y la mortalidad hospitalaria fue del 39.0% (IC_{95%}: 34.4% a 43.9%). Se encontró una mortalidad a los 28-30 días del 36.7% (IC_{95%}: 32.8% a 40.8%) (16).

En otra revisión sistemática realizada por Shankar-Hari et al. la mortalidad bruta asociada al shock séptico fue del 46.5% (17).

El estudio de incidencia de sepsis en UCI realizado por Sakr et al. en el 2018 ha demostrado una marcada diferencia de la prevalencia de la sepsis entre las UCI (entre el 6% y el 30%) debido a las diferentes definiciones de sepsis utilizadas (18).

Más del 50% de los pacientes con sepsis desarrollan una sepsis severa y un 25% un shock séptico, lo que representa el 15% de todos los ingresos en la UCI (19). Un estudio realizado en E.E.U.U. con más de 170.000 casos de sepsis, informó de que el 55% de todos los casos de sepsis requerían el ingreso en la UCI (20).

La revisión sistemática realizada por *Fleischmann* et al. publicada en el 2020 proporciona estimaciones globales de la incidencia y la mortalidad de la sepsis a nivel poblacional. Este meta-análisis incluyó 21 estudios de los datos de la población de adultos con una representación geográfica importante incluyendo estudios de los países de ingresos bajos y medios. Aunque se analizaron casos de sepsis tratados en hospitales y en UCI, no se realizó un meta-análisis de la sepsis tratada en Urgencias (debido al escaso número de estudios que informaron de la incidencia de la sepsis en Urgencias) lo que evitó la investigación epidemiológica comunitaria y por lo tanto las estimaciones basadas en la población. Este meta-análisis encontró una incidencia hospitalaria conjunta de 189 (IC del 95%: 133, 267) casos de sepsis en adultos por cada 100.000 personas/año con una tasa de mortalidad del 26.7% (IC del 95%: 22,9-30,7) (21).

En España la mortalidad de la sepsis sigue siendo elevada tal como lo demostraron los resultados de un estudio multicéntrico, prospectivo y observacional en 11 unidades de Cuidados Intensivos. La incidencia poblacional estimada de sepsis severa fue de 31 casos/100,000 habitantes/ año siendo ligeramente superior a la del 2002. Aunque la mortalidad global absoluta era alta se observó una disminución significativa de la mortalidad en UCI y la mortalidad hospitalaria (22). En el estudio de Yébenes y el Grupo de Trabajo de Sepsis de la SOCMIC informaron de una incidencia de 212,7/100.000 habitantes/año, hallazgos que concuerdan con otros estudios epidemiológicos (23).

Por otro lado, la sepsis puede producirse como complicación de infecciones adquiridas en la comunidad, lo que representa hasta el hasta el 70% de los casos de sepsis (1).

La prevalencia hospitalaria de las IAAS en el informe la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2011 varía entre el 5,7 y el 19,1%.

En Europa y Estados Unidos esta prevalencia es del 6,5% y del 3,2%, respectivamente (Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud 2015-2020).

Actualmente la tasa de mortalidad de la sepsis es del 36% y varios estudios demuestran una mortalidad a corto plazo del 30-50% (24). El estudio de Herrán-Monge et al., tras unificar criterios diagnósticos, demostró, a pesar de que la mortalidad global sigue siendo elevada, una reducción de la mortalidad tanto en las unidades de cuidados intensivos como la mortalidad hospitalaria (22).

La reducción del riesgo relativo en este estudio es menor y la mortalidad es mayor que en el estudio de Kaukonen et al. pero la diferencia es que en este estudio únicamente se incluyeron pacientes con sepsis severa ingresados en UCI en las primeras 24 horas (25,26).

Cuatro grandes estudios multicéntricos, evaluaron la prevalencia, la incidencia y la mortalidad de la sepsis adquirida en el hospital en todo el mundo tanto a nivel hospitalario como en UCI encontrando una estimación conjunta a nivel poblacional de la sepsis por adquirida en el hospital (SAH) y tratada en la UCI con disfunción de órganos de 40.8 casos por cada 100.000 habitantes al año. La mortalidad a los 60 días en los diferentes grupos de estudio *Protocolized Care for Early Septic Shock* (ProCESS) oscila entre el 18,9 y el 21%. En cambio, la mortalidad a los 90 días en los distintos grupos oscila entre el 30,8% y el 33,7% (3). En el estudio *The Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation study* (ARISE) se sitúa en torno al 18.6% (4) y en el estudio *Protocolised Management in Sepsis* (ProMISE) estudio multicéntrico realizado en Europa, la mortalidad es de alrededor del 29,5% (27).

La sepsis es una de las enfermedades más costosas de diagnosticar y de tratar. Los costes económicos hospitalarios del tratamiento de la sepsis son elevados y suponen el 5,2% del total de los costes (6). El coste total relacionado con la sepsis en los E.E.U.U se ha estimado en 16- 25 mil millones de dólares anuales. El coste anual aproximado en España es de 28.000.000 euros.

A nivel mundial la mejor estimación de la incidencia de la sepsis presentada en el Informe sobre la Carga Global de la Enfermedad de la Sepsis, publicado en enero de 2020, es de 48,9 millones cada año, de los cuales fallecen 11 millones.

Aunque el recuento aún no es completo, la pandemia por SARS-CoV-2 ha contribuido en más de 270 millones de casos de sepsis con más de 5,3 millones de muertes hasta diciembre de 2021.

1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

A lo largo de las últimas 4 décadas, el reconocimiento de la sepsis como tal, ha experimentado un considerable cambio. En el siglo IV a. C. fue Hipócrates el primero en emplear el término *sipsi*. Durante siglos, la sepsis se explicó por la teoría de los gérmenes, descrita inicialmente por Fracastoro y Semmelweis, Pasteur, Lister y otros, relacionando la infección a la sepsis gracias a estos estudios y descubrimientos. Lewis Tomas, en 1972, fue quien propuso la teoría de que la sepsis es la respuesta inmunitaria desregulada a una infección aguda lo que condujo a la teoría del huésped, es decir, la respuesta del organismo a la invasión de microorganismos y a sus toxinas.

En la última década, la comprensión de la fisiopatología de la sepsis ha ido evolucionando de forma más evidente con un mejor conocimiento de los mecanismos que conllevan una respuesta patológica y desregulada del huésped.

1.2.1. INTERACCIÓN HUÉSPED PATÓGENO

El primer mecanismo de los neutrófilos es reconocer y eliminar los patógenos. Los leucocitos polimorfonucleares, mediante la quimiotaxis migran hacia el lugar de la lesión, se unen a las moléculas de adhesión de la superficie de las células endoteliales de los órganos. En esos lugares de unión, secretan enzimas proteolíticas y metabolitos del oxígeno que provocan daño en el endotelio, la interrupción de la barrera endotelial, el aumento de la permeabilidad capilar y la infiltración de mediadores inflamatorios en el parénquima de los órganos.

Se produce la fagocitosis que conduce a la producción de las especies reactivas de oxígeno dentro del fagolisosoma. Estas incluyen los peróxidos, el superóxido, el radical hidroxilo y el oxígeno singlete (especie de molécula de oxígeno altamente reactiva, excitada electrónicamente) y se producen como resultado de múltiples reacciones bioquímicas intracelulares (orgánulos, mitocondrias, el retículo endoplásmico y los peroxisomas). Tanto, el proceso de bacteriolisis como la opsonofagocitosis de los microorganismos, por las células del sistema inmunitario está impedido por la cápsula de polisacáridos.

Durante la sepsis, la producción excesiva de ERO promueven la apoptosis, la oxidación mitocondrial y alteran las vías de señalización celular (28).

Un segundo mecanismo importante para eliminación de patógenos es la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) mediante la liberación de ADN, cromatina y proteínas granulares para la eliminación extracelular. El neutrófilo puede morir durante este proceso, denominado NETosis que conduce a una liberación de alarminas, enzimas proteolíticas y especies radicales de oxígeno (apoptosis). La autofagia, definida como la degradación de componentes celulares en un lisosoma, es un importante componente del sistema inflamatorio, ayudando al huésped a activar las respuestas inmunitarias y limitando el grado de inflamación. Los neutrófilos inmaduros, o bandas, indican la liberación temprana de neutrófilos de la médula. Los monocitos desempeñan múltiples funciones inmunitarias, como la fagocitosis, la presentación de antígenos y la producción de citoquinas. Sus funciones están reguladas por receptores de la superficie celular: CD14, el receptor de los lipopolisacáridos, receptores como el CD163 que elimina los componentes de las células dañadas. En la patogénesis de la sepsis, las funciones de los monocitos son diversas, y están relacionadas con la disminución de la capacidad de presentación de antígenos, la liberación de citoquinas pro-inflamatorias y la posible polarización de un estado pro-inflamatorio a un estado inmunosupresor. Recientemente se ha publicado un estudio en que se demuestra el rendimiento de la distribución del tamaño de los monocitos circulantes como biomarcador de sepsis temprana (29).

El inflamasoma NOD-, LRR-, y la proteína que contiene el dominio de la pirina 3 (NLRP3) es un complejo multiproteico que pertenece a la vía inflamatoria del sistema inmunitario innato. Se compone de un receptor similar a NOD (NLR), que inicia la vía de señalización, de la proteína adaptadora asociada a la apoptosis, que contiene un dominio de reclutamiento de caspasas, y de la proteína ejecutora, la caspasa-1.

La respuesta inmunitaria desregulada y amplificada se debe a la activación de las células inmunitarias innatas por la unión de los PAMPs y PRR. Se han descrito muchos subgrupos diferentes de PRR denominados inflamosomas, que están presentes en los monocitos-macrófagos (células inmunes) como en las células no inmunes.

Estos son los receptores unidos a la membrana, receptores tipo Toll (TLR), receptores de C-lectina (CLR), receptores unidos al citoplasma, receptores (helicasa) tipo gen inducible por ácido retinoico (RLR) y dominio de oligomerización de nucleótidos (NOD) con proteínas ricas en leucina. Concomitantemente las células dañadas liberan los llamados *Damage-associated molecular patterns* (DAMPs) tales como la proteína del grupo de alta movilidad B1, las proteínas de choque térmico, las proteínas S100, el ADN mitocondrial y otras moléculas metabólicas que a su vez activan los RLR.

La respuesta inmune innata está preparada para la erradicación de los DAMPs y los PAMPs, pero tiene la capacidad de activarse excesivamente en la sepsis y conducir a una inflamación desmesurada. El complejo NLRP3 detecta estos patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y patrones moleculares asociados a daños (DAMPs) para completar su cebado y activación.

La activación del inflamasoma NLRP3 requiere la señalización del lipopolisacárido/receptor similar a la molécula 4 (LPS/TLR4) y estos inflasomas desencadenan vías como la de las células C, la de los fagocitos y la de las células *Natural Killer* (NK). La activación de los PRR desencadena las cascadas de señalización intracelular con la consiguiente activación de factores de transcripción, como el NF- κ B, la proteína activadora-1, el factor regulador del interferón (IRF) y interferón tipo I (INF- α /INF- β) iniciándose la producción de citoquinas y de otros mediadores inflamatorios que incrementan la respuesta pro-inflamatoria sistémica. En concreto, los TLR desencadenan una cascada que conduce a la activación del factor nuclear kappa B citosólico (NF κ B) que induce genes para producir citoquinas pro-inflamatorias como TNF- α , IL-1 β , molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1), la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1), el óxido nítrico y otras EROs.

Se desencadena el ensamblaje del inflamasoma NLRP3, y luego la caspasa-1 procesa las preformas inmaduras de citoquinas para convertirlas en citoquinas maduras (IL-1 β e IL-18).

La IL-1 β y la IL-18 inducen una cascada de respuestas inflamatorias durante la sepsis. Además, la piroptosis de las células inmunitarias mediada por la caspasa-1 puede provocar una parálisis inmunitaria en la fase final de la sepsis.

La IL-1 β liberada por la vía del inflamasoma mtROS/NLRP3 en las plaquetas se ha correlacionado con el aumento de la permeabilidad vascular.

El proceso continúa con la activación de una vía adicional, el sistema de coagulación y el complemento que conducen a la activación de C3 y C5 y conlleva a la liberación de anafilatoxinas C3a y C5a que forman un complejo para iniciar el reclutamiento de leucocitos, estimular la fagocitosis, lisis de las bacterias desencadenando una tormenta oxidativa amplificando la inflamación. Las cantidades excesivas de C5a conducen a la disfunción de los neutrófilos y a la reducción de la eliminación de las bacterias, lo que indica que tanto la deficiencia o el exceso son perjudiciales. Las citoquinas pro-inflamatorias, principalmente la IL-6, inducen la liberación de proteínas de fase aguda (APP) por parte de los hepatocitos.

Se secretan factores endoteliales derivados de las células endoteliales activadas y se liberan adipocitoquinas derivadas del tejido adiposo pero secretadas por las células inmunitarias. El sistema inmunitario innato tiene la capacidad de recuperar la homeostasis generando una respuesta inmunitaria equilibrada pero los patógenos, pueden ser capaces de desencadenar lo que se denomina fenómeno bifásico es decir, una respuesta pro-inflamatoria excesiva con una “tormenta de citoquinas” que conduce a la disfunción multiorgánica y shock (30). Otro grupo de linfocitos migra a la glándula del timo para su activación y madura en distintos subtipos conocidos como linfocitos T reguladores que producen citoquinas. Las células T auxiliares de tipo 1 (Th-1) segregan citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-2, e interferón- γ), y el tipo 2 (Th-2) segrega citoquinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10 e IL-13).

Las células dendríticas (piel, mucosa nasal, pulmones, tracto gastrointestinal y en la mayoría de los tejidos linfoides) son células accesorias que forman parte de la interacción entre los sistemas innato y adaptativo. Exponen a los antígenos de los patógenos a las células T, lo que conduce a un incremento de la inflamación a través de citoquinas y quimiocinas, aunque también ayudan a las células B a mantener la memoria inmunitaria (31). El aumento de la transcripción de genes inflamatorios y la activación de neutrófilos activados contribuyen a la segunda fase de la inmunidad conocida como respuesta adaptativa.

Además, puede producirse una respuesta antiinflamatoria igualmente desequilibrada denominada inmunoparálisis inducida por la sepsis. Tanto la inflamación desmesurada como la inmunoparálisis pueden presentar cambios de forma dinámica y progresiva (32). Esta alteración del sistema inmunitario es un factor causal en el desarrollo del síndrome de sepsis y es la misma alteración por la que se produce el fallo orgánico (33).

El déficit de síntesis de vasopresina (ADH) y la activación de canales de potasio ATP-dependientes producen una sobreproducción de óxido nítrico que conjuntamente con el monóxido de carbono (CO) y el sulfuro de hidrógeno (H₂S) relajan las células musculares lisas produciendo de forma secundaria una hiporreactividad vascular.

La principal citoquina de la respuesta inflamatoria hepática, inducida por la endotoxina (lipopolisacárido-LPS) y por el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) es la interleucina-6 (IL-6). Esta es responsable de la síntesis y del incremento en las concentraciones de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno, protrombina, haptoglobina y la α -1 antitripsina. Ello conduce a la inhibición de la vía de la proteína C y en consecuencia aumento de la actividad de los factores de coagulación. El lipopolisacárido también estimula en las células de Kupffer, la secreción de interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-12 (IL-12) e interleucina-18 (IL-18) que es el principal factor responsable del daño hepático que provoca la apoptosis de los hepatocitos. También la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y óxido nítrico (NO), inducen lesiones en las células endoteliales sinusoidales del hígado con liberación de endotelina-1 (ET-1), que es un potente vasoconstrictor. La apoptosis de los linfocitos producen linfopenia e inmunosupresión. La concentración tan elevada de H₂O₂ es probablemente generada por el agotamiento sistémico del glutatión tisular en los tejidos pulmonar, muscular y en los glóbulos rojos sumado al agotamiento del tiol plasmático (albúmina cys34). A nivel mitocondrial se produce una alteración en la utilización del oxígeno a pesar de la ausencia de hipoxia tisular (disoxia) la inhibición de la oxidación de los sustratos enzimáticos tales como la acetinasa, la alfa-cetoglutarato deshidrogenasa y el succinato deshidrogenasa durante el ciclo de Krebs (ácido tricarbóxico) o la fosforilación oxidativa e inhibición de la cadena de transporte de los electrones.

Un componente importante en la activación inicial de la defensa del huésped es un cambio de la fosforilación oxidativa a la glucólisis aeróbica. Se produce una disminución de los equivalentes reductores (NADH, FADH₂) con el siguiente colapso del gradiente de protones mitocondrial y finalmente aumento del piruvato citosólico y su conversión en lactato. El aumento del lactato es una evidencia clara de la alteración del metabolismo oxidativo mitocondrial al impedir el flujo de energía oxidativa mitocondrial por toxicidad del H₂O₂.

Todo ello trae como consecuencia un estado hipermetabólico (estrés oxidativo) que conlleva a una considerable citotoxicidad celular sistémica, fallo bioenergético y disfunción microangiopática secundaria (34–38).

La exposición del ADN mitocondrial al H₂O₂ produce mutaciones en las bases y alteraciones en los nucleótidos lo que a su vez genera mayor H₂O₂ provocando un bucle de autoamplificación que conduce a disfunción bioenergética y metabólica persistente y prolongada. Por lo tanto, se ha postulado que es el H₂O₂ el factor de causalidad en la sepsis que provoca una alteración de la homeostasis redox como mecanismo primario de la disfunción multiorgánica microvascular en la patogénesis de la sepsis.

En cuanto a las alteraciones de la coagulación en la sepsis, la respuesta inmunitaria a la infección ocasiona una producción excesiva de trombina y fibrina. Este es el resultado del desequilibrio (a nivel del endotelio vascular) entre los factores de coagulación con un incremento del estado procoagulante y una disminución de los anticoagulantes naturales tales como la antitrombina III (ATIII), la proteína C activada (APC), la proteína S, la trombomodulina (TM) y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). Las citoquinas estimulan la expresión del factor tisular de células, incluidos los monocitos, estimulando el sistema de coagulación extrínseca, la activación del factor VII y la trombina junto con el sistema intrínseco.

Las plaquetas activadas atraen a los neutrófilos y secretan adenosina difosfato (ADP), el factor von Willebrand (vWF), tromboxano A₂, factores de crecimiento, serotonina y factores de coagulación. Las integrinas son un grupo de receptores de las plaquetas que contribuyen a la agregación.

Los receptores P-selectina al interactuar con los neutrófilos, monocitos y linfocitos T, promueven las respuestas trombogénicas e inflamatorias.

Por otro lado, las plaquetas desencadenan la liberación endotelial del vWF que contribuye a la formación de microtrombosis y a la macrotrombosis con la consecuente alteración de la perfusión tisular. El consumo de plaquetas activadas conduce a la trombocitopenia un importante marcador de riesgo de mal pronóstico. La trombosis y la formación de coágulos de fibrina se equilibran mediante un mecanismo fibrinolítico. La plasmina es el único activador de la fibrinólisis, y el equilibrio entre el activador del plasminógeno derivado del tejido (PA) y el inhibidor de PA 1 (PAI-1) a su vez regula la actividad de la plasmina.

La sepsis complicada presenta una alteración de las vías fibrinolíticas endógenas debido a la elevación del PAI-1 y del inhibidor de la fibrinólisis activado por la trombina, lo que contribuye a la persistencia de la trombosis. La hipercoagulación puede ocasionar el consumo de factores de coagulación y conducir a una coagulación intravascular diseminada (CID) con un círculo vicioso de trombosis y hemorragia.

El trabajo de Gallart et al. aporta nuevos conocimientos sobre los mecanismos moleculares en la sepsis demostrando que la exposición al LPS es una parte importante de este complejo síndrome. El trastorno en la dinámica y en la integridad molecular del proteoma trae como consecuencia una alteración de la síntesis y la degradación de proteínas en la vasculatura del glicocálix y de las células endoteliales. Además, el recambio anormal de proteínas durante la sepsis por gramnegativos afecta a las proteínas esenciales como la VCAM1 (molécula de adhesión endotelial soluble) asociada a la disfunción endotelial. Del mismo modo, se han descubierto sitios nuevos de fosforilación específicos de gramnegativos (39).

El daño microvascular conduce a la activación del sistema de coagulación (cascada de coagulación extrínseca) provocando una trombosis microvascular, coagulación intravascular diseminada (CID) y hemorragia debido al consumo de plaquetas y de factores de coagulación.

Todo ello conduce a un síndrome altamente heterogéneo y dinámico en el tiempo, que incluyen múltiples mediadores inflamatorios, bloqueo de la inmunidad innata, síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria, modulación de la expresión m HLA-DR, endotipos moleculares (40). La presencia concomitante de las respuestas pro-inflamatorias y antiinflamatorias pueden llevar a la inmunosupresión.

La coexistencia de esta persistente inflamación e inmunosupresión es fundamental para la comprensión no sólo de los mecanismos fisiopatológicos sino de los factores que dificultan el diagnóstico de la sepsis (41).

Finalmente, no solo existe una excesiva respuesta inflamatoria, sino que la evidencia actual demuestra que la sepsis es el resultado de un equilibrio entre los mecanismos anti-inflamatorios y pro-inflamatorios. La inflamación no es el mayor problema en la sepsis, ahora se plantea la hipótesis de que una respuesta antiinflamatoria, debida a un sistema inmunitario desregulado y disfuncional, puede conducir a un estado crítico más prolongado y a una mayor susceptibilidad a las infecciones secundarias. Esto se ha denominado síndrome de inflamación-inmunosupresión y catabolismo persistentes (PICS) y se caracteriza por una enfermedad crítica prolongada, disfunción de los órganos, hipercatabolismo proteico y mala nutrición.

Los avances tecnológicos permitirán en poco tiempo utilizar técnicas, tales como PCR multiplex con el análisis de ARNm para el diagnóstico de sepsis o estudio de perfiles de expresión de genoma en pacientes con sepsis, análisis biológico del miRNoma mediante el uso de microarrays de expresión de miRNAs (miRNA 17) relacionados con la regulación negativa del sistema inmunitario y de la respuesta inflamatoria en los pacientes sépticos.

Avances en el conocimiento de las interacciones de los péptidos de señalización a través del análisis de los proteomas plasmáticos pueden darnos información importante sobre los mecanismos fisiopatológicos que se producen en la sepsis y en el shock séptico.

1.2.2. DISFUNCIÓN ORGÁNICA

La inflamación continua y mantenida a nivel endotelial, la lesión mitocondrial y la disoxia tisular, a pesar del restablecimiento del flujo sanguíneo, trae como consecuencia un fallo bioenergético persistente a nivel celular y disfunción orgánica.

1.2.2.1. Disfunción cardiovascular

Fisiopatológicamente, las lesiones nitrosativas y oxidativas ya descritas sumadas, a la disfunción endotelial y desregulación vasomotora, traen como consecuencia el denominado fenómeno de disociación entre la macrocirculación y la microcirculación o "pérdida de coherencia hemodinámica". En la sepsis el patrón heterogéneo del flujo sanguíneo en la microcirculación genera una severa hipoperfusión tisular con compromiso del metabolismo celular aeróbico.

Los mecanismos compensatorios iniciales tales como la secreción de catecolaminas, cortisol y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona corrigen inicialmente el déficit de perfusión y, por lo tanto, la hipotensión arterial puede no estar presente. Se ha demostrado que a altas concentraciones de H₂O₂, la reacción química del triptófano con el oxígeno singlete da lugar a la formación de una enzima denominada enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1) responsable de la vasodilatación. La disfunción microangiopática resultante produce un déficit de la capacidad de respuesta vasomotora e hipotensión arterial refractaria.

La hipotensión arterial debida a la disminución del tono vascular se exagera por la hipovolemia intravascular secundaria a la fuga de líquidos causada por el aumento de la permeabilidad vascular. Este aumento de la permeabilidad sumado al edema impide la transferencia alvéolo-capilar y la oxigenación tisular.

La disfunción miocárdica tiene un origen multifactorial, siendo explicada por la liberación de diversos productos inflamatorios con capacidades cardiodepresoras, así como por disfunción celular de los miocardiocitos.

1.2.2.2. Disfunción respiratoria

La lesión endotelial como resultado de la respuesta inmunológica no regulada y los niveles elevados de H₂O₂ produce una alteración de la membrana alvéolo-capilar. El aumento de la permeabilidad, el colapso alveolar y la acumulación de líquido intersticial ocasiona disminución de la *compliance* pulmonar con hipoxemia, hipercapnia, acidosis respiratoria y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).

1.2.2.3. Disfunción Renal

La disfunción renal en la sepsis es el resultado de la unión de los mediadores inflamatorios como los DAMPs a los receptores tipo *Toll-like* de las células epiteliales del túbulo renal. Esto provoca una lesión local por estrés oxidativo, producción de EROs y lesión mitocondrial. La compleja interacción de estas alteraciones microcirculatorias, lesión inflamatoria endotelial, edema intersticial e isquemia sumado a la hipoperfusión renal secundaria a hipovolemia e hipotensión arterial, reperfusión, mediadores tóxicos de la apoptosis del epitelio intestinal y nefrotoxinas exógenas son la causa de lesión renal aguda.

1.2.2.4. Disfunción gastrointestinal

Una parte importante de la respuesta inmunitaria innata está en las células inmunitarias del tejido linfoide gastrointestinal (GALT). El resultado es la secreción de citoquinas para la neutralización de los PAMP y de las bacterias lumbales. Con la hipoperfusión la barrera intestinal se produce una desregulación inflamatoria local con disminución de los anaerobios protectores, permitiendo la translocación de bacterias y PAMPs (patobioma) desencadenando una respuesta inflamatoria en la circulación portal y linfática que puede empeorar el shock.

1.2.2.5. Disfunción hepática

Durante la sepsis, a nivel hepático, se producen alteraciones relacionadas con la respuesta inflamatoria tanto en los hepatocitos, las células de Kupffer y en las células endoteliales sinusoidales del hígado.

Las citoquinas desencadenan la producción de proteínas de fase aguda (por ejemplo, la proteína C reactiva, factores del complemento, ferritina, haptoglobina) en el hígado. Esto sumado a la activación de neutrófilos contribuyen a la defensa antimicrobiana mediante la formación de NETs y la fagocitosis. La liberación local de citoquinas inflamatorias puede provocar lesiones en los hepatocitos y apoptosis que se manifiesta como un continuo desde la disfunción hepatocelular hasta la insuficiencia hepática fulminante lo que conduce a una lesión sistémica.

La perfusión hepática depende en gran medida del flujo venoso portal, y la sobrecarga de volumen con congestión hepática puede contribuir a la hipoperfusión y a la hepatitis hipóxica. El hígado es importante por sus funciones metabólicas de síntesis de proteínas para la inmunidad y la coagulación, así como para la producción de glucosa y otras proteínas reactantes de fase aguda.

Por otro lado, la fisiopatología de la lesión hepática está directamente relacionada con los cambios en el microbioma intestinal, apoptosis epitelial, translocación bacteriana y liberación de mediadores tóxicos. La reducción de la secreción de ácidos biliares bacteriostáticos y las alteraciones en el metabolismo bacteriano de los ácidos biliares contribuyen al desarrollo y persistencia de la lesión hepática aguda.

1.2.2.6. Coagulopatía

La activación de la coagulación y la trombólisis compensatoria contribuyen a la elevación de los biomarcadores. Un biomarcador común es el dímero D, que se eleva por formación y degradación de la fibrina.

1.2.2.7. Disfunción neurológica

La inflamación sistémica con niveles elevados de citoquinas se asocia con la neuroinflamación, con evidencia de disfunción de la barrera hematoencefálica. La coagulación microvascular, la alteración de la perfusión con trastornos de la autorregulación cerebral también contribuyen a la alteración de la perfusión cerebral. Las especies reactivas de oxígeno asociadas a la inflamación inducen la apoptosis neuronal y microglial.

1.2.3. SUSCEPTIBILIDAD

Esta susceptibilidad puede deberse en primer lugar a alteraciones del sistema inmunitario (genéticas o adquiridas) con distintos patrones de respuesta inmune. En segundo lugar, está claro que los mecanismos genéticos subyacentes influyen en la susceptibilidad a la sepsis (42). Las alteraciones del fenotipo inmunológico sumado a la heterogeneidad del proceso séptico impiden el desarrollo de ensayos eficaces en la inmunomodulación. En la última década, los análisis de *microarrays* y los estudios de genómica y transcriptómica han demostrado que la respuesta del huésped en la sepsis explica parte de la heterogeneidad del síndrome (43).

Un nuevo y prometedor enfoque podría ser la identificación de subclases inmunitarias endotipos transcriptómicos de la respuesta del huésped. Estos subtipos son “*Inflammopathic*” y “*Coagulopathic*” por activación de la inmunidad innata y con elevada morbimortalidad, y “*Adaptive*” con adaptación de la inmunidad adaptativa y con riesgo bajo de mortalidad y de menos gravedad (40,44). Los ensayos con marcadores de inmunosupresión inducidos por la sepsis, podría ayudar a elaborar perfiles inmunológicos de pacientes con infecciones y riesgo de sepsis mediante la utilización de métodos de inmunofenotipificación.

Mediante las tecnologías de secuenciación del ADN del genoma humano se ha podido identificar miles de polimorfismos de un solo nucleótido reconocidos e identificados en los factores del complemento, en la configuración y estructura de las inmunoglobulinas, en las redes de señalización intracelular y en la capacidad de eliminación no solo de los lipopolisacáridos sino de muchas otras estructuras de la pared de las células de microorganismos patógenos. Por otro lado, los avances de los denominados microfluidos, que consiste en la medición de los neutrófilos circulantes activados por una infección sistémica. Esta técnica proporcionaría rapidez en diferenciar una infección de una inflamación (45).

En la sepsis el análisis de los mecanismos de respuesta del huésped tanto de activación como de inhibición es muy complejo. Gracias al análisis del transcriptoma se ha observado una respuesta heterogénea en la expresión de miles de genes de respuesta ante la presencia de un microorganismo patógeno.

Se está intentando encontrar patrones de transcripción en la activación de los genes que sean comunes, específicos e identificables para poder diferenciar entre un proceso inflamatorio de origen infeccioso del que no lo es. En esta dirección Mc Hugh et. al han logrado identificar los siguientes cuatro grupos génicos LAMP1 (proteína de membrana asociada a los lisosomas), PLA2G7 (membrana lisosomal, fosfolipasa A2, grupo VII), PLAC8 (gen específico de la placenta 8) y CEACAM 4 (molécula de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario). Estas cuatro enzimas podrían ser predictivas de un proceso infeccioso (46). Una técnica rápida de diagnóstico que consiste en la evaluación del estado metabólico tisular del huésped mediante la resonancia magnética nuclear de ¹H y la cromatografía de gases, permite diferenciar entre las moléculas del huésped y las que corresponden al microorganismo patógeno, sea bacteriano o viral (47). Últimamente se está desarrollando una estrategia interesante, mediante la utilización de grandes bases de datos con millones de datos fisiológicos y fisiopatológicos de pacientes con sepsis con el objetivo de reconocer informáticamente patrones de sepsis iniciales con la integración de todos estos se puede lograr un reconocimiento de estos patrones específicos de sepsis (48,49).

Seymour et al. detectaron 4 fenotipos específicos de pacientes. Grupo 1 (33% de la población) el más común que presentaban menor gravedad con menos necesidad de soporte vasoactivo. Las características del Grupo 2 eran mayor comorbilidad y mayor edad. Por otro lado, el Grupo 3 presentó mayor cantidad de marcadores inflamatorios y de lesión pulmonar y finalmente el Grupo 4 fue menos frecuente (13%), presentaron más gravedad, es decir shock séptico y disfunción orgánica sobre todo hepática.

En la actualidad, los investigadores intentan integrar la biología de sistemas, las llamadas *omics-technologies*, con el objetivo de desentrañar los mecanismos implicados en las interacciones entre el huésped y el patógeno y la respuesta inmunitaria inducida por la sepsis.

Los niveles incluyen la (meta)genómica, la epigenómica, la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica. Esperamos que estas nuevas técnicas puedan revelar formas biológicas prometedoras capaces de dilucidar aún más la fisiopatología de la sepsis y estimar su etiología patogénica y el curso de la enfermedad.

1.3. CONSENSOS

1.3.1. SEPSIS 1-2

La primera definición de sepsis la presentó el Dr. Bone en 1989, posteriormente fue consensuada estableciéndose en 1991 y se publicó en 1992 por la *American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine (SCCM)*, y fue definida como la presencia un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica como respuesta a una infección. Por lo tanto, para diagnosticar sepsis se requería la presencia del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) más la sospecha o confirmación de un proceso infeccioso. La definición de SIRS incluía la presencia de 2 o más de los siguientes criterios: temperatura más de 38° C o hipotermia es decir menos de 36° C, leucocitosis $> 12,000/\text{mm}^3$ o leucopenia menor de $4,000/\text{mm}^3$, y/o 10 % bandas, frecuencia cardíaca $> 90 / \text{min}$, frecuencia respiratoria más de 20 /min, o presión arterial de CO_2 mayor de 32 mm Hg.

La sepsis grave se definía como una situación que conlleva a la disfunción orgánica o multiorgánica. Finalmente, dentro de la clasificación de los estados sépticos, el shock séptico se definió en aquel paciente con una sepsis complicada que presentaba hipotensión arterial mantenida y refractaria a la reanimación líquida adecuada (50).

Posteriormente en 2001, un grupo de expertos redefinieron los criterios de diagnóstico de la sepsis (sepsis-2) y ampliaron la lista de signos y síntomas aunque sin grandes cambios (51). A partir de entonces los criterios del SIRS han sido aceptados plenamente para identificar a los pacientes con sepsis en la práctica clínica, mejorar la calidad de la atención y de la investigación.

Como hay una amplia gama de activadores del sistema de inmunidad innata, los criterios del SIRS son inespecíficos y con insuficiente sensibilidad como marcadores de sepsis. Por otro lado, la crítica también incluye la desmesurada atención del concepto respuesta inflamatoria sistémica.

Los parámetros de SIRS han definido sepsis en presencia de una infección siendo un predictor de mortalidad no solo en las enfermedades infecciosas sino en aquellos procesos inflamatorios no infecciosos tales como el traumatismo, infarto agudo de miocardio, pancreatitis, etc.

1.3.2. SEPSIS-3. q SOFA (*quick Sequential/Sepsis-related Organ Failure Assessment*)

A lo largo de las dos últimas décadas, se han reconocido las limitaciones de los criterios del SIRS que sumado a los nuevos conocimientos sobre la fisiopatología ha dado origen a que se reconsidere la definición de sepsis y es así como en el 2016, *The Journal of American Medical Association* publicó una nueva definición de sepsis, denominada SEPSIS-3. Este grupo de trabajo multidisciplinar constituido por 19 especialistas en cuidados intensivos, enfermedades infecciosas, cirugía, neumología y expertos en epidemiología, en ensayos clínicos e investigación en sepsis, fue designado por la *European Society of Intensive Care Medicine* y la *Society of Critical Care Medicine*, para elaborar las definiciones de consenso de SEPSIS-3 y optimizar la sensibilidad y la especificidad de los criterios anteriores. Estas nuevas definiciones se elaboraron utilizando datos objetivos, incluyendo revisiones sistemáticas de la literatura, meta-análisis de los criterios aplicados en los estudios observacionales, un estudio de encuestas Delphi para lograr el consenso, estudios de grandes bases de datos, estudios de cohorte utilizando el registro de la campaña de *Surviving Sepsis Campaign*. Fueron aprobadas y suscritas por más de 32 sociedades científicas. Los estudios de Freund y Raith apoyan la validez externa de esta nueva definición (52,53). La sepsis se redefinió como “la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala, desregulada del huésped”.

En las definiciones de Consenso SEPSIS-3 se utilizó la escala SOFA (*Sequential/Sepsis-related Organ Failure Assessment*) para la identificación de la disfunción orgánica y como criterio diagnóstico de sepsis. Esta disfunción orgánica se asocia con el cambio agudo de al menos 2 puntos en el SOFA, es decir una puntuación $SOFA \geq 2$ puntos refleja una mortalidad de aproximadamente 10% en pacientes en los que se sospecha infección. Se demostró que la capacidad del SOFA para predecir la mortalidad hospitalaria era superior que la del SIRS (en UCI y fuera de la UCI), y por lo tanto con esta justificación se decidió reemplazar los criterios de diagnóstico hasta ahora utilizados por los criterios SEPSIS-3 basados en el SOFA (54).

Dado que era evidente la importancia de la utilización de la puntuación SOFA (aunque los estudios de realizaron desde hace años en UCI) y basándose en esta capacidad de predecir la mortalidad por sepsis, se propuso y se validó la puntuación q SOFA.

El grupo de trabajo SEPSI-3 recomendó la utilización de la denominada puntuación q SOFA (*quick* SOFA) con el propósito de facilitar y agilizar la evaluación de la presencia de disfunción orgánica inducida por la sepsis tanto en los SUH como en otras áreas de hospitalización. El q SOFA fue diseñado como una herramienta de cribado de sepsis y de estratificación de riesgos y por lo tanto es un sistema de vigilancia para la identificación y de atención rápida y temprana de aquellos pacientes con alto riesgo de muerte. Es un sistema fácilmente aplicable para identificar a los pacientes sépticos y por lo tanto iniciar tratamiento precoz.

En segundo lugar, la distinción original entre sepsis y sepsis grave ya no tiene ningún fundamento pato-biológico por lo que en esta tercera definición de sepsis se eliminó de la nomenclatura el criterio de “sepsis grave” debido a que definía a los pacientes sépticos con disfunción orgánica asociada a hipotensión arterial y tenían una mortalidad intermedia entre la sepsis y el shock séptico. Y es así como el término inicial de sepsis grave corresponde a la definición de sepsis propuesta a la luz de los hallazgos actuales.

1.3.2.1. SHOCK SÉPTICO

Finalmente, los pacientes con shock séptico se identifican por hipotensión persistente con necesidad de soporte vasoactivo para mantener la TAM \geq 65 mm Hg y que tienen niveles de lactato sérico de > 2 mmol/L (18 mg/dL) a pesar de una adecuada reposición de líquidos. Los siguientes criterios en los pacientes diagnosticados de sepsis son indicadores de esta severa hipoperfusión.

- TAS < 90 mmHg o TAM < 65 mmHg.
- Lactato > 4 mmol/l
- Diuresis $< 0,5$ ml/kg/h.

1.4. DIAGNÓSTICO

A pesar del gran esfuerzo en la investigación, la sepsis continúa siendo una entidad de diagnóstico difícil. No hay un “*gold estándar*” que confirme el diagnóstico de sepsis debido fundamentalmente a la variabilidad de los múltiples mecanismos presentes en la patogenia y a la dificultad en identificar las diferentes manifestaciones clínicas. Esto implica la susceptibilidad del huésped (predisposición genética y comorbilidad), interacción huésped-patógeno (lugar, tipo de infección y etiología microbiana) y la respuesta desregulada a la infección (mecanismos inflamatorios). Por lo tanto, la evaluación de esta triada es imprecisa y esta heterogeneidad trae como consecuencia en primer lugar, la existencia de criterios divergentes en la definición y en segundo lugar la dependencia de criterios clínico-analíticos no patognomónicos de sepsis.

1.4.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico de sepsis se ha de basar en criterios clínicos y en los datos de laboratorio. Estos han de incluir aquellos que no solo son indicadores de infección, sino indicadores de disfunción orgánica e hipoxia o disoxia tisular.

La fiebre o hipotermia precedida o no de escalofríos, es uno de los signos más frecuentes, pero no siempre está presente y aunque suele ser la primera manifestación de la sepsis en respuesta a la infección, también se produce como reacción a la inflamación y al traumatismo lo que dificulta el diagnóstico diferencial precoz de sepsis. Hasta un 15% de los pacientes llegan al servicio de urgencias con fiebre y el 1,9% de todos los pacientes que acuden por fiebre son diagnosticados de sepsis o shock séptico. La taquicardia (FC > 90/min) puede ser secundaria a la fiebre, pero además frecuentemente es una expresión de un estado hiperdinámico (fase inicial de la sepsis) con un gasto cardíaco elevado.

La hipoxemia es secundaria a la alteración de la transferencia alvéolo-capilar. La insuficiencia respiratoria aguda puede ser leve (PAFi $[PaO_2/FiO_2]$ de < 300), moderada (< 200) o grave (< 100). La hiperventilación se manifiesta por una frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min o en su defecto una pCO_2 < 32 mmHg.

La hipotensión arterial, la oliguria, alteración neurológica con confusión y la disminución del nivel de consciencia, son manifestaciones clínicas de disfunción en la microcirculación, hipoperfusión tisular, hipovolemia con aumento del agua extravascular y de la capacitancia venosa (hipovolemia efectiva) y disfunción miocárdica. Taquipnea y disnea son signos clínicos de insuficiencia respiratoria y/o hipoperfusión tisular.

Los criterios clínicos de shock, es decir, TAS < 90 mmHg o TAM < 65 mmHg y diuresis < 0.5 ml/kg/h son inexactos e imprecisos y diagnosticar la disfunción orgánica de forma precoz es complicado debido a que la sepsis puede incluir condiciones muy diferentes tales como disfunción orgánica sin hipotensión, disfunción orgánica sin aumento de los niveles de lactato sérico, hipotensión arterial a pesar de utilización de tratamiento vasoactivo o inotrópico y con un nivel de lactato sérico inferior a 2 mmol/L (shock vasopléjico), incremento de lactato sérico sin hipotensión arterial (shock críptico).

En los pacientes sépticos, la manifestación de la disfunción hepática puede variar desde la insuficiencia hepática subclínica hasta la sintomática (confusión, pérdida de consciencia y encefalopatía hepática). La disfunción hepática asociada a la sepsis incluye la hepatitis hipóxica, la colestasis inducida por la sepsis y la disfunción de la síntesis proteica que se manifiesta, por ejemplo, con coagulopatía. La hiperbilirrubinemia y la coagulopatía son marcadores tardíos. No obstante, se ha observado un aumento significativo de los ácidos biliares en plasma en las primeras 24 horas de sepsis grave.

La disfunción renal puede diagnosticarse por la presencia de oliguria, pero ésta puede deberse a hipovolemia y por otro lado las cifras de creatinina no se incrementan hasta que la tasa de filtración glomerular no ha disminuido en un 75%. No se ha demostrado la utilidad de los biomarcadores tales como la cistatina, lipocaina asociada a gelatinasa de neutrófilos, como predictores de fracaso renal.

Los signos agudos de la disfunción neurológica en la sepsis son predominantemente la confusión y el delirio. El GCS es inespecífico en la valoración neurológica.

1.4.2. DIAGNÓSTICO ANALÍTICO-BIOQUIMICO

La evaluación de la respuesta hematológica a la infección incluye criterios analíticos tales como el recuento de glóbulos blancos (WBC), fórmula diferencial, neutrófilos y cayados (granulocitos inmaduros). El recambio de neutrófilos suele estar controlado con precisión por una variedad de mecanismos tales como la NETosis ya descrita anteriormente. Aunque el número de neutrófilos inmaduros está aumentado en las infecciones bacterianas, el recuento de bandas y la identificación de granulación tóxica y vacuolización (cuerpos de Döhle) requiere mucho tiempo.

Los avances tecnológicos actualmente permiten obtener información cuantitativa sobre el estado de activación y la actividad funcional de los leucocitos. Un incremento en el volumen medio de los neutrófilos, del volumen de distribución de los neutrófilos, del volumen de los monocitos, la intensidad de fluorescencia de los neutrófilos, el contenido de hemoglobina de los reticulocitos, el recuento absoluto de neutrófilos, de linfocitos secretores de anticuerpos y el recuento absoluto de granulocitos inmaduros podrían ser indicadores cuantitativos fiables de sepsis.

Las plaquetas se capturan en las trampas extracelulares de neutrófilos trombóticos (NETs) y se consumen en la trombosis microvascular. La trombocitopenia está presente en aproximadamente el 40% de los pacientes con sepsis.

El estrés oxidativo inducido por el aumento del H₂O₂ provoca la eriptosis (contracción y muerte celular de los eritrocitos con eliminación en la sangre) y la activación de los canales de cationes permeables al calcio produciendo un desplazamiento intracelular del calcio. Esto contribuye a la anemia y a la hipocalcemia asociadas a la sepsis. Además, la activación de los macrófagos hemofagocíticos (línea celular) contribuye a la anemia, la linfopenia y la trombocitopenia que se observan en las infecciones graves.

El estudio de la coagulación incluye el tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de protrombina. Cuando se objetive una elevación de D-dímero se ha de complementar con una reevaluación adicional del sistema de coagulación con estudio del nivel de fibrinógeno que en la sepsis se asocia como marcador de una coagulopatía más grave.

El lactato es un marcador de estrés celular metabólico (hipoxia o disoxia tisular) y se asocia a riesgo elevado de evolución desfavorable y mayor mortalidad sobre todo en aquel subgrupo de pacientes con shock críptico.

En cuanto al diagnóstico de la disfunción hepática en la sepsis, la alteración de la capacidad secretora se debe basar en un incremento de la concentración de bilirrubina sérica >2 mg/dL (34,2 μ mol/L). La hepatitis hipóxica se manifiesta con elevación inicial de lactato deshidrogenasa láctica (LDH) y luego elevación rápida de niveles de transaminasas. El aumento de la AST es inicialmente mayor que el de la ALT, y luego tanto la AST como la LDH se normalizan alrededor del 5º día. La bilirrubina elevada es un hallazgo tardío y puede ser multifactorial, implicando colestasis (conjuntamente con elevación de fosfatasa alcalina y γ -glutamilttransferasa), transfusión de productos sanguíneos y/o congestión hepática. La hipoalbuminemia y la alteración de los factores de coagulación V y VII son indicadores de la afectación en la capacidad de síntesis.

Han sido evaluados parámetros dinámicos como herramientas útiles para el diagnóstico precoz de la disfunción hepática durante la sepsis tales como el verde de indocianina (ICG), la cafeína y el aclaramiento de la bromosulfaleína, la capacidad de desintoxicación del hígado con la medición de la concentración de CO₂ en el aire exhalado, medición de la aminopirina y de la metacetina, de la concentración de metabolitos séricos de midazolam, y capacidad de eliminar la galactosa, etc.(56).

El patrón de oro para el diagnóstico de la sepsis es la identificación del microorganismo patógeno a través de HC y cultivos posibles focos del proceso infeccioso. Los cultivos microbiológicos para el diagnóstico de la sepsis, requieren mucho tiempo y no siempre son una manifestación de la respuesta inmunitaria del huésped y pueden ser negativos en pacientes que han recibido antimicrobianos. En más del 40% de los casos de sepsis no se identifica un microorganismo patógeno.

Las herramientas diagnósticas en los Servicios de Urgencias son muy limitadas debido a la complejidad clínica del síndrome séptico lo que dificulta la evaluación de la gravedad de la sepsis y la priorización de la atención urgente.

1.5. ESCALAS

Desde hace muchos años, se han desarrollado múltiples sistemas de puntuación para el diagnóstico de sepsis y para la evaluación clínica de la gravedad, es decir, la estratificación de riesgo de mortalidad.

El sistema de clasificación de la gravedad de la enfermedad APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) (Anexo 1: Tabla 1), descrito por *Knaus et al.* en 1985, ha sido validado tanto en pacientes de cuidados intensivos como quirúrgicos, pero el uso de esta puntuación es complejo en los SUH.

En el Reino Unido se implantó un sistema denominado AWTT (*aggregate weighted track and trigger systems*) y posteriormente en 1997, Morgan et al. propusieron una puntuación de alerta temprana (EWS: *early warning score*) basada en parámetros fisiológicos sencillos para la detección precoz de pacientes que desarrollan una enfermedad crítica (57,58). *The Rapid Emergency Medicine Score* (TREMS) (Anexo: Tabla 2) es una versión abreviada del APACHE II (*The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) y fue el primer sistema de puntuación utilizado para clasificar a los pacientes en los Servicios de Urgencias, basándose en parámetros fisiológicos. En el 2012, el Royal College of Physicians (RCP) desarrolló el *National Early Warning Score-NEWS* (Anexo: Tabla 3) como un enfoque estandarizado para la evaluación del paciente crítico. La puntuación modificada de alerta temprana (*The Modified Early Warning Score* (MEWS) (Anexo: Tabla 4) es una puntuación fisiológica sencilla que se desarrolló con el objetivo de facilitar el reconocimiento precoz de los pacientes con una enfermedad crítica establecida o inminente. Tanto, el NEWS como el MEWS fueron desarrollados para aplicarlos en salas de hospitalización, pero no en los SUH. Muchos estudios han evaluado el rendimiento pronóstico y la viabilidad del NEWS. Así, Sang Bong et al. en un estudio reciente (2020) han analizado la efectividad de las variables utilizadas en las NEWS y han diseñado una nueva puntuación clínica denominada *Triage in Emergency Department Early Warning Score* (TREWS) demostrando que tenía mejor rendimiento pronóstico para predecir la mortalidad hospitalaria que las demás puntuaciones (NEWS; MEWS REMS) (59).

Un meta-análisis y revisión sistemática de las puntuaciones de alerta temprana realizado por Hamilton et al. concluye que estas tienen un escaso valor pronóstico y por lo tanto, su utilidad clínica única es limitada en la práctica clínica diaria (60). Otras escalas también se han utilizado como sistemas de puntuación de disfunción orgánica en sepsis tales como LODS (Anexo 1: Tabla 5).

1.5.1. SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SRIS)

Los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) se describieron hace casi 30 años y se ha valorado como una expresión clínica de la respuesta del huésped a una inflamación sistémica aguda. La definición de SRIS fue evolucionando en la práctica clínica y se determinó que la presencia de dos o más criterios del SRIS definía la evolución a sepsis, sepsis grave y shock séptico independientemente del estado de infección.

La utilidad de los criterios del SRIS como marcador diagnóstico de sepsis ha sido ampliamente criticada debido a la necesidad de que los pacientes cumplan dos o más criterios. Algunos pacientes pueden no presentarlos a pesar de tener infección y disfunción multiorgánica. Por otro lado, los pacientes que acuden a los SUH pueden presentar SRIS en muchas situaciones clínicas tales como enfermedades metabólicas, endocrinas, neoplasias, síndromes respiratorios, traumatismos, isquemia y fármacos, y, por lo tanto, la mayoría de estos pacientes presentan factores de confusión con SRIS y no tienen infección.

Investigadores han comunicado que entre el 24,6% (Sepsis-2) y el 27,9% (Sepsis-3) de los pacientes con disfunción orgánica no tenían SRIS (61). Simplemente se puede considerar como un marcador precoz de enfermedad grave o crítica independientemente de la etiología infecciosa o no infecciosa.

Está demostrado que los pacientes con sepsis pueden no presentar criterios de SRIS, así, Kaukonen et al. diferenció dos grupos de pacientes sépticos, uno con SRIS-positiva (con \geq dos criterios) y el segundo con SRIS-negativa (con $<$ dos criterios) demostrando la baja sensibilidad del SRIS para la identificación de sepsis en los pacientes que acudieron a los SUH (62,63).

Un interesante estudio realizado por Ye-Ting et al. (64) demostró que la sepsis con SIRS negativo representó el 80% de los casos de sepsis tras una perforación gastrointestinal. El tracto gastrointestinal es el mayor órgano inmunitario del cuerpo y se ha informado previamente de que los pacientes con perforación gastrointestinal con sepsis SIRS-negativa tienen más probabilidades de estar inmunodeprimidos.

Independientemente de cómo se evalúe su sensibilidad, los criterios del SIRS no logran identificar a un 12% de pacientes con sepsis grave. Así mismo, el punto de corte de dos criterios de SIRS no define ningún punto de transición específico para el riesgo.

Shapiro y colaboradores no encontraron ninguna relación entre el SRIS y la mortalidad en pacientes con sospecha de infección en urgencias sin disfunción orgánica (65).

La especificidad es realmente limitada porque las condiciones requeridas no son exclusivas de la infección. La alta sensibilidad de la SRIS también tiene inconvenientes, como el posible sobre-diagnóstico de la sepsis y por consiguiente un uso excesivo de antibióticos con riesgo de aumento de la multirresistencia y costes (65,66). Por lo tanto, la validez y la sensibilidad del SIRS, en el diagnóstico de sepsis continúan sin estar bien definidas. A pesar de ello, en muchos entornos clínicos se continúa utilizando el SIRS para el cribado de la sepsis.

1.5.2. *SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT* (SOFA)

El *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), es una medida de puntuación introducida por primera vez en 1994 y se estableció en 1996 como uno de los sistemas de puntuación más utilizados para valorar la gravedad y realizar un seguimiento secuencial de la disfunción orgánica en los pacientes ingresados en cuidados intensivos.

El SOFA (Anexo 1: Tabla 6) incluye datos fisiológicos y de laboratorio que aporta información sobre la respuesta inflamatoria ante una agresión biológica. A destacar que esta puntuación no incluye factores determinantes para la evaluación de la probabilidad de mortalidad, que son importantes, tales como la edad y la comorbilidad.

Los estudios han demostrado que la puntuación SOFA es una herramienta adecuada y precisa con una elevada sensibilidad (75%) y especificidad (63,2%) con una correlación significativa que proporciona una información relevante para clasificar el riesgo, predecir el pronóstico, la duración de la estancia y la mortalidad (67).

La puntuación SOFA, no solo ha demostrado tener una precisión pronóstica superior para la mortalidad hospitalaria global y discriminar la mortalidad en la UCI en comparación con todas las demás puntuaciones, sino que la combinación del SOFA inicial y la tendencia de éste a lo largo del tiempo puede ayudar en la toma de decisiones de tratamiento y decidir la limitación del soporte vital (68,69).

No obstante, estos estudios se han realizado en pacientes ingresados en los Servicios de Medicina Intensiva y son pocos los estudios que han evaluado la precisión de esta herramienta para predecir la mortalidad de los pacientes en los servicios de urgencias debido que, aunque no son difíciles de medir si lo son para calcularlos con la rapidez que se requiere en los SUH lo que hace que esta herramienta sea difícilmente aplicable y limita su uso en estos Servicios.

La puntuación SOFA es un sistema para clasificar la gravedad de los pacientes con sepsis y los criterios del SRIS sólo reflejan la clara respuesta clínica del huésped a la infección y no la gravedad del proceso séptico. Por lo tanto, es poco útil comparar la validez predictiva entre el SRIS que es un indicador no pronóstico y el SOFA que es un indicador dedicado a la predicción de resultados (70).

1.5.3. *MORTALITY IN EMERGENCY DEPARTMENT SEPSIS (MEDS)*

Shapiro et al. desarrollaron y publicaron en el 2003 la puntuación *MEDS* (Anexo 1: Tabla 7) siendo posteriormente ampliamente validada. Incorpora ocho variables entre ellas, demográficas (edad, enfermedad terminal con una supervivencia esperada de menos de 30 días, dependencia con necesidad de atención sanitaria en domicilio), clínicas (taquipnea, hipoxia, shock, infección respiratoria baja y nivel de consciencia) y de laboratorio (plaquetopenia $< 150.000/\text{mm}^3$) (71). A pesar de que fue desarrollada para ser utilizada en los SUH, no llegó a incorporarse como parte de la práctica clínica habitual.

La dificultad en su aplicación en los Servicios de Urgencias se debe a que la variable “presencia de enfermedad terminal” es subjetiva y que se le da más valor (doble) que a las otras variables y no evalúa la probabilidad de mortalidad a corto plazo. Un estudio reciente ha demostrado que la puntuación MEDS representa una buena herramienta de predicción de mortalidad (72,73).

1.5.4. *SEPSIS PATIENT EVALUATION EMERGENCY DEPARTMENT (SPEED)*

Este herramienta SPEED (Anexo 1: Tabla 8) es de fácil utilización. Varios estudios han demostrando esta puntuación fue mejor predictor independiente de mortalidad a los 28 días en comparación con MEDS (73,74). Por otro lado, la puntuación MEDS ha demostrado mejor capacidad para la estratificación del riesgo de mortalidad de los pacientes sépticos en comparación con las puntuaciones APACHE II y SOFA aunque muchos trabajos han encontrado que la puntuación MEDS tiende a subestimar la mortalidad en pacientes de mayor gravedad (75). Chen et al. encontraron que la puntuación MEDS calculada a partir de los datos de urgencias era mejor que la puntuación APACHE II en la predicción de mortalidad (AUC 0,75 frente a 0,62, $p < 0,01$) (76).

1.5.5. *PREDISPOSITION INSULT RESPONSE AND ORGAN FAILURE (PIRO)*

La puntuación PIRO (Anexo 1: Tabla 9) fue propuesta en la conferencia de definición de la sepsis de 2001, y tuvo un mejor rendimiento pronóstico y discriminativo que la definición del SRIS.

La principal ventaja de PIRO es que establece una diferencia entre las variables no modificables de predisposición e infección y las variables de fisiología aguda. Una puntuación PIRO de ≥ 15 es un buen valor predictivo de riesgo de mortalidad. En este modelo es requisito el conocimiento del agente infeccioso y esta información difícilmente se puede obtener en los SUH.

Varios estudios han demostrado que PIRO supera a SOFA en la predicción de la mortalidad a los 30 días quizás debido a que PIRO tiene en cuenta la edad, la comorbilidad y el origen de la infección, variables que no tiene el SOFA. También PIRO supera a la puntuación MEDS debido a que ha demostrado mayor sensibilidad para la mortalidad que MEDS (77). Aquellas que tienen en cuenta la comorbilidad tales como el MEDS y PIRO superan a aquellas q se basan únicamente en variables de fisiología tales como q SOFA, NEWS y MEWS y por lo tanto el rendimiento pronóstico de estas puntuaciones son inapropiadas para este grupo de edad (78,79).

1.5.6. *QUICK SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT* (q SOFA)

El grupo de Trabajo SEPSIS-3 desarrolló e introdujo una escala recomendada como herramienta clínica de estratificación de riesgo más específica que los criterios del SIRS y fácilmente aplicable a pie de cama denominada Quick SOFA (q SOFA) como una versión simplificada del SOFA.

Los criterios clínicos que incluye el q SOFA son: alteración del nivel de conciencia, definido como una puntuación en la escala de Glasgow ≤ 13 , presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg y frecuencia respiratoria ≥ 22 respiraciones/min.

La puntuación q SOFA se fundamentó en el estudio retrospectivo de 148,917 pacientes con sospecha de infección realizado por Seymour et al. en el 2015. En este y en el original de Singer et al. se demostró que la capacidad de predicción de mortalidad hospitalaria del q SOFA (en pacientes fuera de la UCI) era mayor que la del SRIS (AUROC del q SOFA, 0,81; IC_{95%}: 0,80-0,82 frente al AUROC del SRIS, 0,76 IC_{95%}: 0,75-0,77; $P < 0,001$). En segundo lugar, la validez predictiva del SOFA para la mortalidad hospitalaria era superior a la del q SOFA o el SRIS para los pacientes ingresados en UCI. Por consiguiente, el q SOFA se centró en la mortalidad intrahospitalaria y la duración de la estancia en la UCI. A estas mismas conclusiones llegó el estudio de Raith et al. (53,80,81).

Por lo tanto, la importancia de los hallazgos de estos estudios radica en que la presencia de dos criterios del q SOFA se asocia a un mayor riesgo de mortalidad sobre todo en aquellos pacientes con sospecha de infección y fuera de los S de Cuidados Intensivos.

Basándose en estos resultados, los autores de Sepsis-3 propusieron la puntuación q SOFA como herramienta de identificación rápida de aquellos pacientes con sospecha de infección y que presenten disfunción orgánica fuera de los Servicios de Cuidados Intensivos.

Desde la publicación de los criterios Sepsis-3 en 2016 se han realizado importantes revisiones sistemáticas y múltiples meta-análisis con el objetivo de evaluar el rendimiento y la precisión de la puntuación q SOFA.

Estudios tanto de validación interna como externa han demostrado la superioridad de las puntuaciones q SOFA y SOFA para la identificación y el pronóstico de mortalidad de los pacientes con sepsis, en comparación con los criterios del SRIS. Así, Freund et al. realizaron un estudio de cohortes prospectivo e internacional en pacientes que acudían al SUH con sospecha de infección y demostró que el q SOFA era mejor que los criterios de SRIS para predecir la mortalidad hospitalaria (52).

Donnelly et al. evaluaron retrospectivamente 2.593 casos de infección y señalaron que las tasas de mortalidad eran más altas en los pacientes que cumplían los criterios del q SOFA que en los que presentaban criterios del SIRS o criterios SOFA y recomendaban utilizar la puntuación q SOFA para identificar a los pacientes sépticos con mal pronóstico(53,82).

Un estudio retrospectivo de pacientes adultos con sepsis realizado por Wang et al reveló que la puntuación q SOFA sólo proporcionaba un valor de área bajo la curva (AUC) de 0,666, un valor predictivo más bajo que la escala MEDS (83).

Se ha demostrado que la capacidad predictiva de la puntuación q SOFA no era superior a la de los demás sistemas de puntuación de alerta temprana, sustentando de forma considerable y firme que el q SOFA no debe sustituir a las puntuaciones generales de alerta temprana en la estratificación del riesgo de los pacientes con sospecha de infección (84).

El estudio de Sterling et al. demostró que uno de cada tres pacientes con shock séptico no cumplía los criterios del q SOFA y por el contrario el SIRS, fue capaz de identificar a siete de cada ocho pacientes con sepsis y disfunción orgánica y el 91% de los pacientes con shock séptico (85).

Williams et al. evaluaron 8.871 casos de disfunción orgánica en pacientes con infecciones agudas, y demostraron que el q SOFA tenía una alta especificidad, pero una escasa sensibilidad (96,1%; IC_{95%}: 95,7-96,6% y 29,9%; IC_{95%}: 27,9-31,8%, respectivamente), con un AUC de 0,73 (IC_{95%}: 0,72-0,74) para la disfunción de órganos lo que no permite identificar a los pacientes potencialmente sépticos. Además este estudio encontró que el SIRS se asociaba a un mayor riesgo de disfunción orgánica y mortalidad a los 30 días y al año (86).

En el meta-análisis de Serafim et. al se analizaron 10 estudios en los que se incluyeron todos los pacientes atendidos en los SUH y pacientes hasta las primeras 24 h después del ingreso en UCI. Se encontró que, el q SOFA tiene una mejor especificidad en la precisión del pronóstico de mortalidad hospitalaria en comparación con los criterios del SIRS, pero a expensas de la sensibilidad y el SIRS es más sensible para el diagnóstico de sepsis (87).

El estudio comparativo de SIRS, q SOFA y NEWS de Goulden et al. demostró que, para predecir la mortalidad hospitalaria entre todos los pacientes con sospecha de sepsis, el q SOFA fue el más específico, pero menos sensible (88).

Hua y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo utilizando cohortes multicéntricas confirmando que la puntuación q SOFA es superior en la predicción de la mortalidad en comparación con el SIRS en términos de discriminación, ajuste del modelo, reclasificación y estadísticas de calibración (89).

Un meta-análisis reciente de 45 estudios que comparó la puntuación q SOFA con los criterios del SIRS, concluyó que la puntuación q SOFA fue superior al SIRS para predecir la mortalidad demostrando que el q SOFA, como herramienta de cribado de la sepsis, tiene una baja sensibilidad, pero una buena especificidad (90).

El estudio de cohortes de Christopher Kovach, el q SOFA fue superior al SIRS en la predicción de la mortalidad hospitalaria global, el traslado a la UCI, la estancia en la UCI >3 días y la estancia en el hospital >7 días. Este estudio comparó la precisión pronóstica de las puntuaciones SOFA, q SOFA, SIRS y NEWS y demostró en primer lugar que la discriminación de la mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor para SOFA. En segundo lugar, en el entorno UCI, el SOFA superó a todas las demás puntuaciones en la discriminación de la mortalidad. Y finalmente para la mortalidad hospitalaria fuera de la UCI, el SOFA y el NEWS tuvieron una precisión pronóstica similar ($p = 0,38$) y no fueron diferentes de q SOFA, pero fueron más predictivos que SIRS. Destaca en este estudio que el q SOFA tiene mayor capacidad para predecir el ingreso en UCI, la estancia de >3 días en UCI y la estancia hospitalaria > 7 días (91).

En el análisis del estudio de Park en un SUH, se demostró que la curva AUROC del q SOFA fue significativamente mayor que la del SIRS para el diagnóstico de sepsis. El q SOFA también fue superior al SIRS para predecir la mortalidad intrahospitalaria.

En comparación con la puntuación SOFA, el AUROC del q SOFA para la mortalidad intrahospitalaria no fue significativamente menor que el del SOFA. Por lo tanto, el q SOFA puede predecir la aparición de un fallo orgánico en pacientes con sospecha de infección, y tiene una mayor capacidad predictiva de mortalidad intrahospitalaria que el SIRS (92).

El trabajo de Askim et al. también concluye que el q SOFA no es una herramienta de diagnóstico preciso de sepsis cuando los pacientes ingresan en los SUH con una infección. El q SOFA identificó 30.6% de los pacientes con una sensibilidad de 0,32 (0,23-0,42), especificidad de 0,98 (0,97-0,99), VPP de 0,57 (0,45-0,68), VPN de 0,95 (0,94-0,96) por lo que el q SOFA aislado no se puede validar como herramienta de cribado clínico de diagnóstico de sepsis (93).

Otros dos estudios que validaron previamente el q SOFA fuera de la UCI con métodos prospectivos confirman que el q SOFA tiene una baja sensibilidad para la identificación de pacientes sépticos en el ámbito pre-hospitalario (94,95).

En el meta-análisis y revisión sistemática de Song et al. se analizó el rendimiento pronóstico de las puntuaciones del q SOFA para predecir la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con infección presunta o confirmada fuera de la UCI. Se observó que, para la mortalidad hospitalaria, el q SOFA elevado tenía una sensibilidad más baja (0.51) en comparación con el SRIS (0.86) pero una especificidad mayor (0.83 vs 29) (96).

El resultado del análisis de todos los estudios, hasta ahora realizados, demuestra que ninguno de los sistemas de puntuación tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de sepsis y para la predicción de mala evolución de los pacientes sépticos (97,98). Tanto la precisión diagnóstica como pronóstica del q SOFA en los numerosos estudios realizados han resultado contradictorios y, a pesar de que la crítica a su utilidad clínica está basada en que los estudios confirman su baja sensibilidad y elevada especificidad, se ha demostrado que el q SOFA tiene mayor capacidad pronóstica tanto de gravedad como de mortalidad.

Por consiguiente, el q SOFA puede ser una herramienta práctica y de mucha utilidad en los SUH debido a su facilidad, rapidez, y poca complejidad de su determinación pudiendo ser utilizado como herramienta de confirmación rápida y de reevaluación de la insuficiencia orgánica en la cabecera del paciente.

1.6. BIOMARCADORES

La mayoría de los biomarcadores son proteínas inflamatorias que representan y ofrecen una importante e interesante información sobre la presencia de inflamación sistémica.

La PCR es sintetizada y liberada por las células hepáticas tras la estimulación de la IL-6 y la IL-8, como respuesta a una inflamación aguda de cualquier etiología.

Las limitaciones de esta proteína PCR son su escasa sensibilidad y especificidad tanto para el diagnóstico como para predecir la gravedad del proceso séptico con una elevada frecuencia de falsos positivos. Su cinética se ha comparado con la de la PCT siendo más variable y lenta en comparación con la PCT.

Dentro de la gran lista de biomarcadores relacionados con la sepsis están la prepsina que es una forma soluble de la proteína CD14, que se expresa en la membrana de los monocitos/macrófagos activados como uno de los receptores *Toll-like*. Se libera a la circulación sistémica después de unirse al complejo lipopolisacárido activando a TLR-4 que a su vez actúa en la cascada inflamatoria. Su determinación requiere aproximadamente 4 horas por lo que su utilidad en los SUH es, limitado (99–102).

La *pro-adrenomedulina* (*pro-ADM*) es de difícil medición, aunque la *MRproADM* (región medial de la *proADM*) es más estable. El aumento de las concentraciones de este biomarcador refleja el desarrollo de la disfunción orgánica pero no es específica de sepsis.

Esta demostrada la correlación del incremento en las concentraciones plasmáticas de ICAM-1, VCAM-1 y la E-selectina y la bacteriemia lo que indica el valor predictivo de la presencia de estos marcadores endoteliales (103).

La proteína de unión a heparina (HBP), también denominada azurocidina o proteína antimicrobiana catiónica de 37 KDa, es un biomarcador localizado en los neutrófilos migratorios (quimiotaxis), tiene actividad proinflamatoria e induce daño endotelial. Se ha observado niveles elevados unas horas antes de que los pacientes con sepsis presenten disfunción orgánica (48).

Los denominados *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor* (suPAR), *Pancreatic Stone Protein* (PSP) o sCD25 son proteínas que se liberan durante los períodos de hipoperfusión esplácnica y parecen ser biomarcadores de la perfusión mesentérica en pacientes con sepsis.

La neopterina, las quimioquinas tales como las citoquinas pro-inflamatorias, son marcadores predictivos de desarrollo de sepsis (104,105). El factor de necrosis tumoral alfa, el receptor CD14, el endocan, las selectinas, el D-dímero, la coceptina, el óxido nítrico y fosfolipasa A2, tienen una cinética inestable. Pro ET1 y coceptina han demostrado ser buenos predictores de mortalidad y de gravedad clínica en comparación con PCR y PCT (106,107). Varios estudios han demostrado el posible papel de la PCT para simplificar el reto de la identificación de los pacientes con sepsis con cultivo negativo (108).

Múltiples metaanálisis demostraron que la IL-6 es un buen biomarcador determinando alteraciones en la expresión de interleucina (IL)-1b, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-a, FasL y CCL2 mRNA mediante la transcripción inversa (109,110). Está demostrado que en las infecciones bacterianas los niveles de IL-6 están significativamente más elevados que en las infecciones ocasionadas por virus (110). En las infecciones virales graves como el dengue, el virus de Epstein Barr (VEB) y el citomegalovirus, se observó un incremento en los niveles de IL-18 (111,112). Por otro lado, Ten Oever et al. observaron que entre los pacientes con sepsis de origen bacteriano y los de origen viral no hubo diferencias significativas en los niveles de IL-18 (113).

En cuanto a la sepsis fúngica, la citoquina IL-17A producida por un subconjunto de las células *T-helper* denominadas *T-helper 17* está elevada en los pacientes con fungemia. En cambio, se observó niveles más altos de IL-17A en las bacterias gramnegativas frente a las grampositivas (114–116). Tamulyte et al. observaron que los leucocitos CD14 con niveles bajos de expresión del HLA-DR (antígeno leucocitario humano) y el HLA-DR de los monocitos podrían ayudar en la identificación de los pacientes sépticos como marcadores de inmunosupresión y con mayor riesgo de evolución desfavorable (117).

Los patrones como la tormenta de citoquinas, elevación de ferritina y disfunción orgánica son similares a los que presentan pacientes diagnosticados de linfocitosis hemafagocítica (HLH) o síndrome de activación de macrófagos (SAM) (118).

Otra proteína inflamatoria relacionada con la sepsis es la ferritina. Aunque los niveles de ferritina son muy inespecíficos los niveles elevados de ferritina se asocian, independientemente de la etiología de la sepsis, a una elevada mortalidad (119).

Sin embargo, la mayoría de los estudios no mostraron ninguna capacidad o sólo una capacidad moderada para distinguir entre las infecciones bacterianas Gram-positivas y fúngicas (120). Las adipocitoquinas tales como la leptina, resistina y adiponectina son proteínas liberadas por las células inmunitarias y tienen un papel importante en la regulación de la inflamación en la sepsis. En las infecciones por bacterias Gram negativas y Gram positivas la resistina inhibe (in vitro) la muerte bacteriana en los neutrófilos. Estos hallazgos podrían explicar la inmunosupresión mantenida en la disfunción del sistema inmunitario en la sepsis (121). Un ensayo controlado aleatorizado y multicéntrico no demostró beneficio de la proteína C activada en la modulación de la respuesta inflamatoria debida a la sepsis al igual que el tratamiento con anticuerpos antitumoral TNF (122–124).

Estudios de los perfiles transcripcionales de leucocitos y PCR realizados por Sutherland et al. en pacientes sépticos y no sépticos lograron predecir sepsis (125). Se ha demostrado un significativo incremento en la expresión de los genes que están implicados en las vías de señalización mediadas por los receptores *Toll-like*, asociándose a sepsis grave (126).

El lactato es un marcador de hipoperfusión tisular. Es rápido, fácil y su coste es bajo.

Las principales limitaciones de estos numerosos biomarcadores son su insuficiente sensibilidad, cinética desfavorable, poca bioestabilidad, semivida corta y se podrían no detectar en una sola determinación. No hay ningún marcador claramente identificado como altamente sensible ni específico que sea capaz de diferenciar un proceso séptico de una respuesta inflamatoria. Los resultados de numerosos estudios no son comparables debido a la variabilidad de los criterios de inclusión, las características de los diferentes microorganismos, puntos de corte, heterogeneidad de la respuesta inflamatoria de cada paciente, foco de infección, diferente cinética de los BMR y finalmente diferentes ámbitos de estudio /SUH, unidades de medicina intensiva.

1.6.1. PROCALCITONINA

La PCT es un péptido precursor de la calcitonina, tiene 116 aminoácidos y está relacionada con la homeostasis del calcio. Assicot et al. la describieron por primera vez en 1993 como un marcador inflamatorio en las infecciones microbianas (127). En las células del sistema nervioso central, procede del gen CALC-, dando lugar, como resultado de una proteólisis, al *calcitonin gene related peptide* (CGRP). En el tejido tiroideo da lugar a la pre-pro-calcitonina y es liberada por las células parafoliculares de la tiroides. También es sintetizada por las células neuroendocrinas de Kultschitzky del tejido pulmonar. Sin embargo, en la sepsis tiene un origen extra-tiroideo, provocando un aumento de la expresión del gen CALC-I mediante la producción, segregación y síntesis de PCT intacta en el sistema mononuclear fagocítico de los tejidos neuroendocrinos como hepatocitos, adipocitos y miocitos y en el riñón, en respuesta a la presencia de citoquinas bacterianas. Su función exacta no está clara, parece actuar en el metabolismo fosfocálcico o en la síntesis del óxido nítrico. En condiciones fisiológicas, los niveles de PCT en la circulación sistémica son indetectables y están por debajo de 0,1 ng/ml considerando unos niveles inferiores a 0,05 ng/ml como valores normales (128). Se ha observado que en los procesos sépticos otros tejidos pueden producir PCT y estos niveles están relacionados con la concentración de endotoxina incluso en pacientes con antecedente de tiroidectomía. Cuanto mayor es el nivel de endotoxinas, mayor es la producción de PCT. Por consiguiente, un nivel de PCT > 0,1 ng/ml es indicativo de una infección bacteriana y más de 0,5 ng/ml indica una sepsis (128).

Son conocidos los dos mecanismos por los cuales se produce el incremento específico de los niveles de PCT inhibiendo el paso de PCT a calcitonina. Uno de ellos es ocasionado indirectamente por la inducción a través de las citoquinas pro-inflamatorias liberadas como el TNF- α y la IL-6 y el segundo mecanismo desencadenado directamente por la endotoxina bacteriana Gram-negativa que activa la vía de señalización TLR-4, a diferencia de lo que ocurre con las bacterias Gram-positivas que activan principalmente la señalización TLR-2, dando lugar a una respuesta inmune diferente (129–131).

Los niveles elevados de PCT se corresponden con el grado de respuesta inflamatoria sistémica, con la carga bacteriana o con la concentración de endotoxina (127). Una de las principales ventajas de este biomarcador es su exclusiva cinética. Presenta un corto tiempo de inducción con aumento de la PCT circulante entre unas 2-6 horas y puede seguir aumentando a concentraciones de hasta varios cientos de ng/ml en el shock séptico. Las concentraciones de PCT aumentan rápidamente con niveles de pico máximos a las 8-12 h, con una vida media de 24 a 36 horas permaneciendo elevadas durante un máximo de 48 horas y con un descenso hasta valores normales en 72-96 h si se controla la infección. Otra característica importante es su estabilidad tanto *in vitro* como *in vivo*. Según Poddar et al. y, Lipinska-Gediga et al. la cinética relacionada con el descenso de los valores de PCT es significativo y congruente con una evolución favorable y mejor pronóstico (132).

Una consideración importante tiene el aclaramiento de la PCT a las 48-72 h como marcador de evolución. Un ascenso de un 30-50% es indicador de progresión y por el contrario un descenso es significativo de mejoría y de resolución. Cabe destacar la no alteración de los niveles de PCT en pacientes con insuficiencia renal, hepática, inmunosuprimidos, oncohematológicos, neutropénicos ni enfermedades autoinmunes. Sin embargo, la precisión de la PCT puede verse alterada en pacientes con neutropenia, cáncer de tiroides hiperfuncionante, obesidad, resistencia a la insulina, dislipemia o tratamiento con estatinas y en ciertas enfermedades infecciosas subagudas.

Los puntos de corte que se han establecido en diferentes estudios con valores entre 1 y 2,0 ng/ml, son útiles para la discriminación de los pacientes con sepsis de otros procesos inflamatorios no sépticos. Un valor de PCT > 2 ng/ml es un indicador de proceso séptico y se debería iniciar de forma rápida medidas para diagnóstico y tratamiento precoces ya que confiere mayor gravedad, mortalidad, estancia hospitalaria y mayor tasa de bacteriemia (133).

1.6.1.1. Marcador de diagnóstico de sepsis

Existe evidencia científica que sugiere que la PCT podría ser por sí mismo el marcador con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de sepsis y con mayor ventaja al comparar con otros marcadores biológicos (134,135).

Wacker et al. en un meta-análisis con más de 3.000 pacientes demostró que la PCT era útil para el diagnóstico de sepsis (136). Uzzan et al. demostró en un meta-análisis sobre 25 estudios con 2.966 pacientes una superioridad para la PCT con una OR de 15,7 en comparación con la OR para PCR de 5,4 (137).

Simon et al. compararon la PCR y la procalcitonina en un meta-análisis sobre la precisión diagnóstica, favoreciendo el uso de la PCT en la práctica clínica (138). Por el contrario, otros estudios han concluido que no queda clara la utilidad de la PCT para el diagnóstico de sepsis y no debe utilizarse como herramienta única de diagnóstico de infección (139,140). Un estudio recientemente publicado (LIFEPOC) de Bolanaki et al. ha demostrado que rendimiento de la PCT para el diagnóstico de sepsis tiene una sensibilidad del 63,4% y una especificidad del 89,2%, un VPP del 68,8% y un VPN del 86,7% para el punto de corte de 0,5 ng/mL (141).

1.6.1.2. Marcador predictivo de diagnóstico etiológico

Desde hace muchos años, múltiples estudios han demostrado un mayor potencial en el rendimiento de la PCT en la predicción de la etiología de la sepsis en distintas infecciones y en función de la situación clínica. Se ha informado en varios estudios niveles más altos de PCT en la sepsis debida a microorganismos Gram-negativos, tales como *E. coli* y otras enterobacterias, en comparación con la sepsis secundaria a infección por Gram-positivos (108,142,143). Se observado que la elevación de la PCT es mayor según la localización de la infección sobre todo en la infecciones urogenital, abdominal y respiratoria (144).

En cuanto al punto de corte, varios estudios han mostrado que una PCT \geq a 0,85 ng/ml tiene un valor predictivo de etiología de la neumonía adquirida en la comunidad por *S. pneumoniae* (145). Según J. Jimenez et al. el punto de corte óptimo para diagnosticar NAC bacteriana es $> 0,10$ ng/ml con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 78% (133,146).

Los niveles de PCT pueden servir como marcador para diagnosticar la sepsis por gramnegativos. El lipopolisacárido y el péptidoglucano como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), son reconocidos por los patrones (PRR) en la respuesta inmunitaria innata.

Oberhoffer et al. demostraron que tanto el LPS como las citocinas relacionadas con la sepsis aumentaban la expresión de la PCT en mononucleares de sangre periférica (PBMC). Además, los patógenos grampositivos inducen niveles de citoquinas relativamente pobres (TNF- α e IL-6) (129). Estos factores podrían mediar en la expresión de las concentraciones séricas de PCT en respuesta a las infecciones bacterianas (130). Elson et al. demostraron que para *E. coli* y *K. pneumoniae* los ligandos TLR4/factor de diferenciación mieloide-2 (MD-2) eran dominantes. Estas bacterias simulaban fuertemente las células que expresaban TLR4/MD-2 e indujeron un aumento de los niveles de PCT (147). Además, los niveles de PCT en suero podían utilizarse para distinguir la sepsis por *E. coli* o *K. pneumoniae* de otra sepsis bacteriana. En el caso de *E. coli*, se alcanzó una sensibilidad del 76,2% y un VPN del 91,5% con un valor de corte óptimo de 2,32 ng/mL. En el caso de *K. pneumoniae*, se alcanzó una sensibilidad del 89,3% y un VPN del 98,3% con un valor de corte óptimo de 2,32 ng/mL con un valor de corte óptimo de 2,81 ng/mL (131,147). Igualmente se ha demostrado niveles más altos de PCT en la sepsis bacteriana en comparación con la de causa fúngica. Sin embargo, la mayoría de los estudios no mostraron ninguna capacidad o sólo una capacidad moderada para distinguir entre las infecciones bacterianas por grampositivas y fúngicas (120,130,147,148).

La PCT tiene la capacidad tanto de distinguir de una infección viral como la capacidad para discriminar una infección por bacterias atípicas (149).

1.6.1.3. Capacidad de predicción de bacteriemia

Numerosos trabajos han dado a conocer la mayor capacidad de la PCT en comparación con otros BMR para la predicción de existencia de bacteriemia y con diferentes puntos de corte. Los resultados fueron muy superiores cuando se compararon con PCR, lactato y MRproADM (sensibilidad del 93,1%, especificidad del 89,7%) (106,150).

En el meta-análisis de Jones et al. se concluyó que la PCT tiene una moderada precisión para predecir la bacteriemia. Esta conclusión se basó en 17 estudios incluidos (151). Por el contrario, la revisión sistemática y meta-análisis de Hoerber demostró que la PCT puede utilizarse en el proceso de diagnóstico de la bacteriemia independientemente de sus síntomas clínicos (152).

1.6.1.4. Capacidad pronóstica de bacteriemia

Muchos estudios han valorado la PCT como indicador de bacteriemia (153,154). La PCT en comparación con la PCR y el lactato demostró ser superior a la PCR y similar al lactato sérico para predecir la bacteriemia y se puede considerar su utilización complementaria en pacientes con sospecha de infección (155).

1.6.1.5. Capacidad pronóstica evolutiva.

Múltiples estudios han demostrado y han establecido la eficacia de la PCT en la evaluación de la sepsis y su pronóstico (156,157). Recientemente se ha realizado una revisión sistemática y meta-análisis para evaluar el uso de la PCT en el diagnóstico y la predicción de gravedad en los pacientes ingresados en la UCI y en el hospital. Se incluyeron 4,018 pacientes ingresados en UCI. Se encontró que el nivel máximo inicial de PCT es útil como un predictor temprano de sepsis, sepsis grave/shock séptico y mortalidad en pacientes ingresados en la UCI (158).

Tanto en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), como en la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV), la PCT ha demostrado ser un biomarcador de mala evolución (159–161). Por lo tanto, las investigaciones han informado de que el no aclaramiento de la PCT también podría predecir la mortalidad por sepsis. (162). El estudio de Muratsu et al. mostró que el cambio en los niveles de PCT se asociaron al pronóstico (163).

1.6.1.6. Monitorización del tratamiento antibiótico

La PCT podría ser útil para optimizar el inicio del tratamiento antibiótico en los SUH y evitar la aparición de multirresistencia (164–166)(167).

1.7. COMBINACIÓN DE ESCALAS Y PROCALCITONINA

A lo largo de la última década se ha demostrado el valor y la importancia de la combinación de criterios fisiológicos-clínicos y bioquímicos. Múltiples estudios han demostrado que la asociación de biomarcadores como la PCT, la pro-adrenomedulina, y múltiples interleucinas podría mejorar la precisión diagnóstica de la puntuación q SOFA.

Solo los dos siguientes estudios han evaluado el rendimiento diagnóstico de la PCT asociada al q SOFA.

Un de ellos es el trabajo de Spoto et al. basándose en la definición de Sepsis-3, evaluaron la PCT y la MR-proADM, SOFA y q SOFA para el diagnóstico de sepsis. En el análisis de la curva ROC, la PCT mostró los valores más altos de AUC en la sepsis y en shock séptico. Además, la PCT como marcador único puede identificar a los pacientes sépticos en el 96% y al shock séptico en el 98%. Por otro lado, este estudio demostró que el q SOFA por sí solo tiene una baja sensibilidad pero que aumenta significativamente cuando se asocia con la PCT. Por lo tanto, se concluye que el q SOFA puede utilizarse para el diagnóstico de sepsis como se sugiere en la Tercera Conferencia de Consenso Sepsis-3 recomendando su asociación con BMR como la PCT y la MR-proADM (168).

Los resultados recientes del segundo estudio de Spoto et al. demuestran que los criterios SIRS permiten un diagnóstico en el 97% de los pacientes y, cuando se combinaron con la medición de la PCT, identificaron al 99,9% de los pacientes sépticos. Esta evaluación diagnóstica y podría ser útil para reducir la mortalidad y mejorar los resultados (169).

Estos dos estudios no se realizaron en los SUH y únicamente se incluyeron a los pacientes con sospecha de infección o que habían sido diagnosticados retrospectivamente de sepsis.

Otro estudio recientemente publicado analizó y comparó el rendimiento de los BMR y escalas clínicas (SRIS, SOFA, q SOFA, NEWS y CRB-65) para identificar el riesgo de progresión de disfunción orgánica y mortalidad en pacientes que acudieron al SUH con una sospecha de infección.

Se demostró que el MR-proADM tenía un alto rendimiento como parámetro independiente en lugar de la combinación con una puntuación clínica (170).

En el estudio de Yu et al. retrospectivo y multicéntrico, se demostró que el AUC del q SOFA-PCT es mayor que la del q SOFA solo y que esta combinación en lugar de PCT y SRIS puede lograr mejorar la sensibilidad. Este trabajo confirmó que el q SOFA tiene una baja sensibilidad y una alta especificidad para predecir la mortalidad por sepsis. La incorporación de PCT al modelo q SOFA podría mejorar la sensibilidad y reclasificar a los pacientes en grupos de riesgo que reflejen mejor su riesgo real de mortalidad a corto plazo (89). Los resultados de múltiples estudios que valoraron la combinación de BMR tales como la proteína C reactiva, el lactato, y la PCT en el rendimiento de predicción del q SOFA, resultaron contradictorios (89,170–172).

El estudio de Mearelli et al. (173) valida y demuestra la utilidad en los SUH de dos modelos pronósticos de variables clínicas (qSOFA y el SOFA) asociados a varios BMR (84,174).

Muchos otros estudios han demostrado que la puntuación q SOFA combinada con la PCT tiene una buena precisión en la predicción de la mortalidad observando que con el aumento de la puntuación q SOFA aumenta la mortalidad (174,175).

La mayoría de los estudios hasta ahora realizados eran retrospectivos e investigaron la puntuación q SOFA y PCT para predecir la mortalidad por sepsis y el pronóstico, pero no para diagnóstico de sepsis.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

La sepsis es una entidad tiempo-dependiente y por consiguiente es crucial tratarla como una emergencia médica ya en el primer punto de la asistencia sanitaria que son los Servicios de Urgencias Hospitalarios.

Los criterios propuestos en el Tercer Consenso Internacional SEPSIS-3 y la redefinición de Sepsis y Shock séptico ponen énfasis en la identificación de una respuesta desregulada del huésped a la infección.

Por lo tanto, la importancia radica no solo en el diagnóstico precoz de sepsis sino en la identificación de la disfunción orgánica y por consiguiente en la estratificación de riesgo de mortalidad.

Está demostrado que la validez predictiva de la mortalidad hospitalaria del q SOFA es estadísticamente mayor que el SOFA y el SIRS.

Esto respalda su uso como indicador y como herramienta con una mayor especificidad para la identificación y diagnóstico de los pacientes sépticos, no obstante, la menor sensibilidad del q SOFA en el diagnóstico de la sepsis plantea la preocupación de posibles retrasos en la identificación y por consiguiente en el tratamiento de la sepsis.

La Procalcitonina es uno de los biomarcadores que cumplen con la mayoría de los requisitos de un biomarcador ideal y ha demostrado en numerosos estudios su capacidad de diagnóstico de infección bacteriana, capacidad discriminatoria de etiología de sepsis, mejor evaluación de la gravedad de la respuesta del huésped a la infección y por lo tanto desempeña un papel en el diagnóstico de sepsis con una sensibilidad y especificidad lo suficientemente óptimas para ser empleada de forma rutinaria.

Basándonos en lo expuesto, la hipótesis de esta tesis es que complementar los criterios clínicos del q SOFA con la Procalcitonina, potenciaría la sensibilidad y especificidad como herramienta de diagnóstico precoz de sepsis.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar la utilidad, en términos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo del *Quick Sequential Organ Failure Assessment* (q SOFA) combinado con los niveles de procalcitonina (PCT) para el diagnóstico precoz de sepsis (S) y *shock* séptico (SS) en un Servicio de Urgencias Hospitalario (SUH).

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar el mejor punto de corte de PCT para el diagnóstico de sepsis.
- Evaluar el valor predictivo de la PCT para el diagnóstico etiológico de sepsis.
- Analizar la capacidad discriminadora de bacteriemia de la PCT.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, prospectivo y longitudinal de cohorte única realizado durante 16 meses.

4.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en el SUH de SCIAS Hospital de Barcelona, un hospital cooperativo, sin ánimo de lucro, de tercer nivel con 300 camas y con una media entre 47.000-52.000 pacientes atendidos al año en el SUH.

4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes con ingreso hospitalario mayores de 18 años que acudieron al Servicio de Urgencias y que tenían un q SOFA elevado de ≥ 2 al ingreso, independientemente de la sospecha o no de proceso infeccioso (un punto para cada criterio con un rango de puntuación de 0-3).

Los criterios clínicos son:

Glasgow Coma Score ≤ 13 , TAS ≤ 100 mmHg y FR ≥ 22 /min. Figura 1.

4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron todos los pacientes que fueron dados de alta a domicilio desde el SUH, los pacientes con antecedentes de demencia de cualquier etiología, diagnóstico de accidente cerebro vascular agudo (isquemia o hemorragia cerebral), embarazadas y politraumáticos.

4.5. METODOLOGIA DEL ESTUDIO

A todos los pacientes que acudieron al SUH se les determinó desde el primer punto de asistencia (*triage*), las siguientes variables clínicas: temperatura (° C), presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y nivel de consciencia.

Se incluyeron todos aquellos pacientes que tras el *triage* presentaron un q SOFA elevado ≥ 2 puntos.

Este reclutamiento se realizó durante las 24 horas de día durante todo el período de estudio. Se revisaron diariamente las puntuaciones asignadas por los médicos de urgencias que decidieron el ingreso hospitalario para confirmar la presencia de los criterios de q SOFA ≥ 2 .

A los pacientes seleccionados se les solicitó durante las primeras dos horas de estancia en SUH, una analítica completa que incluía hemograma con recuento celular, estudio de coagulación, bioquímica con glucosa, electrolitos, urea y creatinina, perfil hepático (transaminasas, bilirrubina), gasometría arterial o venosa, proteína C reactiva (PCR), lactato y PCT (nivel de referencia <2 ng/ml).

Se realizó el estudio microbiológico (hemocultivos y cultivos según la sospecha del origen de la infección), indicados para detectar bacteriemia y origen de la infección. Así mismo, a criterio del equipo responsable del paciente, se realizaron las exploraciones complementarias (radiografía de tórax, TAC abdominal, TAC torácico, ecografía) y otros estudios para localización del foco de infección).

El seguimiento de cada uno de los pacientes del estudio se llevó a cabo a través de observación directa sin intervención, de los casos incluidos y de la revisión de los datos y cursos clínicos registrados informáticamente en las Historias Clínicas.

4.5.1. RECOGIDA DE DATOS

Se realizó la estructuración y organización de la información de los datos obtenidos.

Se registraron las siguientes variables:

- Demográficas (edad y sexo)
- Diagnóstico de admisión y nivel de urgencia
- Comorbilidades previas tales como hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, neoplasia, VIH/SIDA, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal crónica o terminal, insuficiencia cardíaca crónica, trasplante de órganos, estado de inmunosupresión
- Grado de dependencia con necesidad de atención sanitaria domiciliaria (índice de Charlson) (Anexo 2: Índice 1).

Igualmente se registraron los resultados de la analítica de ingreso, los resultados de estudios microbiológicos, procedimientos de diagnóstico y de tratamiento.

Se consignaron los valores de PCT sérica, así como los datos clínicos de evolución a sepsis o a shock séptico.

Mediante recopilación de datos de registro hospitalario, se realizó el seguimiento de todos los pacientes de forma diaria hasta el alta hospitalaria o éxitus.

Se realizó una revisión completa y exhaustiva de la evolución clínica de todos los pacientes incluidos en el estudio durante la hospitalización, tiempo de estancia hospitalaria, la necesidad de ingreso en UCI y la mortalidad.

Se introdujeron todos los datos en bases de datos para el análisis estadístico.

4.5.2. MEDICIÓN DEL BIOMARCADOR PROCALCITONINA

En todos los pacientes del estudio, se midió la PCT por inmunoanálisis (ARCHITECT B.R.A.H.M.S PCT) de quimio-luminiscencia de dos pasos para la determinación cuantitativa de PCT en suero y plasma que utiliza la tecnología de micropartículas (CMIA) con protocolos de ensayos sensibles, denominados Chemiflex.

Los reactivos son:

Micropartículas: Micropartículas recubiertas de anticuerpo (monoclonal de rata) anti-PCT en tampón Tris con estabilizante proteínico (bovino), IgG de rata y Tritón X-405. Concentración mínima: 0,06% de partículas sólidas. Conservantes; ProClin 950 y azida sódica.

Conjugate: Conjugado de anticuerpo (monoclonal, de ratón) anti-PCT marcado con acridinio en tampón fosfato con estabilizante proteínico (bovino) y Tritón X-405. Concentración mínima: 270 ng/ml. Conservantes: ProClin 950 y azida sódica.

Otros reactivos:

Pre-Trigger Solution: Solución preactivadora ARCHITECT que contiene 1,32% (p./v.) de peróxido de hidrógeno.

Trigger Solution: Solución activadora ARCHITECT que contiene hidróxido de sodio 0,35 N.

Wash suffer: Tampón de lavado ARCHITECT que contiene solución salina con tampón fosfato. Conservantes: agentes antimicrobianos.

- La PCT presente en la muestra se une a las micropartículas paramagnéticas recubiertas de anti-PCT.
- Para crear la mezcla de reacción, se añade el conjugado de anti-PCT marcado con acridinio después del lavado.
- Posteriormente a un segundo ciclo de lavado, se añaden a la mezcla, las soluciones preactivadora y activadora.
- La reacción resultante es quimioluminiscente y se mide en unidades relativas de luz (URL). La relación es directamente proporcional entre la cantidad de PCT presente en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico del inmunoanálisis.

Se procedió a la centrifugación durante 20 minutos con una fuerza centrífuga negativa de 5,000 FCR ($\times g$).

La temperatura de almacenamiento de la muestra dependía de la hora de obtención de la muestra y del tiempo máximo de almacenamiento.

El intervalo de medida utilizado (ng/ml) se ajustó a los límites establecidos para un funcionamiento aceptable en cuanto a imprecisión y sesgo para una muestra sin diluir.

Este intervalo es de 0,02 ng/ml a 100,00 ng/ml. y el rango de medición con dilución automática fue de 0,02 a 500 ng/ml.

4.6. DEFINICIONES

Los criterios de diagnóstico de sepsis y shock séptico estuvieron de acuerdo con la tercera definición de sepsis (Consenso Internacional realizado en el año 2016 para la Sepsis y el shock séptico).

Se asignaron las definiciones de infección y la disfunción orgánica según los códigos ICD-10 en la base de datos MIMIC-III. Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Revisión, Modificación Clínica (CIE-10-CM).

4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El cálculo del tamaño muestral se llevó a cabo mediante el diagrama de Douglas Altman. En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Las variables categóricas se describieron con frecuencias y porcentajes empleando valores absolutos y proporciones. Las variables cuantitativas fueron descritas con medias y desviaciones estándar para las características demográficas, comorbilidad, variables clínicas y de evolución.

Se emplearon medianas y percentiles 25 y 75 para la variable Procalcitonina.

Se calcularon los límites de los intervalos de confianza (IC) al 95% de medias y porcentajes. El grupo control lo constituyeron los pacientes no sépticos.

Para comprobar si existían diferencias estadísticamente significativas entre grupos para las variables cuantitativas en los diferentes análisis se ha utilizado el test de Ji al cuadrado, o el test exacto de Fisher (según condiciones de aplicación) para las variables categóricas y el test U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas.

Con el fin de comprobar la capacidad de discriminación de la variable PCT respecto a la aparición de sepsis se empleó un análisis de curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), presentando el gráfico resultante, el área bajo la curva (AUC) y su intervalo de confianza del 95%.

Posteriormente se procedió a establecer el punto de corte para PCT con mayor capacidad de discriminación respecto la aparición de sepsis mediante el índice de Youden, calculando para cada punto de corte posible la función $Se(c)-Sp(c)-I$. El punto de corte con mayor valor en índice de Youden fue el que maximiza la capacidad de discriminación en términos de sensibilidad y especificidad.

Una vez obtenido dicho punto de corte se contrastó con la variable de sepsis, calculando la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), junto con sus intervalos de confianza del 95%.

En todos los análisis se han considerado como estadísticamente significativos valores de P inferiores a 0.05.

El análisis estadístico fue realizado por Servicio de Estadística. Los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS 26.0 (IBM Corp.).

4.8. ÉTICA

Los datos del estudio incluían datos registrados en la historia clínica como parte de la atención rutinaria y estandarizada del paciente. El seguimiento de todos los pacientes se realizó a través de la historia clínica informatizada.

No hubo intervención de ningún tipo ni terapéutica ni clínica. No obstante, se cumplieron las normas de confidencialidad del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, y se obtuvo la aprobación del Comité de Ética e Investigación de SCIAS Hospital de Barcelona en lo referente a los criterios de diseño observacional del estudio, control de la anonimización de los pacientes y el manejo de los datos.

Dado que los datos estuvieron electrónicamente anonimizados, el Comité consideró que no era posible obtener el consentimiento informado escrito individual. El investigador desconoció la identidad de los pacientes incluidos en el estudio.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. ANALISIS DESCRIPTIVO

5.1.1. Características basales

Se incluyeron 306 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y de ingreso hospitalario. Se excluyeron 4 pacientes debido a que en la revisión de los criterios de q SOFA, estos no presentaban una puntuación de ≥ 2 .

De los 306 pacientes, ciento cincuenta y cinco (50,7%) fueron hombres. La edad media fue de 78,9 (DE 11,5) años. De los criterios clínicos del q SOFA, 266 pacientes (86,9%) tuvieron una PAS ≤ 100 mmHg, 277 pacientes (90,5%) presentaron una frecuencia respiratoria ≥ 22 /min y 128 pacientes (41,8%) un GCS ≤ 13 .

De todos los pacientes incluidos en el estudio, 59 (19,3%) presentaron una puntuación del q SOFA = 3.

El resto de las características basales tanto clínicas como de laboratorio y los índices de comorbilidad *Charlson* y *Karnofsky*, se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PARTICIPANTES

Variables	n=306
Demografía	
Sexo (hombre); n (%)	155 (50,7%)
Edad; Media \pm DE	78,9 (11,5)
Signos vitales; Media \pm DE	
Presión arterial sistólica (mmHg)	91,5 \pm 20,4
- Pacientes con PAS \leq 100; n (%)	266 (86,9%)
Presión arterial diastólica (mmHg)	54,6 \pm 13,1
Frecuencia cardíaca (l/min.)	96,1 \pm 23,1
Frecuencia respiratoria (r/min.)	27,6 \pm 6,7
- Pacientes con FR \geq 22; n (%)	277 (90,5%)
Temperatura ($^{\circ}$ C)	36,6 \pm 1,2
SAO2 (%)	92,4 \pm 6,6
Glasgow Coma Score	13,8 \pm 1,7
- Pacientes con GCS \leq 13; n (%)	128 (41,8%)
Pacientes con q SOFA=3; n (%)	59 (19,3%)
Valores de laboratorio; Media \pm DE	
Leucocitos (10^9 /L)	12,8 \pm 8,4
Neutrófilos (%)	79,1 \pm 14,5
Cayados (%)	2,31 \pm 5,0
Creatinina (mg/dL)	1,54 \pm 1,0
Sodio (mmol/L)	139,4 \pm 7,0
Potasio (mmol/L)	4,2 \pm 0,83
Plaquetas (10^9 /L)	210,7 \pm 123,5
Tiempo de protrombina (%)	67,2 \pm 23,6
PCR (mg/L)	130,6 \pm 111,6
Lactato (mmol/L)	3,22 \pm 2,15
PCT (ng/mL)	10,5 \pm 27,1
PCT (ng/mL); Med [P ₂₅ - P ₇₅]	1,02 [0,15 - 6,53]
Índices de comorbilidad	
Charlson	5,42 \pm 2,39
Karnofsky	62,0 \pm 18,9

5.1.2. Evolución clínica

Del total de pacientes incluidos, ciento cuarenta y un pacientes (46,08% [IC_{95%}: 40,3 – 51,7]) presentaron sepsis según los criterios de definición de SEPSIS-3, mientras que 165 (53,9 % [IC_{95%}: 48,3 – 59,7]) no la mostraron.

De todos los pacientes incluidos en el estudio, 144 presentaron complicaciones en planta (47,1% [IC_{95%}: 41,3 – 52,8]). De los pacientes sépticos, 79 (25,8% [IC_{95%}: 47,4 – 64,3]) evolucionaron a shock séptico. 118 pacientes ingresaron en UCI (38,6% [IC_{95%}: 33,1 – 44,3]), 70 desarrollaron bacteriemia (26,7% [IC_{95%}: 21,5 – 32,5]) y la mortalidad fue del 20,9% (IC_{95%}: 16,5 – 25,9), tal y como se puede apreciar en la Tabla 2.

TABLA 2: EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES

Evolución clínica	n (%)
Evolución de la sepsis	
No sepsis	165 (53,9)
Sepsis	62 (20,3)
Shock séptico	79 (25,8)
Complicaciones en planta	144 (47,1)
Ingreso en UCI	118 (38,6)
Bacteriemia (n=262)	70 (26,7)
Mortalidad	64 (20,9)

5.1.3. Asociación PCT y q SOFA

Cuando se asoció el valor de la PCT observamos que de todos los pacientes con un q SOFA ≥ 2 y con una PCT ≥ 2 , el 92,9% (ciento treinta y uno) presentaron sepsis (Figura 1).

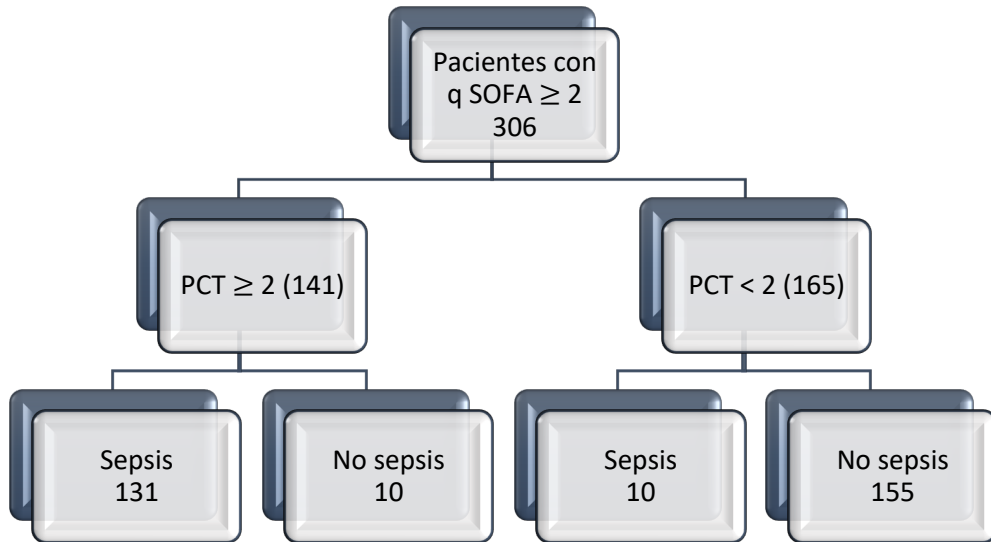


FIGURA. 1 DIAGRAMA DE FLUJO DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO Q SOFA ≥ 2 Y PCT.

5.1.4. Resultados microbiológicos

Se realizó el estudio microbiológico en el momento de admisión y en las siguientes 24 horas. Destaca que a 89 pacientes (29,1% [IC_{95%}: 24,1 – 34,5]) no se les solicitó hemocultivos.

El origen más frecuente de la sepsis fue la infección urinaria en 43 pacientes (30,5% [IC_{95%}: 22,7 – 38,3]) seguida de la infección respiratoria en 34 pacientes (24,1% [IC_{95%}: 17,7 – 32,4]) y la infección de origen abdominal en 22 pacientes (15,6% [IC_{95%}: 9,9 – 22,4]) tal como se detalla en la Tabla 3.

TABLA 3: ORIGEN DE LA INFECCIÓN (PACIENTES CON SEPSIS)

Origen de la infección	n (%)
Urinario	43 (30.5)
Respiratorio	34 (24.1)
Abdominal	22 (15.6)
Biliar	19 (13.5)
Vascular	4 (2.8)
Partes blandas	2 (1.4)
Neurológico	1 (0.7)
Desconocido	16 (11.3)
Total	141 (100%)

5.2. ANALISIS BIVARIADO

5.2.1. Características demográficas

El análisis comparativo de las características basales entre los pacientes sépticos y no sépticos se muestra en la Tabla 4.

5.2.2. Variables clínicas

Se observa que de las tres variables clínicas de la escala q SOFA, la TAS < 100 mmHg es la variable que presenta diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos y no así la frecuencia respiratoria ni el *Glasgow Coma Score*.

Un mayor porcentaje de los pacientes sépticos en comparación con los no sépticos presentaron una puntuación q SOFA = 3 con una diferencia significativa entre ambos grupos.

En segundo lugar, en las variables de laboratorio los pacientes sépticos presentan una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de cayados, incremento de las cifras de creatinina, alteración de la coagulación (menor plaquetopenia e hipoprotrombinemia), mayor nivel de PCR y de lactato.

En lo que se refiere a los niveles de PCT estos son mucho más elevados con una diferencia estadísticamente significativa en los pacientes sépticos (22.3 +/-36,6) que en los pacientes sin sepsis (0,47 +/-0,73).

La media de PCT en los pacientes con sepsis fue de 22.31 ng/mL. La mediana de PCT fue de 9,47 ng/ml y P₂₅-P₇₅ (3,35-30,2).

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en los índices de comorbilidad (Charlson y Karnofsky).

El análisis comparativo de las variables clínicas se muestra en la Tabla 4.

TABLA 4: COMPARATIVA SEPSIS VS NO SEPSIS

Variables	Sepsis		P-valor
	No n=165	Sí n=141	
Demografía			
Sexo (hombre); n (%)	78 (47,3%)	77 (54,6%)	0.201
Edad; Media ± DE	80,0 ± 12,0	77,7 ± 10,9	0.014
Signos vitales; Media ± DE			
Presión arterial sistólica (mmHg)	95,0 ± 21,2	87,4 ± 18,7	<0.001
- Pacientes con PAS≤100; n (%)	133 (80,6%)	133 (94,3%)	<0.001
Presión arterial diastólica (mm HG)	58,0 ± 13,3	50,7 ± 11,7	<0.001
Frecuencia cardíaca (l/min.)	95,0 ± 24,9	97,2 ± 20,7	0.197
Frecuencia respiratoria (r/min.)	27,5 ± 7,1	27,6 ± 6,3	0.675
- Pacientes con FR≥22; n (%)	150 (90,9%)	127 (90,1%)	0.803
Temperatura (° C)	36,5 ± 1,2	36,6 ± 1,3	0.591
SAO2 (%)	92,2 ± 7,0	92,7 ± 6,2	0.575
Glasgow Coma Score	13,6 ± 1,96	13,9 ± 1,4	0.351
- Pacientes con GCS≤13; n (%)	69 (41,8%)	59 (41,8%)	0.996
Pacientes con q SOFA=3; n (%)	22 (13,3%)	37 (26,2%)	0.004
Valores de laboratorio; Media ± DE			
Leucocitos (10 ⁹ /L)	12,3 ± 6,5	13,5 ± 10,1	0.949
Neutrófilos (%)	78,1 ± 13,7	80,3 ± 15,4	0.007
Cayados (%)	0,90 ± 3,64	3,95 ± 5,87	<0.001
Creatinina (mg/dL)	1,31 ± 0,88	1,80 ± 1,11	<0.001
Sodio (mmol/L)	140,5 ± 8,52	138,2 ± 4,41	0.020
Potasio (mmol/L)	4,25 ± 0,73	4,06 ± 0,94	0.005
Plaquetas (10 ⁹ /L)	233,6 ± 133,7	183,9 ± 104,8	<0.001
Tiempo de protrombina (%)	72,1 ± 24,7	62,1 ± 21,4	<0.001
PCR (mg/L)	102,3 ± 107,5	167,3 ± 106,6	<0.001
Lactato (mmol/L)	2,49 ± 2,01	3,60 ± 2,14	<0.001
PCT (ng/mL)	0,47 ± 0,73	22,31 ± 36,6	<0.001
PCT (ng/mL); Med [P ₂₅ - P ₇₅]	0,18 [0,10 - 0,57]	9,47 [3,35 - 30,2]	<0.001
Índices de comorbilidad; Media ± DE			
Charlson	5,48 ± 2,47	5,35 ± 2,30	0.399
Karnofsky	61,2 ± 19,0	62,8 ± 18,8	0.37

5.2.3. Resultados microbiológicos

De los 141 pacientes sépticos, setenta y uno (49,7% [IC_{95%}: 41,2 – 58,1]) presentaron bacteriemia, de las cuales 37 (26,2% [IC_{95%}: 38,7 – 62,5]) fueron por gramnegativos, 29 (20,6% [IC_{95%}: 28,3 – 51,8]) fueron por grampositivos y 3 (2,1% [IC_{95%}: 8,6 – 11,5]) polimicrobianas.

TABLA 5: HEMOCULTIVOS (PACIENTES CON SEPSIS)

Gram	n (%)
HC negativo	55 (39.0)
Positivo: GRAM-	37 (26.2)
Positivo: GRAM+	29 (20.6)
Positivo: Polimicrobiano	3 (2.1)
Desconocido	2 (1.4)
No solicitado	15 (10.6)
Total	141 (100%)

5.2.4. Discriminación de la PCT en pacientes con q SOFA elevado

Se comprobó la capacidad de discriminación de la PCT mediante análisis de curva ROC (Figura 2), presentando una capacidad de discriminación de sepsis de AUC: 0,965 (IC_{95%}: 0,943 – 0,987).

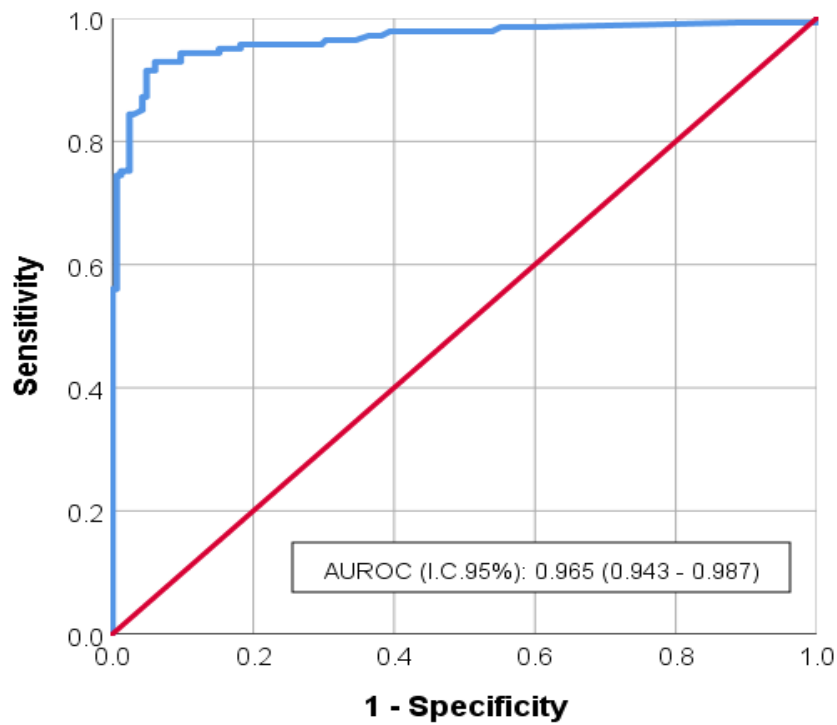


FIGURA 2. CURVA ROC PARA LA CAPACIDAD DE DISCRIMINACIÓN DE SEPSIS DE LA PCT

5.2.5. Punto de corte de la PCT para el diagnóstico de sepsis

El valor de PCT>1,3 fue el mejor punto de corte que maximizaba sensibilidad y especificidad. De los 141 pacientes sépticos, 131 (92,9% [IC_{95%}: 86,6 – 96,1]) presentaron PCT>1.3 y de los 165 pacientes no sépticos, solo 10 (6,1% [IC_{95%}: 3,2 – 11,3]) tuvieron una PCT>1.3.

5.2.6. Análisis de la sensibilidad y especificidad

La combinación q SOFA y PCT obtuvo una sensibilidad del 92,9% (IC_{95%}: 88,7-97,1), una especificidad del 93,9% (IC_{95%}: 90,3-97,6), un Valor Predictivo Negativo (VPN) del 93,9% (IC_{95%}: 90,3 – 97,6) y un Valor predictivo positivo (VPP) del 92,9% (IC_{95%}: 88,7- 97,1). En la Tabla 6 se presentan los porcentajes de sensibilidad, especificidad, VPN y VPP para dicho punto con sus intervalos de confianza.

TABLA 6: RESULTADOS DEL USO DE LA PCT COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA DE SEPSIS EN PACIENTES CON Q SOFA ≥ 2

		n (%)
Sepsis (n=141)		
	PCT<1.3:	10 (7,1)
	PCT>1.3:	131 (92,9)
No sepsis (n=165)		
	PCT<1.3:	155 (93,9)
	PCT>1.3:	10 (6,1)
		% (IC _{95%})
Sensibilidad:		92,9 (88,7 – 97,1)
Especificidad:		93,9 (90,3 – 97,6)
Valor predictivo positivo:		92,9 (88,7 – 97,1)
Valor predictivo negativo:		93,9 (90,3 – 97,6)

5.2.7. Características basales de los pacientes con sepsis vs no sepsis con PCT \geq 1,3 ng/ml

El análisis de las características basales de los pacientes sépticos y no sépticos con una PCT \geq 1,3 ng/ml muestra en los pacientes con sepsis, mayor hipotensión arterial diastólica, más plaquetopenia y mayor hipoprotrombinemia, todas estas características con una diferencia estadísticamente significativa tal como se describe en la Tabla 7.

TABLA 7: COMPARATIVA SEPSIS VS NO SEPSIS EN PACIENTES CON PCT \geq 1.3 NG/ML

Variables	Sepsis		P-valor
	No n=10	Sí n=131	
Demografía			
Sexo (hombre); n (%)	4 (40,0%)	72 (55,0%)	0.513
Edad; Media \pm DE	79,3 \pm 6,5	78,2 \pm 10,0	0.990
Signos vitales; Media \pm DE			
Presión arterial sistólica (mmHg)	89,4 \pm 21,0	87,8 \pm 19,1	0.572
- Pacientes con PAS \leq 100; n (%)	8 (80,0%)	123 (93,9%)	0.150
Presión arterial diastólica (mm HG)	61,2 \pm 12,2	50,8 \pm 11,7	0.009
Frecuencia cardíaca (l/min.)	106,9 \pm 16,9	97,4 \pm 19,4	0.161
Frecuencia respiratoria (r/min.)	31,7 \pm 14,2	27,8 \pm 6,3	0.851
- Pacientes con FR \geq 22; n (%)	10 (100%)	119 (90,8%)	0.439
Temperatura ($^{\circ}$ C)	36,3 \pm 1,4	36,6 \pm 1,3	0.407
SAO2 (%)	92,9 \pm 7,8	92,6 \pm 6,3	0.597
Glasgow Coma Score	14,0 \pm 1,49	13,9 \pm 1,4	0.841
- Pacientes con GCS \leq 13; n (%)	3 (30,0%)	54 (41,2%)	0.740
Pacientes con q SOFA=3; n (%)	1 (10,0%)	34 (26,0%)	0.451
Valores de laboratorio; Media \pm DE			
Leucocitos ($10^9/L$)	17,7 \pm 9,1	13,5 \pm 10,0	0.074
Neutrófilos (%)	84,3 \pm 6,1	80,4 \pm 15,3	0.785
Cayados (%)	1,2 \pm 2,1	4,0 \pm 5,9	0.169
Creatinina (mg/dL)	2,21 \pm 1,39	1,79 \pm 1,03	0.317
Sodio (mmol/L)	136,7 \pm 5,08	138,1 \pm 4,46	0.554
Potasio (mmol/L)	4,42 \pm 0,89	4,06 \pm 0,94	0.204
Plaquetas ($10^9/L$)	293,9 \pm 133,8	183,9 \pm 105,0	0.012
Tiempo de protrombina (%)	86,3 \pm 19,0	62,2 \pm 21,1	0.003
PCR (mg/L)	174,0 \pm 119,3	172,5 \pm 107,2	0.966
Lactato (mmol/L)	2,77 \pm 3,20	3,65 \pm 2,13	0.097
PCT (ng/mL)	2,62 \pm 1,53	24,0 \pm 37,5	<0.001
PCT (ng/mL); Med [P ₂₅ - P ₇₅]	1,80 [1,55 - 3,48]	11,0 [4,04 - 32,7]	

5.2.8. Evolución clínica según sepsis vs no sepsis en pacientes con PCT \geq 1,3 ng/mL

Ochenta y cinco (64,9% [IC_{95%}: 55,9 – 72,2]) de los pacientes sépticos requirieron ingreso en UCI. La mortalidad atribuible (37 pacientes) fue del 28,2% [IC_{95%}: 22,1 – 37,6] (Tabla 8).

TABLA 8: EVOLUCIÓN CLÍNICA SEGÚN SEPSIS VS NO SEPSIS EN PACIENTE CON PCT \geq 1.3 NG/ML

Variables	No n=10	Sepsis		P-valor
		Si n=131		
Evolución clínica; n (%)				
Complicaciones en planta	6 (60,0%)	92 (70,2%)		0.493
Ingreso en UCI	5 (50,0%)	85 (64,9%)		0.496
Bacteriemia (n=262)	-	66 (53,7%)		-
Mortalidad	2 (20,0%)	37 (28,2%)		0.727

5.2.9. Capacidad de predicción diagnóstica de la PCT y origen de la sepsis

En cuanto a la capacidad de predicción diagnóstica de la PCT, en el análisis comparativo entre los diferentes orígenes de la sepsis no demostró diferencia estadísticamente significativa. Ver Tabla 9 y Figura 3.

TABLA 9: VALORES DE PCT SEGÚN EL ORIGEN DE LA SEPSIS

Origen infección	n	Media	DE	Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo
Urinario	24	33,27	41,99	0,76	4,8	19,05	46,84	151,7
Respiratorio	15	19,68	27,22	0,49	2,82	5,10	50,00	89,91
Abdominal	4	26,64	24,95	1,61	6,32	24,36	46,96	56,22
Biliar	12	11,75	13,36	1,54	3,26	5,45	16,86	48,52
Vascular	4	25,34	15,55	3,64	14,6	29,1	36,08	39,51
Partes blandas	2	7,2	10,17	0,01	0,01	7,20	14,39	14,39
Neurológico	1	3,97		3,97	3,97	3,97	3,97	3,97
Desconocido	8	16,44	17,95	1,31	1,59	10,21	28,33	50,00

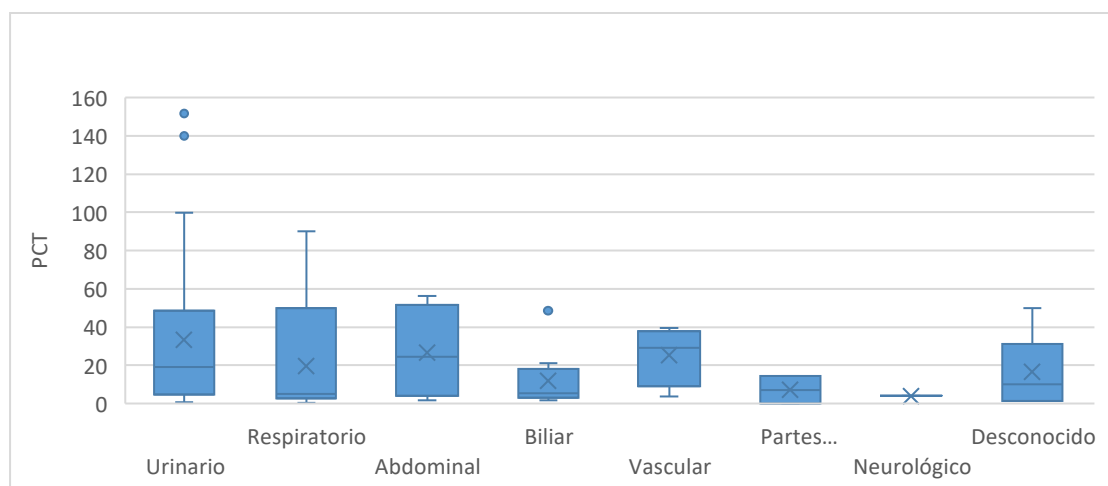


FIGURA 3. VALORES DE LA PCT SEGÚN EL ORIGEN DE LA SEPSIS

5.2.10. Niveles de PCT y tipo de microorganismo en Bacteriemia

La comparativa entre los niveles de PCT y hemocultivos GRAM – y GRAM + resultó no significativa ($P=0,170$) tal como se muestra en la Tabla 10 y en la Figura 4.

TABLA 10: VALORES DE PCT SEGÚN GRAM (PACIENTES SÉPTICOS)

Gram	n	Media	DE	Min.	P25	Mediana	P75	Max.
Gramnegativo	36	29,82	37,61	0,01	4,21	17,11	40,69	151,7
Grampositivo	29	16,24	18,64	1,31	2,85	4,57	32,66	50,77
Polimicrobiano	3	10,46	9,14	4,64	4,64	5,74	21,00	21,00

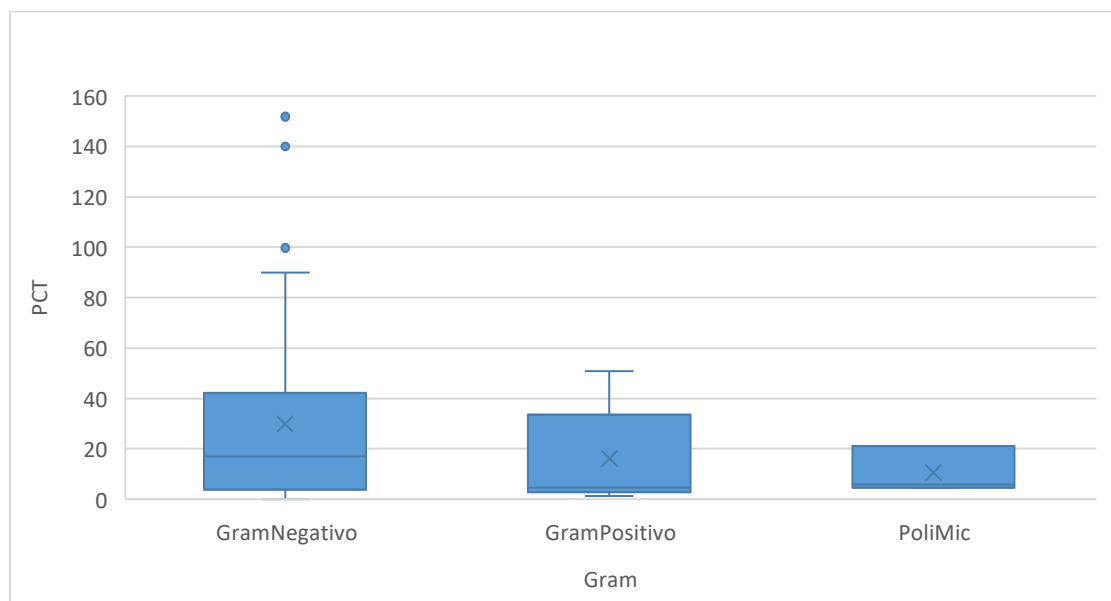


FIGURA 4. VALORES DE PCT SEGÚN EL MICROORGANISMO CAUSANTE DE LA SEPSIS

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1. IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE SEPSIS EN URGENCIAS

A pesar del gran esfuerzo investigador llevado a cabo por la comunidad científica, la sepsis continúa siendo una entidad de difícil diagnóstico debido a la elevada complejidad de la respuesta no regulada y heterogénea del huésped a la infección. En consecuencia, constituye un reto que debe abordarse mediante hacer un diagnóstico precoz basado en criterios estandarizados y una estrategia terapéutica inicial adecuada y rápida (5,176–184).

El principal problema para conseguirlo estriba en que el enfoque diagnóstico para la identificación de los pacientes sépticos es muy complejo.

El reconocimiento de los signos clínicos tempranos y de alto riesgo de presentar una evolución desfavorable, es decir disfunción orgánica, constituye un desafío para evitar las complicaciones y la mortalidad asociada especialmente en servicios clínicos, como los SUH, que atienden a los pacientes en las fases más precoces de la sepsis (52,178,185,186).

La información epidemiológica de la sepsis de la que disponemos actualmente, pone de manifiesto, sin lugar a duda, que los SUH son, desde esta perspectiva, departamentos hospitalarios muy importantes por ser los sitios de la primera valoración y la primera línea de atención de la mayoría de los pacientes sépticos (2–4,27).

Los SUH son clave por las siguientes razones.

La primera es que más del 65% de los pacientes sépticos ingresan en el hospital a través de los SUH. El 50% de los pacientes que acuden a Urgencias con criterios de sepsis y el 25-35% de los que evolucionan a shock séptico en las 48 horas de ingreso no son diagnosticados en el Servicio de Urgencias (8,9,178,187–191).

Capp et al. evaluó los factores de riesgo asociados al desarrollo de shock séptico entre las 4 y las 48 horas tras la llegada a urgencias encontrando que los pacientes con shock séptico solo el 31% fueron diagnosticados dentro de las primeras 4 horas. (188).

Una segunda razón se fundamenta en que la mortalidad de los pacientes con sepsis a los 30 días de ingreso en los SUH es del 10% y aumenta hasta el 25% en pacientes con sepsis grave y es del 50% en los pacientes que evolucionan a shock séptico (8,192–196).

Estos datos demuestran que un alto porcentaje de pacientes sépticos que acuden a Urgencias no presentan todavía signos de disfunción orgánica o estos son muy sutiles y con escasa expresión clínica, a diferencia de los estudios realizados en los Servicios de Medicina Intensiva en los que los pacientes llegan con fracaso multiorgánico. Por tanto, el desafío consiste en reconocer los pacientes sépticos con gran riesgo de presentar una evolución desfavorable a pesar de que su valoración clínica inicial no sea crítica.

6.2. DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

De todos los pacientes incluidos, el 46% fueron diagnosticados de sepsis en algún momento de su evolución. Estos resultados, a pesar de la dificultad en la comparabilidad de las estimaciones de los diferentes estudios sobre incidencia de sepsis, son similares a los encontrados en la mayoría de estudios que oscilan entre 25-45% (8,20,21,192–194,197–201).

Una explicación para estos resultados podría ser que el diagnóstico de sepsis en los últimos años está basado en la Tercera Conferencia de Consenso (SEPSIS-3) que utiliza la escala SOFA y q SOFA para la identificación de la disfunción orgánica y como criterio diagnóstico de sepsis.

En segundo lugar, el desarrollo, implantación de directrices y recomendaciones podrían haber mejorado el diagnóstico de la sepsis.

Y finalmente, lo que probablemente refleje esta elevada incidencia es el envejecimiento de la población y la mayor comorbilidad.

Pero, al comparar estos resultados con estudios en los que se asoció la escala q SOFA a biomarcadores como la PCT, se observa que el porcentaje de pacientes diagnosticados de sepsis es muy variable. Así, en el estudio de Bolanaki et al. se hizo el diagnóstico de sepsis en el 49,7% de los pacientes que tuvieron una puntuación q SOFA >2 (141).

En el estudio de Spoto et al. (combinación de q SOFA, PCT y pro ADM) el 80.86% de los pacientes incluidos fueron diagnosticados de sepsis (169). La explicación a estos resultados divergentes es que la metodología de estos estudios es diferente y por lo tanto no comparables.

El 25% de los pacientes evolucionaron a shock séptico. Este porcentaje es más bajo en comparación con otros estudios (202). Así en el estudio de Martínez et al. fue del 68,2% (203). Igualmente, este es un porcentaje elevado en comparación con otros estudios tales como la revisión sistemática y meta-análisis de Vincent et al. en que la frecuencia del shock séptico se estimó en un 10,4% (16).

Se observa que de las tres variables clínicas de la escala q SOFA, la TAS < 100 mmHg es la variable que presenta diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes sépticos y no sépticos. Este resultado pondría de manifiesto la disfunción en la microcirculación, la hipoperfusión tisular, hipovolemia (aumento del agua extravascular y de la capacitancia venosa) y por disfunción miocárdica en los pacientes sépticos y podría tener importancia como factor de riesgo de evolución desfavorable.

Un mayor porcentaje de los pacientes sépticos (26,2%) en comparación con los no sépticos (13,3%) presentaron una puntuación q SOFA de 3 con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. A pesar de que el q SOFA ha demostrado tener una baja sensibilidad para el diagnóstico de sepsis, este resultado podría ser considerado como importante marcador de disfunción orgánica.

La presencia de cayados y no necesariamente de leucocitosis es un marcador estadísticamente significativo de sepsis según los resultados de este estudio.

Los pacientes sépticos presentaron con una diferencia estadísticamente significativa mayor, hipotensión arterial diastólica, más plaquetopenia y mayor hipoprotrombinemia en comparación con los pacientes no sépticos, lo que ayudaría a tomar decisiones e iniciar estrategias terapéuticas precoces.

La media de PCT en los pacientes con sepsis fue de 22.31 ng/mL. La mediana de PCT fue de 9,47 ng/mL y P₂₅-P₇₅ (3,35-30,2). Cifras similares a la de otros estudios tales como el de Bathia et al en el que la mediana fue de 7,5 ng/ml en los pacientes con q SOFA ≥ 2 y 28 ng/ml en los pacientes con q SOFA > 3. En el estudio de Martínez et al. la media de la PCT fue de 26,2 ng/mL. Por el contrario, el estudio de Spoto et al. (1) la mediana fue muy baja de 1,16 ng/mL. En el estudio de Bolanaki et al. se encontró una mediana de 13 ng/mL (141,168,169,175,203).

Ni la edad, sexo ni la comorbilidad asociada (Índice de Charlson y de Karnofsky) tuvieron significación estadística lo que demuestra la homogenización de los pacientes incluidos en este estudio.

El 49,7% de los pacientes sépticos presentaron bacteriemia, de estos el 20,6% fueron por gramnegativos. La prevalencia de bacteriemia en este estudio es más elevada en comparación con otros estudios en los que la bacteriemia se presentó en el 24,7% (Yébenes et al.), 40,1% de los pacientes con sepsis y en el 25-50% en los pacientes con sepsis grave y shock séptico (Martínez et al.)(194,203).

En cuanto al origen de la infección, en la mayoría de los pacientes sépticos (30,5%) el origen fue urinario, seguido de origen respiratorio (24,1%) y abdominal (15,6%).

Estos resultados son similares a los encontrados en el estudio Bolanaki et al. y de Yébenes et al. en que el origen más frecuente de la sepsis fueron las infecciones urinarias con un 37,2% seguida del origen respiratorio con un 32,5% y el origen abdominal en un 11% (141,194)

En el estudio IMPreSS y en la mayoría de los estudios, el origen más frecuente de sepsis fue el respiratorio con un 40,3%, seguido del origen abdominal con un 26% y finalmente origen urinario con un 13% (203–205).

Finalmente, el 64,9% de los pacientes sépticos requirieron ingreso en UCI y la mortalidad atribuible fue del 28,2%.

Los datos de mortalidad que se encontró en este estudio son similares a la mayoría de los estudios realizados que oscilan entre el 18-30% (14,16,141,173,174,184,192,194,198,204,206,207).

6.3. JUSTIFICACIÓN DE LA COMBINACIÓN Q SOFA Y PCT

El análisis de este apartado se basa en cuatro argumentos:

Primero, han pasado cinco años después de la introducción de la nueva definición de SEPSIS-3 cuyo propósito era ampliar y redefinir la definición de sepsis.

Sin embargo, desde la publicación de la nueva definición y criterios de diagnóstico para la sepsis (SEPSIS-3), se ha generado una significativa polémica y controversia debido a que el valor de estos nuevos criterios, sobre todo en los SUH, continúa sin estar bien definido y no han sido oficialmente aceptados de forma universal por todas las asociaciones médicas entre ellas el CMS y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (208).

A pesar de que las definiciones SEPSIS-3 fueron elaboradas mediante un exhaustivo análisis de criterios clínicos y de laboratorio de cinco grandes cohortes independientes, estas han sido muy criticadas, poniendo en duda su carácter discriminatorio y su fiabilidad (70,80,209–216).

Teniendo en cuenta todos los estudios hasta ahora realizados, se puede concluir que, esta nueva definición es más específica a la hora de definir a un paciente séptico y que por lo tanto, se considera de preferencia el uso de los criterios de Sepsis-3 tanto para el diagnóstico del paciente séptico que presente disfunción orgánica como para el pronóstico (217).

En segundo lugar, en los últimos años, como ya se ha descrito, se han desarrollado numerosos sistemas de puntuación. Sin embargo, la revisión, el análisis y la interpretación de todas estas herramientas demuestran que están pensadas principalmente para predecir resultados, especialmente la mortalidad mientras que su eficacia diagnóstica precoz continúa siendo insuficiente.

En lo que respecta al q SOFA, siendo coherentes con la información y basándonos en las conclusiones relevantes y en los resultados de los numerosos estudios que se han llevado a cabo desde la inclusión del q SOFA por la Tercera Conferencia de Consenso (SEPSIS-3), y a pesar de su elevada especificidad demostrada como herramienta de predicción de mortalidad, la mayoría de ellos han demostrado que el q SOFA por sí solo tiene limitaciones como herramienta única de diagnóstico de sepsis.

Según las directrices de la Campaña de Supervivencia a la Sepsis (SSC) de 2021 para el manejo de la sepsis y el shock séptico, no se recomienda utilizar el q SOFA como única herramienta de cribado para la sepsis (5).

Tercero, tal como ha sido descrito previamente, esta ampliamente demostrada la elevada especificidad y la sensibilidad de la PCT como biomarcador de sepsis.

Finalmente, una cuarta razón se fundamenta en que se han realizado numerosos estudios añadiendo biomarcadores al q SOFA demostrando un mejor rendimiento, en comparación con el q SOFA como herramienta única, para identificar a los pacientes sépticos con riesgo de mortalidad intrahospitalaria o estancia prolongada en la UCI.

Entre los biomarcadores estudiados en combinación con el q SOFA, está la PCT, pero la mayoría de los estudios han valorado el rendimiento de la combinación del q SOFA y PCT como marcador de pronóstico y mortalidad, son retrospectivos y en entornos que no son los SUH, pero muy pocos se han estudiado de forma prospectiva como herramientas de diagnóstico de sepsis y en los SUH.

6.4. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA COMBINACIÓN Q SOFA Y PCT

El presente estudio prospectivo realizado en un SUH evalúa la eficacia de la combinación de q SOFA elevado ≥ 2 y PCT para el diagnóstico de sepsis en pacientes con presunta disfunción orgánica y no solo en aquellos con sospecha de infección.

Los resultados de este estudio demuestran que la combinación de la puntuación q SOFA y PCT tiene una elevada sensibilidad (92,9% IC_{95%}: 88,7-97,1), y elevada especificidad (93,9% (IC_{95%}: 90,3-97,6), un Valor Predictivo Negativo (VPN) del 93,9% (IC_{95%}: 90,3 – 97,6) y un Valor predictivo positivo (VPP) del 92,9% (IC_{95%}: 88,7- 97,1).

En primer lugar, la importancia de este estudio radica en que la determinación de la PCT en aquellos pacientes con disfunción orgánica (q SOFA ≥ 2) y, por lo tanto, con criterios de gravedad (que pueden estar presentes en cualquier otra etiología tales como IAM, deshidratación, shock hipovolémico, etc.), es útil como herramienta de diagnóstico diferencial, es decir, identificar de los pacientes con sepsis.

En segundo lugar, facilita el inicio precoz del tratamiento antibiótico adecuado y la puesta en marcha de los procedimientos diagnósticos etiológicos en los departamentos hospitalarios más importantes por ser los sitios de primera valoración y atención de los pacientes sépticos, es decir, los SUH.

Resultados similares encontró el trabajo de Hua Yu et al. demostrando que un 53,1% de los pacientes que acudieron al SUH pudieron ser diagnosticados de sepsis con una sensibilidad del 86,5% y una especificidad del 47,5%.

La diferencia con nuestro estudio es que el estudio de Hua Yu et al. es de cohorte multicéntrica y retrospectiva (84).

Únicamente dos estudios anteriores de Spoto et al. han analizado el rendimiento diagnóstico de la PCT asociada al q SOFA. Sin embargo, no se realizaron en SUH y no aplicaron los criterios de q SOFA como criterios de inclusión para seleccionar sus poblaciones de estudio.

En lugar de ello, analizaron a los pacientes que habían sido identificados como sospechosos de infección o que habían sido diagnosticados retrospectivamente de sepsis, por lo que es difícilmente extrapolable a los pacientes que acuden a los SUH (168,169).

Este estudio es, según nuestro conocimiento, el segundo estudio prospectivo que aborda la utilidad diagnóstica de la PCT para el diagnóstico de sepsis y emplea el q SOFA como criterio dirigido a una población de pacientes de urgencias con disfunción orgánica y no solamente con sospecha de infección como la mayoría de estudios publicados hasta el momento.

El único estudio con un enfoque general similar a este estudio es el de Bolanaki et al. publicado mientras se corregía el manuscrito de este trabajo (141). No obstante, sus objetivos y metodología difieren significativamente del nuestro. Este estudio (LIFE-POC de Bolanaki) prospectivo y bicéntrico (dos hospitales de atención terciaria) incluyó 742 pacientes que ingresaron únicamente en uno de los dos centros hospitalarios con una puntuación q SOFA de al menos 1.

Esta es una diferencia importante con nuestro estudio ya que los pacientes que hemos incluidos tenían un q SOFA \geq 2. A pesar de que una puntuación baja del q SOFA no descarta la posibilidad de sepsis, un q SOFA elevado de ≥ 2 , basándonos en la revisión de los estudios previos y que consideramos un criterio de selección establecido previamente, es un indicador de presunta disfunción orgánica y por lo tanto de iniciar medidas para evitar la mala evolución de los pacientes sépticos.

En este sentido este estudio no es comparable con el trabajo de Bolanaki et al. debido a que no es posible saber si es mejor o peor la inclusión de q SOFA de al menos 1 o un q SOFA elevado.

Un sistema de puntuación para identificar la sepsis debería tener una mayor sensibilidad en lugar de una especificidad, puesto que los costes de los falsos negativos son probablemente mayores que la de los falsos positivos, pero la inclusión de un mayor número de pacientes con q SOFA de 1 aumenta la sensibilidad con el riesgo de tratar como sépticos a los que no lo son y en segundo lugar disminuir de forma importante la especificidad y por lo tanto los resultados son de baja precisión y le hace más inservible.

La utilización en nuestro trabajo del q SOFA elevado de más de 2, se basa en los numerosos estudios previos en los que se demostró con este corte, la presunta disfunción orgánica.

Por lo tanto, en este estudio se incluyeron todos los pacientes con un q SOFA ≥ 2 independientemente de la sospecha o no de infección o sepsis.

El objetivo del estudio LIFE-POC de Bolanaki et al. era incluir a todos los pacientes con posible sepsis adquirida en la comunidad, a diferencia de nuestro estudio que se incluyeron todos los pacientes con un q SOFA ≥ 2 que acudieron al SUH y con ingreso hospitalario independientemente de la sospecha o no de proceso infeccioso o séptico o con probabilidad de desarrollar sepsis.

Por otro lado, se valoraron diferentes scores del q SOFA. Los pacientes estaban seleccionados en función de sus puntuaciones q SOFA en el momento del ingreso en el servicio de urgencias. Un 77,1% (n=572) presentaron una puntuación q SOFA de 1 al ingreso, mientras que el 20,9% (n=155) tenía una puntuación de 2, y el 2,0% (n=15) una puntuación de 3.

Es decir, el número total de pacientes incluidos era mayor que en nuestro estudio, pero el número de pacientes con q SOFA ≥ 2 fueron en total 170, un número significativamente inferior a los pacientes incluidos en nuestro estudio. Por consiguiente, sus conclusiones se refieren también a pacientes con menor gravedad (q SOFA 1).

En el estudio de Bolanaki et al. la combinación de PCT y q SOFA dio lugar a un AUROC de 0,86 (IC_{95%}: 0,83-0,89; p < 0,00001). Este AUROC es más bajo que el encontrado en nuestro estudio que fue 0,965 (IC_{95%}: 0,943 – 0,987) y, por lo tanto, la combinación q SOFA y PCT obtuvo una sensibilidad del 92,9% (IC_{95%}: 88,7-97,1), una especificidad del 93,9% (IC_{95%}: 90,3-97,6), un Valor Predictivo Negativo (VPN) del 93,9% (IC_{95%}: 90,3 – 97,6) y un Valor predictivo positivo (VPP) del 92,9% (IC_{95%}: 88,7- 97,1).

Esto demuestra que la utilización del valor de q SOFA ≥ 2 como en nuestro estudio, mejora la sensibilidad y la especificidad.

Por tanto, dicho autor establece como mejor punto de corte la combinación propuesta en nuestro estudio (q SOFA ≥ 2) sin llegar a establecer el mejor valor de PCT para el diagnóstico que en la presente tesis se establece en $\geq 1,3$ ng/ml como mejor punto de corte para el diagnóstico de sepsis que optimice la sensibilidad y la especificidad.

La excepcional utilidad de la combinación de PCT $\geq 1,3$ ng/ml y q SOFA ≥ 2 (AUC: 0,965 [IC_{95%}: 0,943 – 0,987]) abre un campo de investigación nuevo para confirmar la utilidad de este nuevo instrumento de cara a mejorar el diagnóstico y pronóstico de los pacientes sépticos en los SUH.

Este es un campo importante de la investigación dado el gran impacto en morbilidad, mortalidad y costes que representan estos pacientes para los Sistemas Sanitarios (12,218–222).

6.5. OTROS HALLAZGOS

En cuanto a los objetivos secundarios, los resultados del rendimiento diagnóstico de la PCT para predecir bacteriemia y a su vez la etiología, es decir gramnegativos o grampositivos independiente de sepsis y shock séptico; no permiten concluir la utilidad de la PCT como marcador predictivo de bacteriemia ni de etiología del proceso séptico.

La capacidad de predecir bacteriemia no depende de un valor elevado de PCT, por lo tanto, no permite predecir si existe o no bacteriemia.

6.6. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Una de las limitaciones de este estudio es el hecho de ser unicéntrico, por lo que podría existir un sesgo de reclutamiento y limitaría la validez externa de los resultados. Se necesita estudios multicéntricos para la extrapolación y generalización de los resultados de este trabajo.

En segundo lugar, el número de pacientes incluidos en este estudio es relativamente bajo (n= 306) pero, consideramos que es una muestra representativa de la población que acude al SUH de nuestro centro. Sin embargo, este número permitió un seguimiento detallado y minucioso de todos los pacientes incluidos en el estudio a lo largo de su hospitalización. Sin embargo, sería beneficioso realizar estudios con la inclusión de un mayor número de pacientes para evaluar con mayor precisión la eficacia de esta herramienta.

En relación a las fortalezas, cabe reseñar que opinamos que uno de sus puntos fuertes es su carácter prospectivo y longitudinal. El ser prospectivo conlleva una mayor fiabilidad en la identificación de los pacientes con sepsis y un análisis clínico eficiente en comparación con los métodos retrospectivos.

Un segundo aspecto destacable es su robusta validez interna ya que no hubo intervenciones que pudieran afectar o alterar el diagnóstico, tratamiento, evolución ni pronóstico. Todos los datos fueron revisados rigurosamente y de forma exhaustiva para reducir los posibles errores. Se consideró y utilizó los mismos criterios para el diagnóstico de infección y de sepsis por lo tanto desaparición de sesgos.

El número de pacientes que se incluyeron en el estudio es estadísticamente representativo, y los resultados pueden ser generalizables y extrapolables.

Este estudio es unicéntrico, por lo tanto, el hecho de haber sido realizado en un solo hospital con el mismo personal sanitario tanto médico como de enfermería, se ha podido garantizar la homogeneidad en la recopilación de los datos de los pacientes incluidos eliminando la variabilidad de otros factores no controlados en estudios multicéntricos.

La clave en este estudio es la inclusión de los pacientes con un q SOFA elevado (≥ 2) en los que se presupone una disfunción orgánica independientemente de si se sospechaba o no de un proceso séptico. Esto es de importancia ya que no hubo riesgo de una sobreestimación de la capacidad de diagnóstico.

El cálculo del mejor punto de corte para PCT en los pacientes con un q SOFA elevado permite mejorar la sensibilidad y la especificidad de esta herramienta.

Este estudio se realizó únicamente en los SUH lo que permite valorar el rendimiento de la combinación q SOFA y PCT en el primer punto de atención de los pacientes y facilita por lo tanto hacer un diagnóstico precoz y rápido e iniciar el tratamiento adecuado.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. De los resultados obtenidos y analizados en este estudio se puede concluir que el q SOFA elevado (≥ 2) combinado con la PCT es una herramienta con criterios bioquímico-clínicos con elevada sensibilidad (92,9%) y especificidad (93,9%), por lo que resulta potencialmente útil para el diagnóstico diferencial de sepsis y shock séptico de otras causas de disfunción orgánica en los SUH.
2. La aplicabilidad práctica de la combinación del q SOFA ≥ 2 y PCT, se debe no solo a la capacidad de reconocer la disfunción orgánica mediada por la infección en una fase temprana, es decir la estratificación de riesgo; sino a su precisión, rapidez, baja complejidad, carácter no invasivo y bajo coste. Por lo tanto, podría ser de utilidad como herramienta básica e inicial determinando la prioridad de la atención integral de los pacientes sépticos en los SUH.
3. El mejor punto de corte que maximiza la sensibilidad y especificidad de la PCT para el diagnóstico de sepsis es 1,3 ng/ml.
4. Este estudio no ha demostrado el rendimiento de la PCT en la predicción de la etiología de la sepsis. No se ha encontrado diferencia en la concentración de la PCT en los diferentes focos de infección ni en el tipo de microorganismo causante de la infección.
5. No se ha demostrado la capacidad discriminativa de la PCT para la predicción de bacteriemia, la evaluación de las diferentes concentraciones de PCT no demuestra el rendimiento diagnóstico ni etiológico de bacteriemia.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

8. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

- Demostrar con estudios prospectivos y multicéntricos, preferentemente ensayos controlados con grupo control y sin intervención la validez de la estrategia propuesta en esta investigación, es decir la utilidad clínica de la combinación q SOFA y PCT para el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de la sepsis y shock séptico.
- Evaluar del valor pronóstico de la herramienta clínica y bioquímica (q SOFA \geq y PCT).
- Validar la utilidad de la PCT y q SOFA en la valoración del deterioro de la disfunción orgánica en los pacientes sépticos.

BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFIA

1. Reinhart K, Daniels R, Kisoorn N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. *N Engl J Med*. 3 de agosto de 2017;377(5):414-7.
2. Emanuel R, Bryant N, Suzanne H, Julie R, Alexandria M, Bernhard K, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*. 2001;10.
3. The ProCESS Investigators. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Engl J Med*. mayo de 2014;370(18):1683-93.
4. The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med*. 16 de octubre de 2014;371(16):1496-506.
5. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. noviembre de 2021;47(11):1181-247.
6. Prescott HC, Costa DK. Improving Long-Term Outcomes After Sepsis. *Critical Care Clinics*. enero de 2018;34(1):175-88.
7. Martin GS, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England Journal of Medicine*. 2003;9.
8. Wang HE, Shapiro NI, Angus DC, Yealy DM. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments: *Critical Care Medicine*. agosto de 2007;35(8):1928-36.
9. León Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, 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. *Medicina Intensiva*. octubre de 2007;31(7):375-87.

10. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. enero de 2020;395(10219):200-11.
11. Kaukonen K-M, 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*. 2 de abril de 2014;311(13):1308.
12. Iñigo J, Sendra JM, Díaz R, Bouza C, Sarría-Santamera A. Epidemiología y costes de la sepsis grave en Madrid. Estudio de altas hospitalarias. *Medicina Intensiva*. julio de 2006;30(5):197-203.
13. on behalf of the Group of Biomedical Research in Critical Care Medicine (BioCritic), Álvaro-Meca A, Jiménez-Sousa MA, Micheloud D, Sánchez-Lopez A, Heredia-Rodríguez M, 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 Metrics*. diciembre de 2018;16(1):4.
14. Ballester JCA, Ballester F, Sánchez AG, Quilis AA, Rubio EC, Otero CP. Epidemiology of Sepsis in the Valencian Community (Spain), 1995–2004. *Infect Control Hosp Epidemiol*. julio de 2008;29(7):630-4.
15. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. febrero de 2016;193(3):259-72.
16. Vincent J-L, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. diciembre de 2019;23(1):196.
17. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 de febrero de 2016;315(8):775.

18. Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, Szakmany T, Lipman J, Namendys-Silva SA, et al. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infectious Diseases*. 1 de diciembre de 2018;5(12):ofy313.
19. Brun-Buisson C. Incidence, Risk Factors, and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults: A Multicenter Prospective Study in Intensive Care Units. *JAMA*. 27 de septiembre de 1995;274(12):968.
20. 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*. 3 de octubre de 2017;318(13):1241.
21. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. agosto de 2020;46(8):1552-62.
22. Herrán-Monge R, Muriel-Bombín A, García-García MM, Merino-García PA, Martínez-Barrios M, Andaluz D, et al. Epidemiology and Changes in Mortality of Sepsis After the Implementation of Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *J Intensive Care Med*. septiembre de 2019;34(9):740-50.
23. SOCMIC (Catalonian Critical Care Society) Sepsis Working Group, Yébenes JC, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R, Clèries M, Bosch A, et al. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann Intensive Care*. diciembre de 2017;7(1):19.
24. Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Amate-Blanco JM. Use of explicit ICD9-CM codes to identify adult severe sepsis: impacts on epidemiological estimates. *Crit Care*. diciembre de 2016;20(1):313.
25. Danai P, Martin GS. Epidemiology of sepsis: Recent advances. *Curr Infect Dis Rep*. septiembre de 2005;7(5):329-34.
26. Kaukonen K-M, 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*. 2 de abril de 2014;311(13):1308.

27. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Protocolised Management In Sepsis (ProMISe): a multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock. *Health Technol Assess.* noviembre de 2015;19(97):1-150.
28. Zhao S, Chen F, Yin Q, Wang D, Han W, Zhang Y. Reactive Oxygen Species Interact With NLRP3 Inflammasomes and Are Involved in the Inflammation of Sepsis: From Mechanism to Treatment of Progression. *Front Physiol.* 25 de noviembre de 2020;11:571810.
29. Hausfater P, Robert Boter N, Morales Indiano C, Cancellata de Abreu M, Marin AM, Pernet J, et al. Monocyte distribution width (MDW) performance as an early sepsis indicator in the emergency department: comparison with CRP and procalcitonin in a multicenter international European prospective study. *Crit Care.* diciembre de 2021;25(1):227.
30. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *The Lancet Infectious Diseases.* marzo de 2013;13(3):260-8.
31. Jacobi J. The pathophysiology of sepsis—2021 update: Part 1, immunology and coagulopathy leading to endothelial injury. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 4 de octubre de 2021;zxab380.
32. Hamers L, Kox M, Pickkers P. Sepsis-induced immunoparalysis: mechanisms, markers, and treatment options. *MINERVA ANESTESIOLOGICA.* 2015;81(4):14.
33. Venet F. Management of Sepsis-Induced Immunosuppression. :10.
34. Pravda J. Sepsis: Evidence-based pathogenesis and treatment. *WJCCM.* 9 de julio de 2021;10(4):66-80.
35. Molina F, Castaño P, Plaza M, Hincapié C, Maya W, Cataño JC, et al. Positive Culture and Prognosis in Patients With Sepsis: A Prospective Cohort Study. *J Intensive Care Med.* agosto de 2020;35(8):755-62.

36. Fink MP. Mitochondrial Dysfunction as Mechanism Contributing to Organ Dysfunction in Sepsis. :19.
37. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. Crit Care. octubre de 2014;18(5):503.
38. Lee SG, Song J, Park DW, Moon S, Cho H, Kim JY, et al. Prognostic value of lactate levels and lactate clearance in sepsis and septic shock with initial hyperlactatemia: A retrospective cohort study according to the Sepsis-3 definitions. Medicine. 19 de febrero de 2021;100(7):e24835.
39. Gallart-Palau X, Serra A, Sze SK. System-wide molecular dynamics of endothelial dysfunction in Gram-negative sepsis. BMC Biol. diciembre de 2020;18(1):175.
40. Iglesias J, Vassallo AV, Liesenfeld O, Levine JS, Patel VV, Sullivan JB, et al. A 33-mRNA Classifier Is Able to Produce Inflammopathic, Adaptive, and Coagulopathic Endotypes with Prognostic Significance: The Outcomes of Metabolic Resuscitation Using Ascorbic Acid, Thiamine, and Glucocorticoids in the Early Treatment of Sepsis (ORANGES) Trial. JPM. 23 de diciembre de 2020;11(1):9.
41. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. The Lancet Infectious Diseases. marzo de 2013;13(3):260-8.
42. Borghesi A, Trück J, Asgari S, Sancho-Shimizu V, Agyeman PKA, Bellos E, et al. Whole-exome Sequencing for the Identification of Rare Variants in Primary Immunodeficiency Genes in Children With Sepsis: A Prospective, Population-based Cohort Study. Clinical Infectious Diseases. 17 de diciembre de 2020;71(10):e614-23.
43. Sweeney TE, Wong HR. Risk Stratification and Prognosis in Sepsis. Clinics in Chest Medicine. junio de 2016;37(2):209-18.
44. Sweeney TE, Azad TD, Donato M, Haynes WA, Perumal TM, Henao R, et al. Unsupervised Analysis of Transcriptomics in Bacterial Sepsis Across Multiple Datasets Reveals Three Robust Clusters: Critical Care Medicine. junio de 2018;46(6):915-25.

45. Crawford K, DeWitt A, Briere S, Caffery T, Jagneaux T, Thomas C, et al. Rapid Biophysical Analysis of Host Immune Cell Variations Associated with Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de julio de 2018;198(2):280-2.
46. McHugh L, Seldon TA, Brandon RA, Kirk JT, Rapisarda A, Sutherland AJ, et al. A Molecular Host Response Assay to Discriminate Between Sepsis and Infection-Negative Systemic Inflammation in Critically Ill Patients: Discovery and Validation in Independent Cohorts. *Ackland GL, editor. PLoS Med*. 8 de diciembre de 2015;12(12):e1001916.
47. the Canadian Critical Care Translational Biology Group (CCCTBG), Banoei MM, Vogel HJ, Weljie AM, Kumar A, Yende S, et al. Plasma metabolomics for the diagnosis and prognosis of H1N1 influenza pneumonia. *Crit Care*. diciembre de 2017;21(1):97.
48. Fisher J, Linder A. Heparin-binding protein: a key player in the pathophysiology of organ dysfunction in sepsis. *J Intern Med*. junio de 2017;281(6):562-74.
49. Lopansri BK, Miller III RR, Burke JP, Levy M, Opal S, Rothman RE, et al. Physician agreement on the diagnosis of sepsis in the intensive care unit: estimation of concordance and analysis of underlying factors in a multicenter cohort. *J intensive care*. diciembre de 2019;7(1):13.
50. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A New Hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process. *Chest*. julio de 1997;112(1):235-43.
51. for the International Sepsis Definitions Conference, Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. abril de 2003;29(4):530-8.
52. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens Y-E, 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*. 17 de enero de 2017;317(3):301.

53. 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*. 17 de enero de 2017;317(3):290.
54. 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*. 23 de febrero de 2016;315(8):762.
55. 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: *Critical Care Medicine*. julio de 2001;29(7):1303-10.
56. Woźnica E, Ingłot M, Woźnica R, Łysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med*. 30 de abril de 2018;27(4):547-52.
57. Subbe CP. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM*. 1 de octubre de 2001;94(10):521-6.
58. Smith GB, Prytherch DR, Schmidt PE, Featherstone PI. Review and performance evaluation of aggregate weighted 'track and trigger' systems. *Resuscitation*. mayo de 2008;77(2):170-9.
59. Lee SB, Kim DH, Kim T, Kang C, Lee SH, Jeong JH, et al. Emergency Department Triage Early Warning Score (TREWS) predicts in-hospital mortality in the emergency department. *The American Journal of Emergency Medicine*. febrero de 2020;38(2):203-10.
60. 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. *Journal of Infection*. marzo de 2018;76(3):241-8.
61. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K, Brown AFT, Lipman J. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction. *Chest*. marzo de 2017;151(3):586-96.

62. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med*. 23 de abril de 2015;372(17):1629-38.
63. Liao MM, Lezotte D, Lowenstein SR, Howard K, Finley Z, Feng Z, et al. Sensitivity of systemic inflammatory response syndrome for critical illness among ED patients. *The American Journal of Emergency Medicine*. noviembre de 2014;32(11):1319-25.
64. Ye-Ting Z, Dao-Ming T. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) and the Pattern and Risk of Sepsis Following Gastrointestinal Perforation. *Med Sci Monit*. 9 de junio de 2018;24:3888-94.
65. Shapiro N, Howell MD, Bates DW, Angus DC, Ngo L, Talmor D. The Association of Sepsis Syndrome and Organ Dysfunction With Mortality in Emergency Department Patients With Suspected Infection. *Annals of Emergency Medicine*. noviembre de 2006;48(5):583-590.e1.
66. Puskarich MA, Nandi U, Jones AE. 53 Utility of the Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in the Differentiation of Emergency Department Patients With and Without Infection. *Annals of Emergency Medicine*. octubre de 2014;64(4):S19-20.
67. Fernando SM, Reardon PM, Rochweg B, Shapiro NI, Yealy DM, Seely AJE, et al. Sepsis-3 Septic Shock Criteria and Associated Mortality Among Infected Hospitalized Patients Assessed by a Rapid Response Team. *Chest*. agosto de 2018;154(2):309-16.
68. Cabré L, Mancebo J, Solsona JF, Saura P, Gich I, Blanch L, et al. Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure Assessment scores in decision making. *Intensive Care Med*. julio de 2005;31(7):927-33.
69. Safari S, Shojaee M, Rahmati F, Barartloo A, Hahshemi B, Forouzanfar MM, et al. Accuracy of SOFA score in prediction of 30-day outcome of critically ill patients. *Turkish Journal of Emergency Medicine*. diciembre de 2016;16(4):146-50.

70. Fang X, Wang Z, Yang J, Cai H, Yao Z, Li K, et al. Clinical Evaluation of Sepsis-1 and Sepsis-3 in the ICU. *Chest*. mayo de 2018;153(5):1169-76.
71. Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: A prospectively derived and validated clinical prediction rule*: *Critical Care Medicine*. marzo de 2003;31(3):670-5.
72. Jones AE, Saak K, Kline JA. Performance of the Mortality in emergency department Sepsis score for predicting hospital mortality among patients with severe sepsis and septic shock. *The American Journal of Emergency Medicine*. julio de 2008;26(6):689-92.
73. Elbaih AH, Elsayed ZM, Ahmed RM, Abd-elwahed SA. Sepsis patient evaluation emergency department (SPEED) score & mortality in emergency department sepsis (MEDS) score in predicting 28-day mortality of emergency sepsis patients. *Chinese Journal of Traumatology*. diciembre de 2019;22(6):316-22.
74. Bewersdorf JP, Hautmann O, Kofink D, Abdul Khalil A, Zainal Abidin I, Loch A. The SPEED (sepsis patient evaluation in the emergency department) score: a risk stratification and outcome prediction tool. *European Journal of Emergency Medicine*. junio de 2017;24(3):170-5.
75. Pong JZ, Koh ZX, Samsudin MI, Fook-Chong S, Liu N, Ong MEH. Validation of the mortality in emergency department sepsis (MEDS) score in a Singaporean cohort. *Medicine*. agosto de 2019;98(34):e16962.
76. Chen Y-X, Li C-S. Risk stratification and prognostic performance of the predisposition, infection, response, and organ dysfunction (PIRO) scoring system in septic patients in the emergency department: a cohort study. *Crit Care*. 2014;18(2):R74.
77. Macdonald SPJ, Arendts G, Fatovich DM, Brown SGA. Comparison of PIRO , SOFA , and MEDS Scores for Predicting Mortality in Emergency Department Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. Merchant RC, editor. *Acad Emerg Med*. noviembre de 2014;21(11):1257-63.

78. de Groot B, Stolwijk F, Warmerdam M, Lucke JA, Singh GK, Abbas M, et al. The most commonly used disease severity scores are inappropriate for risk stratification of older emergency department sepsis patients: an observational multi-centre study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* diciembre de 2017;25(1):91.
79. de Groot B, Lameijer J, de Deckere ERJT, Vis A. The prognostic performance of the predisposition, infection, response and organ failure (PIRO) classification in high-risk and low-risk emergency department sepsis populations: comparison with clinical judgement and sepsis category. *Emerg Med J.* abril de 2014;31(4):292-300.
80. 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.* 23 de febrero de 2016;315(8):762.
81. 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.* 23 de febrero de 2016;315(8):801.
82. Rudd KE, Seymour CW, Aluisio AR, Augustin ME, Bagenda DS, Beane A, et al. Association of the Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment (qSOFA) Score With Excess Hospital Mortality in Adults With Suspected Infection in Low- and Middle-Income Countries. *JAMA.* 5 de junio de 2018;319(21):2202.
83. Wang J-Y, Chen Y-X, Guo S-B, Mei X, Yang P. Predictive performance of quick Sepsis-related Organ Failure Assessment for mortality and ICU admission in patients with infection at the ED. *The American Journal of Emergency Medicine.* septiembre de 2016;34(9):1788-93.
84. Yu H, Nie L, Liu A, Wu K, Hsein Y-C, Yen DW, et al. Combining procalcitonin with the qSOFA and sepsis mortality prediction: *Medicine.* junio de 2019;98(23):e15981.
85. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Critical Care Medicine.* septiembre de 2015;43(9):1907-15.

86. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K, Brown AFT, Lipman J. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction. *Chest*. marzo de 2017;151(3):586-96.
87. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Póvoa P. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality. *Chest*. marzo de 2018;153(3):646-55.
88. Goulden R, Hoyle M-C, 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*. junio de 2018;35(6):345-9.
89. Yu H, Nie L, Liu A, Wu K, Hsein Y-C, Yen DW, et al. Combining procalcitonin with the qSOFA and sepsis mortality prediction: *Medicine*. junio de 2019;98(23):e15981.
90. Fernando SM, Tran A, Taljaard M, Cheng W, Rochweg B, Seely AJE, et al. Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 20 de febrero de 2018;168(4):266.
91. Kovach CP, Fletcher GS, Rudd KE, Grant RM, Carlhom DJ. Comparative prognostic accuracy of sepsis scores for hospital mortality in adults with suspected infection in non-ICU and ICU at an academic public hospital. Moreira J, editor. *PLoS ONE*. 16 de septiembre de 2019;14(9):e0222563.
92. Park HK, Kim WY, Kim MC, Jung W, Ko BS. Quick sequential organ failure assessment compared to systemic inflammatory response syndrome for predicting sepsis in emergency department. *Journal of Critical Care*. diciembre de 2017;42:12-7.
93. Askim Å, Moser F, Gustad LT, Stene H, Gundersen M, Åsvold BO, et al. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality – a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. diciembre de 2017;25(1):56.

94. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell 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.* abril de 2017;195(7):906-11.
95. Dorsett M, Kroll M, Smith CS, Asaro P, Liang SY, Moy HP. qSOFA Has Poor Sensitivity for Prehospital Identification of Severe Sepsis and Septic Shock. *Prehospital Emergency Care.* 4 de julio de 2017;21(4):489-97.
96. Song J-U, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J. Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* diciembre de 2018;22(1):28.
97. for the Working Party on Intensive Care Medicine in Hematologic and Oncologic Patients (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO), Probst L, Schalk E, Liebrechts T, Zeremski V, Tzalavras A, et al. Prognostic accuracy of SOFA, qSOFA and SIRS criteria in hematological cancer patients: a retrospective multicenter study. *J Intensive Care.* diciembre de 2019;7(1):41.
98. Liu Z, Meng Z, Li Y, Zhao J, Wu S, Gou S, et al. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* diciembre de 2019;27(1):51.
99. Cohen J, Vincent J-L, Adhikari NKJ, Machado FR, Angus DC, Calandra T, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *The Lancet Infectious Diseases.* mayo de 2015;15(5):581-614.
100. Orfanu A, Aramă V, Popescu C, Tilișcan C, Streinu-Cercel A, Aramă ȘS. The Dynamical Assessment of Inflammatory Biomarkers in Predicting the Outcome of Septic Patients and the Response to Antimicrobial Therapy. *The Journal of Critical Care Medicine.* 31 de enero de 2020;6(1):25-31.
101. Tsalik EL, Jagers LB, Glickman SW, Langley RJ, van Velkinburgh JC, Park LP, et al. Discriminative Value of Inflammatory Biomarkers for Suspected Sepsis. *The Journal of Emergency Medicine.* julio de 2012;43(1):97-106.

102. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14(1):R15.
103. Mosevoll KA, Skrede S, Markussen DL, Fanebust HR, Flaatten HK, Aßmus J, et al. Inflammatory Mediator Profiles Differ in Sepsis Patients With and Without Bacteremia. *Front Immunol*. 6 de abril de 2018;9:691.
104. Punyadeera C, Schneider Em, Schaffer D, Hsu H-Y, Joos T, Kriebel F, et al. A biomarker panel to discriminate between SIRS and sepsis and sepsis severity. *J Emerg Trauma Shock*. 2010;3(1):26.
105. Mera S, Tatulescu D, Cismaru C, Bondor C, Slavcovici A, Zanc V, et al. Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis: SIMULTANEOUS ANALYSIS OF 17 CYTOKINES IN SEPSIS. *APMIS*. febrero de 2011;119(2):155-63.
106. Schuetz P, Stolz D, Mueller B, Morgenthaler NG, Struck J, Mueller C, et al. Endothelin-1 precursor peptides correlate with severity of disease and outcome in patients with community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. diciembre de 2008;8(1):22.
107. Kruger S, Ewig S, Kunde J, Hartmann O, Suttorp N, Welte T, et al. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin for predicting short-term and long-term survival in community-acquired pneumonia: results from the German Competence Network CAPNETZ. *Thorax*. 1 de marzo de 2010;65(3):208-14.
108. Anand D, Das S, Bhargava S, Srivastava LM, Garg A, Tyagi N, et al. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: A prospective, observational, cohort study. *Journal of Critical Care*. febrero de 2015;30(1):218.e7-218.e12.
109. Hou T, Huang D, Zeng R, Ye Z, Zhang Y. Accuracy of serum interleukin (IL)-6 in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis. :8.
110. Lukaszewski RA, Yates AM, Jackson MC, Swinger K, Scherer JM, Simpson AJ, et al. Presymptomatic Prediction of Sepsis in Intensive Care Unit Patients. *Clin Vaccine Immunol*. julio de 2008;15(7):1089-94.

111. van de Berg PJ, Heutinck KM, Raabe R, Minnee RC, Young SL, van Donselaar-van der Pant KA, et al. Human Cytomegalovirus Induces Systemic Immune Activation Characterized by a Type 1 Cytokine Signature. *J INFECT DIS*. septiembre de 2010;202(5):690-9.
112. van de Veerdonk FL, Wever PC, Hermans MHA, Fijnheer R, Joosten LAB, van der Meer JWM, et al. IL-18 Serum Concentration Is Markedly Elevated in Acute EBV Infection and Can Serve as a Marker for Disease Severity. *The Journal of Infectious Diseases*. 15 de julio de 2012;206(2):197-201.
113. ten Oever J, Tromp M, Bleeker-Rovers CP, Joosten LAB, Netea MG, Pickkers P, et al. Combination of biomarkers for the discrimination between bacterial and viral lower respiratory tract infections. *Journal of Infection*. diciembre de 2012;65(6):490-5.
114. Wang L, Zhao H, Wang D. Inflammatory cytokine expression in patients with sepsis at an intensive care unit. *Exp Ther Med [Internet]*. 29 de junio de 2018 [citado 11 de septiembre de 2021]; Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2018.6376>
115. Steinman L. A brief history of TH17, the first major revision in the TH1/TH2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med*. febrero de 2007;13(2):139-45.
116. Li X, Yuan X, Wang C. The clinical value of IL-3, IL-4, IL-12p70, IL17A, IFN- γ , MIP-1 β , NLR, P-selectin, and TNF- α in differentiating bloodstream infections caused by gram-negative, gram-positive bacteria and fungi in hospitalized patients: An Observational Study. *Medicine*. septiembre de 2019;98(38):e17315.
117. Tamulyte S, Kopplin J, Brenner T, Weigand MA, Uhle F. Monocyte HLA-DR Assessment by a Novel Point-of-Care Device Is Feasible for Early Identification of ICU Patients With Complicated Courses—A Proof-of-Principle Study. *Front Immunol*. 12 de marzo de 2019;10:432.
118. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front Immunol*. 31 de enero de 2019;10:55.

119. Zarjou A, Black LM, McCullough KR, Hull TD, Esman SK, Boddu R, et al. Ferritin Light Chain Confers Protection Against Sepsis-Induced Inflammation and Organ Injury. *Front Immunol.* 4 de febrero de 2019;10:131.
120. Leli C, Ferranti M, Moretti A, Al Dhahab ZS, Cenci E, Mencacci A. Procalcitonin Levels in Gram-Positive, Gram-Negative, and Fungal Bloodstream Infections. *Disease Markers.* 2015;2015:1-8.
121. Miller L, Singbartl K, Chroneos ZC, Ruiz-Velasco V, Lang CH, Bonavia A. Resistin directly inhibits bacterial killing in neutrophils. *ICMx.* diciembre de 2019;7(1):30.
122. Angus DC. Drotrecogin alfa (activated) ... a sad final fizzle to a roller-coaster party. *Crit Care.* 2012;16(1):107.
123. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut J-F, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin Alfa (Activated) in Adults with Septic Shock. *N Engl J Med.* 31 de mayo de 2012;366(22):2055-64.
124. Kalil AC, LaRosa SP. Effectiveness and safety of drotrecogin alfa (activated) for severe sepsis: a meta-analysis and metaregression. *The Lancet Infectious Diseases.* septiembre de 2012;12(9):678-86.
125. Sutherland A, Thomas M, Brandon RA, Brandon RB, Lipman J, Tang B, et al. Development and validation of a novel molecular biomarker diagnostic test for the early detection of sepsis. *Crit Care.* 2011;15(3):R149.
126. Maslove DM, Tang BM, McLean AS. Identification of sepsis subtypes in critically ill adults using gene expression profiling. *Crit Care.* 2012;16(5):R183.
127. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet.* febrero de 1993;341(8844):515-8.
128. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations: *Critical Care Medicine.* marzo de 2008;36(3):941-52.

129. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. julio de 1999;134(1):49-55.
130. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot J-P, Doise J-M, Prin S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria. *BMC Infect Dis*. diciembre de 2008;8(1):38.
131. Elson G, Dunn-Siegrist I, Daubeuf B, Pugin J. Contribution of Toll-like receptors to the innate immune response to Gram-negative and Gram-positive bacteria. *Blood*. 15 de febrero de 2007;109(4):1574-83.
132. Aggarwal A, Singh S, Gurjar M, Azim A, Singh R, Poddar B, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker in severe sepsis/septic shock. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. marzo de 2015;19(3):140-6.
133. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. marzo de 2014;32(3):177-90.
134. Hattori T, Nishiyama H, Kato H, Ikegami S, Nagayama M, Asami S, et al. Clinical Value of Procalcitonin for Patients With Suspected Bloodstream Infection. *American Journal of Clinical Pathology*. 1 de enero de 2014;141(1):43-51.
135. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer J, et al. Low Serum Procalcitonin Level Accurately Predicts the Absence of Bacteremia in Adult Patients with Acute Fever. *CLIN INFECT DIS*. 15 de julio de 2002;35(2):156-61.
136. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. mayo de 2013;13(5):426-35.
137. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G-Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis: *Critical Care Medicine*. julio de 2006;34(7):1996-2003.

138. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 15 de julio de 2004;39(2):206-17.
139. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. marzo de 2007;7(3):210-7.
140. Lee S-H, Chan R-C, Wu J-Y, Chen H-W, Chang S-S, Lee C-C. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients - a systemic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. diciembre de 2013;67(12):1350-7.
141. Bolanaki M, Möckel M, Winning J, Bauer M, Reinhart K, Stacke A, et al. Diagnostic Performance of Procalcitonin for the Early Identification of Sepsis in Patients with Elevated qSOFA Score at Emergency Admission. *JCM*. 28 de agosto de 2021;10(17):3869.
142. Leli C, Ferranti M, Moretti A, Al Dhahab ZS, Cenci E, Mencacci A. Procalcitonin Levels in Gram-Positive, Gram-Negative, and Fungal Bloodstream Infections. *Disease Markers*. 2015;2015:1-8.
143. Li S, Rong H, Guo Q, Chen Y, Zhang G, Yang J. Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis. *J Res Med Sci*. 2016;21(1):39.
144. Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Candel FJ. Utilidad y valor pronóstico de los biomarcadores en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. *Medicina Clínica*. junio de 2017;148(11):501-10.
145. Julián-Jiménez A, Timón Zapata J, Laserna Mendieta EJ, Sicilia-Bravo I, Palomo-de los Reyes MJ, Cabezas-Martínez Á, et al. Poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. abril de 2014;32(4):225-35.

146. Alba GA, Truong QA, Gaggin HK, Gandhi PU, De Berardinis B, Magrini L, et al. Diagnostic and Prognostic Utility of Procalcitonin in Patients Presenting to the Emergency Department with Dyspnea. *The American Journal of Medicine*. enero de 2016;129(1):96-104.e7.
147. Brodská H, Malíčková K, Adámková V, Benáková H, Šťastná MM, Zima T. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clin Exp Med*. agosto de 2013;13(3):165-70.
148. Fu Y, Chen J, Cai B, Zhang J, Li L, Liu C, et al. The use of PCT, CRP, IL-6 and SAA in critically ill patients for an early distinction between candidemia and Gram positive/negative bacteremia. *Journal of Infection*. abril de 2012;64(4):438-40.
149. on behalf of the Population Study of Pneumonia (PSoP) Group, España PP, Capelastegui A, Bilbao A, Diez R, Izquierdo F, et al. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. diciembre de 2012;31(12):3397-405.
150. Julián-Jiménez A, Timón Zapata J, Laserna Mendieta EJ, Parejo Miguez R, Flores Chacartegui M, Gallardo Schall P. Capacidad de la procalcitonina para predecir bacteriemia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. *Medicina Clínica*. abril de 2014;142(7):285-92.
151. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin Test in the Diagnosis of Bacteremia: A Meta-analysis. *Annals of Emergency Medicine*. julio de 2007;50(1):34-41.
152. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld ABJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. mayo de 2015;21(5):474-81.
153. Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a Marker for the Detection of Bacteremia and Sepsis in the Emergency Department. *American Journal of Clinical Pathology*. 1 de febrero de 2011;135(2):182-9.
154. de Kruif MD, Limper M, Gerritsen H, Spek CA, Brandjes DPM, ten Cate H, et al. Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the emergency department: *Critical Care Medicine*. febrero de 2010;38(2):457-63.

155. Shim B-S, Yoon Y-H, Kim J-Y, Cho Y-D, Park S-J, Lee E-S, et al. Clinical Value of Whole Blood Procalcitonin Using Point of Care Testing, Quick Sequential Organ Failure Assessment Score, C-Reactive Protein and Lactate in Emergency Department Patients with Suspected Infection. *JCM*. 12 de junio de 2019;8(6):833.
156. Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutiérrez-Pizarraya A, López I, Márquez-Vácaro J, Macher H, et al. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. *Crit Care*. 2014;18(3):R116.
157. Kenzaka T, Okayama M, Kuroki S, Fukui M, Yahata S, Hayashi H, et al. Use of a semiquantitative procalcitonin kit for evaluating severity and predicting mortality in patients with sepsis. *IJGM*. mayo de 2012;483.
158. Malik M, Sreekantan Nair A, Illango J, Siddiqui N, Gor R, Fernando RW, et al. The Advancement in Detecting Sepsis and Its Outcome: Usefulness of Procalcitonin in Diagnosing Sepsis and Predicting Fatal Outcomes in Patients Admitted to Intensive Care Unit. *Cureus* [Internet]. 12 de abril de 2021 [citado 27 de octubre de 2021]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/54022-the-advancement-in-detecting-sepsis-and-its-outcome-usefulness-of-procalcitonin-in-diagnosing-sepsis-and-predicting-fatal-outcomes-in-patients-admitted-to-intensive-care-unit>
159. Kruger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *European Respiratory Journal*. 1 de febrero de 2008;31(2):349-55.
160. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk Prediction With Procalcitonin and Clinical Rules in Community-Acquired Pneumonia. *Annals of Emergency Medicine*. julio de 2008;52(1):48-58.e2.
161. Hillas G, Vassilakopoulos T, Plantza P, Rasidakis A, Bakakos P. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia. *European Respiratory Journal*. 1 de abril de 2010;35(4):805-11.

162. Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stover CM, editor. PLoS ONE. 15 de junio de 2015;10(6):e0129450.
163. Muratsu A, Muroya T, Katayama Y, Shimizu K, Ogura H, Kuwagata Y, et al. Combination of Procalcitonin Value on Hospital Admission and Its Subsequent Change in Value Is Associated With the Prognosis of Sepsis. *Critical Care Explorations*. 11 de enero de 2021;3(1):e0298.
164. Peng F, Chang W, Xie J-F, Sun Q, Qiu H-B, Yang Y. Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: A meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. agosto de 2019;85:158-66.
165. Tang H, Huang T, Jing J, Shen H, Cui W. Effect of Procalcitonin-Guided Treatment in Patients with Infections: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Infection*. diciembre de 2009;37(6):497-507.
166. Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, Haroche J, Bernard M, Riou B. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care*. 2007;11(3):R60.
167. Lippi G, Montagnana M, Balboni F, Bellone A, Casagrande I, Cavazza M, et al. Academy of Emergency Medicine and Care-Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology consensus recommendations for clinical use of sepsis biomarkers in the emergency department. *Emerg Care J [Internet]*. 7 de noviembre de 2017 [citado 14 de noviembre de 2021];13(2). Disponible en: <https://www.pagepressjournals.org/index.php/ecj/article/view/6877>
168. Spoto S, Cella E, de Cesaris M, Locorriere L, Mazzaroppi S, Nobile E, et al. Procalcitonin and MR-Proadrenomedullin Combination with SOFA and qSOFA Scores for Sepsis Diagnosis and Prognosis: A Diagnostic Algorithm. *Shock*. julio de 2018;50(1):44-52.
169. Spoto S, Nobile E, Carnà EPR, Fogolari M, Caputo D, De Florio L, et al. Best diagnostic accuracy of sepsis combining SIRS criteria or qSOFA score with Procalcitonin and Mid-Regional pro-Adrenomedullin outside ICU. *Sci Rep*. diciembre de 2020;10(1):16605.

170. Saeed K, Wilson DC, Bloos F, Schuetz P, van der Does Y, Melander O, et al. The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multi-centre derivation and validation study. *Crit Care*. diciembre de 2019;23(1):40.
171. Ho KM, Lan NSH. Combining quick Sequential Organ Failure Assessment with plasma lactate concentration is comparable to standard Sequential Organ Failure Assessment score in predicting mortality of patients with and without suspected infection. *Journal of Critical Care*. abril de 2017;38:1-5.
172. Baumann BM, Greenwood JC, Lewis K, Nuckton TJ, Darger B, Shofer FS, et al. Combining qSOFA criteria with initial lactate levels: Improved screening of septic patients for critical illness. *The American Journal of Emergency Medicine*. mayo de 2020;38(5):883-9.
173. Mearelli F, Barbati G, Casarsa C, Giansante C, Breglia A, Spica A, et al. The Integration of qSOFA with Clinical Variables and Serum Biomarkers Improves the Prognostic Value of qSOFA Alone in Patients with Suspected or Confirmed Sepsis at ED Admission. *JCM*. 22 de abril de 2020;9(4):1205.
174. Xia Y, Zou L, Li D, Qin Q, Hu H, Zhou Y, et al. The ability of an improved qSOFA score to predict acute sepsis severity and prognosis among adult patients. *Medicine*. enero de 2020;99(5):e18942.
175. Bhatia MS, Attri R, Kant KR, Sharda SC. Correlation of Quick SOFA Score and Procalcitonin with Mortality in the Emergency Department. *JAMMR*. 8 de mayo de 2020;64-9.
176. Borges Sá M. Código sepsis, documento de consenso: recomendaciones. Madrid: IMC; 2014.
177. Arméstar F, Catalán B, Martínez S, Roig R. ¿Es necesario un código sepsis? :2.
178. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine*. marzo de 2017;45(3):486-552.

179. Barbash IJ, Kahn JM. Sepsis quality in safety-net hospitals: An analysis of Medicare's SEP-1 performance measure. *Journal of Critical Care*. diciembre de 2019;54:88-93.
180. Althunayyan SM, Alsofayan YM, Khan AA. Shock index and modified shock index as triage screening tools for sepsis. *Journal of Infection and Public Health*. noviembre de 2019;12(6):822-6.
181. Igiebor O, Nakeshbandi M, Mehta N, Ozaki R, Lucchesi M, Daley M, et al. Impact of Sepsis Intervention Protocol (SIP) on Adherence to Three-hour and Six-hour Bundles and Mortality Outcomes in the Emergency Department. *Int J Clin Res Trials* [Internet]. 20 de julio de 2020 [citado 8 de diciembre de 2021];5(2). Disponible en: <https://www.graphyonline.com/archives/IJCRT/2020/IJCRT-149/>
182. Sivayoham N, Blake LA, Tharimooopantavida SE, Chughtai S, Hussain AN, Cecconi M, et al. The REDS score: a new scoring system to risk-stratify emergency department suspected sepsis: a derivation and validation study. *BMJ Open*. agosto de 2019;9(8):e030922.
183. Uffen JW, Oosterheert JJ, Schweitzer VA, Thursky K, Kaasjager HAH, Ekkelenkamp MB. Interventions for rapid recognition and treatment of sepsis in the emergency department: a narrative review. *Clinical Microbiology and Infection*. febrero de 2021;27(2):192-203.
184. Amez JMF, Entrala BA, Torres MAS, Noain AG, Martínez AC, Oros CC, et al. Evaluación de los resultados antes y después de la implantación del Código Sepsis en Aragón. :7.
185. Parashar S, Lembke K, Simpson SQ. Relationships Among SIRS, qSOFA, and Sepsis-2 or Sepsis-3 Organ Dysfunction in Emergency Department Patients with Suspected Infection. :2.
186. Nguyen HB, Van Ginkel C, Batech M, Banta J, Corbett SW. Comparison of Predisposition, Insult/Infection, Response, and Organ dysfunction, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, and Mortality in Emergency Department Sepsis in patients meeting criteria for early goal-directed therapy and the severe sepsis resuscitation bundle. *Journal of Critical Care*. agosto de 2012;27(4):362-9.

187. Glickman SW, Cairns CB, Otero RM, Woods CW, Tsalik EL, Langley RJ, et al. Disease Progression in Hemodynamically Stable Patients Presenting to the Emergency Department With Sepsis. :10.
188. Capp R, Horton CL, Takhar SS, Ginde AA, Peak DA, Zane R, et al. Predictors of Patients Who Present to the Emergency Department With Sepsis and Progress to Septic Shock Between 4 and 48 Hours of Emergency Department Arrival*: Critical Care Medicine. mayo de 2015;43(5):983-8.
189. Gatewood MO, Wemple M, Greco S, Kritek PA, Durvasula R. A quality improvement project to improve early sepsis care in the emergency department. *BMJ Qual Saf.* diciembre de 2015;24(12):787-95.
190. Julián-Jiménez A, Supino M, Tapia JDL, González CU, Téllez LEV, Chero LL, et al. Puntos clave y controversias sobre la sepsis en los servicios de urgencias: propuestas de mejora para Latinoamérica. :13.
191. Loza Vázquez A, León Gil C, León Regidor A. Nuevas alternativas terapéuticas para la sepsis grave en el paciente crítico. *Revisión. Medicina Intensiva.* mayo de 2011;35(4):236-45.
192. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet.* enero de 2020;395(10219):200-11.
193. Herrán-Monge R, Muriel-Bombín A, García-García MM, Merino-García PA, Martínez-Barrios M, Andaluz D, et al. Epidemiology and Changes in Mortality of Sepsis After the Implementation of Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *J Intensive Care Med.* septiembre de 2019;34(9):740-50.
194. SOCMIC (Catalonian Critical Care Society) Sepsis Working Group, Yébenes JC, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R, Clèries M, Bosch A, et al. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann Intensive Care.* diciembre de 2017;7(1):19.
195. 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.* diciembre de 2014;14(1):3863.

196. Szakmany T, Lundin RM, Sharif B, Ellis G, Morgan P, Kopczynska M, et al. Sepsis Prevalence and Outcome on the General Wards and Emergency Departments in Wales: Results of a Multi-Centre, Observational, Point Prevalence Study. Chotirmall SH, editor. PLoS ONE. 1 de diciembre de 2016;11(12):e0167230.
197. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003*: Critical Care Medicine. mayo de 2007;35(5):1244-50.
198. Luhr R, Cao Y, Söderquist B, Cajander S. Trends in sepsis mortality over time in randomised sepsis trials: a systematic literature review and meta-analysis of mortality in the control arm, 2002–2016. Crit Care. diciembre de 2019;23(1):241.
199. Rubens M, Saxena A, Ramamoorthy V, Das S, Khera R, Hong J, et al. Increasing Sepsis Rates in the United States: Results From National Inpatient Sample, 2005 to 2014. J Intensive Care Med. septiembre de 2020;35(9):858-68.
200. Glickman SW, Cairns CB, Otero RM, Woods CW, Tsalik EL, Langley RJ, et al. Disease Progression in Hemodynamically Stable Patients Presenting to the Emergency Department With Sepsis. Academic Emergency Medicine. abril de 2010;17(4):383-90.
201. Horak, Martinkova, Radej, Matejovič. Back to Basics: Recognition of Sepsis with New Definition. JCM. 1 de noviembre de 2019;8(11):1838.
202. Hariri G, Joffre J, Leblanc G, Bonsey M, Lavillegrand J-R, Urbina T, et al. Narrative review: clinical assessment of peripheral tissue perfusion in septic shock. Ann Intensive Care. diciembre de 2019;9(1):37.
203. 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*: Critical Care Medicine. enero de 2017;45(1):11-9.
204. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, De Backer D, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). Intensive Care Med. septiembre de 2015;41(9):1620-8.

205. on behalf of the Group of Biomedical Research in Critical Care Medicine (BioCritic), Álvaro-Meca A, Jiménez-Sousa MA, Micheloud D, Sánchez-Lopez A, Heredia-Rodríguez M, 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 Metrics*. diciembre de 2018;16(1):4.
206. Lagu T, Rothberg MB, Shieh M-S, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007: *Critical Care Medicine*. marzo de 2012;40(3):754-61.
207. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. febrero de 2016;193(3):259-72.
208. Cortés-Puch I, Hartog CS. OPENING THE DEBATE ON THE NEW SEPSIS DEFINITION Change Is Not Necessarily Progress: Revision of the Sepsis Definition Should Be Based on New Scientific Insights. *Am J Respir Crit Care Med*. julio de 2016;194(1):16-8.
209. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 de febrero de 2016;315(8):775.
210. Sprung CL, Schein RMH, Balk RA. The new sepsis consensus definitions: the good, the bad and the ugly. *Intensive Care Med*. diciembre de 2016;42(12):2024-6.
211. Carneiro AH, Póvoa P, Gomes JA. Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* [Internet]. 2017 [citado 4 de junio de 2021];29(1). Disponible en: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-507X.20170002>
212. Braun D. A Retrospective Review of the Sepsis Definition after Publication of Sepsis-3. *The American Journal of Medicine*. marzo de 2019;132(3):382-4.

213. Verboom DM, Frencken JF, Ong DSY, Horn J, van der Poll T, Bonten MJM, et al. Robustness of sepsis-3 criteria in critically ill patients. *J Intensive Care*. diciembre de 2019;7(1):46.
214. Engoren M, Seelhammer T, Freundlich RE, Maile MD, Sigakis MJG, Schwann TA. A Comparison of Sepsis-2 (Systemic Inflammatory Response Syndrome Based) to Sepsis-3 (Sequential Organ Failure Assessment Based) Definitions—A Multicenter Retrospective Study*. *Critical Care Medicine*. septiembre de 2020;48(9):1258-64.
215. Marshall JC. Sepsis-3: What is the Meaning of a Definition? *Critical Care Medicine*. agosto de 2016;44(8):1459-60.
216. Simpson SQ. SIRS in the Time of Sepsis-3. *Chest*. enero de 2018;153(1):34-8.
217. Fernando SM, Tran A, Taljaard M, Cheng W, Rochwerg B, Seely AJE, et al. Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 20 de febrero de 2018;168(4):266.
218. on behalf of the Group of Biomedical Research in Critical Care Medicine (BioCritic), Álvaro-Meca A, Jiménez-Sousa MA, Micheloud D, Sánchez-Lopez A, Heredia-Rodríguez M, 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 Metrics*. diciembre de 2018;16(1):4.
219. Hajj J, Blaine N, Salavaci J, Jacoby D. The “Centrality of Sepsis”: A Review on Incidence, Mortality, and Cost of Care. *Healthcare*. 30 de julio de 2018;6(3):90.
220. 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: *Critical Care Medicine*. julio de 2001;29(7):1303-10.
221. Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States—An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level*: *Critical Care Medicine*. diciembre de 2018;46(12):1889-97.

222. Darbà J, Marsà A. Epidemiology, management and costs of sepsis in Spain (2008–2017): a retrospective multicentre study. *Current Medical Research and Opinion*. 2 de julio de 2020;36(7):1089-95.

ANEXOS

10. ANEXOS

10.1. ANEXO 1. ESCALAS

TABLA 1: APACHE

SISTEMA DE PUNTUACIÓN APACHE II (ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION II)

4	3	2	1	0	Puntuación	1	2	3	4
> 41,0	39,0-40,9		38,5-38,9	36,0-38,4	Temperatura central (°C)	34,0-35,9	32,0-33,9	30,0-31,9	< 29,9
> 160	130-159	110-129		70-109	Presión arterial media (mm Hg)		50-69		< 49
> 180	140-179	110-139		70-109	Ritmo cardíaco (latidos/min)		55-69	40-54	< 39
> 50	35-49		25-34	45-62	Frecuencia respiratoria (con 0 sin VM)	10-11	6-9		< 5
> 500	350-499	200-349		< 200 > 70	Oxigenación* (mm Hg): si FiO ₂ > 0,5 considerar A-aDO ₂ . y si FiO ₂ < 0,5, la PaO ₂ A-aDO ₂ PaO ₂	61-70		55-60	< 55
> 7,70	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49	pH arterial		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
> 180	160-179	155-159	150-154	130-149	Sodio (mMol/L)		120-129	111-119	< 110
> 7,0	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	Potasio (mMol/L)	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
> 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4	Creatinina ** (mg/100 ml)		< 0,6		
> 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9	Hematocrito (%)		20-29,9		< 20
> 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9	Leucocitos (x10 ³ /L)		1-2,9		< 1

* Si la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) es > 0,5, se asignan puntos al gradiente alveolo-arterial (A-aDO₂).

Si la fracción inspirada de oxígeno es < 0,5, se asignarán puntos a la presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂).

** La creatinina tendrá doble puntuación en presencia de fracaso renal agudo.

TABLA 2: TREMS

THE RAPID EMERGENCY MEDICINE SCORE

Variable	Score						
	0	+ 1	+ 2	+ 3	+ 4	+ 5	+ 6
Age (years)	< 45		45-54	55-64		65-74	> 74
PR (/min)	70-109		55-69 110-139	40-54 140-179	≤ 39 > 179		
MAP (mmHg)	70-109		50-69 110-129	130-159	≤ 49 > 159		
RR (/min)	12-24	10-11 25-34	6-9	35-49	≤ 5 > 49		
GCS	14 or 15	11-13	8-10	5-7	3 or 4		
SpO ₂ (%)	> 89	86-89		75-85	< 75		

PR, pulse rate; MAP, mean arterial pressure; RR, respiratory rate; GCS, Glasgow Coma Scale; SpO₂, peripheral oxygen saturation

TABLA 3: NEWS

NATIONAL EARLY WARNING SCORE

Variables	NEWS						
	3	2	1	0	1	2	3
Frecuencia respiratoria por minuto	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
SpO2 (%)	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96			
Uso de oxígeno suplementario		Sí		No			
Presión arterial sistémica (mmHg)	≤ 90	89-100	101-110	111-129			≥ 220
Frecuencia cardiaca	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
Estado de conciencia				alerta			Responde a la voz, dolor o no responde
Temperatura (C)	≤ 35		35,1-36	36,1-38	38,1-39	≥ 39,1	

TABLA 4: MEWS

THE MODIFIED EARLY WARNING SCORE

Points	3	2	1	0	1	2	3
SBP	≤ 90	91-100	101-110	111-219			≥ 220
Temp (°F)			95,1-96,8	96,9-100,4	100,5-102,2	≥ 102,3	
HR	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
RR	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
O₂ Sat	≤ 91%	92-93 %	94-95 %	≥ 96 %			
FiO₂				Room Air		Suppl O ₂	
Urine Production	< 75 mL in the last four hours						
Alertness				Awake, alert			Altered*

* Altered = stuporous, lethargic, obtunded, unresponsive, or comatose
 SBP: systolic blood pressure; HR: hearth rate; RR: respiratory rate

TABLA 5: LODS

LOGISTIC ORGAN DYSFUNCTION SYSTEM (LODS)

Puntuación sistemas orgánicos	5	3	1	0	1	3	5
NEUROLÓGICO							
Glasgow Coma Score	3-5	6-8	9-13	14-5	-	-	-
RESPIRATORIO				No ventilación No CPAP No IPAP			
PaO ₂ mm Hg/FiO ₂ ratio VM o CPAP	-	< 150 (19,9)	≥ 150 (≥ 19,9)		-	-	-
PaO ₂ (kPa)/FiO ₂							
CARDIOVASCULAR							
Ritmo cardiaco, latidos/mn	< 30	-	-	30-139	-	-	-
Tensión arterial sistólica, mm Hg	< 40	40-69	70-89	90-239	-	-	-
RENAL							
Urea sérica, mmol/L (g/L)	-	-	-	< 6 (< 0,36)	6-9,9 (0,36-0,59)	10-19,9 (0,60-1,19)	≥ 20 (≥ 1,20)
Nitrógeno uréico, mmol/L (mg/dl)	-	-	-	< 6 (< 17)	6-9,9 (17- < 28)	10-19,9 (28 - < 56)	≥ 20 (≥ 56)
Creatinina μmol/L (mg/dl)	-	-	-	< 106 (< 1,20)	106-140 (1,2-1,59)	> 141 (> 1,60)	-
Diuresis L/d	< 0,5	0,5- 0,74	-	0,75-9,99	-	≥ 10	-
HEMATOLÓGICO							
Fórmula leucocitaria x 10 ⁹ /L	-	< 1,0	1,0-2,4	2,5-49,9	≥ 50	-	-
Plaquetas x 10 ⁹ /L	-	-	< 50	≥ 50	-	-	-
HEPÁTICO							
Bilirrubina μmol (mg/dl)	-	-	- (25%)	< 34,2 (< 2,20)	≥ 34,2 (≥ 2,20)	-	-
Tiempo de protombina (% estándar)	-	-	-	≤ 3 (≥ 25%)	> 3	-	-

FiO₂ : Fracción inspirada de oxígeno. VM: ventilación mecánica. CPAP: presión positiva continua en vía aérea. IPAP: presión positiva intermitente.

- Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, Teres D. The Logistic Organ Dysfunction System. A new way to assess organ dysfunction in the intensive Care Unit. JAMA 1996; 276:802-10.

TABLA 6: SOFA

SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT

Puntuación SOFA	0	1	2	3	4
Respiratorio: PaO ₂ /FiO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 con soporte respiratorio	≤ 100 con soporte respiratorio
Coagulación: plaquetas x 1.000	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Hepático: bilirrubina mg/dl (μmol/L)	< 1,2 (< 20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	≥ 12 (≥ 205)
Cardiovascular:	No hipotensión	TAM < 70 mm Hg	* Dopa ≤ 5 Dobuta (cualquier dosis)	* Dopa > 5 ó A ≤ 0,1 ó NA ≤ 0,1	* Dopa > 15 ó A > 0,1 ó NA > 0,1
Neurológico: Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal: creatinina mg/dl (μmol/L) o diuresis/24h	< 1,2 (< 110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-400) ó < 500 ml/día	≥ 5,0 (> 440) ó < 200 ml/día
SOFA total (Σ 6 ítems)					

SNC: sistema nervioso central; PaO₂: presión arterial de oxígeno; FiO₂: fracción de oxígeno inspirado;
TAM: tensión arterial media.

TABLA 7: MEDS

MORTALITY IN EMERGENCY DEPARTMENT SEPSIS

Variable	Puntuación
Enfermedad terminal	6
Taquipnea o hipoxia	3
Shock séptico	3
Plaquetas < 150,000	3
Bandas (formas jóvenes) > 5%	3
Edad > 65	3
Infección respiratoria baja	2
Residente en institución	2
Status mental alterado	2

TABLA 8: SPEED

SEPSIS PATIENT EVALUATION EMERGENCY DEPARTMENT

<i>SPEED score calculation</i>	<i>Points</i>
<i>Immunosuppressed state (presence of HIV/AIDS, any malignancy, transplant organ recipient or current use of immunosuppressive therapy)</i>	3
<i>Hypotension (systolic blood pressure < 90 mmHg)</i>	3
<i>Hypothermia (body temperature < 36,0°C)</i>	3
<i>Hipoxemia (pulse oxymetry < 90%)</i>	2
<i>Low hematocrit (hematocrit < 0,38)</i>	2
<i>Elevated lactate (blood lactate > 2,4 mmol/L)</i>	2
<i>Pneumonia</i>	2
<i>Acidosis (blood pH < 7,35)</i>	1
<i>SPEED score relevance</i>	<i>% Mortality</i>
<i>Score < 3 points</i>	11,0
<i>Score 4-6 points</i>	29,7
<i>Score 7-9 points</i>	57,2
<i>Score > 10 points</i>	93,8

SPEED, sepsis patient evaluation in the emergency department.

TABLA 9: PIRO

PREDISPOSITION INSULT RESPONSE AND ORGAN FAILURE (PIRO)

Variable	0	1	2	3	4
<i>Predisposition</i> <i>Age (years)</i> <i>COPD</i> <i>Liver disease</i> <i>Nursing home resident</i> <i>Malignancy</i>	< 65	65 to 80 Yes	> 80 Yes Yes <i>Without metastases</i> <i>With metastases</i>		
<i>Infection</i> <i>Skln/soft tissue infection</i> <i>Any other infection</i> <i>Pneumonia</i>	Yes		Yes		Yes
<i>Response</i> <i>Respiratory rate (bpm)</i> <i>Bands</i> <i>Heart rate (bpm)</i>		> 5%	> 120	> 20	
<i>Organ dysfunction</i> <i>SBP (mmHg)</i> <i>BUN (mmol/L)</i> <i>Respiratory failure/ hypoxemia</i> <i>Lactate (mmol/L)</i> <i>Platelet count (x 10⁹/L)</i>	> 90		70 to 90 > 7,1 < 150	Yes > 40	< 70

BUN, blood urea nitrogen; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; PIRO, predisposition, infection, response, and organ dysfunction; SBP, systolic blood pressure.

10.2. ANEXO 2. ÍNDICE DE COMORBILIDAD

10.2.1. Índice 1: CHARLSON

ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON	
1	Infarto de miocardio Insuficiencia cardiaca congestiva Enfermedad vascular periférica Enfermedad cerebrovascular Demencia Enfermedad respiratoria crónica Enfermedad del tejido conectivo Úlcus péptico Hepatopatía leve Diabetes mellitus sin afectación de órganos diana
2	Hemiplejia Enfermedad renal moderada-grave Diabetes mellitus con afectación de órganos diana Cualquier tumor sin metástasis Leucemia (aguda o crónica) Linfoma
3	Enfermedad hepática moderada o severa
6	Tumor sólido con metástasis SIDA

10.3. ANEXO 3. ÍNDICE CALIDAD DE VIDA.

10.3.1. Escala 1: KARNOFSKY

Escala de Karnofsky	
Puntuación	Situación clínico-funcional
100	Normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad.
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal pero con signos o síntomas leves.
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.
50	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente.
40	Incapaz, necesita ayuda y asistencias especiales.
30	Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.
20	Muy gravemente enfermo, necesita tratamiento activo.
10	Moribundo irreversible.
0	Muerto.

