



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
The American British Cowdray Medical Center I. A. P.
MEDICINA CRITICA**

**INDICE DE FUGA CAPILAR COMO UNA NUEVA
HERRAMIENTA PRONOSTICA EN EL CHOQUE SEPTICO.**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MEDICINA CRITICA

P R E S E N T A:

PAUL PALACIOS MOGUEL

**ASESOR DE TESIS: DRA. JANET SILVIA
AGUIRRE SANCHEZ**

7 X" A I '2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTO

A Dios por la vida, por darme mas de lo que he pedido, por ser mi fortaleza en momentos de debilidad, por una vida llena de aprendizaje y sobre todo de amor y felicidad.

A mi madre quien nunca dudo de mi, quien siempre tuvo palabras de aliento, quien no me dejo desfallecer, quien ha dedicado su vida y mas para que hoy este aquí.

A Nancy por ser mi compañera de viaje, inspirarme todos los dias, por ser parte de este gran sueño y nunca dejarme rendir.

A mi hermano quien me ha acompañado por la vida siendo un amigo, un consejero y aliento para seguir adelante.

A mi padre por la vida, por el cariño, por creer en mi.

A mis maestros por permitirme ser su aprendiz, por la paciencia, la dedicacion, por el conocimiento, calidez humana y sobre todo por enseñarme amar esta hermosa carrera.

A mis compañeros quienes siempre estuvieron ahí, por sus enseñanzas, amistad y darme una nueva familia.

INDICE.

1. RESUMEN.....	4
2. ABSTRACT.....	5
3. MARCO TEORICO.....	6
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
5. JUSTIFICACION.....	17
6. HIPOTESIS.....	18
7. OBJETIVOS.....	18
GENERAL	
8. OBJETIVOS.....	18
ESPECÍFICOS	
9. METODOLOGIA.....	20
10. ANALISIS ESTADISTICO.....	27
11. RESULTADOS.....	28
12. DISCUSION	34
13. CONCLUSION.....	36
14. BIBLIOGRAFIA.....	37

RESUMEN:

INTRODUCCION. El síndrome de fuga en la sepsis es una condición grave que causa mayor mortalidad. Por esto, la validación de herramientas pronósticas que faciliten la estratificación de gravedad y que conduzcan a un tratamiento adecuado es indispensable. El Índice de Fuga Capilar (IFC), permitirá predecir el desenlace en estos pacientes, así como mejorar el control en la reanimación y probablemente tener una menor tasa de mortalidad.

METODOLOGIA. Se realizó un estudio prospectivo observacional, comparativo, longitudinal, en dos centros hospitalarios. Incluimos a pacientes con diagnóstico de sepsis severa y choque séptico, realizado en 2 fases (generación y validación). En la primera fase registramos IFC, SOFA, APACHE, PCR, albúmina, días de estancia y mortalidad intrahospitalaria. Se usó T de student y curvas ROC (Característica operativa del receptor) para validar al IFC como factor de mal pronóstico (punto de corte 85.55). En la segunda fase se analizó el punto de corte del primer grupo y se comparó con las variables antes mencionadas para validarlo como escala pronóstica.

RESULTADOS. Se incluyeron 116 pacientes. Se realizó análisis con curva ROC en la fase de generación (n=62), donde se obtuvo el punto de corte (85.55, ABC 0.88) como el mejor predictor de mortalidad. En la segunda fase se analizó al grupo acorde al punto de corte generado en la primera fase. Se obtuvo sensibilidad de 100%, especificidad de 89%, valor predictivo positivo de 67% y valor predictivo negativo de 100%. Se realizó análisis de curva de Kaplan Meier y prueba de Log Rank en el segundo grupo comparando mortalidad a 28 días según el punto corte de $IFC < 85.55$, mostró supervivencia de 88.6 %, respecto a su contraparte de 20%, con significancia estadística entre grupos ($P < 0.001$).

CONCLUSION. El IFC una herramienta útil para predecir mala evolución en pacientes con choque séptico. El punto de corte de 85.55 para el IFC es el que mejor sensibilidad y especificidad proporciona. Es un índice que se puede evaluar a la cabecera del paciente, haciendo esta prueba de bajo costo, sencilla y accesible.

Palabras clave: índice de fuga capilar, Choque séptico.

ABSTRACT:

INTRODUCTION. The leak syndrome in sepsis is a serious condition that causes increased mortality. For this reason, the validation of forecast tools that facilitate the stratification of severity and that lead to an adequate treatment is essential. The Capillary Leakage Index (CLI) will allow predicting the outcome in these patients, as well improve resuscitation control and probably interfere with mortality.

METHODOLOGY. A two centered observational, comparative, longitudinal, prospective study was realized. We include patients diagnosed with severe sepsis and septic shock, performed in 2 phases (generation and validation). In the first phase we registered CLI (capillary leak index), SOFA, APACHE, CRP, albumin, hospital stay days and in-hospital mortality. T student and ROC curves were used to validate CLI as a bad outcome (**cut-off-point 85.55**). In the second phase the cut-off-point of the first phase was analyzed and compares with before mentioned variables to validate it as an outcome scale.

RESULTS. 116 patients were included. An analysis with ROC curve was developed in the generation phase (n = 62), where the cut-off point (85.55, ABC 0.88) was obtained as the best predictor of mortality. In the second phase, the group was analyzed according to the cut point generated in the first phase. Consequently, a sensibility of 100%, specificity of 89%, positive predictive value of 67% and a negative predictive value of 100% were obtained. A Kaplan Maier curve and a Log Rank test were realized in the second group comparing expected mortality in 28 days according to the cut-of-point of CLI<85.55, confirming a survival rate of 88.6% against 20.0%, hence a significant statistic between groups (P<0.001).

CONCLUSION. CLI is a favorable tool for predicting a poor outcome in patients with septic shock. The cut-off-point (85.55) for CLI provides the best sensibility and specificity. In consequence CLI is an index that can be easily examined at the bedside of the patient; making this a low-cost, simple and affordable test.

Key words: capillary leak index, Septic shock.

MARCO TEORICO

SEPSIS

Definición y antecedentes históricos.

La sepsis es una condición médica, en la cual el sistema inmune se pone en marcha de forma exagerada, liberando sustancias químicas al torrente sanguíneo para combatir la infección, dando inicio así, al proceso inflamatorio. (1,2). Dicha respuesta inflamatoria, exagerada y sistémica, resulta perjudicial para el huésped, y puede conducir al daño orgánico y al colapso circulatorio.

Históricamente, la idea del proceso clínico que actualmente conocemos como sepsis, ha sido reconocido por médicos, incluso desde los tiempos del antiguo Egipto, quienes distinguen la presencia de fiebre, los signos de inflamación y la presencia de pus, como evidencia de complicaciones potencialmente peligrosas y que atribuían a la “auto-intoxicación” con productos dañinos derivados del colon (denotando un concepto primitivo de infección). El vocablo *sepsis* sin embargo, procede de la palabra griega *σηψις* que se utiliza para denominar al proceso de descomposición de materia orgánica animal o vegetal. Este término se registra en escritos por primera vez, en la forma conjugada *sepo* que significa “*me pudro*”, en los versos de la Iliada, escritos por Homero. En el contexto de la literatura médica se puede encontrar la palabra sepsis en los textos de Hipócrates, a quien se le puede atribuir posiblemente, la persistencia del término con la misma connotación clínica a través de la edad media y más adelante en el renacimiento (3).

Dentro del contexto de la medicina moderna, tras al descubrimiento de la existencia de microorganismos causantes de infecciones, la sepsis se redefinió como una *infección sistémica*, explicada como la invasión del huésped por agentes infecciosos que podían diseminarse a través del torrente sanguíneo, dando pie al uso de los términos *septicemia* y *bacteriemia* que fueron utilizados en forma de sinónimos para la sepsis. Sin embargo, el advenimiento de los antibióticos demostró que el proceso séptico podía continuar su evolución a pesar de la erradicación exitosa del agente patógeno, dando lugar a nuevas hipótesis en las que es el huésped, y no el agente infeccioso, el responsable de la respuesta sistémica.

No fue sino hasta 1992, que un panel de consenso internacional conceptualizó a la sepsis como la *respuesta inflamatoria sistémica* desencadenada por una infección, notando que dicha respuesta inflamatoria podía ser inducida por múltiples causas infecciosas y que la septicemia no es para tal caso, una condición necesaria, ni un término de uso útil. En su lugar, el panel propuso el término *sepsis severa*, para

describir situaciones en las que la sepsis se complica con disfunción orgánica, y codificó el término de *choque séptico* como la sepsis complicada por hipotensión refractaria al tratamiento con fluidoterapia. Estos términos fueron ratificados por un segundo consenso, con la advertencia de que los signos de respuesta inflamatoria sistémica como la taquicardia o la leucocitosis pueden estar presentes en muchas patologías infecciosas y no infecciosas, por lo que no son útiles para distinguir la sepsis de otras condiciones. Por tal motivo, los términos sepsis y sepsis severa son utilizados frecuentemente como sinónimos para describir el proceso infeccioso complicado con falla orgánica.

De acuerdo con el Colegio Americano de Médicos del Tórax (American College of Chest Physicians) y la Sociedad de Medicina Crítica de los Estados Unidos (The Society of Critical Care Medicine), se pueden distinguir cuatro estadios o etapas en la evolución de la sepsis. Dicha estratificación, es algo realmente importante, ya que permite conocer el desarrollo de la enfermedad, con el fin de instaurar el manejo adecuado y conocer el pronóstico (2). Estos estadios comprenden un proceso continuo, que va desde la respuesta inflamatoria sistémica, pasando por la sepsis severa y la hipotensión inducida, hasta el choque séptico. Las etapas más avanzadas implican un empeoramiento del estado funcional y por lo tanto, un peor pronóstico para el paciente (4).

Para comprender en forma adecuada dichas etapas, es preciso conocer algunas definiciones previas. Primero, tenemos a la respuesta inflamatoria sistémica, que se define por la presencia de 2 o más de los criterios establecidos por la Sociedad Americana de Medicina Crítica y por el Colegio Americano del Tórax, Cuando la respuesta inflamatoria sistémica es desencadenada por un proceso infeccioso documentado o sospechado, se define como sepsis. Se considera sepsis severa, cuando se agrega la presencia de disfunción orgánica inducida por el proceso inflamatorio o por la hipoperfusión. Por otra parte se define como hipotensión inducida por la sepsis, a la presencia de una presión arterial sistólica < 90 mmHg o una presión arterial media < 70 mmHg o bien, una disminución de la presión arterial sistólica > 40 mmHg, o mayor de dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad, en ausencia de otras causas de hipotensión, mientras que el choque séptico se define como la hipotensión inducida por la sepsis que persiste a pesar de la adecuada reanimación con fluidos. (1,5).

En la búsqueda de mejorar el pronóstico de los pacientes que cursan con sepsis, se han actualizado definiciones que permiten identificar a pacientes que realmente cumplen con el diagnóstico. Lo anterior debido al gran porcentaje de pacientes que cursan con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de índole no séptica.

La sepsis ahora se define como un trastorno orgánico potencialmente mortal

provocado por una respuesta desregulada del huésped a la infección. El choque séptico es un subconjunto de la sepsis que incluye trastornos circulatorios y celulares/metabólicos asociados con un mayor riesgo de mortalidad (18)

Epidemiología

La sepsis severa y el choque séptico son grandes problemas de asistencia sanitaria, que afectan a millones de personas en todo el mundo cada año. Una de cada 4 personas muere a causa de ello y la incidencia es cada vez más alta.

La incidencia de la sepsis muestra una tendencia creciente durante el transcurso de los últimos años. Especialistas en la materia explican este hecho derivado de la inversión de la pirámide poblacional, mayor cantidad de personas, adultos mayores, inmunocomprometidos, aumento de resistencias antimicrobianas y la mayor realización de procedimientos invasivos (6).

A nivel mundial la incidencia de la sepsis se estima en 18 millones de casos por año. Causando mortalidad tanto como el 30%, mostrando oscilaciones entre 28 y el 50% dependiendo del medio estudiado, representado la décima causa de muerte a nivel mundial, aun en pacientes tratados adecuadamente (7,8).

Se ha observado que esta ocurre en el 1 a 2% de todos los hospitalizados en Estados Unidos, afectando a 750 000 personas y causando costos por 17 billones de dólares por año por su tratamiento (1).

En México no se encuentran datos estadísticos, sin embargo en el 2009 Carrillo R. et al. describió una mortalidad promedio de 30% con oscilaciones desde 28 hasta 80% en algunos casos, se encontró con 40.957 casos únicamente en unidades de terapia intensiva, con una tasa de incidencia de 40 por cada 100, 000 habitantes. En este mismo estudio se realizó una aproximación de costos los cuales van desde los 600.000 hasta los 1, 879,000 pesos (8,9,10).

En nuestra unidad médica la estadística tampoco es clara, lo que genera desconocimiento en la tasa de incidencia y otros datos estadísticos fidedignos. Sin embargo se conoce que la tasa de presentación de sepsis y sus complicaciones es muy alta, siendo la sepsis urinaria la causa más frecuente reportada en años anteriores. Esta última ha sido la principal causa de ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos (UCIA) asociada a sepsis, y causa grandes gastos en insumos, elevando el gasto anual.

Fisiopatología

La sepsis es la culminación de una compleja interacción entre microorganismos infectantes, la respuesta inmune, inflamatoria y de coagulación en el hospedero. El estudio de la patogénesis nos ha permitido dilucidar los caminos en el tratamiento de esta, es de ahí donde se justifica el uso de metas (4).

La respuesta inflamatoria en la sepsis, representa un componente fundamental y genera las alteraciones fisiopatológicas que se identifican como el SIRS (3).

Una respuesta inflamatoria exitosa, es aquella que elimina los microorganismos invasores, sin ocasionar daño orgánico alguno. Sin embargo la sepsis podría progresar cuando la respuesta inmune no puede contener la infección primaria; factores como la alta capacidad infectante, la presencia de superantígeno, factores de virulencia así como resistencia a la opsonización, fagocitosis y resistencia a antibióticos podrían causar progresión de la respuesta sistémica, lo que en conjunto llevarán al huésped a la respuesta sistémica incrementada y disfunción orgánica múltiple (3,10).

En el contexto de la respuesta del huésped es importante conocer los mecanismos fisiológicos de éste ante un factor infectante. Estas pueden ser categorizadas de acuerdo al sistema de respuesta inmune innata o adaptativa (11,12).

La respuesta innata responde rápidamente por medio del reconocimiento de los receptores toll (TLR), los cuales interactúan con alta afinidad a moléculas presentes en los microorganismos, por ejemplo el receptor TLR-2 reconoce al peptidoglucano de las bacterias gram-positivas, el TLR-4 reconoce los lipopolisacáridos de las gram-negativas. Los TLRs ligados a epítomos de los microorganismos estimulan señalización intracelular, lo que incrementa la transcripción de moléculas proinflamatorias como son el factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 1-B, así como activación del sistema antinflamatorio, donde destaca la IL-10 (12).

Los factores proinflamatorios regulan la activación de moléculas de adhesión en los neutrófilos y células endoteliales. Esto conduce a la destrucción del microorganismo por medio de los neutrófilos activados, pero al mismo tiempo causa daño endotelial mediante la liberación de mediadores que aumentan la permeabilidad vascular, generando flujo de líquido rico en proteínas fuera del espacio intravascular como edema, siendo este causante de exceso de líquidos en los pulmones y otros tejidos que afectan importantemente su funcionalidad y causan importante daño en la homeostasis (4,9,12).

La cascada inflamatoria actúa como estimulante de la óxido nítrico sintetasa la cual es liberada, generando óxido nítrico, un importante vasodilatador, mediador clave en la fisiopatología del choque séptico (8,13).

La especificidad y amplificación de la respuesta inmune así como la inmunidad adaptativa juegan un papel primordial en la fisiopatología de la sepsis, por lo que deben ser detalladas. Esto permitirá su clara comprensión y generará conocimientos para la aplicación del mejor plan de tratamiento y mejoras en el pronóstico de los pacientes (7).

En este caso, los microorganismos estimulan la respuesta específica humoral y la adaptativa, así como la ampliación de la inmunidad innata. Las células B liberan inmunoglobulinas las cuales se ligan a los microorganismos, facilitando así la entrega por las células presentadoras de antígeno a las células Natural Killer y neutrófilos que pueden lisar a los microorganismos (7).

Un subgrupo de células T son modificados en la sepsis. Los linfocitos CD4 pueden ser categorizados como tipo 1 (Th1) o tipo 2 (Th2). Los Th1 generalmente secretan citocinas proinflamatorias como el TNF alfa, IL-1B, y los Th2 secretan citocinas antiinflamatorias, como la IL-4, IL-10, dependiendo del organismo causante, el lugar de infección y otros factores (12).

Lo anterior deja entrever la gran complejidad de la patología. Diversos autores han estudiado los diferentes cambios en la sepsis, siendo así la disfunción endotelial motivo de importante atención en estudios recientes, ya que se ha demostrado que alrededor de ésta subyacen múltiples cambios que conducen a numerosas complicaciones, disfunción orgánica múltiple y muerte en gran cantidad de pacientes (8).

El endotelio cumple múltiples funciones como intervenir en el control del tono vascular, en el intercambio iónico, asegura el volumen intravascular, genera adecuada precarga, gasto cardiaco, adecuada perfusión tisular, además de intervenir en el proceso de la coagulación. Por lo tanto el daño y la disfunción endotelial en la sepsis fácilmente explica los cambios y la consecuente disfunción multiorgánica (13).

Recientes estudios dirigidos a dilucidar el papel del daño endotelial alrededor de la sepsis, nos han llevado al estudio de las proteínas de hendidura y su receptor Robo, los cuales previamente se habían dirigido al desarrollo neuronal. Sin embargo hace unos años se descubrió que estas proteínas fungen también como promotores de la angiogénesis.

En un estudio reciente London et al. demostraron que las proteínas de hendidura recombinante podrían atenuar la permeabilidad endotelial causada por la acción de endotoxinas y citoquinas in vitro. Este efecto protector se vio asociado específicamente con el receptor Robo 4, el cual se observó mediante un aumento

de este receptor en la membrana celular y de una molécula de adhesión conocida como VE-cadherina (14,15).

La VE-cadherina es el principal componente de las uniones celulares, esta proteína promueve la adhesión celular, evita la migración leucocitaria y la fuga capilar. La internalización de la VE-cadherina en la membrana celular es suficiente para inducir brechas entre las células endoteliales, lo que genera aumento de la permeabilidad. La eliminación de la VE-cadherina se evita normalmente por otra proteína, la p120-catenina, que se une y estabiliza a la VE-cadherina en la membrana. Estudios recientes en pacientes sépticos han encontrado cambios en estas proteínas, hecho por el cual la investigación científica en este ámbito ha crecido en los últimos años (15).

Mediadores inflamatorios como el factor de crecimiento endotelial y otros pueden hacer que la proteína p120 catenina y la VE-cadherina se disocien, causando internalización de la VE-cadherina. London et al. encontró que las proteínas de hendidura evitan esta disociación (15).

Esta habilidad de las proteínas de hendidura de reducir la incidencia de fuga capilar fue confirmada en tres modelos diferentes de ratones con infección, incluyendo infección intratraqueal con bacterias gram negativas, infección abdominal por perforación y con una infección por influenza con serotipo H5N1. La inyección de proteínas de hendidura recombinantes reduce de forma circunstancial la mortalidad en animales infectados. Es importante mencionar que el tratamiento con proteínas recombinantes no disminuye los niveles de citoquinas en los animales infectados, indicando que la reducción de la fuga capilar y la mortalidad se realizan aun en pacientes con inflamación continua. Lo anterior refuerza que la prevención de la fuga capilar podría ser una estrategia ampliamente aplicable para el manejo de la sepsis (8, 16).

El síndrome de fuga capilar es una entidad pobremente estudiada directamente en la sepsis. Este consiste en un incremento de la permeabilidad tisular, caracterizada por hipotensión, edema e hipovolemia. En el 2012 Cordermans y cols. definieron a éste síndrome como el incremento de la permeabilidad capilar causado por la inflamación sistémica asociado a niveles elevados de proteína C reactiva e hipoalbuminemia (17).

El síndrome de fuga capilar sistémica ha sido relacionado fisiopatológicamente con muchas entidades mediadas por inflamación y daño endotelial capilar que posteriormente alteran funciones orgánicas y con esto aumento de las complicaciones alrededor de la patología desencadenante.

Dentro de estas múltiples entidades se encuentra la preeclampsia, eclampsia, pancreatitis, etc. Sin embargo la asociación más grande históricamente se ha realizado con el síndrome de Clarkson, el cual es una entidad de etiología desconocida caracterizada por edema, hemoconcentración e hipovolemia (17).

La sepsis es otra gran causante de síndrome de fuga capilar, el cual ha sido encasillado en la definición de choque séptico, sin embargo el estado de choque únicamente es detectado en presencia de hipotensión y datos de hipoperfusión tisular. Caso contrario al síndrome de fuga capilar el cual es generado por el aumento de permeabilidad capilar y fuga de material intravascular al espacio extravascular, sin ser necesario el estado de hipoperfusión tisular. El síndrome de fuga capilar podría considerarse un estadio temprano de choque, el cual de ser detectado podría ser tratado y en su caso detenido, evitando así su elevada morbimortalidad (12).

Una forma de predecir la presencia y el grado de fuga capilar es la creación de un índice objetivo que nos refleje el estado de integridad y funcionalidad de la barrera endotelial, Por lo que el índice de fuga capilar toma una importancia trascendental. Este es calculado como proteína C reactiva (mg/dl) entre la albúmina, multiplicada por 100, considerándose desde 2.5 a 25 como normal, siendo reportada una alta mortalidad con valores mayores de 61 (17).

En la formulación de este índice la presión coloidosmótica (PCO) toma una especial importancia, ya que es una de las fuerzas hemodinámicas determinantes del equilibrio de líquidos orgánicos, que mantienen la perfusión constante y la circulación tisular. En condiciones fisiológicas la PCO está determinada por las cantidades normales de las principales proteínas circundantes (albúmina, globulinas y fibrinógeno) y refleja de una manera indirecta la integridad de la barrera endotelial como barrera semipermeable (1,12), siendo la albúmina la principal determinante. Dicho anteriormente durante el proceso séptico, la disfunción endotelial promueve la pérdida de proteínas a través de la permeabilidad aumentada, con lo que la albúmina sérica y PCO se encuentran disminuidas. La reducción de la PCO y albúmina explica la aparición del edema, derrame de serosas, proteinuria e hipovolemia en el estado séptico (14,17).

La PCO se puede medir utilizando la fórmula de Peppenheimer, donde se utilizan los valores de la concentración de proteínas totales circulantes y albúmina sérica a partir de una muestra de sangre venosa. El valor normal de la PCO es de 28 a 30 torr (15,17).

En diversos estudios se ha mencionado al daño endotelial como punta del iceberg en la fisiopatología de la sepsis. En el 2010 Warren L. y cols. publicaron un artículo

cuyo objetivo era denotar el papel de la permeabilidad endotelial; mencionando que el entendimiento de su función, la regeneración y la reparación de la misma podría un día dirigirnos a nuevas metas en la terapia de sepsis (18).

Algunos estudios clínicos que refieren la importancia en el tema son los siguientes:

En el 2000 G. Marx y cols. publicaron un artículo donde se buscó determinar de forma no invasiva el síndrome fuga de capilar en pacientes con choque séptico. Este se definió como la presencia de edema generalizado, inestabilidad hemodinámica después de reanimación hídrica. Se utilizó bioimpedancia eléctrica para medir el agua extravascular pulmonar, junto con la medición del plasma y el balance de líquidos para poder encontrar síndrome de fuga capilar y asociarlo con la mortalidad.

En el 2012 Cordermans et al. menciona que el síndrome de fuga capilar, la presión intrabdominal generada por el primero y el balance positivo de líquidos eran importantes predictores de mortalidad en pacientes críticos, por lo que las terapias deberían ir enfocadas a disminuir estas alteraciones (4).

En el 2014 el Journal of Internal Medicine publicó un artículo donde S.M. Opal y cols. mencionan que la recuperación y la conservación de la barrera endotelial es crítica en la supervivencia en la sepsis, además de que nuevas metas dirigidas a revertir los cambios bioquímicos y celulares generados a partir de la disfunción endotelial, son posiblemente el futuro en el tratamiento de la sepsis (19).

Cosimo Chelazzi y cols. en 2015 mencionan la importancia del glicocalix en la estructura y función de la membrana endotelial así como los cambios que sufre esta en la sepsis. Estos cambios en el glicocalix han sido relacionados con el daño endotelial, aumento de la permeabilidad y consecuentemente con el daño pulmonar, hepático, renal. Por lo que se considera el daño al glicocalix como un marcador de inflamación, de daño endotelial y de peor pronóstico (20).

Warren L. en el 2010 menciona en su artículo sepsis y permeabilidad endotelial, la fisiopatología de los cambios observados en la sepsis y cómo influyen de forma negativa en la fisiología y pronóstico del paciente. En este artículo se dio a notar la gran influencia que tienen las citocinas sobre la estructura endotelial y la importancia de la VE-cadherina (22).

En el 2013 Derek C Angus et al. en el artículo de sepsis severa y choque séptico, mencionan como parte importante al daño endotelial en la fisiopatología de la sepsis, refiriéndose a los avances en la evidencia uno de los principios para disminuir la morbimortalidad en la sepsis (23).

El síndrome de fuga capilar es una entidad pobremente estudiada directamente en la sepsis. Éste consiste en el incremento de la permeabilidad tisular, caracterizada por hipotensión, edema e hipovolemia, que conduce a falla orgánica múltiple (3).

En el 2012 Cordermans y cols. definieron a este síndrome como el incremento de la permeabilidad capilar causado por la inflamación sistémica asociado a niveles elevados de proteína C reactiva e hipoalbuminemia (4).

El síndrome de fuga capilar podría considerarse un estadio temprano de choque y disfunción orgánica múltiple, el cual, al ser detectado de forma precoz podría ser tratado y, en su caso detenido, evitando así su elevada morbimortalidad. ⁽⁵⁻⁶⁾

Una forma de predecir la presencia y el grado de fuga capilar es la creación de un índice objetivo que nos refleje el estado de integridad y funcionalidad de la barrera endotelial; por lo que el índice de fuga capilar toma relevancia trascendental. Este índice es determinado con el cociente de proteína C reactiva (mg/dl) entre la albúmina, multiplicada por 100, considerándose desde 2.5 a 25 como normal, siendo reportada una alta mortalidad con valores mayores de 61 (7,8).

En nuestra institución, se reciben en promedio 16 ingresos con sepsis al mes, lo cual se ha incrementado en los últimos años; por tal motivo, el contar con una nueva herramienta para la valoración de la gravedad y pronóstico para la sepsis, ayudaría a evidenciar a los pacientes que presentan altas posibilidades de complicaciones y desenlace fatal.

La validación del IFC permitiría prevenir el peor desenlace en los pacientes con sepsis severa, individualizar la terapia, buscar nuevas metas que nos permitan mejor control en la reanimación e incidir de forma positiva en el pronóstico, en días de hospitalización, en utilización de insumos y días libres de enfermedad (9).

Otra razón importante para la validación de este índice es que los valores necesarios para su realización (PCR y albúmina) están disponibles en la mayoría de los centros médicos en comparación de otros, que por su alto costo y complejidad solo se encuentran en centros médicos de tercer nivel (Picco, ultrasonografía transpulmonar, etc.), esto hace del índice de fuga capilar una herramienta práctica, de bajo costo y accesible (10-12).

Este índice aún no se ha tomado en cuenta por las guías internacionales del manejo para la sepsis, por lo que el aportar mayor evidencia científica y reforzarla, aumentaría su utilidad y podría dar pauta a ser considerado por éstas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la literatura no existen evidencias en contra de la utilidad del Índice de fuga capilar para el diagnóstico del síndrome de fuga endotelial; sin embargo, faltan estudios multicéntricos y en diferentes razas que puedan fortalecer la evidencia científica.

En el Centro Médico ABC, se reciben en promedio 16 ingresos con sepsis al mes, incrementándose en los últimos años y se pone de manifiesto por la elevada mortalidad entre estos pacientes. Por tal motivo el contar con una nueva herramienta para la valoración de la severidad y pronóstico, ayudará a evidenciar a los pacientes que presentan altas posibilidades de complicaciones y desenlace fatal. Esto ayudaría a prevenir el peor desenlace en los pacientes con sepsis severa, individualizar la terapia, buscar nuevas metas, que nos permitan mejor control en la reanimación, incidir de forma positiva en el pronóstico, días de hospitalización, utilización de insumos, días de incapacidad y utilización de valoraciones de alta especialidad.

JUSTIFICACION

En los centros medicos en los que realizamos este estudio se proporciona atención médica a los pacientes con sepsis, sustentada en los lineamientos establecidos y protocolos recomendados mundialmente para su manejo; ésta práctica se traduce en estándares de atención que permite a estos centros hospitalarios proporcionar a pacientes un seguimiento clínico estrecho con abordaje terapéutico dinámico. Por lo que el utilizar el índice de fuga capilar en pacientes con sepsis severa en dichas unidades, será de beneficio para conocer el pronóstico de los pacientes y así ayudar a buscar alternativas de tratamiento que permitan disminuir la progresión y la mortalidad.

Este estudio abriera una puerta para la posterior búsqueda de nuevas metas de tratamiento dirigidas a reducir la morbimortalidad, disminuir los gastos, los días de hospitalización e incapacidad en pacientes enfermos.

Otra razón importante para la validación de este índice es que los valores necesarios para su realización (PCR y albumina) están disponibles en gran cantidad de centros médicos alrededor del mundo en comparación de otros que por su alto costo y complejidad solo se encuentran en centros médicos de tercer nivel (Picco, ultrasonografía transpulmonar, etc), esto hace del índice de fuga capilar una herramienta práctica, de bajo costo y accesible.

Este índice no se tomado en cuenta por las guías mundiales de manejo para la sepsis, por lo que el aportar mayor evidencia científica y reforzarla aumentaría su utilidad y podría dar pauta a ser considerado por estas.

En este estudio no causamos daños al paciente al no ser experimental, con lo que no impactamos sobre el estado de salud de los mismos.

HIPOTESIS.

HIPOTESIS NULA

El índice de fuga capilar encontrado en el grupo de generacion (Hospital Regional Tlalnepantla ISSEMyM) es una herramienta que no tiene la misma utilidad para dar a conocer el mal pronóstico en los pacientes con sepsis severa en pacientes hospitalizados en el departamento de Medicina Critica del Hospital ABC.

HIPOTESIS ALTERNA

El índice de fuga capilar encontrado en el grupo de generacion (Hospital Regional Tlalnepantla ISSEMyM) es una herramienta que no tiene la misma utilidad para dar a conocer el mal pronóstico en los pacientes con sepsis severa en pacientes hospitalizados en el departamento de Medicina Critica del Hospital ABC.

OBJETIVO GENERAL

Validar la capacidad del indice de fuga capilar para determinar el pronostico en pacientes con diagnóstico de sepsis severa y choque septico, de acuerdo a lo encontrado en el grupo de generacion, realizado en pacientes ingresados al departamento de Medicina Interna y Terapia Intensiva del Hospital Regional Tlalnepantla ISSEMyM, en pacientes con mismo diagnostico, ingresados al departamento de Medicina Crítica del Centro Médico ABC.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Relacionar los valores encontrados de índice de fuga capilar al ingreso y la mortalidad durante la estancia intrahospitalaria en los pacientes con diagnóstico de sepsis severa al departamento de Medicina Interna y Terapia Intensiva del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM y los encontrados en pacientes con mismo diagnostico ingresados al departamento de Medicina critica del centro medico ABC.

- Asociar los días de estancia intrahospitalaria y el valor registrado de índice de fuga capilar en los pacientes con diagnóstico de sepsis severa en ingresados al servicio de Medicina Interna y Terapia Intensiva del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM y compararlos con los registrados en los pacientes ingresados al departamento de Medicina crítica del centro medico ABC.
- Comparar la escala de SOFA al ingreso y el valor registrado de índice de fuga capilar en los pacientes con diagnóstico de sepsis severa ingresados al servicio de medicina interna y terapia intensiva del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM y compararlos con los registrados en los pacientes ingresados al departamento de Medicina crítica del centro medico ABC.
- Equiparar la escala de APACHE II al ingreso y el valor registrado de índice de fuga capilar en los pacientes con diagnóstico de sepsis severa ingresados al servicio de medicina interna y terapia intensiva del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM y y compararlos con los registrados en los pacientes ingresados al departamento de Medicina crítica del centro medico ABC.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo, observacional, comparativo y longitudinal llevado a cabo en el departamento de Medicina Interna y Medicina crítica de dos hospitales de tercer nivel y segundo nivel respectivamente de la Ciudad de México.

Se incluyeron a 116 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de sepsis severa y choque séptico de acuerdo a los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Médicos del Tórax y la Sociedad de Medicina Crítica de los Estados Unidos ⁽¹³⁻¹⁶⁾, que ingresaron a los departamentos de Medicina Interna y Medicina crítica en los periodos de 1 de marzo de 2014 a 31 de marzo de 2015 y de 1 de junio de 2016 a 1 de junio de 2017. Antes de ser incluidos en el estudio se obtuvo consentimiento informado por escrito de los pacientes o de sus responsables legales cuando fue pertinente.

Excluimos a los pacientes con diagnóstico de sepsis, sin datos de gravedad, desnutrición proteica previa, embarazadas, preeclampsia o eclampsia, insuficiencia hepática crónica, enfermedad renal crónica, inmunocomprometidos, enfermedades autoinmunes, en tratamiento con inmunosupresores, corticoesteroides, quimioterapia citotóxica, patología hematológica conocida previamente y pacientes que rechazaron ser incluidos en el estudio.

El estudio se llevó a cabo en 2 fases, una de generación y la segunda de validación. Durante la primera fase se captó a los pacientes, se realizó historia clínica y nota de ingreso a hospitalización. Se realizó valoración mediante sistema APACHE II, SOFA e índice de fuga capilar (PCR/albumina x100).

Durante la estancia hospitalaria se identificaron diariamente el número de complicaciones con las que cursaron los pacientes, las cuales se registraron en un formato específico. Al egreso del paciente se realizó revisión del expediente para recolectar el número de días de estancia intrahospitalaria, motivo del alta (defunción o mejoría).

La información correspondiente se documentó en el formato específico para la recolección de datos. Los datos recolectados se capturaron en una hoja de cálculo electrónica. Posterior al procesamiento estadístico de los datos se elaboró un primer informe por escrito en relación con los resultados, selección de material gráfico y cuadros de resumen. En el informe también se registraron conclusiones emitidas de acuerdo con las implicaciones de los resultados y limitaciones del estudio.

Durante la segunda fase se realizó el mismo procedimiento para ingreso de pacientes, recolección y análisis de datos.

La muestra fue el total de pacientes que cumplió criterios de inclusión y fueron ingresados al estudio, ya que el universo de estudio es el total de pacientes ingresados a los departamentos de Medicina interna del Hospital Regional Tlalnepantla ISSEMyM, Departamento de Medicina Critica del Centro Medico ABC y la muestra los pacientes que cumplan criterios de inclusión.

Definiciones Operacionales del Estudio

Infección.- Fenómeno que se caracteriza por una respuesta de tipo inflamatoria ante la presencia de microorganismos en un tejido que normalmente es estéril.

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS).- Constituye una respuesta inflamatoria producida por diversos estímulos, tanto infecciosos como no infecciosos (e.g. quemaduras, traumatismos, pancreatitis), y que se manifiesta por la presencia de dos o más de los siguientes criterios (cuadro 1):

Cuadro 1. Criterios de respuesta inflamatoria sistémica

Temperatura corporal mayor de 38°C o menor de 36°C.

Frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto.

Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto o PaCO₂ menor de 32 mmHg.

Leucocitos totales mayor de 12,000 o por debajo de 4,000/ μ l, o bien, más del 10% de bandas.

Sepsis.- SRIS que se desarrolla en respuesta a una infección.

Sepsis grave.- Corresponde a la sepsis que se asocia con disfunción aguda de órganos, hipoperfusión tisular o hipotensión arterial.

Choque séptico.- Hipotensión (definida como tensión arterial sistólica [TAS] menor de 90 mmHg o una caída de la TAS \geq 40 mmHg), inducida por la sepsis, que persiste a pesar de la administración de líquidos y se acompaña de alteraciones en la perfusión tisular, como acidosis metabólica, oliguria o alteraciones en el estado mental.

Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM).- Conjunto de alteraciones en la función de órganos que se presenta en pacientes críticamente enfermos y que requiere diversas intervenciones médicas para mantenimiento de la homeostasis.

APACHE II.- Escala utilizada para cuantificar la gravedad de un paciente con independencia del diagnóstico. De acuerdo con la puntuación que se establece resulta factible predecir la evolución clínica de los pacientes. Por medio de una cifra objetiva se determina el grado de afectación fisiológica a través de un índice que se obtiene por la suma de los 33 parámetros clínicos-biológicos que representan el grado de afectación fisiológica del organismo. Cada parámetro se valora mediante una escala que oscila entre 0 a 4, según el grado con el que se desvía de valores considerados como normales (Anexo III) (20).

SOFA.- Escala utilizada para evaluar la presencia de disfunción orgánica múltiple, con independencia del diagnóstico. Tiene finalidad descriptiva. Individualiza el grado de disfunción orgánica de forma cuantitativa obtenida periódicamente, por intermedio de seis órganos. El aumento de la puntuación de SOFA en las 48 hrs. posterior a su ingreso predice mortalidad del 50%. Siendo asignados a cada variable a valorar un valor de 0 a 4, siendo capaz de proporcionar una puntuación diaria de 0 a 24 (anexo IV).

Índice de fuga capilar: índice diseñado con el fin de valorar la intensidad de fuga capilar secundaria a daño endotelial sin diagnóstico específico necesario. Este es definido como proteína C reactiva (mg/dl) sobre la albúmina, multiplicada por 100. Considerándose desde 2.5 a 25 como normal, siendo reportada alta mortalidad con valores mayores de 61. No se han estandarizado valores que permitan diagnosticar el síndrome de fuga capilar, sin embargo sí un número probable de cohorte con el que se ha observado peor pronóstico.

Síndrome de fuga capilar: Consiste en un incremento de la permeabilidad tisular, caracterizada por hipotensión, edema e hipovolemia. En el 2012 Cordermans y cols. Lo definieron como el incremento de la permeabilidad capilar causado por la inflamación sistémica asociada por niveles elevados de proteína C reactiva e hipoalbuminemia. Clínicamente presenta edema generalizado, y datos de colapso hemodinámico (17).

Lesión renal aguda: pérdida de función renal, medida por la disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG), que se presenta en un período de días a horas y que se manifiesta por la retención en sangre de productos de desecho metabólico como la creatinina y la urea que normalmente se eliminan por los riñones. Se clasifica de acuerdo a la última calificación AKI, la cual se basa en los cambios de creatinina

sérica y volumen urinario; se hace hincapié en que la estratificación se haga dentro de una semana y posterior a las 48 hrs. necesarias para el diagnóstico de la lesión renal aguda (13,20,28).

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	de Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que se recolectó la información del estudio	Años cumplidos	Cuantitativa continua	Razón
Género	Concepto que distingue entre hombre y mujer	Masculino Femenino	Cualitativa dicotómica	Nominal
Complicaciones	Todas aquellas que sean consecuencia directa del proceso séptico (falla renal, hepática, pulmonar,	Sí No	Cuantitativa Dicotómica	Nominal

	hematológica, hemodinámica)				
Estancia en Medicina Interna y terapia intensiva	Número de días que el paciente permaneció hospitalizado en MI	Número de Días		Cuantitativa continua	Razón
Mortalidad	Número de pacientes que Fallecieron durante su estancia	1. Si 2. no		Cuantitativa dicotómica	Nominal dicotómica
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	de	Escala de medición
Sepsis severa	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más sitio de infección evidenciado o sospechado con datos de severidad (falla ventilatoria, renal, hiperlactatemia, hematológica)	1.si 2. no		Cuantitativa dicotómica	Nominal dicotómica
SOFA	Escala de severidad que	De 0 a 24		Cuantitativa continua	Razón

	<p>valora disfunción orgánica múltiple con valoración de 6 sistemas orgánicos.</p>			
APACHE	<p>Escala utilizada para cuantificar la gravedad de un paciente con independencia del diagnóstico.</p>	<p>Normal menor de 8</p> <p>Anormal mayor de 8</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>Razón</p>
Índice de fuga capilar	<p>índice diseñado con el fin de valorar la intensidad de fuga capilar secundaria a daño endotelial sin diagnóstico específico necesario.</p>	<p>2.5 a 25 normal</p> <p>Mayor de 61 anormal</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>Razón</p>

PROCEDIMIENTO

Una vez aprobado el protocolo y registrado ante la unidad de educación e investigación médica del Centro Medico ABC, se incluyeron los pacientes adultos con diagnóstico de Sepsis severa y choque septico de acuerdo con los criterios de selección, que se hospitalizaron en el Departamento de Medicina Crítica durante el período del estudio.

A su ingreso y posterior a estabilización del paciente se realizó una historia clínica y nota de ingreso a hospitalización. Al término de esta nota se realizo valoración mediante sistema APACHE II, SOFA e índice de fuga capilar.

Durante la estancia en el Departamento de Medicina Critica se registrarán diariamente el número de complicaciones con las que curse el paciente, los cuales se registrarán en un formato específico.

Al egreso del paciente se realizó revisión del expediente para recolectar el número de días de estancia intrahospitalaria, motivo del alta (defunción o mejoría).

La información correspondiente se documentó en el formato específico para la recolección de datos (Anexo I). Los datos recolectados se capturarón en una hoja de cálculo electrónica. De manera posterior al procesamiento estadístico de los datos se elaboró un informe por escrito en relación con los resultados, selección de material gráfico y cuadros de resumen. En el informe también se registrarón conclusiones emitidas de acuerdo con las implicaciones de los resultados y limitaciones del estudio. Finalmente, se procedio a la redacción del informe técnico definitivo.

ANALISIS ESTADISTICO.

La muestra se calculó por conveniencia siendo ésta, el total de pacientes que cumplieron criterios de inclusión y fueron ingresados al estudio.

La información recolectada se analizó con estadística descriptiva de acuerdo con métodos convencionales. Los datos evaluados en escala numérica (observaciones cuantitativas) se describieron en términos de porcentajes o proporciones, media aritmética (promedio), mediana y rango intercuartil cuando fue apropiado. La información se resumirá en tablas de frecuencia y se representó visualmente con gráficos de líneas.

Se realizó comparación de dos grupos (generación y validación), donde se buscará comparar la capacidad de detección de desenlace, comparando punto de corte y variables generales que se comparten en ambos grupos.

Se realizó prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar el tipo de distribución de las variables cuantitativas.

Las pruebas de contraste estadístico se realizará con t de Student, U de Mann Whitney así como prueba de χ^2 en caso de variables cuantitativas y curvas de ROC para analizar sensibilidad y especificidad de índice de fuga capilar y su comparación con herramientas estándares (APACHE y SOFA).

En la primera fase en el grupo de generación se realizará una curva de Característica Operativa del Receptor (ROC) con el fin de obtener un punto de corte para su posterior validación en la segunda fase.

En la segunda fase se dividirá el segundo grupo acorde al punto de corte generado en la primera fase, se calculará la sensibilidad, especificidad y valores predictivos con respecto a la tabla 4X4 contra mortalidad y el punto de corte previamente generado, dicha tabla se analizará mediante prueba de χ^2 o exacta de Fisher según el caso.

Como análisis secundarios se realizarán curvas ROC de las demás variables en ambas fases con el fin de observar su desempeño para detectar mortalidad, así como un análisis de curva de Kaplan Meier y prueba de Log Rank en el segundo grupo comparando mortalidad a 28 días según el punto corte de IFC.

Se presentan las variables normales como media y desviación estándar, no normales como mediana y percentil 25, percentil 75 y cuantitativas como frecuencia

y porcentaje. Se estimarán intervalos de confianza al 95% tanto para proporciones como para razones de momios. Un valor de p menor o igual a 0.05.

Para el análisis estadístico se utilizará el programa IBM SPSS Statistics 21.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 116 pacientes, de los cuales 62 fueron del grupo de generación y 54 del grupo de validación.

Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar el tipo de distribución de las variables cuantitativas, para posteriormente compararlas mediante prueba de T de student y Mann Whitney según distribución normal y no normal respectivamente. Para las variables cualitativas se realizaron las comparaciones según la prueba de χ^2 .

En la primera fase en el grupo de generación se realizó una curva ROC con el fin de obtener un punto corte para su posterior validación en la segunda fase.

En la segunda fase se dividió el segundo grupo de acuerdo al punto de corte generado en la primera fase, se calculó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos con respecto a la tabla 4X4 contra mortalidad y el punto de corte previamente generado, dicha tabla se analizó mediante prueba de χ^2 o exacta de Fisher según el caso.

Como análisis secundarios se realizaron curvas ROC de las demás variables en ambas fases con el fin de observar su desempeño para detectar mortalidad, así como un análisis de curva de Kaplan Meier y prueba de Log Rank en el segundo grupo comparando mortalidad a 28 días según el punto de corte de IFC.

Se presentan las variables normales como media y desviación estándar, no normal como mediana y percentil 25-percentil 75 y cualitativas como frecuencia y porcentaje. Se consideró significancia estadística $p < 0.05$.

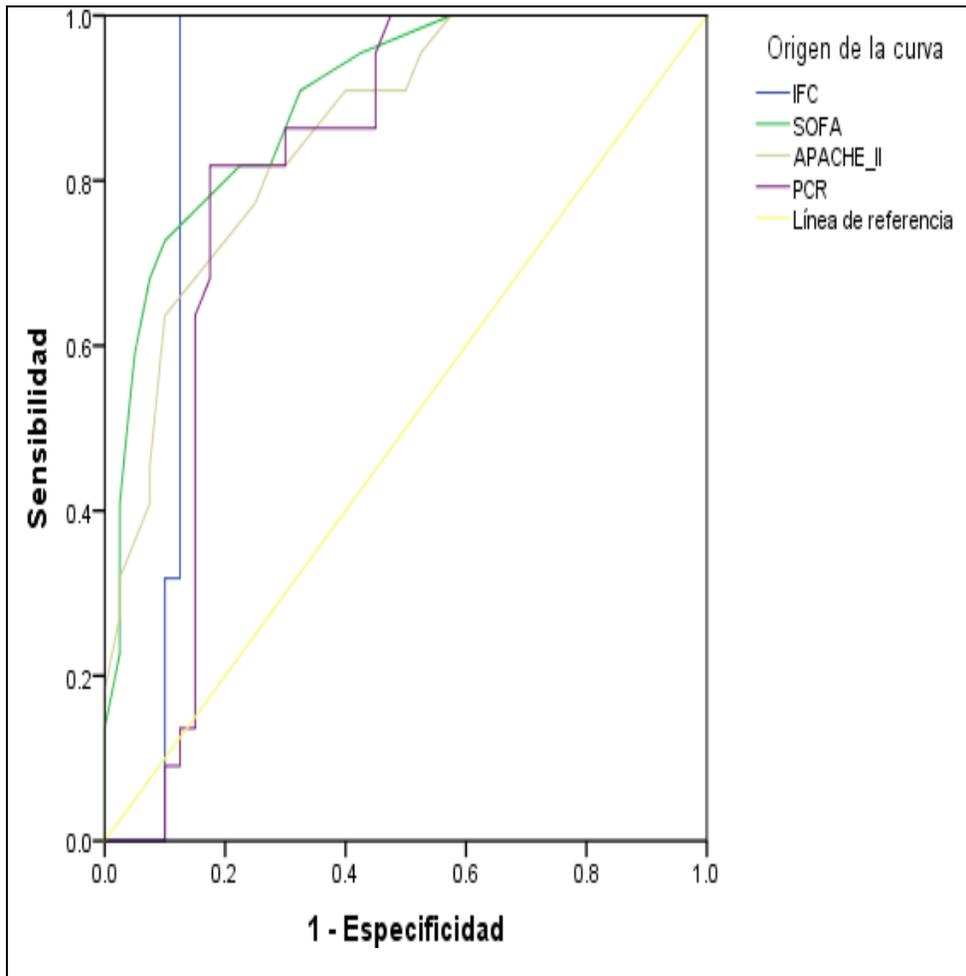
En este estudio se registraron características generales de los pacientes en ambos grupos. La distribución por sexo reportó que 45 fueron hombres y 17 mujeres, esto en el grupo de generación; así como, 32 y 22 respectivamente en el grupo de validación (P 0.130). Se obtuvieron medias de todas las variables en cada uno de los grupos, donde se observó que la media de edad para el grupo de generación fue de 58 años y 73 años para el grupo de validación (P 0.001), la PCR de 22.6 vs 14.5 respectivamente (< 0.001), IFC de 63.55 vs 44.55 (P < 0.001), albúmina de 3.0 y 3.3, El SOFA fue de 9 vs 8 (P 0.147), APACHE II 20 vs 15 (< 0.001), estancia 10 vs 6 días (P 0.007), mortalidad comparada en ambos grupos fue de 22 en el grupo de generación contra 15 del grupo de validación (P 0.065) (Tabla 1).

Tabla1. Características generales de los grupos				
Variables		Generación	Validación	Valor P
Edad*	58 (50-69)		73 (55-81)	0.001
Género	Masculino	45 (72.6)	32 (59.3)	0.130
	Femenino	17 (27.4)	22 (40.7)	0.087
PCR*	22.6 (15.0-28.9)		14.5 (6.1-22.8)	<0.001
Albúmina	3.0 (0.8)		3.3 (0.7)	0.054
IFC*	63.55 (55.40-100.00)		44.55 (18.50-71.00)	<0.001
SOFA	9 (6-13)		8 (6-10)	0.147
APACHE II*	20 (13-25)		15 (10-18)	<0.001
Días de estancia*	10 (6-20)		6 (4-10)	0.007
Mortalidad	No	40 (64.5)	39 (72.2)	0.374
	Si	22 (35.5)	15 (27.8)	0.065
PCR: Proteína C Reactiva, IFC: Índice de Fuga Capilar, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. *: P<0.05 entre grupos				

Se observó que en el grupo de generación la edad es significativamente menor, así como la PCR, IFC, APACHE II y estancia hospitalaria. Sin diferencia en variables como sexo, mortalidad, albúmina y SOFA (Tabla1).

Se realizó análisis con Curva ROC en la fase de generación (n=62), donde se obtuvo el punto de corte (85.55), área bajo la curva (0.88), sensibilidad (90%) y especificidad (87%) (Figura 1).

Figura 1. Curva ROC: IFC, SOFA, APACHE II, PCR Vs Mortalidad (grupo de generación)



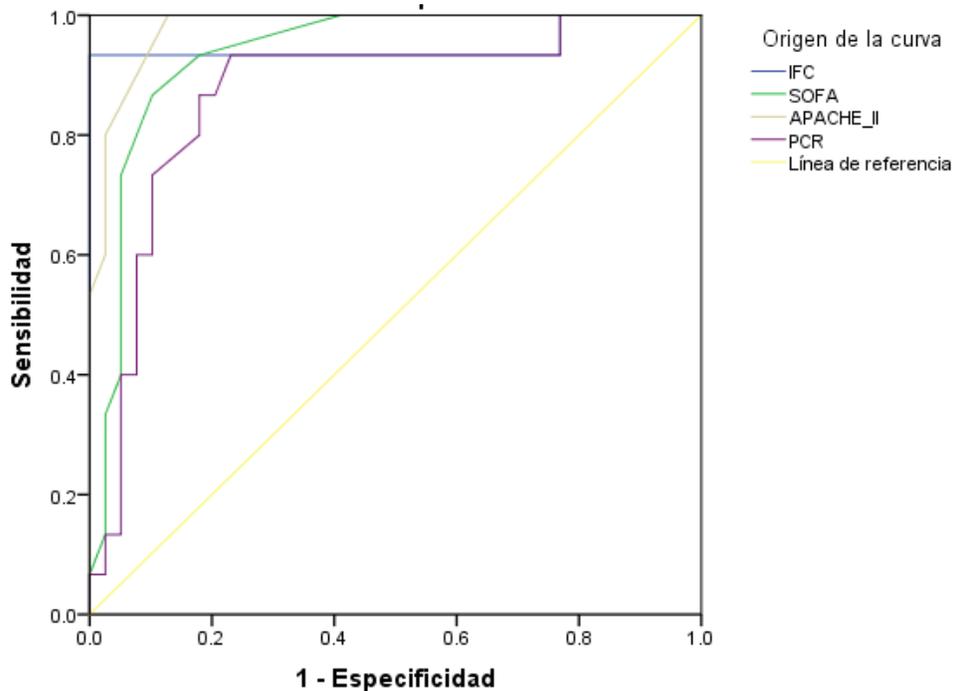
PCR: Proteína C Reactiva, IFC: Índice de Fuga Capilar, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

Se construyeron curvas ROC en el grupo de generación donde se obtuvieron áreas bajo la curva para IFC (0.88), SOFA (0.90), APACHE II (0.86), PCR (0.80) y albúmina (0.66) vs mortalidad. Se advirtió que el SOFA brindó mayor área bajo la curva, seguido por el IFC y APACHE II respectivamente. Se reportaron valores de PCR y albúmina menores que cuando se usaron en conjunto en el IFC. (Figura 1).

En la segunda fase se dividió el segundo grupo acorde al punto corte generado en la primera fase, se calculó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos, se construyó tabla 4X4 contra mortalidad y el punto corte previamente generado, dicha tabla se analizó mediante prueba de χ^2 o exacta de Fisher según el caso. Se obtuvo una sensibilidad de 100%, especificidad de 89%, valor predictivo positivo de 67% y valor predictivo negativo de 100%.

Se realizó análisis con curva de ROC, donde se comparó el punto de corte previamente generado contra mortalidad. Se obtuvieron áreas bajo la curva para IFC (0.95), SOFA (0.94), APACHE II (0.98), PCR (0.87) y albúmina (0.87). Se observa que todas las variables predijeron de forma importante la mortalidad, siendo el APACHE II el que mayor área bajo la curva registró, seguido de IFC y SOFA respectivamente, observándose mínima diferencia entre éstas (Figura 2).

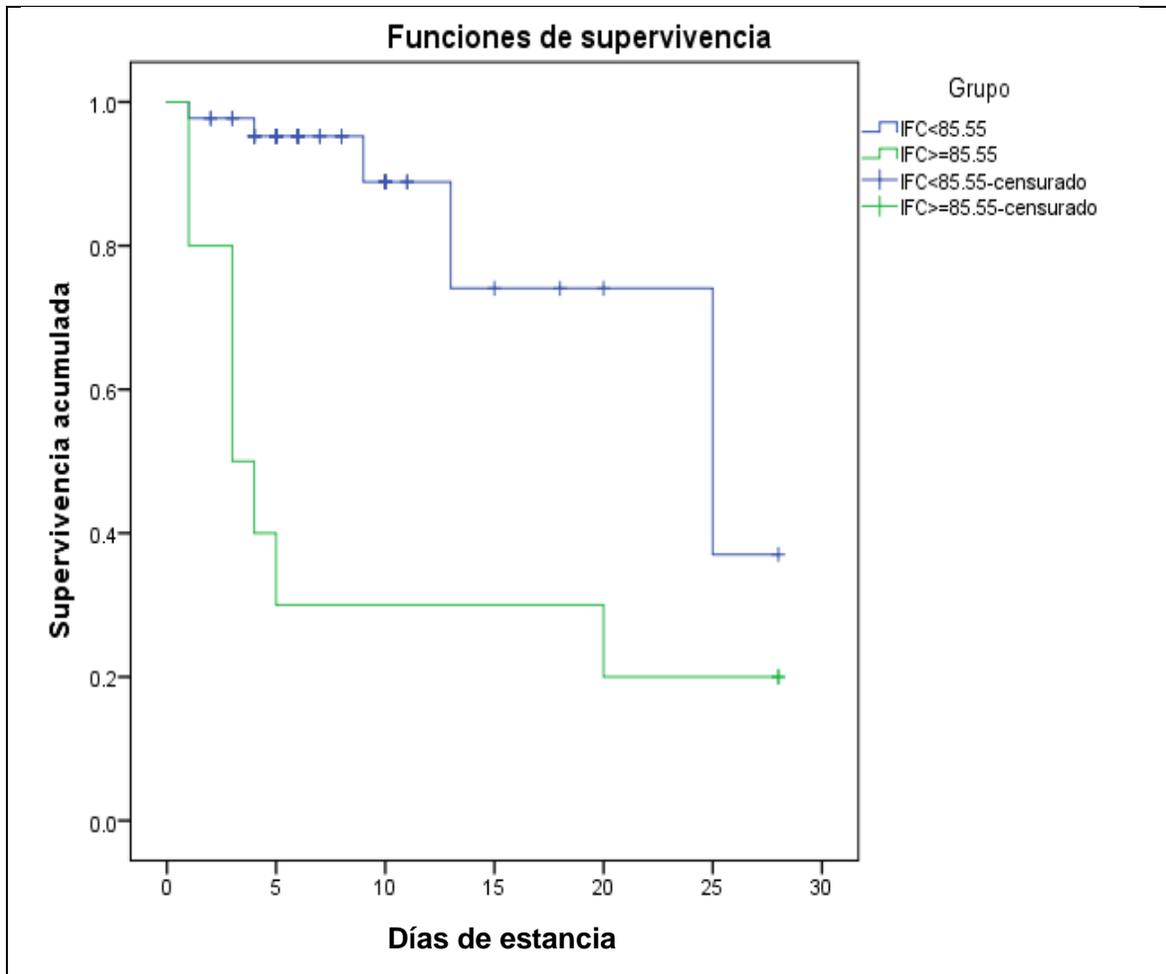
Figura 2. Curva ROC: IFC, SOFA, APACHE II, PCR Vs Mortalidad (grupo dvalidación)



PCR: Proteína C Reactiva, IFC: Índice de Fuga Capilar, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

Se realizó análisis de curva de Kaplan Meier y prueba de Log Rank en el segundo grupo comparando mortalidad a 28 días según el punto corte de IFC<85.55, el cual mostró una supervivencia de 88.6 %, respecto a su contra parte de 20.0%, con una significancia estadística entre grupos (P 0.001) (Figura 3).

Figura 3. Curva de Kaplan Meier, mortalidad a 28 días acorde al IFC (grupo de validación).



DISCUSIÓN

En los adultos, la incidencia de sepsis y su asociación con el síndrome de fuga capilar aumenta en forma directamente proporcional con la edad donde los varones tienen 30% más riesgo de padecer sepsis que las mujeres ^(17,18), tal como lo reportado en el estudio de Florián B. Mayr y cols. siendo la causa aún desconocida, mencionándose como factores influyentes a las enfermedades subyacentes, predisposición genética y medio ambiente (19).

En nuestro caso reportamos que la incidencia fue mayor en edades avanzadas y en el sexo masculino. En ambos grupos se registraron medias, puntaje mínimo y máximo, el grupo de generación tuvo puntajes APACHE más altos, índice de fuga capilar, y mortalidad. Lo anterior muestra el estado de salud más precario en el grupo de generación respecto al de validación.

Respecto a los días de estancia intrahospitalaria la relación entre grupos mostró diferencia significativa a favor del grupo de generación con un promedio de 10 días, respecto al de validación con 6 días. Esto secundario a las diferencias respecto a la gravedad en el grupo de generación, lo cual se evidencia con las escalas pronósticas y herramientas paraclínicas (IFC, SOFA, APACHE II, albúmina y PCR).

En cuanto a la albúmina, observamos que no hubo diferencia entre los grupos, sin embargo, ésta presentó disminución en el grupo de defunciones respecto al de mejoría, dato que también es ampliamente estudiado y referido en literatura especializada (20,21).

Realizamos análisis con Curva ROC en la fase de generación (n=62), donde se obtuvo el punto de corte (85.55), con área bajo la curva de 0.88, sensibilidad 90% y especificidad 87%, lo que contrasta con lo reportado en el estudio de Cordermans y cols. donde se reportó un punto de corte de 61, con área bajo la curva de 65.8, sensibilidad de 62% y especificidad de 68%, con valor predictivo positivo de 80%.

En el análisis de IFC, PCR, APACHE II, SOFA y albúmina contra mortalidad para ambos grupos, se reportaron áreas bajo la curva significativas que determinan buena sensibilidad y especificidad para determinar mal desenlace en los pacientes con sepsis severa y choque séptico; Lo que coincide y valida en nuestra población lo reportado en el estudio de Cordermans y cols. donde se observó una relación directamente proporcional entre el grado de IFC y la mortalidad.

En el caso del SOFA y el APACHE II ambas han sido validadas en múltiples artículos a nivel mundial y son consideradas las mejores herramientas predictivas de mortalidad. En el caso del IFC la evidencia científica acerca de su valor predictor de

mortalidad es aún escaso, al compararla con estos puntajes ampliamente estudiados se muestra no inferior en cuanto a su desempeño.

En la fase de validación, se calculó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos, con el punto de corte que obtuvimos en la fase de generación. Nuevamente el punto de corte mayor o igual de 85.55, obtuvo una sensibilidad de 100%, especificidad de 89%, valor predictivo positivo de 67% y negativo de 100%. Lo que traduce la máxima capacidad de la prueba para detectar sujetos verdaderamente enfermos y la capacidad de dar como negativos los casos realmente sanos.

Asimismo, permite descartar a los pacientes con riesgo alto de fallecer. Lo anterior mejora lo encontrado en el estudio de Cordermars y cols, así como en el grupo de generación, donde los números, aunque significativos se mostraron menos eficaces.

En la construcción de la curva de Kaplan Meier se denota que tomando en cuenta el punto de corte mayor o igual a 85.55, predice de forma significativa qué pacientes tienen más mortalidad.

Como un hallazgo encontramos que aunque la PCR y albúmina fueron significativas de forma aislada para predecir mal pronóstico en pacientes con choque séptico y sepsis severa, el utilizar ambos parámetros obteniendo el IFC, aumenta su rendimiento clínico, esto se evidencia al observar un mayor área bajo la curva (0.95 respecto a 0.87 y 0.89).

Como principal limitación esta la falta de cálculo de muestra, al ser tomada a conveniencia para ingresar al mayor número de pacientes posibles en el periodo programado para llevar a cabo el estudio. Por lo que realizar estudios que incluyan más centros hospitalarios, con cálculo de muestra adecuada permitiera generar un conocimiento absoluto y así generalizar el conocimiento de los hallazgos aquí mencionados.

Un hallazgo fue la diferencia de edades entre el grupo de generación y validación, siendo el grupo de generación más joven (58 vs 73 años), aspecto que puede tomarse como limitación a la hora de comparar los grupos. Sin embargo, al aplicar el punto de corte establecido para el IFC el rendimiento fue igual de significativo y mantuvo su poder predictivo.

CONCLUSIONES

En el presente estudio concluimos que el IFC es una herramienta adecuada para predecir mala evolución en pacientes con sepsis severa y choque séptico. El punto de corte de 85.55 para el IFC es el que mejor sensibilidad y especificidad brinda. La validación en la segunda fase demostró que el estudio es reproducible y que puede ser aplicado a otras poblaciones, con diferente estado de gravedad y edad.

Es un índice que se puede evaluar a la cabecera del paciente y, de forma indirecta, estimar el estado microvascular en pacientes sépticos. Con la particularidad de ser una prueba sencilla de obtener al únicamente requerir PCR y albúmina, con alta disponibilidad en múltiples centros, siendo esta prueba de bajo costo, sencilla y accesible.

El IFC podría ser utilizado junto con APACHE II y SOFA como herramienta de evaluación inicial en pacientes con sepsis y brindar mejor valor predictivo pronóstico.

En este estudio se coloca de manifiesto al IFC como una herramienta que comprobó no ser inferior a las demás herramientas pronósticas, y que a la postre nos ayudará a prevenir un mal resultado en los pacientes con sepsis severa y choque séptico a individualizar la terapia, a buscar nuevas metas que nos permitan mejor control en la reanimación hídrica, incidiendo de forma positiva en el pronóstico, en los días de hospitalización, de utilización de insumos y en días libres de enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang HJ, Lynn C, Glass RM. Sepsis. JAMA. 2010;304(16):1856.
2. Zapata OJ. Sepsis: la otra cara de la respuesta inmune. *latreia*. 2011;24:179-190.
3. Nduka O, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin*. 2009;25(4):677-702.
4. Cordemans C, De laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Huber W, Malbrain ML. Fluid management in critically ill patients: The role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care*. 2012;2(Suppl 1):S1.
5. De Backer D, Orbegozo Cortes, Donadello K, Vincent JL. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and pathogenesis of septic shock. *Virulence*. 2014;5(1):73-79.
6. Paulus P, Jennewein C, Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis. *Biomarkers*. 2011;16(Suppl 1):S11-21.
7. Krüttgen A, Rose-John S. Interleukin-6 in sepsis and capillary leakage syndrome. *J Interferon Cytokine Res*. 2012;32(2):60-65.
8. Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and endothelial permeability. *N Engl J Med*. 2010;363(7):689-691.
9. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013;369:1243-1251.
10. Salmon AH, Satchell SC. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability. *J Pathol*. 2012;226(4):562-574.
11. Enghard P, Rademacher S, Nee J, Hasper D, Engert U, Jörres A, et al. Simplified lung ultrasound protocol shows excellent prediction of extravascular lung water in ventilated intensive care patients. *Crit Care*. 2015;19:36.

12. Talmor D, Greenberg D, Howell MD, Lisbon A, Novack V, Shapiro N. The costs and cost-effectiveness of an integrated sepsis treatment protocol. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1168-1174.
13. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013;381(9868):774-775.
14. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Jaime CD, Bellomo R. Systemic Inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372:1629-1638.
15. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines on the management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
16. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Estudio epidemiológico de sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Cir*. 2009;77(4):301-308.
17. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-829.
18. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4-11.
19. Opal SM, Van der Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock. *J Intern Med*. 2015;277(3):277-293.
20. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio R, Adembri C. Glicocalix and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care*. 2015;19:26.
21. Levy MM. Early goal-directed therapy: what do we now? *Crit Care*. 2014;18(6):705.
22. Warren N, Lee N. Sepsis and endothelial permeability. *N Engl J Med* 36;7. Agosto, 2010 Jonathan Cohen. Sepsis. Elsevier 2009, 37:10
23. Derek C. Angus, Tom van der Poll. Severe Sepsis and Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 369:840-51.