



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



DIRECCIÓN REGIONAL 4 SUR
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPULVEDA”
CENTRO MÉDICO SIGLO XXI
COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

TESIS

Valor predictivo de mortalidad de la escala SOFA y biomarcadores inflamatorios en el paciente séptico.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA:

Dra. Nancy Karina Antonio Hernández

Residente en la especialidad de Medicina Crítica

TUTOR DE TESIS:

Dra. Laura Romero Gutiérrez

Médico No Familiar con especialidad en Medicina Crítica adscrito al Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Ciudad Universitaria, Febrero, 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS



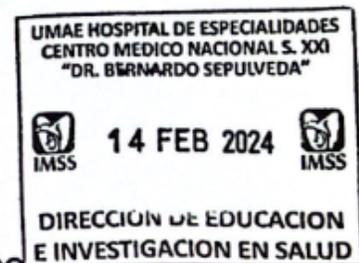
**DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE DIVISION EDUCACIÓN EN SALUD.
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**



**DOCTORA
LAURA ROMERO GUTIÉRREZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA CRÍTICA**



**DOCTOR
LUIS ALEJANDRO SÁNCHEZ HURTADO
JEFE DE SERVICIO DE LA TERAPIA INTENSIVA**





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. ROBERTO SERULLI VARGAS GUTIERREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Jueves, 24 de agosto de 2023**

Maestro (a) Laura Romero Gutiérrez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Valor predictivo de mortalidad de la escala SOFA y Biomarcadores inflamatorios en el paciente séptico**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3601-205

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un Informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) GUADALUPE VARGAS ORTEGA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DATOS DEL ALUMNO

Apellido paterno: Apellido materno: Nombre: Teléfono: Universidad: Facultad: Carrera: Número de cuenta:	Antonio Hernández Nancy Karina 5582338669 Universidad Nacional Autónoma de México Medina Medicina Crítica 518214094
DATOS DEL TUTOR: Apellido paterno: Apellido materno: Nombre: Teléfono: Correo: Adscripción:	Romero Gutiérrez Laura 55-56276900 laurelesrg@gmail.com Médico titular de la especialidad en medicina crítica en la Unidad de Cuidados Intensivos. UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

TESIS:

Título: Valor predictivo de mortalidad de la escala SOFA y biomarcadores inflamatorios en el paciente séptico.

Número de páginas	64 páginas
Año	2023
Número de registro:	R-2023-3601-205

ÍNDICE

RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	11
MARCO TEÓRICO	12
ANTECEDENTES HISTÓRICOS	12
Q SOFA	15
FISIOPATOLOGÍA	15
CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO	18
JUSTIFICACIÓN	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	27
HIPÓTESIS	27
Hipótesis alterna	27
Hipótesis nula	27
OBJETIVOS	27
OBJETIVO GENERAL	27
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
MATERIAL Y MÉTODOS	29
DISEÑO	29
LUGAR	29
POBLACIÓN	29
TAMAÑO DE MUESTRA	29
CRITERIOS DE SELECCIÓN	30
Criterios de inclusión.....	30
Criterios de exclusión.....	30
Criterios de eliminación	30
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES EN EL PROTOCOLO	31
Variables independientes.....	31
Variables dependientes.....	34
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	36
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	37
CONFIDENCIALIDAD	38
ASPECTOS ÉTICOS	38
CONFLICTO DE INTERÉS	43

RECURSOS.....	44
RECURSOS HUMANOS	44
RECURSOS FINANCIEROS	44
RECURSOS FÍSICOS	44
RECURSOS MATERIALES	44
RESULTADOS.....	45
DISCUSIÓN.....	52
CONCLUSIONES.....	56
BIBLIOGRAFÍA.....	57
ANEXOS	59
ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	59

RESUMEN

Valor predictivo de mortalidad de la escala SOFA y biomarcadores inflamatorios en el paciente séptico

Antonio Hernández N., Romero Gutierrez L., Reyna Santes J.

Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda", Centro Médico Siglo XXI, CDMX, México

Introducción: Hasta el 25 % de los pacientes con sepsis fallecen, por lo que continúa la búsqueda del mejor biomarcador o escala con mejor actividad predictiva sobre el pronóstico del paciente.

Objetivo: Comparar el valor predictivo de mortalidad de la escala SOFA y biomarcadores inflamatorios en el paciente séptico.

Pacientes, material y métodos. Se ejecutó un estudio observacional, transversal, descriptivo y prospectivo con los pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades de Centro Médico Siglo XXI, con diagnóstico definitivo o sospecha de sepsis de cualquier etiología durante el periodo de septiembre a noviembre de 2023. Se tomarán muestras de laboratorios generales y específicos como interleucinas, además de calcularse la puntuación SOFA. Se siguieron los casos hasta su egreso hospitalario.

Resultados. Se analizaron a 15 pacientes, registrándose 4 defunciones (26.7%), todas dentro de UCI. Al ingreso a UCI, la media de puntajes SOFA y APACHE II fueron 8.1 ± 3.7 puntos y 17.2 ± 8.9 puntos. No existieron diferencias estadísticamente significativas de ninguno de los marcadores de la inflamación o elementos de la biometría hemática o química sanguínea. Al trazarse las curvas ROC, las mejores AUC fueron para proteína C reactiva (0.708), IL-6 (0.750), IL-1b (0.646) y $TNF\alpha$ (0.625).

Conclusiones. Se necesita una muestra más grande de pacientes para obtener resultados concluyentes, ya que en esta pequeña no se logra haace una inferencia en relación a sensibilidad tanto de las escalas conocidas SOFA y APACHEII como con las interleucinas medidas.

Palabras clave: biomarcadores, sepsis, choque séptico, interleucinas.

INTRODUCCIÓN

La sepsis es un síndrome heterogéneo caracterizado por una respuesta desregulada del huésped a la infección que resulta en 270,000 muertes y \$60 mil millones en costos hospitalarios en los Estados Unidos de América anualmente. Décadas de ensayos clínicos no han identificado terapias que beneficien consistentemente a los pacientes con sepsis en general. Eso plantea la hipótesis de que estos ensayos negativos se producen debido a variabilidad entre pacientes en respuesta al tratamiento. Por lo tanto, la subtipificación del síndrome heterogéneo de sepsis en distintos "estados fisiológicos de interés" puede conducir a terapias de precisión dirigidas al tratamiento. ¹

La sepsis es un proceso dinámico con efectos biológicos y físicos así como también respuestas lógicas que evolucionan en minutos o horas. Esta "inestabilidad temporal" de la sepsis sugiere que las variables estáticas de laboratorios y signos vitales pueden no identificar subfenotipos que son consistentes a lo largo del tiempo.¹

Aproximadamente 49 millones de personas se ven afectadas por sepsis cada año y se estima que 11 millones de muertes son causadas por el síndrome, lo que representa hasta el 19,7% de todas las muertes en todo el mundo . A nivel mundial, las tasas de mortalidad parecen estar disminuyendo en promedio, sin embargo, hasta el 25 % de los pacientes aún sucumben a la sepsis. En el shock séptico, un subgrupo de sepsis caracterizado por profundas anomalías circulatorias, celulares y metabólicas, la tasa de mortalidad hospitalaria se aproxima al 60 %.²

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La palabra sepsis se deriva de la palabra griega para "descomposición" o "caimiento", y su primer uso documentado fue hace unos 2700 años en los poemas de Homero. Posteriormente se utilizó en las obras de Hipócrates y Galeno en siglos posteriores. En el siglo XIX, se concibió la "teoría del Germ" de la enfermedad y hubo cierto reconocimiento de que la sepsis se originó a partir de microorganismos dañinos. La primera definición moderna fue intentada en 1914 por Hugo Schottmüller, quien escribió que "la sepsis está presente si se ha desarrollado un foco a partir del cual las bacterias patógenas, constantemente o periódicamente, invaden el torrente sanguíneo de tal manera que esto causa síntomas subjetivos y objetivos."³

La sepsis, es un síndrome de anomalías fisiopatológicas y bioquímicas asociadas a un proceso infeccioso, es un problema importante de salud pública. La incidencia informada de la sepsis está aumentando, debido a mayores comorbilidades en la población, envejecimiento y mayor información que permite reconocer de manera temprana a la sepsis. Aunque se desconoce la verdadera incidencia, se estima que es de las principales causas de mortalidad y enfermedad crítica en todo el mundo. Además, existe una conciencia cada vez mayor de que los pacientes que sobreviven a la sepsis a menudo tienen discapacidades físicas, psicológicas y cognitivas a largo plazo con importantes implicaciones sociales y de atención de la salud.⁴

En el consenso de 2019 se desarrollaron definiciones iniciales que se centraron en la opinión predominante en ese momento de que la sepsis era el resultado del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) del huésped a la infección. La sepsis complicada por disfunción orgánica se denominó sepsis grave, que podía progresar a shock séptico, definido como “hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reanimación adecuada con líquidos”. Un grupo de trabajo de 2001, incrementó los criterios de diagnóstico pero no ofreció alternativas debido a la falta de evidencia de apoyo. En efecto, las definiciones de sepsis, shock séptico y órgano disfunción se han mantenido prácticamente sin cambios durante más de 2 décadas. ⁴

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
Dos o más de las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none">● Temperatura >38°C o <36°C● Frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto● Frecuencia respiratoria >20 o PaCo2 < 32 mmHg● Recuento leucocitario > 12 000/mm³ o < 4000/mm³ o 10% de bandas.

Sin embargo al ser una definición ambigua, que distintas patologías podrían ocasionar los criterios antes mencionados se sometió a una modificación adicional en el segundo capítulo de la reunión de 2001 en Washington, DC. Esta conferencia propuso un marco conceptual de la estadificación de la sepsis utilizando el acrónimo PIRO (predisposición, insulto o infección, respuesta y disfunción orgánica).

El objetivo de la definición inicial era ser altamente sensible utilizando parámetros fácilmente disponibles en todos los entornos de atención médica y por lo tanto falta de especificidad. Algunos puntos relevantes a tomar en cuenta en la definición de SIRS, son los siguientes:

1. La prevalencia universal de los parámetros en un entorno de UCI
2. Falta de capacidad para distinguir entre la respuesta beneficiosa del huésped de la respuesta patológica del huésped que contribuye a la disfunción orgánica
3. Distinguir entre etiología infecciosa y no infecciosa basándose exclusivamente en la definición
4. Falta de peso para cada criterio, por ejemplo, la fiebre y la frecuencia respiratoria elevada tienen exactamente la misma importancia que la leucocitosis o la taquicardia según la definición de SIRS.
5. Incapacidad para predecir la disfunción orgánica.

Kaukonen et al., en su estudio de más de 130000 pacientes sépticos, establecieron que uno de cada ocho pacientes en su estudio observacional de sepsis no tenía dos o más criterios SIRS. También establecieron que cada criterio de la definición de SIRS no se traduce en un riesgo equivalente de disfunción o muerte de órganos.

Tomando en consideración los puntos antes mencionados, la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM) en 2016, crearon un grupo de trabajo que propuso Sepsis-3, una nueva definición de sepsis. La nueva definición excluyó el establecimiento de criterios SIRS para definir la sepsis y la hizo más inespecífica como cualquier disfunción orgánica potencialmente mortal causada por la respuesta desregulada del huésped a la infección. El grupo de trabajo afirmó que la evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica (SOFA) tiene una mejor validez predictiva para la sepsis que los criterios SIRS. Tiene una mejor precisión de pronóstico y la capacidad de predecir la mortalidad hospitalaria. Para reducir la complejidad del cálculo del SOFA, introdujeron q SOFA.

Q SOFA

Sistema de evaluación de 3 componentes con:

- Presión arterial sistólica por debajo de 100 mm Hg
- La frecuencia respiratoria más alta superior a 21
- La puntuación más baja en coma de Glasgow es inferior a 15

Aunque la validez de q SOFA es limitada en un entorno de UCI, ha superado constantemente los criterios de SIRS al predecir la disfunción orgánica en un entorno no relacionado con la UCI y la sala de emergencias. El uso de vasopresores, ventilación mecánica e intervenciones terapéuticas agresivas en la UCI limitan la eficacia de q SOFA. ⁴

Los criterios actuales clínicos para el diagnóstico de sepsis son la presencia de una infección y disfunción orgánica o exacerbación de una falla orgánica crónica. ^{1,5} Se recomienda establecer el diagnóstico de sepsis en pacientes sin falla orgánica preexistente con una puntuación ≥ 2 del Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) o con incremento ≥ 2 puntos en pacientes con fallas orgánicas crónicas. ^{1,}

^{5,6}

FISIOPATOLOGÍA

Fisiopatológicamente la sepsis es una alteración multifacética del equilibrio inmunológico finamente afinado de inflamación y antiinflamación. La regulación positiva de las vías proinflamatorias y antiinflamatorias conduce a una liberación en todo el sistema de citoquinas, mediadores y moléculas relacionadas con patógenos,

lo que da como resultado la activación de las cascadas de la coagulación y del complemento. 7

El primer paso en el inicio de la respuesta del huésped al patógeno es la activación de células inmunes innatas, constituidas principalmente por macrófagos, monocitos, neutrófilos y células asesinas naturales. Esto ocurre a través de la unión de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), como exo o endotoxinas bacterianas, lípidos, secuencias de ADN y β -glucano, otra fuente de dicha interacción son los patrones moleculares asociados al daño (DAMP) que pueden ser material intracelular o moléculas liberadas de las células huésped muertas o dañadas, como el ATP y el ADN mitocondrial. Estos se unen a receptores específicos en monocitos y macrófagos, como los receptores TLR, los receptores de leptina tipo C, los receptores tipo NOD (dominio de oligomerización de unión a nucleótidos) y los receptores RIG-1 (gen inducible de ácido retinoico. Esto da como resultado la activación de las vías de transducción de señales intracelulares que causan la transcripción y liberación de citocinas proinflamatorias como $\text{TNF}\alpha$, IL-1 e IL-6. Además, algunos de los receptores de reconocimiento de patrones, como el grupo receptor similar al NOD, pueden agregarse en complejos de proteínas más grandes llamados inflamomas que están involucrados en la producción de citocinas cruciales, como IL-1 β e IL-18, así como caspasas, que están involucradas en la muerte celular programada. Las citocinas proinflamatorias causan la activación y proliferación de leucocitos, la activación del sistema de complemento, la regulación ascendente de las moléculas de adhesión endotelial y la expresión de quimioquinas, la producción de factores tisulares y la inducción de reactivos de fase aguda. En la

sepsis, hay una exageración de la respuesta inmune anterior que resulta en daño colateral y muerte de las células y tejidos del huésped.⁵

El estado proinflamatorio inicial de la sepsis a menudo se reemplaza por un estado prolongado de inmunosupresión. Existe disminución en el número de células T (ayudante y citotóxicas) como resultado de la apoptosis y una disminución de la respuesta a las citocinas inflamatorias. Los estudios post mortem de pacientes de la UCI que murieron de sepsis demostraron un agotamiento global de las células T CD4+ y CD8+. Los estudios también han demostrado una disminución de la producción de citocinas cruciales como la IL-6 y el TNF en respuesta a las endotoxinas. En pacientes sépticos, se descubrió que los neutrófilos habían expresado menos receptores de quimiocinas, y hubo una disminución de la quimiotaxis en respuesta a la IL-8.⁶ conduciendo a la "inmuno parálisis" en las últimas etapas del curso de la enfermedad y genera que los pacientes afectados sean susceptibles a las infecciones nosocomiales, patógenos oportunistas y reactivación viral.⁷ Con lo anterior generando la teoría de que los pacientes con un menor recuento de linfocitos, no podrán tener una respuesta favorable ante procesos infecciosos de cualquier etiología y proponiendo que la linfopenia temprana se podría utilizar como un marcador de inmunosupresión en sepsis.^{5,6}

Como parte del sistema inmunitario innato, los neutrófilos forman una parte importante de la primera línea de defensa contra los patógenos. Las infecciones bacterianas graves inducen la liberación de formas maduras e inmaduras de neutrófilos de la médula ósea a través de la maduración de emergencia de los granulocitos. Cuando se activan a través de PAMP o DAMP, los neutrófilos

inmaduros muestran una fagocitosis y una capacidad de explosión oxidativa reducidas. El deterioro clínico a menudo se asocia con la detección de niveles elevados de estas células, lo que a su vez se asocia con una mayor producción espontánea y liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Los NET son estructuras extracelulares difusas que consisten en cromatina descondensada con proteínas granulares y nucleares que tienen el potencial de inmovilizar una amplia gama de patógenos. Estos incluyen bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, virus, levaduras, pero también protozoos y parásitos que no pueden ser fagocitados regularmente debido a su tamaño. Se sabe que la liberación de NET es desencadenada por citocinas y quimiocinas, pero también por agonistas plaquetarios (es decir, trombina, ADP, colágeno, ácido araquidónico) y anticuerpos. Se ha demostrado que el aumento de la aparición de NET, ya sea debido a la sobreproducción ó la degradación insuficiente, está asociado con la hipercoagulación y el daño endotelial. ⁵

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Los biomarcadores definidos como un indicador medible del estado biológico tanto de procesos normales como patológicos, nos es de utilidad para realizar diagnósticos, hacer intervenciones y evaluar las mismas, por lo tanto debe ofrecer alta especificidad y sensibilidad, partiendo de lo anterior dichos biomarcadores juegan un papel crítico en el diagnóstico, reconocimiento temprano de la disfunción orgánica, estratificación del riesgo, pronóstico y manejo del paciente. Los biomarcadores también pueden ser útiles para el enriquecimiento de pruebas para identificar pacientes adecuados y/o categorización de riesgo para una intervención.

Una amplia gama de biomarcadores, medidos por una serie de diferentes tecnologías, están siendo investigados para poder determinar el mejor marcador que permita discriminar al SIRS rápidamente, o la identificación temprana de disfunciones orgánicas provocadas por estados de sepsis. Estos biomarcadores incluyen la medición de proteínas de fase aguda, citoquinas, quimiocinas, DAMPs, marcadores de células endoteliales, leucocitos y marcadores de superficie. Los biomarcadores pueden ayudar estratificar a los pacientes sépticos en fenotipos biológicos, por ejemplo, hiper inflamatorio versus inmunosupresor.⁸

La detección de PAMP por parte de los receptores de células inmunitarias genera una cascada de vías de señalización que activan múltiples factores de transcripción para promover la producción y liberación de mediadores pro y antiinflamatorios como proteínas de fase aguda, citoquinas, quimioquinas, así como péptidos antimicrobianos, que son necesarios para eliminar la patógeno invasor.⁹

Se han identificado varios DAMPs de los cuales algunos han sido utilizados como biomarcadores inflamatorios.

- La respuesta inmune innata humoral, las citoquinas y quimiocinas

La respuesta inmune innata humoral consiste en múltiples componentes, incluido el patrón de fase de reconocimiento de moléculas (PRM) y el sistema de complemento. Los PRM incluyen proteína C reactiva (PCR), pentraxina 3 (PTX-3). El aumento en el nivel de PCR es inducido principalmente por interleucina (IL)-6 e IL-1 β que actúan sobre el gen que es responsable para la transcripción de PCR durante la fase aguda de un proceso inflamatorio. PCR es un pentámero proteico

reactivo de fase aguda cuya conformación facilita la capacidad de desencadenar la activación del complemento y la activación de plaquetas, monocitos y células endoteliales. Es una de las más utilizadas y de los biomarcadores más investigados.

8,9

La pentraxina (PTX-3) es secretada por macrófagos, células dendríticas, macrófagos, fibroblastos, células mesangiales y células gliales bajo patógenos o estímulos inflamatorios.

La activación de los patrones de receptores de reconocimiento culmina en la estimulación de factores de transcripción que dan como resultado la expresión y secreción de citoquinas proinflamatorias, incluyendo factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-1- β , IL-6 y interferones (IFN). Estos mediadores inflamatorios son necesarios para la defensa del huésped contra patógenos y la activación de la respuesta inmune adaptativa. ¹¹

En las últimas décadas, se ha tratado de estudiar cada etapa de respuesta inflamatoria durante SIRS, sepsis y shock séptico, metabolitos asociados con cascadas inflamatorias y componentes celulares que podrían usarse como biomarcadores. Estos biomarcadores podrían ayudar a identificar daño endotelial, permeabilidad intestinal, insuficiencia orgánica y predicción de rehospitalización, mortalidad a corto y largo plazo, y consecuencias en supervivientes. ^{10,11}

Entre varios marcadores de inflamación y sepsis, los más estudiados son la procalcitonina (PCT) y proteína C reactiva (CRP) para investigar su precisión para el diagnóstico de infecciones bacterianas. PCT es la prehormona de la calcitonina,

que normalmente es secretada por las células C de la tiroides en respuesta a la hipercalcemia; en condiciones normales, se detectan concentraciones séricas insignificantes de PCT. El mecanismo propuesto para la producción de PCT después de la inflamación y su papel aún no se conocen del todo. Se cree que el PCT es producido por el hígado y las células mononucleares de la sangre periférica, moduladas por lipopolisacáridos y citocinas relacionadas con la sepsis. La PCR es un reactante de fase aguda, y las mediciones de nivel de PCR se utilizan con frecuencia para ayudar en el diagnóstico de infecciones bacterianas. La PCR es sintetizada por el hígado, principalmente en respuesta a la IL-6, que se produce no solo durante la infección, sino también en muchos tipos de inflamación. Se une a los polisacáridos en patógenos, activando la vía clásica del complemento. La precisión diagnóstica reportada de PCT y PCR para el diagnóstico de infecciones bacterianas ha variado entre los estudios.^{11, 12}

El estudio CAPTAIN que se realizó en 7 UCI, con el objetivo de evaluar la precisión de los biomarcadores circulantes para poder discriminar la etiología del SIRS si se trataba de origen infeccioso u otras causas, se incluyeron 279 pacientes que cumplieran criterios para síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, 188 fueron clasificados de origen séptico y 91 de origen no infeccioso, se midieron biomarcadores al ingreso: 29 compuestos plasmáticos, diez marcadores de ARN, 14 marcadores de superficie de leucocitos, Ocho biomarcadores tenían un área bajo la curva operativa del receptor (ROC-AUC) superior a 0,6 con un intervalo de confianza del 95%. La neumonía fue la localización predominante de la infección y las cepas responsables de las infecciones fueron predominantemente bacterias

Gram-negativas, de acuerdo con la epidemiología en las UCI y el segundo sitio de infección fue de origen abdominal. Respecto a otras variables se observó diferencias entre los dos grupos: la alta prevalencia de hipoxemia en el grupo de sepsis puede deberse a la frecuencia de neumonía; un lactato sérico más alto, un marcador de hipoxia celular, y un hematocrito más bajo en pacientes con SRIS no séptico pueden resultar de la frecuencia de la disfunción circulatoria y es consistente con el papel de la hipoxia tisular, la isquemia y la reperfusión en la fisiopatología del SRIS. El biomarcador con el ROC-AUC más alto observado para discriminar entre sepsis y SIRS no séptico fue la PCR, y no se encontró ninguna combinación de biomarcadores para mejorar su precisión diagnóstica. ¹²

JUSTIFICACIÓN

La sepsis y por consiguiente el choque séptico, sigue siendo la principal causa de morbimortalidad en los pacientes hospitalizados, debido a que los pacientes por los mecanismos fisiopatológicos de la sepsis entran en un estado de supresión inmunitaria, inducido por la hiporeactividad y la falta de respuesta de las células inmunitarias, generando una disregulación en la homeostasis. Existen algunas teorías que apoyan que dicha inmunosupresión contribuye a la mortalidad generada por la sepsis tardía en la unidad de cuidados intensivos, causada por una mayor incidencia de infecciones secundarias.⁸

En el estudio Incidencia, factores de riesgo y mortalidad atribuible de las infecciones secundarias en la unidad de cuidados intensivos tras el ingreso por sepsis, se determinó lo siguiente: 1) una mayor proporción de pacientes con diagnóstico de ingreso de sepsis adquirió más de una infección en la UCI en comparación con pacientes con diagnóstico de ingreso no infeccioso. 2) los pacientes con sepsis al ingreso desarrollaron más infecciones adquiridas en la UCI con patógenos oportunistas como enterococos, *Pseudomonas aeruginosa* y virus, lo que sugiere una posible supresión inmunológica.⁸

Actualmente, no hay un estándar de oro para diagnosticar definitivamente la sepsis; no hay herramientas para examinar, evaluar y optimizar su tratamiento; y no hay un método confiable para predecir los resultados de los pacientes. Aunque se ha propuesto el sistema de puntuación de Evaluación de Falla Secuencial de Órganos

(SOFA) para predecir la mortalidad en pacientes con sepsis, ha sido criticado por su limitada capacidad para predecir los resultados de los pacientes.^{10,19}

En un entorno clínico, los biomarcadores pueden ser de valor diagnóstico y pronóstico y pueden ayudar en la toma de decisiones sobre el curso de tratamiento adecuado a tomar.¹⁰ En este contexto el personal médico combina datos de diferentes fuentes que resultan en la intersección de 3 vectores:

- 1) Manifestaciones sistémicas ☐ podría englobar biomarcadores como proteína C reactiva o procalcitonina
- 2) Disfunción orgánica ☐ biomarcadores de lesión renal
- 3) Documentación microbiológica ☐ aislamientos de agentes patógenos y biomarcadores específicos de infecciones, por ejemplo en infección por clostridoides marcadores como toxinas A y B, GDH (glutamato deshidrogenasa), galactomanano en infección por *Aspergillus*, entre otros.

13,20

Sin embargo, los dos primeros no son sensibles para sepsis y la determinación microbiológica se ve afectada cuando se toman los cultivos y los pacientes ya reciben terapia antimicrobiana, ya que aproximadamente el 40-50% de los pacientes con sepsis tienen cultivos negativos.^{13,18}

La combinación de un panel de biomarcadores con información clínica puede ser particularmente útil en el diagnóstico de la sepsis o en la estratificación de riesgo de

pacientes con sepsis. Se ha propuesto que más de 100 biomarcadores sean útiles para la detección de la sepsis y la predicción de la mortalidad.^{10,17}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque nuestra comprensión del origen, la fisiopatología los avances en las herramientas de monitoreo hemodinámico y las medidas de reanimación, y los mecanismos inmunológicos de la sepsis ha progresado durante las últimas tres décadas, nuestras opciones de intervenciones terapéuticas exitosas y específicas siguen restringidas a inexistentes, por lo tanto, sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes críticos.⁹ Los biomarcadores de la sepsis pueden proporcionar información más allá de lo que está disponible utilizando otras métricas y, por lo tanto, podrían ayudar a informar la toma de decisiones clínicas y potencialmente mejorar el manejo del paciente.

Los biomarcadores también se pueden usar para identificar la permeabilidad intestinal, permeabilidad de la barrera hematoencefálica, probabilidad de readmisión hospitalaria y resultados a más largo plazo.^{9,13}

La PCR y la procalcitonina son, con mucho, los biomarcadores más utilizados y estudiados. Ambos aumentan transitoriamente durante la sepsis, lo que refleja una respuesta en tiempo real. Aunque la procalcitonina se considera superior a la PCR en muchos estudios, no es una prueba definitiva para diagnosticar la sepsis porque los niveles de la procalcitonina también se pueden aumentar en otras condiciones PCT, por lo tanto ambos marcadores puede ser más útil para descartar la sepsis

que para diagnosticar, y la combinación de estos dos biomarcadores puede mejorar su capacidad para excluir la sepsis. Estudiar el curso de tiempo de estos biomarcadores también puede ser útil para evaluar la respuesta de un paciente individual a la terapia. Los cambios en los niveles séricos de PCR durante las primeras 48 horas después del inicio del antibiótico pueden ayudar a evaluar la respuesta a la terapia antimicrobiana inicial. Se ha demostrado que algunos biomarcadores son superiores al PCT y/o al CRP para este propósito, por ejemplo, la presepsin y el CD64. La combinación de biomarcadores que están involucrados en diferentes vías relacionadas con la sepsis puede ser particularmente atractiva. Un panel de siete biomarcadores que incluía marcadores celulares e interleucinas identificó correctamente el 89 % de los pacientes con neumonía asociada al ventilador y el 100 % de los pacientes con neumonía asociada al ventilador. Del mismo modo, se encontró que una combinación de varios biomarcadores relacionados con la sepsis (PCT, presepsin, galectina-3 y supresión soluble de la tumorigenicidad 2) tenía un mejor valor pronóstico que el PCT solo. ^{14,15, 16}

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el valor predictivo de mortalidad de la escala SOFA y biomarcadores inflamatorios en el paciente séptico?

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

El valor predictivo de mortalidad de la escala SOFA y biomarcadores inflamatorios tiene un buen desempeño en el paciente séptico.

Hipótesis nula

El valor predictivo de mortalidad de la escala SOFA y biomarcadores inflamatorios no tiene un buen desempeño en el paciente séptico.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el valor predictivo de mortalidad de la escala SOFA y biomarcadores inflamatorios en el paciente séptico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes sépticos.
- Comparar la concentración sérica de la IL-6 en pacientes con sepsis que murieron con los vivos.
- Comparar la concentración sérica de la proteína C reactiva en pacientes con sepsis que murieron con los vivos.

- Comparar la concentración sérica del factor de necrosis tumoral alfa (TNF) en pacientes con sepsis que murieron con los vivos.
- Comparar el índice neutrófilo/linfocito en pacientes con sepsis que murieron con los vivos.
- Comparar el puntaje de la escala SOFA en pacientes con sepsis que murieron con los vivos.
- Determinar la capacidad predictiva de los biomarcadores que mostraron diferencias en la concentración sérica de acuerdo con la condición de egreso.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Estudio observacional, transversal, descriptivo y prospectivo.

LUGAR

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.

Tiempo: septiembre a noviembre de 2023.

POBLACIÓN

Pacientes adultos de 18 a 70 años que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos de la UMAE del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TAMAÑO DE MUESTRA

El procesamiento de las muestras con cuantificación de citocinas se realizó por parte del laboratorio de inmunología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, derivado del proyecto de investigación denominado “Cuantificación de citocinas y quimiocinas en plasma de pacientes con sepsis”, con número de registro institucional, el cual consideró únicamente 15 pacientes, mismos que también fueron incluidos en este estudio.

Tipo de muestreo: se realizó un muestreo por conveniencia hasta completar el tamaño de muestra.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes que cumplieran con todos los siguientes criterios:

1. Ingresados a la UMAE del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con sospecha de sepsis o desarrollo del cuadro.
2. Pacientes de sexo indistinto.
3. Pacientes adultos (edad igual o mayor a 18 años).

Criterios de exclusión

Se excluyeron pacientes que cumplieran con alguna de las siguientes características:

1. Pacientes con cáncer o enfermedades inmunosupresoras como: VIH+, Virus de la hepatitis C, inmunodeficiencias primarias, artritis reumatoide, lupus eritematoso, o bajo tratamiento de inmunosupresores.
2. Pacientes que hayan recibido transfusión sanguínea 15 días previos a la toma de muestra.
3. Pacientes que no acepten participar en el estudio.

Criterios de eliminación

Se eliminaron para el análisis, los registros de pacientes con:

1. Pacientes que rechacen continuar participando en el estudio.
2. Pacientes con expediente incompleto.
3. Pacientes en los que no se logró efectuar la evaluación completa de la respuesta inflamatoria, serológica y celular.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES EN EL PROTOCOLO

Variables independientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta la fecha actual	Se obtuvo de la diferencia en meses y años de la fecha de la entrevista y la fecha de nacimiento reportado	Cuantitativa	Razón continua	Número de años
Sexo	Carácter que se le inserta a las especificaciones de un espécimen	Género reportado por el paciente	Cualitativa	Nominal	Femenino, Masculino
Peso corporal	Indicador de la masa corporal	Se obtuvo al registrar el valor indicado por la báscula cuando se colocó al paciente	Cuantitativa	Razón continua	Kg
Estatura	Es la altura de un individuo en posición vertical desde el punto más alto de la cabeza hasta los talones en posición de firmes	Se obtuvo al registrar el valor indicado por el estadímetro cuando se colocó al paciente de espaldas a la pared	Cuantitativa	Razón continua	Cm
IMC	Es la relación que existe entre el peso corporal y la talla	Se calculó dividiendo los kilogramos del peso por el cuadrado de la estatura en metros	Cuantitativa	Razón continua	kg/m ²
Antecedentes no patológicos	Presencia de antecedentes no patológicos	Se obtuvo de los registros médicos del paciente	Cualitativa	Nominal	Alcoholismo o Tabaquismo o Toxicomanías
Comorbilidades e índice de Charlson	Presencia de patologías de	Se obtuvo de los registros médicos del paciente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1- Si 2- No

	forma crónica o concomitante				
Glucosa	Determinación sérica de glucosa al ingreso	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario	Cuantitativa	continua	0 – 1000 mg/dL
DHL	Determinación sérica de deshidrogenasa láctica al ingreso	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario	Cuantitativa	continua	0 – 1000 U/L
Leucocitos	Determinación de leucocitos en sangre total al ingreso	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario	Cuantitativa	continua	0 – 1000 /mm ³
Linfocitos	Determinación de linfocitos en sangre total al ingreso	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario	Cuantitativa	continua	0 – 1000 /mm ³
Neutrófilos	Determinación de neutrófilos en sangre total al ingreso	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario	Cuantitativa	continua	0 – 1000 /mm ³
Índice N/L	Relación neutrófilos / linfocitos	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario	Cuantitativa	continua	0 – 100
Plaquetas	Determinación de plaquetas en sangre total al ingreso	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario	Cuantitativa	continua	0 – 1000 /mm ³
Hemoglobina	Determinación de hemoglobina en sangre total al ingreso	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario	Cuantitativa	continua	0 – 1000 g/dL
PCR	Determinación sérica de proteína C reactiva	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario	Cuantitativa	continua	0 – 1000 g/dL

Dímero D	Determinación sérica de dímero D	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario	Cuantitativa	continua	0 – 1000 ng/mL
INR	Determinación del INR en sangre total	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario	Cuantitativa	continua	0 – 1000
Ácido úrico	Compuesto orgánico formado por carbono, nitrógeno, oxígeno e hidrógeno que se forma cuando el metabolismo desintegra las purinas	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario	Cuantitativa	Continúa	mg/dL
Creatinina	Sustancia generada por el metabolismo de los músculos, es filtrada por los riñones y eliminada a través de la uresis.	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario	Cuantitativa	Continúa	mg/dL
Procalcitonina	Determinación de procalcitonina sérica	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario	Cuantitativa	Continúa	
PCR	Determinación de proteína C reactiva sérica	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario	Cuantitativa	Continúa	
VSG	Determinación de velocidad de sedimentación glomerular	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario	Cuantitativa	Continúa	
Interleucinas séricas	Determinación de IL-1b, 10, 6, 8 sérica	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio	Cuantitativa	Continúa	pg/mL

		tomadas al ingreso hospitalario			
Marcadores inflamatorios	Determinación de TNF α , IP-10, y GM-CSF sérica	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario	Cuantitativa	Continúa	pg/mL
IL-1b	Determinación de IL-1b sérica	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio	Cuantitativa	Continúa	pg/mL
ANTIBIOTICOS PREVIO A UCI	Fármaco con la función bactericida o bacteriostática	Se obtuvo de las notas médicas del expediente	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Sí 2. No
MODIFICACIÓN ANTIBIÓTICO EN UCI	Cambio de esquema antibiótico al ingreso a UCI	Se obtuvo de las notas médicas del expediente	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Sí 2. No
SOFA	Sistema para identificar la disfunción y el fracaso a órganos fundamentales.	Se calculó a partir de los laboratorios y estado del paciente al ingreso hospitalario	Cuantitativa	Discreta	Puntos
APACHE II	Sistema que permite cuantificar la gravedad de la enfermedad a través de 34 variables fisiológicas que expresan la intensidad de la enfermedad.	Se calculó a partir de los laboratorios y estado del paciente al ingreso hospitalario	Cuantitativa	Discreta	Puntos

Variables dependientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Lesión renal aguda	La disminución en la capacidad que tienen los riñones para eliminar productos nitrogenados de	Se obtuvo con respecto a las pruebas de laboratorio, clasificándose en: Estadio 1.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Sí 2. No

	desecho, instaurada en horas a días	<p>Creatinina > 0.3 mg/dl o > 1.5-2 veces el valor basal</p> <p>Estadio 2. > 2-3 veces el valor basal</p> <p>Estadio 3. > 3 veces el valor basal o creatinina >4 mg/dl</p>			
Terapia de reemplazo renal	Todo procedimiento que emplea un aparato para suplir la función renal	Se obtuvo el dato a partir de la revisión del expediente clínico.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Ventilación mecánica invasiva	Todo procedimiento de respiración artificial que emplea un aparato para suplir o colaborar con la función respiratoria de una persona, que no puede o no se desea que lo haga por sí misma, de forma que mejore la oxigenación e influya así mismo en la mecánica pulmonar.	Se obtuvo el dato a partir de la revisión del expediente clínico.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Muerte	Ausencia completa y permanente de consciencia; ausencia permanente de respiración espontánea; ausencia de toda reacción a los estímulos exteriores y a todo tipo de reflejos;	Se obtuvo a partir de la revisión del expediente clínico y de la nota de defunción.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Sí 2. No

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El presente protocolo se sometió a revisión y fue aprobado por el Comité de Ética Local y el SIRELCIS bajo el registro: R-2023-3601-205.

Posterior a su aprobación, se solicitó autorización a la dirección de Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI y al jefe de Servicio de Medicina Crítica, con el objetivo de acceder a los registros y expedientes clínicos de los pacientes seleccionados para este protocolo.

Obtenida la aprobación comenzó la fase de captación de pacientes, para lo cual diariamente se acudió a la Unidad de Cuidados Intensivos para identificar pacientes con diagnóstico definitivo o sospecha de sepsis. De los pacientes que cumplían con los criterios de selección se procedió a mantener entrevista personal con el paciente o su familiar o representante legal para presentarle la investigación e invitarlo a participar, explicando claramente riesgos y beneficios. En caso de aceptar, se firmaba un consentimiento informado y se procedía a abrir una hoja de recolección de datos donde se capturaba la información general, antecedentes médicos, características clínicas del paciente y se efectuaba la determinación de puntajes SOFA y APACHE II. Se realizaba la toma de muestra sanguínea (12 ml obtenidos de catéter venoso central colocado a los pacientes a su ingreso a UCI como parte del protocolo de atención habitual a estos pacientes).

Se dio seguimiento a los pacientes para recolectar antibióticos empleados y vigilar su evolución hasta el egreso de UCI, registrando si el egreso fue a área hospitalaria o por defunción.

Concluida la captación de pacientes y el seguimiento de todos los pacientes, se transcribió toda la información recolectada a una hoja de cálculo para el resguardo de la información y su posterior análisis estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó en primer lugar estadística descriptiva para la presentación de los datos. Las variables numéricas con distribución normal se expresaron como media, desviación estándar, y aquellas con distribución no normal se expresaron como mediana con rango intercuartil al 95%; la distribución de los datos fue determinada mediante la prueba de Kolmogorov-Shirminov. Las variables cualitativas se expresaron como números absolutos y porcentajes.

En segundo lugar, se aplicó estadística inferencial. Para comparar las variables cuantitativas se utilizó la prueba T de Student para distribuciones normales o la prueba U de Mann-Whitney para aquellas con distribución no paramétrica. Las variables nominales se compararon con la prueba chi-cuadrada.

Para las variables que se sometieron a evaluación predictiva se trazó la curva ROC (Característica Operativa del Receptor) para calcular el área bajo la curva (AUC) de cada predictor de muerte, y de aquellos con una $AUC > 0.5$ se determinó el mejor punto de corte para discriminar mortalidad mediante el índice de Youden, estimándose el rendimiento de la prueba: sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, así como las razones de verosimilitud.

En todos los casos, un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis de los datos se realizó utilizando el programa Statistical Package for

Social Science versión 25.0 para Windows (IBM SPSS Statistics 25.0 para Windows, Armonk, NY).

CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos obtenidos de cada paciente quedarán en confidencialidad entre el investigador y la misma Institución, se trata de información confidencial la información obtenida para el estudio en proceso, utilizando códigos alfanuméricos para cada paciente registrado, apegándose a lo descrito en la Ley Federal de Protección de datos personales en posesión de los particulares.

ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo de investigación se realizó con la previa aprobación del Comité Local de Ética e Investigación del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” CMN siglo XXI bajo el registro R-2023-3601-205.

Esta investigación correspondió a una investigación con riesgo mínimo, por lo que se utilizó una carta de consentimiento informado que fue firmada por el participante o familiar responsable, la cual fue anexada al expediente de cada paciente. El riesgo de la realización del estudio no supuso ningún riesgo adicional al paciente más allá del riesgo de morbilidad inherente a su patología de base.

De acuerdo a la ***Declaración de Helsinki*** de 1975, promulgada por la Asociación Médica Mundial, y su última actualización en el 2013, cuyos principios éticos, tal como el respeto por el individuo citado en el Artículo 8, su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas (Artículos 20, 21 y 22) incluyendo la participación en la investigación, tanto al inicio como durante el

curso de la investigación, haciendo hincapié en el deber del investigador hacia el paciente, como lo estipula el Artículo 4, el bienestar del sujeto fue siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad dispuesto en el Artículo 5, y las consideraciones éticas estipuladas en el Artículo 9, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

Conforme a normas éticas, basadas en el trabajo de la Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos ante la Investigación Biomédica y de Comportamiento (1974-1978) que el Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos de Norteamérica publica en 1978 bajo el nombre de ***Informe Belmont: "Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación"***, el cual explica y unifica los principios éticos básicos que se detallan a continuación:

1. **Respeto a la Autonomía**; el cual permitió que los sujetos que ingresaron al estudio lo hicieron de forma voluntaria y con información adecuada, sin repudiar sus juicios, ni negarle la libertad de actuar sobre la base de estos, con contribución en el estudio, en caso de así solicitarlo, recalando la confidencialidad de la información proporcionada.
2. **No maleficencia**: se realizó un análisis riesgo/beneficio ante el riesgo de daño moral no contemplado que eventualmente pudieran perjudicar directa

o indirectamente al paciente participante durante o posterior a la realización de la encuesta.

3. **Beneficencia:** todo participante fue tratada éticamente respetando sus condiciones, haciendo esfuerzos para asegurar su bienestar, defendiendo sus derechos.

4. **Justicia:** con procedimientos razonables y bien considerados para asegurarse que se realizaron las evaluaciones correctamente a los participantes, en igualdad de condiciones, evitando bajo toda circunstancia, procedimientos de riesgo, por motivos de raza, sexo, estado de salud mental, equidad de género con oportunidades de mejora de forma equitativa. ¹⁷

Según el Reglamento de la ***Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud***, última reforma DOF 02-04.2014. TÍTULO SEGUNDO De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, CAPÍTULO I el cual establece Disposiciones Comunes conforme a los siguientes artículos:

- Artículo 13.- Que toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

- En el Artículo 14.- Que expone las bases en las que deberá desarrollarse la investigación, adaptándose a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, con su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;

realizándose sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo, contando con el consentimiento informado del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal, y ser realizada por profesionales con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud y la supervisión de las autoridades sanitarias competentes, que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación, previo dictamen favorable de los Comités de Investigación, de Ética en Investigación y de Bioseguridad, en los casos que corresponda.

- El Artículo 17, enfatiza, como riesgo de la investigación la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio, acorde al diseño del protocolo, corresponde a un con riesgo mínimo: debido a que es un estudio prospectivos que emplea el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios. Un estudio con riesgo mínimo de acuerdo a la ley general de salud amerita el uso de consentimiento informado.
- Artículo 20, el cual especifica, la realización del estudio de investigación siempre y cuando exista el consentimiento informado, autorizando su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

- Artículo 21. Que para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal deberá recibir una explicación clara y completa, de tal forma que pueda comprenderla.
- Y conforme al Artículo 22, que establece los requisitos para el consentimiento informado, el cual debe ser elaborado por el investigador principal, señalando la información a que se refiere el artículo anterior y atendiendo a las demás disposiciones jurídicas aplicables; revisado y, en su caso, aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la institución de atención a la salud; indicando los nombres y direcciones de dos testigos y la relación que éstos tengan con el sujeto de investigación; en caso de que el sujeto de investigación no supiere firmar, imprimirá su huella digital y a su nombre firmará otra persona que él designe, y se extenderá por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal.

Basado en la **NOM-012-SSA2-2012, *Criterios para la Ejecución de Proyectos de Investigación para la Salud en Seres Humanos***, norma que es de observancia obligatoria que establece los criterios normativos de carácter administrativo, ético y metodológico, que en correspondencia con la Ley General de Salud y el Reglamento en materia de investigación para la salud, establecen los requerimientos mínimos para investigación y realización de protocolos de investigación. La misma refiere como requisitos la Autorización de una investigación para la salud en seres humanos por la institución, contar con Carta de consentimiento informado en materia de investigación, la aprobación por los comités en materia de investigación para la salud, garantizar que no expone al

sujeto de investigación a riesgos innecesarios y que los beneficios esperados son mayores que los riesgos predecibles, inherentes a la maniobra experimental. Además, establece que en todo protocolo se debe estimar su duración, por lo que es necesario que se anoten las fechas tentativas de inicio y término, así como el periodo calculado para su desarrollo; la justificación para la realización de protocolos debe incluir la información y elementos técnicos suficientes para suponer, que los conocimientos que se pretenden adquirir, no es posible obtenerlos por otro medio, haciendo necesaria la investigación.

19

Conforme a la **Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública** título primero en donde se establecen las disposiciones generales en el Capítulo I, que tiene como Objeto de la Ley establecer los principios, bases generales y procedimientos para garantizar el derecho de acceso a la información en posesión de cualquier autoridad, entidad, órgano y organismo de los poderes Legislativo, Ejecutivo y Judicial, órganos autónomos, partidos políticos, fideicomisos y fondos públicos, así como de cualquier persona física, moral o sindicato que reciba y ejerza recursos públicos o realice actos de autoridad de la Federación, las Entidades federativas y los municipios.

CONFLICTO DE INTERÉS

En el presente estudio no se presentó ningún conflicto de interés por parte de los investigadores participantes.

RECURSOS

RECURSOS HUMANOS

Asesores Clínico: Dra Laura Romero Gutierrez/ Dr. José Luis Reyna Sántes

RECURSOS FINANCIEROS

Todos los recursos fueron financiados por el médico investigador (residente de Medicina Crítica), así como con el apoyo del Hospital de Especialidades y del Departamento de Inmunoquímica.

RECURSOS FÍSICOS

Área de Hospitalización de la Unidad de Cuidados Intensivos

RECURSOS MATERIALES

Jeringas, tubos, guantes, papel, plumas, computadora HP, impresora, software - IBM SPSS para procesamiento de los datos.

RESULTADOS

Fueron captados e incluidos en el análisis final un total de 15 pacientes, de los cuales, el 53.3% (n=8) fueron hombres y 46.7% (n=7) mujeres. La edad media de los pacientes fue de 61.9 ± 16.9 años, y el IMC promedio fue de 25.8 ± 3.9 kg/m².

Como antecedentes médicos relevantes, el 80% (n=12) poseía alguna comorbilidad crónica, siendo hipertensión arterial y diabetes las más frecuentes, con 46.7% (n=7) y 40% (n=6) respectivamente, el resto se detalla en la Tabla 1.

El 73.3% (n=13) fueron ingresados a UCI como pacientes quirúrgicos urgentes (< 24h), y desde el ingreso hospitalario hasta el ingreso a UCI transcurrieron una mediana de 2 días (rango al 95: 2 a 5 días) Al momento de ingreso a UCI, todos los casos portaban sonda Foley y catéter central, 73.33% (n=11) sonda nasogástrica, 66.7% (n=10) se encontraban bajo ventilación mecánica invasiva, y 26.7% (n=4) poseían algún otro dispositivo invasivo (drenaje subgaleal, sonda endopleural o catéter intraarticular), además un caso (6.7%) había recibido RCP previamente. En el caso particular de la función renal, 6 casos (40%) presentaron LRA, sometidos a TRRC (PRIMA) y/o hemodiálisis (n=2, 13.3% cada una).

Se registraron un total de cuatro defunciones (26.7% del total), todas ocurrieron dentro de la estancia en UCI, y ninguna de las características generales o condiciones de egreso se asoció con mayor número de defunciones (Tabla 1), con excepción de los días hospitalizados previo al ingreso a UCI, que fue significativamente mayor en las defunciones (medianas: 5 (rango: 5 - 62) vs 1 día (rango: 1 - 2), p=0.010).

Tabla 1. Características generales y condiciones de ingreso de pacientes admitidos en UCI, CMN Siglo XXI, 2023.

Característica	Total (n=15)	Defunciones (n=4)	Vivos (n=11)	Valor de p*
Sexo				
Mujer	7, 46.7%	2, 50%	5, 45.5%	0.876
Hombre	8, 53.3%	2, 50%	6, 54.5%	
Edad (años)	61.9 ± 16.9	63.3 ± 4.4	61.5 ± 19.8	0.863
IMC (kg/m²)	25.9 ± 3.9	26.3 ± 2.7	25.7 ± 4.4	0.833
Comorbilidad (Cualquiera)	12, 80%	3, 75%	9, 81.8%	0.770
Diabetes	6, 40%	0, 0%	6, 54.5%	0.057
Complicaciones diabetes	2, 13.3%	0, 0%	2, 18.2%	0.360
Hipertensión arterial	7, 46.7%	2, 50%	5, 45.5%	0.876
Dislipidemia	1, 6.7%	1, 25%	0, 0%	0.086
Cardiopatía isquémica / infarto	1, 6.7%	0, 0%	1, 9.1%	0.533
Enfermedad renal crónica	4, 26.7%	2, 50%	2, 18.2%	0.218
Insuficiencia hepática crónica	1, 6.7%	1, 25%	0, 0%	0.086
Cirrosis hepática	1, 6.7%	0, 0%	1, 9.1%	0.533
Tabaquismo	4, 26.7%	2, 50%	2, 18.2%	0.218
Otras (etilismo, acalasia, Parkinson)	4, 26.7%	0, 0%	4, 36.4%	0.714
RCP previo a su ingreso a UCI	1, 6.7%	0, 0%	1, 9.1%	0.533
Condiciones al ingreso a UCI				
Ventilación mecánica	10, 66.7%	3, 75%	7, 63.6%	0.680
Sonda Foley	15, 100%	4, 100%	11, 100%	N/A
Sonda nasogástrica	11, 73.3%	3, 75%	8, 72.7%	0.930
Catéter central	15, 100%	4, 100%	11, 100%	N/A
Otro dispositivo	4, 26.7%	1, 25%	3, 27.3%	0.235
Terapéuticas recibidas				
TRRC (PRISMA)	2, 13.3%	1, 25%	1, 9.1%	0.423
Hemodiálisis	2, 13.3%	0, 0%	2, 18.2%	0.360
Lesión renal aguda	6, 40%	1, 25%	5, 45.5%	0.475

Se muestran frecuencias absolutas y relativas, y medias con desviación estándar para variables cuantitativas; *Contraste mediante prueba de chi-cuadrada para variables cualitativas y prueba T-Student para variables cuantitativas.

Los resultados de las analíticas (química sanguínea, tiempos de coagulación, biometría hemática y marcadores de inflamación) se resumen en la Tabla 2, observándose que los niveles séricos de IL-1b, IL-10, TNF α , IP-10, IFN-a2, IL-6, procalcitonina, y proteína C reactiva fueron mayores cuantitativamente de forma no significativa en los pacientes que fallecieron.

Tabla 2. Determinaciones analíticas de pacientes admitidos en UCI, CMN Siglo XXI, 2023.

Analito	Total (n=15)	Defunciones (n=4)	Vivos (n=11)	Valor de p*
Glucosa	152 (136 - 175)	142.5 (131 - 152)	152 (123 - 175)	0.753
Creatinina	1.72 (0.67 - 3.26)	6.36 (0.54 - 24.1)	1.16 (0.56 - 2.8)	0.343
DHL	233 (134 - 298)	247 (134 - 669)	233 (108 - 298)	0.571
INR	1.35 (1.18 - 1.48)	1.275 (1.14 - 1.43)	1.385 (1.18 - 1.52)	0.539
Lactato	1.7 (1.6 - 2.2)	1.6 (1.6 - 2.8)	1.7 (1.2 - 2.1)	0.949
Leucocitos	14.98 (12.78 - 23.3)	12.72 (10.9 - 17.36)	15.07 (12.78 - 23.3)	0.343
Hemoglobina	10.8 (9.4 - 13.3)	9.55 (8.2 - 11.7)	12.7 (9.4 - 13.7)	0.138
Plaquetas	220 (150 - 330)	157 (97 - 198)	286 (76 - 356)	0.226
Neutrófilos	11.85 (11.37 - 20.94)	10.18 (7.46 - 15.7)	12.03 (11.37 - 21.9)	0.280
Linfocitos	1.33 (0.74 - 1.93)	1.085 (0.64 - 1.98)	1.33 (0.6 - 1.93)	1.000
Índice neutrófilo/linfocito	11.97 (8.13 - 22.62)	11.01 (3.77 - 20.39)	11.97 (8.07 - 25.47)	0.489
IL-1b (pg/mL)	53.39 (32.1 - 218.05)	220.035 (0 - 377.67)	53.39 (32.1 - 159.46)	0.226
IL-10 (pg/mL)	7.78 (5.84 - 23.56)	14.7 (4.29 - 109.01)	7.78 (5.84 - 22.46)	0.851
TNF α (pg/mL)	17.01 (5.64 - 2901.43)	5692.735 (0 - 12543.84)	13.37 (5.64 - 245.24)	0.280
IP-10 (pg/mL)	119.24 (73.38 - 525.31)	383.765 (71.91 - 750.94)	119.24 (42.23 - 332.96)	0.489

IFN-a2 (pg/mL)	16.62 (3.92 - 53.09)	30.765 (0 - 141.64)	16.62 (3.92 - 22.41)	0.851
GM-CSF (pg/mL)	11.91 (0 - 18.22)	10.555 (0 - 161.92)	11.91 (0 - 18.22)	0.851
IL-8 (pg/mL)	126.01 (70.73 - 378.97)	98.37 (25.04 - 575.5)	158.14 (42.03 - 378.97)	0.661
IL-6 (pg/mL)	42.18 (29.9 - 152.39)	97.285 (0 - 489.81)	38.39 (28.02 - 128.77)	0.753
Procalcitonina	1.49 (0.33 - 30.11)	4.165 (0.12 - 14.2)	1.49 (0.33 - 36.89)	0.661
Proteína C reactiva	58 (19.24 - 110)	101 (46 - 158)	40.435 (18.97 - 110)	0.376

*Se muestran medianas y rangos al 95%; *Contraste mediante prueba U de Mann-Whitney*

A su ingreso a la unidad de cuidados intensivos, la media de escala SOFA y APACHE II fueron 8.1 ± 3.7 puntos y 17.2 ± 8.9 puntos, respectivamente, sin existir cambios de media entre los pacientes que fallecieron y los egresados vivos (Tabla 3).

Tabla 3. Comparativa de puntajes SOFA y APACHE II en pacientes admitidos en UCI, CMN Siglo XXI, 2023.

Puntaje	Total (n=15)	Defunciones (n=4)	Vivos (n=11)	Valor de p*
SOFA	8.1 ± 3.7	8.5 ± 2.1	7.9 ± 4.3	0.797
APACHE II	17.2 ± 8.9	19.5 ± 7.2	16.4 ± 9.6	0.565

*Se muestran medias con desviación estándar para variables cuantitativas; *Contraste mediante prueba T-Student.*

Respecto al uso de antibióticos se encontraron los siguientes datos, el 40% (n=6) de casos había recibido al menos un antibiótico previo a su ingreso a UCI, ninguna de las defunciones recibió antibiótico previo. Al ingreso a UCI, en el 80% (n=12) se empleó antibioticoterapia empírica, lo que supuso que en el 53.3%(n=8) de tuviera que modificar el antimicrobiano; la terapia empírica más empleada en UCI fue meropenem y piperacilina/tazobactam (n=3, 20%, cada una) (Tabla 4).

Tabla 4. Antibioticoterapia en pacientes admitidos en UCI, CMN Siglo XXI, 2023.

Característica	Total (n=15)	Defunciones (n=4)	Vivos (n=11)	Valor de p*
Uso de antibiótico previo a ingreso a UCI	6, 40%	0, 0%	6, 54.5%	0.057
Modificación del tratamiento antibiótico en UCI	8, 53.3%	2, 50%	6, 54.5%	0.876
Tratamiento empírico al ingreso a UCI	12, 80%	3, 75%	9, 81.8%	0.770
Meropenem	3, 20%	1, 25%	2, 18.2%	0.485
Imipenem	2, 13.3%	0, 0%	2, 18.2%	
Vancomicina	1, 6.7%	1, 25%	0, 0%	
Linezolid	2, 13.3%	1, 25%	1, 9.1%	
Cefepime	2, 13.3%	1, 25%	1, 9.1%	
Piperacilina/Tazobactam	3, 20%	0, 0%	3, 27.3%	
Levofloxacino	1, 6.7%	0, 0%	1, 9.1%	
Ceftriaxona	1, 6.7%	0, 0%	1, 9.1%	
<i>Se muestran frecuencias absolutas y relativas, y medias con desviación estándar para variables cuantitativas; *Contraste mediante prueba de chi-cuadrada</i>				

Al trazarse las curvas ROC para predicción de muerte (Figuras 1, 2 y 3), se identificaron los parámetros con mayor rendimiento pronóstico (área bajo la curva AUC] > 0.5), para posteriormente estimar los mejores puntos de corte, los cuales se muestran en la Tabla 5.

Figura 1. Curvas ROC para predicción de muerte con puntajes SOFA y APACHE II en pacientes admitidos en UCI, CMN Siglo XXI, 2023.

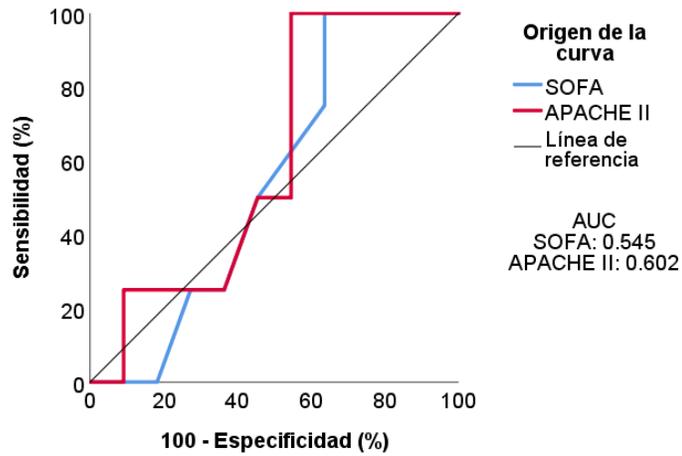


Figura 2. Curvas ROC para predicción de muerte con DHL, leucocitos e INL en pacientes admitidos en UCI, CMN Siglo XXI, 2023.

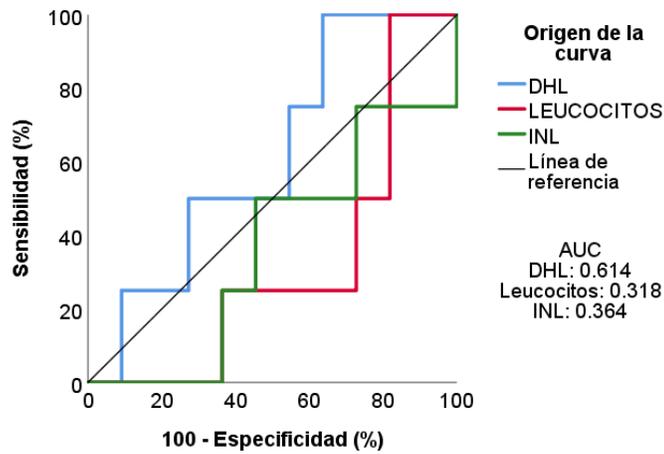


Figura 3. Curvas ROC para predicción de muerte con marcadores de inflamación en pacientes admitidos en UCI, CMN Siglo XXI, 2023.

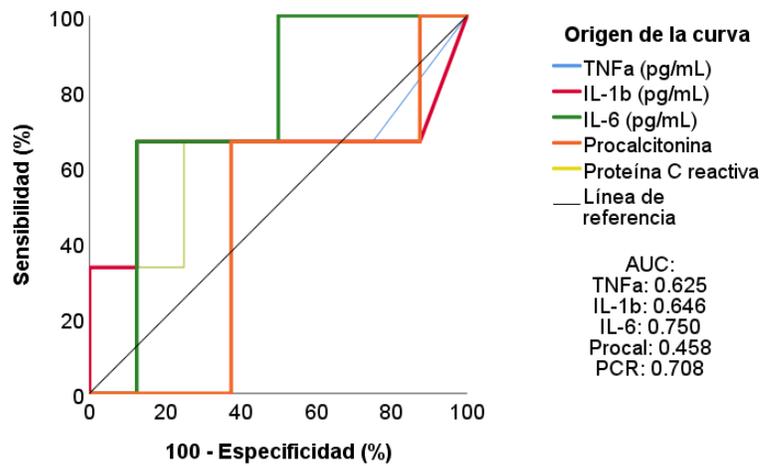


Tabla 5. Rendimiento predictivo para mortalidad de los parámetros analizados en pacientes admitidos en UCI, CMN Siglo XXI, 2023.

Parámetro	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	RV+	RV-
SOFA	≥ 5	100	36.4	36	100	1.57	0.0
APACHE II	≥ 13.5	100	45.5	40	100	1.82	0-0
DHL	≥ 129.5	100	36.4	36	100	1.57	0.0
TNFα	≥ 102.7	66.7	75	50	89	2.67	0.44
IL-1b	≥ 188.7	66.7	87.5	75	91	5.36	0.38
IL-6	≥ 140.8	66.7	87.5	75	91	5.36	0.38
PCR	≥ 34.4	100	50	44	100	2.0	0.0

DISCUSIÓN

A pesar de todas las campañas para capacitar al personal de salud sobre la detección oportuna y manejo de los pacientes con sospecha o sepsis confirmada, se continúan presentando tasas elevadas de mortalidad.²¹ La sepsis representa una importante carga económica para los sistemas de salud, el coste hospitalario total medios por paciente varía entre las naciones entre 1.101 y 91.951 euros, llegando a representar un gasto de hasta el 0.33% de todo el producto interno bruto de los países.²²

Las escalas SOFA y APACHE II han demostrado utilidad pronóstica de muerte, así lo reporta Do et al., quien efectuó un estudio multicéntrico con 252 pacientes admitidos a UCI y una tasa de mortalidad dentro de UCI del 33.3%, encontrando que el puntaje SOFA tuvo un AUC de 0.713 con un punto de corte ideal de ≥ 9.5 puntos, y el puntaje APACHE II tuvo un AUC de 0.672 con un punto de corte de ≥ 18.5 , y cuando se realizaron los análisis ajustado, un SOFÁ ≥ 10 puntos fue un el mejor predictor independiente de mortalidad dentro de UCI, aunque ninguno de ambos fue buen predictor de muerte hospitalaria en general.²³ Comparado con esta investigación, en nuestro caso los AUC fueron ligeramente inferiores para ambas escalas clínicas, y también fueron inferiores los mejores puntos de corte, aunque es importante considerar que nuestra tasa de mortalidad

fue también notablemente inferior, de solo el 26.7%, todas ocurriendo en UCI y ninguna registrada durante el resto de la hospitalización del paciente.

Una de las principales críticas efectuadas al uso de SOFA u otras escalas clínicas con fines pronósticos, es que se tratan de mediciones estáticas en un momento determinado para el paciente. Por ello, recientemente en 2023 se publicaron los resultados preliminares de una investigación que utilizó los puntajes SOFA de 3,253 casos de sepsis de forma dinámica, es decir, dieron seguimiento diario al puntaje durante al menos 3 días, identificando 4 patrones: A (puntuaciones SOFA consistentemente bajas), B (aumento rápido seguido de una disminución en las puntuaciones SOFA), C (puntuaciones iniciales más altas con mejora gradual) y D (puntuaciones persistentemente elevadas). El grupo D tuvo las estancias hospitalarias y en UCI más largas, y la mortalidad hospitalaria y en UCI más alta.²⁴ Esto es consistente con otra investigación de un par de años previos, en donde también se observó que el mejor predictor de mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis fue un diferencial de menos del 25% de los puntajes SOFA al ingreso vs al día 7 de ingreso (AUC: 0.84, sensibilidad: 78%, especificidad: 80%).²⁵

Uno de los marcadores inflamatorios que tuvo mayor diferencia entre los sobrevivientes y las defunciones, fue IL-1b, y aunque la diferencia de medias no fue significativa estadísticamente, esto podría deberse a que en el grupo de pacientes fallecidos se presentaron valores extraordinariamente elevados. Cao et al., reporta que IL-1b es el

mejor predictor de muerte en pacientes con sepsis, por encima de otros marcadores de la inflamación como IL-23, procalcitonina o la escala SOFA, al obtenerse una AUC: 0.66 y el mejor punto de corte sería de ≥ 9.41 pg/mL con una sensibilidad del 38.7% y especificidad del 100%.⁶ En nuestros pacientes, el mejor punto de corte para esta IL fue de 188.7 pg/mL, con un perfil de sensibilidad y especificidad similares, no obstante cabe señalar que nuestra muestra es pequeña y que difícilmente podemos inferir con una sola determinación de escalas y de niveles de interleucinas. Otra de los marcadores que presentaron diferencias de medias por desenlace del paciente fue la IL-6, al respecto, otras investigaciones también han intentado analizar su poder predictivo, pero por sí sola parece no tener buen rendimiento, por lo que más recientemente se le ha incluido en modelos predictivos dinámicos que incluyen IL-6, procalcitonina y lactato determinadas con al menos 3 días de diferencia, con lo cual se mejora el poder de predicción de mortalidad a 28 días de los pacientes con sepsis (AUC: 0.849, IC95%: 0.787–0.911).²⁶

La mayor debilidad de esta investigación proviene del bajo número de pacientes analizado, lo que pudiera impedir una óptima representatividad de la población total, ya que como se detalla en la tabla de características generales de pacientes, la edad media de los casos los sitúa como adultos mayores, por lo que no pudiera estar representada el grueso de la población general en edad adulta joven. Además, también deberá considerarse que el CMN siglo XXI es una unidad concentradora de tercer nivel, donde

los pacientes provienen referidos de otras unidades médicas, estando más allá de nuestro alcance el poder indagar apropiadamente la estancia hospitalaria y tipos de manejos aplicados a los pacientes.

CONCLUSIONES

Las escalas pronósticas como SOFA y APACHE II son bien conocidas con mejor desempeño de predicción de la mortalidad en pacientes críticos, mientras que los marcadores séricos de inflamación como IL-1b e IL-6 tuvieron una baja sensibilidad, pero buena especificidad para el mismo fin pronóstico.

Serán necesarios estudios a mayor escala para validar estas observaciones y poder emitir una recomendación fundamentada sobre el uso de tales elementos con fines pronósticos de muerte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sivasubramaniam V. Bhavani, Matthew Semler Edward T. Qian, Philip A. Verhoef, Chad Robichaux, Matthew M. Churpek^{7,8} and Craig M. Coopersmith, Development and validation of novel sepsis subphenotypes using trajectories of vital signs, *Intensive Care Med*, 2022 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature
2. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4⁺ T lymphocytes in humans. *J Immunol* 2001; 166(11): 6952–6963
3. Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), *AMA*. 2016;315(8):801-810doi:10.1001/jama.2016.0287
4. Chakraborty RK, Burns B. Systemic inflammatory response syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearlsPublishing. 2021,
5. Gyawali, B., Ramakrishna, K., & Dhamoon, A. S. (2019). Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE open medicine*, 7, 2050312119835043. <https://doi.org/10.1177/2050312119835043>
6. Donnelly JP, Safford MM, Shapiro NI, Baddley JW, Wang HE. Application of the Third International Consensus Definitions for Sepsis (Sepsis-3) classification: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Inf Dis*. 2017;17:661-670.
7. Jarczak Dominik, Sepsis—Pathophysiology and Therapeutic Concepts, *Front. Med*. 8:628302. doi: 10.3389/fmed.2021.628302
8. Barichello Tatiana, Generoso Jaqueline S., Singer Mervyn, Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis a narrative review, <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03862-5>
9. Lonneke A. van Vught, MD; Peter M. C. Klein Klouwenberg, MD, PharmD, PhD; Cristian Spitoni,, Incidence, Risk Factors, and Attributable Mortality of Secondary Infections in the Intensive Care Unit After Admission for Sepsis, *JAMA*. doi:10.1001/jama.2016.2691
10. Song J, Moon S, Park DW, Cho HJ, Kim JY, Park J, Cha JH. Biomarker combination and SOFA score for the prediction of mortality in sepsis and septic shock: a prospective observational study according to the Sepsis-3 definitions. *Medicine*. 2020;99(22):e20495Iwasaki A,
11. Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science (New York, NY)*. 2010;327(5963):291–5.
12. . Parlato Marianna , Philippart François, Rouquette Alexandra, Circulating biomarkers may be unable to detect infection at the early phase of sepsis in ICU patients: the CAPTAIN prospective multicenter cohort study, <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5228-3>
13. Póvoa Pedro, Coelho Luís, Dal-Pizzol Felipe, How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians, *Intensive Care Med* <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06956-y>

14. Pierrakos Charalampos, Velissaris Dimitrios, Bisdorff Max, Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal, *Critical Care* (2020) 24:287 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02993-5>
15. Kim H, Hur M, Moon HW, Yun YM, Di Somma S. Multi-marker approach using procalcitonin, presepsin, galectin-3, and soluble suppression of tumorigenicity 2 for the prediction of mortality in sepsis. *Ann Intensive Care*. 2017;7:27.
16. Park JH, Kim DH, Jang HR, Kim MJ, Jung SH, Lee JE, et al. Clinical relevance of procalcitonin and C-reactive protein as infection markers in renal impairment: a cross-sectional study. *Crit Care*. 2014;18:640.
17. Mearelli F, Fiotti N, Giansante C, Casarsa C, Orso D, De Helmersen M, et al. Derivation and validation of a biomarker-based clinical algorithm to rule out sepsis from noninfectious systemic inflammatory response syndrome at emergency department admission: a multicenter prospective study. *Crit Care Med*. 2018;46:1421–9.
18. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem* **2003**; 49:60–8.
19. Penel N, Fournier C, Degardin M, Kouto H, N’Guyen M. Fever and solid tumor: diagnostic value of procalcitonin and C-reactive protein. *Rev Med Interne* **2001**;22:706–14.
20. Tschakowsky K, Hedwig-Geissing M, Schiele A, Bremer F, Schywalsky M, Schuttler J. Coincidence of pro- and anti-inflammatory responses in the early phase of severe sepsis: longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and post-operative patients. *Crit Care Med* **2002**; 30:1015–23.
21. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018;392(10141):75-87. doi:10.1016/S0140-6736(18)30696-2
22. van den Berg M, van Beuningen FE, ter Maaten JC, Bouma HR. Hospital-related costs of sepsis around the world: A systematic review exploring the economic burden of sepsis. *J Crit Care*. 2022;71:154096. doi:10.1016/j.jcrc.2022.154096
23. Do SN, Dao CX, Nguyen TA, et al. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score for predicting mortality in patients with sepsis in Vietnamese intensive care units: a multicentre, cross-sectional study. *BMJ Open*. 2023;13(3):e064870. doi:10.1136/bmjopen-2022-064870
24. Ke Y, Sun Tang MS, Ling Loh CJ, Abdullah HR, Shannon NB. Cluster trajectory of SOFA score in predicting mortality in sepsis. Published online 2023. <https://arxiv.org/abs/2311.17066>
25. Karakike E, Kyriazopoulou E, Tsangaris I, Routsis C, Vincent JL, Giamarellos-Bourboulis EJ. The early change of SOFA score as a prognostic marker of 28-day sepsis mortality: analysis through a derivation and a validation cohort. *Crit Care*. 2019;23(1):387. doi:10.1186/s13054-019-2665-5

26. Cao J, Liu W, Li Y, et al. Value of IL-1 β and IL-23 in Predicting 28-Day Mortality Due to Sepsis: A Retrospective Study. *Medical Science Monitor*. 2023;29. doi:10.12659/MSM.940163

ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Sepsis en UCI					
ID:					
Comorbilidades (Índice de Charlson)					
Diabetes	Si (1)	No (0)	Hipertensión Arterial	Si (1)	No (0)
Complicación crónica de DM	Si (1)	No (0)	Dislipidemia	Si (1)	No (0)
Enfermedad arterial periférica	Si (1)	No (0)	Insuficiencia cardiaca IV	Si (1)	No (0)
Enfermedad vascular cerebral	Si (1)	No (0)	Cardiopatía isquémica /IAM	Si (1)	No (0)
Demencia	Si (1)	No (0)	Insuficiencia renal crónica	Si (1)	No (0)
Epilepsia	Si (1)	No (0)	Insuficiencia hepática aguda	Si (1)	No (0)
Enf. Tejido conectivo	Si (1)	No (0)	Cirrosis hepática	Si (1)	No (0)
Hipotiroidismo	Si (1)	No (0)	Lupus	Si (1)	No (0)
inmunosupresión	Si (1)	No (0)	infección VIH /SIDA	Si (1)	No (0)
RCP previo a ingreso	Si (1)	No (0)	EPOC	Si (1)	No (0)
Linfoma	Si (1)	No (0)	Leucemia	Si (1)	No (0)
Tumor sólido	Si (1)	No (0)	Úlcera gastroduodenal	Si (1)	No (0)
Tabaquismo	Si (1)	No (0)	Exposición humo	Si (1)	No (0)

Quemado	Si (1)	No (0)	Otro	Si (1)	No (0)
Tipo de paciente					
Médico (1)	Quirúrgico programado(2)	Quirúrgico urgente (<24 hrs)(3)	Otro (4)		
Lugar de procedencia					
Referido otro Hospital (1)	Admisión continua (2)	Hospitalización (3)			
Quirófano (4)	Otro (5)	Especifique:			
Motivo de ingreso					

Condiciones de ingreso a UCI						
Ventilación mecánica	Si (1)	No (0)	Invasiva	Si (1)	No (0)	
Fecha de intubación (DD.MM.AA):						
Sonda foley	Si (1)	No (0)	Fecha de colocación (DD.MM.AA):			
Sonda nasogástrica	Si (1)	No (0)	Fecha de colocación (DD.MM.AA):			
Cateter central	Si (1)	No (0)	Fecha de colocación (DD.MM.AA):			
Otro dispositivo	Si (1)	No (0)	Fecha de colocación (DD.MM.AA):			
TERAPÉUTICAS RECIBIDAS						
TRRC (PRISMA)	Si (1)	No (0)				
HEMODIÁLISIS	Si (1)	No (0)				
Lesión renal aguda al ingreso	Si (1)	No (0)				
Sedación	Si (1)	No (0)				
Relajante muscular	Si (1)	No (0)				

Esteroides	Si (1)	No (0)	
------------	--------	--------	--

Variables fisiológicas para cálculo de severidad de enfermedad						
Temperatura - (°C)						
PAM (mmHg)						
Presión arterial sistólica (mmHg), (la más baja)						
Uso de fármacos vasoactivos previos al ingreso a UCI (dosis)						
Frecuencia cardíaca (Latidos x min)						
Frecuencia respiratoria (Resp x min)						
Si tiene una FiO2 > 0.5 y está intubado, registrar FiO2, PCO2,, PaO2						
				FiO2:		
				PaO2:		
				PCO2:		
Si tiene FiO2 < 0.5 o no esta intubado, registrar solamente PaO2						
PaO2:						
FiO2						
PO2						
pH arterial						
PCO2:						
Sodio sérico						
Potasio sérico						
Creatinina sérica						
Urea						
Gasto urinario en 24 horas (ml)						
Hematocrito						
Leucocitos totales						
Plaquetas						
HCO3 sérico						
Albúmina						
Bilirrubina						
Glucosa						
TP (segundos)						
TTP (segundos)						
Escala de Coma Glasgow						
ECOG						

sepsis en UCI					
LABORATORIOS DE INGRESO					
	valor	no tiene		valor	no tiene
GLUCOSA			FIO2 GASOMETRIA venosa		
UREA			pH venosa		
CREATININA			pCO2 venoso		
PROTEÍNAS TOTALES			pO2 venoso		
SODIO			lactato venoso		
POTASIO			Ca iónico venoso		
COLORO			HCO3 venoso		
ALBÚMINA			Exceso o déficit base venoso		
GLOBULINA			Saturación venosa		
REL ALBÚMINA GLOBULINA			FIO2 GASOMETRIA arterial		
BILIRRUBINA TOTAL			pH arterial		
BILIRRUBINA DIRECTA			pCO2 arterial		
BILIRRUBINA INDIRECTA			pO2 arterial		
TGO/ AST			lactato arterial		
TGP /ALT			Ca iónico arterial		
FOSFATASA ALCALINA			HCO3 arterial		
GGT			Exceso o déficit base arterial		
LDH			Saturación arterial		
COLESTEROL			leucocitos		
TRIGLICÉRIDOS			hb		
CALCIO			hematocrito		
FÓSFORO			VSM		
MAGNESIO			HCM		
TP			plaquetas		
TTP			RDW		
INR			VPM		
FIBRINÓGENO			NEUTRÓFILOS		
DIMERO D			LINFOCITOS		

TP			BASÓFILOS		
TTP			EOSINÓFILOS		
INR			MONOCITOS		
FIBRINÓGENO					
DIMERO D					

MICROBIOLOGÍA					
CULTIVOS DE INGRESO	no se realizó (0)	Se realizó (1)	desarrollo (1)	No presenta desarrollo (0)	Germen que desarrollo
CULTIVO DE SECRECIÓN BRONQUIAL	no se realizó (0)	Se realizó (1)			
HEMOCULTIVO	no se realizó (0)	Se realizó (1)			
UROCULTIVO	no se realizó (0)	Se realizó (1)			
CULTIVO DE LCR	no se realizó (0)	Se realizó (1)			
CULTIVO DE HERIDA	no se realizó (0)	Se realizó (1)			
OTROS CULTIVOS	no se realizó (0)	Se realizó (1)			
TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO					
Uso de antibiótico previo al ingreso a UCI	SI (1)	NO (0)	modificaron el tratamiento antibiótico	SI (1)	NO (0)
Tratamiento empírico el ingreso a UCI	SI (1)	NO (0)	antibióticos en UCI (1)		
antibióticos en UCI (1)			antibióticos en UCI (2)		
antibióticos en UCI (2)			antibióticos en UCI (3)		
antibióticos en UCI (3)			Antimicóticos		
Antimicóticos					

Condición clínica de egreso						
Fecha de traqueostomías /si aplica (DD.MM.AA):						
Fecha de egreso de UCI (DD.MM.AA):						
Extubado (1)		Traqueostomía (2)			Con VM (3)	
Condición clínica de egreso de UCI			Vivo (0)		Muerto (1)	
Fecha de egreso de hospital (DD.MM.AA):						
Condición clínica de egreso de Hospital			Vivo (0)		Muerto (1)	