

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TITULO.

**INDICE DE CHARLSON COMO PREDICTIVO DE MORTALIDAD
A 7 DIAS EN PACIENTES CON SEPSIS SEVERA Y SHOCK SEPTICO,
SOMETIDOS A CIRUGIA DE URGENCIA**

TESIS QUE PRESENTA

Dr. Gabriel Gómez Sánchez

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

ANESTESIOLOGÍA

DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

ASESOR: DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA
UMAE HOSPITAL ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
CO ASESOR: DRA. PETRA ISIDORA VAZQUEZ MARQUEZ



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.

DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI

DOCTOR

ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA DEL HOSPITAL DE

ESPECIALIDADES CMN SXXI

DOCTOR

ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES

ANESTESIOLOGÍA

JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN

SXXI

AGRADECIMIENTOS

A Dios; por concederme una vida llena de satisfacciones, y por permitirme ser instrumento para bien de los demás.

A mi esposa Karla; por estar siempre conmigo y por su amor incondicional.

A mi hijo Carlo Gabriel; por cambiar el sentido de mi vida y hacerla aun más feliz

A mis padres Elizabeth y Gabriel; por ser mi ejemplo y mi orgullo.

A mis maestros Dr. Antonio Castellanos y Dra. Isidora Vázquez; por su apoyo incondicional

A mi maestra Dra. Laura Romay Morales, por sus enseñanzas y su amistad sincera

A mis hermanos Isaías, Jorge, Elizabeth, Gabriela, Lucia, Mariana, Juan Pablo y Francisco José; por ser mi ejemplo de familia

Al Dr. Ignacio García Peimbert; por quien decidí escoger esta especialidad tan increíble

A mis pacientes por permitirme atenderlos siempre

INDICE

Resumen	6
Introducción y Antecedentes	7 – 15
Justificación	15
Planteamiento del problema	16
Hipótesis	16
Objetivos	16
Material y métodos	16 – 19
Recursos humanos, físicos y financieros	19
Consideraciones éticas	20
Análisis estadísticos y resultados	21 – 31
Discusión	32 – 34
Conclusiones	35
Anexo	36, 37
Bibliografía	38 – 40

1.Datos del alumno (Autor)	1.Datos del alumno
Apellido paterno	Gómez
Apellido Materno	Sánchez
Nombres	Gabriel
Teléfono	55 55660675
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Médico Cirujano Especialista en Anestesiología
No. De cuenta	508210116
2.Datos del asesor	2.Datos del asesor
Apellido paterno	Castellanos
Apellido Materno	Olivares
Nombres	Antonio
3.Datos de la tesis	3.Datos de la tesis
Título	INDICE DE CHARLSON COMO PREDICTIVO DE MORTALIDAD A 7 DIAS EN PACIENTES CON SEPSIS SEVERA Y SHOCK SEPTICO, SOMETIDOS A CIRUGIA DE URGENCIA
No. de páginas	40 páginas.
Año	2011

RESUMEN

INDICE DE CHARLSON COMO PREDICTIVO DE MORTALIDAD A 7 DIAS EN PACIENTES CON SEPSIS SEVERA Y SHOCK SEPTICO, SOMETIDOS A CIRUGIA DE URGENCIA

Gómez-Sánchez G.¹, Castellanos-Olivares A¹, Vázquez-Márquez P.¹
Servicio de Anestesiología, UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS México DF.

Antecedentes. Los pacientes con sepsis, en condiciones graves tienen un alto índice de mortalidad. La identificación temprana de los pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía de urgencia puede resultar en un manejo agresivo que afecta positivamente en pronóstico del paciente crítico. Los factores de riesgo que predicen la mortalidad en estos pacientes han sido verificados en múltiples escalas de puntaje como ASA, APACHE II, GOLDMAN, DETSKI, METS.

El índice de comorbilidad de Charlson (iCh) se ha utilizado en pacientes crónicos para predecir mortalidad a un año de acuerdo al puntaje obtenido, y se ha validado en múltiples estudios.

Material y métodos.- Es un estudio de cohortes, prospectivo, longitudinal, en el que se analizaron un total de 30 pacientes del hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda”, del centro médico nacional siglo XXI, del 1 de junio al 31 de agosto de 2010, con diagnóstico, además del pre quirúrgico establecido por el servicio tratante, de sepsis severa o choque séptico, que fueran sometidos a cirugía de urgencia para resolución del foco séptico. Se les dio seguimiento a 7 días, aplicando en el pre quirúrgico el índice de comorbilidad de Charlson.

Resultados.- Se analizaron 30 pacientes ASA 3, 4 y 5; el 30% obtuvo un puntaje de Charlson Alto, siendo los de mayor puntaje ASA 4 y 5. el 30% de los pacientes se ingresó a la UCI, estos obtuvieron un puntaje bajo o nulo. De los 14 pacientes (46.7%) que obtuvieron un puntaje de Charlson Alto, 11(35%) no sobrevivieron a 7 días, estos mismo pacientes tuvieron un APACHE DE 22₊₂, los pacientes que obtuvieron un puntaje Charlson nulo o bajo, obtuvieron un APACHE de 15 \pm 1. Los pacientes con un puntaje Alto (30%) presentaron mayores alteraciones hemodinámicas y gasométricas en el pre y transoperatorio respectivamente con alteraciones en Ph de hasta 7.01 \pm 0.5 y lactato de hasta 3 \pm 1.3.

Conclusiones.- Hubo relación directamente proporcional entre el puntaje obtenido, y el estado físico (ASA), APACHE, prioridad de la cirugía y uso de aminas, así como relación inversa con ingreso a la UCI. Así mismo hubo relación directa con el puntaje obtenido y la mortalidad a 7 días, siendo la proporción mayor en los pacientes que obtuvieron mayor puntaje.

Palabras Clave.- Índice de Charlson, Sepsis severa, choque séptico, cirugía de urgencia

INTRODUCCION

La complicación más grave en los enfermos que presentan un proceso infeccioso no manifestado o desconociendo dicha manifestación, es el choque séptico. Esta complicación se presenta como la última manifestación de una serie de eventos clínicos que le preceden como: infección sistémica, quemaduras, trauma, etc. los cuales es preciso diagnosticar a tiempo y tratar antes de que aparezca el estado de choque séptico, ya que una vez que se presenta tiene un alto índice de mortalidad; en los enfermos que lo presentan siendo de 28-35%, a los 28 días de diagnosticado.¹ En nuestro medio, con frecuencia se someten a cirugía pacientes de urgencia en sepsis grave o choque séptico, caracterizado por hipotensión persistente, con poca o nula respuesta al tratamiento, a pesar de una adecuada restitución hídrica y el uso de aminas presoras. Generalmente con disminución en la presión sistólica por debajo de 90 mmHg o presión arterial media < 60 mmHg o una reducción de la presión sistólica de > 40 mmHg de la basal (hipotensión).²

ANTECEDENTES

Es necesario conocer con precisión los eventos clínicos cuya aparición es secuencial, se les ha definido de la siguiente manera:

Sepsis se define como la presunción o presencia de infección que se acompaña de respuesta sistémica evidente, la cual se denomina **respuesta inflamatoria sistémica**, se define como dos o más de los siguientes: Temperatura > 38° C o < 36°c, Frecuencia cardiaca > 90 LPM, Frecuencia respiratoria > 20 RPM o PaCO₂ < 32 Cuenta de leucocitos > 12,000 o < 4000 o 10% de formas inmaduras. Es decir se cree que en la **sepsis** hay una infección con respuesta sistémica mínima y no necesariamente implica la presencia de compromiso hemodinámico.²

Otro evento clínico previo al choque séptico es la **Sepsis severa**, se define como la presencia de sepsis y una o más disfunciones orgánicas. Se puede incluir en la definición de **disfunción orgánica**: Lesión pulmonar aguda, alteraciones de la coagulación, trombocitopenia, alteraciones del estado mental; falla renal, cardíaca o hepática, o hipoperfusión con acidosis láctica demostrada por datos clínicos y laboratorio.²

El **shock séptico** es el evento final y se define como la presencia de hipotensión refractaria, con presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o presión arterial media menor de 65 mmHg o disminución de 40 mmHg de la presión sistólica comparado con la presión basal que no responde a la administración de soluciones cristaloides de 20 40 ml/kg.^{2, 3, 8, 9, 17}

Bacteremia, es la presencia de una bacteria viable en la sangre y se encuentra solo en el 50% de los casos de sepsis severa y shock séptico, y en el 20 al 30% de los pacientes no se identifica la causa microbiana. De acuerdo a la fisiopatología de la sepsis y los tipos de pacientes estudiados en los ensayos clínicos, la sepsis severa y shock séptico se encuentran íntimamente relacionados. El shock séptico puede ser visto como sepsis severa con falla cardiovascular.⁴

La elevada incidencia de morbilidad y mortalidad de la sepsis la convierten en un importante problema de salud que requiere la adopción de medidas específicas dirigidas a tomar conciencia del problema, desarrollar pautas de de tratamiento preventivo de acuerdo a los conocimientos más actuales y facilitar su puesta en práctica cuyo objetivo principal sea la disminución de las tasas de mortalidad.³

En 2002 se inició la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) como un esfuerzo conjunto en el que participan tres sociedades científicas, la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), el International Sepsis Fórum, y la Society of Critical Care Medicine, siendo su principal objetivo conseguir una reducción de la mortalidad de la sepsis grave en un 25% en el año 2009. La SSC se ha desarrollado en tres fases⁵

Fase 1: Declaración de Barcelona: durante el congreso de la ESICM del año 2002 se declaran los objetivos de la campaña y las fases para ponerlos en práctica.

Fase 2: Desarrollo de las pautas de actuación clínica sobre sepsis grave y shock séptico: En el año 2004 fueron publicadas las pautas de actuación clínica de la SSC para el manejo del paciente con sepsis grave y shock séptico con el respaldo de 11 sociedades científicas. Estas guías han sido revisadas recientemente

Fase 3: Implantación de las medidas terapéuticas efectivas en la práctica clínica. Las guías de práctica clínica son el método habitual por el que las sociedades científicas plasman sus recomendaciones para el tratamiento de las enfermedades más frecuentes; sin embargo, pocas consiguen su objetivo de conseguir un cambio rápido en las actuaciones clínicas de los profesionales a los que van dirigidas ⁴

En cuanto a la epidemiología de cada una de las entidades mencionada previamente tenemos una estimación de Sepsis por año en Estados Unidos (USA) de 750 mil casos de sepsis por año, la incidencia se incrementa exponencialmente con la edad y el número de casos es mayor en los primeros y en los últimos años de vida. La mortalidad hospitalaria es de alrededor 28.6%, alrededor de 215 mil muertes por año; en comparación con las 180 mil muertes por infarto agudo del miocardio o las 200 mil muertes por cáncer de pulmón o mama por año.⁵

La sepsis severa y el shock séptico son patologías con mortalidad cercana al 50%. Aparte del uso temprano de antimicrobianos, no se han descrito bases científicas para la identificación de pacientes de alto riesgo, o estandarización de la optimización hemodinámica de los pacientes en los servicios de urgencias. La mayoría de los pacientes con sepsis severa o shock séptico que se presentan en los servicios de urgencias son tratados posteriormente en la UCI, aun con las demoras en su traslado, algunas de las

estrategias de tratamiento de la sepsis severa y el shock séptico parecen depender del tiempo. La sepsis grave también conlleva una importante carga económica. En un estudio del 2001 el gasto anual estimado por sepsis grave en los Estados Unidos fue superior a los 16.000 millones de dólares.⁶

Es importante conocer la serie de eventos patogénicos responsables de la transición de sepsis a sepsis severa y shock séptico. La reacción inicial a la infección es una respuesta generalizada neuro–humoral, pro y anti inflamatoria. En sus inicios existe activación de células blancas y la interacción de estas con el endotelio y receptores de este. Posteriormente existe activación y disfunción endotelial así como movilización y activación de sustancias plasmáticas como factor de necrosis tumoral, interleucinas, caspasa, proteasa, leucotrienos, especies reactivas de oxígeno, óxido nítrico, ácido araquidónico y factores activadores de plaquetas. Existe activación de la cascada de la coagulación la cual se amplifica por estos eventos previos.⁷ El endotelio vascular es el sitio predominante de interacción, y como resultado de la lesión micro-vascular, trombosis, y pérdida de la integridad endotelial se presenta isquemia tisular. Esta lesión endotelial difusa es la responsable de la disfunción de varios órganos e hipoxia tisular que acompañan a la sepsis severa⁹

La lesión micro-vascular provoca disminución del oxígeno pero aumento en su consumo, este es un factor importante implicado en la hipoxia tisular global. El oxígeno transportado a los tejidos es producto del gasto cardíaco y del contenido de oxígeno en la hemoglobina. La extracción normal de oxígeno es del 25%. El balance entre el aprovechamiento de oxígeno y el consumo es reflejado por la saturación venosa de oxígeno.

La hipoxia global resulta cuando existen inhabilidad para la liberación de oxígeno sistémico y aumento de los requerimientos de este, que resulta en acidosis láctica.⁸

Uno de los eventos más importantes es la insuficiencia cardiovascular y la hipoxia tisular global¹³ con presencia de hipotensión y posteriormente activación endotelial e inflamación generalizada. Los mecanismos de insuficiencia cardiovascular incluyen disminución de la precarga, disfunción endotelial, depresión miocárdica, incremento en las demandas metabólicas y un inadecuado uso del oxígeno lo cual provoca disfunción de la micro-circulación e hipoxia cito-pática.¹⁴ Primero, la sepsis se caracteriza por una fase hiperdinámica, aunque algunos pacientes presentan disminución de la precarga por disfunción ventricular izquierda e hipovolemia. Después de la resucitación por líquidos los mecanismos compensatorios de dilatación ventricular y taquicardia permiten la transición a un estado hiperdinámico, con gasto cardíaco elevado. Segundo, en presencia de gasto cardíaco normal o alto pueden existir anomalías que reflejan hipo-perfusión.¹⁵ Este shock distributivo presenta hipo-perfusión regional, alteraciones del flujo sanguíneo, y pérdida de los controles vaso-reguladores. En tercer lugar ocurre un estado de depresión miocárdica y estado hipo-dinámico, resultado de los efectos de los mediadores inflamatorios; este estado se presenta en el 15% de los pacientes especialmente los que presentaban enfermedad cardíaca pre existente.¹⁷ Cuarto, la respuesta inflamatoria que acompaña a la sepsis asociada con incremento en las demandas metabólicas refleja un incremento del consumo total de oxígeno, la combinación de los niveles de saturación venosa de oxígeno con los niveles de lactato durante el reconocimiento inicial de los pacientes contribuyen a identificar la insuficiencia cardiovascular y la hipoxia tisular global aun en presencia de signos vitales estables.¹⁶

Con todo lo anterior se debe establecer el diagnóstico de sepsis severa o shock séptico reconociendo los parámetros clínicos y de laboratorio que indiquen infección, disfunción orgánica e hipoxia tisular. Se deben reconocer a los pacientes con riesgo de infección o inmunocomprometidos; que presenten focos infecciosos o fiebre.¹² Se deben identificar los criterios de laboratorio incluyendo la biometría hemática o cuenta diferencial, así como los trastornos de los metabólicos y alteraciones de la coagulación. Puede existir leucocitosis, neutrofilia y bacteriemia.¹⁵

Aunque generalmente la sepsis se asocia con leucopenia o neutropenia. Frecuentemente existe trombocitopenia. También puede existir elevación de lactato con bajos niveles de bicarbonato e incremento de la brecha aniónica. El incremento en los niveles de lactato se debe correlacionar con la saturación mixta de oxígeno. También se debe identificar tempranamente el microorganismo causal mediante cultivos.¹⁸

Las metas dirigidas a la resucitación hemodinámica de la sepsis severa y shock séptico incluyen la restauración de la liberación de oxígeno sistémico mediante la manipulación de la precarga (volumen), pos carga (presión sanguínea), y contractilidad (volumen de eyección) para preservar una perfusión tisular efectiva disminuyendo el consumo miocárdico de oxígeno y manteniendo la perfusión coronaria.¹⁹ Se han hecho recientemente ensayos sobre la resucitación temprana incluyendo el algoritmo de metas tempranas, el cual está encaminado a la optimización hemodinámica y resolución de la hipoxia tisular en las primeras 6 hrs de presentación de la enfermedad.¹¹ Los objetivos de la estrategia están encaminados a normalizar la liberación de oxígeno mediante la optimización de la precarga, pos carga, contenido de oxígeno y contractilidad dirigidos a establecer un balance entre el consumo y la liberación de oxígeno tisular (guiados por la presión venosa central, la presión arterial media y la saturación venosa central de oxígeno).¹⁷

Específicamente los pacientes deben tratarse con resucitación con líquidos cristaloides o coloides hasta alcanzar una meta de presión venosa central de 8 a 12 mmHg, agentes vaso-activos hasta alcanzar una meta de presión arterial media entre 65 y 90 mmHg, transfusión sanguínea para mantener niveles de hematocrito por arriba del 30%, así como terapia inotrópica, intubación, sedación y relajación para alcanzar una meta de saturación venosa central de oxígeno del 70%. Rivers y cols examinaron la eficacia de las metas tempranas en 263 pacientes con sepsis concluyendo que hubo una disminución de la mortalidad de 46 a 30% en los pacientes en los que se establecieron estas metas.¹⁶

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) puede auto limitarse o progresar a sepsis severa y shock séptico. Las anormalidades circulatorias (depleción del volumen extravascular, vasodilatación, depresión miocárdica, e incremento del metabolismo) causan un imbalance entre la liberación de oxígeno sistémico y la demanda del mismo, resultando en hipoxia tisular global.¹⁰ El reconocimiento temprano de la hipoxia tisular global persistente. Sirve para propiciar un balance entre la liberación y demanda de oxígeno. Llevando al paciente a valores normales de saturación venosa de oxígeno, la concentración arterial de lactato, el déficit de base y el pH.

Existen otros factores que predisponen a los pacientes a la evolución fatal de toda esta problemática que termina con la muerte de los pacientes y esta es las enfermedades coexistentes. El índice de Charlson relaciona la mortalidad a largo plazo con la comorbilidad del paciente. El índice asigna a cada uno de los procesos determinados un peso (puntuación de 1 a 6) en función del riesgo relativo de muerte, que se transforma en una puntuación global mediante la suma de pesos, Ejemplo. Interpretación de la puntuación: En general, se considera *ausencia de* comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2

puntos y alta > 3 puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años):
Puntuación Mortalidad/Año (0 12%, 1-2 26%, 3-4 52%, >5 85%. Predicción de mortalidad en seguimientos prolongados (> 5 años):

Generalmente la predicción de mortalidad se debe corregir con el factor edad. Sumando un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años (p. ej., 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc.) Así, un paciente de 60 años (2 puntos) con una comorbilidad de 1, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 3 puntos, o bien, un paciente de 80 años (4 puntos) con una comorbilidad de 2, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 6 puntos.²³

En medicina, la comorbilidad se describe como el efecto de todas las demás enfermedades que pueden afectar a un solo paciente, el cual puede ser portador de una enfermedad primaria de interés.²¹ El índice de comorbilidad de Charlson es el método más ampliamente aceptado y validado, utilizado actualmente para cuantificar dicha comorbilidad.²⁴ Se han descrito muchas pruebas como intento de normalizar el "peso" o valor de las enfermedades concurrentes, ya sean enfermedades secundarias o terciarias. Cada ensayo intenta consolidar cada afección comórbida individual en una sola variable. Los investigadores han validado estas pruebas debido a su valor predictivo, pero ninguna prueba es un reconocido todavía como norma.¹⁸

El índice de comorbilidad de Charlson predice la mortalidad de un año para un paciente que puede tener una serie de condiciones comórbidas, tales como enfermedades del corazón, SIDA o cáncer (un total de 22 condiciones). Cada condición se le asigna una puntuación de 1, 2, 3 ó 6 en función del riesgo de muerte asociada con esta afección (ver anexo 2). El índice de Charlson (iCh) ha sido utilizado como variable de ajuste en modelos

multivariantes como indicador de comorbilidad. Debido a que su valor pronóstico per se para complicaciones secundarias a sepsis severa y shock séptico, en pacientes sometidos a cirugía de urgencia no ha sido ampliamente evaluado, nos propusimos determinar su valor predictivo para muerte de cualquier causa, a 7 días del evento, en este caso el procedimiento quirúrgico. ²³

JUSTIFICACION

Las condiciones patológicas previas a cualquier intervención quirúrgica, juegan un papel clave y preponderante en las posibles complicaciones que se puedan presentar durante el transoperatorio.

Se han establecido múltiples escalas para valorar la mortalidad de los pacientes que son sometidos a cirugía, y más aun que se encuentran en estado crítico.

Los pacientes con sepsis severa y choque séptico, se enfrentan a un cuadro que tiene un alto índice de mortalidad, si además de esto requieren una intervención quirúrgica, se incrementa más aun el riesgo.

El estado físico (ASA) del paciente predice en porcentaje la prevalencia de mortalidad en los pacientes sometidos a un procedimiento anestésico. El objetivo del estudio fue corroborar que la asociación del INDICE DE CHARLSON, en estos pacientes es una herramienta útil en la predicción de mortalidad a 7 días.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cual será la mortalidad a 7 días de los pacientes con sepsis severa y shock séptico, sometidos a cirugía de urgencia de acuerdo al puntaje proporcionado por el índice de Charlson?

HIPÓTESIS

Los pacientes con mayor puntaje del índice de Charlson, con sepsis severa y shock séptico, sometidos a cirugía de urgencia tienen mayor mortalidad a 7 días, de acuerdo al puntaje obtenido.

OBJETIVO

Determinar la mortalidad en los pacientes con Sepsis severa y shock séptico, sometidos a cirugía de urgencia. De acuerdo al índice de Charlson a 7 días

MATERIALES Y MÉTODO.

De la población quirúrgica que ingresa a quirófanos de la UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Medico Nacional Siglo XXI, IMSS, con diagnóstico prequirurgico de sepsis severa, o choque séptico; se captarán a todos los pacientes que ingresen del 01 de junio al 30 de agosto de 2010 para determinar las condiciones de ingreso la comorbilidad concomitante y su evolución a 7 días.

DISEÑO

Estudio de Cohortes

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable independiente: índice de Charlson

Variable dependiente: mortalidad a 7 días

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- a) Que cumplan con la definición de sepsis severa o shock séptico
 - a. Infección, documentada o sospechada, y algunos de los siguientes:
 - b. Variables Generales
 - i. Fiebre ($+38.3^{\circ}\text{C}$)
 - ii. Hipotermia (temperatura central $- 36^{\circ}\text{C}$)
 - iii. La frecuencia cardíaca $+90$ min 1 o 2 DE por encima del valor normal para la edad
 - iv. Taquipnea
 - v. Alteración del estado mental
 - vi. Edema significativo o balance positivo de líquidos (-20 mL / kg durante 24 horas)
 - vii. Hiperglucemia (glucosa plasmática -140 mg / dL o $\text{mmol } 7,7 / \text{L}$) en ausencia de diabetes
 - viii. Variables Inflamatorias
 - ix. Leucocitosis (recuento de leucocitos $+ 12, 000$)
 - x. Leucopenia (recuento de leucocitos $- 4000$)
 - xi. Recuento de glóbulos blancos inmaduros con 10% formas
 - xii. Proteína C-reactiva 2 DE por encima del valor normal
 - xiii. Procalcitonina 2 DE por encima del valor normal
 - c. Variables hemodinámicas

- i. Hipotensión arterial (sistólica menor de 90 mm Hg; PAM menor de 70 mm Hg, o una disminución de sistólica de 40 mm Hg en adultos o 2 DE debajo de lo normal para la edad)
 - ii. Hipoxemia arterial ($PaO_2/FiO_2 < 300$)
 - iii. Oliguria aguda (producción de orina $< 0.5 \text{ ml / Kg hr}$ o 45 mmol / L durante al menos 2 horas, a pesar de adecuada reanimación con líquidos)
 - iv. Creatinina $> 0.5 \text{ mg / dL}$ o $44,2 \text{ } \mu\text{mol / L}$
 - v. Alteraciones de la coagulación (INR > 1.5 o un TTP > 60 segundos)
 - vi. Íleo (ausencia de ruidos intestinales)
 - vii. Trombocitopenia (recuento de plaquetas, $< 100,000$)
 - viii. Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total plasmática $> 4 \text{ mg / dL}$ o $70 \text{ } \mu\text{mol / L}$)
- d. Variables de perfusión tisular
- i. Lactato sérico elevado
 - ii. Disminución de la recarga capilar o moteado
- d) Edad.- 18 – 60 años
- e) Sexo indistinto
- f) Pacientes con cuadro clínico compatible con sepsis severa y shock séptico
- g) Cirugía de urgencia.- Cirugía abdominal, torácica, de cuello, neurocirugía, cirugía urológica
- h) Sometidos a anestesia general balanceada

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- a) Mayores de 60 años
- b) anestesia regional
- c) cirugía oftalmológica
- d) Diagnósticos equivocados

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- a) Muerte en el transoperatorio

DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS.

- 1.- En momento de identificar un procedimiento de urgencia se recabaran los datos del paciente a su ingreso a sala
- 2.- Se revisara si el procedimiento cumple con los criterios de selección
- 3.- Establecer el puntaje de Charlson revisando el expediente clínico
- 4.- recabar las variables hemodinámicas basales del paciente
- 5.- Recabar la técnica anestésica
- 6.- Recabar si se cumplieron las metas de optimización
- 7.- Recabar emersión, mantenimiento de la anestesia, ingreso a UCI o piso, defunción en sala.
- 8.- Seguimiento en los siguientes 7 días con visita diaria hasta completar 7 días y determinar el número de muertes

Calendario.

Fecha de inicio: 1 de junio 2010

Fecha de terminación: 31 de agosto de 2010

RECURSOS.

Recursos Humanos.

Investigador: Dr. Gabriel Gómez Sánchez

Actividad elaboración de protocolo, captura de datos, análisis de los datos, elaboración de tesis, reporte y entrega de artículo final

Número de horas por semana 20 hrs

Investigador: Dr. Antonio Castellanos Olivares

Actividad: supervisa avances del protocolo, elaboración y revisión de datos obtenidos y aprueba trabajo realizado.

Número de horas por semana 2

Investigador: Dra. Petra Isidora Vázquez Márquez

Actividad supervisa avances del protocolo, elaboración y revisión de datos obtenidos y aprueba trabajo realizado.

Número de horas por semana: 4 hrs

Recursos materiales.

Los recursos que se requiere adquirir son:

Recursos financieros. Proporcionados por el propio investigador

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El presente estudio contará con la aprobación del comité Local de Investigación y las maniobras realizadas, estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación, y las normas de Helsinki y del Seguro Social, Además la información será estrictamente confidencial y su uso será exclusivamente con fines educativos.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 30 pacientes, que cumplieron con los criterios de selección, los cuales se recolectaron durante los meses de junio, julio y agosto de 2010. Se realizó un análisis de cada una de las variables, estos fueron los resultados:

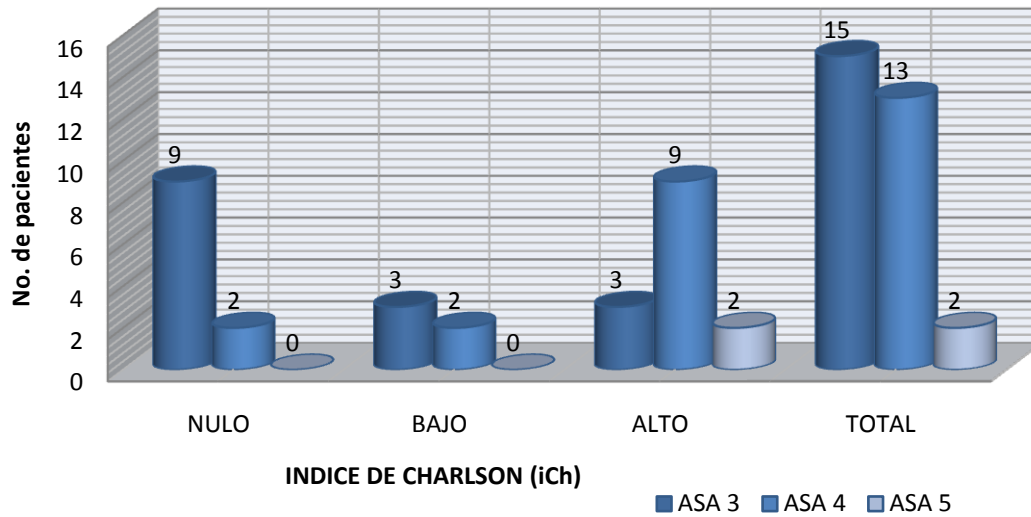
De acuerdo al estado físico, se presentaron un total de 15 pacientes ASA 3 (50% del total), 13 pacientes ASA 4 (43.3% del total) y 2 pacientes ASA 5 (6.7% del total).

Se establecieron, para el análisis de acuerdo a la clasificación de índice, tres parámetros de calificación de acuerdo al puntaje obtenido por el índice, ya descritos en estudios previos, los cuales fueron nulo (0-1), bajo (2), alto (≤ 3). Se analizaron cada una de las variables estudiadas, mediante X^2 , estableciendo los siguientes resultados:

ESTADO FISICO

De los clasificados como ASA 3, nueve (30%) sumaron un índice de Charlson (**iCh**) Nulo (0 -1); de los pacientes ASA 4, nueve (30%) sumaron Charlson Alto (mayor de 3). Los 2 pacientes ASA 5 (6.7%) sumaron un índice Alto de comorbilidad. A mayor estado físico de la clasificación ASA, mayor índice de comorbilidad de Charlson. Ver grafica 1

ESTADO FISICO

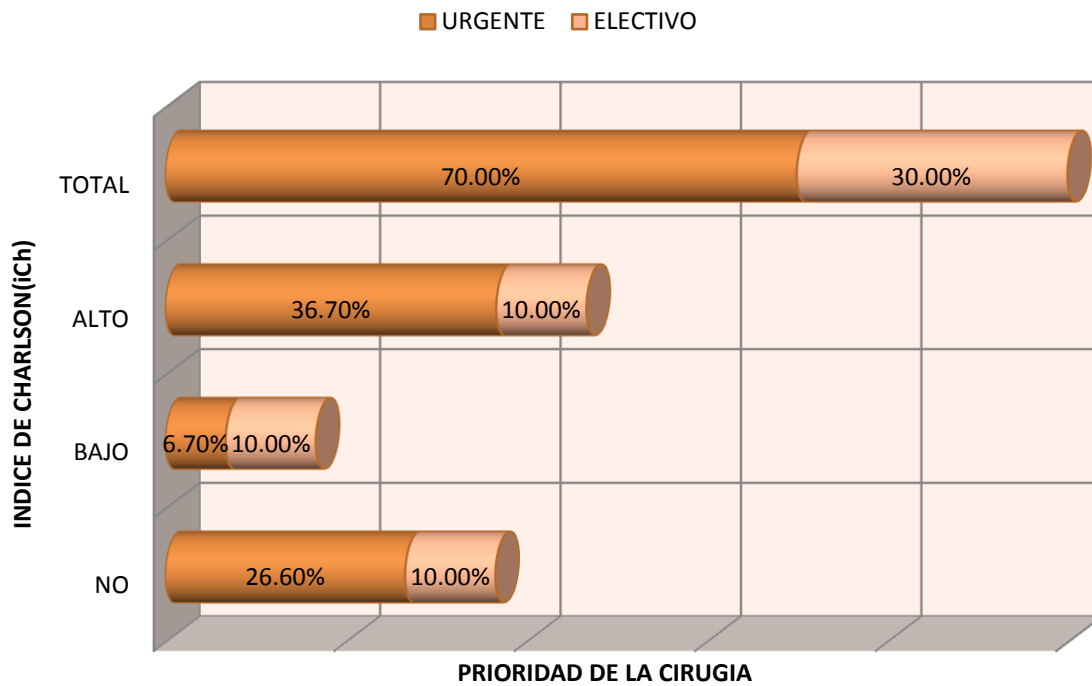


GRAFICA 1.- REPRESENTA EL ESTADO FISICO DE LOS PACIENTES EXPRESADO EN FRECUENCIAS ABSOLUTAS

PRIORIDAD DE LA CIRUGIA

El mayor porcentaje de las cirugías fue con carácter de urgente, en total 70% de las cirugías. Siendo esto más evidente a mayor puntaje de Charlson (**iCh**). De los 30 pacientes analizados 14 (46.7%) obtuvieron un puntaje alto y de estos 11 (36.7%) fueron con carácter de urgente. En los pacientes con puntaje bajo o nulo el porcentaje de cirugía electiva fue el mismo (10%). Más aun en los pacientes con puntaje bajo fue menor el porcentaje de cirugías urgentes (6.7%) contra la cirugías electivas. A mayor puntaje mayor es la prioridad de la cirugía. Ver grafica 2.

PRIORIDAD DE LA CIRUGIA

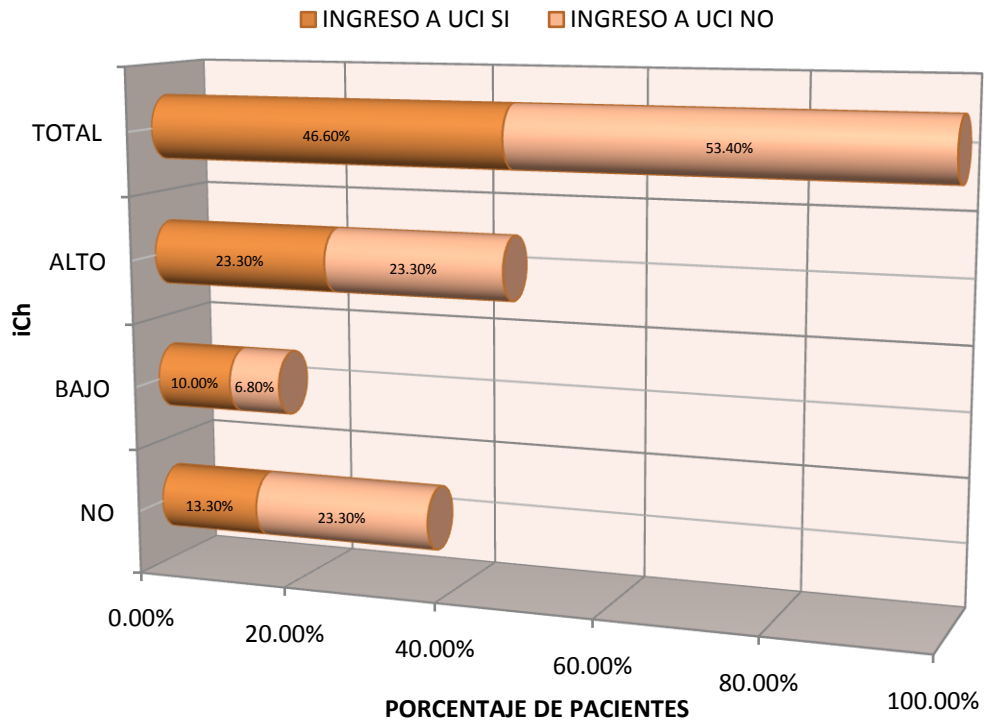


GRAFICA 2.- PRIORIDAD DE LA CIRUGIA DE ACUERDO AL PUNTAJE OBTENIDO, EXPRESADO EN PORCENTAJES

Ingreso a UCI

En este estudio no hubo diferencia entre los pacientes con iCh nulo o bajo que se ingresaron a la UCI (23.3%) vs los pacientes con iCh alto (23.3). Pero si hubo diferencia en el porcentaje de pacientes que no se ingresaron a UCI, siendo la suma de nulo o bajo mayor a los pacientes con suma de iCh alto (30.1% vs 23.3%). La suma de índice de Charlson alto no es indicativo de ingreso a la UCI, es mas puede ser criterio de exclusión de ingreso a la UCI. Ver grafica 3.

INGRESO A UCI

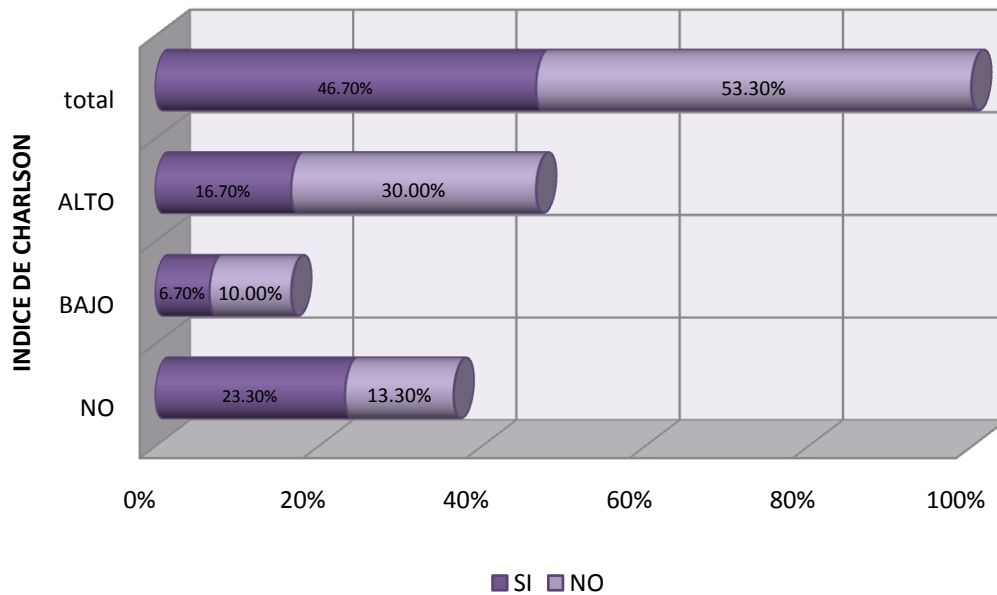


GRAFICA 3.- PROPORCIÓN DE PACIENTES INGRESADOS A UCI

SUPERVIVENCIA A 7 DIAS

Los pacientes con un iCh alto (14) tuvieron un porcentaje mayor de mortalidad que los pacientes con puntaje bajo, en total 11 pacientes (30%) no sobrevivieron a los 7 días, aunque no hubo diferencia significativa en el total de los pacientes que sobrevivieron pero si en los que sumaron un iCh alto, dos de cada 3 fallecieron. A mayor puntaje de Charlson mayor es la mortalidad a 7 días. Ver Grafica 4

SUPERVIVENCIA A 7 DIAS

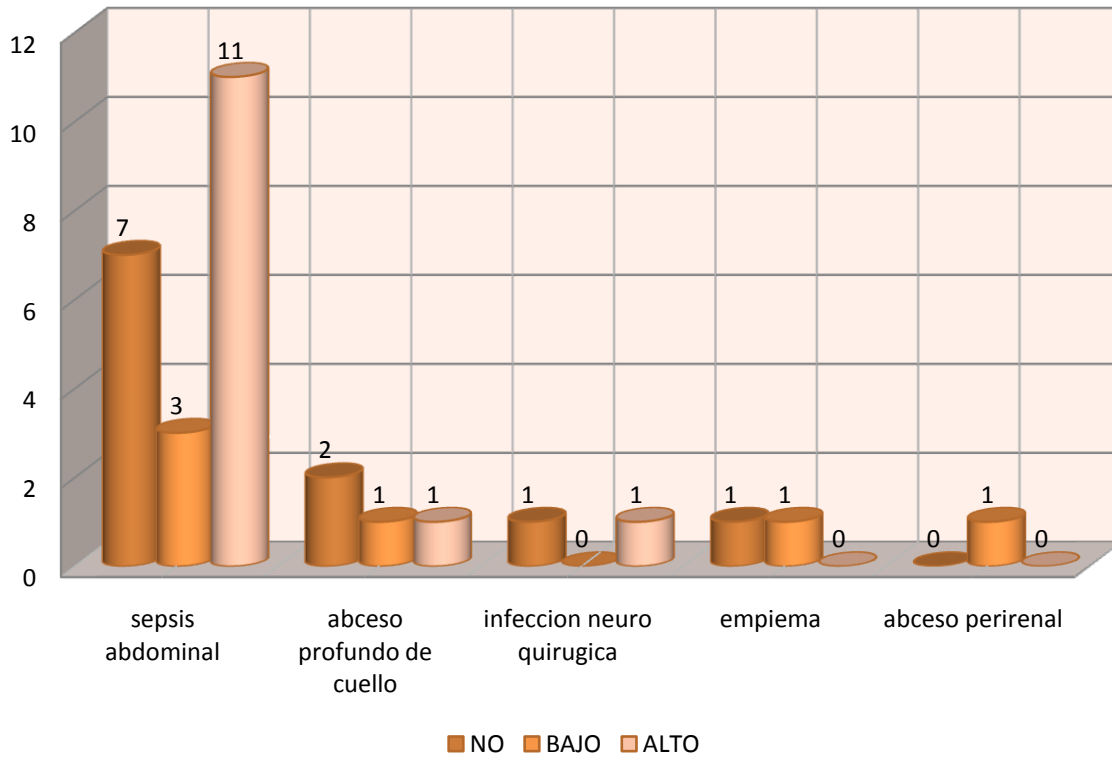


GRAFICA 4.- SUPERVIVENCIA A 7 DIAS EXPRESADA EN PORCENTAJE

LOCALIZACION DEL FOCO SEPTICO

De acuerdo a la localización del foco séptico, el mayor número de pacientes presentó infección abdominal, siendo esta el 70% del total de los pacientes, además de que estos pacientes presentaron un índice de comorbilidad mayor, siendo un total de 11 (36.7%), este sitio de infección incluye padecimientos de gastrocirugía, cirugía de colon e infecciones ginecológicas. El menor porcentaje de pacientes fue para la infección peri renal, con solo un paciente. La mayoría de los estudios que se realizan en pacientes sépticos se realizan en la UCI, estableciendo como prioridad la resucitación intensiva, dejando de lado si el paciente requiere o no un procedimiento quirúrgico, en nuestro estudio la utilidad de saber el foco infeccioso es para conocer cuáles son los padecimientos que llevan a la sepsis severa o choque séptico en pacientes sometidos a cirugía además de que el puntaje de Charlson también es mayor en estos pacientes. Grafica 5

LOCALIZACION DEL FOCO SEPTICO

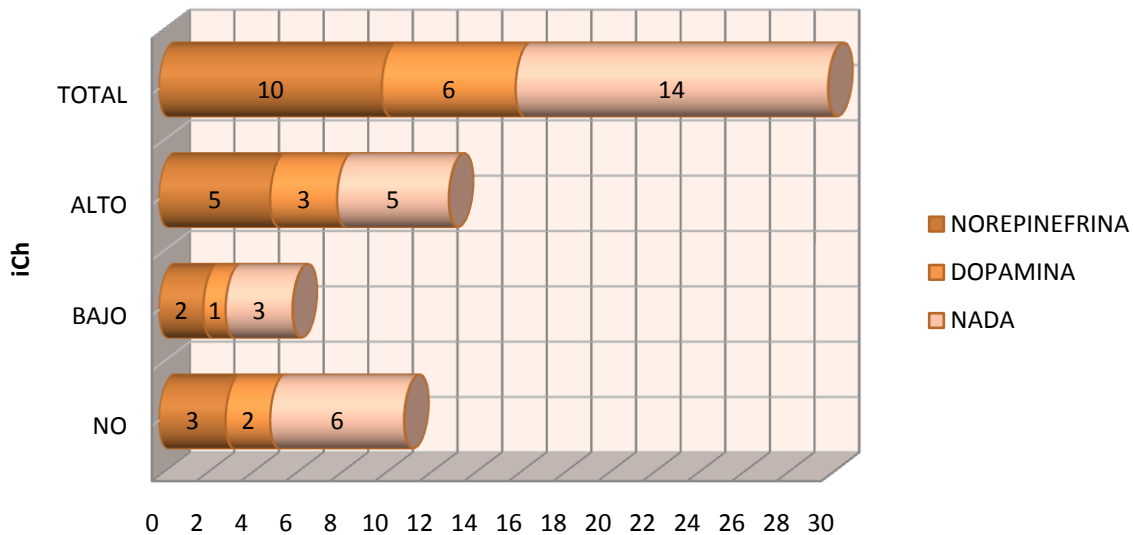


GRAFICA 5.- LOCALIZACION DEL FOCO SEPTICO

USO DE AMINAS

Del total de pacientes que no sobrevivieron, en siete (21%) no se utilizaron aminas. De los pacientes que recibieron aminas en el transoperatorio (dieciséis 53,3%) solo 10 (33.3%) se ingresaron a la UCI, y de estos solo sobrevivieron tres (10%). Grafica 6

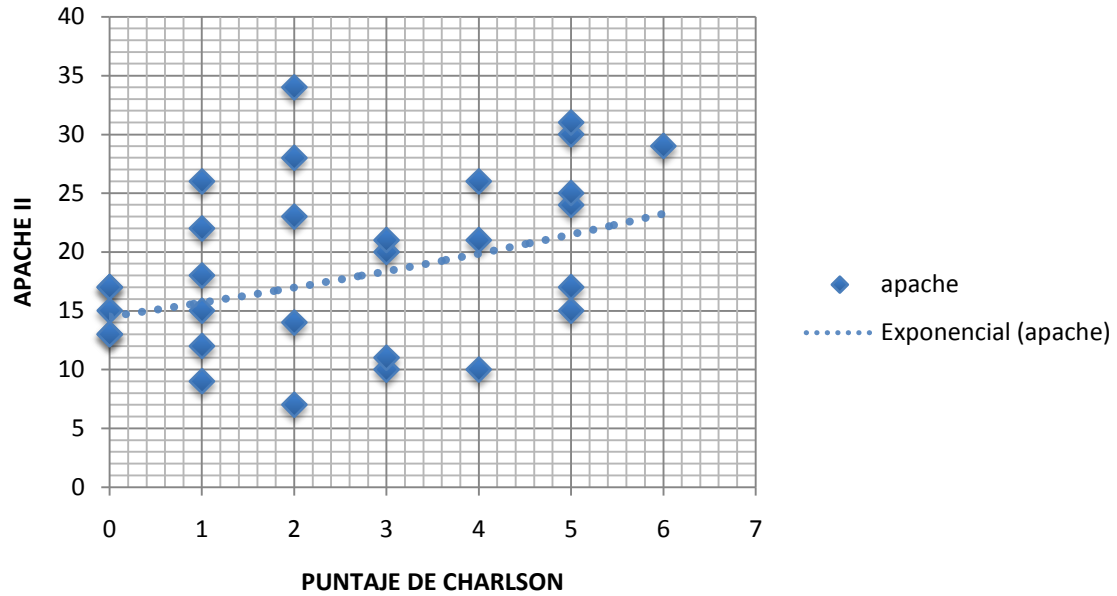
USO DE AMINAS EN EL TRANSOPERATORIO



GRAFICA 6.- PACIENTES QUE UTILIZARON AMINAS EN EL TRANSOPERATORIO

CORRELACION CON APACHE

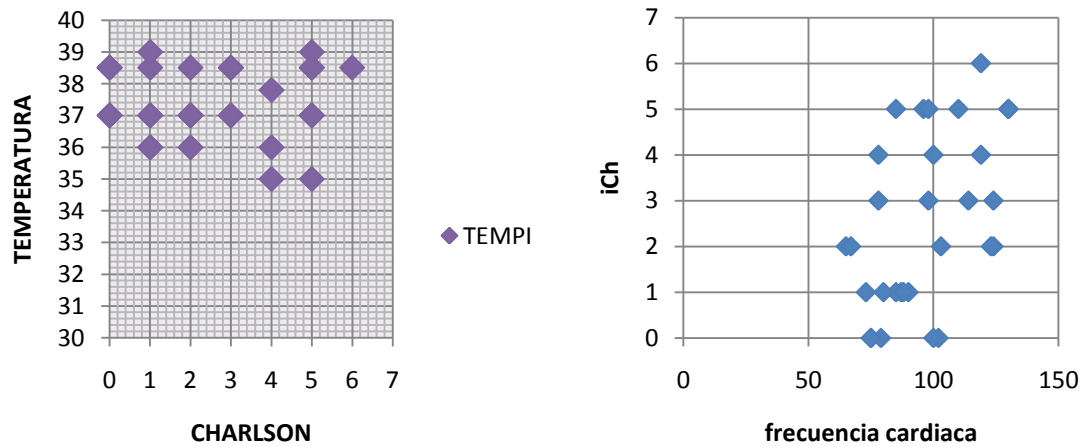
De los 30 pacientes, 13 presentaron un índice alto, estos tuvieron un puntaje de APACHE mayor con media de 21, en comparación con los pacientes que sumaron un puntaje bajo, los cuales tuvieron una media de APACHE DE 15. Aunque en correlación con la supervivencia e ingreso a la UCI, los pacientes que sobrevivieron tuvieron una media de APACHE 18, cuando los que no sobrevivieron tuvieron una media de APACHE DE 20. La edad de los pacientes en relación con la suma del índice de comorbilidad fue mayor, siendo en los pacientes con suma alta una edad promedio de 63, cuando los pacientes de presentaron una suma baja o nula la edad promedio fue de 34 años, es decir, a mayor edad mayor índice de comorbilidad. A mayor suma de Charlson, mayor APACHE. Ver grafica 7



GRAFICA 7.- CORRELACIÓN ENTRE EL PUNTAJE DE CHARLSON Y APACHE

TENDENCIAS HEMODINAMICAS

No hubo diferencias significativas en relación al puntaje en PAM y PVC basales, si se presentaron diferencias en las tendencias de temperatura y frecuencia cardiaca, presentándose mayor variación a mayor puntaje de Charlson.



En el reporte de laboratorio en donde las cifras de leucocitos fueron proporcionalmente más altas en los pacientes con iCh mayor, con una media de 15,000 leucocitos, así como en las cifras de Creatinina sérica siendo esta mayor (promedio de 1,2) en los pacientes con mayor puntaje Vs los pacientes con ausencia de comorbilidad (promedio de 0,7).

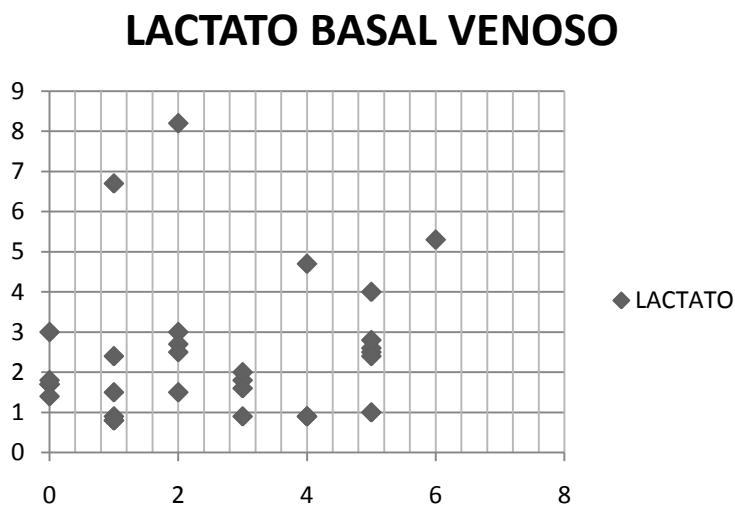
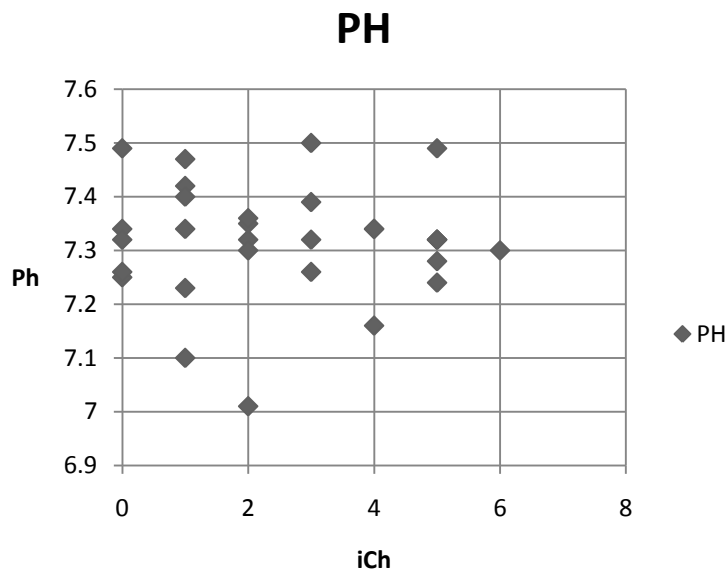
En relación a las cifras de Hb y Hto no hubo diferencias significativas en los pacientes con puntaje nulo, bajo o alto. **Ver tabla 1**

variable	CHARLSON		
	NULO (0 - 1)	BAJO (2 PUNTOS)	ALTO (≥ 3)
	n = 11	n = 5	n = 14
EDAD	34 (21 - 59)	52 (27 - 71)	63 (35 - 81)
TEMPERATURA	37 (35 - 38.5)	37.8 (36 - 38.5)	38.5 (35 - 39)
FC	96 (75 - 130)	88 (65 - 124)	100 (67 - 130)
FR	16 (13 - 20)	18.5 (16 - 22)	18 (16 - 26)
PAM	83 (69 - 103)	78 (56 - 98)	81 (67 - 116)
LACTATO	2 (0.8 - 6.7)	3.2 (1.5 - 8.2)	2.4 (0.9 - 4.7)
APACHE	16 (9- 26)	21 (7 - 28)	20 (10 - 31)
MORTALIDAD 7 DIAS (%)	4 (13.3%)	3 (10%)	9 (30%)

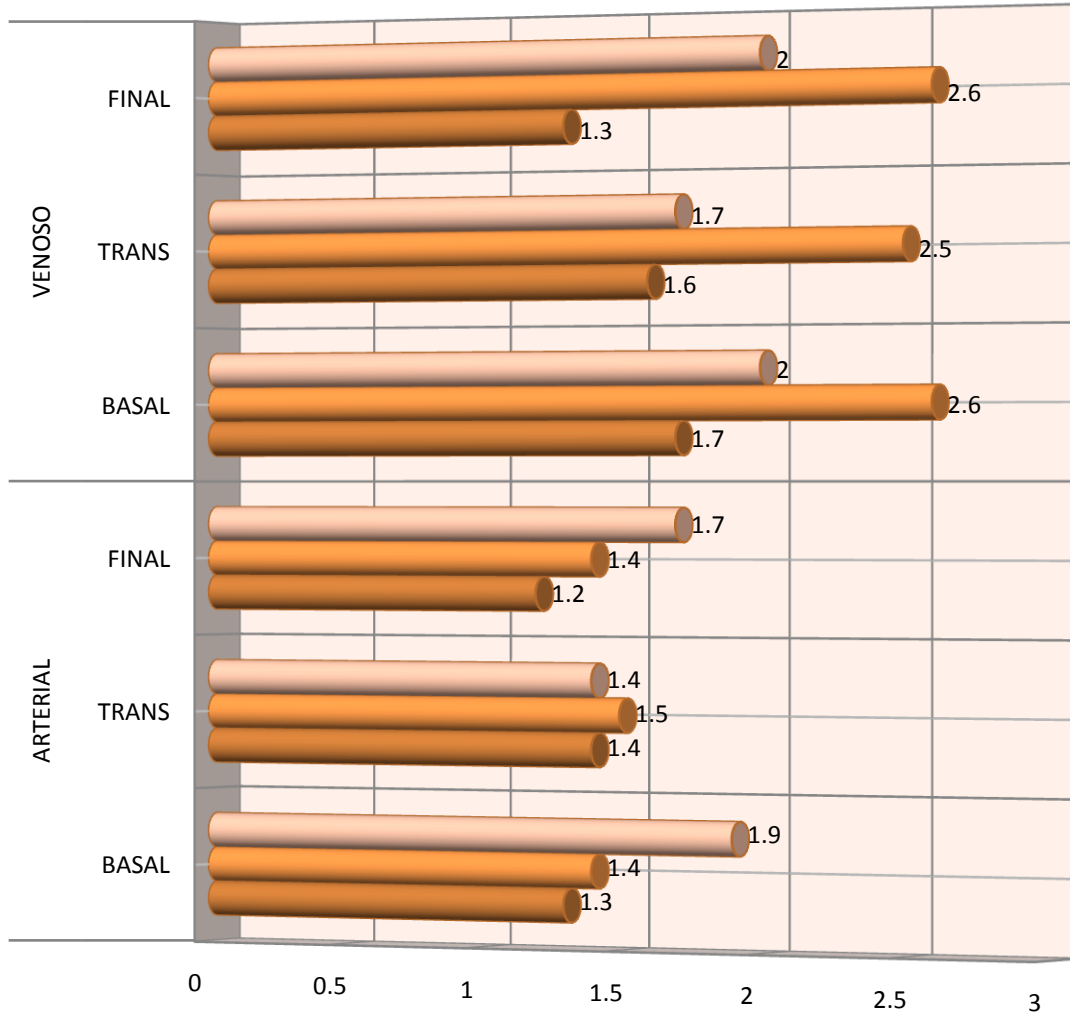
No se presentaron diferencias significativas en los pacientes en relación a los electrolitos séricos preoperatorios, mas si hubo variación en los tiempos de coagulación, siendo estos mas alargados en los pacientes con un iCh alto, con una media de TP de 18,5 Vs 15,6 en pacientes con puntaje nulo.

TENDENCIAS GASOMETRICAS

Gasométricamente los pacientes se comportaron de la siguiente manera, los pacientes con iCh alto presentaron una media de lactato sérico basal de 2,4, en contraste con los que obtuvieron un puntaje nulo, los cuales tuvieron una media de lactato sérico de 1,3.



Título del gráfico



	ARTERIAL			VENOSO		
	BASAL	TRANS	FINAL	BASAL	TRANS	FINAL
ALTO	1.9	1.4	1.7	2	1.7	2
BAJO	1.4	1.5	1.4	2.6	2.5	2.6
NULO	1.3	1.4	1.2	1.7	1.6	1.3

DISCUSION

El objetivo del estudio es validar un instrumento de medición, que se utiliza como predictor de mortalidad a largo plazo en pacientes crónicos, en pacientes en agudo, con criterios de sepsis severa o choque séptico, se incluyeron un total de 30 pacientes, ASA 3, 4 y 5, urgentes y electivos.

Se encontró que el mayor porcentaje de estos pacientes tienen un iCh alto, previo a la cirugía, además de estado séptico descrito.

De acuerdo a la especialidad y el sitio de infección quirúrgica se encontró que la mayoría de los pacientes cursan con infecciones abdominales, en segundo lugar de cuello, y por ultimo neuroquirurgicas, torácicas y de urología. Aunque en estudios previos realizados solo se ha utilizado el índice en padecimientos crónicos como infarto agudo del miocardio y enfermedades oncológicas, se concluyó que fue útil aplicar el índice ya que si hubo diferencias significativas, de acuerdo al puntaje obtenido, en la mortalidad a 7 días²³

El mayor porcentaje de pacientes fue sometido a cirugía con prioridad urgente, los procedimientos que se hicieron de manera electiva, se clasificaron como sepsis severa, y contaban con iCh bajo o nulo. Un estudio describió la presencia de sepsis severa en pacientes pos operados de cirugía oncológica encontrando que a mayor puntaje de Charlson mayor fue el riesgo de desarrollar sepsis severa^{20, 23}

De los pacientes sometidos a procedimientos ya sea electivos o de urgencias, se encontró que aun cuando contaban con iCh alto, no hubo relación directa con su ingreso a UCI, incluso se corroboró que la mayoría de los pacientes con puntaje alto no tienen criterios de ingreso a UCI, por el mismo estado comorbido por el puntaje alto. Como se describió previamente el índice de comorbilidad de Charlson suma una serie de condiciones comórbidas, tales como enfermedades del corazón, SIDA o cáncer^{26, 27}, varias de estas

condiciones pueden llegar a ser criterios de exclusión para ingreso a la UCI, es por eso que si el índice tiene una suma alta (≥ 3) puede ser utilizado como criterio de exclusión de ingreso a la UCI.

Se determinó que los pacientes con puntaje alto tienen un menor porcentaje de supervivencia, siendo esta medición útil y aplicable a pacientes sometidos a cirugía de urgencia, con sepsis severa o choque séptico como predictor de mortalidad, se encontró relación directa con escalas de medición de mortalidad en pacientes agudos como APACHE en donde el mayor número de pacientes se encontró dentro de puntajes altos, los cuales corresponden a mayor mortalidad.

Se han estudiado múltiples escalas de validación para establecer la mortalidad de los pacientes sépticos en la UCI, con SAPS, APACHE, LOD,^{22, 24, 27,29} creímos adecuado compararlo con APACHE ya que es una escala de medición en agudo para determinar la mortalidad

No se presentaron diferencias significativas en las tendencias hemodinámicas, únicamente en la temperatura, encontrándose correlación directa entre iCh alto y fiebre, aunque en estudios previos se ha encontrado que la mayoría de los pacientes presentan tendencias hemodinámicas alteradas, con disminución de la PAM, PVC, y aumento de la FC y TEMPERATURA principalmente^{14, 15, 17,18}

El objetivo de obtener gasometrías arteriales y venosas pre, trans y post, fue para corroborar el comportamiento metabólico del paciente y si se presentaba influencia de iCh en este comportamiento, las tendencias metabólicas mas importantes (lactato, pH y SVO2), presentaron diferencia significativa y alteraciones predominantemente en los pacientes con puntaje iCh bajo, recordando que únicamente este índice es de comorbilidad mas no predice comportamiento transoperatorio, creemos que aun cuando las tendencias favorecen que los pacientes con índice bajo la suma de los pacientes con índice bajo y alto corrobora

que tendrán un comportamiento metabólico con mayores alteraciones que los pacientes que tienen un iCh nulo.^{7, 20}

Esta descrito en la literatura que el lactato sérico es predictivo de mortalidad en pacientes sépticos. En nuestro estudio la correlación lactato sérico- pH- iCh fue mayor para los pacientes con un iCh bajo y alto, aunque las cifras fueron mayores en los pacientes con puntaje bajo.^{9, 21}

CONCLUSIONES

Resultó útil aplicar el índice a los pacientes con sepsis severa y choque séptico, si hubo diferencias significativas entre el puntaje obtenido y la mortalidad así como en las prioridades de ingreso a quirófano y a UCI. Los pacientes con mayor puntaje presentaron mayores alteraciones hemodinámicas que los pacientes con puntaje menor.

Resulta en este estudio predictivo de mortalidad el índice de Charlson ya que a mayor puntaje fue mayor la mortalidad en los pacientes.

Las limitaciones del estudio fueron el número de pacientes, y las posibles complicaciones que pueden presentarse en el postanestésico inmediato.

ANEXOS

Anexo 1 ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

1 punto	2 puntos	3 puntos	6 puntos
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infarto de miocardio ▪ Insuficiencia cardíaca congestiva ▪ Enfermedad vascular periférica ▪ Enfermedad cerebrovascular ▪ Demencia ▪ Enfermedad respiratoria crónica ▪ Enfermedad del tejido conectivo ▪ Úlcera péptica ▪ Hepatopatía leve ▪ Diabetes mellitus sin evidencia de afección de órgano diana 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemiplejia • Insuficiencia renal crónica moderada severa • Diabetes con afectación de órganos diana • Tumor sin metástasis • Leucemia • Linfoma 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad Hepática moderada o severa 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor Sólido con metástasis • SIDA (no únicamente HIV positivo)

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS							
INDICE DE CHARLSON COMO PREDICTIVO DE MORTALIDAD A 7 DIAS EN PACIENTES CON SEPSIS SEVERA Y SHOCK SEPTICO, SOMETIDOS A CIRUGIA DE URGENCIA							
NOMBRE			AFILIACION			IMC	
EDAD		SEXO		PESO		TALLA	
CIRUGIA		AMINAS		DOSIS		FC	
CHARLSON		SERVICIO		UCI		Temp	
TA		PAM		PVC		SvO2	
Hb		Hto		TP		TPT	
Glu		Cr		Na		K	
Calcio		Cl		Lactato		Leucocitos	
GSA	INICIAL		TRANSOPERATORIA		POST		
	ART	VEN	ART	VEN	ART	VEN	FECHA
Ph							
PO2							
PCO2							
Na							
K							
Glu							
Lactato							
HCO3							
EBe							
MANEJO TRANSOPERATORIO							
PAM		PVC		SAT		FC	
AMINA		DOSIS		TECNICA			
POSTOPERATORIO							
UCI		PAM		PVC		SvO2	
MURIO		CAUSA					

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. **Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al.** The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA*. 1995;273:117-123.
2. **Phillip RD, Jean MC, Henry M.** for the Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee Sponsoring Organizations: American Association. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004 32: 3
3. **Anonymous American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference.** definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864–74.
4. **Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Et Al:** Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303–1310
5. **Ho BC, Bellomo R, McGain F, Et Al:** The incidence and outcome of septic shock patients in the absence of early-goal directed therapy. *Crit Care* 2006; 10:R80
6. **Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al.** Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29:1303-1310.
7. **Aird WC.** The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*. 2003;101:3765- 3777.
8. **Esmon CT.** Protein C pathway in sepsis. *Ann Med*. 2002;34: 598-605.
9. **Karimova A, Pinsky DJ.** The endothelial response to oxygen deprivation: biology and clinical implications. *Intensive Care Med*. 2001;27:19-31.

10. **Hotchkiss RS, Karl IE.** The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348:138-150.
11. **Bone RC.** Sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med.* 1996;24:1125-1128.
12. **Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al.** Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units: French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA.* 1995;274:968-974.
13. **Estenssoro E, Gonzalez F, Laffaire E, et al.** Shock on admission day is the best predictor of prolonged mechanical ventilation in the ICU. *Chest.* 2005;127:598-603.
14. **Rackow EC, Astiz ME.** Pathophysiology and treatment of septic shock. *JAMA.* 1991;266:548-554.
15. **Kinasewitz Gt, Yan Sb, Basson b, et al.** Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism. *Crit care* 2004; 8:r82–r90
16. **Rivers E, Nguyen B, Havstad s.** Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N engl j med* 2001; 345:1368–1377
17. **H. Bryant Nguyen, MD, MS Emanuel P. Rivers, MD, MPH.** Severe Sepsis and Septic Shock: Review of the Literature and Emergency Department Management Guidelines. *Ann Emerg Med.* 2006;48:28-54.
18. **Eduard Abraham et al.** Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit care med* 2007 vol. 35, no. 10: 2408 – 2416.
19. **R. Phillip Dellinger, Md; Mitchell M. Levy, Md.** Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit care med* 2008 reprint
20. **D. Mokart.** Predictive perioperative factors for developing severe sepsis after major surgery. *Br j anaesth* 2005; 95: 776–81

21. **Lakshmi Durairaj, Md; and Gregory A. Schmidt, Md.** Fluid therapy in resuscitated sepsis. *Chest* 2008; 133:252–263
22. **Jones AE, Focht A, Horton JM, et al:** Prospective external validation of the clinical effectiveness of an emergency department-based early goal directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock. *Chest* 2007; 132:425–432
23. **Jessina C. McGregor.** Utility of the Chronic Disease Score and Charlson Comorbidity Index as Comorbidity Measures for Use in Epidemiologic Studies of Antibiotic-resistant Organisms. *Am J Epidemiol* 2005;161:483–493
24. **Angus DC, Wax RS.** Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med.* 2001;29:S109-S116.
25. **Trzeciak S, Rivers EP.** Emergency department overcrowding in the United States: an emerging threat to patient safety and public health. *Emerg Med J.* 2003;20:402-405.
26. **Larry B. Goldstein et al.** Charlson Index Comorbidity Adjustment for Ischemic Stroke Outcome Studies. **Stroke.** 2004;35:1941-1945.
27. **Julio E. Nuñez y cols.** Papel del índice de Charlson en el pronóstico a 30 días y 1 año tras un infarto agudo de miocardio
28. **Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.** A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373–383.
29. **Timsit JF, Fosse JP, Troche G, et al.** Calibration and discrimination by daily Logistic Organ Dysfunction scoring comparatively with daily Sequential Organ Failure Assessment scoring for predicting hospital mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2003–13