



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN  
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
MEDICINA INTERNA**

**“COMPARACIÓN ENTRE LA APLICACIÓN DE ESCALAS CLÍNICAS Y  
BIOMARCADORES SÉRICOS COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES  
CON SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO, ADMITIDOS EN UNIDADES DE SEGUNDO NIVEL  
DE ATENCIÓN DE LA SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL.”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**PRESENTADO POR DRA. NAZYELI JANITZIN HERNÁNDEZ ARRIAGA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN**

**MEDICINA INTERNA**

**DIRECTORES DE TESIS**

**DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO  
DR. SAÚL HUERTA RAMÍREZ**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

“COMPARACIÓN ENTRE LA APLICACIÓN DE ESCALAS CLÍNICAS Y BIOMARCADORES SÉRICOS COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO, ADMITIDOS EN UNIDADES DE SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN DE LA SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL.”

Autor: Nazyeli Janitzin Hernández Arriaga.

Vo. Bo.  
Dr. José Juan Lozano Nuevo

---

Profesor Titular del Curso de Especialización  
en Medicina Interna

Vo. Bo.  
Dr. Antonio Fraga Mouret

---

Director de Educación e Investigación

“COMPARACIÓN ENTRE LA APLICACIÓN DE ESCALAS CLÍNICAS Y BIOMARCADORES SÉRICOS COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO, ADMITIDOS EN UNIDADES DE SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN DE LA SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL.”

Autor: Nazyeli Janitzin Hernández Arriaga.

Vo. Bo.  
Dr. Saúl Huerta Ramírez

---

Médico Adscrito al Hospital General Ticomán, SSDF

## *Dedicatoria:*

*Dedico este trabajo a mi familia quien siempre ha sido mi apoyo y refugio, fuente de paz y amor:*

*A mi mamá **María Gloria Arriaga Ortíz**, por darme palabras de esperanza, comprensión, infinito amor y entrega absoluta en los momentos más difíciles, por constituir un ejemplo de vida y a quien debo cuanto soy.*

*A mi papá **Antonio Hernández Pozos**, por procurar mi bienestar no importando la situación.*

*A mis hermanas **Citlaly Marisol** y **Gloria Itzel**, por darme su apoyo incondicional, compartir conmigo innumerables momentos y obsequiarme su amor.*

*A mi abuela **María Francisca Ortíz de la Rosa** y a mi tía **Yolanda Arriaga Ortíz** por sentirse orgullosas de mi y tener confianza en los proyectos que he emprendido aún en los momentos de oscuridad e incertidumbre.*

*A mi amigo **José Manuel Díaz González** por brindarme su amistad, cariño y acompañarme en los nuevos retos.*

*A todos los ángeles que se han detenido a mirarme y regalarme una sonrisa, que han sido mi inspiración, razón y motivo, que tuvieron para mi una palabra de aliento, con los que compartí sueños y realidades, y caminaron a mi lado en el sendero de la vida uniendo su destino al mío.*

# ÍNDICE

	Página
☞ Introducción.....	1
Antecedentes.....	1
Planteamiento del problema.....	7
Justificación.....	7
Hipótesis.....	8
Objetivos.....	8
☞ Material y métodos.....	8
Diseño del estudio.....	8
Definición de las variables.....	9
Selección de la muestra.....	9
Criterios de inclusión.....	9
Criterios de exclusión.....	9
Criterios de eliminación.....	10
Tipo de muestreo.....	10
Cálculo del tamaño de la muestra.....	10
Procedimientos.....	10
☞ Plan de análisis estadístico.....	11
☞ Resultados.....	12
☞ Discusión.....	23
☞ Conclusiones.....	26
☞ Referencias Bibliográficas.....	27

## **RESUMEN**

La sepsis es considerada un importante problema de salud pública y debido al alto costo de la atención médica que demanda se han desarrollado diversos modelos pronósticos para estimar la severidad de la enfermedad y auxiliar a los médicos tratantes a la toma de decisiones terapéuticas. En el presente estudio se compararon dos escalas clínicas (APACHE II, LODS) y biomarcadores (Lactato y eosinófilos) como predictores de mortalidad. Obteniendo que un nivel de lactato  $\geq 1.8\text{mmol/L}$  es un marcador confiable con mayor certeza diagnóstica, con un índice de correlación de Pearson (0.65) en relación a escalas clínicas que demandan de insumos superiores.

**Palabras clave:** Biomarcadores séricos, escalas clínicas, lactato, eosinófilos, APACHE II, LODS.

## I. INTRODUCCIÓN

### ANTECEDENTES

#### *Sepsis*

La sepsis es considerada un importante problema de salud. En Estados Unidos, se estima una incidencia de 750,00 casos, contabilizando 21, 000 muertes anuales (Angus, DC, et al, 2001).

Dicho padecimiento, consiste en la presencia de un proceso infeccioso con repercusiones sistémicas y que induce hipotensión definida como: presión arterial sistólica menor a 90mmHg (PAS), presión arterial media menor a 70 mmHg o un decremento en la PAS menor a 40 mm Hg o < 2 desviaciones estándar para la edad en ausencia de otras causas (Bone RC, et al 1992).

Por otro lado, la sepsis severa (disfunción orgánica severa secundaria a infección) y el choque séptico afectan a millones de personas alrededor del mundo cada año, incrementando su incidencia anualmente (Angus DC, et al 2001).

Estudios recientes estiman que el número de hospitalizaciones por sepsis severa se han duplicado durante la década pasada, y la mortalidad se ha incrementado. No obstante se subestima este problema debido a que no se disponen de métodos rentables para la determinación de la severidad de la enfermedad. (Angus DC, et al ,2001; Dombrovskiy VY, et al, 2007).

#### *Choque Séptico*

El estado de choque consiste en el deterioro de la relación normal entre el aporte y la demanda de oxígeno. Como consecuencia de lo anterior, existen alteraciones en la perfusión tisular, la cual produce disminución de la entrega de oxígeno y otros nutrientes a los tejidos originando disfunción celular (Beale RJ, 2004).

De manera particular, el choque séptico consta de un estado de hipoperfusión a pesar de una “adecuada” reanimación excluyendo otras causas. Se produce cuando agentes infecciosos son liberados o bien por síntesis de mediadores inducidos por infección en el torrente sanguíneo (Dellinger RP, et al 2008). Su patogénesis incluye una compleja interacción entre vasodilatación patológica, hipovolemia absoluta y relativa, depresión miocárdica directa y distribución inadecuada de de la circulación (Ince C, et al 2001). Aun después de la restauración del volumen circulante, la mala distribución del volumen circulatorio y el gasto cardiaco alto persisten como consecuencia de anormalidades microvasculares (Parrillo JE, et al 1990). Se estima que el 50% los pacientes que fallecen presentan falla orgánica múltiple y el resto, hipotensión progresiva con resistencias vasculares sistémicas bajas refractarias a la terapia con agentes vasopresores. Por lo que la prioridad inicial en el manejo del choque séptico es el mantenimiento de una presión arterial media adecuada y de un gasto cardiaco para mantener la perfusión (Hollenberg, 2007).

Debido al alto costo de la atención médica que demanda este tipo de pacientes, se han desarrollado diversos modelos pronósticos para estimar la severidad de la enfermedad y auxiliar a los médicos tratantes a la toma de decisiones terapéuticas, con el fin de proveer un manejo efectivo y mejorar el curso clínico (Mikkelsen, ME, 2009).

Además, la predicción de la evolución de un paciente posee implicaciones a nivel administrativo, médico y legal al proveer al médico de un panorama aproximado al desenlace del enfermo.

### *Modelos pronósticos*

#### *Generalidades*

Fueron desarrollados como una herramienta para la estratificación del riesgo y severidad en pacientes críticamente enfermos. Su uso en la UCI data de hace 30 años (Ferreira FL, et al 2001).

Dicha apreciación se realiza tomando en cuenta los datos obtenidos de manera rutinaria al enfermo, calculándose como la suma de la puntuación de parámetros establecidos previamente a los cuales se les confiere cierto valor numérico en relación al grado de afectación (Affesa, et al 2007).

Cabe destacar que cada escala cuenta con sus ventajas y debilidades y la elección de la aplicación de cada una de ellas depende del tipo de pacientes en particular. Aunque este no constituye el único parámetro para evaluar el desempeño de un servicio, puede usarse como un parámetro de comparación (Afessa B, et al 2007).

### *Modelos específicos*

Se dividen en 4 generaciones:

✳ Primera generación:

↪ APACHE I

✳ Segunda generación:

↪ APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation).

↪ SAPS I (Simplified Acute Physiology Score)

↪ MPM I (Mortality Probability Model)

✳ Tercera generación:

↪ APACHE III

↪ SAPS II

↪ MPM II

✳ Cuarta generación:

↪ APACHE IV

↪ SAPS III

↪ MPM III

### *Acute Physiology and Chronic Health (APACHE II)*

Las escalas clínicas como el APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) pertenecen a los denominados sistemas basados en parámetros fisiológicos, las cuales constan de dos secciones una puntuación de severidad y otra estima la probabilidad de mortalidad a los 28 días (Knaus, et al 2002).

El modelo de APACHE II tradicional emplea los peores valores de las 12 variables fisiológicas contempladas durante las primeras 24 horas siguientes a la admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Dicho modelo ha sido ampliamente validado para clasificar la severidad de la enfermedad y predecir la mortalidad. No obstante un problema potencial es que el puntaje puede ser dependiente del tratamiento y por lo cual puede reflejar la falta de respuesta a este (Knaus WA., et al, 1985).

### *Modelos de Falla Orgánica*

#### *Generalidades*

La insuficiencia orgánica es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en la Unidad de Cuidados intensivos. El tratamiento contempla el soporte de los órganos involucrados, con determinación inicial y secuencial de la afectación de éstos, debido a que influye en el pronóstico del paciente, además de ser una herramienta para evaluar una respuesta favorable a la terapéutica instaurada (Le Gall JR, 2005)

Diversos modelos han sido desarrollados para este propósito, asignando valores de acuerdo a la magnitud del daño a 6 sistemas: Respiratorio, cardiovascular, renal, hematológico, hepático y Sistema Nervioso Central. No obstante, cada escala en particular establece distintos puntos de corte (Afessa B, 2007).

#### *LODS (Logistic Organ Dysfunction System)*

El sistema de regresión de disfunción orgánica (LODS) consiste en la cuantificación del grado de afectación en 6 sistemas orgánicos a través de la medición de variables fisiológicas desde el

día del ingreso del paciente. Fue realizada en un total de 13,152 pacientes admitidos en la UCI de 12 países participantes, con un análisis estadístico robusto. Se emplea un modelo de regresión logística para determinar los niveles de severidad y la estimación de la probabilidad de muerte. Constituye una herramienta objetiva para la evaluación del nivel de disfunción con aceptable grado de acuciosidad. Asigna puntaje para cada sistema basado en su impacto en la mortalidad, no en un punto de corte arbitrario (Le Gall JR., et al, 1996).

### *Biomarcadores*

Los biomarcadores son indicadores que se pueden cuantificar objetivamente y evaluar como determinantes de un proceso biológico normal o patológico, o como respuesta farmacológica a una intervención terapéutica. Antes de su uso, cada marcador debe ser validado y calificado, dependiendo de la intención de su aplicación (Rivers EP, et al, 2008).

Un marcador ideal en sepsis, es aquel que es sugerente de infección, altamente específico, con alta sensibilidad, fácil de medir, rápido, barato y que correlacione con la severidad y pronóstico de infección (Abidi K, et al., 2008).

### *Lactato*

La presencia de lactato sérico elevado, está fuertemente asociado con la morbilidad y mortalidad de diversas poblaciones de enfermos críticos (Schulman, AM., et al 2004).

El lactato es un biomarcador útil para estratificar el riesgo de pacientes con sepsis severa (Shapiro NL, et.al 2005). En sepsis, el incremento del lactato puede deberse tanto a un deterioro del metabolismo del lactato, como a una excesiva producción del mismo (Revelly, JP, et al 2005). Por lo cual, es factible que la elevación del lactato sea simplemente una manifestación de la disfunción orgánica derivada del deterioro del metabolismo por la falla renal y hepática subyacente (Duke T, 1999). No obstante, investigaciones previas han documentado una asociación entre la mortalidad y el lactato sérico independiente de la falla orgánica y la hipotensión refractaria. En 2009, Mikkelsen y colaboradores en un estudio de cohorte en la que

participaron 803 pacientes, demostraron que el incremento inicial de lactato se relaciona directamente con la mortalidad de forma independiente a la disfunción sistémica. Además de existir un vínculo entre el nivel de lactato sérico aun en pacientes con choque aparente de manera independiente, considerándose una herramienta para respaldar las decisiones médicas (Mikkelsen ME., et al, 2009).

Tradicionalmente, se consideraba concentraciones mayores a 4mmol/L para iniciar protocolos de resucitación. No obstante, se evidenció que aun pacientes hemodinámicamente estables con niveles intermedios de lactato (2-3.9 mmol/L) cuentan con una mortalidad del doble en comparación con aquellos pacientes con niveles bajos. Constituyendo un grupo en riesgo potencialmente recuperables con beneficio de una terapia agresiva. Este estudio mostró una mortalidad a 28 días del 22% en pacientes con sepsis y lactato de 2.9 con un RR de 2.05 de muerte con una  $p=0.02$ , en tanto RR de 4.87 ( $p=0.001$ ) en sujetos con lactato  $\geq 4$ mmol/L. (Mikkelsen ME., et al, 2009).

### *Eosinopenia*

Se ha documentado que la eosinopenia típicamente acompaña la respuesta aguda al trauma (Bass Dieta al., 1980). Dicha reducción en el número de eosinófilos circulantes fue descrita por primera vez por Zappert en 1893 (Zappert J, 1893); y desde entonces fue utilizado como un signo diagnóstico útil. Posterior a la observación de que la eosinopenia es parte de la respuesta normal al estrés, se asume que el descenso de éstos se debe a la infección (Gil H., et al, 2003). Abidi y colaboradores en 2008 demostraron que el nivel de eosinófilos se relaciona directamente con presencia de infección, llegando a distinguir entre pacientes con sepsis de aquellos sin evidencia ésta. Así un nivel de eosinófilos  $\leq 50$  células/mm<sup>3</sup> cuenta con una sensibilidad del 80%, especificidad del 91% para discriminar pacientes con SIRS, de aquellos con infección. (Abidi K., et al, 2008).

Por lo que puede emplearse como un marcador diagnóstico en sepsis en pacientes de nuevo ingreso; ha demostrado ser un mejor parámetro en comparación con la Proteína C reactiva (Abidi K., et al, 2008).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La sepsis es considerada un importante problema de salud. En Estados Unidos, se estima una incidencia de 750,00 casos, contabilizando 21, 000 muertes anuales. El número de hospitalizaciones por sepsis severa se han duplicado durante la década pasada, y la mortalidad se ha incrementado. Se subestima, debido a que no se disponen de métodos rentables para la determinación de la severidad de la enfermedad.

*Pregunta de investigación:*

¿Cuál es el mejor parámetro para la estimación de la mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico?

## **JUSTIFICACIÓN**

El esclarecimiento de la importancia de las escalas clínicas y biomarcadores que determinan la sobrevida de un paciente con sepsis y choque séptico, son fundamentales para el manejo clínico y la decisiones terapéuticas. Existe evidencia contradictoria sobre cuál es el mejor marcador pronóstico en este tipo de pacientes, por lo cual el presente proyecto aportaría a este respecto información muy valiosa.

## HIPÓTESIS

- \* *Hipótesis nula:* Las escalas diagnósticas cuentan con la misma exactitud que los biomarcadores séricos para predecir la mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico.
- \* *Hipótesis alterna:* Las escalas diagnósticas cuentan con diferente precisión que los biomarcadores séricos para predecir la mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico.

## OBJETIVOS

### *Objetivo general*

- ☞ Discernir el mejor parámetro para predecir la mortalidad a 28 días de los pacientes con sepsis y choque séptico ingresados al servicio de Medicina Interna.

### *Objetivos particulares*

- ☞ Establecer la etiología de los pacientes con sepsis y choque séptico ingresados en el servicio de Medicina Interna de un hospital de Segundo nivel.
- ☞ Determinar si los niveles altos de biomarcadores séricos se correlacionan con la mortalidad.

## II. MATERIAL Y MÉTODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal analítico, prospectivo.

*Lugar de estudio:* Hospital General de Xoco, Hospital General Balbuena, Hospital General Ticoman, Hospital General de Iztapalapa.

*Población de estudio:* Pacientes con diagnóstico de Sepsis o Choque séptico.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES DE MEDICIÓN
Eosinófilos	Leucocito del tipo granulocito derivado de la médula ósea	Discreta	Células/mm <sup>3</sup>
Lactato	Producto intermedio del metabolismo	Continua	Mmol/L
APACHE II	Modelo pronóstico de mortalidad de segunda generación	Discreta	Puntaje
LODS	Escala de disfunción orgánica múltiple	Discreta	Puntaje
Mortalidad a 28 días	Porcentaje de fallecimientos ocurridos a los 28 días de haber ingresado el paciente al centro hospitalario	Nominal	Presente/Ausente
Sepsis	Proceso infeccioso con repercusión sistémica	Nominal	Presente/Ausente
Choque Séptico	Estado de hipo perfusión secundario a foco infeccioso	Nominal	Presente/Ausente

## SELECCIÓN DE LA MUESTRA

### *Criterios de inclusión:*

- \* Pacientes que ingresen a Medicina Interna durante el periodo comprendido anteriormente estipulado.
- \* Cuenten con el diagnóstico de sepsis y choque séptico.
- \* Se realicen las cuantificaciones estipuladas (nivel de eosinófilos, lactato y determinación de puntaje de APACHE, LODS) dentro de las primeras 24 horas de su ingreso.
- \* Se realice seguimiento hasta su recuperación (alta de hospitalización) o defunción.

### *Criterios de exclusión:*

- ✎ Pacientes que no cuenten con la determinación de parámetros contemplados en el estudio.
- ✎ Pacientes con respuesta inflamatoria sistémica en ausencia de foco infeccioso de mostrado.
- ✎ Pacientes con el diagnóstico que no sean ingresados a Medicina Interna.

*Criterios de eliminación:*

- ☞ Pacientes que sean trasladados a otra unidad hospitalaria.
- ☞ Pacientes que fallezcan durante las primeras 24 h de su ingreso a Medicina Interna.

*Tipo de muestreo:*

Muestreo no probabilístico (secuencial hasta completar la cuota).

*Cálculo del tamaño de la muestra:*

$$n = \frac{z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2}$$

- ☞  $Z_{\alpha} = .05$  estimación de confianza
- ☞  $p =$  Proporción esperada
- ☞  $q = 1 - p$  (en este caso  $1 - 0,05 = 0,95$ );
- ☞  $d$  es la precisión deseada (en este caso un 20 %)
- ☞  $n: 3.84 \times 0.5 \times 0.5 / (0,20)^2 = 0.96 / 0.04 =$   
**24**
- ☞  **$n=24$**

Procedimientos

a) *Pacientes*

Se incluyeron pacientes con sepsis o choque séptico ingresados al Servicio de Medicina Interna de los Hospitales Generales de Xoco, Balbuena, Ticomán e Iztapalapa. A su ingreso se efectuó la Historia Clínica y Exploración Física con especial atención a las manifestaciones de proceso infeccioso con repercusión sistémica.

Dentro de las primeras 24 horas de su ingreso se obtuvieron exámenes de laboratorio que incluyeron biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático, tiempos de coagulación y gasometría arterial. Además de paraclínicos que evidenciaran el proceso infeccioso (examen general de orina, radiografía de tórax, citológico de líquido peritoneal, citológico de líquido cefalorraquídeo), según correspondiera. Posteriormente se tomaron los cultivos pertinentes para corroborar la infección y ajustar tratamiento antibiótico.

Se calcularon los puntajes de APACHE II y LODS con los parámetros vitales consignados en las hojas de enfermería y resultados de laboratorios recabados de los expedientes además de la cuantificación de lactato sérico y conteo de eosinófilos, registrándose en una hoja de concentración de datos.

Se realizó seguimiento de la evolución clínica de los pacientes durante 28 días posteriores al ingreso, con el fin de determinar los decesos (los cuales fueron corroborados al cotejar el certificado de defunción).

b) *Hoja recolectora de datos y carta de consentimiento informado*

Se diseñó un formato especial para concentrar los datos anteriormente mencionados, así como un consentimiento informado para cada participante del estudio.

### **III. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y MODELO MATEMÁTICO QUE SE APLICÓ**

Con el fin de efectuar el análisis de una manera detallada se dividió en fases.

- \* *FASE 1:* Se utilizó estadística descriptiva para medidas de tendencia central y de dispersión, para mostrar las características de la población estudiada, así como los puntajes de las variables involucradas.
- \* *FASE 2:* Se determinó la certeza diagnóstica de las escalas clínicas y biomarcadores a través de la construcción de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic".
- \* *FASE 3:* Se elaboraron tablas de contingencia para contrastar las variables estudiadas y determinar la razón de momios.
- \* *FASE 4:* Para determinar la mejor herramienta de predicción de mortalidad se aplicó prueba de correlación de Pearson.

Para todas las fases antes mencionadas, se consideró una significancia estadísticamente cuando el valor de  $p \leq 0.05$ .

## IV.RESULTADOS

### FASE 1

*Características de la población estudiada:*

Al término del periodo de estudio, se incluyeron 30 pacientes (18 hombres y 12 mujeres), con una edad promedio de  $61.5 \pm 20$  años, de los cuales 17 contaron con el diagnóstico de Sepsis (56.7%) y 13 (43.3%) con Choque séptico.

A todos los pacientes se les realizó al ingreso cuantificación de lactato, eosinófilos, APACHE II Y LODS. El promedio de lactato fue de  $2.53 \pm 0.44$ , el de eosinófilos de  $54.7 \pm 27.9$ , APACHE II  $18 \pm 1.5$ , en tanto LODS  $4.43 \pm 0.64$ .

La mortalidad fue del 43.3% de los cuales, 30.7% fueron mujeres y el 70% hombres, con un promedio de edad de 68 años, el principal foco infeccioso fue el pulmonar.

Tabla No. 1. Características basales de los pacientes con Sepsis y Choque séptico

Parámetro	Total (n=30)	Sepsis (n=17)	Choque séptico (n=13)	Valor de P
Edad (años)	61.5±20.9	56±21.3	68±19.32	0.140
Género masculino	18 (60%)	9 (30%)	9 (30%)	0.142
Escolaridad:				0.181
☒ No referida	4 (13.3%)	2 (11.7%)	2 (15.3%)	
☒ Analfabeta	10 (33.3%)	3 (17.6%)	7 (53.8%)	
☒ Primaria	9 (30%)	7 (41.1%)	2 (15.3%)	
☒ Secundaria	5 (16.6%)	4 (23.5%)	1 (7.6%)	
☒ Bachillerato	2 (6.6%)	1 (5.8%)	1 (7.6%)	
Signos:				
☒ TAM	78.8±17	80.0±15.31	76.1±19.32	0.455
☒ Frecuencia cardiaca	95.7±17	100.23±17.2	89.9±16.91	0.113
☒ Frecuencia respiratoria	25.3±9.5	28.12±2.6	21.6±6.1	0.610
☒ Temperatura (°C)	36.5±1.1	36.6±1.2	36.46±0.98	0.602
Laboratorios:				
☒ Leucocitos (cel/mm <sup>3</sup> x10 <sup>3</sup> )	16.37±9.6	17.29±9	15.17±10	0.561
☒ Plaquetas(cel/mm <sup>3</sup> x10 <sup>3</sup> )	263±32.2	270±36.5	253±60	0.811

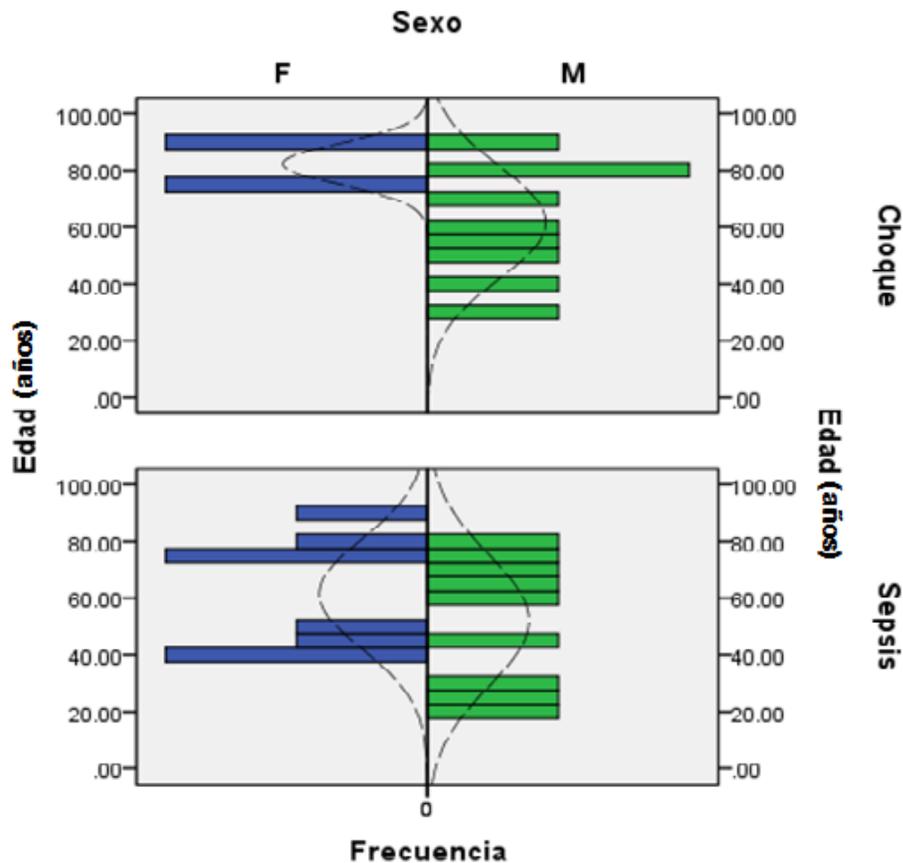
Foco infeccioso				
• Pulmonar	15 (50%)	8 (47.1%)	7 (53.8%)	
• Urinario	9 (30%)	7 (41.2%)	2 (15.4%)	
• Tejidos blandos	3 (10%)	1 (5.9%)	2 (15.4%)	
• Meningeo	2 (6.7%)	1 (5.9%)	1 (7.7%)	
• Peritoneal	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (7.7%)	
Lactato (mmol/L)	2.5±0.44	1.34±0.65	4.09±3.1	0.001*
Eosinófilos (cél/mm <sup>3</sup> )	54.77±27.9	41.05±17.6	72.69±61.5	0.247
APACHE II (pts)	18.17±1.5	13.94±1.8	23.69±1.8	0.001*
LODS (pts)	4.83±0.6	2.76±0.48	4.09±0.84	0.0001*

\*p≤0.05

*Edad poblacional y género:*

La distribución de la edad de los pacientes participantes, en relación al género se muestra en la Figura No. 10.1.

Figura 10.1 Pirámide poblacional de acuerdo al género, en los pacientes con Choque séptico y Sepsis

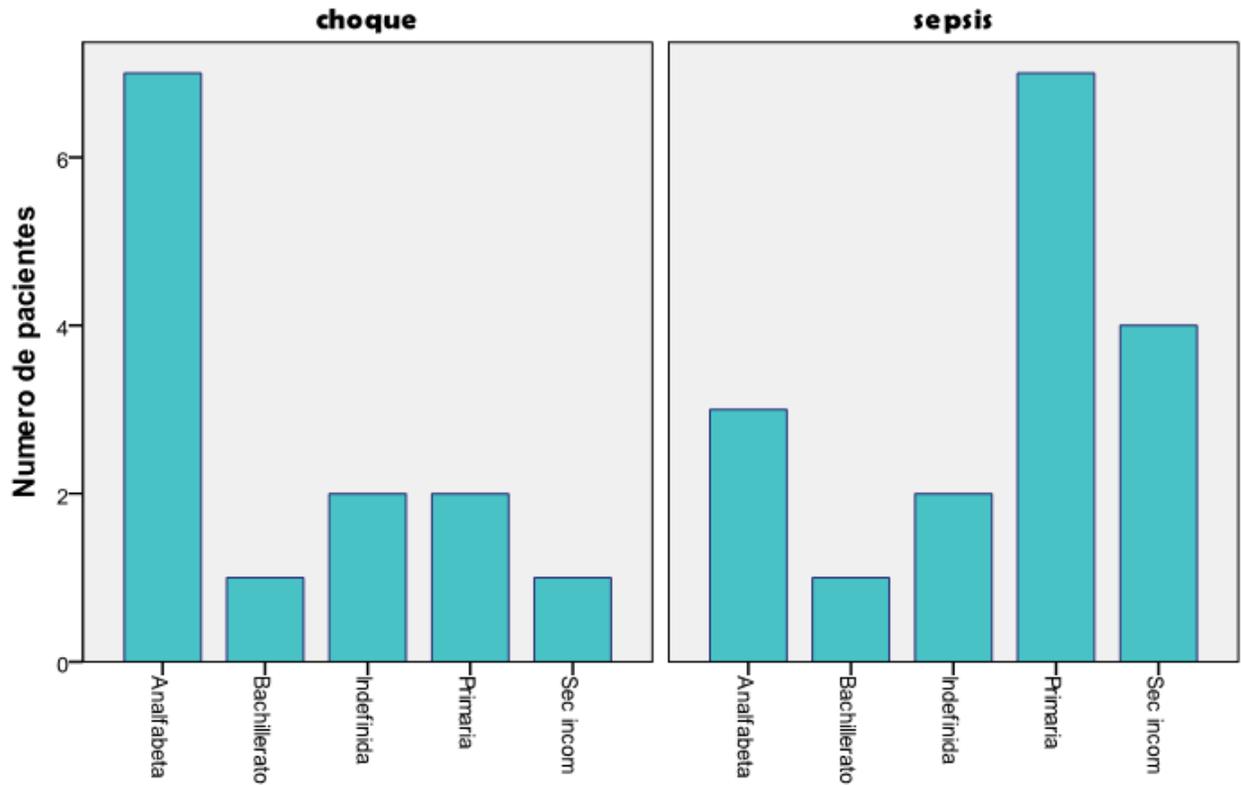


----- Curva Normal de distribución

Grado de escolaridad:

El grado de instrucción escolar en la población estudiada es mostrado en la Figura 10.2.

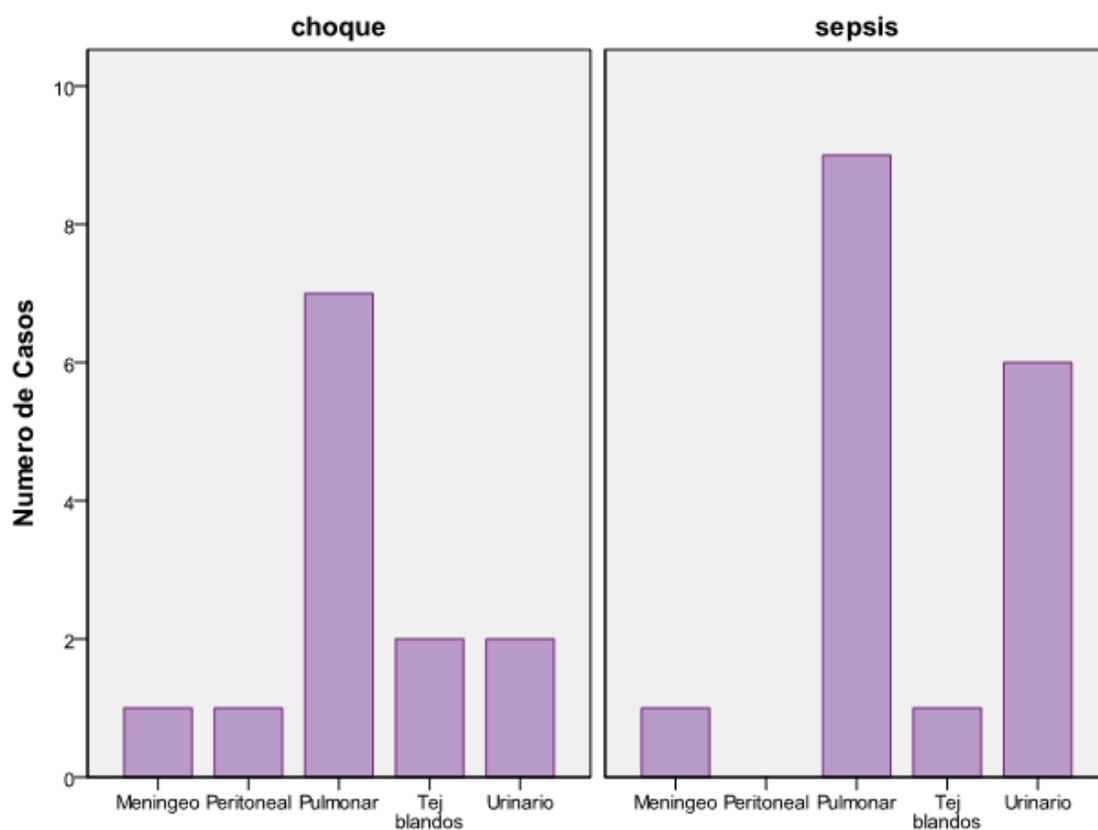
Figura 10.2 Nivel de instrucción académica, en los pacientes con Choque séptico y Sepsis



Origen infeccioso:

Con respecto al foco infeccioso evidenciado por cultivo, se muestra la Figura No.10.3, en la que se puede apreciar la frecuencia de las mismas.

Figura 10.3 Frecuencia de foco infeccioso, en los pacientes con Choque séptico y Sepsis

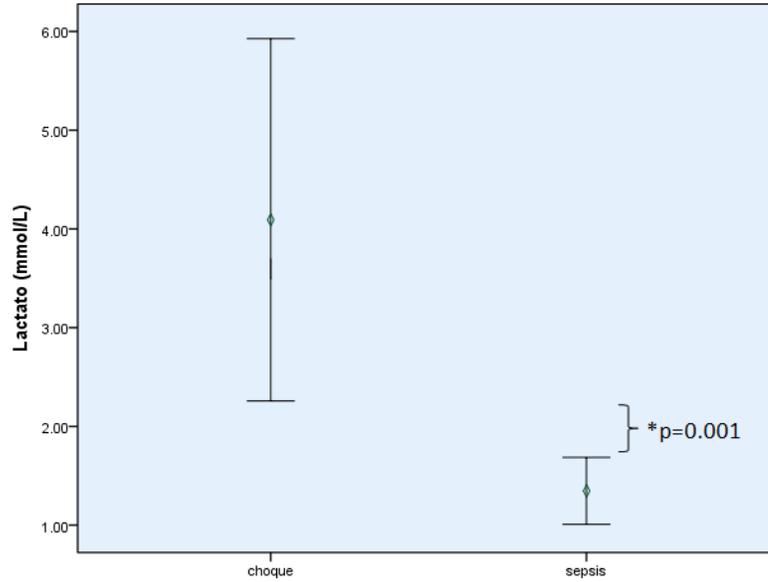


Niveles de Lactato en pacientes con Choque Séptico y Sepsis:

La figura 10.4, muestra los niveles séricos de lactato en los pacientes estudiados.

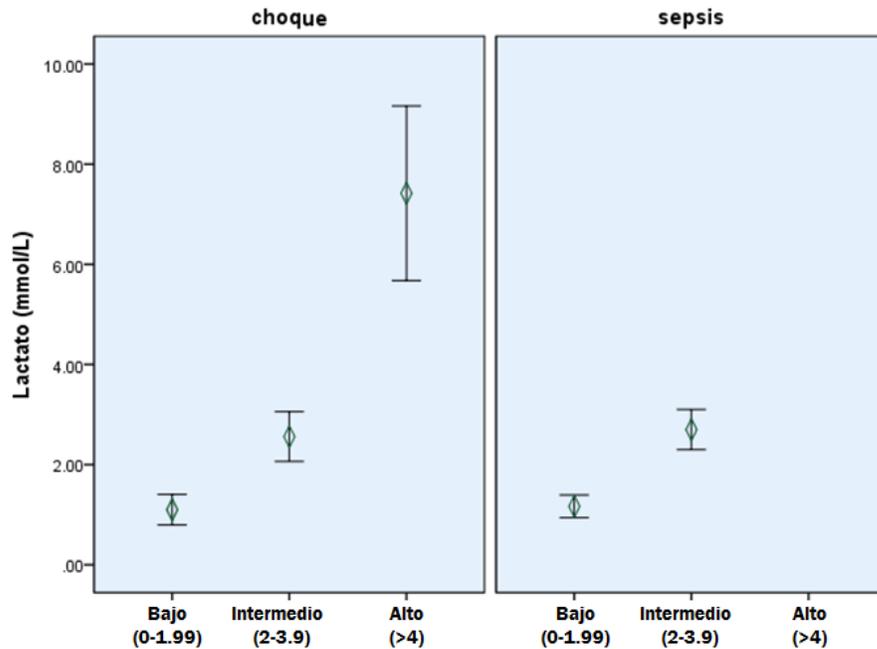
Como se puede apreciar, existió una diferencia significativa entre los dos grupos, la cual se correlacionó con la severidad del proceso infeccioso. Así pacientes con Sepsis presentaron  $1.34 \pm 0.15$  (mmol/L), en tanto aquéllos con Choque séptico  $4.09 \pm 0.84$  (mmol/L).

Figura 10.4 Nivel de Lactato en la población estudiada



En relación a la estratificación de los niveles de lactato en 3 subgrupos: bajo, intermedio y alto, se efectuó la Figura No. 10.5 mostrando el desglose en cada uno de los grupos estudiados, obteniéndose diferencias significativas.

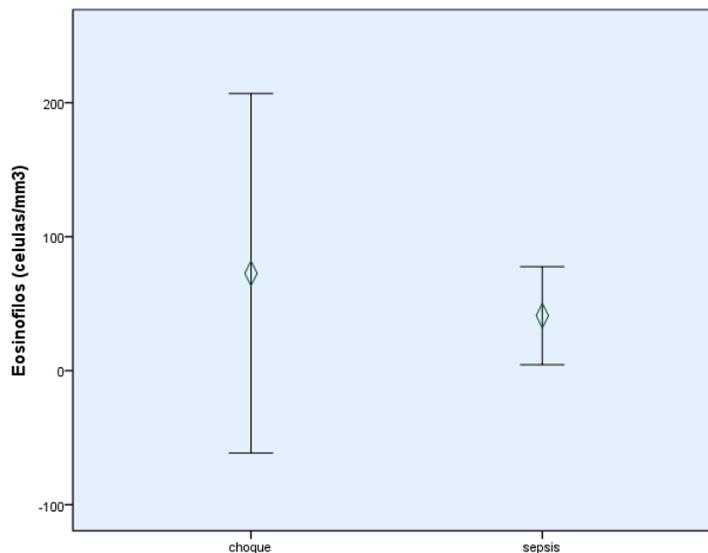
Figura 10.5 Estratificación de los niveles de lactato



### Cantidad de Eosinófilos en pacientes con Choque Séptico y Sepsis:

El promedio de eosinófilos en los pacientes estudiados fue de  $54.77 \pm 27.9$  células  $\text{mm}^3$ . A este respecto, se elaboró la Figura No. 10.6.

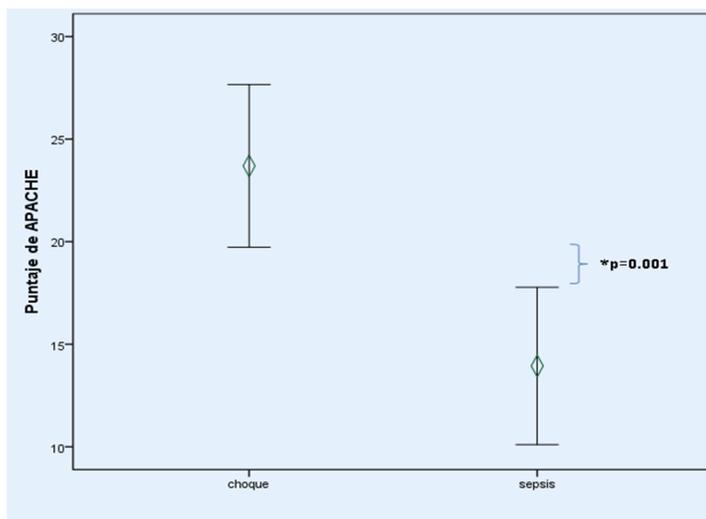
**Figura 10.6** Cifras de eosinófilos en la población estudiada



### Puntuación de APACHE II en pacientes con Choque Séptico y Sepsis:

En la Figura 10.7 se muestra el puntaje obtenido en la población con choque séptico y sepsis, respectivamente, observando diferencias significativas entre los subgrupos.

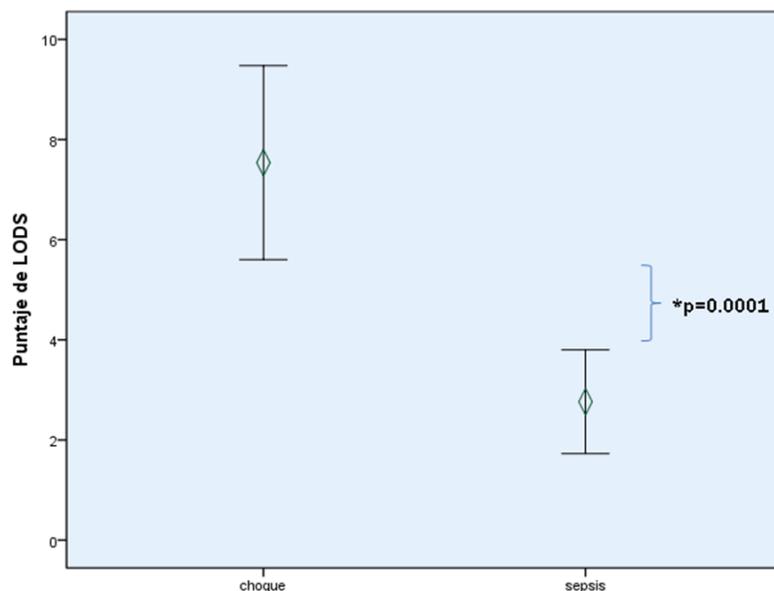
**Figura 10.7** Puntuación de APACHE II en los pacientes estudiados



Puntuación de LODS en pacientes con Choque Séptico y Sepsis:

El puntaje obtenido por los pacientes de acuerdo a sus parámetros de ingreso se detalla en la Figura 10.8, advirtiéndose que existieron diferencias significativas entre los subgrupos.

Figura 10.8 Puntuación de LODS en la población estudiada



## FASE 2

*Certeza Diagnóstica:*

La comparación de niveles de lactato, puntuación de APACHE II y LODS, mostró diferencias significativas entre los subgrupos (Prueba T de Student  $P \leq 0.005$ ). No obstante la cuenta de eosinófilos no fue diferente entre los pacientes con choque séptico o sepsis.

Con el fin de establecer la certeza diagnóstica de los biomarcadores y escalas clínicas aplicadas se construyeron curvas ROC, calculándose el área bajo la curva. Para determinar el punto de corte en cada uno de ellos con mayor sensibilidad y especificidad para la posterior construcción de las tablas de contingencia.

Figura 10.9 Curva ROC de Lactato

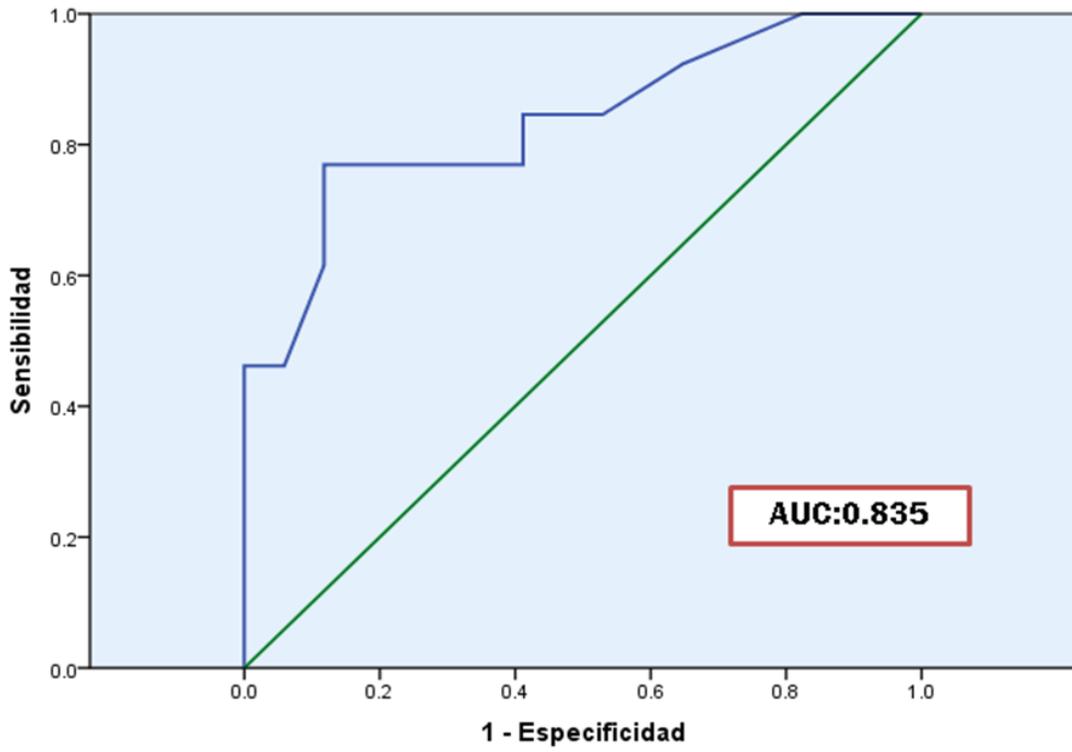


Figura 10.10 Curva ROC de Eosinófilos

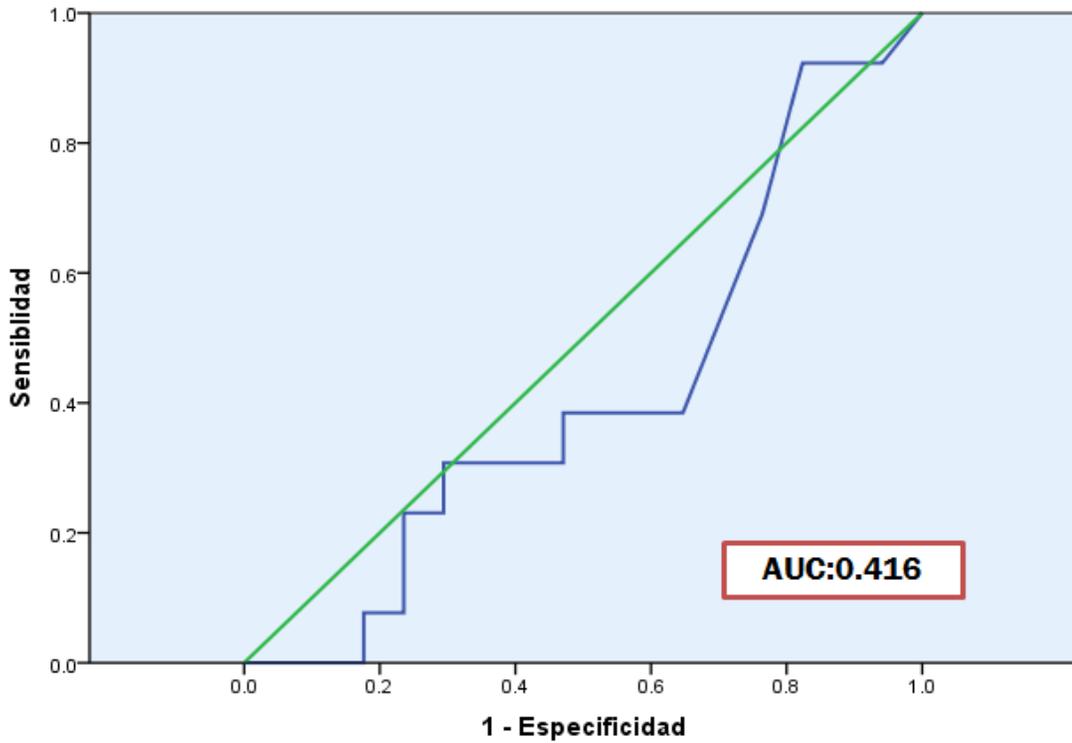


Figura 10.1Figura 10.11 Curva ROC de puntaje de APACHE II

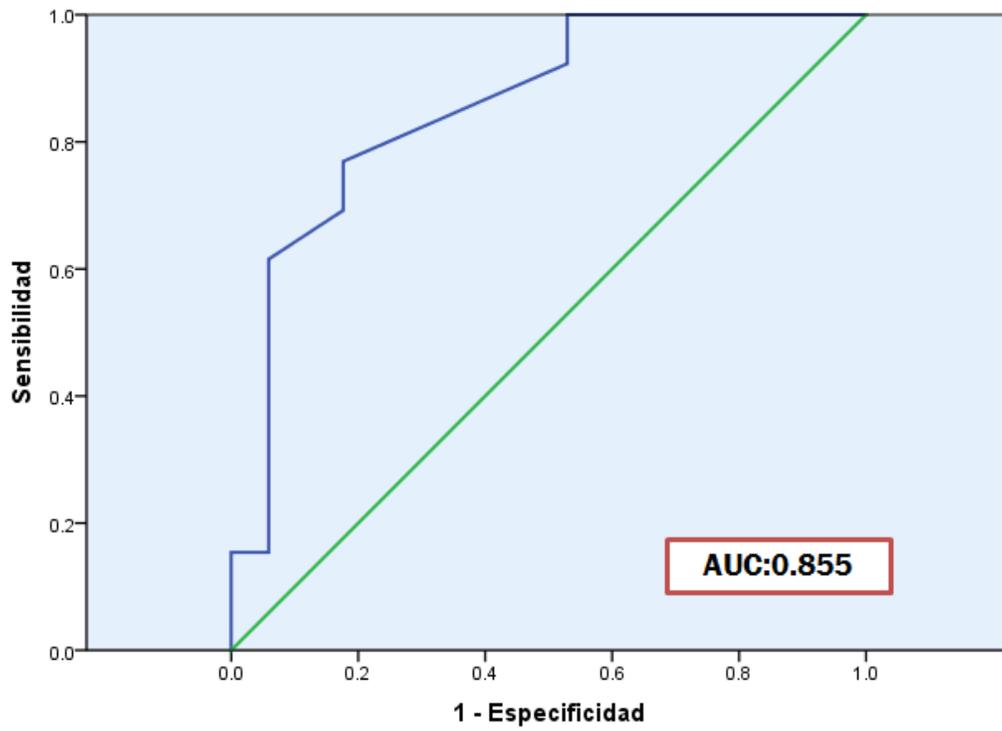
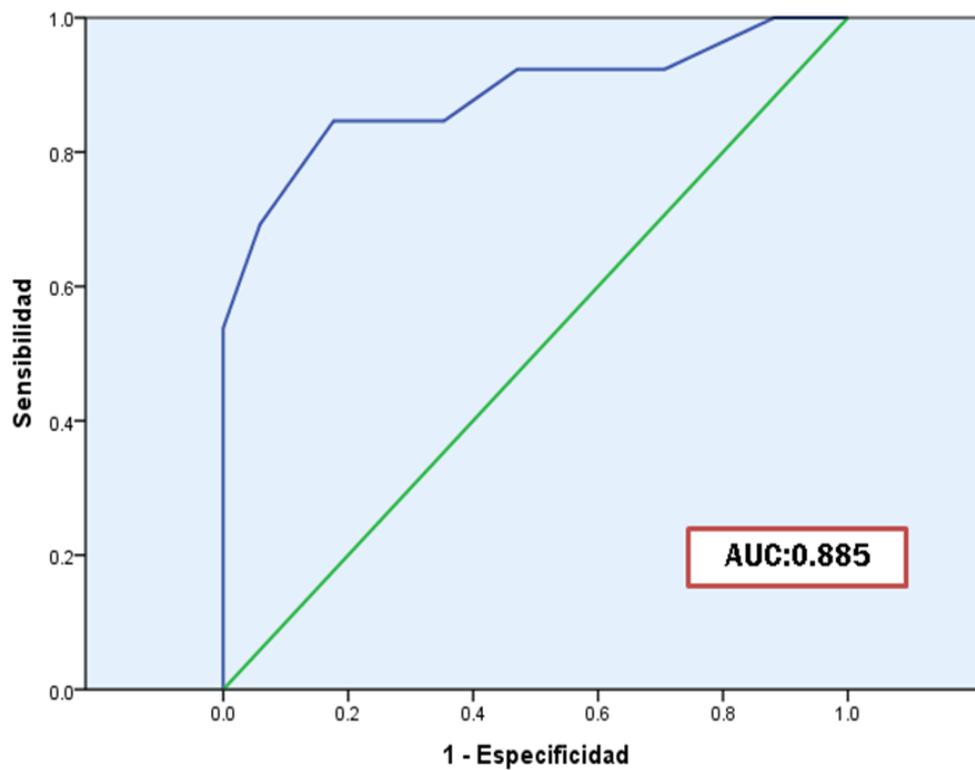


Figura 10.12 Curva ROC de LODS



### FASE 3

Construcción de Tablas de contingencia y cálculo de Razón de Momios:

Con el fin de efectuar asociaciones entre las variables postuladas (biomarcadores y escalas clínicas), en relación a los grupos de pacientes estudiados, se efectuaron las tablas de contingencia.

*Lactato:*

De acuerdo a lo evidenciado por la curva ROC, se determinó 1.8mmol/L como punto de corte, para asignar exposición o riesgo a los pacientes participantes, en relación al subgrupo.

Lactato	Muerte Sobrevida		
	Muerte	Sobrevida	
>1.8mmol/L	10	2	12
<1.8mmol/L	3	15	18
	13	17	30

- ☞ Número de pacientes con choque séptico en la población: 13
- ☞ Prevalencia de pacientes con Choque séptico en la población: 0.43
- ☞ Prevalencia de Choque séptico en pacientes con lactato >1.8mmol/L: 0.83
- ☞ Prevalencia de Choque séptico en pacientes con lactato <1.8 mmol/L: 0.16
- ☞ Razón de Momios: 25

*Eosinófilos:*

En base a lo obtenido en la curva ROC, se determinó 50 células/mm<sup>3</sup> como punto de corte, para asignar exposición o riesgo a los pacientes participantes, en relación al subgrupo.

Eosinófilos	Muerte Sobrevida		
	Muerte	Sobrevida	
<50cél/mm <sup>3</sup>	12	13	25
>50cél/mm <sup>3</sup>	1	4	5
	13	17	30

- 
- ☞ Prevalencia de Choque séptico en pacientes con lactato <50 cél/mm<sup>3</sup>: 0.92
  - ☞ Prevalencia de Choque séptico en pacientes con lactato >50 cél/mm<sup>3</sup>: 0.20
  - ☞ Razón de Momios: 4.6

### APACHE II:

Con respecto a lo especificado en la curva ROC, se determinó 18 puntos de dicha escala como punto de corte, para asignar exposición o riesgo a los pacientes participantes, en relación al subgrupo.

APACHE II	Muerte	Sobrevida	
>18 pts	10	3	13
<18 pts	3	14	17
	13	17	30

- Prevalencia de Choque séptico en pacientes con lactato >18 puntos: 0.76
- Prevalencia de Choque séptico en pacientes con lactato <18 puntos: 0.17
- Razón de Momios: 15.5

### LODS:

En base a lo referido en la curva ROC, se determinó 18 puntos de dicha escala como punto de corte, para asignar exposición o riesgo a los pacientes participantes, en relación al subgrupo.

LODS	Muerte	Sobrevida	
>5 pts	9	2	11
<5 pts	4	15	19
	13	17	30

- Prevalencia de Choque séptico en pacientes con lactato >5 puntos: 0.82
- Prevalencia de Choque séptico en pacientes con lactato <5 puntos: 0.21
- Razón de Momios: 16.8

## FASE 4

### Correlación de Pearson:

Se efectuó correlación de Pearson para establecer el mejor indicador de mortalidad en la población estudiada, obteniéndose la siguiente tabla:

Característica	Correlación de Pearson (r <sup>2</sup> )	Valor de P
Lactato		
☞ Media	0.577	0.001*
☞ >1.8 mmol/L	0.659	0.0001*
Eosinófilos		
☞ Media	0.218	0.247
☞ <50 células/mm <sup>3</sup>	0.211	0.264
Puntuación de APACHE II		
☞ Media	0.576	0.001*
☞ >18 puntos	0.593	0.0001*
Puntuación de LODS		
☞ Media	0.687	0.0001*
☞ >5 puntos	0.591	0.001*
* = p < 0.005		

## V. DISCUSIÓN

En el presente estudio se investigó el mejor predictor de mortalidad a 28 días, en relación a escalas clínicas especialmente diseñadas para este fin, comparándolas con biomarcadores.

Con el fin de abordar la discusión de los resultados obtenidos de una manera más adecuada, se ha decidido dividirla en las dos fases establecidas anteriormente.

La principal causa de muerte registrada fue Choque séptico 43%, coincidiendo con lo reportado en la literatura, en la que se establece como la mayor fuente de mortalidad (Ulrik., et al 2006).

### Fase 1

#### *Características de la población estudiada*

Los pacientes participantes compartieron características sociodemográficas similares, no obstante aunque existió predominancia del género masculino, no fue estadísticamente significativo. En relación al origen infeccioso el principal fue el pulmonar, resultando congruente

con lo reportado según Cheng y colaboradores en pacientes con sepsis bacteriana en países en vías de desarrollo (Cheng., et al, 2008).

#### *Niveles de Lactato en pacientes con Choque séptico y Sepsis:*

Tras la realización de la comparación de las medias mediante T de Student se evidenciaron diferencias significativas entre los niveles de lactato, entre los subgrupos analizados, siendo acorde con lo publicado por Mikkelsen y colaboradores (Mikkelsen., et al 2009). Así mismo al efectuar la estratificación del lactato en 3 niveles se relaciona fehacientemente que pacientes con nivel de lactato alto (>4mmol/L) e intermedio (>1.8 mmol/L) cuentan con un riesgo de 25 más posibilidades de fallecer a los 28 días de seguimiento.

#### *Cantidad de eosinófilos en pacientes con Choque séptico y Sepsis:*

Posterior al contraste de medias de la cantidad de eosinófilos no se encontraron diferencias, siendo acorde con lo reportado por Abidi y colaboradores en 2008 al documentar que la eosinopenia constituía un marcador de sepsis sin lograr distinguir la severidad del proceso infeccioso (Abidi., et al, 2008). Cabe destacar que el 83.3% de los pacientes participantes en el presente estudio poseían recuentos menores de 50 eosinófilos.

Lo anterior puede explicarse por factores que intervienen el mecanismo de regulación como el secuestro de eosinófilos circulantes (migración al sitio afectado) mediado por la liberación de agentes quimiotácticos (Bass., et al, 1980).

#### *Puntuación de APACHE II en pacientes con Choque séptico y Sepsis:*

Como era de esperarse el puntaje de APACHE II correspondió con la severidad del proceso infeccioso, con diferencias significativas entre los 2 subgrupos. Dicha escala se encuentra validada en población nacional como predictor de la mortalidad en Unidades de Terapia Intensiva (Olivares-Durán, 2005).

El grado de afectación orgánico puede estimarse al cuantificar el grado de anormalidad de múltiples variables fisiológicas integrando un valor numérico a un parámetro fisiológico, que

sirve como puntaje basal al que se le adicionan puntos complementarios en relación a la edad y comorbilidades (Knaus., et al, 1981).

#### *Puntuación de LODS en pacientes con Choque séptico y Sepsis:*

Se evidenciaron diferencias entre los pacientes con choque séptico y sepsis en relación a los puntos obtenidos tras la aplicación de LODS.

Dicha escala de disfunción orgánica permite identificar la posibilidad de muerte hospitalaria, al determinar falla sistémica en los pacientes a través de variables fisiológicas (Souza-Nogueira., et al, 2009).

## **Fase 2**

#### *Certeza diagnóstica:*

Bajo la consigna de establecer el desempeño de los modelos pronósticos de mortalidad empleados en este estudio se efectuaron las curvas tipo ROC obteniéndose niveles de discriminación calificados como “muy buenos” a excepción del nivel de eosinófilos (establecido como “pobre”) según lo consignado por Affesa y colaboradores (Affesa., et al 2007).

## **Fase 3**

#### *Razón de Momios:*

Se encontró asociación entre el nivel de lactato  $>1.8\text{mmol/L}$ , puntaje de APACHE  $>18$  puntos y LODS  $>5$  contaban con riesgo incrementado de mortalidad, correspondiendo a lo reportado en publicaciones anteriores (Mikkelsen., et al, 2008).

## **Fase 4**

#### *Análisis de Correlación:*

Con el fin de discriminar entre los instrumentos empleados y establecer aquel con el mejor desempeño e índice de correlación con la mortalidad a 28 días, se efectuó la prueba de

Spearman reportando R2 para Lactato >1.8 mmol/L ( $R^2=0.65$ ), APACHE II >18 puntos ( $R^2=0.57$ ) y LODS >5 puntos ( $R^2=0.59$ ).

## **VI. CONCLUSIONES**

- ✎ El lactato constituye un marcador estrechamente vinculado con la severidad del proceso infeccioso, prediciendo la mortalidad con mayor certeza que las escalas clínicas.
- ✎ El recuento de eosinófilos no se considera como un marcador adecuado para la estimación de la mortalidad en pacientes con sepsis o choque séptico.

## **VII. RECOMENDACIONES**

Debido a las limitaciones de este estudio, como lo son el tamaño reducido de la muestra, se sugiere ser cautelosos en relación a los resultados, requiriéndose estudios de investigación complementarios acerca a la existencia de nuevos marcadores bioquímicos relacionados con la gravedad del proceso infeccioso, que pudieran dictaminar la evolución clínica del paciente.

### V.III REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- \* Abidi K., et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Critical Care* 2008;12:R59.
- \* Afessa B., et al. Severity illness and organ failure assessment in adult intensive care units. *Crit Care Clin* 2007; 23:639-658.
- \* Angus DC 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.
- \* Bass DA., et al. Eosinopenia of acute infection: production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation. *J ClinInvest* 1980; 65:1265-1271.
- \* Beale R J.,et al. Vasopressor and inotropic support in septic shock: An evidencebased review. *Crit Care Med* 2004; 32[Suppl.]:S455–S465.
- \* Bone RC et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992, 101:1644-1655.
- \* Dellinger RP, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* (2008) 34:17–60.
- \* Dombrovskiy VY, et al: Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1244–1250.
- \* Duke T. Dysoxia and lactate. *Arch Dis Child* 1999; 81:343-350.
- \* Ferreira, FL et al. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA* 2001;286:1754-1758
- \* Gil H., et al. Value of eosinopenia in inflammatory disorders: an “old” marker revisited. *Rev Med Interne* 2003; 24:431-435.
- \* Hollenberg, SM Vasopressor Support in Septic Shock. *CHEST* 2007; 132:1678–1687.
- \* Ince C, Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 1999; 27:1369–1377.
- \* Knaus WA, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818–29.
- \* Knaus WA: APACHE 1978–2001: the development of a quality assurance system based on prognosis: milestones and personal reflections. *Arch Surg* 2002, 137:37-41.
- \* Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, et al. The logistic organ dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU scoring group. *JAMA* 1996;276(10):802–10.

- \* Le Gall JR. The use of severity scores in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2005;31(12):1618–23.
- \* Mikkelsen ME., et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37:1670-1677.
- \* Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, et al. Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113:227–242.
- \* Revelly JP., et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2235-2240.
- \* Rivers EP., et al. Improving Outcomes for Severe Sepsis and Septic Shock: Tools for early identification of at-risk patient and treatment protocol implementation. *Crit Care Clin* 23 (2008): S1-S47.
- \* Schulmal AM., et al. Predictors of patients who will develop prolonged occult hypoperfusion following blunt trauma. *J trauma* 2004: 57:795-800.
- \* Shapiro NI., et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005;45:524-528.
- \* Zappert J. Ueber das Vorkommen der Eosinophilen Zellen in menschlichen Blute. *Z Klin Med* 1893;23:227-308.