



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

**SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA DE URGENCIAS**

**“RELACIÓN LACTATO / ALBUMINA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN
PACIENTES CON SEPSIS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL
GENERAL BALBUENA”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTADO POR DR. LEONARDO MIGUEL CONTLA PACHECO**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA DE URGENCIAS**

**DIRECTORA DE TESIS
DRA. HERMILA REYES MENDEZ**

- CD.MX 2019 -



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).

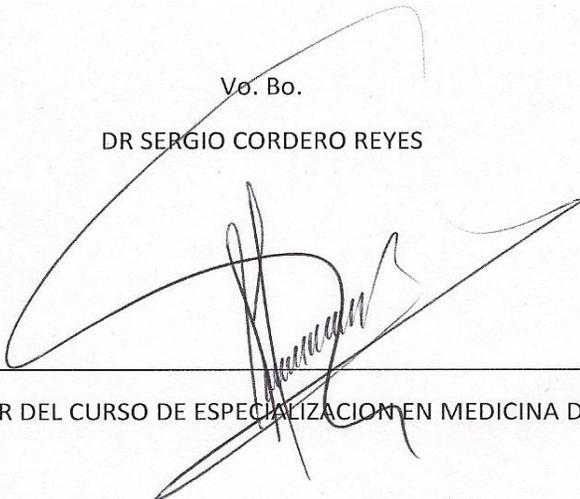
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

“RELACION LACTATO / ALBUMINA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN
PACIENTES CON SEPSIS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL
GENERAL BALBUENA”

LEONARDO MIGUEL CONTLA PACHECO

Vo. Bo.

DR SERGIO CORDERO REYES



PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA DE URGENCIAS

Vo. Bo.

DR FEDERICO LAZCANO RAMIREZ



SECRETARIA DE SALUD
SEDESA

CIUDAD DE MÉXICO

DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN

“RELACION LACTATO / ALBUMINA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN
PACIENTES CON SEPSIS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL
GENERAL BALBUENA”

PRESENTA:

LEONARDO MIGUEL CONTLA PACHECO

Vo. Bo

DRA HERMILA REYES MENDEZ



DIRECTORA DE TESIS

MEDICA ADSCRITA AL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL BALBUENA

DEDICATORIA

A mi familia.

A mí mamá Bety que siempre ha estado allí para apoyarme, que nunca me ha dejado solo y siempre ha dado todo para que realice mis metas, la que ha sido y será siempre mi primer gran ejemplo como persona y profesionalista.

A mi hermano Alan quien ha pasado a ser el modelo a seguir de los 3 hermanos, y a mi hermana Denisse que me ha demostrado que todo es posible, a los dos que cada día se ganan más mi respeto y admiración, a los que con su ejemplo me motivaron a no renunciar y siempre seguir adelante, a los que siempre están para apoyarme y quiero mucho.

INDICE

I.	RESUMEN	6
II.	INTRODUCCION.....	7
III.	ASPECTOS CONCEPTUALES.....	12
IV.	OBJETIVOS.....	28
V.	MATERIAL Y METODOS.....	29
VI.	RESULTADOS.....	32
VII.	DISCUSION.....	52
VIII.	CONCLUSIONES.....	55
IX.	RECOMENDACIONES.....	56
X.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	58

I. RESUMEN

Sepsis se define como “Disfunción orgánica que pone en peligro la vida debido a una respuesta disrregulada del huésped a la infección”¹, representa una de las principales causas de ingreso y mortalidad en las salas de emergencia.

El presente estudio se trata de un estudio clínico, observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo realizado en el área de urgencias del Hospital General Balbuena del 1 de enero al 31 de diciembre de 2017. La información fue obtenida por medio de la búsqueda en expedientes clínicos electrónicos de pacientes con diagnóstico de Sepsis y/o Choque séptico. Se realizó censo de los pacientes, con un total de 87 pacientes. En este estudio se tuvo como objetivo analizar el comportamiento del lactato y la albumina en los pacientes con diagnóstico de Sepsis en el Servicio de Urgencias del Hospital General Balbuena

De los 87 pacientes el 71% fueron hombres y el 29% mujeres, con edad promedio de 64.5. El principal foco infeccioso fue a nivel abdominal con 34% de los casos, el 18% fallecieron en el servicio de urgencias. Se estableció una relación lineal inversa entre el valor séricos de albumina y gasométrico de lactato en el paciente séptico, el cual nos puede ayudar a establecer un pronóstico para el paciente de manera precoz, aunque se requieren de otros estudios que avalen y acrediten la eficacia de la relación lactato/albumina en el servicio de urgencias como herramienta pronostica en el paciente séptico.

II. INTRODUCCIÓN

La *sepsis* es una de las principales causas de ingreso y mortalidad en las salas de emergencia, y a pesar de los grandes avances tecnológicos y terapéuticos, se ha presentado a nivel mundial un incremento de la incidencia y la prevalencia de la sepsis, cuyos alcances son epidémicos. Entre un tercio y la mitad de los pacientes con sepsis mueren, permaneciendo como una causa frecuente de muerte tanto en países de altos ingresos como en los de medianos y bajos ingresos¹². Cada año de 20 a 30 millones de personas a nivel global enferman de sepsis. Se estima que a nivel global cada tres segundos (s) alguien muere por sepsis, causa la muerte cada año de 6 millones de niños y por lo menos de 100 mil mujeres en el periodo posparto. La sepsis es subdiagnosticada y sus mecanismos fisiopatológicos y manejo integral son poco conocidos entre el personal de salud, lo que se traduce en un manejo y reporte sanitario inadecuados¹⁴.

La incidencia de sepsis es alta y se ha estimado que aumentó 8.7% por año en el periodo comprendido de 1979 a 2000, lo que se traduce en que se incrementó de 87.2 casos por 100 000 en 1979 a 240 casos por 100 000 en el año 2000¹².

En cuanto a los organismos causantes de la sepsis los que tuvieron un mayor aumento son las bacterias grampositivas, que correspondió a 26.3% por año, lo cual llegó a representar 52.1% de todos los casos de sepsis en el año 2000. Otro dato muy interesante es que la proporción de pacientes que desarrolló disfunción orgánica múltiple (DOM) se duplicó en el periodo 1979-1984, de 16.8 a 32.6% en el periodo 1985-2000. En cuanto al riesgo de desarrollar sepsis se encontró un impacto en relación con las variables demográficas; se observó un mayor riesgo relativo para desarrollarla en personas de raza

negra (RR 1.89) y el grupo catalogado como “otros no blancos” (RR 1.90). Si se analiza el género, la incidencia fue más alta en hombres (RR 1.28) y con una edad media más joven que las mujeres (hombres 56.9 años vs. 62.1 años para la mujeres)¹⁰. En pacientes de 65 años o más, entre 1979 y 2002 representaron 64.9% de los casos de sepsis, este grupo etario en particular tiene un riesgo relativo más alto que corresponde a 13.1 más veces de desarrollar sepsis en comparación con las personas menores de 65 años de edad, así también las tasas de letalidad aumentan con la edad como lo demuestra el riesgo relativo de muerte 1.53 más alto que el grupo de personas menores de 65 años.⁴ La sepsis se asocia con una elevada mortalidad, ocupando actualmente una de las 10 primeras causas de muerte, aunque se cree que está subdiagnosticada;⁵ de 1999 a 2005 6.0% de todas las muertes se asociaron con esta entidad.⁶ También en este periodo se triplicó la mortalidad de 43.57 a 120 × 100 000, lo cual es un claro reflejo del aumento de la incidencia de la sepsis. Sin embargo, a pesar de todos estos datos duros, se ha observado una disminución significativa de la mortalidad de 1979 a 1984, que fue de 27 a 17.9% en el periodo de 1985 a 2000. Asimismo, en la edad pediátrica la sepsis representa un problema importante con una incidencia de 0.56 casos por 1 000 niños, la edad media de los pacientes con sepsis es de 4.7 años. En lactantes esta incidencia aumenta considerablemente, se reporta en 5.16 casos por 1 000 niños. El 48% de los casos en este grupo de edad es representado por niños menores a 1 año de edad.⁷ En cuanto a sepsis materna la OMS reporta incidencia de 5.2 millones de casos por año a nivel mundial¹⁴. La mortalidad se estima en 75 000 personas por año, un gran número de estas muertes se reporta en los países de medianos y bajos ingresos; el documento anterior también da a conocer que 26% de todas las muertes en los recién nacidos en

todo el mundo son causadas por sepsis, y también 9% de las muertes de todos los menores de 5 años se explican por esta causa¹.

Son pocos los datos que existen sobre la incidencia de sepsis, sea reportado que la edad media es de 62.2 años, la tasa de mortalidad general de 28 días es de 21.8%, las tasas de densidad de incidencia para la sepsis, choque séptico fueron de 61.4 y 30% por cada 1 000 pacientes días, respectivamente; la tasa de mortalidad de pacientes con SIRS, sepsis y choque séptico aumentó de manera progresiva de 24.3, 34.7 y 52.2%, respectivamente; la principal fuente de infección fue el pulmón o tracto respiratorio. La media de APACHE es de 20% y la media de SOFA es de 7 puntos, mientras que la tasa de mortalidad global a los 28 días fue de 46.6%.

El estudio de Carrillo *et al.* es el único que informa sobre el comportamiento de la sepsis en nuestro país. Realizaron un estudio multicéntrico, transversal, en el que incluyeron 135 UCI públicas y privadas de 24 estados de la República Mexicana; de los 49 957 internamientos anuales se presentaron 11 183 casos de sepsis (27.3 %), la mortalidad por esta causa fue de 30.4%. Casi 87% (2 953 pacientes) correspondió a unidades públicas, y 13% (449 pacientes) a unidades privadas. Las causas más frecuentes fueron: abdominal 47%, pulmonar 33%, tejidos blandos 8%, vías urinarias 7% y misceláneas 5%. De las bacterias aisladas 52% fueron gramnegativas, 38% grampositivas, y 10% hongos. En 60% de las UCI privadas se tenía conocimiento de la SSC, contra sólo 40% de las UCI públicas. Las conclusiones de este estudio son que la sepsis tiene una elevada incidencia y mortalidad y supone costos importantes al sistema de salud, así como que

el desconocimiento de la campaña para aumentar la sobrevida en sepsis en los profesionales de la salud es un hecho lamentable⁶.

Referente al pronóstico de mortalidad se tienen escalas como SOFA, qSOFA, APACHE II, todas ellas validadas en los servicios de Terapia Intensiva, con pocos estudios en las áreas de urgencias. El valor de Lactato en el paciente con Sepsis en las salas de emergencia se ha intentado relacionar como factor predictivo de mortalidad, sin mostrar hasta el momento ventajas sobre las escalas previamente mencionadas.

El biomarcador ideal tiene cinética rápida, alta sensibilidad y especificidad, se pueden identificar por la tecnología de código automatizado, tiene un tiempo de respuesta corto, y está disponible como una prueba de punto de atención con bajos costos de producción. Por tanto, un biomarcador necesita para ayudar rápidamente a los médicos que se enfrentan a un paciente enfermo en su decisión sobre el mejor tratamiento posible. biomarcadores clínicos actuales se pueden dividir en 2 tipos: los marcadores de diagnóstico y pronóstico²

Biomarcadores pronósticos pueden ayudar a predecir los resultados en pacientes con sepsis mediante la asignación de perfiles de riesgo. Además, los biomarcadores pueden ayudar en la estratificación de pacientes en subgrupos basados en características específicas fisiopatología, preparando así el camino para terapia personalizada con biomarcador guiada de seguimiento o respuesta al tratamiento².

Cuando falla el suministro de oxígeno para satisfacer la demanda de oxígeno del tejido en la enfermedad crítica, hay déficit de oxígeno, hipoxia tisular global, el metabolismo

anaeróbico y la producción de lactato. Numerosos estudios han establecido que el nivel de lactato era un marcador de diagnóstico, terapéutico, y pronóstico de la hipoxia tisular global en shock circulatorio. Estudios anteriores han demostrado que una concentración de lactato mayor que 4 mmol / L en presencia de síndrome de respuesta inflamatoria (SIRS) aumenta la tasa de mortalidad en pacientes normotensos. Se ha demostrado que el lactato > 2 mmol/ l aumenta el riesgo de mortalidad a 28 días.

Además de lactato, la albúmina de suero puede ser un marcador importante para el pronóstico. La albúmina sérica es una proteína de fase aguda negativa; Por lo tanto, el grado de hipoalbuminemia se correlaciona con la intensidad de la respuesta inflamatoria en pacientes críticamente enfermos. Por lo tanto, los niveles de lactato y albúmina de suero deben divergir durante la sepsis⁵

III. ASPECTOS CONCEPTUALES

DEFINICION DE SEPSIS

Sepsis se define como “Disfunción orgánica que pone en peligro la vida debido a una respuesta disrregulada del huésped a la infección”¹, es un cuadro clínico grave que puede conducir al choque, fallo multiorgánico y la muerte si no se reconoce y se trata inmediatamente. Sigue siendo un reto en el cuidado de pacientes crítico.

Dentro los sitios más comunes de infección son los pulmones (40%), el abdomen (30%) y del tracto urinario (10%). La sepsis puede ser causada por agentes tanto gram-positivos, gram-negativa e infección polimicrobiana. La infección por gram-negativos se produce con mayor frecuencia en los pulmones. *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* son los agentes gram-positivos más comúnmente aislados, mientras *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* y predominan entre los aislamientos gramnegativos. Organismos gram-positivos causan sepsis mediante la producción de exotoxinas y por sus componentes de la pared celular. Las bacterias gram-negativas causan sepsis por sus lipopolisacáridos de membrana (endotoxinas)¹⁰.

FISIOPATOLOGIA DE LESION CELULAR Y SEPSIS

El conocimiento actual de la patogénesis de la sepsis incluye la interacción de la infección con el huésped antes de que las bacterias entren en el torrente sanguíneo. En realidad, los mecanismos de defensa del huésped en los tejidos difieren de los mecanismos de defensa del torrente sanguíneo porque la defensa extravasal se proporciona

principalmente por los leucocitos mientras que la defensa intravascular es cumplida por los eritrocitos.

No todas las bacteriemias conducen a la sepsis. Las personas tienen bacteriemia todos los días, sobre todo, de la cavidad oral, pero rara vez se desarrolla sepsis, esto ocurre cuando la infección resiste todas las defensas antibacterianas. Este último es diferente en los tejidos y el torrente sanguíneo. Si la infección se desarrolla a nivel local (tejido, cavidad, etc.) y luego entra en el torrente sanguíneo, hay dos etapas de la sepsis: pre-séptico (local) y séptico (generalizado). Si la infección entra al torrente sanguíneo directamente desde una fuente externa (inyección intravenosa contaminada, mordedura, etc.), la etapa pre-séptica es ausente. La defensa antibacteriana local es proporcionada por fagocitosis (leucocitos y sus versiones locales: los macrófagos residentes), complemento, etc., mientras que en el torrente sanguíneo las bacterias son eliminadas por factores humorales bactericidas y oxígeno que se libera de los eritrocitos. Las bacterias proliferan en los tejidos que son resistentes al complemento, factores de resistencia naturales de sangre (complemento, lisozima, etc.) no son eficaces si la infección entra en la sangre de los tejidos. Sepsis se desarrolla cuando las bacterias en el torrente sanguíneo sobreviven a la oxidación en la superficie de los eritrocitos⁶.

El cuerpo humano tiene muchas maneras de protegerse a sí mismo: Barreras físicas, como la capa externa dura de queratina de la piel, sustancias bioquímicas que proporcionan una protección relativamente inespecífica contra una amplia gama de microorganismos, por ejemplo, las lágrimas y muchas otras secreciones corporales contienen la enzima lisozima, que actúa digiriendo y debilitando las paredes protectoras

que rodean a las células bacterianas; Proteínas sanguíneas que constituyen la vía del complemento. Durante las infecciones intensas el organismo también produce mayor cantidad de un grupo diferente de proteínas séricas conocidas como las proteínas de fase aguda, algunas de las cuales tienen efectos antimicrobianos, por ejemplo, la proteína C reactiva se fija a la denominada proteína C sobre la superficie de los neumococos y, así, promueve su destrucción por la cascada del complemento. Pero las estrategias de defensa más complejas, dinámicas y eficaces son realizadas por células especializadas que se desplazan a través del cuerpo para buscar y destruir microorganismos y otras sustancias extrañas. Hay tres grupos principales de células que proporcionan este tipo de defensa. Dos de éstas, los neutrófilos y la serie de monocitos-macrófagos son células fagocíticas, que actúan principalmente englobando y digiriendo bacterias, desechos celulares y otras partículas de materia. El tercer grupo que constituye a los linfocitos y sus elementos relacionados tienen poca capacidad fagocítica.

La inflamación es una respuesta a la infección o injuria tisular que está diseñada para erradicar el origen de la injuria y facilitar la reparación tisular. Fundamentalmente se caracteriza por un aumento del diámetro vascular y del flujo sanguíneo, exudación de un fluido rico en proteínas y migración de leucocitos hacia el sitio de la injuria. Inicialmente la inflamación causa un incremento de flujo sanguíneo local, esta respuesta está diseñada para facilitar el transporte de leucocitos y mediadores solubles hacia el sitio de injuria o infección. Este incremento del flujo sanguíneo local se debe a la vasodilatación ocasionada por el óxido nítrico y por las prostaglandinas vasodilatadoras que se producen en el sitio de la injuria. La producción del óxido nítrico se debe a la activación de la enzima

sintetasa del óxido nítrico en las células endoteliales y leucocitos, éste causa relajación del músculo liso vascular.

El incremento en el flujo sanguíneo durante la inflamación se acompaña de un incremento de la permeabilidad vascular. El cambio de la permeabilidad vascular se debe a la retracción de las células endoteliales y al desarrollo de poros transcitoplasmáticos en dichas células, así como por efecto directo de la injuria causada por el trauma o por los productos tóxicos liberados por los leucocitos. Esta respuesta ocurre primeramente en las vénulas postcapilares, trayendo como consecuencia la exudación de un fluido rico en proteínas desde el compartimiento vascular hacia el compartimiento intersticial. El propósito de esta respuesta exudativa es trasladar los mediadores solubles, tales como anticuerpos y proteínas de fase aguda hacia el sitio de la injuria. Este incremento en la permeabilidad vascular es mediado por varios factores que incluyen la histamina, bradikinina, el factor activador plaquetario, sustancia P y los leucotrienos⁷.

La migración de los leucocitos es otro componente clave en la respuesta inflamatoria. La exudación de fluido rico en proteínas desde el compartimiento vascular trae como consecuencia hemoconcentración y estasis en el sitio de la injuria. Este proceso facilita el movimiento de leucocitos hacia la superficie endotelial de los capilares y vénulas. La activación de las células endoteliales por citoquinas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral α (TNF α), inicialmente induce expresión en la superficie celular de proteínas selectinas (SE y SP) que causan una unión débil de los leucocitos a la célula endotelial, este proceso es denominado rolling.

Las citokinas son pequeñas moléculas de polipéptidos cuya función es intervenir en la transmisión de información (señales) de una célula a otra y son biológicamente activas en concentraciones reducidas (picomolares o menos), se unen a receptores específicos de sus células blanco, provocando en estas células modificaciones que llevan a la síntesis y liberación de mediadores secundarios, por ejemplo en la inflamación inducen la liberación de otras citoquinas, óxido nítrico (NO) o metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos). Su efecto se ejerce fundamentalmente sobre las células que rodean a la célula emisora (efecto paracrino). Las principales citoquinas proinflamatorias son el factor de necrosis tumoral α (TNF α), las interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-8) y los interferones. La infección es el mayor estímulo para la liberación de citoquinas por la acción de moléculas bacterianas como la endotoxina (LPS) que son estímulos no infecciosos que pueden de igual manera inducir su síntesis y liberación desencadenando la reacción inflamatoria. Las citoquinas participan directa o indirectamente en la patogenia de numerosas enfermedades, sobre todo aquellas asociadas con inflamación o proliferación celular. La producción de citokinas estimula la expresión de moléculas de adhesión de alta afinidad con las células endoteliales llamadas integrinas (ICAM-1, ICAM-2), los leucocitos expresan en su superficie celular moléculas de adhesión de tipo integrinas (LFA-1 y MAC-1). La adhesión de la célula endotelial y de los leucocitos por las integrinas constituye una unión firme. La migración de los leucocitos hacia el sitio de la inflamación es mediada por factores quimiotácticos, entre los cuales podemos mencionar quemoquinas, productos bacterianos y componentes del complemento (IL-8, LPS, C5). Normalmente existe un balance entre citoquinas proinflamatorias como el TNF α , interleucina1 (IL-1), IL-12 y el interferón γ (IFN- γ) y señales antiinflamatorias como

IL-10, IL-4, IL-6, factor de crecimiento transformador β , el antagonista del receptor IL-1 y algunas prostaglandinas. Este balance resulta de una activación efectiva y subsiguiente resolución de la respuesta inflamatoria. Sin embargo, en algunos casos donde predomina la respuesta proinflamatoria puede originarse una inflamación sistémica severa que ha sido tipificada como sepsis y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Cuando predomina la respuesta antiinflamatoria puede desarrollarse un estado de inmunosupresión relativa, este fenómeno que puede verse después de un trauma mayor, de una injuria térmica o de un estado postsepsis y se denomina Síndrome de Respuesta Compensadora Antiinflamatoria (CARS). Los pacientes que presentan CARS son más susceptibles de desarrollar complicaciones infecciosas. La disfunción multiorgánica, la insuficiencia orgánica y la muerte pueden ocurrir como consecuencia tanto de una inflamación severa (SIRS) como de una infección severa (CARS)¹⁰.

Los polimorfonucleares, monocitos -macrófagos y las células endoteliales son los efectores celulares de la respuesta inflamatoria. La activación leucocitaria lleva a la agregación de leucocitos en la microcirculación con liberación de mediadores. Las células endoteliales expuestas a este medio de factores humorales y leucocitarios también se activan y comienza la expresión de diversas moléculas de adhesión y receptores en su superficie que favorecen el paso de polimorfonucleares a los tejidos dañados, junto con la síntesis y secreción de citoquinas y otros mediadores inflamatorios secundarios como las prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, factor activador de plaquetas (PAF), radicales libres de oxígeno (ROS), óxido nítrico (NO) y proteasas. Normalmente las células endoteliales expresan un fenotipo anticoagulante, antiadhesión y vasodilatador.

Cuando son activadas, como en la inflamación, expresan propiedades procoagulantes y proadhesión celular (plaquetas y leucocitos), es decir, activan la cascada de la coagulación provocando fenómenos trombóticos locales⁷.

La inflamación localizada es una respuesta fisiológica protectora, adecuadamente controlada y limitada por el organismo al sitio de la lesión. La pérdida de este control local o una respuesta exagerada se traduce en manifestaciones clínicas anormales que son englobadas bajo el término de SIRS. **Estadio I** Se producen citoquinas que ponen en marcha un mecanismo local con liberación de mediadores destinado a la curación de heridas y al reclutamiento de células del sistema inmunitario. **Estadio II**, caracterizado por la liberación hacia la circulación de pequeñas cantidades de citoquinas que amplifican la respuesta local. Así pues, el TNF α , IL-1 β e IL-6 aparecen en la circulación, se reclutan macrófagos y plaquetas. En esta etapa se presentan los signos clínicos y de laboratorio que ponen de manifiesto la activación de la cascada inflamatoria (SIRS). Puede presentarse fiebre y se estimula la hipófisis para liberar hormonas relacionadas al stress y el hígado para sintetizar reactantes de fase aguda, tales como la proteína C reactiva y el fibrinógeno. Esta respuesta de fase aguda es estrictamente controlada por la liberación simultánea de antagonistas endógenos (receptores solubles de TNF, antagonistas del receptor de IL-1, IL-4 e IL-10) con propiedades antiinflamatorias. **Estadio III** (SIRS), iniciándose una respuesta sistémica masiva. El efecto de las citoquinas se transforma en deletéreo y los mediadores inflamatorios disparan distintas cascadas con activación sostenida del sistema retículoendotelial, pérdida de la integridad microvascular y disfunción de órganos distantes al sitio de la injuria inicial⁷.

La secuencia de fenómenos que conducen a la sepsis inicia con la bacteriemia. En la membrana externa de todas las bacterias gramnegativas se encuentra el LPS o la endotoxina, que interactúa con el sistema retículoendotelial al igual como lo hacen las exotoxinas estafilocócicas, los glucolípidos de las micobacterias y los mananos de la pared celular de las levaduras provocando así el estado séptico.

La endotoxina es un lipopolisacárido compuesto, formado por un componente antigénico variable (cadena O específica más un oligosacárido) y por una porción más o menos constante denominada lípido A. El lípido A es el responsable de disparar la respuesta del huésped frente a infecciones por gérmenes gramnegativos. Cuando la endotoxina invade el torrente circulatorio se une a una variada gama de proteínas (albúmina, lipoproteínas, complemento, etc.) destacando sin embargo una especial afinidad por una proteína ligante específica (proteína de fase aguda de síntesis hepática) denominada proteína ligante de lipopolisacáridos (LBP). Este complejo LPS-LBP entra en contacto con el monocito a nivel sanguíneo o con el macrófago a nivel tisular produciendo la activación celular. Esta interacción es mediada por un receptor específico de membrana (CD14) presente en células inmunocompetentes, el cual al ser activado transmite una señal intracelular a través de una proteína transmembrana llamada TLR4 para gramnegativos y TLR2 para grampositivos, las cuales inducen la activación de mediadores intracelulares como las proteincinasas y el factor nuclear κ B que inician los procesos de transcripción génica para el $\text{TNF}\alpha$, el cual es sintetizado en forma de preproteína, que posteriormente es clivada a nivel citoplasmático para finalmente ser excretada como factor de necrosis tumoral α maduro. El $\text{TNF}\alpha$ y la IL-1 determinan la fisiopatología del estado séptico a

través de sus efectos sobre la regulación de la temperatura, la resistencia y la permeabilidad vasculares, la función cardíaca y el estado inotrópico del corazón, la médula ósea y numerosas enzimas tales como la lactatodeshidrogenasa y la lipoproteínlipasa, las cuales modifican el consumo de energía a nivel de varios tejidos.

Muchos de los efectos de las citoquinas son mediados a nivel de los tejidos efectores por el óxido nítrico, las prostaglandinas, los eicosanoides, el factor activador plaquetario y los derivados de la lipooxigenasa. La IL-1 y el TNF α estimulan la elaboración de otras citoquinas, lo que desencadena un efecto cascada con múltiples funciones de amplificación y regulación a medida que las citoquinas inducen a otras citoquinas. La producción de IL-8 por los fibroblastos, células endoteliales y células mononucleares en la sangre periférica; esta citoquina cumple la función de reclutar y activar leucocitos polimorfonucleares que pueden provocar lesiones tisulares con disfunción de distintos órganos. También tiene lugar la activación de las cascadas del complemento, la coagulación y las quininas, las cuales desempeñan un papel importante en el estado séptico⁷.

Se producen sustancias anticitoquinas específicas e inespecíficas, tales como los glucocorticoides, el antagonista antiinflamatorio del receptor de la IL-1 (IL-1ra) y los receptores solubles de citoquinas y endotoxinas. Algunas de las citoquinas liberadas (IL-4, IL-6, IL-10, factor de crecimiento transformador β) ejercen efectos antiinflamatorios, por ejemplo, la reducción de la síntesis de IL-1 y TNF α por parte de las células mononucleares en respuesta a la endotoxina.

Los pacientes con sepsis tienen hallazgos consistentes con inmunosupresión, incluyendo pérdida de la hipersensibilidad retardada, incapacidad para eliminar la infección y una predisposición para desarrollar infecciones nosocomiales. Inicialmente se caracteriza por un aumento de mediadores inflamatorios, pero cuando la sepsis se hace persistente se produce un cambio dirigido hacia un estado de inmunosupresión. Esta secuela adversa de la sepsis que induce inmunosupresión es revertida con la administración del interferón δ , el cual restaura la producción de TNF α por los macrófagos, mejorando la sobrevivencia de los pacientes con sepsis⁶.

Las células TCD4 están programada por la secreción de citoquinas, pueden secretar citoquinas con propiedades inflamatorias (célula helper tipo 1 [Th1]), que incluyen el TNF α , interferón δ y la IL-2 o citoquinas antiinflamatorias (célula helper 2 [Th2]) como por ejemplo, IL-4 e IL-10.

Anergia es un estado donde no hay respuesta frente a un antígeno, las células T son anérgicas cuando fallan su proliferación y producción de citoquinas en respuesta a antígenos específicos. Los defectos en la proliferación y secreción de citoquinas por las células T están correlacionados con mortalidad. La apoptosis celular induce anergia o citoquinas antiinflamatorias que empeoran la respuesta contra los patógenos, mientras que la necrosis celular ocasiona estimulación inmune y aumenta las defensas antimicrobianas.

La magnitud de la apoptosis de los linfocitos durante la sepsis puede apreciarse examinando el conteo de linfocitos circulante en estos pacientes. La pérdida de linfocitos

B, *TCD4* y células dendríticas disminuye la producción de anticuerpos, activación de macrófagos y la presentación de antígenos respectivamente⁶.

La cascada del complemento forma parte del sistema inmune innato y actúa produciendo lisis de células, bacterias y virus recubiertos; Media el proceso de opsonización de patógenos facilitando su fagocitosis y produce fragmentos peptídicos que regulan las características de la respuesta inflamatoria e inmunitaria. Tres vías activan la cascada del complemento: la clásica, la alterna y la vía de la lectina. El grupo N terminal de proteólisis de C3, C4 y C5 liberan pequeños péptidos catiónicos, que se unen a receptores acoplados a la proteína G, en la superficie de varios tipos de células. La activación de estos receptores causa quimiotaxis de leucocitos, liberación de enzimas desde los gránulos citoplasmáticos y de citoquinas, activación de NADPH oxidasa y aumentan la permeabilidad vascular. En la activación difusa del complemento como ocurre en la sepsis, la presencia intravascular de C5a paraliza a los neutrófilos, haciendo que éstos no respondan a otros quimioatrayentes. Una alta concentración local de C5a impide la quimiotaxis, ocasionando la producción de radicales tóxicos de oxígeno y liberación de enzimas desde los gránulos y mediadores relevantes para la inmunidad innata⁷.

En los pacientes sépticos la coagulación intravascular diseminada (CID) aparece frecuentemente, pudiendo complicar la ya compleja situación clínica y contribuir a alta mortalidad. El sistema de coagulación es activado por productos bacterianos (por ejemplo, endotoxina o LPS) y los mediadores de la inflamación. Los cambios inducidos por la endotoxina cambian las propiedades del endotelio vascular desde el estado

profibrinolítico y anticoagulante normal a un estado antifibrinolítico y procoagulante. Los pacientes con sepsis severa presentan frecuentemente trombocitopenia, niveles elevados de producto de degradación de fibrina o D-dímero, que son marcadores de coagulopatía microvascular. Las citoquinas proinflamatorias ($\text{TNF}\alpha$, IL1, IL6, IL-8) incrementan la expresión del factor tisular, principal activador de coagulación en la sepsis, sobre la superficie de las células endoteliales y monocitos e inhiben la expresión en la superficie de las células endoteliales del receptor de la proteína C, la trombomodulina, bloqueando de esta manera la activación de la vía anticoagulante de la proteína C¹³.

Los neutrófilos activados en el curso de la respuesta inflamatoria producen y liberan la enzima proteolítica elastasa que destruye a la antitrombin III (ATIII) y trombomodulina, disminuyendo de esa manera la actividad de los anticoagulantes naturales. La proteína de fase aguda PCR (proteína C reactiva), secretada en el hígado en respuesta a citoquinas proinflamatorias (fundamentalmente la IL-1) regula en más el factor tisular de la coagulación. Todas estas acciones contribuyen a la aparición del estado procoagulante característico de la respuesta inflamatoria sistémica, que lleva al consumo de los factores de coagulación y de los anticoagulantes naturales, y a una ruptura del balance normal entre la coagulación y la fibrinólisis. La inflamación activa la coagulación, pero la activación de la cascada de la coagulación promueve la aceleración de la respuesta inflamatoria aguda⁴.

La enzima trombina, que es responsable de la formación del trombo, es también un mediador mayor de la inflamación, ya que induce la regulación en más de las selectinas E y P, mediadores fundamentales en el inicio del proceso de pasaje de los neutrófilos de

la circulación sanguínea a los tejidos e induce por efecto directo la activación de las células endoteliales, leucocitos y plaquetas. A través de sus funciones proinflamatorias y procoagulantes, la formación inapropiada de trombina puede contribuir a algunas de las complicaciones de la sepsis, incluyendo disfunción vascular y adhesión leucocitaria. El depósito de fibrina produce microtrombos en la circulación, lo que genera isquemia tisular.

La generación de trombina puede resultar de la activación de la vía intrínseca (activación contacto dependiente) o de la vía extrínseca (dependiente del factor tisular). El TNF α induce la expresión del factor tisular sobre los monocitos, el cual se une y activa al factor VII, formándose el complejo factor tisular - factor VII activado, que es capaz de convertir el factor X en factor X activado. Así mismo, cantidades sustanciales de factor tisular son expresados en sitios subendoteliales y estos productos pueden pasar a la circulación sanguínea como consecuencia del incremento de la permeabilidad vascular en presencia de endotoxinas y /o citoquinas. La activación de la coagulación inducida por endotoxinas mostró ser mediada en parte por el TNF α y por lo menos depende inicialmente de la activación de la vía extrínseca de la coagulación sanguínea⁷.

Una hemostasia normal, es disfuncionante en la sepsis, favoreciendo la instauración de una situación marcadamente procoagulante. Tres cambios explican la reducción de la función de la proteína C: a) disminución de la concentración plasmática de la proteína C, por un aumento de su consumo en el proceso de la coagulación; b) disminución de la activación de la proteína C debida a una reducción de la expresión de trombomodulina en la superficie de la célula endotelial, y c) disminución de la acción de la proteína C

debida a un aumento del reactante de fase aguda C4bBP, que se une con gran afinidad a la proteína S, cofactor de la proteína C⁷.

Entre el 10 y el 20% de los casos presentan púrpura fulminante, con trombosis de vasos de gran calibre en los casos más graves, observándose extensas áreas de infarto en la superficie cutánea. La reducción en la expresión endotelial de trombomodulina y de EPCR impide una eficaz activación de la proteína C en presencia de trombina, explicando, al menos en parte, la presencia de valores bajos o indetectables de proteína C activada y la ausencia de elevación de la proteína C activada tras la administración de proteína C en pacientes con sepsis.

Los valores plasmáticos de trombomodulina se encuentran elevados en pacientes con sepsis. Este hallazgo es compatible con el hecho de que la concentración de trombomodulina en el sitio requerido para que ejerza su acción anticoagulante (la superficie endotelial) se encuentre disminuida. La disminución de la expresión de trombomodulina en la superficie endotelial podría explicarse al menos por dos mecanismos. En primer lugar, diversas citoquinas y la endotoxina inducen una disminución de la transcripción del gen de la trombomodulina. En segundo lugar, la elastasa neutrófila podría degradar el complejo de activación de la proteína C. Los neutrófilos activados, así como otros estímulos inflamatorios, degradan moléculas de glucosaminoglicanos en la superficie endotelial. La trombomodulina se encuentra unida al endotelio mediante un glucosaminoglicano (heparán sulfato), de forma que en condiciones inflamatorias se produce una liberación de trombomodulina desde la superficie endotelial a la circulación⁴.

Uno de los principales mecanismos de control de la magnitud de la endotoxemia y bacteriemia es su incorporación y eliminación por el sistema fagocítico mononuclear en el hígado. Este mecanismo depende en particular de la capa de células de Kupffer que recubren los sinusoides. Bajo ciertas circunstancias, los hepatocitos también intervienen en la eliminación intravascular de endotoxinas. Cerca del 90% de los macrófagos fijos en los tejidos del organismo se encuentran dentro del hígado. Además, las células de Kupffer son más eficientes para eliminar bacterias y sus productos que otros fagocitos presentes en los tejidos⁷.

En primer lugar, el estado metabólico de las células, en términos de su "actividad fagocítica previa", es fundamental. La actividad fagocítica anterior o simultánea puede abatir o estimular la captura de diferentes partículas no bacterianas como restos de tejidos o productos de la degradación de fibrina como una función compleja en el tiempo. La mayor producción sistémica de endotoxina, mayor ingreso intravascular a partir de los depósitos en el intestino o una bacteriemia masiva pueden exceder la capacidad de las células de Kupffer, lo cual da lugar a un fenómeno de "derramamiento"⁷.

En segundo lugar, la disponibilidad de cofactores opsónicos no inmunitarios, por ejemplo glucoproteína, fibronectina plasmática, también regula la lesión de los tejidos y la insuficiencia orgánica. Los dominios dentro de la fibronectina fijan colágeno desnaturalizado, fibrina y estafilococo aureus. El mayor consumo de fibronectina plasmática sintetizada por las células endoteliales, hepatocitos y fibroblastos crea un estado "hipoopsónémico", en el cual se observa un incremento de la lesión a órganos de tipo microtrombótico demostrada en modelos animales y pacientes con IOM por sepsis.

En tercer lugar, las características de la irrigación hepática definen la velocidad de paso de las sustancias que elimina el hígado a través de los sinusoides. La separación entre el flujo sanguíneo venoso portal (70-80% del flujo total hepático) y el circuito arterial hepático (25-30% del flujo total) influyen sobre las defensas del huésped de manera proporcional a la depuración de endotoxinas³. La sepsis es capaz de reducir la efectividad de los mecanismos homeostáticos que mantienen el flujo sanguíneo del hígado y la permeabilidad capilar de dos maneras. Primero, la endotoxemia puede alterar la distribución intrahepática del patrón de riego de los sinusoides y propiciar una desviación hacia arriba en la relación de presión - flujo venoso portal que aumenta la resistencia venosa portal, al tiempo que se produce escape de endotoxina a partir del hígado que produce hipertensión pulmonar. Segundo, el secuestro de neutrófilos por el hígado en la fase inicial después de sepsis desacopla la relación normal entre irrigación de los sinusoides, desempeño fagocítico de las células de Kupffer y función de los hepatocitos, lo que provoca agregación de neutrófilos dentro de los sinusoides y mayor volumen de células endoteliales generado por agentes oxidantes y formación de microtrombos.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Analizar el comportamiento del lactato y la albumina en los pacientes con diagnóstico de Sepsis en el Servicio de Urgencias del Hospital General Balbuena.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Conocer el comportamiento del lactato en pacientes con sepsis dentro de las primeras 24 h de ingreso al hospital
- b) Saber el comportamiento de la albumina en pacientes con sepsis dentro de las primeras 24 h de ingreso al hospital
- c) Comprender la relación entre los niveles de lactato y albumina con la gravedad de Sepsis

V. . MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio clínico, observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Realizado en pacientes ingresados en el área de Urgencias, comprendidas por el área de observación y reanimación, del Hospital General Balbuena del 1 de enero al 31 de diciembre de 2017.

La información fue obtenida por medio de la búsqueda en expedientes clínicos electrónicos de pacientes con diagnóstico, en el área de observación y reanimación, de Sepsis y/o Choque séptico, se determinan las características clínicas y bioquímicas por medio de estudios gasométricos, química sanguínea, bilirrubinas, biometría hemática, y medición de signos vitales.

Se realiza censo de los pacientes, inicialmente se obtienen un total de 220 expedientes de pacientes a los cuales se tiene con el diagnóstico de inicial de sepsis y/o choque séptico, sin embargo por criterios de eliminación, se queda con un total de 87 pacientes. Los resultados y variables obtenidos se ingresan a programa EXCELL y SPSS.

- a) Criterios de inclusión: Expedientes clínicos de pacientes que ingresaron al servicio de Urgencias con el diagnóstico de sepsis de 1 enero de 2017 al 31 diciembre de 2017. Expedientes clínicos de pacientes que fueron diagnosticados con sepsis en dentro las primeras 24 h de su ingreso. Ambos sexos. Expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años. Expedientes clínicos de pacientes que tuvieron gasometría arterial y/o venosa a su ingreso. Expedientes clínicos de pacientes que tuvieron a su ingreso determinación de albumina sérica.

- b) Criterios de no inclusión: Expedientes clínicos de pacientes que fueron tratados en otra unidad médica previamente. Expedientes clínicos de pacientes que no contaron con los datos de laboratorio a su ingreso. Expedientes clínicos de pacientes menores de 18 años.
- c) Criterios de interrupción: Expedientes clínicos de pacientes con otros diagnósticos como hemorragia tubo digestivo alto, síndrome coronario Agudo, evento vascular cerebral agudo y enfermedad renal crónica asociada a sepsis.
- a) Criterios de eliminación: Expedientes clínicos de pacientes con previa hospitalización en las últimas 24 horas. Expedientes clínicos de pacientes que se trasladen a otra unidad hospitalaria dentro de las primeras 24 horas de estancia.

TABLA 1. “RELACION DE VARIABLES”

VARIABLE / CATEGORÍA (Índice-indicador/criterio-constructo)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Sepsis	Dependiente	Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta disrregulada del huésped a la infección.	Cualitativa Nominal	Sospecha de foco infeccioso más disfunción orgánica
Choque séptico	Dependiente	Subconjunto de sepsis con disfunción circulatoria y disfunción celular / metabólica asociada con un mayor riesgo de mortalidad	Cualitativa Nominal	TAM < 65, o lactato mayor de 4 mmol/lit sin respuesta al manejo inicial con líquidos
Disfunción Orgánica Múltiple	Dependiente	Desarrollo de trastornos fisiológicos potencialmente reversibles que involucra a 2 o más sistemas de	Cualitativa Nominal	≥ 2 disfunciones orgánicas

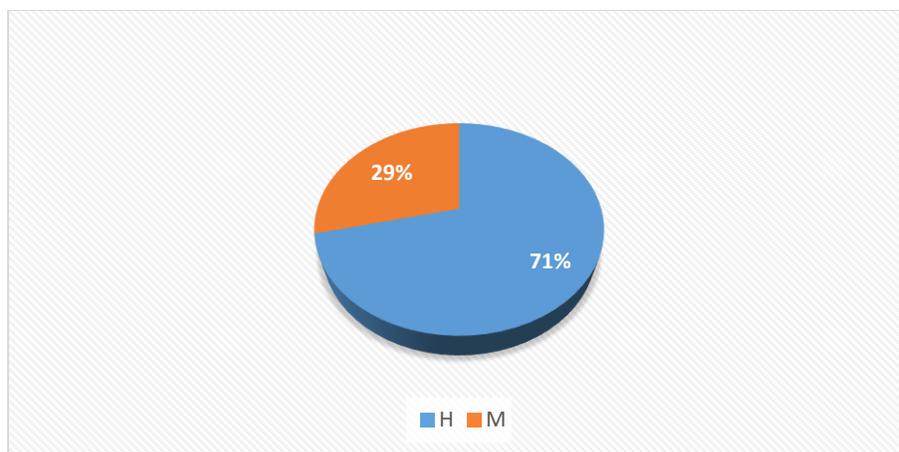
		órganos no involucrados en el trastorno que dio lugar a la admisión en la sala de urgencias, y que surge a raíz de un insulto fisiológico potencialmente mortal		
Albumina	Independiente	Proteína de fase aguda negativa	Cuantitativa Continua	< 3.5 mg/dl
Láctato	Independiente	Marcador diagnóstico, terapéutico y pronóstico de hipoxia tisular	Cuantitativa Continua	> 2 mmol/l
Tiempo	Independiente	Dimensión física limitada dentro de las primeras 24 horas.	Cuantitativa Continua	Menor a 24 horas
Escore Apache II	Dependiente	Sistema de valoración pronóstica de mortalidad, que consiste en detectar los trastornos fisiológicos agudos que atentan contra la vida del paciente y se fundamenta en la determinación de las alteraciones de variables fisiológicas y de parámetros de laboratorio, cuya puntuación es un factor predictivo de mortalidad	Cuantitativa Continua	Puntaje de escala > 4 puntos
Escore SOFA	Dependiente	Sistema de valoración pronóstica que se compone de la suma del puntaje obtenido de la evaluación de seis órganos, cada uno con una escala que va de 0 a 4 puntos, calificados según el grado de disfunción y su puntuación es un factor predictivo de mortalidad	Cuantitativa Continua	Puntaje de escala > 2 puntos
Escore qSOFA	Dependiente	Sistema de valoraciones que puede identificar a los pacientes con sospecha de infección que están en mayor riesgo de un mal resultado. Utiliza tres criterios, asignando un punto para la presión arterial baja (PAS <100 mmHg), frecuencia respiratoria alta (> 22 respiraciones por minuto) o una alteración de la función mental (escala de coma de Glasgow <15). Y su puntuación es un factor predictivo de mortalidad	Cuantitativa Continua	Puntaje de escala > 2 puntos

Desde el punto de vista bioético es una investigación sin riesgo.

VI. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos del trabajo de investigación, iniciando con los resultados cualitativos de acuerdo a las variables previamente mencionadas. Se registraron 220 pacientes con edad mayor de 18 años, ambos sexos, que acudieron durante enero a diciembre del 2017 al servicio de urgencias del Hospital General Balbuena y que se les diagnosticó con Sepsis y/o choque séptico. De estos 220 pacientes, por criterios de exclusión (principalmente alguna otra enfermedad concomitante) se descartaron hasta el muestreo actual. Siendo un total de 87 pacientes con el diagnóstico de sepsis y/o choque séptico.

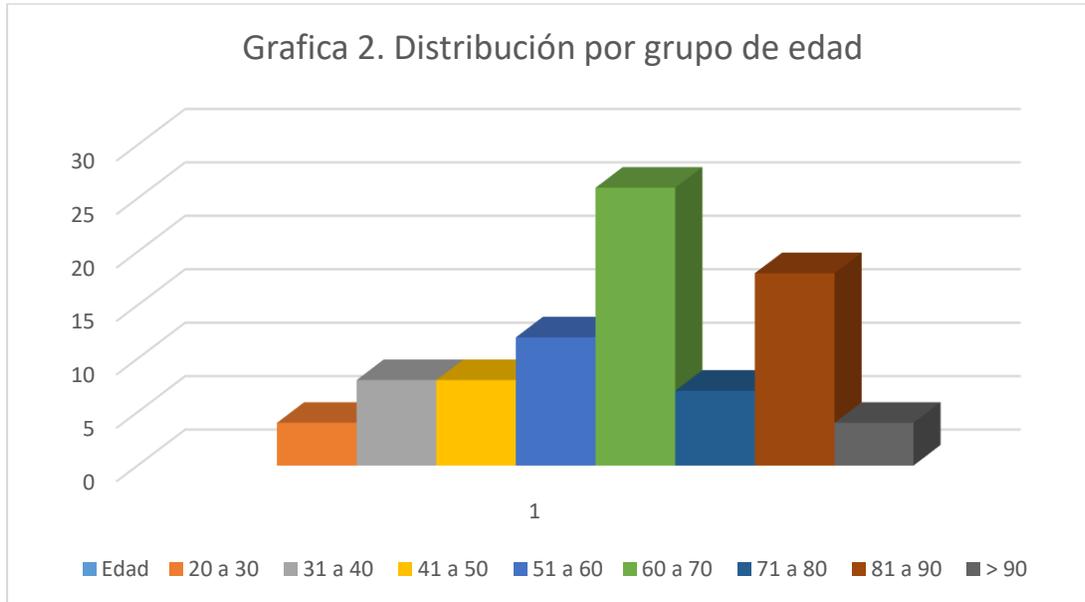
GRAFICA 1. RELACIÓN ENTRE HOMBRES Y MUJERES CON EL DIAGNOSTICO DE SEPSIS Y/O CHOQUE SEPTICO



Fuente: Archivo clínico de expedientes, Hospital general Balbuena, Enero – diciembre 2017

Se pudo observar que la mayor parte (71%) de los pacientes con diagnóstico, en el área de urgencias, de sepsis y/choque séptico corresponden a pacientes del sexo masculino y tan solo casi 1/3 parte corresponde al sexo femenino.

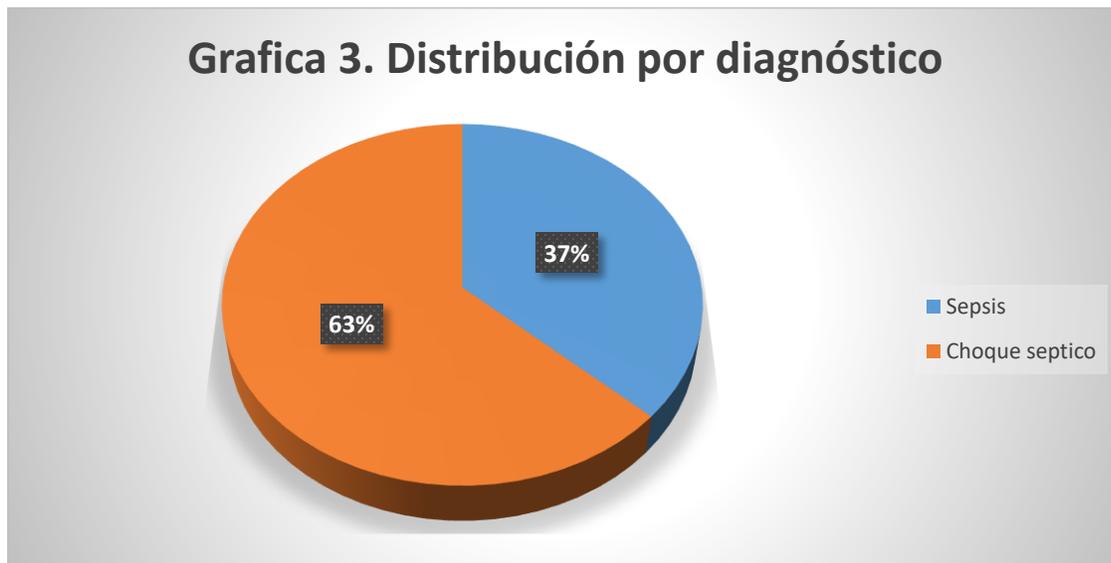
GRAFICA 2. DISTRIBUCIÓN POR GRUPO DE EDAD



Fuente: Archivo clínico de expedientes, Hospital general Balbuena, Enero – diciembre 2017

Así mismo se pudo observar que la séptima década de la vida fue el grupo de edad en la que más se encontró el diagnóstico de sepsis y/o choque séptico, seguido de los pacientes en el grupo de edad de 71 a 80 años y 51 a 60 años en el tercer lugar de frecuencia, siendo el grupo de la 3ra década de la vida donde se encontró con menos frecuencia el diagnóstico de sepsis y/o choque séptico.

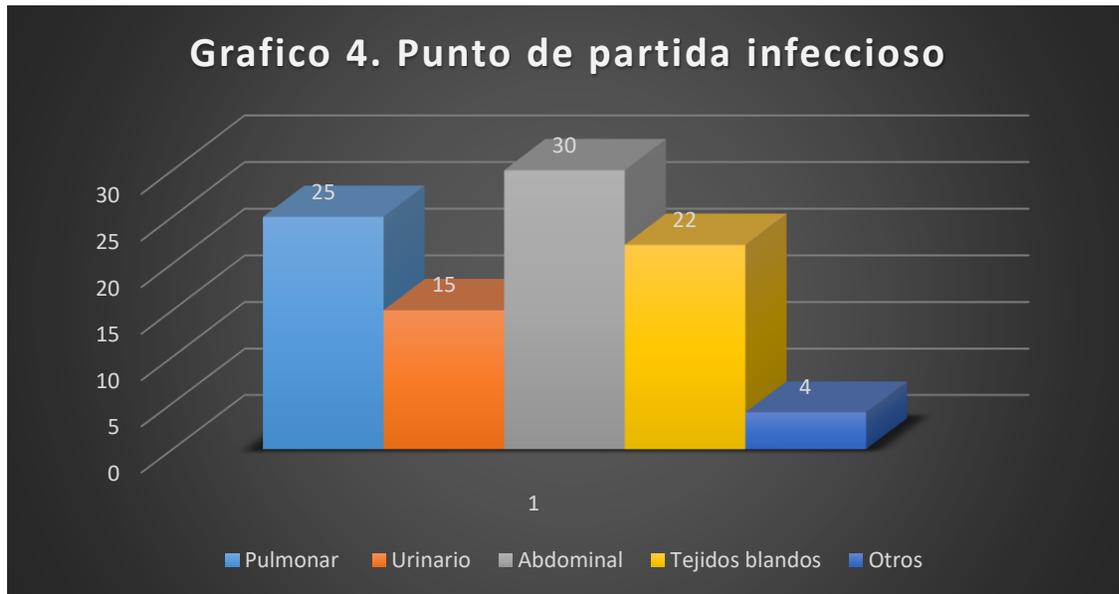
GRAFICA 3. DISTRIBUCIÓN POR DIAGNÓSTICO



Fuente: Archivo clínico de expedientes, Hospital general Balbuena, Enero – diciembre 2017

En cuanto al diagnóstico, el mayor número de ingresos correspondieron al subtipo de la sepsis; Choque séptico, en un 63% y tan solo un 37 % de los expedientes clínicos revisados contaban tan solo con el diagnóstico de sepsis.

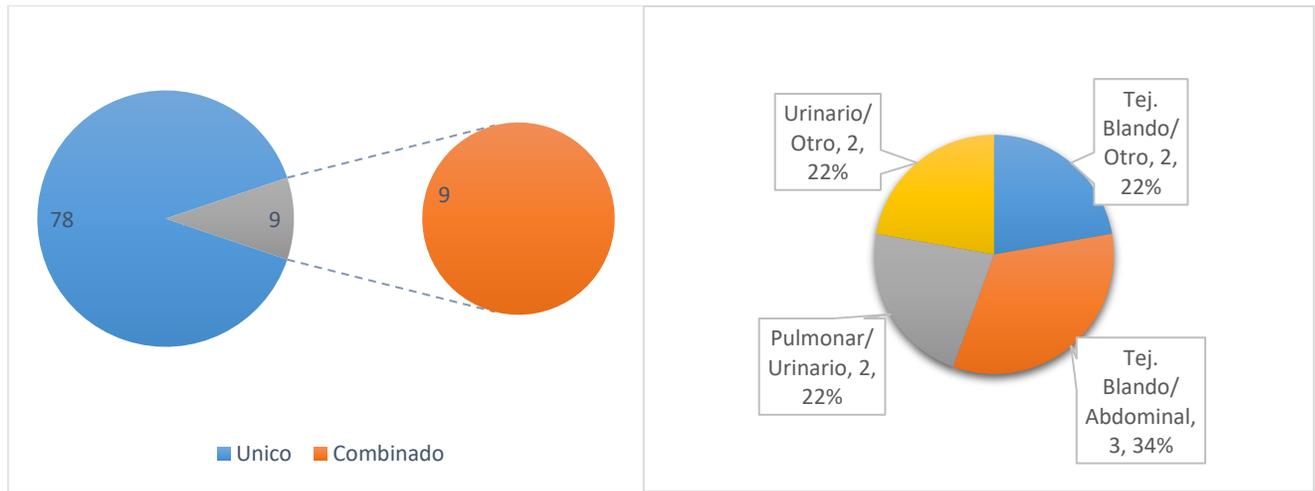
GRAFICO 4. PUNTO DE PARTIDA INFECCIOSO



Fuente: Archivo clínico de expedientes, Hospital general Balbuena, Enero – diciembre 2017

En lo correspondiente al punto de partida del proceso infeccioso, se observó que el principal foco de infección fue a nivel abdominal (dejando fuera el origen urinario) con un total de 30 expedientes clínicos documentándolo, seguido de infecciones a nivel pulmonar y en tercer lugar se relacionó el origen de la sepsis a infecciones de piel y tejidos blandos. Las infecciones del tracto urinario fueron causantes de sepsis y/o choque séptico en 15 de 87 pacientes reportados y se observó que la más baja incidencia, con tan solo 4 reporte de caso, fue de origen a otro punto de partida de las 4 anteriores mencionadas.

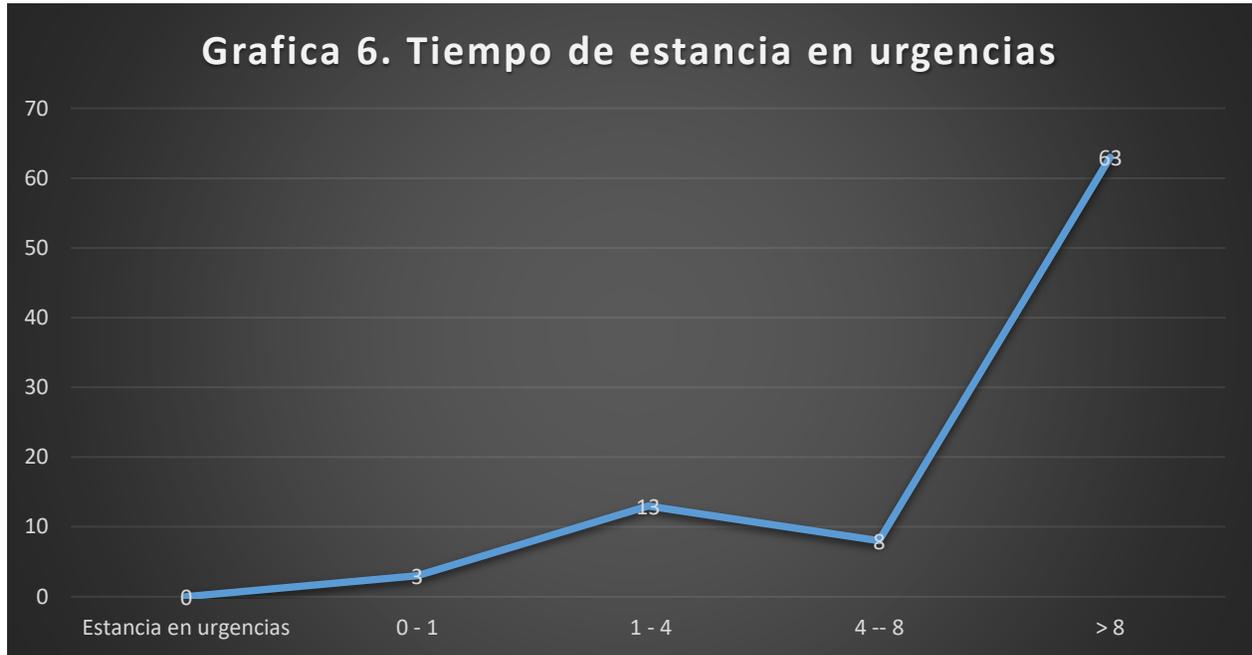
GRAFICA 5. ORIGEN DEL PROCESO INFECCIOSO



Fuente: Archivo clínico de expedientes, Hospital general Balbuena, Enero – diciembre 2017

Con respecto al origen del foco infeccioso, además de estimar cual es el punto de partida más frecuente, se pudo determinar que en el 89 % de los casos el punto de partida infecciosa fue único y que en el 11 % correspondió a un foco infeccioso combinado, siendo la relación entre infección abdominal y de tejidos blando la más frecuente, en un 34%, seguida, en un porcentaje igual del 22%, de la combinación de proceso infeccioso urinario y pulmonar, infección de tejido blando y otro, así como infección del tracto urinario y otro.

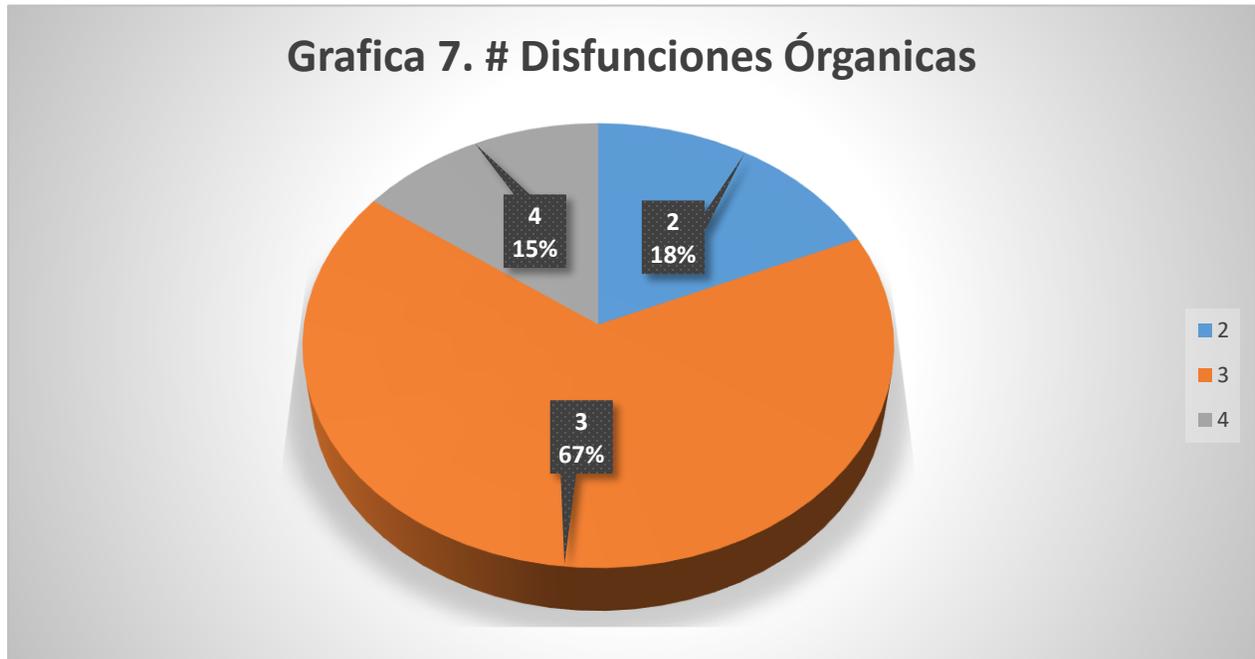
GRAFICA 6. TIEMPO DE ESTANCIA EN URGENCIAS



Fuente: Archivo clínico de expedientes, Hospital general Balbuena, Enero – diciembre 2017

La estancia en el servicio de urgencias de los pacientes con el diagnóstico de sepsis y/o choque séptico, en la mayoría de los casos fue de más de 8 horas, solo un porcentaje del 0.44% permaneció menos de 60 minutos y en el 15% su estancia en el servicio fue de hasta 4 horas

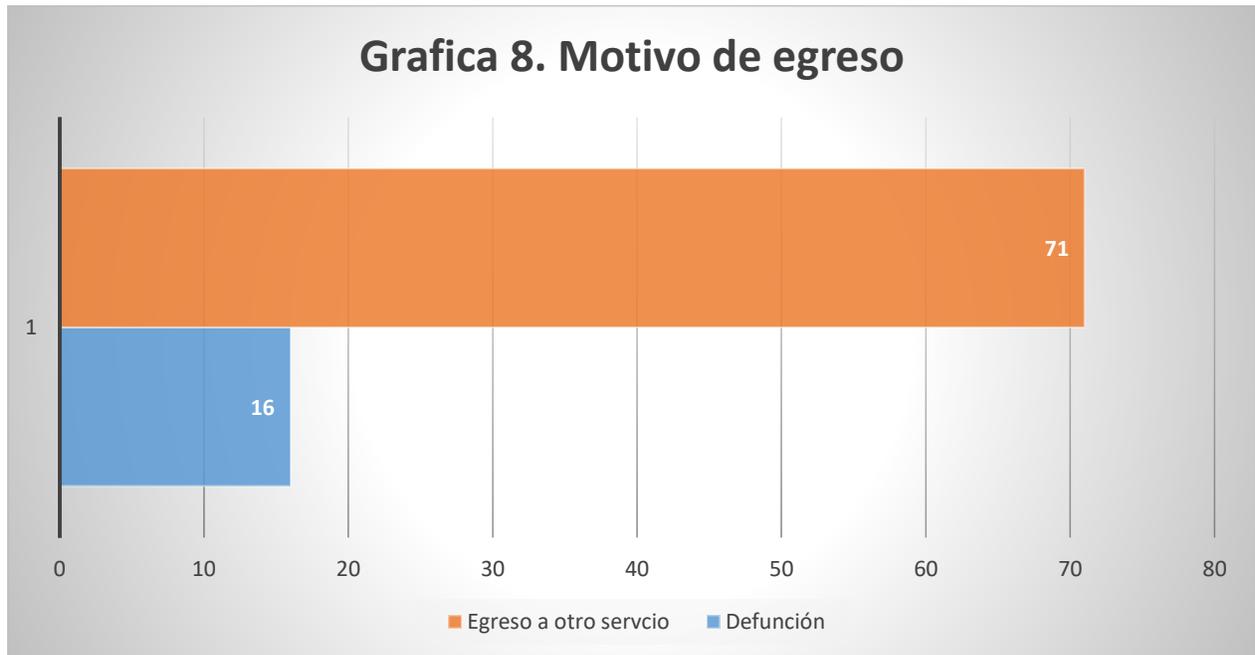
GRAFICA 7. # DISFUNCIONES ÓRGANICAS



Fuente: Archivo clínico de expedientes, Hospital general Balbuena, Enero – diciembre 2017

En lo correspondiente al número de disfunciones orgánicas, el 100% de los pacientes curso con falla orgánica múltiple, siendo, con más frecuencia 3 disfunciones orgánicas las que presentaran los pacientes, en un 67% de los casos, y en un 15% se reportó la disfunción de 4 sistemas orgánicos. Tan solo el 18% de los pacientes estudiados presentaron tal solo 2 disfunciones orgánicas.

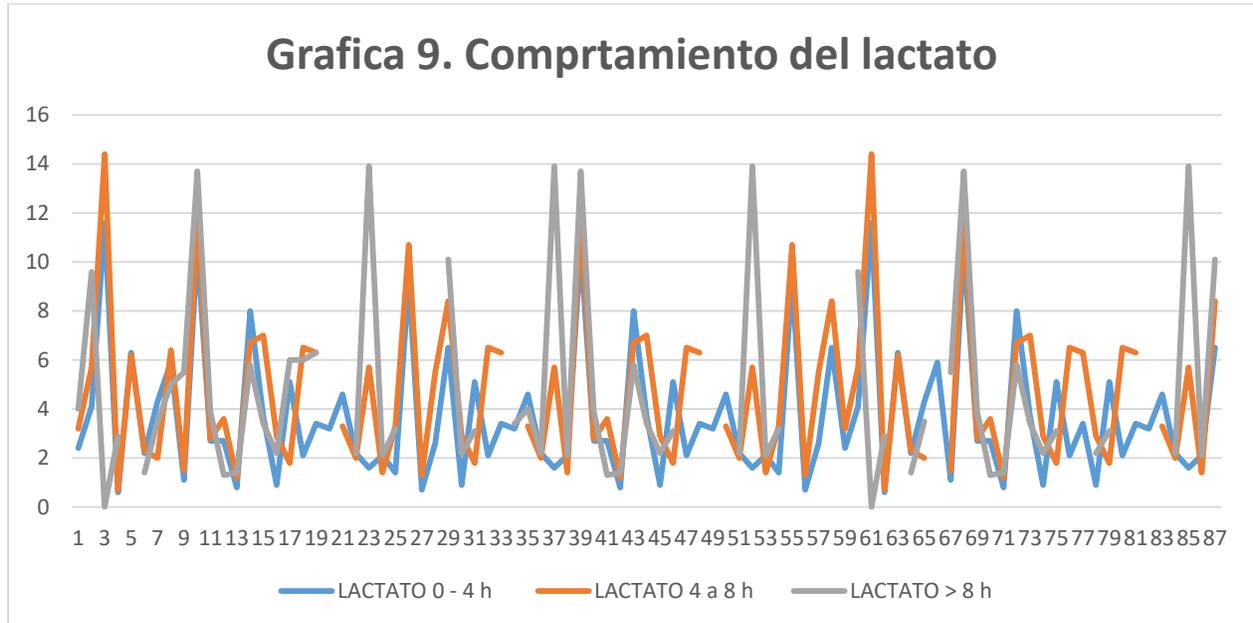
GRAFICA 8, MOTIVO DE EGRESO



Fuente: Archivo clínico de expedientes, Hospital general Balbuena, Enero – diciembre 2017

En relación al motivo de egreso del paciente posterior a su estancia en urgencias, el 81% de los pacientes se egresaron a otro servicio, y el 19% (16 pacientes) falleció en su estancia en urgencias.

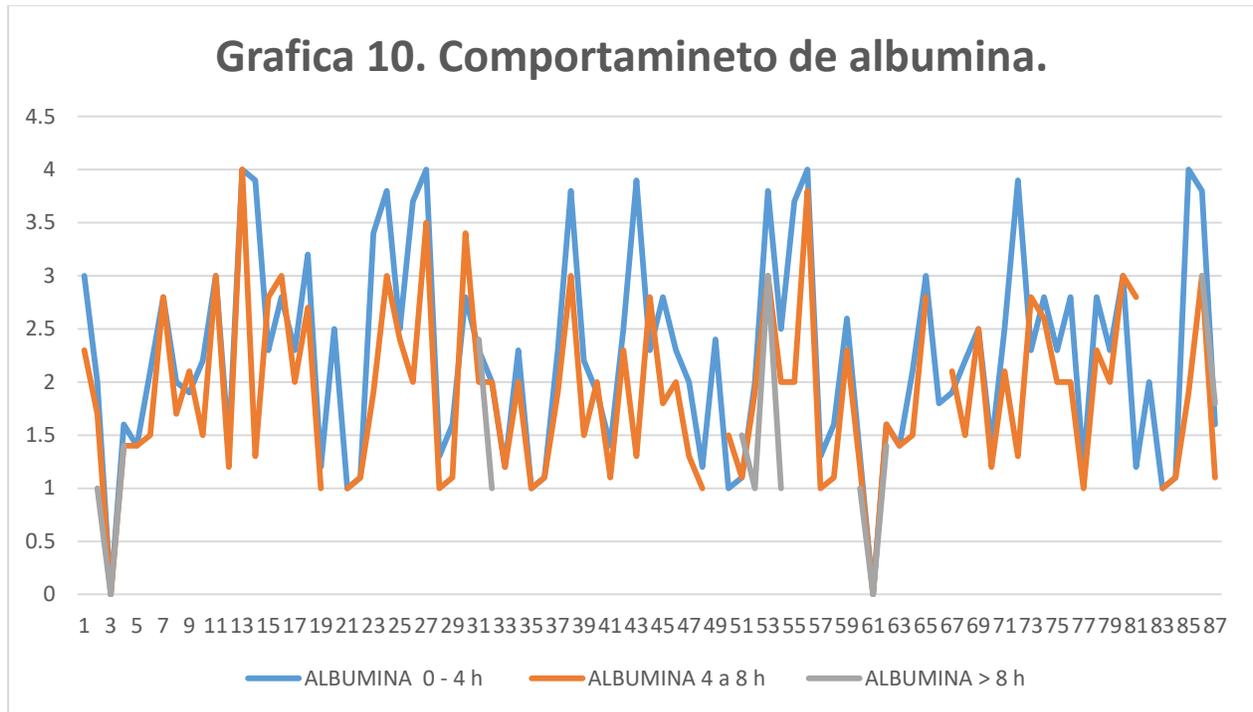
GRAFICA 9. COMPRTAMIENTO DEL LACTATO



Fuente: Archivo clínico de expedientes, Hospital general Balbuena, Enero – diciembre 2017

Referente al comportamiento del lactato, en relación al tiempo, se pudo observar valores más altos en las determinaciones que se realizaron dentro de 4 a 8 horas y de > 8 horas, observándose un valor máximo de lactato en la determinación de 4 a 8 horas de 14.4 mmol/Lt, con promedios de valores de lactato de 3.7 mmol/l (0 a 4 horas), 4.6 mmol/ l (4 a 8 horas) y 4.8 mmol/ l (> 8 horas).

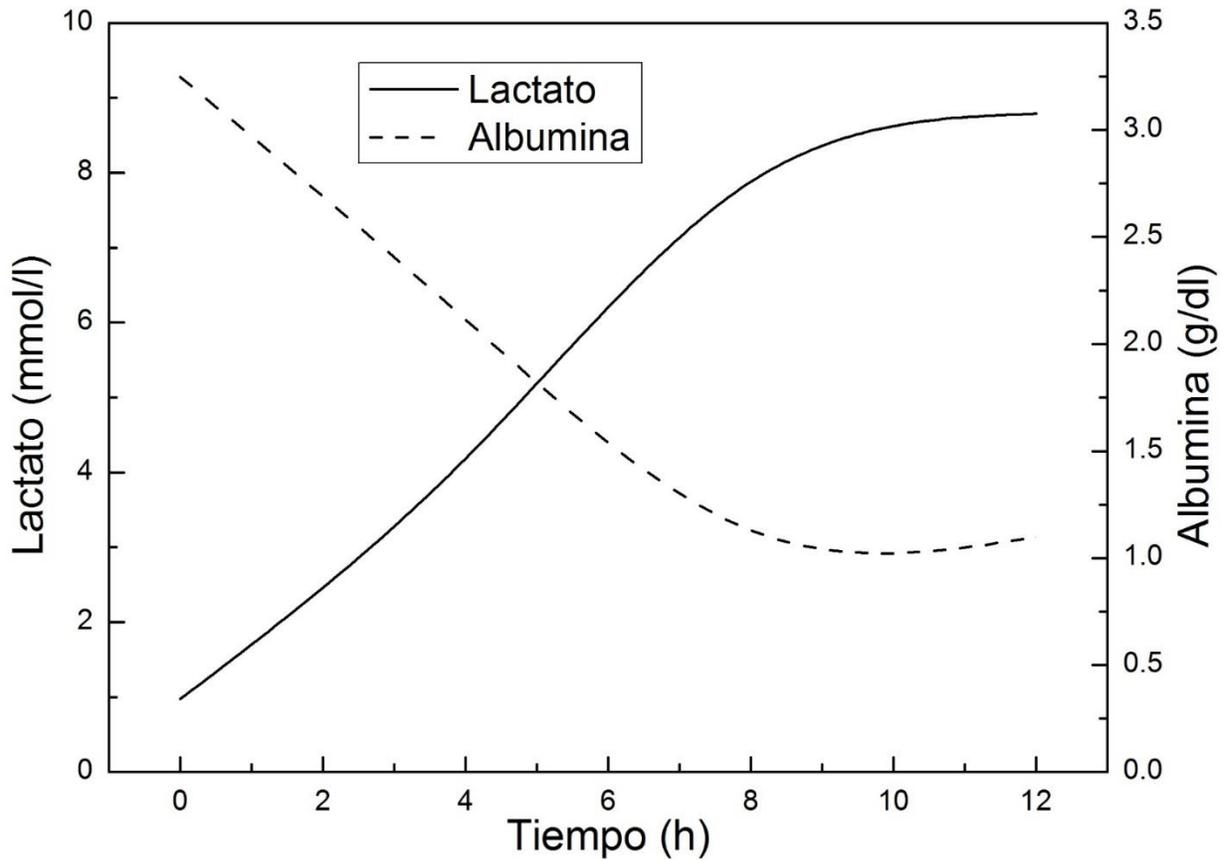
GRAFICA 10. COMPORTAMINETO DE ALBUMINA.



Fuente: Archivo clínico de expedientes, Hospital general Balbuena, Enero – diciembre 2017

Tocante al valor de albumina en los pacientes con sepsis y/ o choque séptico en el área de urgencias, se pudo determinar que el nivel más bajo fue 1mg/dl, siendo en promedio de 2.2 mg/dl en la determinación de 0 a 4 horas, 1.9 en la determinación de 4 a 8 horas y de 1.95 en la determinación de > 8 horas

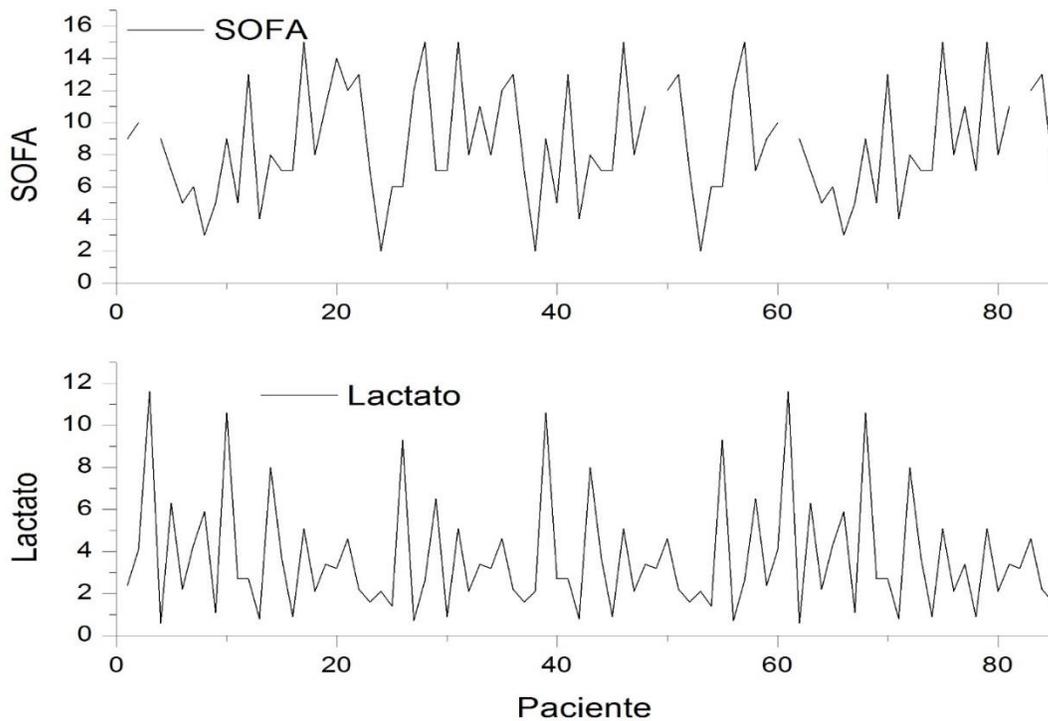
GRAFICA 11. RELACION LACTATO / ALBUMINA



Fuente: Archivo clínico de expedientes, Hospital general Balbuena, Enero – diciembre 2017

Sobre la relación del lactato y la albumina en los pacientes con sepsis y choque séptico, en sus primeras horas de estancia en el servicio de urgencias se pudo determinar un comportamiento lineal de ambos determinantes bioquímicos, siendo a la alta del lactato y a la baja la curva de albumina, con un punto crítico de los dos valores a las 8 horas.

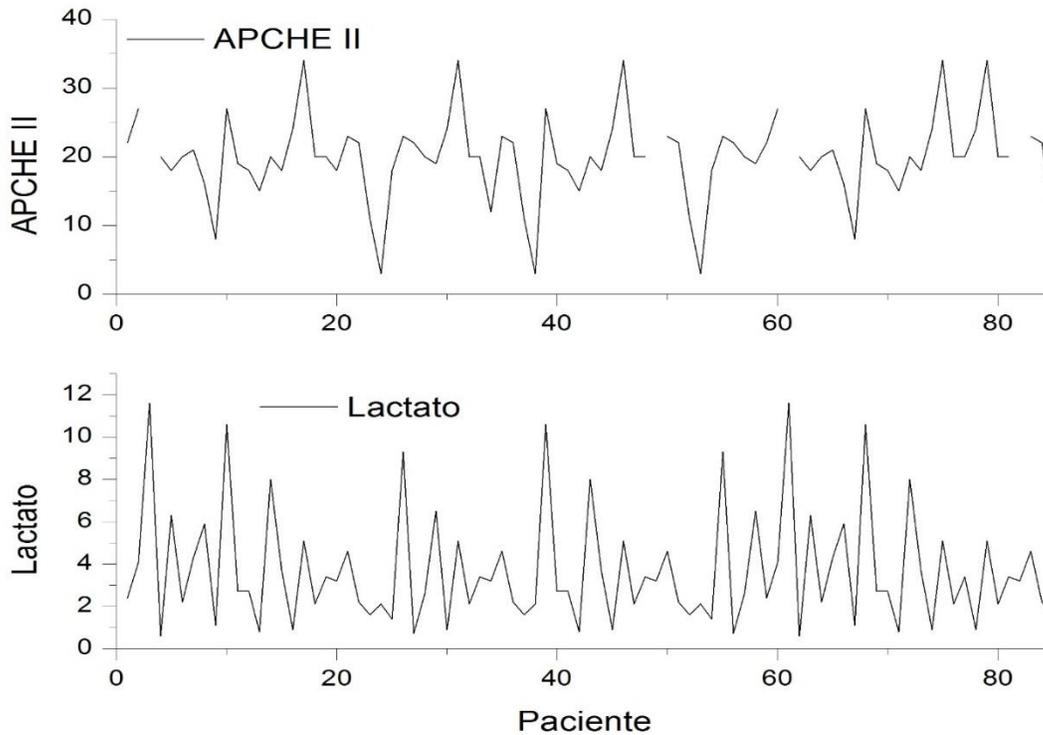
GRAFICA 12. RELACION LACTATO / SOFA



Fuente: Archivo clínico de expedientes, Hospital general Balbuena, Enero – diciembre 2017

Referente a la relación del lactato inicial con la escala de SOFA se observa que lactato por arriba de 3 mmol/ l se relacionan con puntajes por arriba de 8 de SOFA con un promedio de lactato inicial de los pacientes con diagnóstico de sepsis en urgencias de 3.52 y de SOFA de 8.53 lo que representa de un 15 a 20% de mortalidad.

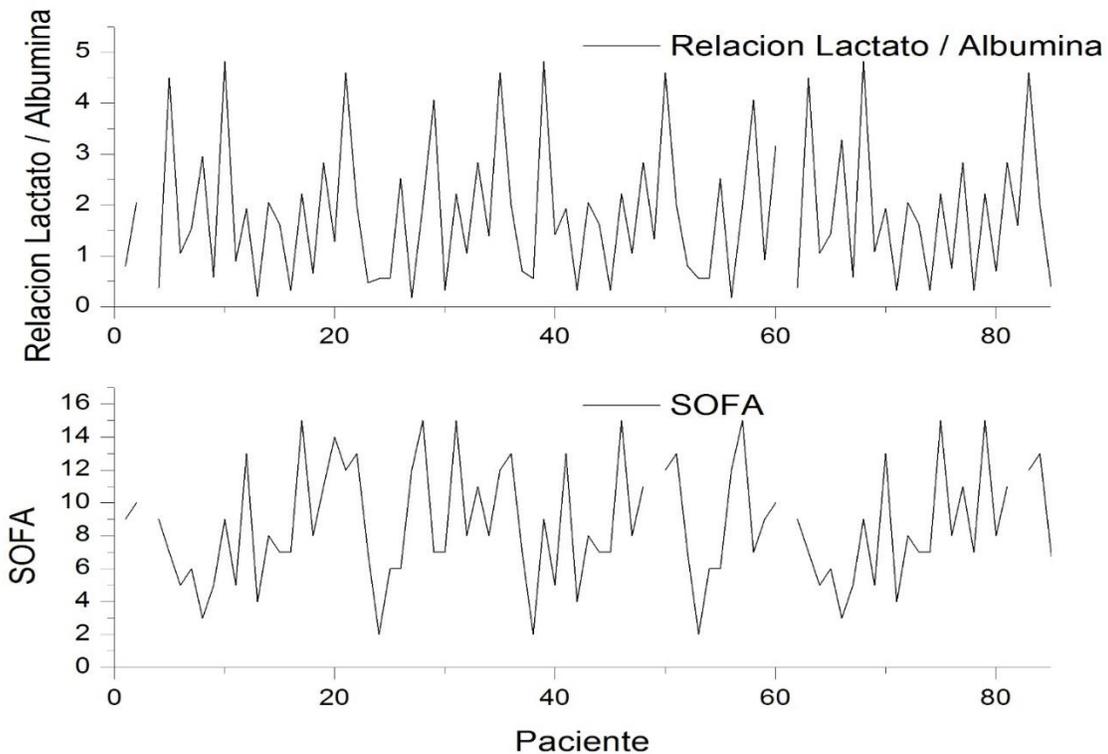
GRAFICA 13. RELACION LACTATO / APACHE II



Fuente: Archivo clínico de expedientes, Hospital general Balbuena, Enero – diciembre 2017

Referente a la relación del lactato inicial con la escala de APACHE II se observa que lactato por arriba de 3 mmol/ l se relacionan con puntajes por arriba de 19 de APACHE II con un promedio de lactato inicial de los pacientes con diagnóstico de sepsis en urgencias de 3.52 y de APACHE II de 19.69 lo que representa de un 25% de mortalidad

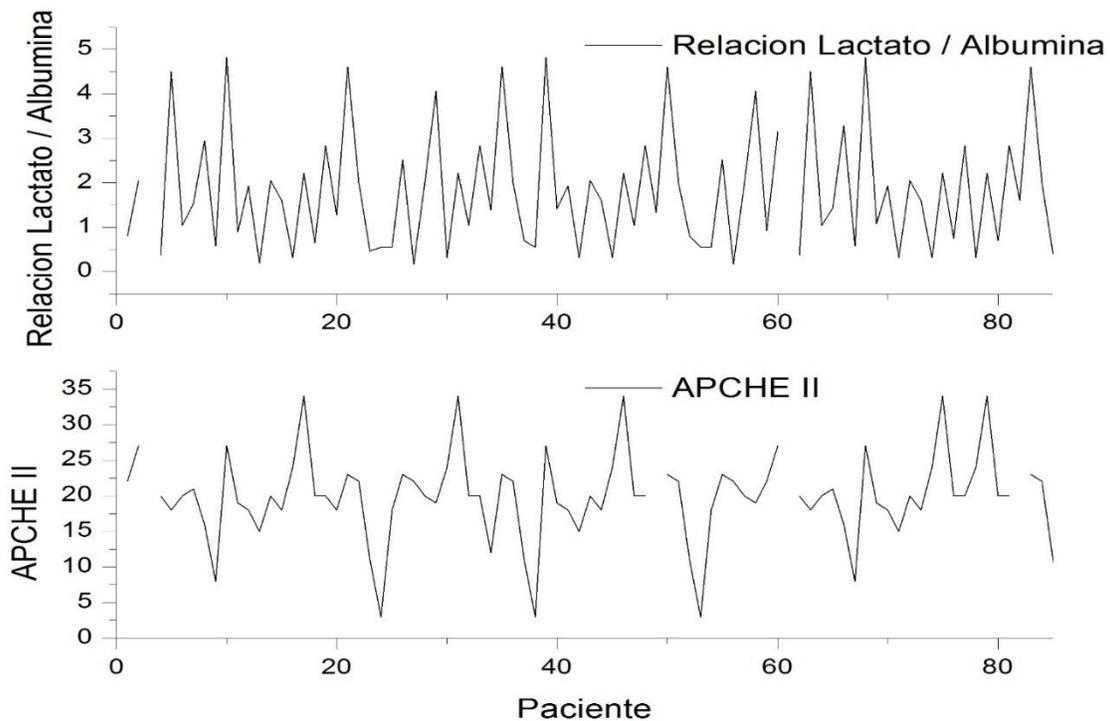
GRAFICA 14. INDICE LACTATO / ALBUMINA CON SOFA



Fuente: Archivo clínico de expedientes, Hospital general Balbuena, Enero – diciembre 2017

Sobre un índice lactato/albumina en relación con la escala de SOFA se observa que un índice por arriba de 1.5 se relacionan con puntajes por arriba de 8 de SOFA con un promedio del índice inicial de los pacientes con diagnóstico de sepsis en urgencias de 1.82 y de SOFAI de 8.5 lo que representa de un 20% de mortalidad

GRAFICA 15. RELACION INDICE LACTATO/ ALBUMINA CON APACHE II



Fuente: Archivo clínico de expedientes, Hospital general Balbuena, Enero – diciembre 2017

Tocante a un índice lactato/albumina en relación con la escala de APACHE II se observa que un índice por arriba de 1.5 se relacionan con puntajes por arriba de 15 de APACHE II con un promedio del índice inicial de los pacientes con diagnóstico de sepsis en urgencias de 1.82 y de APACHE III de 19.6 lo que representa de un 25% de mortalidad.

TABLA 2. TABLA DE RECOLECCION DE DATOS

EXPEDIENTE	SEXO	EDAD (AÑOS)	DIAGNOSTICO		ORIGEN					# DISF. ORG.	TIEM. EN URG. (H)	MOTIVO EGRESO		LACTATO			ALBUMINA			qSOFA	SOFA	APCHE II
			SEPSIS	CHOQUE SEPTICO	PULMONAR	URINARIO	TEJ. BLAN.	ABDOMINAL	OTRO			DEF.	EGR. OTRO SERV.	1 0-4 h	2 4 a 8 h	3 >8 h	1 0-4 h	2 4 a 8 h	3 >8 h			
531	M	84	X			X				2	8 h		X	2.4	3.2	4	3	2.3		1	9	22
1296	M	59	X					X		3	23 h		x	4.1	5.7	9.6	2	1.7	1	2	10	27
6567	M	45		X				X		3	48 h		X	0.6	0.7	2.9	1.6	1.4	1.4	0	9	20
20823	M	30	X					X		3	17h	x		6.3	6.2		1.4	1.4		2	7	18
22998	M	31		X	X					3	7d		x	2.2	2.3	1.4	2.1	1.5		2	5	20
27503	F	85		X				X		3	9h		x	4.3	2	3.5	2.8	2.8	2.9	2	6	21
36505	M	88		X				X		2	1		x	5.9	6.4	5	2	1.7		2	3	16
56167	F	62		X		X				2	48h		X	1.1	1.5	5.5	1.9	2.1	2.2	1	5	8
65320	F	70	X					X		4	24h		X	10.6	12.1	14	2.2	1.5		3	9	27
83026	F	74	X					X		2	32h		X	2.7	2.8	3.9	3	3		1	5	19
87538	M	55		X				X		3	3h		X	2.7	3.6	1.3	1.4	1.2		3	13	18
91001	M	83	X					X		2	4h		X	0.8	1.2	1.4	4	4		1	4	15
92048	M	59		X	X					3	36h	x		8	6.7	5.8	3.9	1.3		2	8	20
92086	M	63		X	X					3	24h	x		3.7	7	3.4	2.3	2.8		2	7	18
92520	M	50	X		X					3	17h		X	0.9	2.9	2.2	2.8	3		2	7	24
93316	M	92		X				X		4	15h		X	5.1	1.8	6	2.3	2	2.4	3	15	34
93754	M	61		X				X	X	3	8h		X	2.1	6.5	6	3.2	2.7		3	8	20
93896	M	40		X	X					3	13h		X	3.4	6.3	6.3	1.2	1		2	11	20
94060	M	37	X		X					3	24h		X	3.2			2.5			2	14	18
94089	M	82	X		X					3	24h		X	4.6	3.3		1	1		3	12	23
95143	M	50		X				X		3	3h		X	2.2	2	2.2	1.1	1.1	1.5	3	13	22
95614	M	82						X		3	10h	X		1.6	5.7	14	3.4	1.9		2	7	11
95822	M	32		X	X					2	15d		X	2.1	1.4	2.1	3.8	3	3	2	2	3
95927	F	71		X		X				3	0.5		X	1.4	3.3	3.2	2.5	2.4		3	6	18

96048	M	54		X				X		3	48h		X	9.3	10.7		3.7	2		2	6	23
96559	F	67	X				X			3	24h		X	0.7	1.3	1.1	4	3.5		3	12	22
96966	F	85		X	X					4	32h	X		2.6	5.5		1.3	1		3	15	20
97093	M	65		X	X	X				4	3h		X	6.5	8.4	10	1.6	1.1	1.8	3	7	19
97391	M	67		X		X				3	4h	x		0.9	2.9	2.2	2.8	3.4		2	7	24
97500	F	80	X				X		X	4	36h		X	5.1	1.8	3.1	2.3	2	2.4	3	15	34
97767	F	37		X				X		3	24h		X	2.1	6.5		2	2	1	3	8	20
98154	M	90		X			X			3	17h		X	3.4	6.3		1.2	1.2		2	11	20
98386	M	55	X					X		3	15h		X	3.2		3.4	2.3	2	1.2	2	8	12
98641	M	64		X	X					3	8h		X	4.6	3.3	4	1	1		3	12	23
98933	F	68		X				X		3	3h		X	2.2	2	2.2	1.1	1.1	1.5	3	13	22
99024	M	64		X				X		3	10h	X		1.6	5.7	14	2.3	1.9		2	7	11
99418	M	65		X		X				2	15d		X	2.1	1.4	2.1	3.8	3	3	2	2	3
99625	M	80	X					X		4	24h		X	10.6	12.1	14	2.2	1.5		3	9	27
99694	M	83	X				X			2	32h		X	2.7	2.8	3.9	1.9	2		1	5	19
99739	F	47		X			X			3	3h		X	2.7	3.6	1.3	1.4	1.1		3	13	18
100100	F	95	X				X			2	4h		X	0.8	1.2	1.4	2.5	2.3		1	4	15
100102	M	53		X	X					3	36h		X	8	6.7	5.8	3.9	1.3		2	8	20
100460	M	66		X	X					3	24h	x		3.7	7	3.4	2.3	2.8		2	7	18
100499	F	30	X		X					3	17h	x		0.9	2.9	2.2	2.8	1.8		2	7	24
101155	M	31		X				X		4	15h		X	5.1	1.8	3.1	2.3	2	2.4	3	15	34
101196	M	85		X			X	X		3	8h		X	2.1	6.5		2	1.3		3	8	20
101198	M	88		X	X					3	13h		X	3.4	6.3		1.2	1		2	11	20
101218	M	62		X		x				3	24h		X	3.2			2.4			2		
101454	M	70	X			x				3	24h		X	4.6	3.3		1	1.5		3	12	23
102191	M	74	X					X		3	3h		X	2.2	2	2.2	1.1	1.1	1.5	3	13	22
103112	F	55		X				X		3	10h	X		1.6	5.7	14	2	1.9	1	2	7	11
103141	M	83		X	X					2	15d		X	2.1	1.4	2.1	3.8	3	3	2	2	3
103161	F	59	X			X				3	4h		X	1.4	3.3	3.2	2.5	2	1	3	6	18
103317	F	63	X					X		3	36h		X	9.3	10.7		3.7	2		2	6	23

103492	M	50	X				X			3	24h		X	0.7	1.3	1.1	4	3.8		3	12	22
105217	M	59		X	X					4	17h	X		2.6	5.5		1.3	1		3	15	20
106797	F	68		X		X			X	4	15h		X	6.5	8.4	10	1.6	1.1	1.8	3	7	19
106956	M	45		X		X				2	8h		X	2.4	3.2		2.6	2.3		1	9	22
107324	F	30	X				X		X	3	13h		x	4.1	5.7	9.6	1.3	1.2	1	2	10	27
108529	F	85		X			X			3	48h		X	0.6	0.7	2.9	1.6	1.6	1.4	0	9	20
108721	M	88	X					X		3	17h		X	6.3	6.2		1.4	1.4		2	7	18
109074	M	62		X	X					3	7d		X	2.2	2.3	1.4	2.1	1.5		2	5	20
110629	M	70		X				X		3	9h	X		4.3	2	3.5	3	2.8	2.9	2	6	21
110759	M	74	X					X		2	0.5		X	5.9			1.8			2	3	16
111898	F	55		X		X				2	48h		X	1.1	1.5	5.5	1.9	2.1	2.2	1	5	8
111917	M	83		X				X		4	24h		x	10.6	12.1	14	2.2	1.5		3	9	27
112150	M	59		X			X			2	32h		x	2.7	2.8	3.9	2.5	2.5		1	5	19
112474	M	63	X				X			3	3h		X	2.7	3.6	1.3	1.4	1.2		3	13	18
112974	M	50	X				X			2	4h		X	0.8	1.2	1.4	2.5	2.1		1	4	15
113767	M	92		X	X					3	36h	x		8	6.7	5.8	3.9	1.3		2	8	20
114674	M	61	X			x				3	24h	x		3.7	7	3.4	2.3	2.8		2	7	18
115061	M	64		X			X			3	17h		X	0.9	2.9	2.2	2.8	2.6		2	7	24
116012	F	68		X				X		4	15h		X	5.1	1.8	3.1	2.3	2	2.4	3	15	34
116501	F	64		X			X	X		3	8h		X	2.1	6.5		2.8	2		3	8	20
117150	M	65	X		X					3	13h		X	3.4	6.3		1.2	1		2	11	20
117355	M	87		X	X					3	17h	x		0.9	2.9	2.2	2.8	2.3		2	7	24
117763	M	83	X		X					4	15h		X	5.1	1.8	3.1	2.3	2	2.4	3	15	34
117887	M	47		X				X		3	8h		X	2.1	6.5		3	3		3	8	20
118112	M	95	X					X		3	13h		X	3.4	6.3		1.2	2.8		2	11	20
118580	M	53		X	X					3	24h		X	3.2			2			2		
119455	M	66		X		X				3	26h		X	4.6	3.3		1	1		3	12	23
119601	M	30	X					X		3	3h		X	2.2	2	2.2	1.1	1.1	1.5	3	13	22
120161	F	31	X				X			3	10h	X		1.6	5.7	14	4	1.9		2	7	11

120401	F	85		X	X				2	15d		X	2.1	1.4	2.1	3.8	3	3	2	2	3
121233	M	88		X	X	X			4	25h		X	6.5	8.4	10	1.6	1.1	1.8	3	7	19

Fuente: Archivo clínico de expedientes, Hospital general Balbuena, Enero – diciembre 2017

TABLA 3. TABLA DE VALORES PROMEDIOS.

EDAD	# DISF. ORG.	LACTATO			ALBUMINA			qSOFA	SOFA	APCHE II	INDICE LACTATO / ALBUMINA
		1 0 - 4 h	2 4 a 8 h	3 > 8 h	1 0 - 4 h	2 4 a 8 h	3 > 8 h				
64.59	2.96	3.52	4.42	4.83	2.30	1.93	1.95	2.22	8.53	19.69	1.82

Fuente: Archivo clínico de expedientes, Hospital general Balbuena, Enero – diciembre 2017

TABLA 4. REPRESENTACION DE PRUEBAS ESTADISTICAS DE VARIABLES

PRUEBA ESTADISTICA	EDAD (AÑOS)	# DIS. ORGANICAS	LACTATO INICIAL	ALBUMINA INICIAL	SOFA	APACHE	LACTATO / ALBUMINA
MEDIA	58.56	2.84	2.10	1.95	6.70	15.11	0.85544238
MEDIANA	64.00	3.00	2.70	2.30	8.00	20.00	1.61
MODA	59.00	3.00	2.10	2.30	7.00	20.00	2.00
DESVIACION ESTANDAR	17.91	0.59	2.47	0.90	3.55	6.41	1.37
VARIANZA	320.60	0.34	6.10	0.81	12.59	41.14	1.87
MINIMO	30.00	2.00	0.60	1.00	2.00	3.00	0.18
MAXIMO	95.00	4.00	10.60	4.00	15.00	34.00	4.82
INTERVALO DE CONFIANZA 95% SUPERIOR E INFERIOR							0.00931806 0.00186244

Fuente: Archivo clínico de expedientes, Hospital general Balbuena, Enero – diciembre 2017

De acuerdo a los resultados previamente comentados, entre las variables, se obtiene un análisis en cuanto asociación, se obtiene un intervalo de confianza significativo para la relación lactato / albumina en pacientes con sepsis, y podemos estimar que una relación lactato / albumina por arriba de 1.8 correspondería a un riesgo de morbilidad del 20 a 25 % correlacionándolo con las escalas de SOFA y APACHE II.

VII DISCUSION

En este estudio de tipo descriptivo, se presentaron 87 pacientes con diagnóstico en urgencias de sepsis o choque séptico. Donde 62 pacientes fueron hombres (71%) y 25 pacientes mujeres (29%), de los cuales se encontraban en un rango de edad de 30 a 95 años, con una edad media de 58.5 y una edad promedio de 64.5, el mayor número de pacientes (26 pacientes) se encontraban en el grupo de edad de los 60 a 70 años de edad (29.8%), lo que correlaciona con la estadística reportada mundialmente¹⁰. El diagnóstico de choque séptico se documentó en el 63 % de los expedientes revisados (55 pacientes) y el diagnóstico de sepsis se reportó en el 37% de los pacientes (32 casos). Del total de los pacientes el principal foco infeccioso fue a nivel abdominal con 34% de los casos (30 pacientes), seguido de proceso infeccioso a nivel pulmonar con un 28.7% (25 casos) y en tercer lugar se reporta las infecciones de piel y tejidos blandos como causantes de sepsis en un 25.2% (22 pacientes) dejando a las infecciones de vías urinarias y otros puntos de partida infeccioso como las causas menos comunes con un 17.2 % y 4.5% respectivamente, estos datos correlacionan con los obtenidos en el estudio de Carrillo *et al.*⁶ Se pudo observar que el 9% de los expedientes revisados documentaban foco infeccioso en dos sitios diferentes al momento del diagnóstico de sepsis o choque séptico, siendo la combinación de infección abdominal y de piel y tejidos blandos la más frecuente en un 34% de los casos y las causas urinarias / otro, urinario / pulmonar, Tejido blando / otros, se encontraron por igual en 22% de los casos.

En este estudio igual se pudo observar que la mayoría de los pacientes (72.4%) permanecen más de 8 h en el servicio de urgencias, siendo tan solo el 14.9% de los

pacientes los que permaneces de 1 a 4 h y el 9.1% se egresa dentro de las 4 a 8 h. En el 67% de los expedientes clínicos estudiados, se pudo documentar la presencia de 3 fallas orgánicas (58 pacientes), el 18% a pacientes con 2 fallas orgánicas (16 pacientes) y en 13 pacientes (15%) se documentó 4 fallas orgánicas, en promedio los pacientes presentaban 2.96 fallas correspondían orgánicas. 71 pacientes (81%) egresaron del servicio para el área de hospitalización o quirófano, y 16 pacientes (19%) fallecieron en el servicio de urgencias, esto corresponde a un poco más de la mitad de mortalidad reportada por sepsis en el estudio de Carrillo *et al.*⁶ en donde se reporta mortalidad del 30.4% secundaria a sepsis.

Con respecto al comportamiento del lactato en el actual estudio se describió que presenta una elevación lineal desde su ingreso hasta las 8 h, en promedio, donde la mayoría de los pacientes alcanzaron valores de lactato cercanas al valor máximo reportado, los valores promedio de lactato en las 3 determinaciones obtenidas (0 a 4 h, 4 a 8 h y > 8 h) fueron 3.52 mmol/l, 4.42 mmol/l y 4.83 mmol respectivamente, y los niveles máximos de lactato reportados fueron 10.6 mmol/l (0 a 4 h), 12.1 mmol/l (4 a 8 h) y 14 mmol/l (> 8 h). En relación a los niveles séricos de albumina se pudo determinar una disminución lineal de su concentración sérica desde su ingreso a las 8 h, reportándose como valor mínimo 1g/dl, y con valores promedios, en los mismos lapsos de tiempo que las determinaciones de lactato, de 2.3 g/dl, 1.93 g/dl y 1.95 g/dl. Posterior a estas determinaciones se pudo establecer una relación lineal inversa entre el valor séricos de albumina y gasométrico de lactato en el paciente séptico, alcanzando una estabilización de los valores hacia las 8 h. Se correlaciono un valor de 3 mmol/l de lactato con un puntaje de 8 en la escala de SOFA

y de 19 para APACHE II lo que corresponde a un riesgo de mortalidad del 20 a 25 % por ambas escalas. Con los datos anteriores se estableció una relación lactato/ albumina donde con un punto de corte de 1.5 se relaciona con un puntaje de la escala SOFA de 8 y con un score APACHE II de 15, obteniéndose cifras promedio de la relación lactato/ albumina de 1.8, SOFA de 8.5 puntos y APACHE II 19.6 puntos, con un intervalo de confianza para la relación lactato/albumina de 0.009 como valor máximo y 0.001 como valor mínimo.

VIII. CONCLUSIONES

La prevalencia por sepsis en los hospitales del departamento de salud de la Ciudad de México representa casi el 30% de la atención hospitalaria, siendo la población del sexo masculino la mayormente afectada, principalmente en la 7^{ma} década de la vida, siendo el foco infeccioso a nivel abdominal el de mayor frecuencia relacionada al proceso séptico en un 34%. Continúa representado una causa elevada de mortalidad llegándose a reportar hasta el 18% en el servicio de urgencias.

Existe correlación franca entre a relación de lactato / albumina durante las primeras ocho horas asociado a un incremento en las escala sde SOFA y APACHE II, lo que nos hace concluir que la corrección inmediata de estos parámetros redundaran en una disminución del porcentaje de mortalidad en estos pacientes.

La mortalidad reportada en el servicio de urgencias se ve afectada en función de las horas que permanecen los pacientes en el mismo, sin embargo, se encuentra por debajo del porcentaje de mortalidad reportada en las unidades de cuidaos intensivos en otros estudios en México.

Se requieren de otros estudios que avalen y acrediten la eficacia de la relación lactato/ albumina en el servicio de urgencias como herramienta pronostica en el paciente séptico, además de que se necesita establecer puntos de corte específicos para estatificación pronostica.

IX. RECOMENDACIONES

A pesar de las campañas para la prevención de sepsis, la morbi - mortalidad de sepsis continua siendo elevada en las salas de urgencias y el establecer la severidad y pronóstico de manera precoz es importante para guiar la atención inicial del paciente por lo que, a pesar de contar con herramientas pronosticas, se requiere de estrategias para establecer la severidad del paciente de manera rápida y precisa en el área de urgencias, ya que las escalas actuales requieren de una amplia gama de laboratorios, por lo que se puede hacer las siguientes recomendaciones:

1. Tener la sospecha de sepsis en los pacientes que ingresen al área de urgencias con el diagnóstico de proceso infeccioso a cualquier nivel, justificándose inicialmente con la escala de qSOFA.
2. Cumplir con la norma oficial mexicana del expediente clínico para obtener los datos necesarios en forma expedita para diagnóstico, clasificación del paciente con esta patología.
3. Contar con todas las herramientas diagnosticas básicas indispensables para el abordaje de esta patología
4. Determinar de manera rutinaria el índice lactato / albumina en el paciente séptico y realizar estudios de investigación para tratar de validarlo como herramienta pronostica.
5. Establecer protocolos de tratamiento en este tipo de pacientes basados en las guías vigentes tanto nacionales como internacionales para el diagnóstico y tratamiento de sepsis adaptados a nuestros pacientes.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ChristopherW. Seymour, Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), *JAMA*, February 23, 2016 Volume 315, Number 8
2. Tjitske S.R. van Engelen, Biomarkers in Sepsis, *Crit Care Clin*, 34 (2018) 139–152
3. BiaoWang, MD, Correlation of lactate/albumin ratio level to organ failure andmortality in severe sepsis and septic shock, *Journal of Critical Care* 30 (2015) 271–275
4. Shu-Ling Fan, Diagnosing sepsis – The role of laboratory medicine, *Clinica Chimica Acta* 460 (2016) 203–210
5. Julie Contenti, Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients, *American Journal of Emergency Medicine* (2014)
6. Raúl Carrillo Esper, Carlos Alberto Peña Pérez, Jesús Ojino Sosa García. Sepsis de las bases moleculares a la campaña para incrementar la supervivencia, *Academia nacional de Medicina en México*, 2015
7. Rachel Pool, Mechanisms of Organ Dysfunction in Sepsis, *Crit Care Clin* 34 (2018) 63–80
8. Yoon Jung Hwang, Newly designed delta neutrophil index–to–serum albumin ratio prognosis of early mortality in severe sepsis, *American Journal of Emergency Medicine* 33 (2015) 1577–1582
9. Dong Hyun Oh, Risk factors for mortality in patients with low lactate level and septic shock, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (2017)
10. Hayk Minasyan, Sepsis and septic shock: Pathogenesis and treatment perspectives, *Journal of Critical Care* 40 (2017) 229–242
11. Andrew Rhodes^{1*}, Laura E. Evans², Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016, *Intensive Care Med* (2017) 43:304–377
12. Denise McCormack, Usefulness of the Mortality in Severe Sepsis in the Emergency Department score in an urban tertiary care hospital, *American Journal of Emergency Medicine* 34 (2016) 1117–1120
13. Joshua Keegan, Early Identification and Management of Patients with Severe Sepsis and Septic Shock in the Emergency Department, *Emerg Med Clin N Am* 32 (2014) 759–776
14. Matthew P. Borloz, Sepsis in Special Populations, *Emerg Med Clin N Am* 35 (2017) 139–158
15. Paul R. Mouncey, Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock, *N Engl J Med* 2015;372:1301-11