



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"**

**ASOCIACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL RISK,
SCORE ESC Y ASCVD RISK, CON DÍAS DE ESTANCIA Y
MORTALIDAD A 30 DÍAS EN PACIENTES CON SEPSIS Y
CHOQUE SÉPTICO**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
CÉSAR LEONARDO GONZÁLEZ AGUILAR**

**ASESOR DE TESIS
DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

**PROFESOR TITULAR DE MEDICINA INTERNA
DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"**

Facultad de Medicina



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 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.



**Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
Medicina Interna**

Índice

Marco teórico _____ **3**

 Diagnóstico de Sepsis y su evolución a través del tiempo. _____ **3**

 Escalas de severidad usadas en sepsis _____ **5**

 Sepsis y su asociación con comorbilidades _____ **6**

 Escalas de riesgo cardiovascular _____ **7**

Planteamiento del problema _____ **9**

Pregunta de investigación _____ **9**

Hipótesis _____ **10**

Objetivos _____ **10**

Metodología _____ **10**

 Tipo y diseño del estudio _____ **10**

 Población y tamaño de la muestra _____ **10**

 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación. _____ **11**

Procedimiento _____ **16**

Recolección de datos y mediciones _____ **16**

 Cronograma de actividades _____ **16**

Análisis estadístico _____ **17**

Aspectos éticos y de bioseguridad _____ **18**

Relevancia y expectativas _____ **18**

Recursos disponibles _____ **19**

Resultados _____ **19**

 Características generales _____ **19**

 Sepsis y choque séptico _____ **20**

 Resultados referentes a escalas de riesgo cardiovascular _____ **24**

Discusión _____ **29**

Conclusión _____ **31**

 Limitaciones _____ ¡Error! Marcador no definido.

Referencias Bibliográficas _____ **31**



Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” Medicina Interna

“Asociación de riesgo cardiovascular Global risk, SCORE ESC y ASCVD risk, con días de estancia y mortalidad a 30 días en pacientes con sepsis y choque séptico”

Marco teórico

El término sepsis se refiere a una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta del huésped desregulada a la infección (1). A pesar de los avances en tratamiento antibiótico y reanimación con líquidos, la sepsis continúa siendo una importante causa de ingreso hospitalario y costo económico a nivel mundial. Incluso en los Estados Unidos de América, los ingresos por sepsis han superado a los de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (2). Las tasas de incidencia de sepsis son de hasta 535 casos por 100.000 personas-año y están aumentando(3). La mortalidad hospitalaria por sepsis se mantiene alta a los 25-30% de los ingresos por esta causa (4).

Las últimas estimaciones en Europa y el Reino Unido oscilan entre 0,4 de cada 1000 y 1 de cada 1000 de la población general (4-6).

En México hasta el 2014, las principales causas de morbilidad han sido las enfermedades infecciosas, los tres primeros lugares como causa de morbilidad los han ocupado las infecciones respiratorias agudas (229.7 por cada 1000 habitantes), las infecciones intestinales (41.3 por cada 1000 habitantes) y la infección de vías urinarias (35.5 por cada 1000 habitantes). Con respecto a la mortalidad, el 32% de las muertes son ocasionadas por las siguientes tres: diabetes mellitus tipo 2, las enfermedades isquémicas del corazón y las enfermedades cerebro-vasculares (respectivamente). Actualmente las enfermedades infecciosas ocupan el lugar número 12 con respecto a mortalidad en nuestro país. (8).

Cabe destacar que a nivel mundial y en nuestro país, la mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis en los últimos 40 años ha disminuido del 28% al 18% (9). Esto seguramente debido a los grandes avances logrados con respecto al tratamiento con antibióticos y monitoreo hemodinámico en este tipo de pacientes.

Diagnóstico de Sepsis y su evolución a través del tiempo.

A principios de los años 90, el Colegio Americano de Médicos del Tórax y la Sociedad de Medicina y Cuidado crítico, desarrollaron una declaración de consenso que definió un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis, sepsis grave y shock séptico en términos clínicos y anormalidades de laboratorio. Enfatizando en un continuo de inflamación aguda y disfunción orgánica (10).

Basado en la comprensión de la sepsis en ese momento, se realizó la definición inicial de sepsis como la respuesta sistémica a la infección. El comité de la conferencia de 1992 consideró que esta respuesta sistémica a la infección fue el resultado de una inflamación abrumadora. Llamaron a esta respuesta el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). SIRS es la presencia de al menos 2 de los 4 criterios: Temperatura corporal superior a 38 C o inferior a 36 C, frecuencia cardíaca superior a 90 lpm, Taquipnea: RR > 20 respiraciones por minuto; o Hiperventilación: PaCO₂ inferior a 32 mm Hg, Leucocitos > 12,000 / mm³ o < 4000 / mm³ o > 10% de neutrófilos inmaduros (11). Sin embargo, se



Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” Medicina Interna

demostró que la presencia de SIRS no era exclusiva de la sepsis, pudiendo estar presente en muchas otras afecciones inflamatorias, como pancreatitis, isquemia, traumatismo, lesión tisular, shock hemorrágico y lesión orgánica mediada por órganos (10).

Se identificaron 2 condiciones clínicas que eran indicadores importantes de la progresión de la sepsis hacia la muerte. La primera de estas condiciones clínicas fue la sepsis grave, definida como un subconjunto de pacientes con sepsis que también tenían disfunción orgánica, anomalías de hipoperfusión o hipotensión inducida por sepsis (10). Y definieron choque séptico como aquellos pacientes con sepsis grave que también tenían hipotensión inducida por sepsis y evidencia de hipoperfusión o disfunción orgánica que persistió a pesar de la reanimación adecuada con líquidos (10).

Recientemente, la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos y la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos patrocinaron un Grupo de Trabajo de 19 miembros para actualizar las definiciones de sepsis y shock séptico. Los resultados y las recomendaciones de este grupo de trabajo se publicaron en una edición de febrero de 2016 del Journal of the American Medical Association (1). Las recomendaciones de este grupo de trabajo marcaron un cambio significativo con respecto a las conferencias celebradas en 1992 y 2001. Debido a una mayor comprensión de la respuesta sistémica dañina a la infección, los miembros del grupo de trabajo multidisciplinario propusieron que la sepsis ahora se defina como "disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta mal regulada del huésped a la infección"(1). Esto subraya la creencia actual de que la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica no refleja necesariamente una respuesta inadecuada y disregulada por el huésped, y que esta disregulación se identifica mejor por la disfunción orgánica. Al proponer esta definición, los autores enfatizaron que la sepsis, en ausencia de disfunción orgánica, hipotensión e hipoperfusión, es una entidad clínicamente distinta de la sepsis grave o el shock séptico y puede no justificar necesariamente el mismo enfoque terapéutico. Con las nuevas definiciones y criterios propuestos, los autores eliminaron el término "sepsis grave", porque este está compuesto por pacientes ahora definidos simplemente como "sepsis" (11).

Para estandarizar la evaluación de disfunción orgánica, los miembros del Grupo de Trabajo propusieron que el proveedor use el puntaje de la Evaluación de falla secuencial de órganos (SOFA). Los componentes de la puntuación SOFA son los siguientes: Respiración: baja relación PaO₂: FiO₂, Coagulación: trombocitopenia, Hígado: hiperbilirrubinemia, Cardiovascular: hipotensión, Sistema nervioso central: estado mental alterado, Renal: creatinina elevada o baja producción de orina (1). Los pacientes que tienen un puntaje de 2 o más puntos de SOFA se clasificarían como con disfunción orgánica (1).

Debido a que el puntaje SOFA no se usa ampliamente, el grupo de trabajo derivó retrospectivamente un puntaje nuevo, el puntaje SOFA rápido (qSOFA). La puntuación qSOFA está compuesta por 3 variables: Frecuencia respiratoria (1 punto si > 22 / min), la presión arterial sistólica (1 punto si <100 mm Hg) y estado mental alterado (1 punto si la Escala de coma de Glasgow es <15). Cuando se aplicó, la curva operativa del receptor de qSOFA en pacientes fuera de la UCI se acercó a la de SOFA para pacientes de la UCI. Finalmente, el grupo de trabajo propuso que el shock séptico se definiera como "un subconjunto de sepsis en el que las anomalías subyacentes del metabolismo celular y circulatorio son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad" (1). Después de examinar la mortalidad asociada con los 6 criterios clínicos propuestos para definir a la población clínica dentro shock séptico (12), el comité decidió



Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” Medicina Interna

los siguientes criterios clínicos para definir el shock séptico: hipotensión persistente que requiere que los vasopresores mantengan una presión arterial media mayor o igual a 65 mm Hg y un lactato sérico mayor de 2 mmol / L a pesar de reanimación adecuada del volumen (1).

Por la alta incidencia y morbilidad presentada en este grupo de pacientes a nivel mundial, como puede verse, se han desarrollado múltiples definiciones operacionales y escalas para su correcto diagnóstico y tratamiento temprano. Puesto que se ha demostrado que conforme se retrasa el tratamiento con antibiótico y reanimación hídrica, aumenta sustancialmente la mortalidad. Por lo cual la conducta actual es la búsqueda de aquellos marcadores de progresión de la enfermedad o aquellos aspectos clínicos que pueden ayudar a identificar a los pacientes con sepsis que podrán presentar un desenlace fatal.

Escalas de severidad usadas en sepsis

El diagnóstico actual de sepsis se enfoca principalmente a aquellos pacientes que presenten disfunción orgánica al ingreso hospitalario. La escala utilizada y recomendada actualmente por el consenso de expertos en la materia es SOFA y su versión rápida qSOFA, a través de las cuales se pueden obtener el diagnóstico de disfunción orgánica e iniciar tratamiento inmediato.

Otra escala muy importante para evaluar disfunción orgánica es la llamada Logistic Organ Dysfunction System (LOD System), la cual identifica de 1 a 3 niveles de disfunción orgánica para 6 sistemas: neurológico, cardiovascular, renal, pulmonar, hematológico y hepático. Con niveles de gravedad clasificados de 1 a 5, y las puntuaciones LOD resultantes clasificadas de 0 a 22 puntos (13). Esta escala tiene una adecuada rentabilidad diagnóstica para evaluar disfunción orgánica, sin embargo es más compleja que las expuestas previamente.

Al realizar la comparación entre las escalas de disfunción orgánica. Se encontró lo siguiente: la discriminación por mortalidad hospitalaria con SOFA obtuvo una curva ROC = 0.74; IC 95%, 0.73-0.76 y el Sistema logístico de disfunción orgánica (LOD System) ROC = 0.75; IC 95%, 0.72-0.76, siendo superiores a los obtenidos en SIRS ROC = 0,64; IC del 95%, 0,62-0,66 (1).

La validez predictiva de un cambio en la puntuación SOFA de 2 o mayor fue similar (AUROC = 0.72; IC 95%, 0.70-0.73). Para pacientes fuera de la UCI y con sospecha de infección, la discriminación de la mortalidad hospitalaria con SOFA (AUROC = 0.79; IC del 95%, 0.78-0.80) o cambio en la puntuación de SOFA (AUROC = 0.79; IC del 95%, 0.78-0.79) fue similar a SIRS (AUROC = 0.76; IC del 95%, 0.75-0.77).

Debido a que SOFA es más conocido y más simple que el Sistema de Disfunción Logística de Órganos, el equipo de trabajo recomendó usar un cambio en la línea de base de la puntuación SOFA total de 2 puntos o más para representar la disfunción orgánica (1). Con respecto a esta escala, se encontró que el puntaje >11, logro predecir mortalidad en más del 80%, con una curva ROC (0.90, SE 0.02) (14).



Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” Medicina Interna

De los sistemas de clasificación de gravedad de la enfermedad disponibles para los pacientes de Unidad de Cuidados intensivos, se obtiene la puntuación de Fisiología Aguda y Evaluación de Salud Crónica II (APACHE II) a las 24 horas después del ingreso la cual ha demostrado ser eficaz para predecir mortalidad (15). Las ventajas de la puntuación APACHE II incluyen su capacidad para pronosticar la sepsis con una evaluación única a las 24 horas y sus componentes son parámetros de rutina que se monitorean en la UCI (16). La escala APACHE II evalúa 14 ítems entre los cuales se encuentran los siguientes: Frecuencia respiratoria frecuencia cardiaca, Escala de Coma de Glasgow, edad, creatinina, temperatura, Presión arterial media, Hematocrito, pH, Insuficiencia orgánica crónica o inmunocompromiso, sodio, potasio, Leucocitos, Gradiente alveolo arterial (17). Esto con la finalidad de determinar el pronóstico de mortalidad en las primeras 24 horas en pacientes admitidos en una unidad de cuidados intensivos. Se ha utilizado esta escala para evaluar pronóstico en pacientes que se presentan con urosepsis donde se encontró a través de análisis de ROC reveló un área bajo la curva de 0.825 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.762-0.930.888). Con base en el análisis de ROC, se identificó además una puntuación APACHE límite de 25.5 era 94.7% sensible y 56.4% específica para predecir la mortalidad en pacientes con urosepsis. Por lo cual esta escala nos será útil para valorar pronóstico en pacientes con sepsis (16).

Sepsis y su asociación con comorbilidades

En la actualidad se conocen algunos factores de riesgo que pueden asociarse a un peor pronóstico en pacientes con sepsis y choque séptico, entre los que se encuentra la disfunción cardíaca inducida por sepsis, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardíaca crónica.

Disfunción cardíaca inducida por sepsis y cardiomiopatía inducida por estrés.

La disfunción cardíaca observada en pacientes con sepsis puede ser de diferentes tipos, sistólica, diastólica o ambas, y la etiología de la sepsis puede afectar el tipo de disfunción cardíaca. Para explicarlo más a fondo, la sepsis debida a una patología pulmonar subyacente puede provocar la elevación de la poscarga del ventrículo derecho (VD). La alta poscarga del VD conduce a un menor flujo sanguíneo pulmonar y reduce la posibilidad de insuficiencia diastólica del ventrículo izquierdo (VI) si la función del VI es normal antes de la sepsis (18). Un metanálisis sobre la disfunción ventricular inducida por sepsis no mostró diferencias en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE) entre sobrevivientes y no sobrevivientes a un choque séptico (19). Si bien no se ha encontrado evidencia estadísticamente significativa para asociar la disminución en FEVI para este tipo de pacientes, con respecto a la fisiopatología aquellos pacientes que han presentado disfunción cardíaca inducida por sepsis han mostrado mayores tasas de mortalidad (19).

Con respecto a la miocardiopatía inducida por estrés, se trata de una patología diferente a la mencionada previamente, siendo muy prevalente en aquellos pacientes en estado crítico y presencia de sepsis, en un estudio retrospectivo se encontró que la incidencia entre estas entidades es similar, y que los factores de riesgo más prevalentes en estas son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la insuficiencia cardíaca. Los factores de riesgo de disfunción cardíaca inducida por sepsis fueron: edad más joven, historia de DM2, historia de insuficiencia cardíaca, elevación de NT pro-BNP y resultado positivo de hemocultivo. Los niveles elevados de lactato y troponina se identificaron como factores de riesgo de miocardiopatía inducida por estrés. Más importante aún, la tasa de mortalidad hospitalaria por ambas entidades mostró una tendencia incrementada y un peor resultado en el grupo



Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” Medicina Interna

disfunción cardiaca por sepsis con una FE reducida <30%. Por lo tanto, el desarrollo de cualquiera de estas reflejó un mal pronóstico en la sepsis o el shock séptico (20).

Enfermedad renal crónica

Chia-Jen Shih et al, en Taiwán realizó un estudio de cohorte de 66 961 pacientes con sepsis y enfermedad renal crónica, donde encontró que aquellos pacientes que sobrevivieron a un episodio de sepsis, tenían mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores a largo plazo (HR, 1.42; IC 95%, 1.37-1.47), infarto de miocardio (HR, 1.39; IC 95%, 1.32-1.47), isquémico ictus (HR, 1.46; IC 95%, 1.40-1.52), hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR, 1.55; IC 95%, 1.51-1.59) y mortalidad por todas las causas (HR, 1.56; IC 95%, 1.54-1.58). Encontrando que la sepsis se encuentra asociada con riesgo significativamente mayor a largo plazo de eventos cardiovasculares entre los sobrevivientes en la población con enfermedad renal crónica. Sin embargo, en este estudio no se comenta alguna escala de riesgo cardiovascular para evaluar pronóstico durante el seguimiento (21).

Escalas de riesgo cardiovascular

En la actualidad se cuentan a nivel internacional con diversas escalas útiles para medir el riesgo cardiovascular, esto con la finalidad de definir el pronóstico a futuro en cierto grupo de pacientes quienes podrían tener un riesgo aumentado de presentar un episodio de enfermedad cardiovascular fatal (muerte súbita cardíaca) o no fatal (infarto de miocardio, evento cerebrovascular). Las escalas de riesgo permiten clasificar a los individuos de estudio en bajo, moderado, alto y muy alto riesgo de presentar un evento a los próximos 10 años. Estas escalas de riesgo han sido ampliamente validadas en diferentes poblaciones y utilizan como marcadores signos vitales y valores de laboratorio útiles en la consulta día a día. Los ítems más usados en la evaluación son referentes a la tensión arterial, perfil lipídico, presencia de diabetes mellitus, tabaquismo activo o previo, uso de medicamentos (ácido acetil salicílico o estatinas), edad y género. Las escalas más difundidas en la actualidad son ASCVD risk, SCORE risk y Globo risk.

Globo risk

Una de las principales herramientas usadas en la actualidad es la escala Globo risk, la cual fue publicada en 2015, inicialmente la escala de riesgo evaluó a través de los siguientes ítems: presión arterial sistólica, el colesterol total en suero, diabetes mellitus, tabaquismo, edad y género. Realizando la validación inicial con 8 cohortes internacionales, el riesgo estimado de enfermedad cardiovascular fatal a 10 años varió sustancialmente entre países. Fue mayor en China y México. En China, el 33% de los hombres y el 28% de las mujeres tenían un riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular mortal de 10% o más, mientras que, en México, la prevalencia de este alto riesgo fue del 16% para los hombres y del 11% para las mujeres. La prevalencia de menos del 3% de riesgo fue del 37% para los hombres y del 42% para las mujeres en China, y del 55% para los hombres y del 69% para las mujeres en México (22). En 2017, se realizó la validación en 182 países de la nueva etapa de la escala en Globo office y Globo laboratory, los factores de riesgo utilizados en el modo de laboratorio incluyeron el tabaquismo, la presión arterial, la diabetes mellitus, colesterol total, incluyendo género y edad. Luego se modificó este modelo para generar un modelo basado en la oficina, en el que se reemplazó el colesterol total y la diabetes con el IMC porque existe una fuerte asociación entre el IMC, diabetes y colesterol debido al efecto



Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” Medicina Interna

directo del exceso de peso por métodos fisiológicos. La forma de evaluar el riesgo cardiovascular en estas escalas es a través de porcentajes, siendo < 5% bajo riesgo, 5 a 20% moderado riesgo y >20% alto riesgo (23).

ASCVD risk (Riesgo de Enfermedad aterosclerótica cardiovascular)

Las guías de práctica clínica del colesterol 2018 (24) y las guías de práctica clínica de la hipertensión 2017 (25) recomiendan el uso de las ecuaciones derivadas del combinado de cohortes en EE. UU (ASCVD risk estimator plus) para estimar el riesgo de eventos de enfermedad aterosclerótica cardiovascular (ASCVD) a 10 años (definidos como muerte coronaria, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular fatal o no fatal). Las ecuaciones están diseñadas para ser específicas en género y raza para blancos y afroamericanos, e incluyen el accidente cerebrovascular (no solo la enfermedad coronaria) como un punto final para identificar mejor el riesgo modificable en mujeres y afroamericanos (26). La escala ASCVD risk estimator plus evalúa el riesgo a través de los siguientes ítems: edad, género, raza, presión arterial sistólica y diastólica, colesterol total, HDL, LDL, Historia de diabetes mellitus, tabaquismo, uso de estatinas, tratamiento con ácido acetil salicílico y tratamiento para hipertensión. De esta manera otorga un puntaje expresado en porcentaje siendo bajo riesgo de 0 a 7.4%, riesgo intermedio de 7.5 a 19.9% y alto riesgo > 20% (26).

SCORE risk (Systematic Coronary Risk Evaluation) (SCORE)

La tabla de riesgo SCORE destinada a ayudar a los profesionales sanitarios en la predicción y gestión del riesgo de infarto de miocardio e ictus. Publicada en 2007 por la 4th Joint European Societies Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Esta escala se encuentra basada en 12 estudios de cohorte europeos con datos recolectados de 250,000 pacientes, observación de 3 millones de años-persona y 7,000 eventos fatales registrados. Se ofrecen dos versiones: “versión para países de bajo riesgo” y “versión para países de alto riesgo”. Ambas versiones evalúan género, edad, tabaquismo, colesterol total, y presión arterial sistólica. Estableciendo de esta manera bajo riesgo con < 1%, riesgo moderado con >1 a <5%, alto riesgo >5 a <10% y muy alto riesgo > 10%. Se decidió utilizar la versión adaptada para bajo riesgo (España) por las similitudes culturales y epigenética con la población mexicana (27).

Como se ha expuesto con anterioridad, se conocen muchos factores de riesgo en la población general para presentar sepsis o choque séptico, de estos se ha encontrado que el estado de comorbilidad puede aumentar el riesgo de presentar peor pronóstico en esta enfermedad. Una de las manera de evaluar el riesgo a través de comorbilidades asociadas es la medición de escalas de riesgo cardiovascular, por lo cual en este protocolo se sugiere que podría existir una asociación entre los pacientes que presenten mayor riesgo cardiovascular al ingreso (medido por las escalas propuestas previamente) con peor desenlace por días de estancia hospitalaria o mortalidad en sepsis o choque séptico.



**Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
Medicina Interna**

Planteamiento del problema

A pesar de la importancia mundial, la conciencia pública sobre la sepsis es deficiente. Se conoce que existen algunos factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico.

Actualmente no se conoce si existen otros factores de riesgo que puedan estar asociados a días de estancia hospitalaria y mortalidad. Se podría asumir que el estado de morbilidad de los pacientes, previos al ingreso hospitalario por sepsis podría estar asociado a peores desenlaces, sin embargo, no se conoce si el riesgo cardiovascular más elevado pueda estar asociado a peor pronóstico.

No existe en la actualidad algún estudio que evalué el pronóstico en pacientes con mayor grado de riesgo cardiovascular y hospitalización por sepsis o choque séptico. De igual manera no se conoce si alguna de las escalas de riesgo cardiovascular: Global risk, SCORE y ASCVD podría ser útil para la evaluación inicial de ingreso en pacientes a causa de sepsis o choque séptico.

Justificación

Conocer si existe alguna asociación entre el mayor riesgo cardiovascular (Global risk, SCORE, ASCVD) y la mortalidad hospitalaria y/o días estancia hospitalaria en pacientes con sepsis, nos permitirá proponer estas escalas como una herramienta útil y conocida para evaluar el pronóstico hospitalario y posterior a este.

Concediendo de igual manera información valiosa ante cierto grupo de pacientes, los cuales se podrían beneficiar de monitorización estrecha y evaluación oportuna al ingreso y durante su estancia hospitalaria, repercutiendo de manera directa en el desenlace posible, mejorando la calidad de atención hospitalaria.

Este estudio nos permitirá conocer, si existe alguna asociación entre las escalas de riesgo cardiovascular y las escalas pronósticas actualmente usadas en pacientes con sepsis (SOFA, qSOFA, APACHE II, SAPS III). Y en caso de ser así, probablemente dar pie a la construcción de un modelo o escala para la evaluación más completa e integral.

La realización del estudio, independientemente si se encuentra la asociación apostada, nos permitirá conocer datos demográficos y clínicos valiosos en este grupo de pacientes, lo cuales nos darán la oportunidad de evaluar si existen algunos otros factores de riesgo que podrían evaluarse en el análisis estadístico.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la asociación entre los grados altos de riesgo cardiovascular medidos al ingreso hospitalario en las escalas Global risk, SCORE y ASCVD con la mortalidad, días de estancia



Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Medicina Interna

hospitalaria y puntajes mayores en las escalas de disfunción orgánica APACHE II, SCORE ESC y SOFA en pacientes con sepsis o choque séptico?

Hipótesis

Los pacientes con sepsis o choque séptico que presenten mayor riesgo cardiovascular al ingreso hospitalario medido a través de las escalas Global risk, SCORE y ASCVD presentarán mayores días de estancia, mayor mortalidad hospitalaria, mayor mortalidad a los 30 días, y mayores puntajes en las escalas de disfunción orgánica APACHE II, SCORE ESC y SOFA, en comparación con aquellos que se encuentren en menor riesgo cardiovascular.

Objetivos

General: Determinar si existe asociación entre el mayor grado de riesgo cardiovascular medido al ingreso hospitalario (Global risk, SCORE y ASCVD) con mayor mortalidad intra hospitalaria.

Particulares

- Determinar si existe asociación entre el mayor grado de riesgo cardiovascular (Global risk, SCORE y ASCVD) con mayor mortalidad a los 30 días del ingreso hospitalario.
- Determinar si existe asociación entre el mayor grado de riesgo cardiovascular (Global risk, SCORE y ASCVD) con mayor cantidad de días de estancia hospitalaria.
- Determinar si alguna de las comorbilidades usadas en las escalas de riesgo, tiene asociación con mayor mortalidad hospitalaria, a los 30 días y días de estancia hospitalaria.
- Determinar si existe asociación entre el mayor grado de riesgo cardiovascular (Global risk, SCORE y ASCVD) con mayores puntajes en las escalas de disfunción orgánica APACHE II, SCORE ESC y SOFA.
- Determinar si existe asociación entre el mayor grado de riesgo cardiovascular (Global risk, SCORE y ASCVD) con mayor uso de vasopresores, mayor uso de antibióticos de amplio espectro, con algún foco específico de infección, días de intubación endotraqueal, mayores niveles de marcadores de inflamación.

Metodología

Tipo y diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohorte prospectiva, observacional analítico, transversal.

Población y tamaño de la muestra

Se incluirán, previo consentimiento informado, a pacientes que acudan al servicio de urgencias médicas, medicina interna y unidad de cuidados intensivos, que cumplan con el diagnóstico de infección, sepsis y choque séptico. No existe algún estudio similar reportado en la literatura por lo cual se realizará un estudio piloto, a través del cual se realizará posteriormente un nuevo cálculo de la muestra, para posteriores desenlaces planteados en la línea de investigación.

**Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
Medicina Interna**

Se analizarán a 42 pacientes mayores de 40 años y menores de 79 años de edad, los cuales acepten participar en el protocolo de estudio, que cuenten con diagnóstico de sepsis de acuerdo a la definición de sepsis y choque séptico realizada por el tercer consenso internacional de sepsis celebrado en 2016 (12).

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.***Criterios de Inclusión***

- Hombres y mujeres con edad entre 40 a 79 años de edad.
- Que cumplan con el diagnóstico de:
 - Sepsis
 - Choque séptico.

De acuerdo a las recomendaciones del grupo de expertos en el tercer consenso internacional de la definición de Sepsis (1).

Criterios de exclusión

- Mujeres embarazadas.
- Sujetos con cualquier tipo de Cáncer.
- Sujetos con enfermedad cardiovascular que condicione disminución de la esperanza de vida al menos de 10 años.
- Sujetos con infecciones agudas o con enfermedades crónicas (Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, etc).

Criterios de eliminación

- Pacientes que no deseen participar en el estudio y que no firmen el consentimiento informado.

Tabla 1. Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CODIFICACIÓN
INDEPENDIENTE RIESGO CARDIOVASCULAR ASCVD RISK	Porcentaje obtenido en la clasificación ASCVD risk	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje (%).
INDEPENDIENTE RIESGO CARDIOVASCULAR ASCVD RISK	Grado de riesgo cardiovascular calculado por la escala ASCVD risk	Cualitativa	Ordinal	1=BAJO. 2=INTERMEDIO 3= ALTO. 4=MUY ALTO
INDEPENDIENTE	Grado de riesgo cardiovascular calculado por la	Cualitativa	Ordinal	1=BAJO. 2=INTERMEDIO 3= ALTO.



Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” Medicina Interna

RIESGO CARDIOVASCULAR SCORE ESC	escala ESC	SCORE	4=MUY ALTO		
INDEPENDIENTE RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL RISK	Porcentaje obtenido en la clasificación Global risk Office	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje (%).	
INDEPENDIENTE RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL RISK	Porcentaje obtenido en la clasificación Global Laboratory	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje (%).	
DEPENDIENTE DIAS_MORTALIDAD_ HOSPITALARIA	Días transcurridos desde el ingreso hospitalario hasta la mortalidad intrahospitalaria	Cuantitativa	Discreta	Número de días	
DEPENDIENTE MORTALIDAD HOSPITALARIA	Episodios de mortalidad intrahospitalaria en los días transcurridos desde el ingreso hospitalario hasta la mortalidad.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Si 0. No	
DEPENDIENTE MORTALIDAD A LOS 7 DIAS	Episodios de mortalidad intrahospitalaria en los días transcurridos desde el ingreso hospitalario hasta los 7 días de hospitalización	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Si 0. No	
DEPENDIENTE MORTALIDAD A LOS 30 DIAS	Episodios de mortalidad ocurridos en los días transcurridos desde el ingreso hospitalario hasta los 30 días posterior a estos.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Si 0. No	
DEPENDIENTE DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	Número de días de estancia transcurridos desde el ingreso hasta el egreso hospitalario	Cuantitativa	Discreta	Número de días	
COMPLICACIONES CARDIOVACULARES	Presencia de episodio de enfermedad cardiovascular (Infarto de miocardio, Stroke,	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Sí 0. No	

**Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
Medicina Interna**

	Arritmia) durante la estancia hospitalaria				
DEPENDIENTE INTUBACION ENDOTRAQUEAL	Necesidad de uso de ventilación mecánica invasiva durante la hospitalización	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Sí 0. No	
GÉNERO	Identidad sexual de los individuos.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Masculino 2. Femenino	
EDAD	Edad en años cumplidos al momento del estudio.	Cuantitativa	Discreta	Años	
ESCOLARIDAD	Grado académico logrado al momento del estudio	Cualitativa	Ordinal	0. Analfabeta 1. Primaria 2. Secundaria 3. Preparatoria 4. Licenciatura 5. Posgrado	
ANTECEDENTE FAMILIAR DE HIPERTENSION ARTERIAL	Presencia de antecedente de hipertensión arterial en familiares de primer grado (padres, hermanos, hijos)	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Sí 2. No	
ANTECEDENTE FAMILIAR DE DIABETES MELLITUS 2	Presencia de antecedente de diabetes mellitus 2 en familiares de primer grado (padres, hermanos, hijos)	Cualitativa	Nominal Dicotómica	3. Sí 4. No	
ANTECEDENTE FAMILIAR DE NEOPLASIA	Presencia de antecedente de cáncer en familiares de primer grado (padres, hermanos, hijos)	Cualitativa	Nominal Dicotómica	5. Sí 6. No	
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	Peso(kg)/ talla (m) al cuadrado	Cualitativa	Ordinal	1. Peso adecuado (IMC: 19-24.9 kg/m ²) 2. Sobrepeso (IMC: 25-29.9 kg/m ²) 3. obesidad Grado 1 (IMC: 30-34.9 kg/m ²)	



**Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
Medicina Interna**

				4. obesidad grado 2 (IMC 35 – 39.9 kg/m ²)
				5. Obesidad grado 3 (IMC > 40 kg/m ²)
HIPERTENSION ARTERIAL SISTÉMICA	Tensión arterial sistémica > 140/90 mmHg medidas en la consulta	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Sí 2. No
DISLIPIDEMIA (23)	GPC, 2016: CT>200mg/dL, TGC>150mg/dL c-HDL<40mg/dL	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Sí 2. No
TABAQUISMO	Consumo de cigarro con índice tabáquico > 5 paquetes/año.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Sí 2. No
TENSIÓN ARTERIAL SISTEMICA	Medida a través de baumanómetro calibrado en mmHg. Valor normal > 90/60 mmHg y < 140/90 mmHg	Cuantitativa	Discreta	mmHg
FRECUENCIA CARDIACA	Número de latidos cardíacos por minuto, frecuencia normal 60 a 100 lpm	Cuantitativo	Discreta	Latidos por minuto
FRECUENCIA RESPIRATORIA	Número de respiraciones realizadas durante un minuto, frecuencia normal 12 a 20 rpm	Cuantitativo	Discreta	Respiraciones por minuto
TEMPERATURA	Temperatura periférica medida durante la consulta, temperatura normal 36.5- 37.5 C	Cuantitativo	Continua	Grados celcius
GLUCOSA SERICA	Nivel de glucosa sérica en ayuno medida a través de laboratorio	Cuantitativo	Discreta	mg/dl



Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Medicina Interna

UREA	Principal producto terminal del metabolismo de proteínas, se mide a través de laboratorio	Cuantitativo	Continua	mg/dl
CREATININA	Producto final del metabolismo de creatina que se encuentra en tejido muscular	Cuantitativo	Continua	mg/dl
TRIGLICERIDOS	Éster derivado de glicerol y 3 ácidos grasos. Medido a través de laboratorio Normal menor de 150 mg/dl	Cuantitativo	Discreto	mg/dl
COLESTEROL TOTAL	Esterol localizado en la membrana plasmática y componente necesario para producir hormonas, ácidos biliares, vitamina D, se mide a través de laboratorio.	Cuantitativo	Discreto	mg/dl
HDL	Lipoproteína de alta densidad, normal mayor de 40 en mujeres y mayor de 50 mg/dl en hombres	Cuantitativo	Discreto	mg/dl
LEUCOCITOS	Fórmula blanca medida a través de biometría hemática, normal 4500 a 11000 cel/mm ³	Cuantitativo	Continuo	cel/mm ³
HEMOGLOBINA	Pigmento rojo contenido en los hematíes sanguíneos. Nivel normal 12-16 g/dl	Cuantitativo	Continuo	g/dl
PLAQUETAS	Fragmentos citoplasmáticos irregulares, con papel primordial en coagulación	Cuantitativo	Discreta	mm ³



**Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
Medicina Interna**

Procedimiento

Los participantes que cumplan los requisitos de inclusión y deseen participar en el estudio, firmarán un consentimiento informado.

Se incluirán a todos aquellos individuos que ingresen a Urgencias médicas, pabellón de Medicina interna o Unidad de cuidados intensivos de infectología por diagnóstico de sepsis y choque séptico de acuerdo al tercer consenso internacional de sepsis 2016 (1). No se realizará aleatorización puesto que se trata de un estudio analítico. No se dispondrá de intervención.

Recolección de datos y mediciones

Durante el período de estudio:

Al ingreso hospitalario se obtendrán la ficha de identificación completa, las variables clínicas, antropométricas y las variables bioquímicas iniciales. Con dicha información se realizarán las escalas SOFA, qSOFA, APACHE II, SAPS III, Global risk, SCORE ESC, ASCVD y se determinará un riesgo cardiovascular y escalas pronóstico.

Se realizará seguimiento durante la evolución intrahospitalaria para obtener información acerca de los días de estancia, complicaciones cardiovasculares o no cardiovasculares durante la estancia, número de antibióticos administrados, días de tratamiento antibiótico, mortalidad hospitalaria y motivo de egreso hospitalario.

A los 30 días del ingreso hospitalario se realizará una entrevista telefónica para determinar el desenlace presentado por el paciente, la necesidad o no de reingreso hospitalario, causa de reingreso hospitalario, mortalidad extrahospitalaria, causa de muerte hospitalaria y estado actual del paciente.

Cronograma de actividades

Debido a que todo el estudio comprende 1 mes de seguimiento, las actividades se realizarán como se muestra en la **Tabla 2**, a partir del inicio en la redacción del protocolo de investigación.

Tabla 2. Variables a evaluar de acuerdo al tiempo de medición durante la intervención.

Variable	Inicial	Hospitalización	Seguimiento
Medidas antropométricas	Si	No	No
Bioquímicos y Clínicos	Si	No	No
Escalas de riesgo cardiovascular	Si	No	No
Días de estancia hospitalaria	No	Si	No
Mortalidad hospitalaria	No	Si	No
Causa del egreso	No	Si	No
Complicaciones durante la estancia	No	Si	No
Mortalidad a 30 días	No	No	Si
Reingreso hospitalario	No	No	Si

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
Medicina Interna

Análisis estadístico

Para lograr los objetivos del estudio y el análisis correcto de los datos, las variables se dividirán en 3 grupos de riesgo cardiovascular, categorizando en bajo riesgo, moderado riesgo y alto riesgo (incluye alto y muy alto riesgo).

Imagen 1. Esquema de procedimiento del protocolo de investigación



Además se incluirán en el análisis los posibles confusores que interfieran en el análisis.

- *Variables primarias:* Global risk, SCORE ESC, ASCVD risk, Mortalidad hospitalaria, Mortalidad a los 7 días, Mortalidad a los 30 días, días de estancia hospitalaria, Días de tratamiento antibiótico.
- *Variables secundarias:* APACHE II, SOFA, qSOFA, SAPS III, medidas antropométricas, medidas bioquímicas.
- *Confusores potenciales:* edad y género.

Para determinar la diferencia en asociación estadística en las variables categóricas entre grupos se utilizará χ^2 .

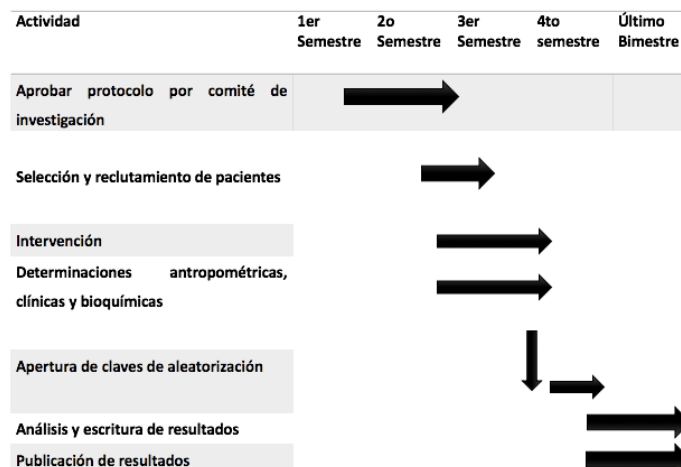
Para determinar diferencia de medias en variables cuantitativas entre ≥ 2 grupos se determinará a través de ANOVA de 1 vía. Se ajustarán las variables confusoras en edad y género a través de ANCOVA. En variables cuantitativas no paramétricas se utilizará U de Mann Whitney o Kruskal Wallis para determinar diferencias de medianas entre 2 o más grupos respectivamente, reportándose a través de medianas y rangos.

Se realizará análisis multivariado para evaluar la correlación entre los posibles factores de riesgo y comorbilidades para los diferentes desenlaces de interés a través de regresión

**Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
Medicina Interna**

logística y regresión lineal múltiple. Se realizará cálculo del tamaño del efecto en las variables de desenlace primario o secundario encontradas.

Tabla 3. Actividades a realizar en el periodo del estudio. Diagrama de Gant.



Aspectos éticos y de bioseguridad

Durante el desarrollo del proyecto, todas las determinaciones y procesos se realizarán bajo las normas, estatutos pre-establecidos y dictaminadas por el Comité de Ética y Bioseguridad de este Hospital. Los riesgos potenciales de la intervención serán dados a conocer a los voluntarios antes de ser incluidos en el protocolo, los cuales incluyen:

- a) De la toma de muestra. En el periodo de medición (ingreso hospitalario) se requiere la toma de muestra sanguínea que comprende aproximadamente 60 ml, con los riesgos propios de la extracción sanguínea tales como hematomas y la eliminación de riesgos de contagio por la utilización de material plástico desechable nuevo en cada sujeto y en cada toma.
- b) Se realizará manejo con anonimato de los pacientes que acepten participar en el protocolo de investigación, con uso responsable y ético de la información obtenida en la hoja de recolección de datos.

Relevancia y expectativas

En el caso de que resulte positiva la asociación de las escalas de riesgo cardiovascular, se podrán establecer nuevas herramientas en la evaluación inicial en pacientes con sepsis y choque séptico.

Derivado de los resultados, se podrá publicar un artículo en una revista de alto factor de impacto y se presentarse en un congreso nacional o internacional.

Se podrá iniciar nuevas ideas e hipótesis, generando información necesaria para iniciar líneas de investigación en sepsis y choque séptico.



**Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
Medicina Interna**

Recursos disponibles

Se cuenta con los recursos humanos requeridos para el buen desarrollo del proyecto. Dentro del grupo de investigación están el Dr. César Leonardo González Aguilar, Médico Residente de Cuarto año de la especialidad de Medicina Interna del Hospital General de México y alumno de maestría en Ciencias médicas UNAM. El Dr. Rogelio Zapata Arenas médico de base y Coordinador de investigación de Medicina Interna, quién cuenta con amplia experiencia en el diseño y análisis de estudios de investigación. Se cuenta con las instalaciones necesarias para el procesamiento de las muestras.

Debido a que los estudios de laboratorio necesarios para el cálculo de riesgo cardiovascular son obtenidos de manera rutinaria al ingreso hospitalario, no será necesario obtener recursos externos para su realización. No se generará gastos extra a los pacientes resultado de su participación en este protocolo de investigación.

Recursos a solicitados

Se solicita acceso a el expediente clínico y a la visita hospitalaria del paciente para el llenado completo de la hoja de recolección de datos.

Resultados

Características generales

Con respecto a los resultados generales de la muestra de estudio, se obtuvieron 42 pacientes reclutados al protocolo por conveniencia, los cuales contaban con diagnóstico de sepsis o choque séptico de acuerdo al tercer consenso internacional de sepsis. Los datos demográficos generales mostrarán 20 (47.6%) pacientes de género femenino y 22 (52.4%) masculino. La media de edad fue 59.4 ± 11.1 años. La escolaridad más frecuente fue secundaria en 14 (33.3%) seguido de escolaridad primaria en 13 (31%) y de analfabeta en 8 (19%) de los pacientes. El sitio de residencia más frecuente fue la Ciudad de México en 59.5% (25 pacientes) seguido del Estado de México en 28.6% (12 pacientes).

El antecedente heredofamiliar más prevalente fue Diabetes mellitus tipo 2 en 38.1% (16), seguido de Hipertensión arterial sistémica en 33.3% (14) y Cáncer 21.4% (9). El antecedente heredofamiliar de enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria o evento cerebrovascular) se presentó únicamente en 9.5% (4) de los pacientes.

Con respecto a los factores de riesgo cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 fue el más presentado con 61.9% de toda la muestra, de los cuales solo 17 (65%) se encontraban en tratamiento actual con antidiabéticos orales y 6 (23%) con insulina basal, 3 (11.5%) pacientes no tenían tratamiento al ingreso hospitalario, la media de tiempo de diagnóstico al ingreso fue 9.1 ± 10.5 años. La hipertensión arterial sistémica fue la segunda comorbilidad más frecuente siendo el 42.9% (18) de la muestra, seguido muy de cerca por tabaquismo actual o previo con 40.5% (17). Solo se presentó 1 paciente (2.4%) con antecedente de

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” Medicina Interna

dislipidemia y uso de estatinas. El 45.2% (19) de los pacientes presentaba consumo actual o previo de alcohol.

Al evaluar eventos cardíacos o vasculares previos, solo 1 paciente (2.4%) refirió antecedente de angina inestable previa. 4 pacientes (9.5%) contaban con antecedente de insuficiencia venosa crónica en tratamiento. Se interrogaron antecedentes de evento cerebrovascular, insuficiencia arterial aguda o crónica, infarto agudo de miocardio, arritmia o valvulopatía, sin embargo, no se encontró este antecedente en algún paciente del estudio.

El sitio de hospitalización más frecuente donde se enrolaron los pacientes fue el servicio de urgencias médicas con 21 (50%), seguido de medicina interna con 19 (45.2%) pacientes, solo 2 (4.8%) individuos fueron recabados en unidad de cuidados intensivos. El diagnóstico fue sepsis en 42.9% (18) y choque séptico en 57.1% (24) de los pacientes. El 31% (13) de los pacientes presentaron defunción (desenlace primario), solo 3 pacientes de los sobrevivientes (7.1%) tuvieron reingreso en los 30 días de seguimiento, siendo la causa recurrente de la infección. El promedio de días de estancia hospitalaria fue de 21.52 ± 19 días.

Sepsis y choque séptico

Con la finalidad de entender la gravedad clínica de la muestra de estudio, se decidió agrupar acorde al diagnóstico principal de hospitalización: sepsis o choque séptico. Siendo 18 (42.8%) vs 24 (57.1%) pacientes por grupo, respectivamente. En la **Tabla 4**, se muestran las características clínicas y demográficas basales de estos grupos de estudio.

No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en lo referente a los componentes de la fecha de identificación. El promedio de edad fue 57.9 en sepsis y 60.6 en choque séptico ($p=0.817$). El género masculino fue mayor en el grupo de sepsis 11 vs 7, pero menor en el grupo de choque séptico 11 vs 13, sin encontrar diferencia entre grupos ($p=0.366$). El grupo de choque séptico presentó mayor cantidad de pacientes con escolaridad menor (analfabetas o primaria) en comparación con los pacientes de sepsis (62.5% vs 33.4%) siendo no estadísticamente significativo. El sitio de residencia fue similar entre ambos grupos, el más frecuente Ciudad de México.

La comorbilidad más frecuente en ambos grupos fue Diabetes mellitus tipo 2 siendo 66.7% en sepsis y 58% en choque séptico, no fue estadísticamente significativo ($p=0.750$). Los pacientes con presencia de choque séptico tuvieron mayor proporción de hipertensión arterial, con promedio de diagnóstico significativamente mayor (4.3 ± 8.3 años vs 1.1 ± 2.2 años, $p=0.002$). La media de peso en kilogramos fue de 79.1 kg en sepsis y 69.1 kg en choque séptico ($p=0.656$). La mayor cantidad de pacientes de estudio se encontraba en peso normal ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$) o en sobrepeso ($>25 < 29 \text{ kg/m}^2$) sin diferencia estadísticamente significativa entre grupos.

Al ingreso fueron menores el puntaje en la escala de Glasgow (14.8 ± 0.3 vs 13.5 ± 2.6 , $p=0.023$), la presión arterial sistólica (103.2 ± 14.4 vs 83.7 ± 29.8 , $p=0.014$) y la presión arterial media (76.5 ± 9.2 vs 64.3 ± 23.1 , $p=0.001$) en los pacientes con diagnóstico de choque séptico en comparación con sepsis. Y en forma inversa se presentaron mayores niveles en la frecuencia cardíaca (89.5 ± 17.1 vs 101.8 ± 24.7 , $p=0.028$), puntaje de SOFA

**Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
Medicina Interna**

(3.9 ± 2.4 vs 10.04 ± 3.7 , $p= 0.0001$) y puntaje de APACHE II (11.3 ± 6 vs 18.9 ± 5.9 , $p= 0.0001$) en los pacientes con choque séptico en comparación con sepsis. No hubo diferencia estadísticamente significativa en los puntajes de SAPS III entre los grupos de estudio ($p= 0.759$).

Tabla 4. Características clínicas y demográficas basales agrupado en sepsis/choque séptico

Variable	Sepsis (18)	Choque séptico (24)	P
Edad	57.9 ± 11.4	60.6 ± 11.1	0.817
Género			
- Femenino	7(38.9%)	13 (54.2%)	0.366
- Masculino	11 (61.1%)	11 (45.8%)	
Escolaridad			
- Analfabeta	3 (16.7%)	5 (20.8%)	0.304
- Primaria	3 (16.7%)	10 (41.7%)	
- Secundaria	7 (38.9%)	7 (29.2%)	
- Preparatoria	3 (16.7%)	1 (4.2%)	
- Licenciatura	2 (11.1%)	1 (4.2%)	
Residencia			
- Ciudad de México	11 (61.1%)	14 (58.3%)	0.982
- Estado de México	5 (27.8%)	7 (29.2%)	
- Otro	2 (11.1%)	3 (12.5%)	
AHF DM2	9 (50%)	7 (29.2%)	0.210
AHF HAS	8 (44.4%)	6 (25%)	0.208
AHF cardiovascular	3 (16.7%)	1 (4.2%)	0.297
AHF Cáncer	5 (27.8%)	4 (16.7%)	0.462
Diabetes mellitus	12 (66.7%)	14 (58.3%)	0.750
- Tiempo DM2 (años)	11 ± 12.2	7.8 ± 9.1	0.146
Hipertensión arterial sistémica	6 (33.3%)	12 (50%)	0.353
- Tiempo HAS	1.1 ± 2.2	4.3 ± 8.3	0.002
Dislipidemia	2(11.1%)	0(0%)	0.178
Tabaquismo	9(50%)	8 (33.3%)	0.348
- Tiempo	7.2 ± 12.5	5.7 ± 13.1	0.726
- Índice tabáquico	3.8 ± 11.1	1.2 ± 3.6	0.043
Etilismo positivo	10 (55.6%)	9 (37.5%)	0.349
NYHA			
- 1	17 (94.4%)	23 (95.8%)	0.352
- 2	0 (0%)	1 (4.2%)	
- 3	1 (5.6%)	0 (0%)	
- 4	0 (0%)	0 (0%)	
Talla (m)	1.61 ± 0.10	1.60 ± 0.09	0.818
Peso (kg)	71.9 ± 22.9	69.1 ± 16.3	0.656
IMC (kg/m ²)	27.5 ± 8.01	26.6 ± 4.4	0.909
IMC			
- Normal	7 (38.9%)	8 (33.3%)	0.428
- Sobrepeso	7 (38.9%)	11 (45.8%)	
- Obesidad grado 1	2 (11.1%)	4 (16.7%)	
- OBESIDAD GRADO 2	0 (0%)	1 (4.2%)	
- OBESIDAD GRADO 3	2 (11.1%)	0 (0%)	
Circunferencia de cintura (cms)	98 ± 18.8	87.5 ± 12.9	0.401
Escala de Glasgow	14.8 ± 0.3	13.5 ± 2.6	0.023
Presión arteria sistólica (mmhg)	103.2 ± 14.4	83.7 ± 29.8	0.014
Presión arterial diastólica (mmhg)	63.3 ± 8.5	54.7 ± 20.6	0.143

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Medicina Interna

Presión arterial media	76.5 ± 9.2	64.3 ± 23.1	0.001
Frecuencia cardíaca (lpm)	89.5 ± 17.1	101.8 ± 24.7	0.028
SOFA (puntaje)	3.9 ± 2.4	10.04 ± 3.7	0.0001
APACHE II	11.3 ± 6	18.9 ± 5.9	0.0001
SAPS III	35.78 ± 12	46.6 ± 10.7	0.759

Prueba t de Student para variables paramétricas, U de Mann Whitney para variables no paramétricas, χ^2 para variables categoricas. Nivel del confianza al 95%, p significativa < 0.05.

En la **Tabla 5**, se exponen las características bioquímicas basales de los grupos de sepsis y choque séptico. Se observaron niveles estadísticamente significativos mayores de glucosa sérica aleatoria en los pacientes de sepsis (213.9 ± 175 vs 157.3 ± 137.6 , $p=0.024$). Con respecto a la función renal al momento del ingreso, los pacientes en choque séptico mostraron mayor deterioro en comparación con los pacientes de sepsis, manifestado por mayores niveles de creatinina (4.9 ± 4.1 vs 2.6 ± 3.1 , $p= 0.024$) y menor tasa de filtrado glomerular (31.1 ± 36.8 vs 66.7 ± 53.3 , $p= 0.028$), no hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de urea ($p=0.079$). Las pruebas de funcionamiento hepático fueron similares entre grupos, son encontrar diferencia estadísticamente significativa. Con presencia de niveles mayores de fosforo sérico en pacientes con choque séptico vs sepsis (5.4 ± 2.4 vs 3.7 ± 1.4 , $p= 0.007$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el perfil de lípidos, con única excepción en los niveles de Lipoproteína de alta densidad (LDL), siendo significativamente mayor en los pacietes con choque séptico (125.2 ± 47.4 vs 96.8 ± 16.6 , $p=0.013$).

En la celularidad sanguínea, se encontraron mayores niveles de Leucocitos (19.07 ± 9.9 vs 13.1 ± 2.6 , $p= 0.0001$) y conteo total de neutrofilos (17.08 ± 9.3 vs 10.9 ± 2.7 , $p= 0.0001$) en los pacientes con choque séptico en comparación son sepsis. De igual manera este grupo de pacientes presentó mayores niveles de Tiempo de protrombina (15.7 ± 4.07 vs 13.3 ± 1.7 , $p= 0.027$) y de porcentaje de INR (1.3 ± 0.41 vs 1.1 ± 0.18 , $p= 0.042$). Los valores de gasometría mostraron mayor presencia de acidosis e hiperlactatemia con pH (7.23 ± 0.16 vs 7.41 ± 0.9 , $p= 0.018$) y lactato (4.8 ± 3.6 vs 2.5 ± 1.2 , $p= 0.041$) en pacientes con choque séptico vs sepsis. Los pacientes con choque presentaron niveles mas altos de procalcitonina que los pacientes con sepsis (25.8 ± 37.6 vs 2.1 ± 2.4 , $p=0.058$), sin embargo, no fue estadísticamente significativo.

Tabla 5. Características bioquímicas basales agrupado en sepsis/choque séptico

Variable	Sepsis (18)	Choque séptico (24)	P
Glucosa (mg/dl)	213.9 ± 175	157.3 ± 137.6	0.024
Urea (mg/dl)	93.7 ± 67.1	156.4 ± 115.7	0.079
Creatinina (mg/dl)	2.6 ± 3.1	4.9 ± 4.1	0.024
Tasa de filtrado glomerular CKD- EPI (ml/min/1.73m²)	66.7 ± 53.3	31.1 ± 36.8	0.028
Ácido urico (mg/dl)	7.3 ± 3.6	9.07 ± 3.1	0.615
BUN (mg/dl)	43.7 ± 31.3	72.9 ± 53.9	0.079
Bilirrubina total	3.6 ± 7.3	1.3 ± 1.4	0.879
AST	69 ± 176.4	43.1 ± 40.2	0.285
ALT	41.8 ± 56.3	33.04 ± 46.4	0.829
Deshidrogenasa láctica	549.5 ± 1163	305.6 ± 143.5	0.799
Albúmina	2.6 ± 0.96	2.4 ± 0.74	0.153
Sodio sérico	135.4 ± 7.5	132.9 ± 8.6	0.394
Potasio sérico	4.1 ± 1.09	4.7 ± 1.54	0.143

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Medicina Interna

Cloro sérico	101.5 ± 7.7	98.4 ± 9.3	0.533
Calcio corregido	8.99 ± 0.47	8.94 ± 0.72	0.129
Fosforo sérico	3.7 ± 1.4	5.4 ± 2.4	0.007
Magnesio sérico	2.1 ± 0.37	2.1 ± 0.5	0.523
Colesterol total (mg/dl)	127.9 ± 47.7	109.2 ± 40.5	0.210
Triglicéridos (mg/dl)	185.1 ± 94.6	159.9 ± 133.4	0.104
HDL (mg/dl)	27.8 ± 17.3	21.04 ± 15.6	0.285
LDL (mg/dl)	96.8 ± 16.6	125.2 ± 47.4	0.013
Leucocitos (cc x 10 ³)	13.1 ± 2.6	19.07 ± 9.9	0.0001
Neutrófilos totales	10.9 ± 2.7	17.08 ± 9.3	0.0001
Linfocitos totales	1.33 ± 0.53	1.23 ± 1.33	0.085
Hemoglobina (g/dl)	11.6 ± 3.3	10.6 ± 3.5	0.838
Hematocrito (%)	35.1 ± 9.9	32.7 ± 11.3	0.703
Plaquetas (cc x 10 ³)	298 ± 174	234 ± 142	0.280
Tiempo de protrombina	13.3 ± 1.7	15.7 ± 4.07	0.027
INR	1.1 ± 0.18	1.3 ± 0.41	0.042
TTPa	32.01 ± 8.3	32.6 ± 9.09	0.899
pH	7.41 ± 0.9	7.23 ± 0.16	0.018
PaCO ₂	34.2 ± 7.3	35.4 ± 13.6	0.809
HCO ₃	21.5 ± 4.8	14.8 ± 5.6	0.454
EB	-3.2 ± 5.6	-12.1 ± 7.7	0.128
Lactato	2.5 ± 1.2	4.8 ± 3.6	0.041
Procalcitonina	2.1 ± 2.4	25.8 ± 37.6	0.058

Prueba t de Student para variables paramétricas, U de Mann Whitney para variables no paramétricas, Nivel del confianza al 95%, p significativa < 0.05.

En la **Tabla 6**, se muestran las características presentadas durante la estancia hospitalaria y en el seguimiento. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en los días de estancia hospitalaria. Los pacientes con sepsis fueron recolectados en su mayoría en el servicio de Medicina interna (72.2%) a diferencia de los pacientes de choque séptico que se encontraron más en área de urgencias médicas (66.7%) ($p=0.008$). El foco de infección con mayor porcentaje de aislamiento fue el Urinario con 38.9% en el grupo de sepsis y 54.2% en el grupo de choque (0.041). De igual manera se presentó foco de tejidos blandos en la misma proporción al urinario en el grupo de sepsis (38.9%) No hubo diferencia estadísticamente significativamente entre los gémenes aislados en los cultivos, siendo E. Coli blee el más frecuente en el grupo de choque y Staphylococcus aureus 22.2% en el grupo de sepsis.

Al hablar de tratamiento antibiótico no hubo diferencias en los días de tratamiento entre los grupos. Sin embargo, se observó mayor proporción de sujetos con intubación endotraqueal y uso de vasopresores en el grupo de choque séptico.

El vasopresor mas usado fue Norepinefrina en el 87.5% de los casos, seguido de vasopresina en 37.5% de los pacientes. Solo 6 pacientes presentaron choque séptico refractario y necesitaron uso de esteroides via intravenosa (25%). Con respecto al desenlace primario de mortalidad, existen mayor cantidad de defunciones en el grupo de choque séptico en comparación con sepsis (12 (50%) vs 1 (5.6%), $p= 0.002$).

Tabla 6. Características durante la estancia hospitalaria y seguimiento a 30 días.

Variable	Sepsis (18)	Choque séptico (24)	P
Días de estancia hospitalaria	23.4 ± 13.7	20.08 ± 22.4	0.262
Sitio de hospitalización			
- Urgencias	5 (27.8%) 13 (72.2%)	16 (66.7%) 6 (25%)	0.008

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Medicina Interna

- Medicina interna	0 (0%)	2 (8.3%)	
- UCI			
Foco de infección			
- Urinario	7 (38.9%)	13 (54.2%)	
- Pulmonar	0 (0%)	6 (25%)	0.041
- Tejidos blandos	7 (38.9%)	3 (12.5%)	
- Bacteremia	1 (5.6%)	0 (0%)	
- Abdominal	3 (16.7%)	2 (8.3%)	
Microorganismo aislado			
- Sin desarrollo	9 (50%)	9 (37.5%)	0.123
- Candida albicans	0 (0%)	4 (16.7%)	
- E. Coli ble	3 (16.7%)	5 (20.8%)	
- Acinetobacter baumannii	0 (0%)	1 (4.2%)	
- Pseudomonas aeruginosa	0 (0%)	3 (12.5%)	
- Enterococcus faecalis	1 (5.6%)	0 (0%)	
- Klebsiella pneumoniae	0 (0%)	1 (4.2%)	
- S. Aureus	4 (22.2%)	1 (4.2%)	
Duración tratamiento antibiótico	15.8 ± 8.1	13.6 ± 12	0.297
Intubación endotraqueal	1 (5.6%)	13 (54.2%)	0.001
Motivo de intubación endotraqueal			
- Disnea FR > 30	1 (5.6%)	8 (33.3%)	0.004
- Deterioro neurológico	0 (0%)	5 (20.8%)	
Vasopresores	0 (0%)		
- Norepinefrina	-	21 (87.5%)	0.000
- Vasopresina	-	9 (37.5%)	0.005
- Dobutamina	-	1 (4.2%)	0.571
Esteroides	0 (0%)	6 (25%)	0.026
Defunción	1 (5.6%)	12 (50%)	0.002
Reingreso hospitalario	2 (11.1%)	1 (4.2%)	0.391

Prueba t de Student para variables paramétricas, U de Mann Whitney para variables no paramétricas, χ^2 para variables categóricas. Nivel de confianza al 95%, p significativa < 0.05.

Resultados referentes a escalas de riesgo cardiovascular

Las escalas de riesgo cardiovascular utilizadas fueron Globo risk en su versión laboratorio y de oficina, SCORE ESC y ASCVD risk, para evaluar desenlaces primarios tales como mortalidad a 30 días, días de estancia hospitalaria, uso de vasopresor, intubación endotraqueal, grado de sepsis diagnóstico y concordancia con puntajes de escalas pronósticas de sepsis.

En la tabla 7, se ilustran las asociaciones realizadas por las escalas de riesgo cardiovascular con los desenlaces primarios y secundarios.

Por el reducido número de pacientes reclutado en esta muestra piloto, se decidió realizar en análisis de todas las escalas de riesgo clasificándolas únicamente en bajo riesgo y moderado-alto riesgo, con la finalidad de obtener 2 grupos fácilmente comparables entre sí.

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
Medicina Interna

Tabla 7. Escalas de riesgo cardiovascular asociadas a desenlaces.

Variable de estudio	ASCVD RISK		SCORE RISK		GLOBO RISK LABORATORIO		GLOBO RISK OFICINA	
	Bajo riesgo (22)	Moderado-Alto riesgo (20)	Bajo riesgo (17)	Moderado-Alto-Muy alto riesgo (25)	Bajo riesgo (7)	Moderado-Alto riesgo (35)	Bajo riesgo (7)	Moderado-alto riesgo (35)
Días de estancia hospitalaria	15.5 ± 34	12.5 ± 15	20 ± 30	11 ± 15	14 ± 34	15 ± 20	14 ± 46	16 ± 20
Mortalidad a los 30 días	7 (31.8%)	6 (30%)	4 (23.5%)	9 (36%)	3 (42.9%)	10 (28.6%)	3 (42.9%)	10 (28.6%)
Reingreso hospitalario a los 30 días	0 (0%)	3 (15%)	0 (0%)	3 (12%)	0 (0%)	3 (8.6%)	0 (0%)	3 (8.6%)
Tasa de filtrado glomerular (ml/min/1.73m ²)	45 ± 93	14 ± 45	53 ± 96	16 ± 43	26 ± 121	27 ± 73	13 ± 37	31 ± 84
Sepsis	11 (50%)	7 (35%)	10 (58.8%)	8 (32%)	2 (28.6%)	16 (45.7%)	3 (42.9%)	15 (42.9%)
Choque séptico	11 (50%)	13 (65%)	7 (41.2%)	17 (68%)	5 (71.4%)	19 (54.3%)	4 (57.1%)	20 (57.1%)
SOFA SCORE	4.5 ± 6**	10 ± 7**	4 ± 5**	10 ± 7**	8 ± 7	8 ± 7	7 ± 9	8 ± 6
APACHE II	13.82 ± 7.2	17.75 ± 6.2	13.1 ± 7**	17.4 ± 6.5**	14.2 ± 7.3	15.9 ± 7	17.7 ± 8.1	15.2 ± 6.8
SAPS III	37.5 ± 18	44.5 ± 13	36 ± 17**	45 ± 14**	38.4 ± 10.1	42.7 ± 12.8	44.8 ± 14.7	41.4 ± 12
Duración tratamiento antibiotico (días)	14 ± 9	10.5 ± 14	14 ± 8	10 ± 14	11 ± 13	14 ± 14	10 ± 7	14 ± 14
Uso de vasopresor	9 (40%)	12 (60%)	6 (35.3%)	15 (60%)	5 (71.4%)	16 (45.7%)	4 (57.1%)	17 (48.6%)
Intubación endotraqueal	5 (22.7%)	9 (45%)	4 (23.5%)	10 (40%)	3 (42.9%)	11 (31.4%)	2 (28.6%)	12 (34.3%)

ASCVD RISK: BAJO RIESGO < 5%, MODERADO-ALTO RIESGO > 5%. SCORE ESC RISK: BAJO RIESGO < 1%, MODERADO-ALTO RIESGO > 1%. GLOBO RISK LABORATORIO Y OFICINA: BAJO RIESGO < 5%, MODERADO-ALTO RIESGO > 5%.

PRUEBA T DE STUDENT PARA DIFERENCIA DE MEDIAS EN VARIABLES PARAMÉTRICAS (MEDIA, DS). U DE MANN WHITNEY NO PARAMÉTRICAS (MEDIANA Y RANGO), X² PARA VARIABLES CATEGÓRICAS. NIVEL DEL CONFIANZA 95%, P < 0.05.

* P < 0.05.



Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" Medicina Interna

Tabla 8. Características bioquímicas y clínicas asociadas a escalas de riesgo cardiovascular

VARIABLE DE ESTUDIO	ASCVD RISK		SCORE RISK		GLOBO RISK LABORATORIO	
	Bajo riesgo (22)	Moderado- Alto riesgo (20)	Bajo riesgo (17)	Moderado-Alto-Muy alto riesgo (25)	Bajo riesgo (7)	Moderado-Alto riesgo (35)
GÉNERO MASCULINO	11 (50%)	11 (55%)	8 (47.1%)	14 (56%)	3 (42.9%)	19 (54.3%)
EDAD	51.7 ± 7.2**	68 ± 8.1**	50.3 ± 7.3**	65.6 ± 8.8**	48 ± 5.7**	61.7 ± 10.6**
DIABETES MELLITUS	12 (54.5%)	14 (70%)	8 (47.1%)	18 (72%)	0 (0%)*	26 (74.3%)*
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	7 (31.8%)	11 (55%)	5 (29.4%)	13 (52%)	2 (28.6%)	16 (45.7%)
TENSIÓN ARTERIAL SISTOLICA	87.5 ± 25.3	97.1 ± 26.7	90.8 ± 23	92.9 ± 28.5	90 ± 40	90 ± 45
TENSION ARTERIAL DIASTOLICA	90 ± 40	100 ± 48	60 ± 10	60 ± 34	60 ± 20	60 ± 22
TENSION ARTERIAL MEDIA	65.8 ± 20.1	73.8 ± 17.8	70 ± 14	78 ± 37	70 ± 27	70 ± 30
FRECUENCIA CARDIACA	98 ± 37	88.5 ± 17	95 ± 35	89 ± 36	105 ± 24	94 ± 21
PESO	69 ± 19.5	66 ± 25.3	72 ± 24	69 ± 15	76 ± 23	66 ± 22
TALLA	1.61 ± 0.1	1.59 ± 0.07	1.61 ± 0.1	1.59 ± 0.07	1.58 ± 0.15	1.6 ± 0.13
IMC	27.04 ± 6.8	26.6 ± 7.2	26.5 ± 7.9	26.6 ± 5.8	29.9 ± 3.6	25.7 ± 6.9
CIRCUNFERENCIA DE CINTURA	93.5 ± 21	88 ± 23	92 ± 18	92 ± 15	97 ± 34	91 ± 22
GLUCOSA	134 ± 64	135 ± 117	137 ± 66	131 ± 119	108 ± 59**	140 ± 108**
UREA	66.3 ± 81.2**	133 ± 165***	70.2 ± 95**	118 ± 165**	103 ± 40	83 ± 164
CREATININA	1.78 ± 4.1	3.56 ± 5.6	1.6 ± 3.5**	3.2 ± 5.2**	2.2 ± 4.8	2.4 ± 5.4
ÁCIDO URICO	6 ± 6.1	9 ± 13.6	7.6 ± 3.4	8.7 ± 3.4	9.7 ± 3.3	8 ± 3.4
ALBÚMINA	2.3 ± 0.97	2.6 ± 0.65	2.34 ± 0.9	2.61 ± 0.7	2.4 ± 0.78	2.5 ± 0.86
BILIRRUBINA TOTAL	0.8 ± 1.5	0.73 ± 1.8	074 ± 1	0.76 ± 2.2	3.1 ± 4.2	0.73 ± 0.8
AST	20.5 ± 18**	35 ± 46**	20 ± 17**	31 ± 42**	23 ± 26	24 ± 35
ALT	16 ± 21	24.5 ± 36	16 ± 23	23 ± 34	32 ± 26	19 ± 27
DHL	212 ± 150**	333 ± 176**	212 ± 136**	324 ± 119**	265 ± 100	292 ± 187
HEMOGLOBINA	10.7 ± 3.7	11.3 ± 3.0	10.6 ± 3.6	11.3 ± 3.3	11.2 ± 4	11 ± 3.3
HEMATOCRITO	30.1 ± 15.4	33.3 ± 13	32.4 ± 11.3	34.6 ± 10.4	34 ± 13	33 ± 10
LEUCOCITOS	13.7 ± 8.3	12.9 ± 10.1	13.6 ± 6.5	13.1 ± 11	19.5 ± 18.6	13.1 ± 6.4
NEUTRÓFILOS	12.4 ± 8.7	11 ± 10.3	12.1 ± 7.7	11.9 ± 11	17.9 ± 19.4	11.3 ± 6.4
PLAQUETAS	226 ± 196	228 ± 112	253 ± 201	201 ± 113	294 ± 286	209 ± 126
PROCALCITONINA	1.75 ± 11.9	1.74 ± 7.3	1.7 ± 11.4	1.7 ± 8.7	1.8 ± 25.3	1.7 ± 6.8
COLESTEROL TOTAL	111.1 ± 47.8	123.9 ± 40	114.1 ± 47	119 ± 42	102 ± 27	120 ± 46
LDL	51.5 ± 39	55.5 ± 58	52 ± 41	50 ± 57	38.7 ± 17**	62.3 ± 40**
HDL	21.5 ± 38	23 ± 18	25 ± 16	23 ± 16	19.5 ± 17.6	24.8 ± 16.4
TRIGLICERIDOS	148 ± 134	135.5 ± 81	147 ± 140	140 ± 108	149 ± 175	145 ± 108
TP	13.1 ± 4	13.6 ± 3	12.7 ± 3.5	13.6 ± 3.3	15 ± 6.1	13.5 ± 3.6
INR	1.1 ± 0.4	1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.4	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.6	1.1 ± 0.4
TTP	32.2 ± 17.3	30.1 ± 14.5	33 ± 10	31.9 ± 7.7	38.5 ± 10.5	30 ± 15.5
PH	7.36 ± 0.1	7.31 ± 0.2	7.37 ± 0.11	7.31 ± 0.25	7.35 ± 0.2	7.35 ± 0.23
PACO2	32.4 ± 13.6	31.8 ± 18.1	32.9 ± 14.3	31.9 ± 16.3	32.9 ± 19.6	31.9 ± 12.9
HCO3	18.2 ± 6	17.2 ± 6.5	18.4 ± 6.3	17.2 ± 6.2	17 ± 6.6	17.8 ± 6.2
EB	-7.5 ± 8	-9.1 ± 8.4	-7.1 ± 8.6	-9.1 ± 7.9	-9.4 ± 9.2	-8 ± 8
LACTATO	2.9 ± 3.1	2.8 ± 2.4	2.2 ± 2.6	3.1 ± 2.6	4.1 ± 6.5	2.6 ± 2.3

ASCVD RISK: BAJO RIESGO < 5%, MODERADO-ALTO RIESGO > 5%. SCORE ESC RISK: BAJO RIESGO < 1%, MODERADO-ALTO RIESGO > 1%. GLOBO RISK LABORATORIO Y OFICINA: BAJO RIESGO < 5%, MODERADO-ALTO RIESGO > 5%. PRUEBA T DE STUDENT PARA DIFERENCIA DE MEDIAS EN VARIABLES PARAMÉTRICAS (MEDIA, DS). U DE MANN WHITNEY NO PARAMÉTRICAS (MEDIANA Y RANGO), X² PARA VARIABLES CATEGÓRICAS. NIVEL DEL CONFIANZA 95%, P < 0.05.

* P < 0.05.

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” Medicina Interna

Dentro de los desenlaces primarios, no se encontró diferencia estadísticamente significativa para asociar alguna escala de riesgo cardiovascular con los días de estancia hospitalaria o la mortalidad a 30 días. No existe asociación del mayor riesgo cardiovascular con el tipo de diagnóstico hospitalario ya sea sepsis o choque séptico en esta muestra de pacientes. La tasa de filtrado glomerular medida por CKD EPI fue aparentemente menor en el grupo con mayor riesgo cardiovascular, sin encontrarse significancia estadística.

No se encontró diferencia estadística entre la duración del tratamiento antibiótico, uso de vasopresores o necesidad de tratamiento con manejo avanzado de la vía aérea.

Llama la atención que 2 de las escalas usadas encontraron asociación de un mayor grado de riesgo cardiovascular con mayores puntajes en las escalas de severidad y pronóstico en sepsis.

Los pacientes con riesgo cardiovascular bajo medido por ASCVD risk, tuvieron puntajes menores en SOFA score en comparación con aquellos pacientes que tuvieron riesgo cardiovascular moderado a alto (4.5 ± 6 vs 10 ± 7), siendo estadísticamente significativo ($p=0.014$). De todas las escalas, SCORE ESC fue la única en la cual se encontró asociación del mayor riesgo cardiovascular con mayores puntajes de las escalas pronósticas de falla orgánica y sepsis, SOFA (4 ± 5 vs 10 ± 7 , $p=0.008$), APACHE II (13.1 ± 7 vs 17.4 ± 6.5 , $p=0.049$) y SAPS III (36 ± 17 vs 45 ± 14 , $p=0.045$).

En la **Tabla 8**, se ilustran las características clínicas y bioquímicas de los pacientes agrupados con las escalas de riesgo cardiovascular usadas. Con respecto al género de estas muestras no se encontró diferencia estadística entre los diversos grupos, sin embargo, con aparente mayor porcentaje de pacientes de género masculino. Se observa que con todas las escalas evaluadas se observó una mayor edad en los pacientes con mayor riesgo cardiovascular en comparación con los de bajo riesgo cardiovascular, ASCVD risk (51.7 ± 7.2 vs 68 ± 8.1), SCORE (50.3 ± 7.3 vs 65.6 ± 8.8) y Globo risk (48 ± 5.7 vs 61.7 ± 10.6) ($p < 0.05$). El factor de riesgo cardiovascular más prevalente fue diabetes mellitus tipo 2, observándose que para Globo risk, no se encontró algún paciente con diabetes mellitus en el grupo de bajo riesgo cardiovascular (0 vs (26)74.3%, $p=0.0001$). No se encontró diferencia o asociación estadísticamente significativa en alguno de los valores en signos vitales y medidas antropométricas entre los diversos grupos de estudio. El promedio de glucosa fue significativamente mayor en el grupo de mayor riesgo cardiovascular en comparación con bajo riesgo, siendo significativa la diferencia a realizar la medición de Globo risk (108 ± 59 vs 140 ± 108 , $p=0.022$). La función renal de los grupos de estudio se encontró con mayor deterioro en el grupo de pacientes con riesgo cardiovascular moderado – alto, manifestado por mayores niveles de Urea y creatinina, las escalas donde se encontró esta diferencia fueron para urea: ASCVD risk (66.3 ± 81.2 vs 133 ± 165 , $p=0.023$) y SCORE ESC (70.2 ± 95 vs 118 ± 165 , $p=0.048$); mientras que para elevación de creatinina, únicamente se encontró diferencia con la escala SCORE ESC (1.6 ± 3.5 vs 3.2 ± 5.2 , $p=0.046$), con la escala Globo risk no se encontró esta diferencia.

En los grupos con riesgo cardiovascular moderado-alto medido por ASCVD y SCORE, se encontraron niveles mayores de deshidrogenasa láctica (DHL) siendo 212 ± 150 vs 333 ± 176 ($p=0.007$) y 212 ± 136 vs 324 ± 119 ($p=0.029$) respectivamente, con la escala Globo risk no se encontró esta diferencia. Con respecto a los niveles de lípidos, únicamente se observó diferencia estadística en los niveles de LDL en aquellos pacientes que tenían mayor

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” Medicina Interna

riesgo cardiovascular medido a través de la escala Globo risk (38.7 ± 17 vs 62.3 ± 40 , $p=0.021$), con las escalas ASCVD y SCORE risk, no se observó esta diferencia. Con respecto a los demás componentes del análisis bioquímico y clínico, no se observó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio.

Se realizó cálculo de riesgo a través de odds ratio para la variable de desenlace Mortalidad a los 30 días, los datos se pueden encontrar en la **Tabla 9**. No se encontró asociación estadísticamente significativa a través del cálculo de OR entre las escalas de riesgo cardiovascular con el desenlace primario: Mortalidad a 30 días del ingreso hospitalario. ASCVD moderado-alto riesgo OR 0.91 IC al 95% (0.2-3.4) $p=0.899$, SCORE moderado-alto riesgo OR 1.8 IC al 95% (0.4-7.3) $p=0.391$, Globo risk laboratorio OR 0.53 IC al 95% (0.1-2.8) $p=0.455$. De igual manera en el cálculo de riesgos no se encontró asociación estadísticamente significativa entre los demás factores de riesgo: género, tabaquismo, diabetes mellitus 2, hipertensión arterial, alcoholismo y presencia de intubación endotraqueal durante la hospitalización. Se encontró asociación de riesgo para aquellos pacientes que reciben tratamiento con vasopresor durante la hospitalización OR 10.4 (IC al 95% 1.9- 56.6). Se encontró mayor riesgo de defunción en aquellos pacientes con SOFA mayor a 8 puntos OR 9.0 (IC 95% 1.6- 48.4, $p=0.005$), APACHE II mayor a 15 puntos OR 6.7 (IC 95% 1.2- 36.1, $p=0.016$) y SAPS III mayor a 40 puntos OR 5.8 (IC 95% 1.1 – 31.4, $p=0.027$).

Tabla 9. Odds ratio no ajustado en asociación entre los factores de riesgo y la presencia de defunción

Variable	Defunción en grupo expuesto %	Defunción grupo no expuesto %	OR no ajustado e IC 95%	Ch ²	P
ASCVD moderado- alto riesgo	30%	31.8%	0.91 (0.2-3.4)	0.016	0.899
SCORE moderado-alto riesgo	36%	23.5%	1.8 (0.4-7.3)	0.736	0.391
GLOBO lab moderado-alto riesgo	28.6%	42.9%	0.53 (0.1-2.8)	0.557	0.455
SOFA > 10 puntos	50%	19.2%	4.2 (1.05- 16.7)	4.388	0.036
APACHE II > 21 puntos	66.7%	16.7%	10 (2.1 - 46.5)	10.027	0.002
SAPS III > 52 puntos	54.5%	22.6%	4.1 (0.96 – 17.6)	3.882	0.049
Género	31.8%	30%	1.08 (0.2-4.0)	0.016	0.899
Tabaquismo	29.4%	32%	0.8 (0.2-3.3)	0.032	0.859
Diabetes mellitus 2	30.8%	31.3%	0.97 (0.2-3.7)	0.001	0.974
Hipertensión arterial	38.9%	25%	1.9 (0.5-7-1)	0.928	0.335
Alcoholismo	21.2%	39.1%	0.41 (0.1-1.6)	1.591	0.207
Vasopresores	52.4%	9.5%	10.4 (1.9- 56.6)	9.02	0.003
Norepinefrina	52.4%	9.5%	10.4 (1.9- 56.6)	9.02	0.003
Intubación	42.9%	25%	2.2 (0.5-8.7)	1.39	0.238

OR no ajustado con IC al 95%, significancia estadística $p<0.05$. Cálculo de APACHE >15 y SAPS> 43, se usaron cuartiles al 75%, SOFA se tomó punto de corte de artículo fuente (14).

Tamaños del efecto

Como se mencionó previamente se encontró diferencia estadísticamente significativa al evaluar el mayor grado de riesgo cardiovascular comparado con mayor puntaje en las

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” Medicina Interna

escalas de disfunción orgánica en sepsis. Se decidió calcular tamaño del efecto de esta diferencia a través de una d de Cohen, donde se encontraron tamaños del efecto alto entre las categorías ASCVD risk en relación al puntaje de la escala SOFA con una $d= 0.8387421$. De igual con tamaño del efecto alto en la asociación entre la el puntaje de SCORE ESC con el puntaje en la escala SOFA con $d= 0.819494$. Se encontró además la asociación con tamaño del efecto moderada en la escala SCORE risk con APACHE II $d= 0.6319425$ y SAPS III $d= 0.4528284$.

Discusión

En este estudio se analizaron las escalas más usadas a nivel mundial para evaluar riesgo cardiovascular: Globo risk laboratorio y oficina, SCORE ESC y ASCVD risk, con la finalidad de observar si existe alguna asociación de los mayores puntajes de riesgo cardiovascular con la presencia de mortalidad a 30 días, mayores días de estancia hospitalaria, mayor uso de vasopresores intravenosos y determinar si existe alguna asociación presente entre las escalas mencionadas y las escalas para disfunción orgánica, pronóstico y mortalidad usadas en pacientes con sepsis y choque séptico.

En nuestro estudio la prevalencia de mortalidad a los 30 días encontrada fue de 31% (13 pacientes), dato que se asemeja a la encontrada en estudios a nivel mundial, donde se reportan defunciones entre el 25 y 30% de los pacientes hospitalizados por diagnóstico de sepsis (4). El grupo de estudio ICON, donde se incluyeron a 10,069 pacientes, encontró mortalidad general ocasionada por sepsis del 25.8% (24.2–27.4%) y reportándose tasas de mortalidad intrahospitalaria de 35.3% (33.5–37.1%) de todos los pacientes (27). Si bien la prevalencia obtenida en este estudio, diera la impresión encontrarse elevada (31%) en comparación con los estudios mencionados previamente, donde los descensos hospitalarios observados en pacientes de norteamérica son de 13.1% (10.6–15.6%) y en sudamérica de 29.4% (26.2–32.6), esto podría estar influenciado por la presencia de una mayor proporción de pacientes graves en nuestro estudio, manifestado por mayor cantidad de diagnósticos de choque séptico siendo del 57.1% en comparación con 9.1% en ICON. Con respecto a los días de estancia hospitalaria (desenlace secundario), en nuestro estudio se encontró un promedio de 21.52 ± 19 días, siendo mucho menor lo reportado a nivel mundial 9 días (5–20). La gravedad manifestada a través de las escalas de disfunción orgánica en nuestro estudio reportaron datos similares a los previamente observados, con APACHE II de 18.9 (± 5.9) y SAPS III de 46.6 (± 10.7), en comparación con la población mundial donde se muestran pacientes con APACHE II 17.1 (± 9.4) y SAPS III 40.8 (± 18.8) (28).

Al analizar los factores de riesgo cardiovascular conocidos, en nuestro estudio se encontró una mayor prevalencia de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (61.9%), hipertensión arterial sistémica (42.9%) y tabaquismo actual o previo (40.5%), siendo notablemente un grupo de pacientes con mayor comorbilidad a los presentados en estudios anteriores donde incluso se ha estudiado la disfunción cardíaca inducida por sepsis, presentando diabetes mellitus tipo 2 en 9 a 10% e hipertensión arterial del 8 al 9% de los pacientes (29).

Nuestra muestra fue consistente con la plausibilidad biológica de la población de estudio, donde se encontró que los pacientes con diagnóstico de choque séptico se encontraban con mayor gravedad clínica y bioquímica en comparación con los pacientes de sepsis; esto manifestado a través de mayor grado de disfunción orgánica calculado en los puntajes de



Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” Medicina Interna

SOFA, APACHE y SAPS III, mayores niveles de marcadores de severidad, porcentajes de uso de vasopresores y defunción. A pesar de la muestra tan pequeña obtenida para este estudio piloto (42 pacientes), se encuentran similitudes a lo presentado en la población de pacientes con sepsis.

Escalas de riesgo cardiovascular y mortalidad en sepsis

Con respecto a las escalas de riesgo cardiovascular medidas, se decidió agrupar para el análisis en pacientes con bajo riesgo versus los pacientes con riesgo cardiovascular moderado-alto; esto debido a las características de la muestra obtenida, donde no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en el tiempo de estancia hospitalaria, mortalidad a los 30 días, uso de vasopresor e intubación endotraqueal. Estos hallazgos podrían ser el resultado de la pequeña cantidad de pacientes estudiados. Sin embargo, se observan mayores grados de disfunción renal y hepática en aquellos pacientes que fueron clasificados con mayor riesgo cardiovascular (ASCVD y SCORE ESC), manifestado a través del aumento en niveles de urea, creatinina, AST, DHL y LDL, en comparación con los pacientes con bajo riesgo cardiovascular, influyendo en la severidad del cuadro clínico presentado por los pacientes al ingreso hospitalario.

Se calcularon razones de momios para el desenlace primario, donde no se encontró asociación aparente de los mayores grados de riesgo cardiovascular con la mortalidad a los 30 días sin embargo, se percibe una tendencia como un posible factor de riesgo para este desenlace, presentando valores de Odds ratio no ajustados con intervalos de confianza amplios que no permiten demostrar significancia estadística, siendo quizás el factor más importante para esta evaluación el tamaño de la muestra recolectada.

Dentro de estos resultados se encuentra riesgo aumentado de defunción en al menos 10 veces para aquellos pacientes que al ingreso se necesitó iniciar tratamiento con vasopresor OR 10.4 (IC 95% 1.9- 56.6) y en aquellos que contaban con mayor puntaje de las escalas de disfunción orgánica: SOFA mayor a 10 puntos OR 4.2 (IC 95% 1.05- 16.7, $p=0.036$), APACHE II mayor a 21 puntos OR 10 (IC 95% 2.1 – 46.5, $p= 0.002$) y SAPS III mayor a 43 puntos OR 4.1 (IC 95% 0.96 – 17.6, $p= 0.049$).

Los sistemas de puntuación APACHE II, SOFA y SAPS III se consideran útiles para la estratificación del riesgo en los pacientes con sepsis, los mayores puntajes en estas escalas se han asociado a incremento de diversos desenlaces como mortalidad, días de estancia hospitalaria, días de uso de ventilación mecánica invasiva y uso de vasopresor. En este estudio se demostró que el mayor riesgo cardiovascular medido al ingreso especialmente a través de la SCORE ESC, guarda relación con mayores niveles de SOFA, APACHE Y SAPS III al ingreso hospitalario, lo cual puede sugerir que con mayor riesgo cardiovascular se presentarían puntajes mayores.

Al encontrar asociación entre las escalas de riesgo cardiovascular a una mayor severidad hospitalaria, se decidió realizar cálculo de tamaño del efecto a través del estadístico “d” de Cohen sobre la diferencia obtenida, donde se encuentra que el efecto es fuerte con la escala ASCVD risk al ser relacionada con mayor puntaje de SOFA score al ingreso hospitalario con una $d= 0.8387421$ y con el SCORE ESC con $d= 0.819494$. El tamaño del efecto fue moderado en la escala SCORE risk asociado con mayores puntajes de APACHE II $d= 0.6319425$ y SAPS III $d= 0.4528284$, siendo importante debido a que sí bien, los resultados



Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” Medicina Interna

de las variables desenlace principales no fueron los esperados por la hipótesis de trabajo, las tendencias encontradas en la evaluación de riesgos, la asociación de los mayores niveles de riesgo cardiovascular con mayores puntajes de escalas de disfunción orgánica y al gran tamaño del efecto derivado del análisis, los resultados de este estudio piloto nos invitan a apostar por un aumento en el tamaño de la muestra obtenida para evaluar asociación con desenlaces como mortalidad y días de estancia hospitalaria en pacientes con sepsis y choque séptico.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Primero, nuestro pequeño tamaño de muestra es un factor limitante en el análisis estadístico. Además, al ser un estudio de un solo centro, es posible que exista un cierto sesgo debido a las diferencias encontradas en esta región geográfica. De igual manera, al tratarse de un estudio exploratorio y de acuerdo a la metodología empleada, no pueden realizarse inferencias estadísticas para la población de estudio.

Conclusión

A pesar de no encontrarse asociación de manera directa con la mortalidad y los días de estancia hospitalaria, los eventos de mayor severidad en sepsis y choque séptico medidos por las escalas de disfunción orgánica (APACHE, SOFA, SAPS III) se asocian con un riesgo cardiovascular mayor. Por lo cual, las escalas ASCVD risk y SCORE risk podrían ser útiles de manera indirecta para evaluar el pronóstico acorde al grado de comorbilidad presentado por los pacientes al ingreso hospitalario. Se necesitan estudios de rigor metodológico y tamaño de muestra mayor, para explorar la asociación planteada.

Referencias Bibliográficas

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*.2016 Feb 23;315(8):801-10.
2. Seymour CW, Rea TD, Kahn JM, Walkey AJ, Yealy DM, Angus DC. Severe sepsis in pre-hospital emergency care: analysis of incidence, care, and outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1264–1271.
3. Walkey AJ, Lagu T, Lindenauer PK. Trends in sepsis and infection sources in the United States. A population-based study. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:216–220.
4. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, Machado FR, Angus DC, Calandra T, Jaton K, Giulieri S, Delaloye J, Opal S, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis* 2015;15:581–614.
5. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:580-8.
6. Van Gestel A, Bakker J, Veraart CP, van Hout BA. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Crit Care* 2004;8:R153-62.
7. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high



Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Medicina Interna

- quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006;10:R42.
8. Soto-Estrada Guadalupe, Moreno-Altamirano Laura, Pahua Díaz Daniel. Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. *Rev. Fac. Med. (Méx.)* [revista en la Internet]. 2016 Dic [citado 2019 Jun 15]; 59(6): 8-22. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422016000600008&lng=es
 9. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
 10. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101(6):1644–55.
 11. Scott MC. Defining and Diagnosing Sepsis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017 Feb;35(1):1-9.
 12. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):775–87.
 13. LeGall J-R, Klar J, Lemeshow S, et al; ICU Scoring Group. The Logistic Organ Dysfunction system: a new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. *JAMA.* 1996;276(10):802-810.
 14. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001 Oct 10;286(14):1754-8.
 15. Rué M, Artigas A, Alvarez M, Quintana S, Valero C. Performance of the Mortality Probability Models in assessing severity of illness during the first week in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:2819-24.
 16. Vijay Ganapathy S, Karthikeyan VS, Sreenivas J, Mallya A, Keshavamurthy R. Validation of APACHE II scoring system at 24 hours after admission as a prognostic tool in urosepsis: A prospective observational study. *Investig Clin Urol.* 2017 Nov;58(6):453-459.
 17. Hilderink MJ, Roest AA, Hermans M, Keulemans YC, Stehouwer CD, Stassen PM. Predictive accuracy and feasibility of risk stratification scores for 28-day mortality of patients with sepsis in an emergency department. *Eur J Emerg Med.* 2015 Oct;22(5):331-7.
 18. J Romero-Bermejo F, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, J Huertos-Ranchal M. Sepsis-induced cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev.* 2011;7(3):163–83.
 19. Huang SJ, Nalos M, McLean AS. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17(3):R96.
 20. Jeong HS, Lee TH, Bang CH, Kim JH, Hong SJ. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock: A comparative retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2018 Mar;97(13):e0263.
 21. Shih CJ, Chao PW, Ou SM, Chen YT. Long-Term Risk of Cardiovascular Events in Patients With Chronic Kidney Disease Who Have Survived Sepsis: A Nationwide Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2017 Feb 10;6(2).
 22. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, Azizi F, Cifkova R, Di Cesare M, Eriksen L, Farzadfar F, Ikeda N, Khalili D, Khang



Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Medicina Interna

- YH, Lanska V, León-Muñoz L, Magliano D, Msyamboza KP, Oh K, Rodríguez-Artalejo F, Rojas-Martinez R, Shaw JE, Stevens GA, Tolstrup J, Zhou B, Salomon JA, Ezzati M, Danaei G. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (GloboRisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 May;3(5):339-55.
23. Ueda P, Woodward M, Lu Y, Hajifathalian K, Al-Wotayan R, Aguilar-Salinas CA, Ahmadvand A, Azizi F, Bentham J, Cifkova R, Di Cesare M, Eriksen L, Farzadfar F, Ferguson TS, Ikeda N, Khalili D, Khang YH, Lanska V, León-Muñoz L, Magliano DJ, Margozzini P, Msyamboza KP, Mutungi G, Oh K, Oum S, Rodríguez-Artalejo F, Rojas-Martinez R, Valdivia G, Wilks R, Shaw JE, Stevens GA, Tolstrup JS, Zhou B, Salomon JA, Ezzati M, Danaei G. Laboratory-based and office-based risk scores and charts to predict 10-year risk of cardiovascular disease in 182 countries: a pooled analysis of prospective cohorts and health surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Mar;5(3):196-213.
24. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:e285–350.
25. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2176–98.
26. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, Smith SC Jr, Sperling LS, Virani SS, Blumenthal RS. Use of Risk Assessment Tools to Guide Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Special Report From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jun 25;73(24):3153-3167.
27. Alberico L, Catapano, Ian Graham, Guy De Backer, Olov Wiklund, M. John Chapman, Heinz Drexel, Arno W. Hoes, Catriona S. Jennings, Ulf Landmesser, Terje R. Pedersen, Željko Reiner, Gabriele Riccardi, Marja-Riita Taskinen, Lale Tokgozoglu, W.M. Monique Verschuren, Charalambos Vlachopoulos, David A. Wood, José Luis Zamorano, Marie-Therese Cooney, Lina Badimon, Christian Funck-Brentano, Stefan Agewall, Gonzalo Barón-Esquivias, Jan Borén, Eric Bruckert, Alberto Cordero, Alberto Corsini, Pantaleo Giannuzzi, François Gueyffier, Goran Krstajić, Maddalena Lettino, Christos Lionis, Gregory Y.H. Lip, Pedro Marques-Vidal, Davor Milicic, Juan Pedro-Botet, Massimo F. Piepoli, Angelos G. Rigopoulos, Frank Ruschitzka, José Tuñón, Arnold von Eckardstein, Michal Vrablik, Thomas W. Weiss, Bryan Williams, Stephan Windecker, Reuven Zimlichman, Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias, *Revista Española de Cardiología*, Volume 70, Issue 2, 2017, pages 115.e1-115.e64.
28. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 380–86.
29. Havaladar AA. Evaluation of sepsis induced cardiac dysfunction as a predictor of mortality. *Cardiovasc Ultrasound.* 2018 Nov 30;16(1):31.