



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR
ZUBIRAN"**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
MICROBIOLÓGICAS Y DE RECURRENCIA
EN SOBREVIVIENTES DE CHOQUE
SÉPTICO**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL
GRADO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

Alejandro Quintero Villegas

TUTOR DE TESIS:

Dr. Sergio Iván Valdés Ferrer

CIUDAD DE MÉXICO, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MICROBIOLÓGICAS Y DE RECURRENCIA EN SOBREVIVIENTES DE CHOQUE SÉPTICO



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. José Alberto Ávila Funes
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Alfonso Guzmán Herrero
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Sergio Iván Valdés Ferrer
Tutor de Tesis
Departamento de Neurología y Psiquiatría
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Diego Luis Carillo Pérez
Cotutor de tesis
Departamento de Dirección Médica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Agradecimientos

Para mi familia, por ser mi pilar de apoyo durante toda mi vida, sin ellos nada de lo que he hecho hubiese sido posible.

Mamá, gracias por enseñarme lo que es el amor incondicional, por todas las desveladas, la paciencia y por siempre estar ahí para mí.

Papá, gracias por ser un consejero, rival y mi mejor amigo; espero poder ser algún día tan inteligente como tú.

Tía Lily, gracias por cuidarme desde que era un bebé, sin duda no podría haber pedido mejor confidente y abuela postiza, espero poder compartir más logros contigo.

Para Sergio, gracias por ser siempre mi mentor y guía; y creer en mi cuando nadie más creyó, espero logremos juntos ese premio nacional de ciencias.

Por último, para mis amigos y novia, bien dicen que nada que se logre en la vida es legendario si la gente que quieres no está ahí para verlo.

Resumen

El choque séptico es una patología común en los servicios de urgencias, que supone una alta morbi-mortalidad. A pesar de que el manejo en agudo es ampliamente conocido, el seguimiento de estos pacientes es un reto para los médicos. Se han descrito características que se asocian con recurrencia de estos pacientes, entre las cuales son la severidad, la falla orgánica, la causa nosológica específica y algunos tipos de aislamientos específicos. El conocer las características basales y microbiológicas de los sobrevivientes puede ayudar a realizar un mejor seguimiento y concientización de los médicos.

En cuanto a las características clínicas del choque séptico, se observó una mediana de 8 días desde el ingreso hasta el episodio y 17 días de estancia hospitalaria, con medianas de 8 y 16 para las puntuaciones SOFA y APACHE II respectivamente. El 40% de los casos presentó organismos multirresistentes.

La pielonefritis fue la causa más frecuente de choque séptico (106 casos), seguida de neumonía (71 casos) y sepsis abdominal secundaria (47 casos). En la clasificación bacteriana por gram, predominaron los Bacilos Gram Negativos. La Beta-lactamasa de espectro extendido fue el mecanismo de resistencia más común, seguido de AmpC.

En el análisis inferencial, se compararon variables clínicas según el sexo y la presencia de organismos multirresistentes, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Se encontraron asociaciones significativas entre algunas etiologías de choque séptico (principalmente pielonefritis y neumonía) y variables clínicas como la puntuación SOFA, los niveles de leucocitos, días de estancia hospitalaria y la presencia de organismos MDR.

Este estudio ofrece una visión detallada de las características demográficas y clínicas en pacientes que sobreviven a un choque séptico, incluyendo datos sobre comorbilidades, etiologías, mecanismos de resistencia y otros factores clínicos.

Índice

Agradecimientos	3
Resumen	4
1. Marco teórico	7
1.1. Introducción al Choque Séptico	7
1.1.1. Definición de sepsis y choque séptico	7
1.2. Fisiopatología del choque séptico	8
1.2.1. Generalidades de la respuesta innata a patógenos	8
1.2.2. Generalidades de la respuesta adaptativa a patógenos	11
1.2.2. Mecanismos de perpetuación de la respuesta inmune	11
1.3. Epidemiología del choque séptico	12
1.3.1. Epidemiología a nivel mundial	12
1.3.2. Epidemiología en México	13
1.3.3. Factores de riesgo	13
1.4. Diagnóstico y estratificación de la gravedad	13
1.4.1. Diagnóstico	14
1.4.2. Modelos y escalas de gravedad	14
1.5. Características microbiológicas en el choque séptico	15
1.5.1. Etiología microbiana	15
1.5.2. Resistencia a antimicrobianos	15
1.5.3. Impacto de organismos resistentes en la gravedad y mortalidad	17
1.6. Secuelas del choque séptico y su relación con la gravedad	17
1.7. Recurrencia del choque séptico	18
2. Introducción	19
3. Planteamiento del problema	19
4. Justificación	19
5. Objetivos del estudio	20
5.1 Objetivo general	20
5.2. Objetivos específicos	20
6. Metodología	20
6.1. Sitio del estudio	20
6.2. Población del estudio	20
6.3. Tipo de estudio	20

6.4. Características del estudio	21
6.5. Criterios de selección	21
6.5.1 Criterios de inclusión	21
6.5.2. Criterios de exclusión	21
6.6 Tamaño de la muestra	21
6.7. Descripción operativa del estudio	21
6.8. Descripción de las variables	22
6.9. Análisis estadístico	24
6.10. Aspectos éticos	25
7. Resultados	26
7.1 Análisis descriptivo	26
7.1 Análisis inferencial	28
8. Discusión	30
9. Conclusiones	30
10. Bibliografía	31
11. Figuras y tablas	36
12. Anexos	44

1. Marco teórico

1.1. Introducción al Choque Séptico

El choque séptico es una de las emergencias médicas más complejas y desafiantes en la medicina intensiva moderna. Es una entidad clínica multifacética con consecuencias potencialmente devastadoras si no se identifica y se trata de manera oportuna.

1.1.1. Definición de sepsis y choque séptico

La sepsis es un síndrome clínico caracterizado por una respuesta desmedida y perjudicial del huésped a una infección, lo que lleva a disfunción orgánica. En su última definición, conocida como Sepsis 3, por la agrupación de Surviving Sepsis Campaign 3 (SSC 3), se resaltó la importancia de la disfunción orgánica en la sepsis para su definición y se ha acordó el utilizar una herramienta para su identificación, el puntaje SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). (1)

El choque séptico se define como una subcategoría dentro del espectro de sepsis en la cual las anomalías circulatorias, celulares y metabólicas profundas son lo suficientemente graves como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Clínicamente, se identifica por la necesidad de vasopresores para mantener una presión arterial media de 65 mmHg o más y un nivel de lactato sérico superior a 2 mmol/L (>18 mg/dL) a pesar de la reanimación con volumen adecuado. (2)

De relevancia para este trabajo, es importante destacar que la definición mencionada previamente fue establecida en 2016 y previo a esto existía la definición de Sepsis 2, la cual dividía a los pacientes en las categorías de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis, sepsis grave y choque séptico (Tabla 1). (3)

El SIRS fue definido por la presencia de dos o más de las siguientes condiciones: temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto o presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) <32 mm Hg, y recuento de leucocitos $>12,000/\text{mm}^3$, $<4,000/\text{mm}^3$, o $>10\%$ de bandas (Anexo 1).

La sepsis, se describía como un SIRS resultante de una infección confirmada o sospechada. La sepsis grave se definía como sepsis complicada por disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. Los signos de hipoperfusión y disfunción orgánica podían incluir, pero no se limitaban a, lactato elevado, oliguria y alteración del estado mental.

El choque séptico, por otro lado, se definía como sepsis con hipotensión persistente (presión arterial sistólica <90 mmHg, presión arterial media <70 mmHg, o una reducción de la presión arterial sistólica en >40 mmHg) a pesar de una resucitación con líquidos intravenosos adecuada, junto con la presencia de perfusión inadecuada o disfunción orgánica. (4)

1.2. Fisiopatología del choque séptico

El sistema inmune es crucial para la supervivencia de un organismo, ya que permite la defensa contra diferentes patógenos como lo son bacterias, virus, hongos y parásitos. A pesar de necesario, en ocasiones la respuesta puede ser deletérea para el hospedero, y llevar a daño orgánico.

1.2.1. Generalidades de la respuesta innata a patógenos

La primera respuesta que se inicia al enfrentarse el cuerpo humano a un patógeno es la inmunidad innata, la cual se caracteriza por su respuesta rápida y poco específica. Los componentes clave de este sistema incluyen barreras físicas (como la piel y las membranas mucosas), células efectoras (neutrófilos principalmente y también los macrófagos), y una variedad de mediadores solubles en la sangre, como lo es el sistema del complemento y otras proteínas. (5)

La detección de patógenos por el sistema inmunológico innato se realiza a través de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) presentes en las células del sistema inmune y en otros tipos de células. Estos PRRs son capaces de reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), que son estructuras moleculares conservadas y compartidas por varios tipos de patógenos, y patrones

moleculares asociados al daño (DAMPs) que son liberados por las células del huésped en respuesta al estrés o al daño celular. (6)

1.2.1.1. Mediadores no celulares del sistema innato

Una vez que los PRRs reconocen y se unen a los PAMPs o DAMPs, se activa una cascada de señales intracelulares que culmina en la producción y liberación de una serie de mediadores tanto celulares como no celulares del sistema inmune. (7) Dentro de estos mediadores no celulares mencionados previamente encontramos a los siguientes:

Citocinas: Son proteínas pequeñas producidas por varias células del sistema inmunológico, especialmente macrófagos y linfocitos. Son esenciales para la regulación de la inmunidad y la inflamación. Las citocinas proinflamatorias, como el TNF- α , IL-1, e IL-6, promueven la inflamación, reclutamiento de células inmunitarias al sitio de la infección, y activan la respuesta inmunitaria. En contraste, las citocinas antiinflamatorias, como la interleucina 10 (IL-10), actúan para limitar la respuesta inflamatoria y prevenir el daño tisular. (8)

Quimiocinas: Son una subfamilia de citocinas que atraen células inmunitarias a los lugares de infección o inflamación, un proceso conocido como quimiotaxis. Las quimiocinas se clasifican en cuatro grupos principales: CXC, CC, CX3C y C, y son producidas por varias células, incluyendo neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, y células epiteliales y endoteliales. (9)

Mediadores Lipídicos: Algunas células inmunitarias producen mediadores lipídicos, como las prostaglandinas y leucotrienos. Estos mediadores pueden aumentar la respuesta inflamatoria y la permeabilidad vascular. Además, también pueden tener efectos sobre la cascada de la coagulación y la regulación del termostato interno. (10)

Complemento: Este componente integral del sistema inmune innato está compuesto por una serie de proteínas plasmáticas solubles que interactúan en una secuencia ordenada para llevar a cabo una variedad de funciones inmunológicas. La más característica de esta es la formación de un multímero de proteínas conocido como el

complejo de ataque a la membrana (MAC) el cual es capaz de formar poros en las membrana de las células diana. (11)

Otras funciones del sistema de complemento incluyen la opsonización de patógenos para facilitar su fagocitosis, y la estimulación de la inflamación mediante la liberación de anafilotoxinas. (12)

1.2.1.1. Mediadores celulares del sistema innato

Además de los mediadores no celulares, el sistema inmune innato consta de una variedad de células inmunes que responden de manera inmediata a las infecciones. Estas células no solo proporcionan una primera línea de defensa contra los patógenos, sino que también son cruciales para activar y orientar las respuestas del sistema inmune adaptativo. (13)

Neutrófilos: Normalmente son las primeras células en llegar al sitio de infección y desempeñan un papel crucial en la eliminación de patógenos. Su mecanismo de acción incluye la fagocitosis, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), formación de redes (NETosis) y la liberación de enzimas proteolíticas. (14)

Macrófagos: Estas células derivan de monocitos circulantes y están presentes en todos los tejidos del cuerpo. Los macrófagos pueden reconocer y fagocitar patógenos, y también producen una variedad de citocinas y quimiocinas que promueven la inflamación y atraen a otras células inmunitarias al sitio de infección. (15)

Células Dendríticas: Este grupo celular es reconocido como las células presentadoras de antígenos (APC) por excelencia. Son fundamentales para la transición de la respuesta inmune innata a la adaptativa. Después de la captura y procesamiento de los antígenos de los patógenos, las células dendríticas migran a los ganglios linfáticos donde presentan los antígenos a los linfocitos T, lo que inicia la respuesta inmune adaptativa. (16)

Células Natural Killer (NK): Estas células juegan un papel importante en la defensa contra las infecciones virales y tumores. Pueden lisar células infectadas o neoplásicas sin necesidad de reconocimiento previo de un antígeno específico. (17)

1.2.2. Generalidades de la respuesta adaptativa a patógenos

La iniciación de la respuesta inmune adaptativa es una secuencia compleja de eventos que comienza con la presentación de antígenos por las células dendríticas a los linfocitos T en los ganglios linfáticos. Los linfocitos T se activan, proliferan y se diferencian en células T efectoras que pueden destruir las células infectadas (T citotóxicas) o ayudar a activar otras partes del sistema inmune (T helper). Los linfocitos B también pueden ser activados por antígenos y células T helper para producir anticuerpos específicos contra el antígeno, proporcionando inmunidad a largo plazo (Murphy & Weaver, 2016).

1.2.2. Mecanismos de perpetuación de la respuesta inmune

La respuesta inmune es un proceso dinámico que se caracteriza por la eliminación efectiva del patógeno y la restauración del equilibrio del sistema inmunitario a través de los reguladores negativos del sistema inmune. Sin embargo, en ciertas situaciones, la respuesta inmune puede perpetuarse, conduciendo a una inflamación crónica y potencial daño tisular. Varios mecanismos están implicados en la perpetuación de la respuesta inmune.

1.2.2.1. Activación Persistente del Sistema Inmune

La presencia continua de antígenos puede llevar a una activación sostenida del sistema inmune. Los antígenos continuamente presentes mantienen la activación de las células T y B, lo que resulta en una producción prolongada de citoquinas y anticuerpos, respectivamente. (18)

1.2.2.2. Desregulación de los Mecanismos de Control Inmunitario

El sistema inmunitario tiene varios mecanismos de control para prevenir respuestas inmunes desenfrenadas, incluyendo células T reguladoras (Tregs) y citoquinas antiinflamatorias. Cuando estos mecanismos se ven superados, las respuestas

inmunitarias pueden perpetuarse. Por ejemplo, la disfunción de las Tregs puede llevar a una activación descontrolada de las otras células inmunes. (19)

1.2.2.3. Activación de la Respuesta Inmune Innata por Daño Tisular

El daño tisular ocasionado por los mediadores celulares y los patógenos llevan a la liberación de alarminas y DAMPs, los cuales aumentan el reclutamiento de células del sistema inmune y por ende, a través de la liberación de sus efectores, aumentan el daño tisular con la subsecuente liberación de más alarminas y DAMPs, perpetuando un ciclo de daño. (20)

1.3. Epidemiología del choque séptico

La comprensión de la epidemiología del choque séptico es fundamental para identificar y mitigar los factores de riesgo y mejorar la prevención y el tratamiento. La incidencia de sepsis y choque séptico han variado a lo largo del tiempo, si bien los avances en la prevención de enfermedades han sido de utilidad para disminuir la incidencia de sepsis y choque séptico, la creciente prevalencia de enfermedades crónicas que predisponen a infecciones, contrarresta este efecto. (21)

1.3.1. Epidemiología a nivel mundial

La sepsis y el choque séptico son problemas de salud global significativos. Según un estudio publicado en *The Lancet* en 2020, se estima que hubo 48.9 millones de casos de sepsis y 11 millones de muertes relacionadas con la sepsis en todo el mundo en 2017, lo que representó casi el 20% de todas las muertes a nivel global. Aunque la incidencia y la mortalidad por sepsis han disminuido a lo largo del tiempo, la carga de la sepsis sigue siendo alta, especialmente en las regiones de bajos ingresos. (22)

El choque séptico, tiene una mortalidad particularmente alta, con tasas que varían del 30% al 50% dependiendo del estudio y de la región del mundo. La edad avanzada, inmunosupresión, la presencia de comorbilidades y la atención tardía con un esquema antibiótico inadecuado, son factores de riesgo importantes para la sepsis y el choque séptico. (23,24)

1.3.2. Epidemiología en México

En un estudio realizado por Gorordo *et al.*, en el cual se analizaron 68 departamentos de urgencias, se observó una prevalencia del 12.9% con una mortalidad del 16.9%. Al desglosar en sepsis y choque séptico, se observó una mortalidad del 9.39% y 65.85% respectivamente. (25)

A la par de estos hallazgos Carrillo-Esper *et al.*, estudió 135 unidades de cuidados críticos, donde se observó que la sepsis supuso el 27.3% de los criterios de ingreso, con una mortalidad del 30.4%. (26)

1.3.3. Factores de riesgo

Los factores de riesgo para desarrollar sepsis y choque séptico son variables, ya que las infecciones subyacentes que lo ocasionan lo son. Sin embargo existen múltiples factores de riesgo descritos que suelen ser comunes para gran parte de las infecciones. (27)

La edad avanzada es uno de los factores de riesgo más consistentes para la sepsis y el choque séptico. Los cambios fisiológicos relacionados con la edad, como la inmunosenescencia y el aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas, contribuyen a este riesgo. (28)

Las enfermedades crónicas, principalmente diabetes mal controlada, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad renal crónica y las enfermedades cardiovasculares, aumentan el riesgo de sepsis y choque séptico. (29) Así mismo, la inmunosupresión ya sea por VIH o por fármacos pone a los pacientes en riesgo de infecciones repetidas y por lo tanto de sepsis y choque séptico. (30)

1.4. Diagnóstico y estratificación de la gravedad

La detección temprana y el diagnóstico preciso del choque séptico son fundamentales para su manejo eficaz. Asimismo, la estratificación de la gravedad de los pacientes con choque séptico permite determinar el riesgo de mortalidad y guía el tratamiento y las decisiones de cuidado intensivo. Y de relevancia para este trabajo, se ha

observado que el APACHE y la falla orgánica son predictores de secuelas a largo plazo. (31)

1.4.1. Diagnóstico

El diagnóstico de sepsis y choque séptico se basa en criterios clínicos y de laboratorio. Como se comentó previamente, el diagnóstico de sepsis se basa en la presencia de disfunción orgánica por la escala de SOFA, para esto es necesario la realización de pruebas de laboratorio, que incluyen una citometría hemática, pruebas de función renal y hepática, niveles de lactato y pruebas de coagulación.

Así mismo, como se comentó previamente el choque séptico, se identifica en pacientes con sepsis que requieren vasopresores para mantener una presión arterial media ≥ 65 mmHg o tienen un nivel de lactato sérico > 2 mmol/L a pesar de la reanimación adecuada con líquidos. (1)

1.4.2. Modelos y escalas de gravedad

La estratificación de la gravedad en el choque séptico es esencial para guiar el manejo clínico, prever el pronóstico y facilitar la comunicación entre los médicos. Para estos propósitos, se han desarrollado y validado varias escalas y modelos de gravedad.

1.4.2.1. Escala de Puntuación de Falla Orgánica Secuencial (SOFA)

La escala SOFA es actualmente la herramienta utilizada para poder detectar cambios en variables de laboratorio y clínicas para predecir disfunción orgánica. En diferentes estudios se ha observado que puntuación SOFA es un predictor sólido de mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico. (32,33)

1.4.2.2. Escala APACHE II

La escala APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) es otro sistema de puntuación de gravedad que se utiliza comúnmente en las unidades de cuidados intensivos. Esta herramienta incluye variables fisiológicas agudas, edad y comorbilidades previas. Aunque originalmente se diseñó para una población general

de la UCI, varios estudios han validado su uso en pacientes con sepsis y choque séptico y han demostrado su capacidad para predecir la mortalidad. (34)

1.5. Características microbiológicas en el choque séptico

El conocer las características microbiológicas de los pacientes con choque séptico supone un reto médico tanto por su complejidad como por su importancia. Dado que los pacientes tienden a recurrir, como se comentará más adelante, es importante realizar un importante escrutinio de los perfiles de presentación microbiana, así como su resistencia a los fármacos utilizados para combatir dichas infecciones.

1.5.1. Etiología microbiana

La etiología microbiana del choque séptico es variada, y la identificación precisa de los patógenos implicados es un factor determinante para el manejo clínico. En general, las bacterias son las causantes más comunes de la sepsis y el choque séptico, aunque los hongos pueden jugar un papel importante, sobre todo en pacientes en riesgo. Así mismo existen casos reportados de virus que causan episodios de choque séptico. (35)

De relevancia clínica, entre las bacterias, los cocos Grampositivos, como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, y los bacilos Gram-negativos, como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella spp.*, son los más frecuentemente implicados. (36)

Los hongos, particularmente del género *Candida*, son causantes importantes de sepsis en pacientes inmunocomprometidos y en aquellos con dispositivos médicos invasivos o uso prolongado de antibióticos. Los virus, aunque menos comunes, también pueden causar sepsis y choque séptico, especialmente en pacientes inmunocomprometidos y en el contexto de brotes epidémicos, como lo fue la pandemia por Covid-19. (37,38)

1.5.2. Resistencia a antimicrobianos

La resistencia a los antimicrobianos es un problema global creciente, que presenta desafíos significativos en el tratamiento de infecciones, incluyendo las que causan el

choque séptico. En particular, las bacterias multidrogasresistentes (MDR) y los hongos resistente azoles se han convertido en una importante causa de infecciones nosocomiales y sepsis. (39,40)

A lo largo del tiempo, el uso de antimicrobianos en humanos y animales ha dado lugar a un aumento significativo en los índices de resistencia. Según un informe de la OMS, se espera que la resistencia a antimicrobianos cause 10 millones de muertes al año para 2050. (41)

Las bacterias Gramnegativas MDR, son de principal importancia médica. La prevalencia de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), beta-lactamasas del tipo AmpC y más recientemente las carbapenemasas que pueden producir estas bacterias; las hacen un reto para el manejo del choque séptico actual. (42)

De manera similar, la resistencia a los antimicrobianos entre las bacterias Grampositivas, especialmente *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y *Enterococcus* resistente a la vancomicina (VRE), también ha aumentado significativamente en las últimas décadas, lo que también supone un reto para los médicos. (43)

La resistencia a los antimicrobianos no se limita a las bacterias, también es un problema creciente en los hongos. El género *Candida*, es de suma importancia en este contexto, ya que suele ser el hongo más comúnmente asociado a sepsis y choque séptico. (37)

Aunque los antifúngicos, como los azoles y las equinocandinas, se utilizan habitualmente para tratar las infecciones por *Candida*, la resistencia a estos fármacos es cada vez más común. La resistencia a los azoles, en particular el fluconazol, ha aumentado en algunas especies de *Candida*, especialmente *Candida glabrata* y *Candida krusei*. (44)

Por otro lado, la resistencia a las equinocandinas, aunque menos común, también se está observando en incremento y esto es de vital importancia debido al aumento en la mortalidad que este perfil de resistencia puede ocasionar. (45) Por último, la

aparición de *Candida auris*, un hongo con múltiples resistencias es una preocupación mayor para los sistemas de salud a nivel mundial. (46)

1.5.3. Impacto de organismos resistentes en la gravedad y mortalidad

El impacto de la resistencia antimicrobiana en la gravedad y la mortalidad en pacientes con choque séptico es considerable y ha sido objeto de numerosos estudios. Se ha demostrado que la resistencia a los antimicrobianos aumenta la morbilidad y la mortalidad de los pacientes sépticos, principalmente debido a un retraso en la administración de un tratamiento antimicrobiano eficaz. (47)

En un estudio realizado por Zilberberg et al., se observó que los pacientes con choque séptico causado por bacilos Gramnegativos tienen mayor mortalidad cuando estos son MDR (definido por la presencia de BLEEs o carbapenemas). (48)

Así mismo se ha observado que los pacientes que tienen infecciones por MRSA o por VRE tienen un aumento en la mortalidad y en la gravedad, esto dado por que a menudo no son cubiertos de manera rutinaria en los esquemas empíricos. (49,50)

1.6. Secuelas del choque séptico y su relación con la gravedad

Las secuelas después de un choque séptico son una preocupación considerable en la atención de la salud y pueden tener un impacto duradero en la calidad de vida de los sobrevivientes. Estas secuelas pueden ser físicas, cognitivas y psiquiátricas, y su gravedad a menudo se correlaciona con la gravedad del choque séptico inicial. (51)

Secuelas físicas: A nivel físico, los sobrevivientes de choque séptico a menudo experimentan debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos (UCI) que puede resultar en debilidad muscular generalizada y disfunción física a largo plazo, incluyendo dificultad para caminar y realizar tareas diarias, así como cansancio crónico. (52)

Secuelas cognitivas: A nivel cognitivo, los pacientes pueden sufrir de lo que se ha denominado "déficit cognitivo post-UCI", que puede incluir problemas con la memoria, la atención y la ejecución de tareas. Se ha observado que los pacientes sobreviviente

a un episodio presentan enlentecimiento de la actividad cerebral evidenciado por encefalografía magnética. (31)

Secuelas psiquiátricas: Las secuelas psiquiátricas también son comunes entre los sobrevivientes de choque séptico, y pueden incluir depresión, ansiedad, y estrés postraumático. Y de interés, hasta el 30% de los sobrevivientes de sepsis pueden experimentar síntomas de estrés postraumático. (53)

Se ha observado que en adultos mayores la presencia de sepsis grave (como se estipula en sepsis-2) se asocia con mayor deterioro funcional y cognitivo, por lo que parece haber una relación entre la falla orgánica y el desarrollo secuelas físicas y cognitivas, probablemente por mayor respuesta inflamatoria sistémica. (54)

1.7. Recurrencia del choque séptico

La recurrencia del choque séptico es un problema relevante que enfrentan los pacientes que sobreviven a un episodio inicial. La tasa de recurrencia varía entre los estudios, pero se ha informado que puede ser tan alta como 30% en algunos casos. (55)

Un estudio realizado por Kim *et al.*, marcó como factores de riesgo la bacteriemia por Gramnegativos, las infecciones de vía urinaria y la infección del mismo sitio como los principales factores de riesgo de recurrencia, con una tasa de recurrencia del 13.3%. (56) Es interesante que en este estudio se demostró que la mayoría de las readmisiones por un proceso infeccioso fueron por una nueva infección, en lugar de una recurrencia de la infección previa, lo que pudiera ir de la mano con la teoría del desbalance inmune posterior a un episodio de sepsis. (57)

Otros factores de riesgo que se han descrito son la inmunosenescencia, la enfermedad renal crónica, el cáncer activo, la estancia hospitalaria prolongada y medicamentos que alteren el sistema inmune. (58) Así mismo, la severidad por escala de SOFA se ha asociado a mayor recurrencia y mortalidad. (59)

2. Introducción

El choque séptico es una patología común en el servicio de urgencias, con una alta morbimortalidad. Se han realizado grandes avances en el manejo agudo de estos pacientes, sin embargo, el seguimiento de estos pacientes sigue siendo un punto de mejora en los servicios de salud de México. Se ha descrito que estos pacientes tienen mayor riesgo de recurrencia, sobre todo en casos graves, lo que supone una repetida exposición a este riesgo de morbilidad y mortalidad, con patrones de resistencia potencialmente diferentes a los descritos en la población general.

3. Planteamiento del problema

La alta incidencia de choque séptico y su correlación con una tasa de mortalidad significativa lo convierten en un problema de salud pública crucial que requiere una investigación exhaustiva. La atención se ha centrado en gran medida en el manejo agudo de los pacientes con choque séptico. Sin embargo, existe una escasez de datos respecto al seguimiento de los pacientes que sobreviven a un episodio de choque séptico, particularmente en México. Estos pacientes presentan un mayor riesgo de recurrencia, especialmente en casos graves, lo que los expone a una mortalidad y morbilidad repetitivas y posiblemente a patrones de resistencia antimicrobiana distintos a los descritos en la población general.

4. Justificación

La presente tesis titulada "Predictores de gravedad y características microbiológicas de sobrevivientes de choque séptico en un centro de tercer nivel" tiene como objetivo llenar esta brecha en la literatura existente. Esta investigación es de importancia crítica, ya que el conocimiento detallado de la prevalencia de predictores de recurrencia en sobrevivientes de choque séptico puede ayudar a fundamentar la base para realizar programas de seguimiento de esta población de riesgo, así mismo, el conocer el perfil de resistencia antimicrobiana permitirá el establecer esquemas antibióticos adecuados para cuando estos pacientes recurran, con el fin de mejorar el pronóstico de estos.

5. Objetivos del estudio

5.1 Objetivo general

Describir las características clínicas asociadas a recurrencia de choque séptico, así como el perfil microbiológico y de resistencia antimicrobiana de los pacientes sobrevivientes a al menos un episodio de choque séptico.

5.2. Objetivos específicos

- Conocer las características demográficas de los pacientes sobrevivientes a un episodio de choque séptico, durante dicho episodio
- Describir la prevalencia de factores de riesgo de recurrencia de choque séptico como diabetes, tabaquismo e inmunosupresores
- Detallar las principales causas infecciosas de choque séptico en nuestro grupo poblacional
- Conocer los aislamientos más comunes en los sobrevivientes de choque séptico, tanto de manera general como por entidad nosológica específica
- Describir la gravedad de los episodios de choque séptico basados en las escalas de SOFA y APACHE II
- Evaluar asociaciones entre los datos de severidad con la presencia de organismos MDR y causa nosológica del choque

6. Metodología

6.1. Sitio del estudio

El estudio fue realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

6.2. Población del estudio

La población del estudio consistió en todos los pacientes sobrevivientes a por lo menos un episodio de choque séptico que continuaran vivos al momento de la realización del estudio.

6.3. Tipo de estudio

El estudio es de tipo transversal retrospectivo.

6.4. Características del estudio

Por su naturaleza el estudio es de tipo transversal, retrospectivo, analítico y observacional.

6.5. Criterios de selección

6.5.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes adultos (≥ 18 años)
2. Haber sobrevivido a un episodio de choque séptico y tener seguimiento en el instituto después del episodio de sepsis/choque séptico

6.5.2. Criterios de exclusión

1. Pacientes que no hayan terminado un esquema antibiótico
2. Pacientes que solicitaron alta voluntaria o fueran trasladados a otra institución
3. Expedientes en los cuales no esté descrito la causa del choque séptico
4. Expedientes incompletos
5. Pacientes en los cuales se especifique que hayan suspendido su seguimiento

6.6 Tamaño de la muestra

Basándonos en la fórmula: $n = (Z^2 * P * (1-P)) / E^2$. Y con una prevalencia estimada de 9.39% de choque séptico en el servicio de urgencias basado en la bibliografía consultada. (25) Para alcanzar un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 5%, se calculó que el tamaño mínimo de la muestra requerido sería de aproximadamente 138 participantes para poder sacar conclusiones relevantes para nuestro estudio.

Posterior a aplicar los criterios de inclusión se obtuvieron 451 registros, sin embargo 63 de estos registros tuvieron algún criterio de exclusión por lo que fueron eliminados del estudio, quedando con 388 pacientes para la base de datos

6.7. Descripción operativa del estudio

Se evaluaron de forma retrospectiva a una cohorte de todos los casos de choque séptico atendidos en el instituto entre 2015 y 2021 que sobrevivieron al episodio de esta enfermedad y lograron ser dados de alta del hospital.

Los datos se obtuvieron de expedientes clínicos electrónicos de la base del INCMNSZ. Se recopilaron los datos en una base en REDCap, donde se codificaron los datos de los pacientes únicamente con un número secuencial (1, 2, 3...) según el orden de registro en la base. Se desidentificaron los datos personales de los pacientes y sólo los investigadores tuvieron acceso a dicha información, con el fin de proteger los datos de los pacientes. Se realizaron copias de seguridad regulares de la base de datos para prevenir la pérdida de datos

Se analizaron variables como la severidad por APACHE II, la falla orgánica por SOFA y la causa del choque séptico, entre otras, especificadas en el punto 6.8, con el fin de registrar los factores de riesgo de recurrencia ya descritos en la literatura y el perfil microbiológico de esta población.

Se realizaron análisis descriptivos para evaluar la prevalencia de factores ya descritos en nuestra población. Así mismo se describieron las características microbiológicas (causa microbiológica del choque séptico y perfil de susceptibilidad) con el fin de determinar la prevalencia de organismos MDR en esta población por patología específica.

Por último, se buscaron asociaciones de severidad y MDR por sexo, edad, días de estancia hospitalaria y causas específicas de choque específico.

6.8. Descripción de las variables

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- Sexo: nominal, dicotómica. Sexo biológico al nacer. Hombre o mujer
- Edad: discreta. Lapso desde el nacimiento en años. Del 18 al infinito en números enteros
- Días de estancia hospitalaria: discreta. Lapso desde el ingreso a hospitalización hasta su alta. Del 1 al infinito en números enteros

- Tabaquismo: nominal, dicotómica. Indica la presencia de consumo de tabaco en los últimos 10 años. Presencia (1) o ausencia (0)
- Índice tabáquico: continua. División del número de cigarrillos fumados al día entre 20, multiplicado por el número de años. Del 0 al infinito, con todos los números positivos.

Variables clínicas

- Diabetes Mellitus: nominal, dicotómica. Indica la presencia del diagnóstico de diabetes de cualquier tipo, excluyendo gestacional. Presencia (1) o ausencia (0)
- Hipertensión arterial sistémica: nominal, dicotómica. Indica la presencia del diagnóstico de diabetes de cualquier tipo, excluyendo la asociada al embarazo. Presencia (1) o ausencia (0)
- Comorbilidades: nominal. Diagnósticos nosológicos crónicos que el paciente presentaba previo a su ingreso. Incluyen, pero no se limitan a: enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica, lupus eritematoso generalizado, leucemia aguda mieloide, entre otros.
- Uso de inmunosupresores: nominal, dicotómica. Indica la utilización activa de cualquier tipo de inmunosupresor. Incluye, pero no se limita a; corticoesteroides, biológicos, inhibidores de JAK 2. Presencia (1) o ausencia (0)
- Número de inmunosupresores: discreta. Indica el número de inmunosupresores que un paciente utiliza. Del 0 al infinito en números enteros.
- Uso de corticoesteroides: nominal, dicotómica. Indica la utilización activa de corticoesteroides. Presencia (1) o ausencia (0)
- Uso de agentes biológicos: nominal, dicotómica. Indica la utilización activa de agentes biológicos (anticuerpos monoclonales). Presencia (1) o ausencia (0)
- Uso de moléculas pequeñas: nominal, dicotómica. Indica la utilización activa de moléculas pequeñas. Presencia (1) o ausencia (0)

Variables microbiológicas

- Diagnóstico infectológico: nominal. Indica el diagnóstico infectológico otorgado por el equipo tratante y al cual se le atribuye el episodio de choque séptico. Incluye, pero no se limita a neumonía, pielonefritis, infección de tejidos blandos, entre otros.

- Aislamiento microbiológico: nominal. Indica el agente patógeno causante del choque séptico.
- Tipo de microorganismo: nominal. indica si pertenece al grupo de bacterias, virus, parásitos u hongos.
- Microorganismo MDR: nominal. Indica que el patógeno en cuestión presenta algún tipo de resistencia a múltiples antimicrobianos. Incluye, pero no se limita a BLEE, KPC, AmpC, resistencia a vancomicina.
- Tinción Gram: nominal. Categoría única para las bacterias, indica qué tipo de tinción Gram presenta el paciente. Positivo o negativo
- Morfología de la bacteria: nominal. Categoría única para las bacterias, indica que morfología presenta la bacteria en la tinción Gram. Bacilo o coco

Variables asociadas al choque séptico

- Puntaje SOFA
- Puntaje APACHE II
- Presencia de delirium
- Niveles de proteína C reactiva al ingreso
- Conteo de leucocitos al ingreso
- Presencia de delirium
- Grado de lesión renal aguda

6.9. Análisis estadístico

Análisis descriptiva

Todas las variables numéricas fueron sometidas a pruebas de Shapiro-Wilk, con el fin de determinar si seguían una distribución normal de sus datos. Posterior a ser sometidos a esta prueba se observó que ninguna seguía una distribución de normalidad (Anexo 2) por lo que estas variables se expresaron en medianas y rangos intercuartil. Para las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y proporciones.

Se expresó en tablas de una y dos vías, según fuera el caso, para las diferentes características analizadas (tablas 2 a 6). Así mismo se expresaron las variables categóricas en histogramas y gráficas de pastel (Figuras 1 a 4)

Estadística inferencial

Se evaluó el comportamiento de las características clínicas relacionadas con el choque séptico, desglosadas por el sexo o presencia de MDR de los pacientes (Tabla 7 y 8). Las variables analizadas incluyeron la puntuación SOFA, puntuación APACHE, niveles de PCR, recuento de leucocitos, días de estancia hospitalaria y edad. Se calculó la mediana y los rangos intercuartílicos (IQR) para cada variable, y se compararon las medianas utilizando pruebas U de Mann-Whitney.

Así mismo se analizaron los subgrupos de las etiologías más frecuentes para las características clínicas relacionadas con el choque séptico, se presentaron las medianas y los IQR para cada variable, junto con los valores p obtenidos mediante pruebas U de Mann-Whitney, excepto para MDR, donde se utilizó la prueba de chi-cuadrada.

6.10. Aspectos éticos

Previo al inicio del protocolo se recibió aprobación por parte del comité de bioética. El protocolo se apegó a los principios éticos estipulados en la declaración de Helsinki y normas locales y nacionales.

Con el objetivo de mantener la privacidad de los pacientes, en cuanto al manejo de sus datos personales, toda la información fue recabada en una base de datos segura de REDCap. Sólo los investigadores tuvieron acceso a esta base de datos, y los pacientes eran deidentificados a la hora de recabar la información para el estudio. Se realizaron contantes copias de seguridad con el fin de evitar la pérdida de datos.

7. Resultados

7.1 Análisis descriptivo

Características demográficas

La investigación examinó las características demográficas y clínicas de los pacientes que sobrevivieron a un episodio de choque séptico. De los 388 individuos estudiados, la distribución por sexo fue casi igual entre hombres (191) y mujeres (197), con una mediana de edad de 55 años. Entre las condiciones médicas preexistentes, se encontró que el 35.1% de los pacientes tenía diabetes mellitus, el 31.4% tenía hipertensión arterial sistémica, el 23% eran fumadores con una mediana de índice tabáquico de 14, y el 27.8% usaba inmunosupresores. El 40% de los pacientes ingresaron por choque séptico, mientras que el 73.4% presentó lesión renal aguda al ingreso, el 13.6% recibió terapia de reemplazo renal al ingreso y el 13% mostró síntomas de delirium (Tabla 1).

La Figura 1 describe la proporción de las distintas neoplasias sólidas que presentaron los pacientes. De un total de 78 pacientes los cánceres de colon y páncreas destacaron como los más comunes, con 16 casos cada uno, seguidos por los carcinomas renal (7 casos) y colangiocarcinoma (9 casos). Se observaron también casos menos frecuentes de cáncer de mama (5 casos), próstata (4 casos), ovario (3 casos), vejiga (3 casos), gástrico (3 casos), tiroides (3 casos), esófago (2 casos) e hígado (2 casos). Además, se registró un caso de carcinoma de cuello uterino.

La Figura 2 describe la proporción de las distintas neoplasias hematológicas que presentaron los pacientes. De los 58 pacientes con algún diagnóstico de neoplasia hematológica, la Leucemia Linfoblástica Aguda (LAL) fue la más prevalente con 19 casos, seguida por el Linfoma No Hodgkin (LNH) con 15 casos. Además, se identificaron 6 casos de Leucemia Mieloide Aguda (LAM), 3 casos tanto de Leucemia Hodgkin Clásico (LHC) como de Mieloma Múltiple (MM), y 2 casos de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW). Se registró también un solo caso de Linfoma Primario del Mediastino (LPM) y un caso del linfoma de Burkitt.

Características clínicas del choque séptico

En cuanto a las características clínicas del choque séptico, se observaron medianas de 8 días desde el ingreso hasta el episodio y 17 días de estancia hospitalaria. Las puntuaciones SOFA y APACHE II tuvieron medianas de 8 y 16 respectivamente. Las mediciones de laboratorio mostraron valores medianos de 11.8 para leucocitos y 12.9 para PCR (mg/dL), y la presencia de organismos multirresistentes (MDR) se identificó en el 40% de los casos (Tabla 3).

Dado que es un criterio de severidad, se buscó evaluar la presencia de lesión renal aguda (LRA) al momento del ingreso. En la muestra analizada, se observó que el 24% de los pacientes experimentó LRA de grado 1, el 17% tuvo grado 2, el 32% sufrió grado 3, y el 27% no presentó algún tipo de LRA (Tabla 4).

La figura 3 ilustra las distintas causas de choque séptico identificadas en la población estudiada. La pielonefritis encabezó la lista con 106 casos, seguida de la neumonía con 71 casos y la sepsis abdominal secundaria con 47 casos. Se registraron también 45 casos de colangitis y 24 de trombosis venosa profunda (ITB). Entre las causas menos comunes se encontraron infecciones por *C. difficile* y peritonitis bacteriana espontánea (PBE), cada una con 13 casos; gastroenteritis e infección asociada a catéter con 9 casos cada una; absceso hepático y colecistitis aguda con 7 casos cada uno; bacteriemia no especificada con 6 casos; y colitis neutropénica y peritonitis asociada a diálisis peritoneal (DP) con 5 casos cada uno. Además, se reportaron 21 casos catalogados como "otros" en los cuales se incluyeron causas poco comunes como: absceso cerebral, absceso perianal, empiema bacteriano espontáneo, endocarditis, osteomielitis y meningitis.

La figura 4 muestra los resultados de las tinciones Gram, una técnica esencial en la clasificación bacteriana. Se observaron 159 casos de Cocos Gram Positivos (CGP), 24 casos de Bacilos Gram Positivos (BGP), y 284 casos de Bacilos Gram Negativos (BGN). Notablemente, no se registraron casos de Cocos Gram Negativos (CGN). Estos resultados reflejan una predominancia de los Bacilos Gram Negativos y la ausencia de Cocos Gram Negativos, como es esperado para infecciones hospitalarias.

La tabla 5 detalla la frecuencia y proporción de varios mecanismos de resistencia identificados en los pacientes. El mecanismo más común fue la Beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE), con una frecuencia de 103 casos (46% del total), seguido por AmpC con 63 casos (28%), y Carbapenem con 15 casos (7%). La resistencia a ampicilina (Amp^R), vancomicina (Vanco^R) y fluconazol (Fluco^R) se presentó con 22 (10%), 12 (5%) y 9 (4%) casos respectivamente. En total, se estudiaron 224 pacientes, representando la totalidad de los casos examinados.

La tabla 6 muestra la relación entre la sensibilidad y la resistencia multirresistente (MDR) de los aislamientos más comunes. La *E. coli* destacó como el microorganismo con la mayor cantidad de aislamientos, con 66 sensibles y 97 MDR, sumando un total de 163. También se observaron otras bacterias, como *Klebsiella* con 22 sensibles y 29 MDR (51 en total), *Pseudomonas* con 28 sensibles y 4 MDR (32 en total), y *S. aureus* con 23 sensibles y 9 MDR (32 en total). Además, se incluyeron los datos para *Candida* con 16 sensibles y 8 MDR (24 en total), y *Enterococcus* con 14 sensibles y 23 MDR (37 en total). El total general de aislamientos fue de 339, con 169 sensibles y 170 MDR.

7.1 Análisis inferencial

La tabla 7 muestra las características clínicas del choque séptico según el sexo de los pacientes, presentando las medianas y los rangos intercuartílicos (IQR) para cada variable, junto con el valor p obtenido mediante pruebas U de Mann-Whitney. Las variables evaluadas incluyeron la puntuación SOFA, APACHE, PCR, leucocitos, días de estancia hospitalaria y edad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables entre hombres y mujeres, con valores p que oscilan entre 0.17 y 0.95.

Por otro lado, la tabla 8 compara las características clínicas del choque séptico en relación con la presencia o ausencia de organismos multirresistentes (MDR). Las variables examinadas incluyeron la puntuación SOFA, APACHE, PCR, leucocitos, días de estancia hospitalaria y edad, presentando las medianas y los rangos intercuartílicos (IQR) para cada variable, junto con el valor p. Similar a la tabla 7, no

se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con y sin presencia de MDR, con valores p que oscilan entre 0.119 y 0.97.

La tabla 9 examina la asociación entre varias variables clínicas y las etiologías más comunes del choque séptico: Pielonefritis, Neumonía, Sepsis abdominal y Colangitis. Se presentan las medianas y los rangos intercuartílicos (IQR) para cada variable, y los valores p fueron obtenidos mediante pruebas U de Mann-Whitney (excepto para MDR, donde se utilizó la prueba de chi-cuadrada). Dentro de los hallazgos de estas pruebas se observa lo siguiente:

- SOFA: La puntuación SOFA varió entre las diferentes etiologías, con valores p que oscilan entre 0.04 y 0.16. La Pielonefritis mostró tener una mediana de 7, la única con un valor p significativo (0.04).
- APACHE: Las puntuaciones APACHE fueron similares entre las etiologías, con valores p que varían entre 0.08 y 0.85.
- PCR: Los niveles de PCR también fueron similares, con valores p que oscilan entre 0.06 y 0.94.
- Leucocitos: Los niveles de leucocitos variaron, y la Neumonía mostró una diferencia significativa con un valor p de 0.003.
- Días de estancia hospitalaria: La Pielonefritis y la Neumonía mostraron diferencias significativas en los días de estancia hospitalaria, con valores p de <0.001 y 0.002, respectivamente.
- Edad: La edad mostró una diferencia significativa en la Pielonefritis con un valor p de <0.001, mientras que las otras etiologías no mostraron diferencias significativas.
- MDR: La presencia de organismos MDR varió entre las etiologías, pero solo la Pielonefritis mostró una asociación significativa con un valor p de 0.04.

En resumen, la tabla 9 revela hallazgos significativos en relación con las etiologías más comunes del choque séptico. Específicamente, la Pielonefritis mostró una asociación significativa con la puntuación SOFA ($p = 0.04$), los días de estancia hospitalaria ($p < 0.001$), la edad ($p < 0.001$) y la presencia de organismos MDR ($p = 0.04$). Además, la Neumonía también mostró diferencias significativas en los niveles de leucocitos ($p = 0.003$) y los días de estancia hospitalaria ($p = 0.002$).

8. Discusión

Este estudio analizó las principales características clínicas y microbiológicas de los pacientes con choque séptico. Los resultados de este estudio muestran una alta prevalencia de comorbilidades que suelen ser asociadas con riesgo de recurrencia, como lo son la inmunosupresión y la presencia de bacilos Gramnegativos. (58)

Así mismo, en acuerdo con las estadísticas internas de nuestro centro, la mayoría de los episodios son por bacilos Gram negativos, seguidos de cocos Gram positivos. La prevalencia alta de BLEEs y de organismos ampicilina R (u oxacilina R) también es algo esperado en nuestra población, según estudios internos. Por lo tanto, las recomendaciones de manejo de amplio espectro empírico también son aplicables en nuestra población con recurrencia. (2)

Las principales limitaciones de nuestro estudio surgieron de la naturaleza metodológica del mismo. Al ser un estudio transversal y retrospectivo no es posible determinar causalidad, solamente asociación de las variables descritas. Así mismo al sólo incluir a los pacientes que sobrevivieron a un episodio de choque séptico, no podemos valorar las características de aquellos que fallecieron, donde muy posiblemente los puntajes de SOFA y APACHE II son mayores y la presencia de MDR pudiera ser mayor.

9. Conclusiones

La presente investigación ha revelado un complejo panorama de las características demográficas, clínicas y microbiológicas en pacientes que sobreviven a un episodio de choque séptico. Con una muestra compuesta por 388 pacientes, se ha logrado identificar aspectos relevantes en cuanto a comorbilidades, etiologías, y mecanismos de resistencia bacteriana.

Se destacó la alta prevalencia de comorbilidades como diabetes, hipertensión y el uso de inmunosupresores, además de neoplasias sólidas y hematológicas. En acuerdo

con lo descrito en la literatura las infecciones más frecuentes fueron la de vía urinaria, neumonía y sepsis abdominal secundaria.

El análisis de resistencia, con un predominio de los Bacilos Gram Negativos y Beta-lactamasa de espectro extendido como el mecanismo de resistencia más común, ofrece información valiosa para guiar el tratamiento antibiótico adecuado. Cabe recalcar que la resistencia a ampicilina y presencia de MRSA es alta, por lo que en estos pacientes el dar esquemas de amplio espectro debería ser la regla

A pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas en variables clínicas según el sexo y la presencia de organismos multirresistentes, se identificaron asociaciones significativas con algunas etiologías de choque séptico y variables clínicas relevantes.

10. Bibliografía

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–10.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1181–247.
3. Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A. Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2017 Jun;45(3):129–38.
4. Engoren M, Seelhammer T, Freundlich RE, Maile MD, Sigakis MJG, Schwann TA. A Comparison of Sepsis-2 (Systemic Inflammatory Response Syndrome Based) to Sepsis-3 (Sequential Organ Failure Assessment Based) Definitions—A Multicenter Retrospective Study. *Crit Care Med*. 2020 Sep;48(9):1258–64.
5. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*. 2007 Oct 18;449(7164):819–26.
6. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):805–20.
7. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest*. 2000 Aug;118(2):503–8.
8. Ramani T, Auletta CS, Weinstock D, Mounho-Zamora B, Ryan PC, Salcedo TW,

- et al. Cytokines: The Good, the Bad, and the Deadly. *Int J Toxicol*. 2015;34(4):355–65.
9. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity*. 2000 Feb;12(2):121–7.
 10. Samuelsson B. Role of basic science in the development of new medicines: examples from the eicosanoid field. *J Biol Chem*. 2012 Mar 23;287(13):10070–80.
 11. Morgan BP. The membrane attack complex as an inflammatory trigger. *Immunobiology*. 2016 Jun;221(6):747–51.
 12. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001 Apr 5;344(14):1058–66.
 13. Kaur BP, Secord E. Innate Immunity. *Pediatr Clin North Am*. 2019 Oct;66(5):905–11.
 14. Kobayashi SD, DeLeo FR. Role of neutrophils in innate immunity: a systems biology-level approach. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2009;1(3):309–33.
 15. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Origins and Hallmarks of Macrophages: Development, Homeostasis, and Disease. *Nature*. 2013 Apr 25;496(7446):445–55.
 16. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*. 1998 Mar 19;392(6673):245–52.
 17. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol*. 2008 May;9(5):503–10.
 18. Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, Efron PA, Brakenridge SC, Mohr AM, et al. Sepsis Pathophysiology, Chronic Critical Illness and PICS. *Crit Care Med*. 2017 Feb;45(2):253–62.
 19. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010 Jul;10(7):490–500.
 20. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*. 2010 Dec;10(12):826–37.
 21. Hodgkin KE, Moss M. The epidemiology of sepsis. *Curr Pharm Des*. 2008;14(19):1833–9.
 22. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Lond Engl*. 2020 Jan 18;395(10219):200–11.

23. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014 Apr 2;311(13):1308–16.
24. 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 Apr 17;348(16):1546–54.
25. Gorordo-Delsol LA, Merinos-Sánchez G, Estrada-Escobar RA, Medveczky-Ordoñez NI, Amezcua-Gutiérrez MA, Morales-Segura MA, et al. Sepsis and septic shock in emergency departments of Mexico: a multicenter point prevalence study. *Gac Med Mex*. 2020;156(6):486–92.
26. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Epidemiological study of sepsis in Mexican intensive care units. *Cir Cir*. 2009;77(4):301–8; 279–85.
27. Fathi M, Markazi-Moghaddam N, Ramezankhani A. A systematic review on risk factors associated with sepsis in patients admitted to intensive care units. *Aust Crit Care Off J Confed Aust Crit Care Nurses*. 2019 Mar;32(2):155–64.
28. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. 2006 Jan;34(1):15–21.
29. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):4–11.
30. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003 Jan 9;348(2):138–50.
31. Götz T, Günther A, Witte OW, Brunkhorst FM, Seidel G, Hamzei F. Long-term sequelae of severe sepsis: cognitive impairment and structural brain alterations – an MRI study (LossCog MRI). *BMC Neurol*. 2014 Jul 15;14:145.
32. Kilinc Toker A, Kose S, Turken M. Comparison of SOFA Score, SIRS, qSOFA, and qSOFA + L Criteria in the Diagnosis and Prognosis of Sepsis. *Eurasian J Med*. 2021 Feb;53(1):40–7.
33. Lie KC, Lau CY, Van Vinh Chau N, West TE, Limmathurotsakul D, for Southeast Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Utility of SOFA score, management and outcomes of sepsis in Southeast Asia: a multinational multicenter prospective observational study. *J Intensive Care*. 2018;6:9.
34. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1297–310.

35. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Jun;10(6):701–6.
36. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2323–9.
37. Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):161–9.
38. Mardian Y, Kosasih H, Karyana M, Neal A, Lau CY. Review of Current COVID-19 Diagnostics and Opportunities for Further Development. *Front Med*. 2021;8:615099.
39. Fisher MC, Alastruey-Izquierdo A, Berman J, Bicanic T, Bignell EM, Bowyer P, et al. Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health. *Nat Rev Microbiol*. 2022 Sep;20(9):557–71.
40. Morris S, Cerceo E. Trends, Epidemiology, and Management of Multi-Drug Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in the Hospitalized Setting. *Antibiotics*. 2020 Apr 20;9(4):196.
41. Naylor NR, Atun R, Zhu N, Kulasabanathan K, Silva S, Chatterjee A, et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:58.
42. Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules*. 2020 Mar 16;25(6):1340.
43. Karaman R, Jubeh B, Breijyeh Z. Resistance of Gram-Positive Bacteria to Current Antibacterial Agents and Overcoming Approaches. *Mol Basel Switz*. 2020 Jun 23;25(12):2888.
44. Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, Nishimoto AT, Barker KS, Rogers PD. Azole Antifungal Resistance in *Candida albicans* and Emerging Non-*albicans* *Candida* Species. *Front Microbiol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jul 19];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5226953/>
45. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis*. 2017 Dec;17(12):e383–92.
46. Du H, Bing J, Hu T, Ennis CL, Nobile CJ, Huang G. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathog*. 2020

Oct;16(10):e1008921.

47. Busani S, Serafini G, Mantovani E, Venturelli C, Giannella M, Viale P, et al. Mortality in Patients With Septic Shock by Multidrug Resistant Bacteria: Risk Factors and Impact of Sepsis Treatments. *J Intensive Care Med.* 2019 Jan;34(1):48–54.
48. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care Lond Engl.* 2014 Nov 21;18(6):596.
49. Paulsen J, Mehl A, Askim Å, Solligård E, Åsvold BO, Damås JK. Epidemiology and outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and sepsis in a Norwegian county 1996-2011: an observational study. *BMC Infect Dis.* 2015 Mar 4;15:116.
50. Rottier WC, Pinholt M, van der Bij AK, Arpi M, Blank SN, Nabuurs-Franssen MH, et al. Attributable mortality of vancomycin resistance in ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in Denmark and the Netherlands: A matched cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022 Jun;43(6):719–27.
51. Shankar-Hari M, Rubenfeld GD. Understanding Long-Term Outcomes Following Sepsis: Implications and Challenges. *Curr Infect Dis Rep.* 2016;18(11):37.
52. Apitzsch S, Larsson L, Larsson AK, Linder A. The physical and mental impact of surviving sepsis – a qualitative study of experiences and perceptions among a Swedish sample. *Arch Public Health.* 2021 May 1;79:66.
53. Davydow DS, Gifford JM, Desai SV, Needham DM, Bienvenu OJ. Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30(5):421–34.
54. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term Cognitive Impairment and Functional Disability Among Survivors of Severe Sepsis. *Jama.* 2010 Oct 27;304(16):1787–94.
55. Shankar-Hari M, Ambler M, Mahalingasivam V, Jones A, Rowan K, Rubenfeld GD. Evidence for a causal link between sepsis and long-term mortality: a systematic review of epidemiologic studies. *Crit Care Lond Engl.* 2016 Apr 13;20:101.
56. Kim J sung, Kim YJ, Ryoo SM, Sohn CH, Ahn S, Seo DW, et al. Risk Factors

for Same Pathogen Sepsis Readmission Following Hospitalization for Septic Shock. *J Clin Med*. 2019 Feb 3;8(2):181.

57. Delano MJ, Ward PA. The Immune System's Role in Sepsis Progression, Resolution and Long-Term Outcome. *Immunol Rev*. 2016 Nov;274(1):330–53.
58. Pandolfi F, Brun-Buisson C, Guillemot D, Watier L. One-year hospital readmission for recurrent sepsis: associated risk factors and impact on 1-year mortality—a French nationwide study. *Crit Care*. 2022 Nov 29;26(1):371.
59. Guirgis FW, Brakenridge S, Sutchu S, Khadpe JD, Robinson T, Westenbarger R, et al. The long-term burden of severe sepsis and septic shock: Sepsis recidivism and organ dysfunction. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016 Sep;81(3):525–32.

11. Figuras y tablas

Tabla 1. Diferencia de la definición de sepsis por Sepsis-2 y Sepsis-3.

Término	Sepsis 2	Sepsis 3
Sepsis	SIRS + infección sospechada o confirmada	infección + daño a orgánico por SOFA
Sepsis severa	Sepsis con falla orgánica, hipotensión (TAS < 90 mmHg) o lactato > 4mmol/L	Eliminada para esta clasificación
Choque séptico	Hipotensión persistente a pesar de reanimación hídrica y/o necesidad de vasopresores	Hipotensión a pesar de reanimación hídrica con uso de vasopresores o lactato >2 mmol/L

Tabla 2. Características demográficas de los pacientes con sobrevivientes a un episodio de choque séptico. En la siguiente tabla se presentan las características demográficas de los pacientes que sobrevivieron a un episodio de choque séptico. Los valores se expresan en frecuencia y entre paréntesis las proporciones para variables categóricas y en medianas con sus respectivos IQR entre paréntesis para variables numéricas. Se incluyen datos sobre el sexo, edad, presencia de condiciones médicas preexistentes como diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, así como información sobre tabaquismo, uso de inmunosupresores y otros indicadores relevantes para el estudio.

Variable	Frecuencia o Mediana (IQR o %)
Sexo (Hombre/Mujer)	191 (49) / 197 (51)
Edad	55 (25)
Diabetes Mellitus	136 (35.1)
Hipertensión arterial sistémica	122 (31.4)
Tabaquismo	91 (23)
Índice tabáquico	14 (7)
Uso de inmunosupresores	108 (27.8)
Ingreso por choque séptico	157 (40)
Terapia de remplazo renal al ingreso	53 (13.6)
Lesión renal aguda al ingreso	285 (73.4)
Delirium	50 (13)

Tabla 3. Características clínicas del choque séptico. En la siguiente tabla se presentan las características clínicas relacionadas con el episodio de choque séptico en los pacientes estudiados. Los valores se expresan en medianas con sus respectivos rangos intercuartílicos (IQR) para variables numéricas. Se incluyen datos sobre el tiempo de ingreso al episodio, la duración de la estancia hospitalaria, las puntuaciones SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) y APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), así como mediciones de laboratorio relevantes como leucocitos y proteína C-reactiva (PCR). Además, se proporciona información sobre el aislamiento de organismos multirresistentes (MDR).

Variable	Frecuencia o Mediana (IQR o %)
Días del ingreso al episodio	8 (4)
Días de estancia hospitalaria	17 (15)
SOFA (puntos)	8 (4)
APACHE II (puntos)	16 (8)
Leucocitos (células/mm ³)	11.8 (10)
PCR (mg/dL)	12.9 (12.5)
Aislamiento de organismo MDR	158 (40)

Tabla 4. Distribución de la lesión renal aguda. La tabla a continuación muestra la distribución de la lesión renal aguda (LRA) clasificada en diferentes grados. Se presentan las frecuencias y proporciones de pacientes que experimentaron LRA de grado 1, grado 2, grado 3, así como aquellos que no presentaron LRA (Sin LRA). Los valores están expresados en frecuencia y porcentaje.

Grado	Frecuencia (porcentaje)
1	93 (24)
2	67 (17)
3	125 (32)
Sin LRA	103 (27)

Tabla 5. Frecuencia y proporción de tipos de mecanismos de resistencia. La tabla presenta la frecuencia y proporción de diferentes tipos de mecanismos de resistencia observados en los pacientes. Se muestran datos sobre los siguientes tipos de resistencia: BLEE (Beta-lactamasa de espectro extendido), AmpC, Carbapenem, AmpⁱR (resistencia a ampicilina), VancoR (resistencia a vancomicina) y FlucoR (resistencia a fluconazol). Además, se muestra el total de pacientes en el estudio (Total). Los valores están expresados en frecuencia y proporción.

Mecanismo	Frecuencia (proporción)
BLEE	103 (46)
AmpC	63 (28)
Carbapenem	15 (7)
Amp ⁱ R	22 (10)
VancoR	12 (5)
FlucoR	9 (4)
Total	224 (100)

Tabla 6. Relación sensible contra MDR de los aislamientos más comunes. La tabla muestra la relación entre la sensibilidad y la resistencia multirresistente (MDR) de los

aislamientos más comunes. Se presenta el número de aislamientos que son sensibles, los que son MDR y el total de aislamientos para cada tipo de microorganismo identificado.

	Sensible	MDR	Total
Candida	16	8	24
E. coli	66	97	163
Enterococcus	14	23	37
Klebsiella	22	29	51
Pseudomonas*	28	4	32
S. aureus	23	9	32
Total	169	170	339

Tabla 7. Comportamiento de las características clínicas del choque séptico por sexo.

En la siguiente tabla se muestra el comportamiento de las características clínicas relacionadas con el choque séptico, desglosadas por el sexo de los pacientes. Se presentan las medianas y los rangos intercuartílicos (IQR) para cada variable, junto con el valor p obtenido mediante pruebas U de Mann-Whitney, que se utilizaron para comparar las variables entre los grupos.

Variable	Sexo	mediana	IQR	Valor p
SOFA	Masculino	7	3	0.95
	Femenino	8	5	
APACHE	Masculino	16	8	0.42
	Femenino	16	8	
PCR	Masculino	13.33	12	0.69
	Femenino	12.68	11	
Leucocitos	Masculino	11	10	0.17

	Femenino	12	9	
Días de estancia hospitalaria	Masculino	18	17	0.45
	Femenino	17	15	
Edad	Masculino	56	25	0.18
	Femenino	55	26	

Tabla 8. Comportamiento de las características clínicas del choque séptico por la presencia o no de organismos MDR. En la siguiente tabla se muestra el comportamiento de las características clínicas relacionadas con el choque séptico, clasificadas según la presencia o ausencia de organismos multirresistentes (MDR). Se presentan las medianas y los rangos intercuartílicos (IQR) para cada variable, junto con el valor p obtenido mediante pruebas U de Mann-Whitney, que se utilizaron para comparar las variables entre los grupos con y sin presencia de MDR.

Variable	MDR	mediana	IQR	Valor p
SOFA	Ausencia	7.5	4.75	0.88
	Presencia	8	3	
APACHE	Ausencia	15.5	7	0.17
	Presencia	16	7	
PCR	Ausencia	14.215	11	0.97
	Presencia	12.84	10	
Leucocitos	Ausencia	12.145	10	0.119
	Presencia	10.25	9	
Días de estancia hospitalaria	Ausencia	17	16	0.26
	Presencia	18	13	

Edad	Ausencia	56	26	0.64
------	----------	----	----	------

Tabla 9. Asociación de las variables analizadas y más comunes de choque séptico. En la siguiente tabla se presentan las medianas y los rangos intercuartílicos (IQR) para cada variable, junto con los valores p obtenidos mediante pruebas U de Mann-Whitney (excepto para MDR, donde se utilizó la prueba de chi-cuadrada). Se analizó la asociación entre las variables y las etiologías más comunes del choque séptico: Pielonefritis, Neumonía, Sepsis abdominal y Colangitis.

Variable	Pielonefritis	Valor p	Neumonía	Valor p	Sepsis abdominal	Valor p	Colangitis	Valor p
SOFA	7 (4)	0.04	8 (5.5)	0.16	7 (3.5)	0.08	9 (4)	0.11
APACHE	16 (6)	0.85	17 (11)	0.08	14 (13)	0.29	15 (9)	0.51
PCR	14 (12)	0.24	12 (11)	0.94	10 (9)	0.06	10 (9)	0.28
Leucocitos	12 (9)	0.41	8 (7)	0.003	14 (10)	0.05	13.6 (10)	0.12
Días de estancia hospitalaria	14 (11)	<0.001	22 (15)	0.002	19 (14)	0.43	19 (15)	0.79
Edad	60 (18)	<0.001	55 (27)	0.95	53 (24)	0.92	59 (19)	0.36
MDR	52 (49)	0.04	24 (33)	0.16	19 (40)	0.08	22 (48)	0.11

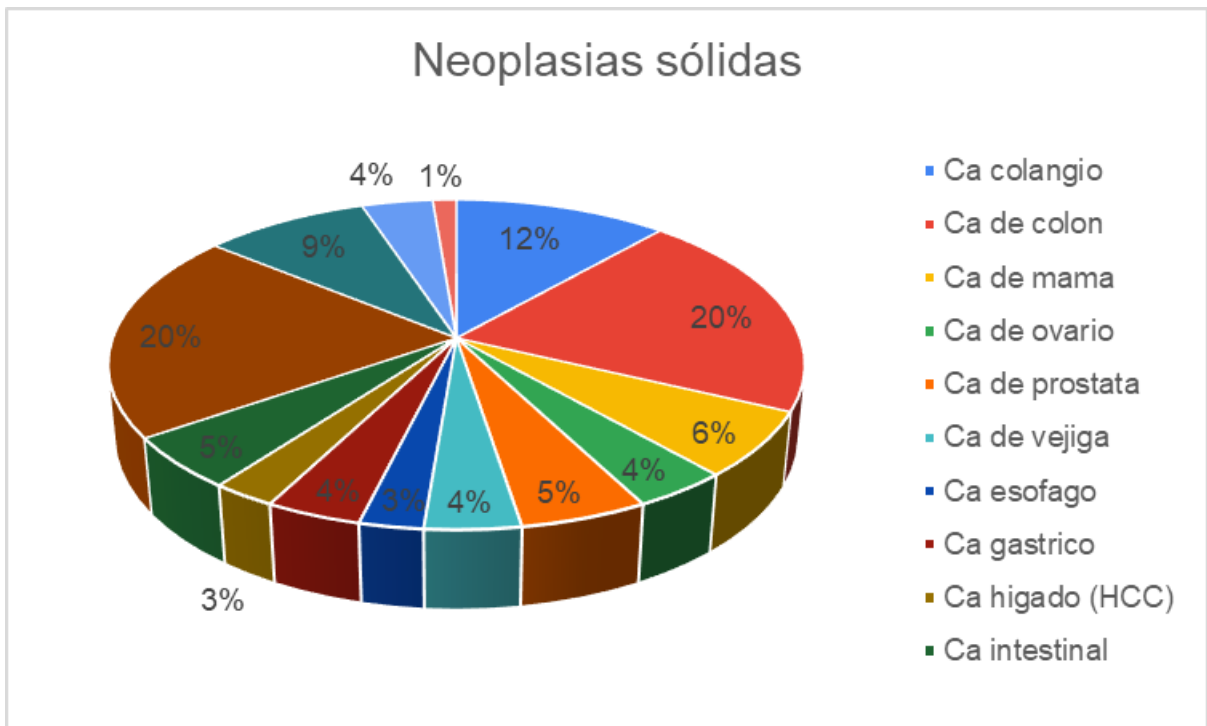


Figura 1. Distribución de las neoplasias sólidas presentadas en nuestro grupo de estudio.

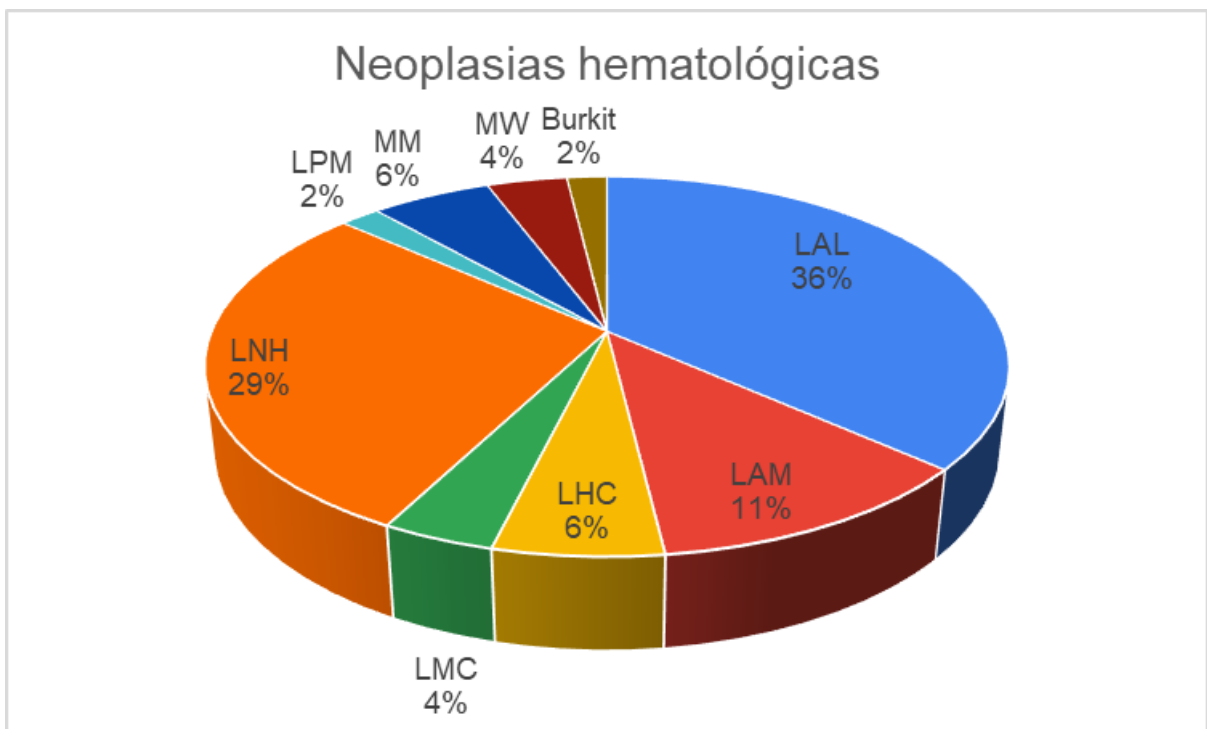


Figura 2. Distribución de las neoplasias hematológicas presentadas en nuestro grupo de estudio.

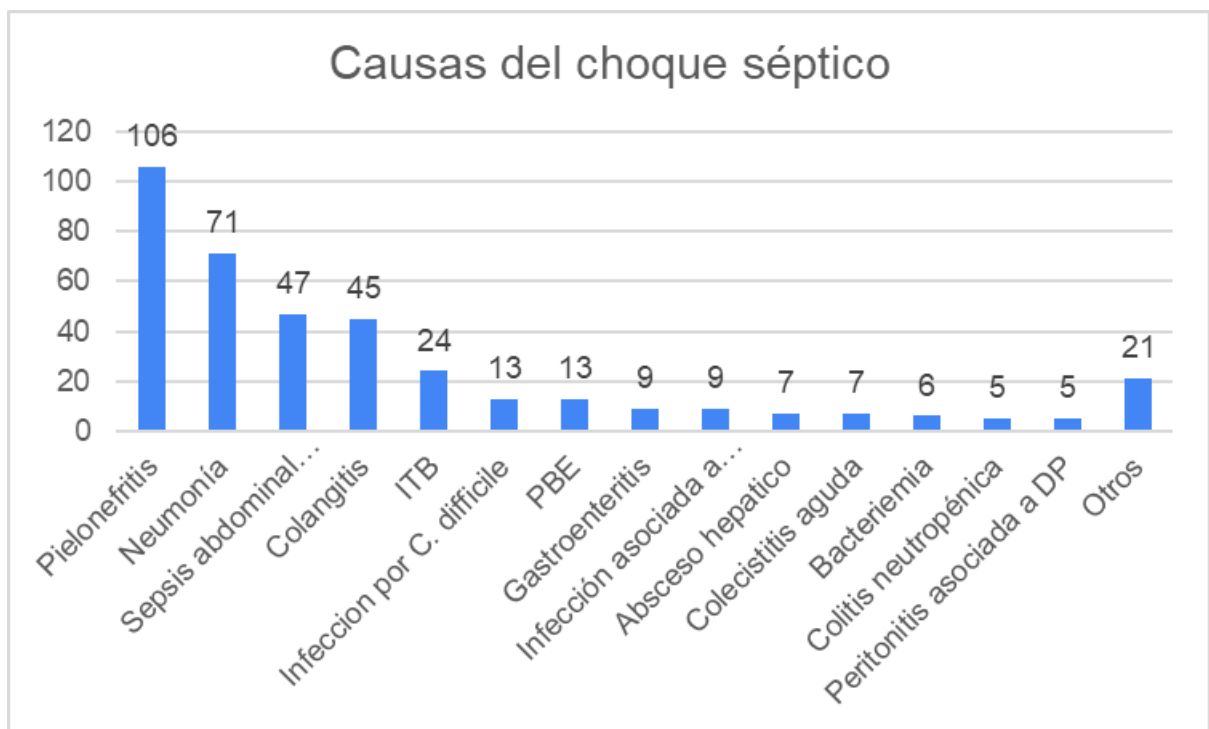


Figura 3. Causas de choque séptico más frecuentes.

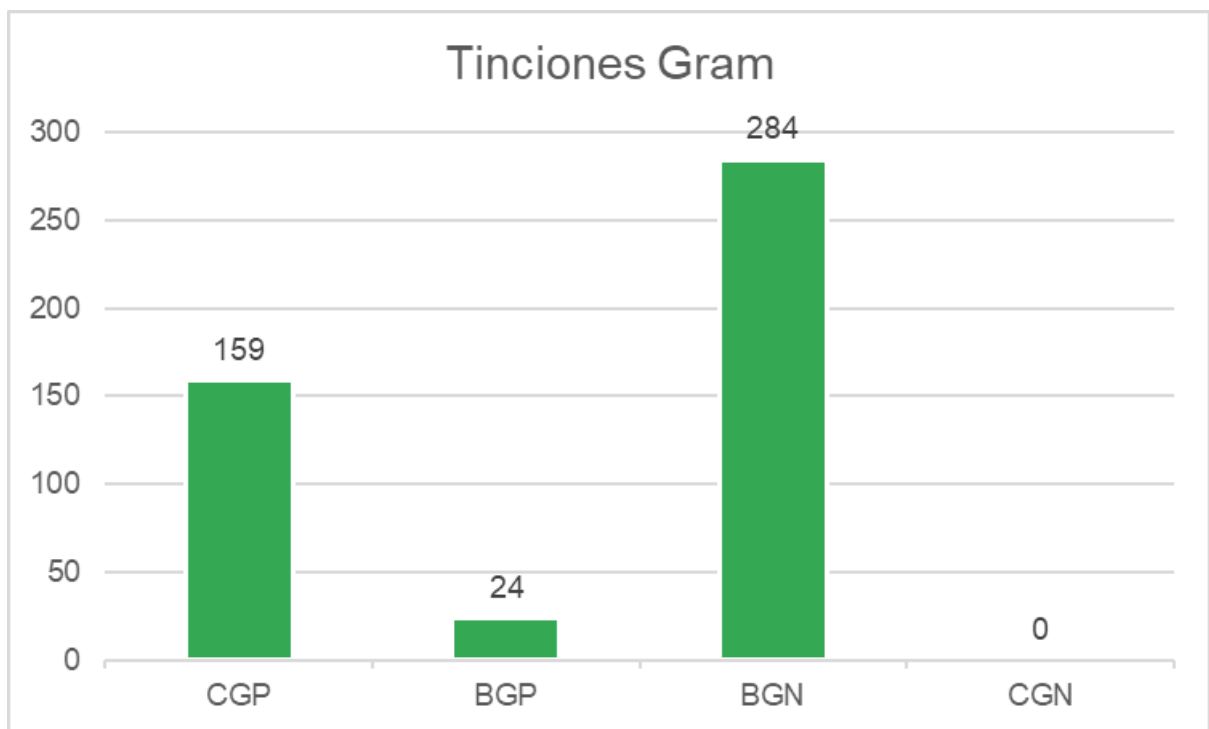


Figura 4. Frecuencia de cada tinción Gram.

12. Anexos

Anexo 1. Criterios diagnósticos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Se deberán cumplir 2 de cualquiera de:
<ul style="list-style-type: none">• Temperatura $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$• Frecuencia cardiaca > 90 latidos por minuto• Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto• Leucocitos $< 4,000$ células por milímetro cúbico, $> 12,000$ células por milímetro cúbico o $> 10\%$ de bandas

Anexo 2. Pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk

Variable	Valor p
SOFA	2.66×10^{-05}
APACHE II	2.25×10^{-08}
PCR	1.80×10^{-09}
Leucocitos	6.22×10^{-40}
Días del ingreso al episodio de choque	1.11×10^{-39}
Días de hospitalización	2.47×10^{-29}
Edad	2.73×10^{-09}