

## ARTICULO ORIGINAL

## Dominios determinantes en la evaluación pronóstica del paciente séptico en Cuidados Intensivos

## Determinant domain in prognosis evaluation of the septic patient in the intensive care unit.

Dr. Alexis Díaz Mesa<sup>(1)</sup>, DrC. Rubén Bembibre Taboada<sup>(2)</sup>, Msc. Ing. Alexis Suárez del Villar Labastida<sup>(3)</sup>. Msc. Dra. Dagmaris Losa Pérez<sup>(4)</sup>.

<sup>1</sup>Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencia. <sup>2</sup>Doctor en Ciencias Médicas, Especialista de II Grado en Medicina Interna. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencia. Investigador Titular. Profesor Titular. Miembro del Grupo Nacional de ECV del MINSAP. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. <sup>3</sup>Ingeniero Industrial. Máster en Ciencias en Ingeniería Industrial Versión: Calidad. Profesor Instructor de la Facultad de Ingeniería Industrial de la Universidad de Cienfuegos "Carlos Rafael Rodríguez". <sup>4</sup>Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Pediatría. Máster en Atención Integral al niño. Profesor Asistente. Policlínico Área II. Cienfuegos.

## RESUMEN

**Fundamento:** La sepsis constituye la causa más frecuente de muerte en pacientes graves. La necesidad de contar con marcadores evolutivos y predictivos para el actuar médico es un hecho tangible. **Objetivo:** Efectuar un estudio sobre los dominios determinantes en la evaluación y ayuda pronóstica del paciente, cuyo motivo de ingreso en UCI fue la sepsis. **Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal, de serie de casos (N=155, n= 127) con regresión logística politómica para determinar los dominios esenciales mediante V de Cramer`s, Rho de Spearman`s y Pearson R. **Resultados:** Se determinaron los dominios esenciales para la evolución y pronóstico que incluyeron aspectos paraclínicos, clínicos y otros, los mismos en orden decreciente según coeficientes de correlación obtenidos fueron: la Hb <80 gr / L, la glucemia >12 mmol / L, el tiempo de sangrado >4 segundos, la TAS < 80 mmHg, la FC >101 latidos / min, la creatinina >200 mmol / L, el conteo plaquetario <100 000 / L, el K<sup>+</sup> >6 mEq / L y los niveles de PH <7.15, todos al 5<sup>to</sup> día de evolución y la disfunción orgánica múltiple. **Conclusiones:** La valoración de importantes dominios clínicos, paraclínicos y otros, de forma sistemática en la atención de enfermos con sepsis en las unidades de cuidados intensivos, nos ayudan en la evolución y

establecimiento del pronóstico en los pacientes, logrando tal inferencia a partir de mensuraciones realizadas al quinto día de evolución.

**Palabras clave:** SÍNDROME SÉPTICO; SEPSIS; INSUFICIENCIA DE MÚLTIPLES ÓRGANOS

## ABSTRACT

**Background:** Sepsis is the most frequent cause of death in critical ill patient. The necessity to have with evolutionary and predictable markers for medical routines is a tangible fact. **Objective:** To make a study about the determinant supremacies in the assessment and prognosis help of the patient whose main complaint of admission in the ICU was sepsis. **Methods:** A descriptive, retrospective, longitudinal and series of cases study (N=155, n=127) with polytomic logistic regression was carried out in order to determine the essential supremacies by means of V Cramer's, Rho Spearman's and Pearson R. **Results:** The essential supremacies for the evolution and prognosis were identified including clinical, paraclinical aspects and some others which in a decrement order by correlations coefficient analyzed were the following: Hb < 80 gr / L, glycemia >12 mmol / L, time of bleeding >4 seconds, SAT < 80 mmHg, HR >101 beats / min, creatinine >200 mmol / L, platelet count <100 000 / L, K<sup>+</sup> >6 mEq / L

**Recibido:** 23 de mayo de 2008

**Aprobado:** 19 de julio de 2008

**Correspondencia:**

Dr. Alexis Díaz Mesa

Hospital Clínico Quirúrgico Docente Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos

CP: 55 1000

E mail: [alexis.diaz@gal.sld.cu](mailto:alexis.diaz@gal.sld.cu)

and the levels of PH < 7.15, all of them at the 5<sup>th</sup> day of evolution, and the multiple organic dysfunction. **Conclusions:** To evaluate important clinical, paraclinical and some others supremacies in a continuous form in the attention of septic patients in our intensive care units is a great help in the evolution, and the establishment of the prognosis in our patient making such an inference by measures made at the 5<sup>th</sup> day of the assessment.

**Key words:** SEPSIS SYNDROME; SEPSIS; MULTIPLE ORGAN FAILURE

## INTRODUCCIÓN

La sepsis constituye la causa de muerte más frecuente en los pacientes graves. Cada año, en Estados Unidos de América (E.U.A), 750 000 pacientes sufren una sepsis, debido a ella el 25 % muere. En Europa cabe esperar aproximadamente cinco casos de sepsis por cada 1000 pacientes hospitalizados, aunque en los pacientes graves esta incidencia es 10 veces superior. <sup>(1)</sup> Actualmente se sabe que en el transcurso de la sepsis se modifica el estado inmunológico. Al principio, la sepsis se caracteriza por un aumento de los mediadores inflamatorios, mientras que posteriormente se produce una respuesta antiinflamatoria inmunosupresora. <sup>(1)</sup>

En estudios con gemelos univitelinos se demostró que los factores genéticos son los principales responsables del aumento de la predisposición a morir por una infección. Los polimorfismos de los genes de las citoquinas pueden influir en la concentración de las citoquinas inflamatorias y antiinflamatorias, siendo por tanto responsables de que las personas tengan respuestas hiperinflamatorias o hipoinflamatorias frente a una infección <sup>(1)</sup>. En los pacientes con sepsis, el riesgo de morir esta relacionado con el polimorfismo genético del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  ó  $\beta$  (FNT  $\alpha$  ó FNT  $\beta$ ). Cabe la posibilidad de que en el futuro, con ayuda de estos polimorfismos, también puedan identificarse a los pacientes con un elevado riesgo de desarrollar una sepsis o un fracaso multiorgánico en el curso de una infección. <sup>(1)</sup>

Se ha demostrado que los pacientes críticamente enfermos que requieren de cuidados intensivos por más de cinco días tienen un 20 % de riesgo de muerte y una mortalidad sustancial. La miopatía y polineuropatía de un grupo de pacientes graves prolongan la necesidad de ventilación artificial mecánica (VAM). Además, se incrementa la susceptibilidad para infecciones graves y la falla de órganos vitales, amplificando el riesgo de evoluciones adversas. En pacientes tratados con insulina en sepsis grave para mantener niveles de glucemia inferiores a 11.9 mmol / L, se logró disminuir la mortalidad considerablemente, aún así, la mortalidad sigue siendo elevada y se asocia a la comorbilidad que ensombrece el pronóstico. <sup>(2)</sup>

Si hubiera que nombrar una enfermedad como la más característica de las que se atienden en las Unidades de

Cuidados Intensivos (UCI), esa sería la sepsis, la causa más frecuente de muerte en UCI no coronarias, <sup>(3)</sup> 'la enfermedad más prevalente en UCI, <sup>(3,4)</sup> y posiblemente el principal problema de la medicina intensiva contemporánea. <sup>(3,5)</sup> En los últimos años se han conseguido avances importantes en el conocimiento de la epidemiología y la fisiopatología de la sepsis, y se han encontrado tratamientos efectivos, que se añaden a los beneficios mostrados recientemente por otras medidas terapéuticas en los pacientes en estado crítico. <sup>(3)</sup> La importancia de la sepsis trasciende sin embargo, con mucho, las UCI. Recientemente se han llevado a cabo significativos estudios epidemiológicos que han dejado clara la elevada incidencia y letalidad en poblaciones de la sepsis, estimándose que la misma es responsable de más muertes que el infarto agudo de miocardio o el neuroictus y que los cánceres de mama, colon, recto, páncreas y próstata, todos juntos. <sup>(3,6)</sup> Se trata así de un problema de gran envergadura desde el punto de vista de la salud pública. <sup>(3)</sup> Por esto se hace necesario profundizar en las incidencias de ascenso que la originan. En Estados Unidos, se ha estimado que en los últimos 20 años la incidencia de la sepsis ha aumentado a un ritmo del 8,7% anual, <sup>(7)</sup> y en Europa se manejan cifras similares. <sup>(4,8,9)</sup> Este aumento en la incidencia de la sepsis se ha relacionado con el acrecentamiento de la edad de la población, la generalización de procedimientos invasivos y el uso de fármacos quimioterápicos e inmunosupresores. <sup>(8)</sup> Por las anteriores razones, se puede considerar que la sepsis es una enfermedad emergente: se trata de un problema antiguo, pero sus criterios de definición actuales se han establecido en los últimos años (a partir de la conferencia de consenso de 1991), y presenta una elevada incidencia y mortalidad, que van ambas en aumento, por lo que supone una amenaza para la salud actual y futura de la población, que requiere la adopción de políticas sanitarias específicas. <sup>(3)</sup> Los estudios epidemiológicos sobre la sepsis son necesarios para conocer la naturaleza de la enfermedad, su incidencia, y sus determinantes pronósticos. <sup>(3)</sup>

Por lo anteriormente expuesto, constituye una premisa la realización de estudios en nuestras poblaciones sobre la búsqueda de factores de riesgo en la sepsis, cuyos valores pronósticos pueden ser calculados para la posterior confección de sistemas propios de medición que constituyen herramientas de trabajo adecuadas a las características de nuestros pacientes a nuestras propias condiciones de trabajo y posibilidades de actuación, con el fin de lograr mecanismos autóctonos de evaluación para nuestros pacientes en cuidados intensivos.

El objetivo de este trabajo es efectuar un estudio sobre los dominios determinantes en la evaluación y ayuda pronóstica del paciente con sepsis que ingresa en la UCI

## MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal, de serie de casos en la Unidad de Cuidados

Intensivos Polivalente (UCI-P) del Hospital General Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de la provincia Cienfuegos. Se estudiaron los enfermos con sepsis admitidos en la mencionada unidad desde el primero de enero del año 2003 hasta el 31 de diciembre del año 2005 (tres años). N=155, n=127. Fueron incluidos los pacientes ingresados en la UCI-P cuyo motivo de ingreso en UCI fue el diagnóstico de sepsis. Fueron excluidos 28 enfermos, 8 de ellos sus expedientes clínicos no estaban disponibles en el departamento de archivo del centro asistencial de referencia y en los restantes, sus documentos y datos no reunían las condiciones necesarias para la aplicación del formulario.

Para la inclusión de variables en el estudio, después de realizar una exhaustiva revisión bibliográfica, se consultó un grupo de expertos, constituido por médicos intensivistas, clínicos y epidemiólogos del hospital donde se realizó esta investigación, que aplicaron técnicas de grupo nominal para llegar al consenso de criterio de experto. En este proceso se contó con un amplio inventario de variables, concluyendo con 16 subítems, tres de ellos conformaron el núcleo del formulario que se diseñó, con estadísticos y matemáticos de la Universidad de Cienfuegos, para aplicar a cada uno de los enfermos incluidos en el estudio. Para no excluir ninguna variable independiente que pudiera influir en el pronóstico, se decidió trabajar con el total de las mismas. Así se garantizaba que los resultados obtenidos fueran más confiables, pues una segunda selección de variables ya escogidas de la forma previamente expuesta podría incurrir en errores, teniendo en cuenta que para el establecimiento de dominios pronósticos la realización de análisis en grandes grupos de variables con el uso de modelos matemáticos resultan efectivos.<sup>(10)</sup> Se denominaron variables clínicas, para los efectos de este trabajo, las que se obtuvieron a partir del interrogatorio y del examen físico de los pacientes, variables paraclínicas aquellas relacionadas con el diagnóstico por exámenes complementarios, y otras variables, aquellas no incluidas en las anteriores correspondientes al uso de equipamiento, establecimiento de disfunción orgánica múltiple (DOM), etc. Los datos fueron obtenidos de forma retrospectiva del libro de registros de pacientes de la UCI-P de nuestro hospital y de los expedientes clínicos individuales de los enfermos que reunieron los criterios para ser incluidos, disponibles en el departamento de archivo general de la citada institución. El formulario citado fue llenado por los autores del trabajo. Se realizó en una computadora Pentium IV la transferencia de los datos obtenidos en los formularios al sistema EXCEL de Windows, para la codificación de variables, con posterior traspaso al SPSS. (Statistical Package for Social Sciences), Paquete Estadístico para Ciencias Sociales, versión 15.0. La variable dependiente fue la clasificación final del estado del paciente al egreso de la UCI-P y las variables independientes fueron las definidas en los ítems y subítems del formulario. Para las

correspondientes al examen clínico y resultados de complementarios se obtuvieron en diferentes momentos que aparecen en el mencionado formulario.

Para dar salida a cada uno de los objetivos trazados se diseñó el formulario de datos que comprende aspectos de la evaluación clínico-humoral, de carácter evolutivo, realizada a cada paciente, como: valoración clínica, resultado de exámenes de laboratorio e imagenológicos complementarios, necesidad del empleo de ventilación artificial mecánica, tiempo de ventilación (si procedió), presencia de disfunción orgánica múltiple, la descripción de la falla orgánica, tiempo de estadía y el estado al egreso de la UCI-P. Los datos y aspectos así identificados nos permitieron analizar la relación existente entre cada uno de ellos y la letalidad, aplicando métodos de correlación de variables, cuya significación estadística permitió determinar factores de mal pronóstico en la sepsis, en nuestro medio.

Para el procesamiento de los datos se realizó un análisis polinómico de regresión logística que permitió correlacionar cada una de las variables antes señaladas con el estado al egreso de los pacientes estudiados, aplicando diferentes pruebas: de hipótesis (Chi-cuadrado de Pearson) y coeficientes de correlación (V de Cramer, Pearson's y rho de Spearman).

Las variables utilizadas fueron: clínicas (edad, sexo, raza, motivos de ingreso hospitalarios clínicos, motivos de ingreso hospitalarios quirúrgicos, motivos de ingreso hospitalarios traumatológicos, antecedentes patológicos personales, validísimo previo, valoración clínica evolutiva), paraclínicas (valoración clínico-humoral evolutiva: exámenes complementarios de laboratorio, electrocardiográficos e imagenológicos que nos permiten identificar el estado clínico humoral de los enfermos, el grado de respuesta metabólica, el grado de oxigenación y perfusión tisular, y el nivel de compromiso o falla orgánica que también poseen un carácter evolutivo de igual evaluación; otras variables (necesidad de ventilación artificial mecánica, tiempo de ventilación mecánica, disfunción orgánica, descripción de la falla orgánica, estadía en la UCI-P y estado al egreso).

## RESULTADOS

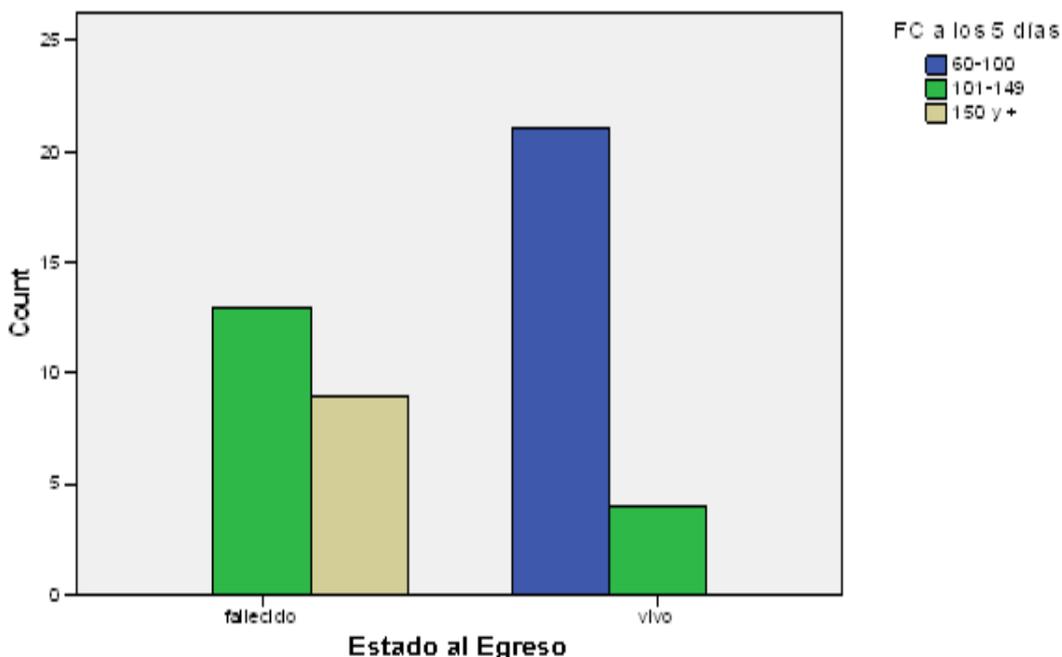
No se encontró una relación en la estadística que resulte significativa entre la edad, sexo, color de la piel, motivos de ingresos hospitalarios (clínicos, quirúrgicos, traumatológicos), antecedentes personales de enfermedades crónicas y la evaluación del validismo previo al ingreso, y la mortalidad. La edad desde el punto de vista estadístico no es significativa, en el servicio, no comportándose igual desde el punto de vista clínico, porque el grupo de pacientes mayores de 65 años fue el que reportó el porcentaje más elevado de mortalidad(9.4%). Otras variables como los motivos de ingresos hospitalarios neuroquirúrgicos, el trauma de cráneo con neuromonitoreo y Glasgow con 8 y menos puntuación, y los antecedentes de infección por VIH, cáncer y leucosis también reportaron una mortalidad

considerable desde el punto de vista clínico, pero en ambos procesos el reducido número de pacientes o el dominio muy amplio de las variables condujeron a resultados no significativos en las pruebas estadísticas realizadas.

El análisis de la evolución clínica de los pacientes sépticos, mostró una serie de variables clínicas con elevada correlación con la mortalidad, evaluada en diferentes momentos (24 horas, 72 horas y al 5<sup>to</sup> día), de su evolución. La taquicardia (FC > 101 lat/min) a las 72 horas y al 5<sup>to</sup> día de evolución (cc V de Cramer`s =

0.794 y 0.859, respectivamente), la polipnea (FR > 24 resp/min) (cc V de Cramer`s = 0.710), el shock (TAS < 80 mmHg) (cc V de Cramer`s = 0.876) y la desaturación pulsométrica de oxígeno (SpO<sub>2</sub> < 85 %), estos 3 últimos evaluados al 5<sup>to</sup> día de evolución en la UCI-P; poseen un valor correlativo estadísticamente significativo con respecto a la mortalidad.

Dentro de ellos el estado de shock y la taquicardia, en ese orden, se constituyeron como factores determinantes de mal pronóstico en nuestros enfermos con sepsis. (Gráfico 1).



**Gráfico 1.** Relación entre el estado al egreso y la FC a los 5 días.

Un grupo de aspectos paraclínicos analizados en diferentes momentos evolutivos (24 horas, 72 horas y al 5<sup>to</sup> día) en nuestros enfermos con sepsis, mostraron una elevada correlación estadística con la mortalidad observada en nuestra serie; dentro de ellos se destacan: los valores elevados de la glucemia (> 12 mmol / L) a las 72 horas y al 5<sup>to</sup> día de evolución (cc V de Cramer`s = 0.784 y 0.889, respectivamente), la anemia (Hb < 80 gr / L) (cc V de Cramer`s = 0.892), los niveles elevados de creatinina (> 200 mmol / L) (cc V de Cramer`s = 0.856), el potasio sérico elevado (K > 6 mEq / L), la acidemia (PH < 7.15) (cc V de Cramer`s = 0.820), la hipoxemia (PaO<sub>2</sub> < 90 mmHg) (cc V de Cramer`s = 0.719), la desaturación oxihemoglobínica

(SHbO<sub>2</sub> < 90 %) (cc V de Cramer`s = 0.776), la acidosis metabólica (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> < 14 mmol / L y EB < -9 mmol / L) (cc V de Cramer`s = 0.730 y 0.782, respectivamente), la leucocitosis (> 16 000 / L) (cc V de Cramer`s = 0.715) y los trastornos hemorrágicos y de la coagulación (T. coagulación > 14 seg., T. sangrado > 4 seg. y conteo plaquetario < 10 000 / L) (cc V de Cramer`s = 0.717; 0.878 y 0.847; respectivamente). Todos estos últimos evaluados al 5<sup>to</sup> día de evolución.

Dentro de estos dominios analizados, 7 de ellos se constituyeron como factores de mal pronóstico en los pacientes sépticos, por su mayor correlación con la mortalidad. (Gráficos 2, 3, 4, 5 y 6).

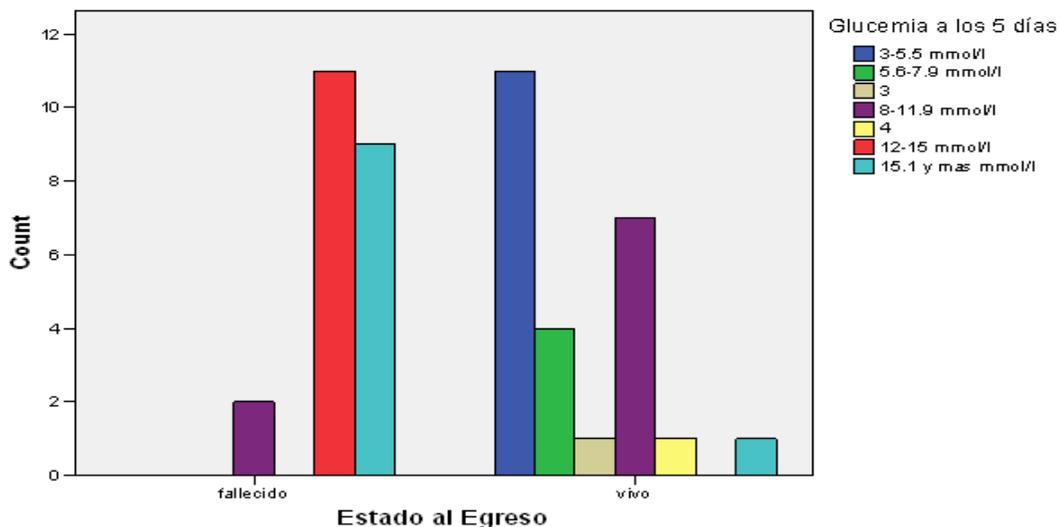


Gráfico 2. Relación entre el estado al egreso y la glucemia a los 5 días.

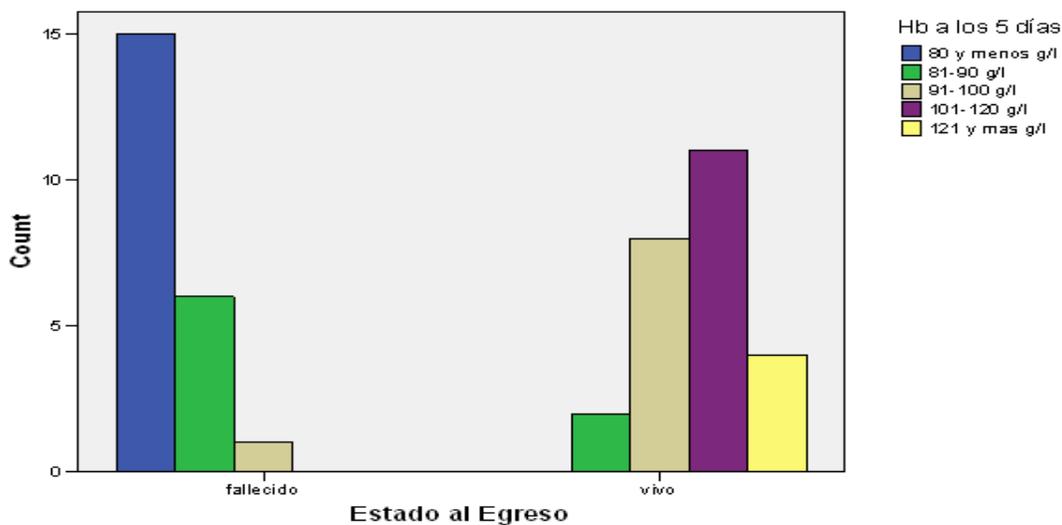


Gráfico 3. Relación entre el estado al egreso y la Hb a los 5 días.

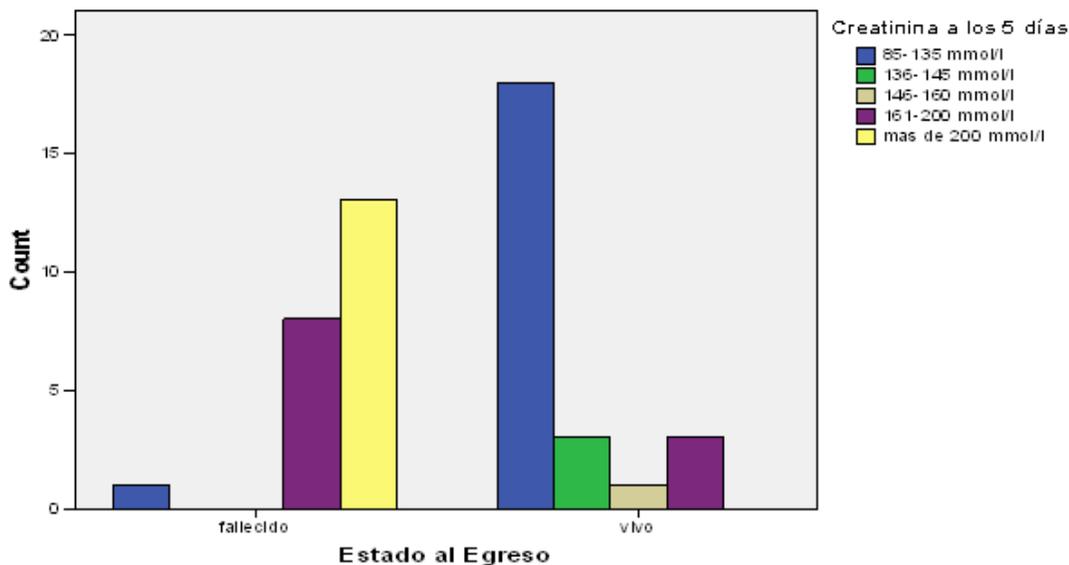


Gráfico 4. Relación entre el estado al egreso y la Creatinina los 5 días.

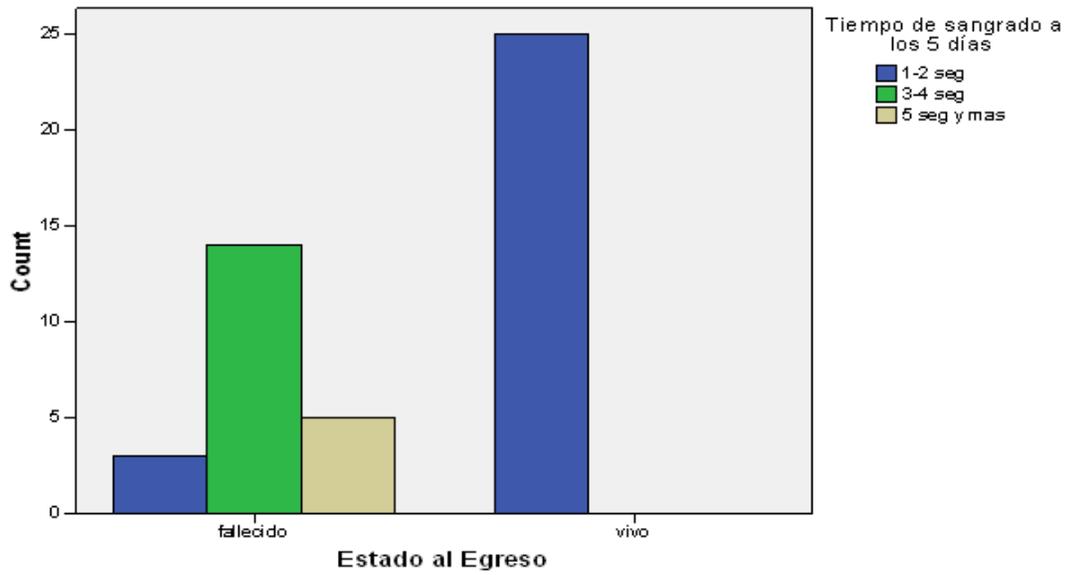


Gráfico 5. Relación entre el estado al egreso y el tiempo de sangramientos a los 5 días.

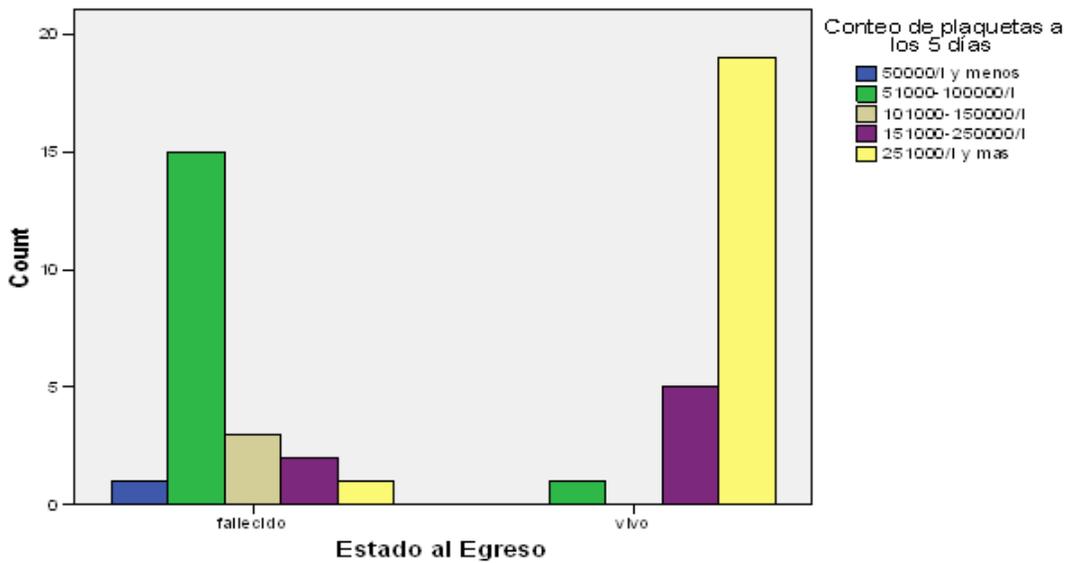


Gráfico 6. Relación entre el estado al egreso y la cuenta plaquetaria a los 5 días.

Al analizar otros dominios de importancia pronóstica en los pacientes sépticos estudiados encontramos que: la necesidad de soporte ventilatorio artificial mecánico (VAM) (cc V de Cramer`s = 0.741), la disfunción orgánica múltiple (DMO) (cc V de Cramer`s = 0.817) y específicamente, la falla respiratoria, cardiovascular, hematológico y otros fallos orgánicos (cc V de Cramer`s = 0.726, 0.759, 0.723 y 0.782; respectivamente); mostraron una correlación estadísticamente significativa con la mortalidad observada en estos enfermos. Dentro de ellos la DOM, reflejó la mayor correlación observada.

## DISCUSIÓN

### Valoración de aspectos clínicos:

Los aspectos clínico epidemiológicos no presentaron una relación significativa desde el punto de vista estadístico con la mortalidad, no obstante se considera un valor clínico especial, sobre todo a determinados factores como la edad avanzada (>65 años), cuyos pacientes reportaron el 9.4 % de muertes por sepsis en este estudio, a esto se le suma la comorbilidad demostrada en estos pacientes relacionadas con el proceso de envejecimiento y pudieran explicarse los resultados obtenidos por el hecho de que en nuestra serie los pacientes que ingresan en la UCI-P, en su mayoría son adultos jóvenes, con una mínima cantidad de pacientes longevos para la obtención de resultados en la realización de análisis estadísticos.

La comorbilidad se ha definido como el conjunto de disfunciones orgánicas, de causas variadas, que acompañan a trastornos agudos, a veces a consecuencia de ellos o bien sólo como acompañantes, pero que de manera variable alteran la expresión clínica, y el pronóstico de gravedad; por ello influyen sobre la respuesta al tratamiento de dichos estados agudos. Como ejemplo, un proceso infeccioso agudo de cualquier topografía puede presentarse en diferentes tipos de individuos: en un fumador crónico con enfisema pulmonar e insuficiencia respiratoria crónica, o en un insuficiente cardíaco por cardiopatía aterosclerótica secundaria a hipertensión arterial sistémica, en alguien con secuelas de enfermedad vascular cerebral hemorrágica, o en un paciente diabético con complicaciones tardías múltiples; aún cuando se trate del mismo fenómeno agudo la respuesta general de cada uno de los pacientes será totalmente diferente, así como la gravedad y el pronóstico que dependerán en última instancia de la reserva orgánica con la que cuente el sujeto. <sup>(10 11)</sup>

La valoración clínica realizada en los pacientes desde su ingreso al servicio de terapia intensiva nos permitió no sólo evaluar la respuesta sistémica a la infección, también se pudo determinar la relación de estos parámetros en su comportamiento evolutivo con el reporte de muertes por esta causa. Es válido destacar además, que estas constantes vitales monitorizadas continuamente en los pacientes en estado crítico y en especial en los enfermos sépticos, nos ayudaron a

identificar el proceso evolutivo de gravedad, la aparición de disfunción orgánica, el estado hemodinámico y a establecer pronósticos de gravedad relacionados con la muerte. Determinantes como la frecuencia respiratoria (FR) y cardíaca (FC), tensión arterial sistólica (TAS) y oximetría de pulso (SpO<sub>2</sub>), fundamentalmente al quinto día de evolución, demuestran su valor predictivo de muerte y la importancia de su seguimiento continuo en estos casos con alto valor evolutivo, así evidenciado por los coeficientes de correlación elevados de V de Cramer`s, de Pearson`s y Rho de Spearman.

También existe un espectro de gravedad en la disfunción / fallo de órganos, reservándose el término "fallo" para los niveles de más gravedad. De los distintos sistemas de valoración de la disfunción de órganos (LODS, MODS, SOFA), el que más amplia aceptación parece haber logrado en adultos es el sistema SOFA, mundialmente difundido en la literatura y que significa: Asistencia al Fallo Orgánico Relacionado con Sepsis o Asistencia al fallo orgánico secuencial ("Sepsis-related Organ Failure Assessment", o "Sequential Organ Failure Assessment").<sup>(12)</sup> Se trata de un sistema sencillo, diseñado específicamente para la sepsis y para ser evaluado de forma repetida a lo largo de la evolución del enfermo.<sup>(13)</sup> Incluye la valoración de la función de 6 órganos, con puntuaciones para cada uno de ellos de 0 a 4, denominándose disfunción cuando se asignan 1 ó 2 puntos, y fallo del órgano cuando alcanza la puntuación de 3 ó 4. De los órganos cuya función evalúa el SOFA, el cardiovascular es el que mayor importancia pronóstica tiene,<sup>(14)</sup> los aspectos más importantes son la evaluación clínica de ciertos parámetros como la TAS y parámetros de oxigenación sanguínea lo que apoya la clasificación de la sepsis incluyendo el shock séptico como estado independiente, y no solo como un órgano disfuncionante más.

Quizás el estudio más completo publicado hasta la fecha sobre el significado del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y los estadios precoces de los síndromes sépticos es el de Rangel-Frausto y Col., en 1995,<sup>(3,15)</sup> realizado en tres UCI y tres plantas de hospitalización normal de un hospital universitario, evaluaron la incidencia de SRIS, sepsis y shock séptico durante un período de 9 meses, encontrando que presentaban dos o más criterios de SRIS un tercio de los ingresados en planta, y hasta un 80% de los ingresados en UCI. Casi la mitad de los pacientes con SRIS presentaron algún síndrome séptico, que se distribuyó de la siguiente forma: 26% sepsis, 18% sepsis grave, y 4% shock séptico. La mortalidad aumentó con cada estadio: SRIS 7%, sepsis 16%, sepsis grave 20%, shock séptico 46%. Respecto a los síndromes sépticos, menos del 50% tuvieron documentación microbiológica, aunque la proporción aumentó del 42% con sepsis al 57% con shock séptico. El estudio también sirvió para documentar la progresión entre los estadios de la sepsis: el riesgo de desarrollar sepsis fue mayor cuantos más criterios SRIS

se encontraban presentes (32%, 36% y 45% con 2, 3 y 4 criterios SRIS, respectivamente), el 64% de los pacientes con sepsis desarrollaron sepsis grave, una mediana de solo un día después de la sepsis, y el 23% de los pacientes con sepsis grave desarrollaron shock séptico. El número de criterios SRIS influyó en la aparición de disfunción de órganos, y el 27% de los pacientes con cuatro criterios SRIS desarrollaron shock.

Éste y otros estudios confirman la hipótesis de una progresión jerárquica de los pacientes con sepsis a través de los estadios propuestos en la conferencia de consenso, de manera que el paso al siguiente estadio supone una progresión en la disfunción de órganos y un aumento en la frecuencia de documentación microbiológica de infección y en la mortalidad. Los mismos autores estudiaron la dinámica de la progresión en la sepsis<sup>(3,16)</sup> siguiendo el modelo de Markov, observando que más de la mitad de los enfermos en un estadio dado han permanecido al menos un día en el estadio previo, lo que es una oportunidad para asignar los recursos asistenciales adecuados de manera precoz e instaurar medidas terapéuticas efectivas.<sup>(3)</sup>

De manera que, los resultados coinciden con la literatura revisada en que la evaluación sistemática y continuada de ciertos parámetros clínicos, nos sirven no solo para el diagnóstico de SIRS por sepsis, además nos ayuda a la identificación del fallo secuencial de órganos y predecir la muerte de los pacientes al evaluar de esta manera la gravedad o etapas clínicas del proceso séptico por las cuales transitan evolutivamente estos enfermos.

#### Valoración de los aspectos paraclínicos

Sobre este aspecto las pruebas de hipótesis Chi-cuadrado de Pearson y de correlación: V de Cramer's, correlación de Pearson's y Rho de Spearman, nos mostraron el valor significativo de seguimiento evolutivo y pronóstico sobre la disfunción orgánica y la mortalidad de ciertos parámetros como: la Hb, glucemia, creatinina, K sérico, PH, PaO<sub>2</sub>, bicarbonato, exceso de bases, saturación hemoglobina de O<sub>2</sub>, recuento leucocitario, tiempo de sangrado y de coagulación y recuento plaquetario, al quinto día de evolución, dada sus correlaciones estadísticamente significativas con la mortalidad por sepsis; incluso las cifras elevadas de glucemia desde etapas más tempranas (72 horas) y con un incremento progresivo, se presentan los niveles de correlación más relevantes. Estos resultados demuestran el valor predictivo de estas variables, quienes además nos aportaron una información bien precisa de la magnitud de la gravedad, el estado hemodinámico evolutivo de los pacientes, el estado metabólico sistémico y de perfusión tisular, compatible con el compromiso y disfunción orgánica sistémica, equiparable al grado de respuesta metabólica ante el estrés creado por la infección y la sepsis de estos enfermos.

La hiperglucemia es un hallazgo frecuente durante la etapa de estrés que acompaña al enfermo grave y en estado crítico. Se asocia a mayor frecuencia de

infecciones nosocomiales y en los pacientes con infarto miocárdico agudo o evento cerebro-vascular aumenta la mortalidad. Solo la tercera parte de los pacientes que presentan hiperglucemia en la UCI tienen diabetes mellitus.<sup>(17)</sup>

La respuesta metabólica al estrés se inicia con la estimulación del sistema nervioso central (SNC), la activación del sistema hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y del sistema autónomo.<sup>(17)</sup> Las neuronas del hipotálamo producen hormona liberadora de corticotropina (CRH), que estimula la liberación de ACTH por la hipófisis, que a su vez estimula la secreción de glucocorticoides y norepinefrina. Durante el estrés agudo, la magnitud con que se estimula el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal es proporcional a la severidad de la enfermedad.<sup>(17)</sup> Se ha demostrado que entre las citoquinas el factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ), interleucinas 1 (IL 1) e interleucinas 6 (IL 6) son capaces de estimular la liberación de ACTH por efecto directo en el hipotálamo y la hipófisis, así como también de glucagón e insulina del páncreas. También las citoquinas pro-inflamatorias son una causa de resistencia periférica a la insulina.<sup>(18)</sup>

En el contexto del paciente en estado crítico, más aún en el paciente crítico con sepsis grave y shock séptico, tiene mucho que ver la hiperglucemia sostenida en la disfunción multiorgánica y por ende en la mortalidad de estos enfermos. Se ha demostrado en múltiples estudios que debido a un bloqueo periférico a la acción de la insulina generado por la liberación de hormonas contra-reguladoras como respuesta metabólica al estrés se induce un posible daño directo endotelial generado por la hiperglucemia sostenida, produciéndose no solo isquemia a nivel de la microvasculatura esplácnica fundamentalmente, también se produce cierto grado de polineuropatía periférica en estos pacientes graves, inducida además por otros factores como son: el uso de sedantes y relajantes neuromusculares, en los pacientes sometidos a soporte de ventilación mecánica artificial; debido a esto se dificulta la rehabilitación y se prolongan los tiempos de ventilación artificial, la estadía hospitalaria, aumenta el riesgo de infecciones nosocomiales y otras complicaciones, y por ende la mortalidad.<sup>(19-26)</sup>

En estudios recientes, se señala que la estimulación directa a nivel endotelial que provoca la hiperglucemia en la síntesis de la dimetilarginina asimétrica (DMAA) bloquea la acción de la óxido nítrico sintetasa, se bloquea de esta forma la síntesis de óxido nítrico y por ende su efecto vasodilatador, lo cual trae consigo la isquemia microvascular, a nivel de la vasa-nervorum se traduce en polineuropatía tisular periférica.<sup>(26)</sup>

La hiperglucemia por sí misma se asocia con una serie de efectos deletéreos, tales como: inmunodepresión (por disminución de la quimiotaxia, adherencia, fagocitosis, y lisis intracelular de polimorfonucleares y macrófagos e inactivación de inmunoglobulinas causada por la glucosidación), retraso de la cicatrización de heridas,

aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno con disfunción endotelial y la inducción de efectos pro-inflamatorios.<sup>(19, 27-32)</sup> Van Den Berghe y cols. en 1548 pacientes de terapia intensiva observaron que el mantenimiento de la normoglucemia (110 mg/dl) mediante el tratamiento intensivo con insulina por goteo endovenoso (EV) se asoció con una disminución de la mortalidad, los tiempos de estadía en terapia intensiva y en el hospital, predominantemente en los pacientes con tiempos de internación mayores a cinco días; además, observaron una menor incidencia de septicemia, bacteriemias, fallas multiorgánicas, tiempo de asistencia respiratoria mecánica, incidencia de insuficiencia renal aguda y de uso de procedimientos dialíticos y de antibióticos.<sup>(19, 27-32)</sup>

La leucocitosis con desviación izquierda o la leucopenia, son parámetros inflamatorios a tener en cuenta junto a otros parámetros generales como la fiebre o la hipotermia, la taquipnea, la taquicardia o la bradicardia y las alteraciones del estado mental, que deben siempre estar presentes para realizar el diagnóstico de la respuesta inflamatoria sistémica generada por infección, cuyo valor evolutivo ejerce una influencia predictora en la aparición de disfunción orgánica múltiple y de muertes por sepsis.<sup>(33)</sup>

Está demostrado que la hipoxemia arterial, los niveles elevados de creatinina, la necesidad frecuente de transfusiones continuadas, los tiempos prolongados de sangrado, la plaquetopenia, los trastornos de la coagulación y los desequilibrios hidroelectrolíticos, junto a otros parámetros hemodinámicos en el curso de la sepsis, no solo constituyen variables que aportan el diagnóstico de respuesta inflamatoria sistémica generado por la infección, sino que constituyen importantes medidores evolutivos de la magnitud de daño orgánico y predicen la disfunción multiorgánica y el pronóstico evolutivo de los pacientes.<sup>(33)</sup>

Otros parámetros como la elevación del lactato o equivalentemente la disminución progresiva del PH, bicarbonato y/o exceso de bases en sangre, el llene capilar lento y alteraciones de la coloración de la piel y las mucosas como livideces, no solo se consideran criterios diagnósticos de los estadios de la sepsis, además son considerados aspectos cuya evaluación aporta el grado de compromiso de la perfusión tisular y por ende un indicador significativo de fallo orgánico y un predictor de gravedad y muerte en la sepsis.<sup>(33 34)</sup>

En este sentido el estudio realizado fue coincidente con otras investigaciones publicadas, las cuales se revisaron y compararon con los resultados obtenidos encontrando grandes similitudes.

#### Valoración de otros aspectos evolutivos importantes.

Los resultados significativos elevados de la correlación estadística con la incidencia de la mortalidad por sepsis en nuestro medio, resultan factores importantes como la necesidad de asistencia ventilatoria mecánica y la disfunción multiorgánica. Esta asociación esperada

corroborar la hipótesis de que ambos constituyen factores de mal pronóstico en la evolución de los pacientes con sepsis que ingresan en las UCI, siendo indicadores del fracaso respiratorio, independientemente del tipo de infección, del foco primario, de la gravedad y la repercusión hemodinámica sistémica que estos enfermos pueden desarrollar. Queda demostrado además, no solo la elevada relación con la mortalidad que aportan los fracasos respiratorios, cardiovasculares y hematológicos entre otros, sino que la asociación entre ellos en un mismo paciente duplica o triplica el riesgo de una evolución fatal.

La evaluación más reciente del SRIS se ha llevado a cabo en el estudio SOAP ("Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients"), que se desarrolló en el año 2002 en 198 UCI europeas e incluyó 3,147 pacientes adultos, de los cuales el 87% tenían al menos dos criterios de SRIS al ingreso. Con el aumento del número de criterios SRIS aumentaron la puntuación de gravedad SAPS II, la estancia en UCI y la mortalidad en UCI y en el hospital. Los pacientes con infección tienen más puntos SRIS que los pacientes sin infección, y entre los pacientes sin infección, un mayor número de criterios SRIS predice la evolución a sepsis, sepsis grave y shock séptico; sin embargo, entre pacientes con infección el número de criterios SRIS no predice la progresión de la sepsis.<sup>(3)</sup>

En un reciente estudio de cohortes, el Estudio Europeo de Sepsis (European Sepsis Study),<sup>(35)</sup> se incluyeron más de 3,500 pacientes de UCI con infección, confirmándose el aumento de mortalidad con la progresión del estadio de la sepsis a sepsis grave y shock séptico, pero se observó que dentro de cada estadio la mortalidad no se ve influida por el número de criterios SRIS, y sí por factores relacionados con la disfunción de órganos, las puntuaciones de gravedad y el tipo de infección. Por tanto, el número de criterios SRIS probablemente no sea un factor pronóstico independiente en los enfermos con infección o sepsis.<sup>(3)</sup>

En un artículo publicado sobre sepsis abdominal, se encontró que los factores de mal pronóstico resultaron: la edad >65 años, el número de cirugías (más de 2), la peritonitis generalizada, la desnutrición, el choque séptico y la falla orgánica múltiple.<sup>(36)</sup>

En un estudio realizado en el Instituto Militar "Dr. Luis Díaz Soto" sobre el comportamiento de la leptospirosis grave en la UCI, se encontró una mortalidad por esta causa del 20% y dentro de los factores pronósticos se ubicaron: la necesidad de ventilación mecánica por tiempo prolongado, la hipoxemia, la falla renal, la falla hematológica traducida por alteraciones de la coagulación y la necesidad repetida de transfusiones de glóbulos, el shock y las manifestaciones clínicas de disfunción orgánica múltiple, entre otros.<sup>(37)</sup>

Factores de riesgo para desarrollar el SDMO han sido descritos y publicados, basados en la experiencia de varios estudios multicéntricos, dentro de ellos se encuentran: la reanimación retrasada o inadecuada, la

persistencia del foco infeccioso o inflamatorio, la presencia de hematomas, la edad mayor de 65 años, la disfunción orgánica previa (se refiere a la comorbilidad dada por insuficiencias crónicas de órganos y sistemas de órganos), las deficiencias inmunitarias (diabetes mellitus, el cáncer, SIDA, tratamiento esteroideo e inmunosupresor previo), y las graves anomalías fisiológicas al momento del ingreso.<sup>(38)</sup>

Los resultados coinciden con todos los estudios publicados y revisados nacionales e internacionales, siendo la disfunción múltiple de órganos de forma secuencial y dentro de ello la falla respiratoria con necesidad de asistencia ventilatoria mecánica, el fallo cardiovascular, la disfunción hematológica entre otros, factores que predicen y anteceden a la muerte de pacientes con sepsis.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Hotchkuss R S. Sepsis-nuevos planteamientos terapéuticos. *N Eng J Med.* 2003; 348: 138-50.
2. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1359-67.
3. Palencia Herrejón E. Curso: sepsis grave. La sepsis: definiciones y estadios. *REMI.* 2004; 4 (6): 1578-7710.
4. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hours in intensive care units in England, Wales and Northern Ireland. *Crit Care Med.* 2003; 31: 2332-2338.
5. Cohen J, Guyatt G, Bernard GR, Calandra T, Cook D, Elbourne D, et al; UK Medical Research Council International Working Party. New strategies for clinical trials in patients with sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2001; 29: 880-886.
6. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001; 29: 1303-1310.
7. 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: 1546-1554.
8. 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: 580-588.
9. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B, for the CUB-Réa Network. Current epidemiology of septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 165-172
10. Donati A, Valente M, Munich C, Cabbanell V, Montozzi A, Pietropaoli P. Mathematical Model for predictive value of a test in critically ill patients studies according to APACHE II and pathology at admission. *Anesthesiol.* 1998; 64 (6): 271-9.
11. Lovesio C. El factor pronóstico en medicina intensiva. En: Lovesio C. *Medicina Intensiva.* 5 ed; Buenos Aires. El ateneo; 2003.p. 1541-46.
12. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med.* 1998; 26: 1793-1800.
13. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA scores to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001; 286: 1754-1758.
14. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med.* 1999; 25: 686-696.
15. Rangel-Frausto S, Pittet D, Costignan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA.* 1995; 273: 117-123.
16. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Hwang T, Woolson RF, Wenzel R. The dynamics of disease progression in sepsis: Markov modeling describing the natural history and the likely impact of effective antisepsis agents. *Clin Infect Dis.* 1998; 27: 185-190.
17. Miranda Ruiz R, Castañón González JA. Hiperglucemia en pacientes graves y en estado crítico. Implicaciones clínicas para su tratamiento. *Cir Ciruj.* 2004; 72: 517-524.
18. Hack CE, Lambertus GT. Role of inflammatory mediators in sepsis. In: Dhainaut JF, Thijs LG, Park G, editors. *Septic shock.* Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 41-127.
19. Capes SE, Hunt D, Malmberg K. Stress hyperglycemia and increase risk of death after myocardial infarction in patient with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet.* 2000; 355: 773-778.
20. Ortiz Leiva C. Tratamiento farmacológico de las alteraciones neuromusculares en el paciente crítico. *Nutr Hosp.* 2006; 21: 114-117.

21. Garson KC. Approach to neuromuscular disorders in the intensive care unit. *Neurocrit Care*. 2005; 03: 195-212.
22. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H. Surviving Campaign Management Guidelines. *Crit Care Med*. 2004; 32 (3): 858-873.
23. Garmacho Montero J, Madrazo Ozuna J, García Garmendía JL. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequence. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med*. 2001; 27(8): 1288-96.
24. de Jongle B, Sharslar T, Lefaucheur JP, Outin H. Critical illness neuromyopathy. *Curr Pulm Med*. 2005; 12: 90-96.
25. Van Mook WNKA, Hulsene-Evers RPMG. Critical illness polyneuropathy. *Curr Opin Crit Care*. 2002; 8: 302-310.
26. Niveldt RJ, Teerlink T, Von der Hoven B. Asymmetrical Dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin Nutr*. 2003; 22: 23-30.
27. Umpierrez G. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin End Met*. 2002; 87: 978.
28. Young B. Relationship between admission hyperglycemia and neurologic outcome of severely brain-injured patient. *Ann Durg*. 1989; 210: 466.
29. Weir C. Is hyperglycemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results from a long term follow up study. *J Brit Med*. 1997; 314: 1303.
30. Gore D. Association of hyperglycemia with increase mortality after severe burn injury. *J Trauma*. 2001; 51: 540.
31. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1359-67.
32. Van den Berghe G. Outcome Benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemetic control. In: *Crit Care Med*. 2003; 31: 359-66.
33. Palencia Herrejón E. Curso: sepsis grave. Iniciativas para combatir la sepsis. *REMI*. 2004; 4(10): 1578-7710.
34. Padrón Sánchez A., col. Respuesta inflamatoria inespecífica infecciosa y no infecciosa en los pacientes críticos. *Rev Cubana Med Milt*. 2004; 33 (1): 1-4.
35. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, et al; European Sepsis Group. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 77-84.
36. Chavez PJ. Sepsis Abdominal. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int*. 2002; 16 (4): 124-135.
37. Cao Paredes IT, Parellada Blanco J, Padrón Sánchez A, Véliz Martínez PL, Enrique Guzmán M, Jorna Calixto AR. Comportamiento de la leptospirosis grave en la unidad de cuidados intensivos. *Rev Cubana Med [serie en internet]*. 2004 [citado 5 de Julio del 2004]; 43 (4): [aprox 6 p] Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol43\\_4\\_04/med04404.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol43_4_04/med04404.htm).
38. Misas Menéndez M, Hernández Lara A, Iraola Ferrer MD. La disfunción orgánica múltiple. Un síndrome de relevancia en nuestra práctica. Aspectos etiológicos y fisiopatológicos. *Rev Electrón Biomed [serie en internet]*. Mayo del 2005 [citado 25 de Junio del 2005]; 2: [aprox 6 p]. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2005/n2/misas.pdf>.