



# UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

## TESIS DOCTORAL

Título
<b>Estudio de las escalas pronósticas de gravedad al ingreso en UCI y su impacto en la sepsis y la mortalidad</b>
Autor/es
<b>Mirian Ruiz de la Cuesta López</b>
Director/es
Carmen Torres Manrique y Fernando Jesús Antoñanzas Villar
Facultad
Facultad de Ciencia y Tecnología
Titulación
Departamento
Agricultura y Alimentación
Curso Académico



Estudio de las escalas pronósticas de gravedad al ingreso en UCI y su impacto en la sepsis y la mortalidad, tesis doctoral de Mirian Ruiz de la Cuesta López, dirigida por Carmen Torres Manrique y Fernando Jesús Antoñanzas Villar (publicada por la Universidad de La Rioja), se difunde bajo una Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported. Permisos que vayan más allá de lo cubierto por esta licencia pueden solicitarse a los titulares del copyright.

© El autor  
© Universidad de La Rioja, Servicio de Publicaciones, 2021  
publicaciones.unirioja.es  
E-mail: publicaciones@unirioja.es



# **UNIVERSIDAD DE LA RIOJA**

**Tesis doctoral 2021**

*Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas y  
Biotecnológicas.*

**ESTUDIO DE LAS ESCALAS PRONÓSTICAS DE  
GRAVEDAD AL INGRESO EN UCI Y SU IMPACTO EN  
LA SEPSIS Y LA MORTALIDAD.**

Mirian Ruiz de la Cuesta López.

Directores: Carmen Torres Manrique.

Fernando Antoñanzas Villar.



# Agradecimientos

Cuando decidí realizar la tesis doctoral, era residente de tercer año de Medicina Intensiva. En aquel momento, todavía no era del todo consciente de la importancia e impacto que podía tener sobre los pacientes un adecuado manejo terapéutico en fase precoz y llegar a la conclusión de que es igual de importante tratar a un paciente en estado grave, como detectar a aquel potencialmente grave y poner todos los medios a nuestro alcance para evitar su empeoramiento. Por desgracia, con la llegada de la pandemia por el virus SARS-COV2 en el año 2020, se tuvo que hacer , y actualmente seguimos realizando, un esfuerzo desproporcionado por optimizar los recursos a nuestro alcance y conseguir dar la mayor cobertura terapéutica a todos los pacientes susceptibles de ingresar en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital San Pedro de Logroño.

Ha habido momentos muy duros durante todos estos años, motivados por los primeros años trabajando como especialista en una especialidad que tiene muchos momentos de estrés, además de la maternidad y, como he mencionado anteriormente, con la pandemia mundial que nos ha tocado vivir.

En primer lugar, quiero agradecer a Miguel Noriega Collado su incondicional apoyo, en todos los momentos de mi vida, tanto para poder afrontar las exigencias laborales y académicas de estos últimos años, como su ayuda para enfocar la temática de este trabajo y sus valiosos consejos.

Me gustaría hacer extensivo el agradecimiento a mis compañeros, tanto residentes como intensivistas, con los que tanto he vivido y de los que tanto he podido aprender.

A mis padres, mi hermana y demás familia por sus numerosas palabras de ánimo y apoyo incondicional.

A Enrique Ramalle Gomara por su generosidad y desinteresada colaboración.

A Pepa Gil de Gómez Barragán por ayudarme en los inicios de este trabajo.

A Virginia Perez Grijalba porque sin ella, este trabajo no hubiese sido posible.

A mis directores de tesis, Carmen Torres Manrique y Fernando Antoñanzas Villar.

Por último, pero no menos importante, me gustaría dedicar esta tesis doctoral a mi hija de dos años Claudia, la cual ha tenido que sufrir muchas de mis ausencias en estos últimos años.

Este trabajo es para todos vosotros.

Muchas gracias.





# Preámbulo

## ABREVIATURAS

AUC: Área bajo la curva.

COR: característica operativa del receptor.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

PCT: procalcitonina

PCR: proteína C reactiva

SOFA: Sepsis related Organ Failure Assessment

qSOFA: Quick Sepsis related Organ Failure Assessment

SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

ESICM: The European Society of Intensive Care Medicine

SCCM: The Society of Critical Care Medicine

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

MPM: Mortality Probability Model

SAPS: Simplified Acute Physiology Score

MODS: Multiple Organ Dysfunction Score

LODS: Logistic Organ Dysfunction Score

MSOF: Multiple System Organ Failure

THE NEWS: The National Early Warning Score

DI: densidad de incidencia

DE: desviación estándar

RI: rango intercuartílico

IC: intervalo de confianza

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

BP: bacteriemia primaria

CVC: catéter venoso central

BRC: bacteriemia asociada a catéter

NAV: neumonía asociada a ventilación mecánica

VM: ventilación mecánica

ITU: infección del tracto urinario

SSC: Surviving sepsis campaign

SNC: Sistema nervioso central

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Valores de la procalcitonina (PCT) y su relación con la sepsis.	37
Tabla 2. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).	41
Tabla 3. Quick Sepsis related Organ Failure Assessment (qSOFA).	42
Tabla 4. Servicio de Procedencia de los pacientes ingresados en la UCI en 2013 con diagnóstico de infección.	67
Tabla 5. Causa principal de ingreso en la UCI de los pacientes que ingresaron con diagnóstico de infección.	68
Tabla 6. Distribución de los pacientes ingresados en la UCI con diagnóstico de infección según el número de comorbilidades que presentaron al ingreso.	70
Tabla 7. Porcentaje de fallecidos según el tipo de comorbilidad que presentaron los pacientes al ingreso en la UCI.	72
Tabla 8. Porcentaje de fallecidos en cada una de las comorbilidades de los pacientes al ingreso en la UCI.	73
Tabla 9. Ingresos, éxitos y éxitos secundarios a infección en la UCI en el año 2013.	74
Tabla 10. Porcentaje de fallecidos por grupos de edad.	75
Tabla 11. Distribución de los pacientes al ingreso en la UCI según los niveles de lactato sérico.	83

Tabla 12. Evolución a sepsis de los pacientes ingresados en la UCI con diagnóstico de infección según el valor inicial del lactato.	84
Tabla 13. Evolución a sepsis de los pacientes al ingreso en la UCI según el valor positivo/negativo del lactato. (Valor de corte > 2 mmol/L).	85
Tabla 14. Impacto del valor inicial positivo/negativo del lactato sobre la mortalidad. (Valor de corte del lactato > 2 mmol/L).	87
Tabla 15. Distribución de los niveles iniciales de lactato de los pacientes con ambas escalas de gravedad positivas ( $\geq 2$ puntos) al ingreso en la UCI.	87
Tabla 16. Porcentaje de fallecidos con ambas escalas de gravedad positivas ( $\geq 2$ puntos) en función de los valores séricos de lactato al ingreso.	89
Tabla 17. Evolución a sepsis según los valores iniciales de procalcitonina (PCT) al ingreso.	91
Tabla 18. Evolución a sepsis de los pacientes con procalcitonina (PCT) al ingreso positiva (Valor de corte > 2 ng/ml).	93
Tabla 19. Distribución de los pacientes fallecidos según los niveles de procalcitonina (PCT) en sangre al ingreso.	94
Tabla 20. Éxitus según el valor positivo o negativo de la procalcitonina (PCT) al ingreso en la UCI.	95

Tabla 21. Distribución de los niveles iniciales de procalcitonina (PCT) de los pacientes al ingreso en la UCI con ambas escalas de gravedad positivas ( $\geq 2$ puntos).	95
Tabla 22. Distribución de los fallecidos con ambas escalas pronósticas positivas ( $\geq 2$ puntos) según los valores de procalcitonina (PCT) al ingreso en la UCI.	97
Tabla 23. Análisis de la covariable sexo.	98
Tabla 24. Análisis de la covariable edad.	100
Tabla 25. Relación del modelo qSOFA con la sepsis.	103
Tabla 26. Rendimiento pronóstico de la escala qSOFA con la sepsis.	104
Tabla 27. Relación de la procalcitonina (PCT) con la Sepsis.	105
Tabla 28. Rendimiento pronóstico de la procalcitonina (PCT) con la sepsis.	106
Tabla 29. Relación del lactato $> 2$ mmol/L con la sepsis.	107
Tabla 30. Rendimiento pronóstico del lactato $> 2$ con la sepsis.	108
Tabla 31. Relación del lactato $> 4$ mmol/L con la sepsis.	110
Tabla 32. Rendimiento pronóstico del lactato $> 4$ mmol/L con la sepsis.	111
Tabla 33. Regresión logística del modelo qSOFA+PCT+lactato $>2$ .	112
Tabla 34. Regresión logística del modelo qSOFA+PCT+lactato $>4$ .	114
Tabla 35. Curva COR del modelo qSOFA+PCT+lactato $>4$ .	115

Tabla 36. Rendimiento pronóstico del modelo qSOFA+PCT+lactato >4.	116
Tabla 37. Regresión logística del modelo qSOFA+PCT.	117
Tabla 38. Rendimiento pronóstico del modelo qSOFA+PCT.	117
Tabla 39. Comparación de los modelos qSOFA y qSOFA+PCT. (Parte 1).	119
Tabla 40. Comparación de los modelos qSOFA y qSOFA+PCT. (Parte 2).	120
Tabla 41. Relación de la covariable sexo con la mortalidad.	122
Tabla 42. Relación de la covariable edad con la mortalidad.	123
Tabla 43. Relación de la escala qSOFA con éxitus.	125
Tabla 44. Rendimiento pronóstico de la escala qSOFA con éxitus.	126
Tabla 45. Relación de la procalcitonina (PCT) con éxitus.	127
Tabla 46. Relación del lactato>2 con la mortalidad.	128
Tabla 47. Rendimiento pronóstico del lactato >2.	128
Tabla 48. Relación del lactato>4 y éxitus.	130
Tabla 49. Rendimiento pronóstico del lactato >4 con la mortalidad.	131
Tabla 50. Rendimiento pronóstico del modelo qSOFA+PCT+lactato > 2.	132
Tabla 51. Regresión logística del modelo qSOFA+PCT+lactato>2.	132
Tabla 52. Regresión logística del modelo qSOFA+PCT+lactato>4.	134
Tabla 53. Rendimiento pronóstico del modelo qSOFA+PCT+lactato>4.	135

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fisiopatología de la sepsis y shock séptico.	32
Figura 2. Fisiopatología de la sepsis y shock séptico.	33
Figura 3. Paquetes de medidas terapéuticas para sobrevivir a la sepsis.	45
Figura 4. Criterios diagnósticos de la sepsis, sepsis severa y shock séptico.	46
Figura 5. Distribución por sexos de los pacientes ingresados en la UCI en 2013 con diagnóstico de infección.	65
Figura 6. Procedencia de los pacientes ingresados en la UCI en 2013 con diagnóstico de infección.	67
Figura 7. Distribución de los pacientes posquirúrgicos ingresados en la UCI con diagnóstico de infección según su etiología.	69
Figura 8. Distribución de los pacientes ingresados en la UCI con diagnóstico de infección según el tipo de comorbilidad.	71
Figura 9. Porcentaje de éxitos secundario a infección y su variabilidad a lo largo del año.	76



Figura 10. Porcentaje de éxitos distribuidos por turnos de trabajo.	77
Figura 11. Relación de la sepsis con la escala SOFA.	79
Figura 12. Relación de la mortalidad con la escala SOFA.	80
Figura 13. Relación de la sepsis con la escala qSOFA.	81
Figura 14. Relación de la mortalidad con la escala qSOFA.	82
Figura 15. Porcentaje de los fallecidos según los niveles de lactato al ingreso.	86
Figura 16. Número de fallecidos con ambas escalas pronósticas de gravedad positivas ( $\geq 2$ puntos) al ingreso en la UCI.	89
Figura 17. Porcentaje de pacientes según los valores iniciales de procalcitonina (PCT) en sangre.	91
Figura 18. Correlación entre los valores iniciales de la procalcitonina y el desarrollo de sepsis en los pacientes del estudio.	92
Figura 19. Evolución a sepsis de los pacientes según el valor positivo o negativo de la procalcitonina (PCT) al ingreso en la UCI.	92
Figura 20. Distribución de los pacientes fallecidos según los niveles iniciales de procalcitonina (PCT) al ingreso.	93

Figura 21. Distribución de los fallecidos con ambas escalas pronósticas positivas ( $\geq 2$ puntos) según los niveles iniciales de procalcitonina (PCT) al ingreso en la UCI.	96
Figura 22. Diagrama de cajas de la edad con sepsis entre hombres y mujeres.	101
Figura 23. Porcentaje de pacientes con sepsis y la escala qSOFA positiva.	102
Figura 24. Porcentaje de pacientes con PCT positiva y sepsis.	104
Figura 25. Relación del lactato $> 2$ mmol/L con la sepsis.	106
Figura 26. Porcentaje de pacientes con lactato $>4$ mmol/L y su relación con la sepsis.	109
Figura 27. Curva COR del modelo qSOFA+PCT.	118
Figura 28. Diagrama de cajas sobre la covariable edad con la mortalidad.	123
Figura 29. Relación de la escala qSOFA con la mortalidad.	124
Figura 30. Relación de la procalcitonina (PCT) con el porcentaje de éxitus.	126

Figura 31. Relación del lactato >2 con el porcentaje de éxitos.	127
Figura 32. Relación del lactato >4 con el porcentaje de éxitos.	129



# Índice

<b>Resumen</b>	<b>22</b>
<b>Introducción</b>	<b>30</b>
<b>Justificación y Objetivos</b>	<b>50</b>
<b>Material y Métodos.</b>	<b>55</b>
1. Selección de la muestra:	57
2. Recogida de datos:	59
3. Definición de variables:	59
4. Análisis estadístico:	61
<b>Resultados</b>	<b>64</b>
1. Características de la población de estudio.	65
2. Estudio descriptivo de la Mortalidad.	73
3. Estudio descriptivo de las escalas pronósticas de gravedad:	77
3.1. Escala SOFA con mortalidad y sepsis.	78

3.2 Escala qSOFA con mortalidad y sepsis.	78
4. Impacto del biomarcador lactato en el diagnóstico de sepsis y la mortalidad.	83
5. Impacto de la procalcitonina en el diagnóstico de sepsis y en la mortalidad.	90
6. Estudio de la asociación de qSOFA con lactato y procalcitonina como pronóstico de sepsis y muerte.	98
6.1. Pronóstico de Sepsis:	98
6.1.1 Análisis de las covariables edad y sexo.	98
6.1.2 Rendimiento pronóstico de cada biomarcador.	102
6.1.3 Regresión logística modelo qSOFA+PCT+Lactato>2:	111
6.1.4 Regresión logística modelo qSOFA+PCT+Lactato>4:	113
6.1.5 Regresión logística modelo qSOFA+PCT:	116
6.1.6 Comparación de resultados de qSOFA y qSOFA+PCT:	119
6.2. Pronóstico de Muerte:	121
6.2.1 Análisis de las covariables edad y sexo.	121

6.2.2 Rendimiento pronóstico de cada biomarcador:	124
6.2.3 Regresión logística modelo $qSOFA+PCT+Lactato>2$ :	131
6.2.4 Regresión logística modelo $qSOFA+PCT+Lactato>4$ .	133
<b>Discusión</b>	<b>137</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>155</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>159</b>



# Resumen

## **Resumen**

La infección es uno de los motivos más frecuentes de ingreso en la UCI y la mortalidad secundaria del shock séptico es muy elevada. En los últimos años, existe un gran interés en disponer de las herramientas diagnósticas adecuadas para predecir sepsis y mortalidad y para conseguir optimizar los recursos sanitarios.

### **Objetivos:**

Realizar un estudio descriptivo de las características epidemiológicas de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital San Pedro de Logroño con diagnóstico de infección, durante un año, y evaluar el rendimiento pronóstico de sepsis y mortalidad de las escalas de gravedad qSOFA y SOFA. Además, elaborar una nueva escala, llamada qSOFA PLUS, con el fin de mejorar los resultados pronósticos.

### **Material y métodos:**

Estudio de cohortes descriptivo, observacional y retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes ingresados en la UCI durante el año 2013 con diagnóstico de infección. Se consideró como positivo un valor superior a 2 puntos para la escala SOFA y qSOFA. Para la elaboración de la escala qSOFA PLUS, se utilizó como valor de corte para procalcitonina (PCT)  $> 2\text{ng/ml}$  y para lactato  $> 2\text{mmol/L}$ . También se consideró un valor de corte para el lactato  $> 4\text{mmol/L}$ , por ser un valor umbral de extrema gravedad.

## **Resultados:**

Se obtuvieron 151 pacientes de los cuales 107 (9% del total de ingresos ese año) presentaron sepsis y 41 fallecieron (27,15%). No se observó un claro sexo dominante. La edad media global fue de 67 años. El grupo de edad mayor de 65 años fue el más prevalente y con mayor impacto en la mortalidad. El foco séptico más frecuente fue el respiratorio (40%). El 58,27% de los pacientes presentó uno o dos factores de riesgo. Se detectaron un total de 8 factores de riesgo que podrían influir negativamente en el pronóstico. Los factores más frecuentes fueron: patología cardiovascular, inmunosupresión y diabetes mellitus. Solamente un 4,87% de los pacientes presentó obesidad. La patología cardiovascular fue la que presentó mayor impacto en la mortalidad (51,21%), seguido también por la inmunodeficiencia y diabetes mellitus.

Para el diagnóstico de sepsis, el valor predictivo positivo (VPP) del qSOFA fue del 92,7% frente a un 73,8% en el caso de la escala SOFA. Para predecir mortalidad, el VPP de qSOFA fue de un 36,5% frente a un 29,1 % del SOFA.

Un 73% de los fallecidos presentó unos niveles séricos de lactato  $> 2$  mmol/L y casi la mitad (48,78%), niveles séricos  $> 4$  mmol/L.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas que justifiquen la inclusión del lactato, en cualquiera de sus valores, en el modelo multivariante qSOFA PLUS.

Existen diferencias estadísticamente significativas en la proporción de sepsis de cada grupo de clasificación (chi-cuadrado  $p < 0,001$ ) que justificaría el empleo de la PCT en el modelo multivariante qSOFA PLUS.

El modelo qSOFA PLUS, basado en la escala qSOFA original y el valor cualitativo de PCT, tiene un valor del área bajo la curva (AUC) de 0,879 ( $p < 0,001$ ) y VPP del 92%.

La precisión diagnóstica de la escala qSOFA PLUS es del 87,8% frente al 83,2% de la escala qSOFA, con una sensibilidad del 92% y 83% respectivamente.

### **Conclusión:**

1. La escala con mejor rendimiento para predecir sepsis y mortalidad fuera de la UCI fue qSOFA.
2. El biomarcador lactato fue útil como pronóstico de muerte. Sin embargo, no se empleó en el modelo qSOFA PLUS, puesto que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas que justificasen su inclusión.
3. El modelo qSOFA PLUS mejoró el rendimiento pronóstico de la escala qSOFA, pero no de forma significativa. Sin embargo, podría tener relevancia práctica como método de cribado.

## **Abstract**

Infection is one of the most frequent reasons for admission to the ICU and mortality secondary to septic shock is high. In the last years, there is a high interest to get diagnostic tools to predict sepsis and mortality and to optimize healthcare resources.

### **Objective:**

To carry out a descriptive study of the epidemiological characteristics of patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) at the San Pedro Hospital ( Logroño, Spain) with a diagnosis of infection over a year, and to evaluate the prognostic performance of sepsis and mortality on the qSOFA and SOFA severity scales. In addition, to develop a new scale, called qSOFA PLUS, to provide improved results.

### **Material and Methods:**

A descriptive, observational and retrospective cohort study. All patients admitted to the ICU during 2013 with a diagnosis of infection were included. A value  $\geq 2$  points was considered positive for the SOFA and qSOFA scales. For the elaboration of the qSOFA PLUS scale, the cut-off value for procalcitonine (PCT)  $> 2\text{ng/ml}$  and for lactate  $> 2\text{ mmol/L}$  was used. A cut-off value for lactate  $> 4\text{ mmol/L}$  was also considered, as it is a threshold value of extreme severity.

## Results:

151 patients were identified, of which 107 (9% of the total admissions that year) presented sepsis and 41 died (27.15%). A clear dominant sex was not observed. The overall mean age was 67 years. The 65 years and over age group was the most prevalent and showed the highest rate of mortality. The most frequent septic focus was respiratory (40%). 58.27% of the patients presented one or two risk factors. A total of 8 risk factors were detected that could negatively influence the prognosis. Incidence according to prevalence of these factors were: cardiovascular disease, immunosuppression and diabetes mellitus. Only 4.87% of the patients presented obesity. Cardiovascular disease was the one with the highest rate of mortality (51.21%), followed by immunodeficiency and diabetes mellitus.

For the diagnosis of sepsis, the positive predictive value (PPV) of the qSOFA was 92.7% compared to 73.8% in the case of the SOFA scale. To predict mortality, the PPV for qSOFA was 36.5% *versus* 29.1% for SOFA.

73% of the deceased had serum lactate levels  $> 2$  mmol/L and almost half of them (48.78%) had serum levels  $> 4$  mmol/L.

There are no statistically significant differences that justify the inclusion of lactate, in any of its values, in the multivariate qSOFA PLUS model.

There are statistically significant differences in the proportion of sepsis in each classification group (chi-square  $p < 0.001$ ) that would justify the use of PCT in the multivariate qSOFA PLUS model.

The qSOFA PLUS model, based on the original qSOFA scale and the qualitative PCT value, has an Area under the curve (AUC) value of 0.879 ( $p < 0.001$ ) and a PPV of 92%.

The diagnostic accuracy of the qSOFA PLUS scale is 87.8% compared to 83.2% of the qSOFA scale, with a sensitivity rate of 92% and 83%, respectively.

### **Conclusion:**

1. The best performing scale for predicting sepsis and mortality outside the ICU was qSOFA.
2. The lactate biomarker was useful as a prognosis of death. However, it was not used in the qSOFA PLUS model, since no statistically significant differences were found to justify its inclusion.
3. The qSOFA PLUS model improved the prognostic performance of the qSOFA scale, but not significantly. However, it could be of practical relevance as a screening method.





# Introducción

La medicina intensiva se define como aquella parte de la medicina que se ocupa de los pacientes con disfunción actual o potencial de uno o varios órganos que representan una amenaza para su vida y son susceptibles de recuperación (7).

Del manejo de dichos pacientes con sistemas de monitorización, mejora del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades que provocan dicho fracaso, dependerá la supervivencia de los mismos.

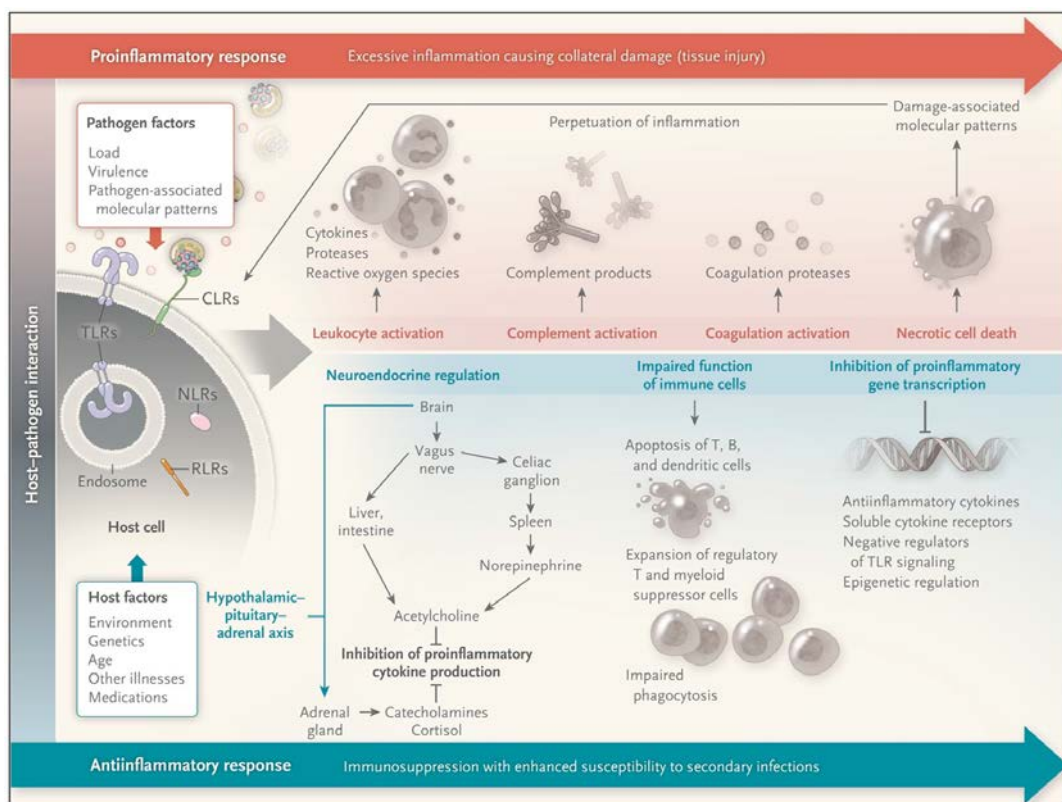
La primera Unidad de Cuidados intensivos fue diseñada como unidad de seguimiento de pacientes graves por la enfermera Florence Nightgale durante la guerra de Crimea en 1854 durante la cual, la mejora de las condiciones sanitarias de los soldados hospitalizados, disminuyó la mortalidad de un 40% a un 2%. Florencia y más de 38 voluntarios, capacitados por ella, se dedicaron a atender a los soldados heridos y supuso el comienzo de la enfermería y la terapia intensiva moderna (8 y 9).

En España, los servicios de Medicina Intensiva o Cuidados Intensivos representan entre el 5 y el 10% de las camas hospitalarias, pero consumen alrededor del 30% de los recursos disponibles para el cuidado de los pacientes agudos (1).

Una de las causas que aumentan considerablemente los costes sociales y económicos, así como la tasa de morbilidad y mortalidad, son las infecciones nosocomiales (10). De ahí, la importancia de su detección precoz.

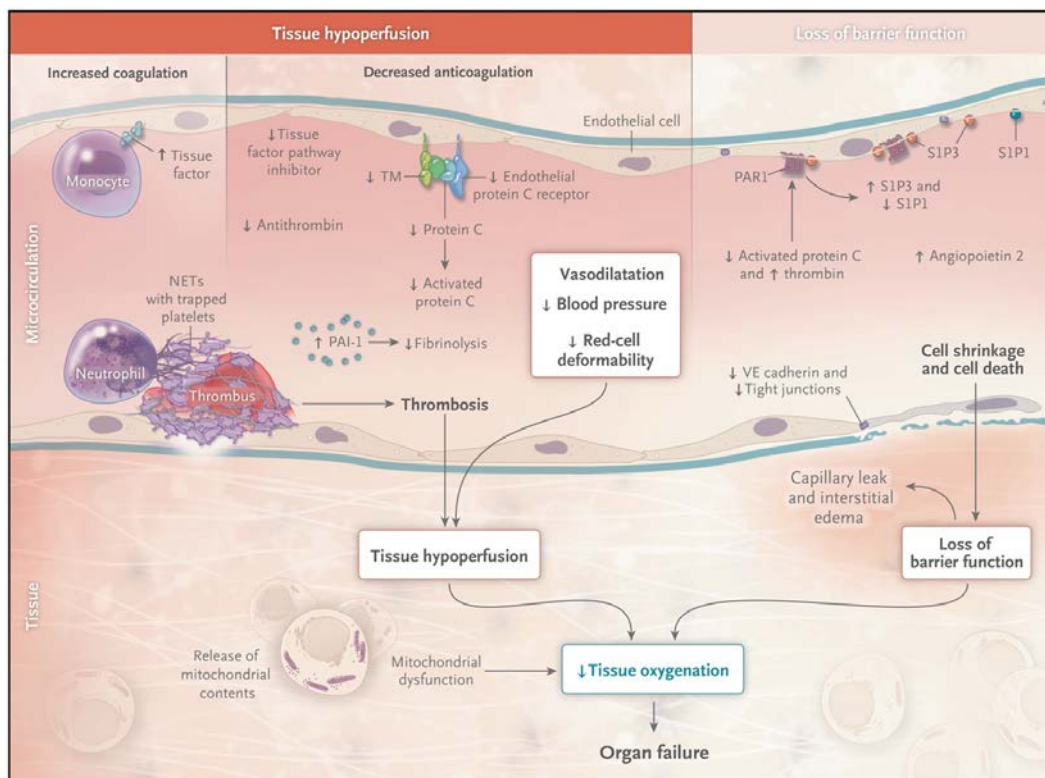
La sepsis es un síndrome clínico caracterizado por una respuesta clínica sistémica o generalizada, desarrollada por el huésped frente a una infección, generando disfunción de órganos a distancia. Es un síndrome frecuente con elevada morbimortalidad.

Ante una determinada infección, el huésped presenta una respuesta adaptativa que intenta contener la infección. En la sepsis, esta respuesta es exagerada y se acompaña de la activación del sistema de la coagulación y la respuesta neuroendocrina.



**Figura 1.** Fisiopatología de la sepsis y shock séptico.

Severe Sepsis and Septic Shock. D. C. Angus and T. van der Poll, 2013. N Engl J Med 2013; 369:840-851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623.



**Figura 2.** Fisiopatología de la sepsis y shock séptico.

Severe Sepsis and Septic Shock. D. C. Angus and T. van der Poll, 2013. N Engl J Med 2013; 369:840-851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623.

Su diagnóstico es fundamentalmente clínico y el tratamiento es tiempo-dependiente y se basa en 3 pilares básicos: control del foco de sepsis, tratamiento antibiótico y medidas de resucitación hemodinámica (11).

Sin embargo, existen una serie de criterios clínicos para identificar los pacientes con sepsis, síndrome inflamatorio sistémico (SRIS) y shock séptico. En los últimos años, han ido variando la definición y el concepto de sepsis gracias a las diferentes conferencias de consenso que se han celebrado (12).

La primera de estas conferencias fue la Conferencia de Consenso de la American College of Chest Physician/Society of critical care Medicina.

(SEPSIS-1). Posteriormente, se fueron modificando dichos conceptos en reuniones sucesivas como en 2001 (SEPSIS-2) y finalmente, las definiciones actuales que se publicaron en 2016 (SEPSIS-3) (13). La limitación principal de las definiciones de SEPSIS-1 y SEPSIS-2 fue que no había una clara diferencia entre la respuesta fisiológica normal del huésped a la agresión y la respuesta considerada patológica que desencadena la disfunción orgánica. De ahí, la necesidad de hacer una tercera conferencia en 2016 para redactar nuevas definiciones. En dicha conferencia participaron la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM) y la Sociedad Médica de Cuidados Críticos (SCCM) (13).

Este grupo de trabajo evaluó los criterios médicos que mejor identificaban a los pacientes con más probabilidades de sufrir una sepsis.

Según la bibliografía, el retraso en la instauración de un tratamiento adecuado para la infección y la sepsis, así como el empleo de un antibiótico inadecuado, se asocian a una mayor mortalidad (14). Por eso, resulta fundamental establecer un diagnóstico precoz, así como evaluar la respuesta terapéutica.

Se han estudiado durante todos estos años qué pruebas de laboratorio podrían emplearse para predecir la sepsis. Los biomarcadores son indicadores moleculares utilizados para diagnosticar y predecir el desenlace de la enfermedad, así como para identificar pacientes potencialmente susceptibles de

sufrirla. Esto permite anticipar el diagnóstico, diferenciar entre inflamación no infecciosa y por infección; y distinguir la infección bacteriana de la vírica.

Hasta el momento, ningún biomarcador de los estudiados ha demostrado reunir las condiciones ideales. Por eso, el diagnóstico de sepsis, actualmente, se basa en un conjunto de diferentes técnicas y métodos que se usan conjuntamente contextualizándolo con la clínica del paciente (11).

Existen varios biomarcadores que pueden orientar al profesional sanitario acerca de la posibilidad de que un paciente padezca una infección (15 y 16).

La Proteína C reactiva (PCR), principalmente producida por el hepatocito, se ha considerado como un biomarcador de referencia de respuesta inflamatoria sistémica por su gran sensibilidad. Sin embargo, dicha proteína no discierne entre proceso inflamatorio e infección, por lo que se debe considerar marcador de inflamación, pero no de sepsis. Además, plantea varias limitaciones debido a su cinética lenta, por lo que se eleva de forma significativa a las 24 horas y su pico máximo lo puede alcanzar a las 48 horas. Precisamente por su cinética lenta, podría tener utilidad en el seguimiento de la respuesta terapéutica de pacientes con infección bacteriana cuya evolución sea mayor de 24 horas y cuyos niveles sean  $>50$  mg/L; además del diagnóstico de infecciones intercurrentes. Sin embargo, como se ha comentado previamente, no es un marcador de utilidad en el diagnóstico inicial de sepsis, por lo que es un biomarcador que no se ha utilizado en este trabajo.

La Procalcitonina (PCT), por el contrario, es uno de los mejores indicadores de sepsis bacteriana, siendo además útil a la hora de evaluar la gravedad de la infección. No sólo se emplea para el diagnóstico inicial sino que, su variación durante la evolución de la infección, permite evaluar la respuesta al tratamiento (17). Existe correlación entre la carga bacteriana y la concentración de la procalcitonina. De ahí que se considere un biomarcador útil para valorar la gravedad de la infección e indicador de sepsis. Sin embargo, tendrá poca utilidad como diagnóstico de infecciones locales debido a que la carga bacteriana suele ser baja y, por tanto, los niveles de procalcitonina también. Un aspecto que se debería tener en cuenta es que también puede elevarse como respuesta a procesos inflamatorios sistémicos, por lo que podría estar elevada en otras patologías como golpe de calor, tumores, enfermedad de injerto contra huésped, pancreatitis, trauma grave, cirugías mayores, etc. Esta última, es la razón por la que este marcador discrimina mejor aquellos pacientes con patología no quirúrgica que pacientes posoperados. En este caso, su cinética es rápida. En condiciones normales, sus valores son muy bajos. ( $<0,05$  ng/ml). Se eleva a las 2-4 horas del estímulo inflamatorio, producida por las células del hígado, pulmón, riñón, músculo y grasa (adipocitos), por lo que se podría considerar como un marcador precoz y útil en la valoración inicial del paciente séptico. Alcanza el pico máximo a las 10-12 horas, con una vida media de 22-35 horas. Debido a su cinética de disminución rápida con la antibioterapia adecuada, conviene ser prudente en la interpretación de una PCT negativa en

un paciente con tratamiento antibiótico. Aunque aún no se conocen los valores umbrales diagnósticos y pronósticos, se considera que valores  $> 2$  ng/ml suelen indicar la presencia de sepsis bacteriana, mientras que valores  $< 0,05$  ng/ml la descartan; sin embargo, no podría descartarse infección local, sobre todo las infecciones del tracto respiratorio inferior donde el valor umbral suele ser 0,25 ng/ml. A su vez, valores entre 0,5-2 ng/ml podrían ser falsos positivos, por lo que se recomienda repetir la medición pasadas 6-24 horas. Por último, valores  $>10$  ng/ml se asocian a sepsis grave y shock séptico.

En la bibliografía se ha descrito una tabla de valores de determinación semicuantitativa de procalcitonina en la que basaremos nuestro estudio (40).

**Tabla 1.** Valores de la procalcitonina (PCT) y su relación con la sepsis.

Valores de PCT.	Interpretación
<b><math>&lt;0,5</math> ng/ml</b>	Sepsis improbable. Sano o infección local.
<b>0,5-2 ng/ml</b>	Sepsis posible. Infección vírica o bacteriemia localizada.
<b>2-10 ng/ml</b>	Sepsis probable.
<b><math>&gt;10</math> ng/ml</b>	Sepsis grave/shock séptico.

Por todas las razones mencionadas previamente en este trabajo, se ha considerado un valor positivo de PCT  $>2$  ng/ml, en el que se debería sospechar sepsis según el Código Sepsis en España (10 y 11).

En los últimos años, se han estudiado otros biomarcadores diagnósticos de sepsis como el receptor desencadenante soluble expresado en las células mieloides (sTREMI), la proadrenomedulina (pro-ADM), el receptor soluble del activador



del plasminógeno tipo uroquinasa (suPAR) y la molécula soluble de la glicoproteína CD14 (sCD14-ST) llamada presepsina. Sin embargo, no se han podido estudiar estos biomarcadores en este trabajo por carecer de la posibilidad de solicitar dicha prueba en el hospital (18).

El lactato se define como la molécula producida en su mayor medida por el músculo, derivada del piruvato, tras la realización de ejercicio intenso. Los órganos que también lo producen son el cerebro, piel, intestino y hematíes. Su aclaramiento es hepático y renal. Su producción aumenta considerablemente con la hipoxia tisular, pero en estados inflamatorios en los que no se produce una hipoxia considerable (sepsis sin shock) también se ha visto aumentada la producción del mismo, explicado por otros mecanismos aeróbicos e incluso por un aclaramiento hepático reducido. La magnitud de la lactacidemia refleja, por tanto, la gravedad de la hipoperfusión y se relaciona directamente con la mortalidad (19). Puesto que la sepsis es una enfermedad tiempo-dependiente y, a mayor hipoperfusión de los órganos peor es el pronóstico de la misma, resulta fundamental estudiar la variación del lactato durante todo el proceso, con el fin de poder optimizar el manejo terapéutico. De hecho, 4 horas después del shock séptico, las probabilidades de supervivencia disminuyen por debajo del 50% (20). Por esta razón, junto con la procalcitonina, es uno de los principales biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección. De hecho, la acidosis láctica de relevancia clínica cursa con un lactato mayor de 4 mmol/l ( $\geq 36$ mg/dl). Según las guías clínicas, este dato, junto con hipotensión (TA media  $<65$ ) o

presencia de datos de disfunción orgánica aguda, hace necesario el inicio de medidas de resucitación hemodinámica y antibioterapia en tiempo inferior a una hora: “Hora de oro” (5).

Por tanto, la cinética del lactato se usa tanto como marcador pronóstico como para valorar la respuesta al tratamiento del shock, considerando una buena respuesta, la reducción de más de un 5% de la cifra inicial de lactacidemia después de una hora del inicio del tratamiento, acompañado además de mejoría clínica. En condiciones normales, el valor de referencia para el lactato en sangre es inferior a 2 mmol/L (18 mg/dl), por lo que, tras revisar las recomendaciones realizadas por el Código Sepsis en España, valores superiores deberían hacer sospechar al profesional médico acerca de la posibilidad de infección (10 y 11). Por este motivo, en la muestra de estudio de este trabajo, se consideró un valor de lactato positivo aquel cuyo valor es  $>2$  mmol/L o  $> 18$  mg/dl.

Otra de las herramientas, habitualmente empleadas en la UCI para la valoración de pacientes, son las escalas pronósticas, que se calculan al ingreso e incluso diariamente, para poder estimar la gravedad de los mismos y probable mala evolución (21). Las más conocidas son: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE), *Mortality Probability Model* (MPM) y *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS). El objetivo fundamental de estos modelos es diferenciar entre los grupos de supervivientes y no supervivientes. Estos modelos utilizan paquetes de variables con el estado del paciente al ingreso en UCI o

inmediatamente después. Todas las variables, en cualquiera de los tres modelos utilizados, son variables reproducibles y fáciles de obtener.

Las escalas de fallo orgánico son el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS), Logistic Organ Dysfunction Score (LODS), Multiple System Organ Failure (MSOF). De entre estos modelos, el más frecuentemente utilizado es el SOFA.

Probablemente, la escala LODS sea la mejor ya que, no sólo evalúa los principales órganos, sino que le da mayor valor a los que tienen más peso. Sin embargo, debido a su complejidad ha caído en desuso (22).

Estos modelos permiten:

1. Hacer una valoración continuada de la disfunción orgánica, pero dándole un grado de mayor o menor severidad. De hecho, el SOFA asigna una puntuación de 1 a 4 a cada uno de los órganos que evalúa.
2. Dicha evaluación continuada permite conocer la evolución del paciente.
3. Evaluar el fallo orgánico con el menor número de variables posibles, debiendo evaluar la respuesta al tratamiento.

#### 1. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

Al principio, se diseñó para evaluar al paciente séptico (*Sepsis-Related Organ Failure Assessment*) pero, posteriormente, se observó que podía ser utilizada para cualquier paciente crítico. Esta escala, no sólo predice mortalidad, sino que describe una serie de complicaciones del paciente crítico. No obstante, la

morbilidad se suele relacionar con la mortalidad, como se ha observado en diferentes trabajos que establecen mortalidad en función del SOFA (6).

Las variables que se requieren para calcular la escala SOFA son las siguientes:

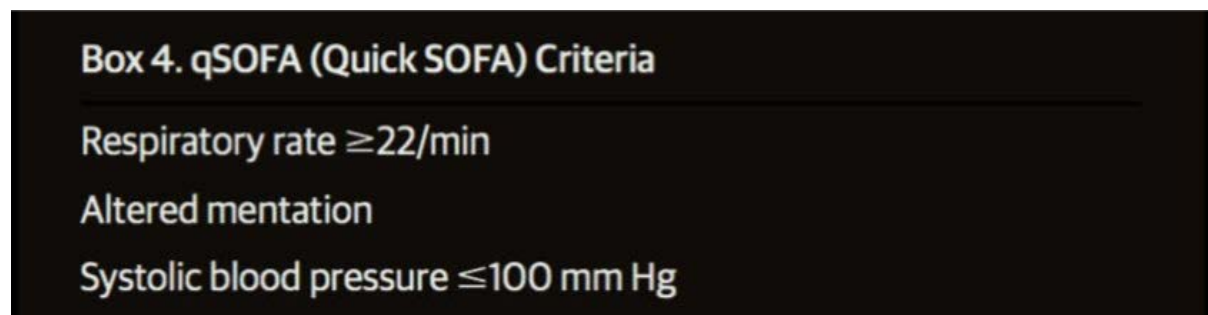
**Tabla 2.** Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).

Órgano / Sistema	Puntuación				
	0	1	2	3	4
<b>Cardiovascular</b> (hipotensión)	No hipotensión	TAM<70 mmHg	Dopamina≤5 µg/kg/min ó dobutamina (cualquier dosis)	Dopamina>5 ó adrenalina≤0.1 ó noradrenalina≤0.1	Dopamina>5 ó adrenalina>0.1 ó noradrenalina>0.1
<b>Respiratorio</b> (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	>400	301-400	201-300	101-200	≤ 100
<b>Hepático</b> (bilirrubina, µmol/l mg/dl)	≤ 20 <1.2	20-32 1.1-1.9	33-101 2.0-5.9	102-204 6.0-11.9	>204 >12.0
<b>Renal</b> (creatinina, µmol/l) mg/dl	≤ 110 <1.2	110-170 1.2-1.9	171-299 2.0-3.4	300-440; 3.5-4.9; ó diuresis≤500 ml/d	>440; >5.0; ó diuresis<200 ml/d
<b>Hematológico</b> (plaquetas)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
<b>SNC</b> (Glasgow Coma Score)	15	13-14	10-12	6-9	<6

Como se aprecia en la tabla anterior, se tienen en cuenta hasta 6 posibles disfunciones orgánicas. Cada órgano se puntúa desde 0 (normal) a 4 (el más grave), proporcionando una puntuación diaria de 0 a 24 puntos. El SOFA durante los primeros días de ingreso en la UCI es un buen indicador de pronóstico. Independiente de la puntuación inicial, un aumento en la puntuación SOFA durante las primeras 48 horas en la UCI predice una tasa de mortalidad de al menos el 50%. Con una puntuación SOFA mayor de 15 puntos, la mortalidad esperada es mayor del 90% (23 y 24).

Por otro lado, en la actualidad se ha comenzado a utilizar una escala similar simplificada que permite estimar la gravedad de una forma más rápida y sencilla en pacientes que acuden al servicio de urgencias. Se trata de la escala Quick SOFA o SOFA Simplificada.

**Tabla 3.** Quick Sepsis related Organ Failure Assessment (qSOFA).



Box 4. qSOFA (Quick SOFA) Criteria
Respiratory rate $\geq 22$ /min
Altered mentation
Systolic blood pressure $\leq 100$ mm Hg

En los últimos años ha habido mucha controversia sobre su utilidad y validez pronóstica. Desde la aparición de esta nueva herramienta en 2016, se han sucedido diferentes publicaciones donde comparan la precisión pronóstica de la escala SOFA y qSOFA, como por ejemplo la publicación de la Revista JAMA en 2017 titulada: “ Prognostic Accuracy of the SOFA score, SIRS criteria and the qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit”. Dicha publicación concluye que, para pacientes con presunta infección, “en la UCI” la puntuación SOFA tuvo mayor validez pronóstica que el qSOFA. Sin embargo, “fuera de la UCI” el modelo qSOFA tuvo validez pronóstica similar (6) . Debido a la sencillez de la misma, dada la ausencia de necesidad de pruebas de laboratorio para su cálculo, podría

ser una buena herramienta para valorar pacientes fuera de la UCI e identificar a los potencialmente graves.

Una puntuación baja tras calcular dicha escala, no descarta automáticamente la posibilidad de sepsis, por lo que se recomienda continuar el seguimiento del paciente en caso de que se sospeche infección. Sin embargo, una puntuación alta podría indicar la necesidad de adoptar medidas de diagnóstico y tratamiento más concretas como, por ejemplo, la medición de biomarcadores relacionados con la sepsis y mortalidad, administración de fluidoterapia, cálculo de la escala SOFA, así como inicio de antibioterapia.

Resulta llamativo observar cómo desde 2001 hasta la actualidad ha habido mucha concienciación acerca de la sepsis y la gravedad de sus consecuencias. En Pubmed, se suceden innumerables artículos que estudian detenidamente tanto la fisiopatología de la misma, como sus métodos de detección precoz. Y por eso, en ese intento de comprender la sepsis, surgió en 2002 una iniciativa internacional denominada “Surviving sepsis campaign”(5), impulsada por diferentes sociedades científicas, con el objetivo de elaborar unas recomendaciones para el manejo de la sepsis y el shock séptico y conseguir así disminuir la mortalidad debida a la misma un 25% en 2009. Las entidades colaboradoras con dicha campaña fueron la Sociedad Médica de Cuidados Críticos (The Society of Critical Care Medicine), la Sociedad Europea de

Medicina Intensiva (The European Society of Intensive Care Medicine) y el Forum internacional de sepsis.

Una de sus aportaciones más relevantes fue el concepto “tiempo-dependencia”.

De tal forma que, como ocurre en otras patologías agudas, cuanto menos tiempo transcurra desde el inicio del empeoramiento hasta la implementación de las medidas terapéuticas, habrá menos disfunciones orgánicas y, en consecuencia, menor mortalidad. Resumido en forma de eslogan: « Tiempo es tejido» (25).

De ahí que esta organización centre sus esfuerzos actuales en minimizar el retraso y tratamiento de los pacientes con esta patología.

Esta campaña ha presenciado 4 fases:

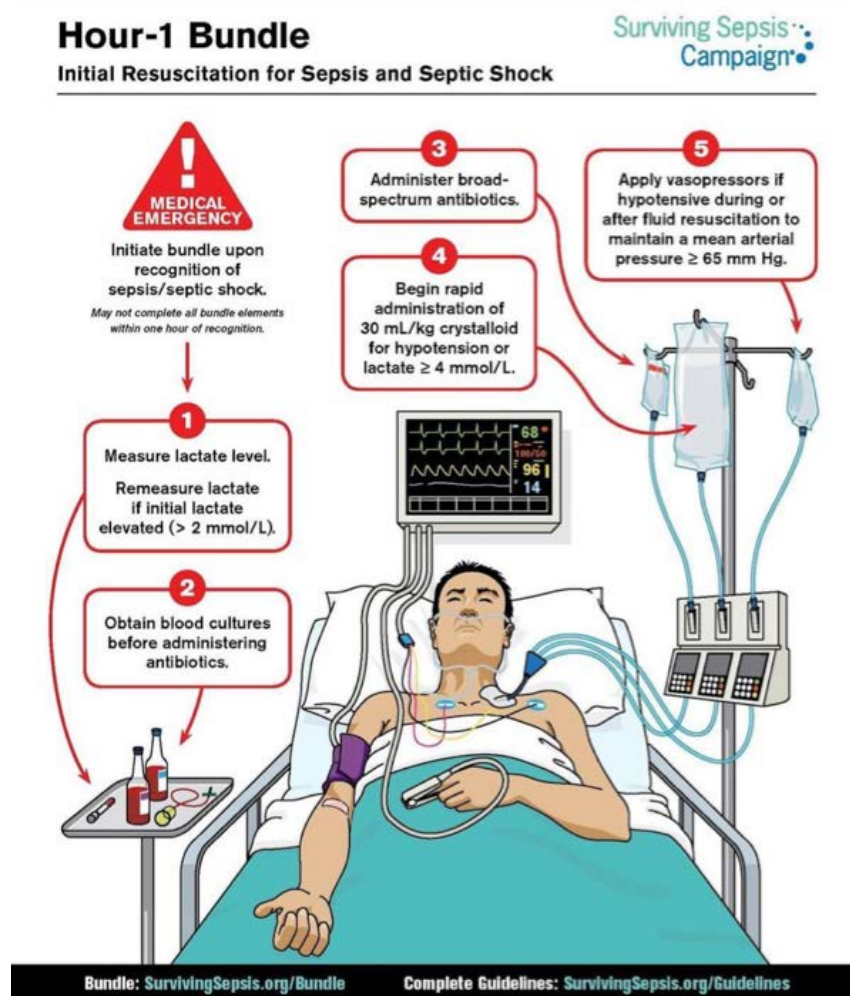
#### 1. **Fase I: Desarrollo del conocimiento sobre el alcance del**

**problema.** Se inició en octubre de 2002 en la reunión anual de la ESICM en Barcelona y se hizo público con la “Declaración de Barcelona”, con el objetivo de mejorar la supervivencia de la sepsis severa (26). Las bases generales de la campaña se detallaron en un documento de toma de posición. En dicho documento, se pusieron ejemplos de enfermedades cuya mortalidad ha disminuido tras la implantación de programas de detección y tratamiento precoz, como el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular (ACV). Los autores ponen ejemplos de varias medidas y actitudes terapéuticas que han mostrado en los últimos años su eficacia para

reducir la mortalidad en la sepsis, brindando la posibilidad de conseguir un objetivo ambicioso: reducir la mortalidad de la sepsis grave en un 25% en los próximos cinco años (27).

## 2. Fase II: Desarrollo de definiciones y publicación de guías para el manejo de la sepsis severa y el shock séptico.

Para ello, desarrollaron dos “bundles” o “paquetes de medidas” enfocados principalmente en la resucitación del paciente, control del foco de sepsis y el tratamiento.



**Figura 3.** Paquetes de medidas terapéuticas para sobrevivir a la sepsis.



3. **Fase III:** Puesta en marcha de dichas guías, cambios en el manejo del paciente séptico y recogida de datos para evaluar el impacto de dicha aplicación en el resultado clínico y la mortalidad. La siguiente imagen corresponde a los criterios diagnósticos elaborados por Derek C. Angus et al (38).

<b>Table 1. Diagnostic Criteria for Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock.*</b>
<b>Sepsis (documented or suspected infection plus <math>\geq 1</math> of the following)†</b>
General variables
Fever (core temperature, $>38.3^{\circ}\text{C}$ )
Hypothermia (core temperature, $<36^{\circ}\text{C}$ )
Elevated heart rate ( $>90$ beats per min or $>2$ SD above the upper limit of the normal range for age)
Tachypnea
Altered mental status
Substantial edema or positive fluid balance ( $>20$ ml/kg of body weight over a 24-hr period)
Hyperglycemia (plasma glucose, $>120$ mg/dl [6.7 mmol/liter]) in the absence of diabetes
Inflammatory variables
Leukocytosis (white-cell count, $>12,000/\text{mm}^3$ )
Leukopenia (white-cell count, $<4000/\text{mm}^3$ )
Normal white-cell count with $>10\%$ immature forms
Elevated plasma C-reactive protein ( $>2$ SD above the upper limit of the normal range)
Elevated plasma procalcitonin ( $>2$ SD above the upper limit of the normal range)
Hemodynamic variables
Arterial hypotension (systolic pressure, $<90$ mm Hg; mean arterial pressure, $<70$ mm Hg; or decrease in systolic pressure of $>40$ mm Hg in adults or to $>2$ SD below the lower limit of the normal range for age)
Elevated mixed venous oxygen saturation ( $>70\%$ )‡
Elevated cardiac index ( $>3.5$ liters/min/square meter of body-surface area)§
Organ-dysfunction variables
Arterial hypoxemia (ratio of the partial pressure of arterial oxygen to the fraction of inspired oxygen, $<300$ )
Acute oliguria (urine output, $<0.5$ ml/kg/hr or 45 ml/hr for at least 2 hr)
Increase in creatinine level of $>0.5$ mg/dl ( $>44$ $\mu\text{mol/liter}$ )
Coagulation abnormalities (international normalized ratio, $>1.5$ ; or activated partial-thromboplastin time, $>60$ sec)
Paralytic ileus (absence of bowel sounds)
Thrombocytopenia (platelet count, $<100,000/\text{mm}^3$ )
Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin, $>4$ mg/dl [68 $\mu\text{mol/liter}$ ])
Tissue-perfusion variables
Hyperlactatemia (lactate, $>1$ mmol/liter)
Decreased capillary refill or mottling
<b>Severe sepsis (sepsis plus organ dysfunction)</b>
<b>Septic shock (sepsis plus either hypotension [refractory to intravenous fluids] or hyperlactatemia)¶</b>
* Data are adapted from Levy et al. <sup>3</sup>
† In children, diagnostic criteria for sepsis are signs and symptoms of inflammation plus infection with hyperthermia or hypothermia (rectal temperature, $>38.5^{\circ}\text{C}$ or $<35^{\circ}\text{C}$ , respectively), tachycardia (may be absent with hypothermia), and at least one of the following indications of altered organ function: altered mental status, hypoxemia, increased serum lactate level, or bounding pulses.
‡ A mixed venous oxygen saturation level of more than 70% is normal in newborns and children (pediatric range, 75 to 80%).
§ A cardiac index ranging from 3.5 to 5.5 liters per minute per square meter is normal in children.
¶ Refractory hypotension is defined as either persistent hypotension or a requirement for vasopressors after the administration of an intravenous fluid bolus.

**Figura 4.** Criterios diagnósticos de la sepsis, sepsis severa y shock séptico.

Estos son algunos de los criterios que se han elaborado para el diagnóstico de sepsis, sepsis severa y shock séptico.

En esta fase, por tanto, se pondrían en marcha programas multidisciplinarios para la educación del personal sanitario y conseguir así que, el conocimiento actualizado, se transfiera día a día y se aplique adecuadamente al tratamiento de dichos pacientes.

#### **4. Fase IV: Actualizaciones y nuevas recomendaciones.**

Desde entonces, cada cuatro años aproximadamente, se reúnen las diferentes comunidades científicas para revisar y actualizar las guías clínicas elaboradas previamente.

Este tipo de iniciativas fueron las que hicieron posible que, poco a poco, hubiese más concienciación acerca de la enfermedad y su prevención precoz.

EDUSEPSIS es una organización de profesionales españoles procedentes de Cataluña que desde el 2008 tienen como objetivo disminuir la mortalidad de la sepsis grave y el shock séptico mediante la transferencia del conocimiento científico.

Algunos de sus lemas son los siguientes:

- Medir lo que hacemos es el primer paso para hacerlo mejor.
- Mejorar el conocimiento es mejorar la supervivencia.
- Actúa rápido, la sepsis mata.
- En sepsis tu velocidad es vida, actúa rápido.

Dicha organización realizó un estudio llamado con el mismo nombre (Estudio Edusepsis) en el que demostró que la aplicación de un programa educacional para mejorar el seguimiento de las guías de la SSC produjo un aumento en el cumplimiento de los bundles de tratamiento, así como una reducción en la mortalidad. En dicho estudio participaron 59 unidades de cuidados intensivos de toda España y ello permitió el desarrollo de herramientas para identificar en cada hospital áreas de mejora e implantación de nuevas medidas para mejorar los resultados (28).

De esta manera, los diferentes hospitales de toda España fueron desarrollando protocolos de actuación hasta elaborar lo que actualmente se conoce como Código sepsis en España (10), creado e impulsado en cada hospital por equipos multidisciplinares y de respuesta rápida enfocados en la sepsis. Aquí se pone de manifiesto la necesidad del intensivista de jugar un rol relevante fuera de la UCI en la identificación precoz de los pacientes con peor pronóstico o potencialmente graves.

Desde el año 1994, las UCIs españolas han utilizado un programa conocido como ENVIN-HELICS que fue recogiendo datos epidemiológicos y estadísticos enfocados al estudio de las infecciones de la UCI, su manejo terapéutico precoz y la prevención de las mismas.

Son muchas las medidas que, junto con el apoyo del Ministerio de Sanidad en España, se han puesto en marcha desde entonces, gracias a la recogida de datos procedentes de las UCIs de todo el país. Ejemplos de ello son los programas de

Bacteriemia zero, Neumonía zero, Resistencia zero e ITU zero. Gracias a todas estas medidas, se ha conseguido la máxima participación de la historia, un hecho que no pasa desapercibido y llena de orgullo a los médicos de esta especialidad.

Desde que se pusieron en marcha estos protocolos de actuación, se ha conseguido reducir la densidad de incidencia (DI) de la bacteriemia primaria (BP) y de la bacteriemia asociada a catéter (BRC) a 2,45 episodios/1000 días de CVC (Catéter venoso central). Con respecto a la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) se consiguió una reducción a 4,9 episodios/1000 días de ventilación mecánica (VM) (Datos sacados del estudio ENVIN-HELICS correspondiente a 2018 y que en informes sobre la actividad en años posteriores se ha mantenido estable).

Gracias a los programas previamente mencionados, las tasas de infección son las más bajas de la historia y se ha conseguido la mortalidad más baja de todas las registradas hasta ahora ( 9,27%) (29).

En la Comunidad de La Rioja existe un protocolo “Código sepsis” (39), actualizado en agosto del 2017, cuyas pautas siguen las directrices recomendadas en la Surviving sepsis campaign y el código sépsis en España.

Tras analizar detenidamente este protocolo, se observó cómo la escala qSOFA permite identificar aquellos pacientes en riesgo y en consecuencia, activar el código sepsis.

# Justificación y Objetivos

Actualmente, en España, los Servicios de Medicina Intensiva representan entre el 5 y el 10% de las camas hospitalarias, pero consumen alrededor del 30% de los recursos disponibles para el cuidado de los pacientes agudos (1).

La infección es uno de los motivos más frecuentes de ingreso en UCI y a su vez causa de retraso y consumo de mayores recursos sanitarios. Además, la mortalidad del shock séptico se estima en un 40-60% y depende de diversos factores como las comorbilidades y el tratamiento antibiótico, así como la precocidad en su administración (2).

Resulta imprescindible conocer los factores de riesgo que pueden predisponer a que los pacientes sufran una infección, con el fin de diseñar las estrategias de prevención adecuadas. Para ello, es importante conocer la epidemiología de los pacientes que ingresan en UCI con diagnóstico de sepsis o sospecha de infección, así como las herramientas para su diagnóstico y los principales marcadores pronósticos de gravedad empleados al ingreso de los pacientes en dicha unidad.

En la actualidad en nuestra especialidad, se valoran diariamente pacientes procedentes de urgencias y de las plantas hospitalarias, cuyo empeoramiento o gravedad hace que cumplan criterios para ingresar en nuestra unidad. Una adecuada valoración y selección de aquellos pacientes potencialmente graves, podría acelerar el ingreso y tratamiento de dichos pacientes consiguiendo el

objetivo de mejorar su pronóstico, así como disminuir la estancia hospitalaria y el consumo de recursos.

En España, la mayoría de los hospitales tienen lo que se llama “Código sépsis” (3), que consiste en un protocolo de actuación ante la sospecha de un paciente con diagnóstico de sepsis. Cada hospital ha individualizado dicho protocolo según los recursos sanitarios de los que dispone, lo cual supone una iniciativa inmejorable para poder afrontar la lucha diaria de los médicos contra la infección. En dichas pautas de actuación, se utilizan todo tipo de herramientas que puedan detectar de forma precoz al paciente séptico.

Algunas de ellas son las diferentes escalas para predecir la mortalidad tras una evaluación inicial. Para realizar este trabajo, se emplearon respectivamente dos escalas de gravedad. La primera fue la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assesment) y el qSOFA (Quick-SOFA o SOFA simplificado) (4).

Por otro lado, los biomarcadores como el lactato y la procalcitonina también podrían orientar al profesional sanitario, tanto en el diagnóstico de sepsis como en la gravedad del cuadro clínico que presenten dichos pacientes, puesto que el lactato es un marcador específico de mortalidad y, a su vez, la procalcitonina es un marcador específico de sepsis (5).

Durante los últimos años, se han intensificado los estudios que podrían ser empleados en la valoración inicial del paciente, como complemento a dichas escalas de gravedad, y que podrían mejorar la capacidad para predecir sepsis o

mortalidad. Por tanto, si se emplearan en conjunto, serían una herramienta adecuada que el intensivista podría emplear en la toma de decisiones a la hora de ingresar dichos pacientes en la UCI.

En 2017 salió publicado en la revista JAMA: “Prognostic Accuracy of the SOFA score, SIRS criteria and the qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit” (5). En dicha publicación se describió que, para pacientes con presunta infección y, en la valoración “fuera de la UCI”, el modelo qSOFA tuvo validez pronóstica similar al SOFA. Esta conclusión fue de vital importancia dado que la escala qSOFA, al no precisar de tantos datos clínicos y analíticos para su cálculo en comparación a la escala SOFA, permitiría su uso de una manera más rápida y sencilla y por tanto, facilitaría su aplicación en dichos protocolos de actuación.

A eso habría que sumarle el hecho de que, en la práctica clínica diaria, cuando se sospecha la aparición de sepsis en un paciente, en la analítica habitualmente se solicitan los biomarcadores previamente comentados.

Por tanto, un aspecto interesante de este trabajo ha sido, por un lado, comprobar que en la muestra de estudio se confirmaban las afirmaciones realizadas hasta ahora en dicho estudio acerca de las escalas pronósticas de gravedad y, por otro lado, evaluar qué ocurriría si se creara una nueva versión que contemplara los mismos parámetros del qSOFA y, además, los biomarcadores lactato y procalcitonina con el objetivo de mejorar la capacidad



predictiva de sepsis o mortalidad y , de esta manera, poder emplearlos en nuestro trabajo.

Estas reflexiones han hecho que los siguientes objetivos de la tesis doctoral sean:

1. Recabar datos de las características epidemiológicas de la infección en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital San Pedro de Logroño.
2. Estimar la capacidad predictiva de sepsis y mortalidad, tanto de los biomarcadores procalcitonina y lactato, como de las escalas pronósticas de gravedad SOFA y qSOFA.
3. Comprobar si la escala qSOFA podría servir como indicador precoz de ingreso en UCI para pacientes fuera de la UCI.
4. Elaborar una nueva versión de escala pronóstica denominada qSOFA PLUS, que contemple como variables la inclusión de la escala qSOFA y uno o ambos de los biomarcadores (PCT y lactato), con el objetivo de mejorar los resultados obtenidos con las otras escalas.

# **Material y Métodos.**

## Material:

El estudio se realizó en la unidad de Cuidados Intensivos del Hospital San Pedro de Logroño. Se trata de un estudio de cohortes descriptivo, observacional y retrospectivo de los pacientes ingresados en la UCI con diagnóstico de infección.

El periodo de duración del estudio fue de un año, comprendido entre el 1/01/2013 y el 31/12/2013.

### Descripción del Hospital, la unidad de Cuidados Intensivos y tipo de pacientes:

El Hospital San Pedro es el hospital público de referencia de la Comunidad Autónoma de La Rioja. Consta de 630 camas con un 82% de las habitaciones individuales y abarca una población de 320000 habitantes aproximadamente.

La UCI está ubicada en la primera planta del hospital muy cerca del servicio de urgencias, el paritorio y de unidades centrales como Anestesia y Radiodiagnóstico.

En el momento de la recogida de datos realizada para este trabajo, constaba de 17 habitaciones individuales situadas en torno a 2 controles de enfermería, un control para pacientes coronarios o con patología cardiaca y otro control, para pacientes polivalentes. De estas habitaciones, dos presentan las instalaciones pertinentes para la realización de hemodiálisis y, otras dos, con posibilidad de realizar aislamiento con presión positiva o negativa.

Cabe mencionar que, debido a la pandemia por el virus SARS-COV2, se realizó una ampliación de dicha unidad hasta tener en la actualidad 23 habitaciones individuales para pacientes críticos de forma permanente.

Por otro lado, es necesario destacar que el hospital no tiene servicio de Cirugía Cardíaca, ni Neurocirugía ni UCI pediátrica, por lo que los pacientes con dichas patologías quedan excluidos del estudio, dado que no son pacientes que ingresen habitualmente en esta unidad.

Existen conciertos con otros hospitales, de otras comunidades autónomas o privados dentro de nuestra comunidad, donde se derivan este tipo de pacientes.

El personal facultativo de la UCI está formado por 17 médicos, 5 de ellos, internos residentes. El resto del personal de enfermería, auxiliares, celadores y personal de limpieza son un total de 52 personas.

## **Métodos:**

### **1. Selección de la muestra:**

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes ingresados en la UCI del hospital San Pedro de Logroño desde el 01/01/2013 hasta el 31/12/2013, con diagnóstico de infección o sepsis.

### Criterios de inclusión:

- Paciente ingresado en UCI del hospital San Pedro de Logroño con diagnóstico de sepsis o sospecha de infección.
- > 14 años.
- Año 2013.
- Se ha considerado un valor de corte para SOFA positivo o qSOFA positivo  $\geq$  a 2 puntos.
- El valor de corte para PCT positiva fue un valor > de 2 ng/ml.
- El valor de corte para lactato positivo fue un valor > de 2 mmol/l ( 36 mg/dl).
- Se consideró un valor de qSOFA PLUS positivo a un valor  $\geq$  a 2 puntos.

### Criterios de exclusión:

- Pacientes derivados a otras UCIs de otros hospitales procedentes de servicios como Cirugía Cardíaca, Neurocirugía y UCI Pediátrica.
- Pacientes con edad < de 14 años.
- Todos los que no cumplan los criterios de inclusión.

## **2. Recogida de datos:**

Se realizó desde la historia clínica digitalizada (SELENE) y la gráfica de datos evolutivos del programa informático “INNOVIAN” del hospital.

Además, se elaboró una base de datos Excel con toda la información recopilada.

## **3. Definición de variables:**

En primer lugar, se estudiaron las características epidemiológicas de la muestra: edad, sexo, procedencia (intrahospitalaria o extrahospitalaria), así como el servicio desde donde estaba ingresado el paciente en caso de procedencia intrahospitalaria.

Se consideró como infección extrahospitalaria a toda infección adquirida a partir del entorno, asociada a procesos infecciosos antes de su admisión en el hospital. A su vez, la infección intrahospitalaria o nosocomial se definió como aquella contraída por pacientes ingresados en un recinto de atención a la salud.

Se tuvo en cuenta el diagnóstico al ingreso: postquirúrgico, patología cardíaca, abdominal, bacteriemia, infección urinaria, respiratoria, de la piel y el sistema nervioso central (SNC), politraumatismo, autólisis o idiopático.

También se analizó el impacto de la comorbilidad (diabetes mellitus, obesidad, inmunosupresión o patología cardiovascular, pulmonar, renal, hepática y neurológica) con la mortalidad.

Se calcularon cuántos pacientes desarrollaron sepsis y sus escalas pronósticas de gravedad como SOFA y qSOFA. Además, en este trabajo se propuso una nueva versión de escala pronóstica, denominada qSOFA PLUS.

Las variables que se utilizaron para ello fueron:

Variable respuesta:

Sepsis: se trata de una variable dicotómica “si/no”.

Éxito: se trata de una variable dicotómica “si/no”.

Variables predictoras:

**qSOFA:** se consideró positivo el valor umbral  $qSOFA \geq 2$  puntos. Negativo para valores 0 y 1.

**SOFA: “Sequential organ failure assessment”.** Se puede calcular dentro de las primeras 24 horas y a las 48 horas. En este trabajo, únicamente se calculó al ingreso en UCI. Se consideró positivo  $\geq 2$  puntos.

**Procalcitonina (PCT):** biomarcador de sepsis. Se consideró como positivo un valor de corte  $PCT > 2$  ng/ml (recodificado en la base de datos con el valor 1). Negativo si  $PCT \leq 2$  ng/ml (recodificado con el valor 0).

**Lactato:** biomarcador de gravedad pronóstica. Se consideró como positivo un valor de corte  $>$  de 2 mmol/L (18 mg/dl).

**qSOFA PLUS:** nuevo modelo propuesto en esta tesis doctoral que mejora los resultados predictivos de qSOFA. Compuesto por la escala qSOFA y la variable cualitativa PCT.

#### **4. Análisis estadístico:**

En primer lugar, para llevar a cabo los objetivos 1,2 y 3 respectivamente, se utilizaron variables continuas con distribución normal, que se han expresado como media  $\pm$  desviación estándar (DE). En los casos en los que la distribución no fue normal, se utilizó la mediana y el rango intercuartílico (RI). Las variables cualitativas se expresaron mediante porcentajes y las cuantitativas mediante números y porcentajes. Para evaluar la fuerza de asociación entre la variable respuesta (sepsis o mortalidad) y cada una de las variables estudiadas, se han empleado los índices de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), junto a sus intervalos de confianza del 95% (IC-95%).

En segundo lugar, para la elaboración del nuevo modelo (objetivo n° 4), se repitió de nuevo el análisis de rendimiento pronóstico de cada biomarcador por separado, con el objetivo de disponer de los datos de referencia de partida para la comparación con el modelo multivariante qSOFA PLUS. De esta forma, los biomarcadores que no presentaron una asociación estadísticamente significativa con sepsis, en ausencia de otras variables, no se incluyeron en el nuevo modelo.



En este punto del trabajo, se presentó la duda sobre dónde establecer el valor umbral del lactato. Según la bibliografía, el valor de corte positivo es  $> 2$  mmol/L (18 mg/dl). Sin embargo, valores superiores a 4 mmol/L (36 mg/dl), junto con hipotensión (TA media  $< 65$ ) o presencia de datos de disfunción orgánica aguda, indican la necesidad de iniciar medidas de resucitación hemodinámica y antibioterapia en tiempo inferior a una hora (Hora de oro) (5). Dados estos datos de la bibliografía y ante la imposibilidad de decidir de una forma objetiva, se decidió estudiar en este trabajo cada valor de corte por separado, junto con el resto de variables, con el objetivo de ver cuál era más preciso y si era necesaria la inclusión de alguno de ellos en el nuevo modelo.

Antes de realizar dicho análisis, se estudiaron primero las variables demográficas edad y sexo que “a priori”, de todos los datos registrados en la muestra de estudio, podrían tener un efecto confusor sobre la asociación de los biomarcadores objetos de estudio y las variables respuesta: sepsis y muerte. Para ello, se analizó si ambas variables estaban homogéneamente distribuidas entre los dos grupos (sepsis: si o no). En el caso de la covariable “sexo” se llevó a cabo la prueba de la Chi-cuadrado para comparar dos variables categóricas. Por otro lado, la covariable “edad” se analizó con la prueba U Mann-Whitney, puesto que dicha variable no se distribuía siguiendo la función normal en ninguno de los grupos (según la prueba de Shapiro-Wilk  $p < 0,05$ ).

Para analizar el resto de variables cuantitativas con distribución normal se utilizó la prueba de la T de Student y para el análisis de las cualitativas se utilizó la Chi-cuadrado.

Con el fin de estudiar la fuerza de asociación entre las escalas pronósticas de gravedad y el pronóstico de sepsis y muerte, se realizó un análisis de regresión logística con las diferentes combinaciones de variables hasta desarrollar un modelo final (escala qSOFA PLUS) con aquellas variables que mostraron una asociación estadística significativa ( $p < 0,05$ ). También se calculó el área bajo la curva de cada una de las combinaciones.

En último lugar, se comparó el rendimiento diagnóstico de la escala qSOFA con el nuevo modelo qSOFA PLUS empleando de nuevo los índices de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, junto a sus intervalos de confianza del 95% (IC-95%).

Los cálculos se hicieron con ayuda de los programas estadísticos SPSS versión 24 y Epidat versión 4.

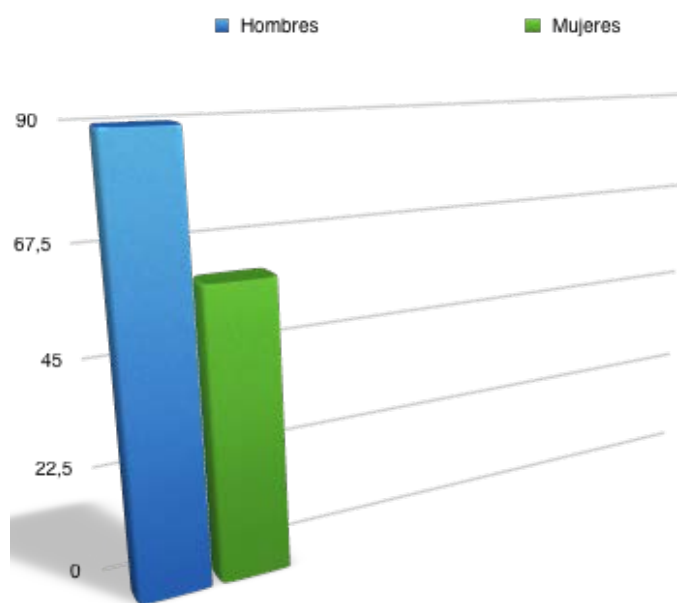
# Resultados

## 1. Características de la población de estudio.

Durante el año 2013 ingresaron en la UCI un total de 1188 pacientes, de los cuales 151 (12,71%) ingresaron con diagnóstico o sospecha de infección.

El 59,6% de ellos (90 pacientes) fueron varones y el 40,39% (61 pacientes), mujeres. La edad media global de la población de estudio fue de 66,9 años.

La edad media de los varones fue de 67,12 años y de las mujeres fue de 66,59 años.



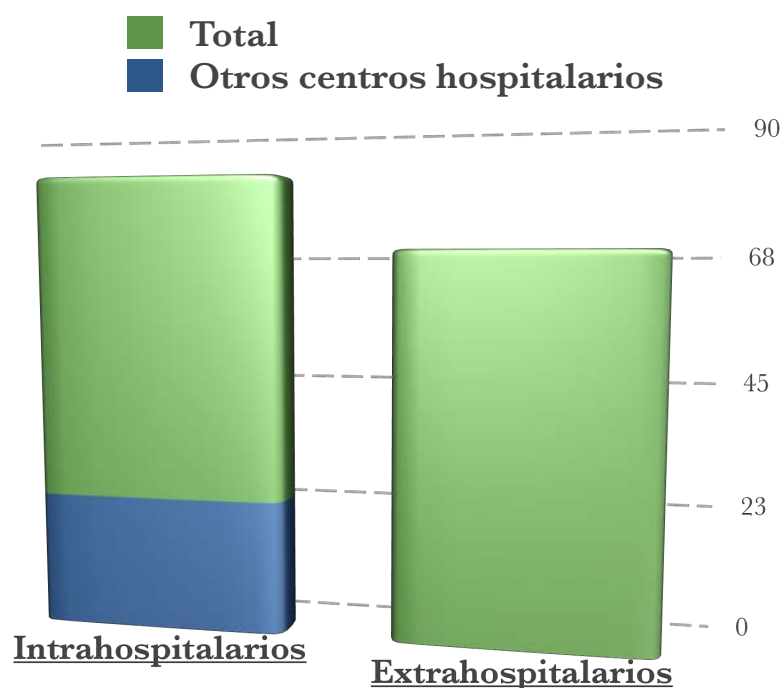
**Figura 5.** Distribución por sexos de los pacientes ingresados en la UCI en 2013 con diagnóstico de infección.

Se dividió la muestra de estudio en 3 grupos: niños (0-14 años); jóvenes (15-64 años) y mayores (a partir de 65 años).

De los 151 pacientes que ingresaron ese año con dicho diagnóstico, el grupo de edad más prevalente fue el de edades comprendidas a partir de 65 años. Este grupo de edad representó el 62,25% de la muestra de estudio, seguido de los jóvenes (57 pacientes, 37,74%). Únicamente 2 pacientes tenían edades inferiores a los 30 años. Y, por último, no hubo niños en la muestra de estudio, al tratarse de una UCI de adultos.

Según la procedencia, se clasificaron a los pacientes como intrahospitalarios a aquellos que proceden de una planta de hospitalización u otro servicio del hospital (que no sea Urgencias), así como de otros centros sanitarios que hubieran requerido traslado a la UCI del Hospital San Pedro. Por otro lado, los pacientes extrahospitalarios fueron aquellos que procedían de su domicilio y acudieron a urgencias.

Según estas indicaciones, en la muestra de estudio había 82 pacientes intrahospitalarios (54,3%), de los cuales 24 pacientes (16% del total) procedían de otros centros sanitarios: 21 pacientes del Hospital Fundación de Calahorra (el cual no dispone de UCI y, por eso, todos los pacientes graves se derivan al Hospital San Pedro de Logroño) y luego 3 pacientes más, que se derivaron desde la clínica Los Manzanos, Hospital de Navarra y Hospital de Leza respectivamente. Además, 69 pacientes (45,69%) se clasificaron como extrahospitalarios.



**Figura 6.** Procedencia de los pacientes ingresados en la UCI en 2013 con diagnóstico de infección.

Si se analiza el servicio del que procedía cada paciente ingresado en la UCI, se observó que la mayoría de los pacientes procedían del servicio de Urgencias, seguido de pacientes tras el postoperatorio de Cirugía General.

**Tabla 4.** Servicio de Procedencia de los pacientes ingresados en la UCI en 2013 con diagnóstico de infección.

Servicio de Procedencia	Nº de pacientes	%
Urgencias	52	34,43 %
Qx. General	31	20,52 %
Qx. Vascular	5	3,31 %
Qx. Torácica	1	0,66 %
Ginecología	2	1,32 %
Digestivo	6	3,97 %

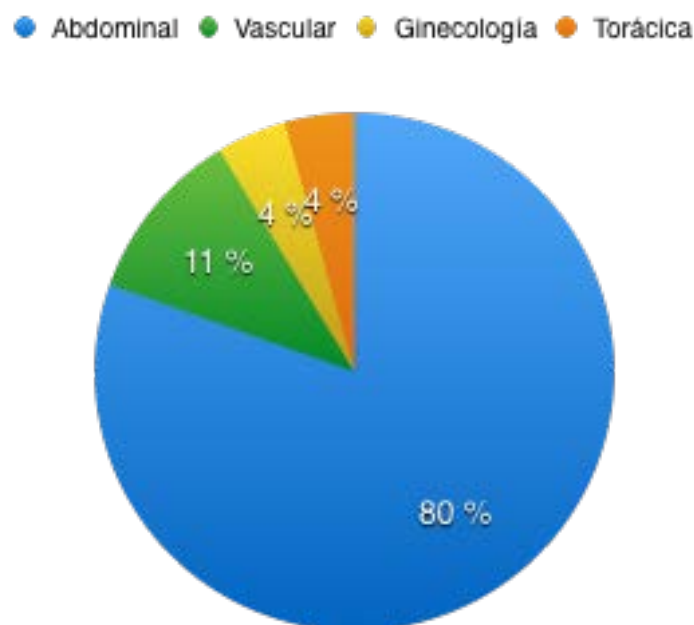
Servicio de Procedencia	Nº de pacientes	%
Neumología	9	5,96 %
Urología	5	3,31 %
Oncología	3	1,98 %
Infecciosas	4	2,64 %
Reumatología	1	0,66 %
Hematología	3	1,98 %
ORL	1	0,66 %
Neurología	2	1,32 %
Cardiología	1	0,66 %
Nefrología	1	0,66 %
Otros Hospitales	24	15,89 %
<b>Total</b>	<b>151</b>	<b>100 %</b>

**Tabla 5.** Causa principal de ingreso en la UCI de los pacientes que ingresaron con diagnóstico de infección.

Causa	nº de pacientes	% de pacientes
Postquirúrgica	46	<b>30,46</b>
Cardiaca	14	9,27
Abdominal	15	<b>9,93</b>
Bacteriemia/Sepsis	5	3,31
Infección urinaria	9	5,96
Respiratoria	46	<b>30,46</b>
Politraumatismo	2	1,32
Autolisis	2	1,32
Neurológica	7	4,63
Infección cutánea	1	0,66
Idiopática	4	2,64

Tal y como aparece descrito, el diagnóstico de ingreso más frecuente fue el postquirúrgico que afectó a un total de 46 pacientes (30,46% del total), seguido de patología abdominal con 15 pacientes (9,93%) y en tercer lugar, patología respiratoria con 46 pacientes (30,46%).

Dentro de la patología quirúrgica de los pacientes que ingresaron en la UCI en 2013 con diagnóstico de infección, destacaron 37 pacientes (80,43%) cuya etiología de la cirugía fue abdominal, 5 pacientes (10,86%) de origen vascular, 2 pacientes (4,34%) de origen ginecológico y 2 pacientes (4,34%) de origen torácico.



**Figura 7.** Distribución de los pacientes postquirúrgicos ingresados en la UCI con diagnóstico de infección según su etiología.



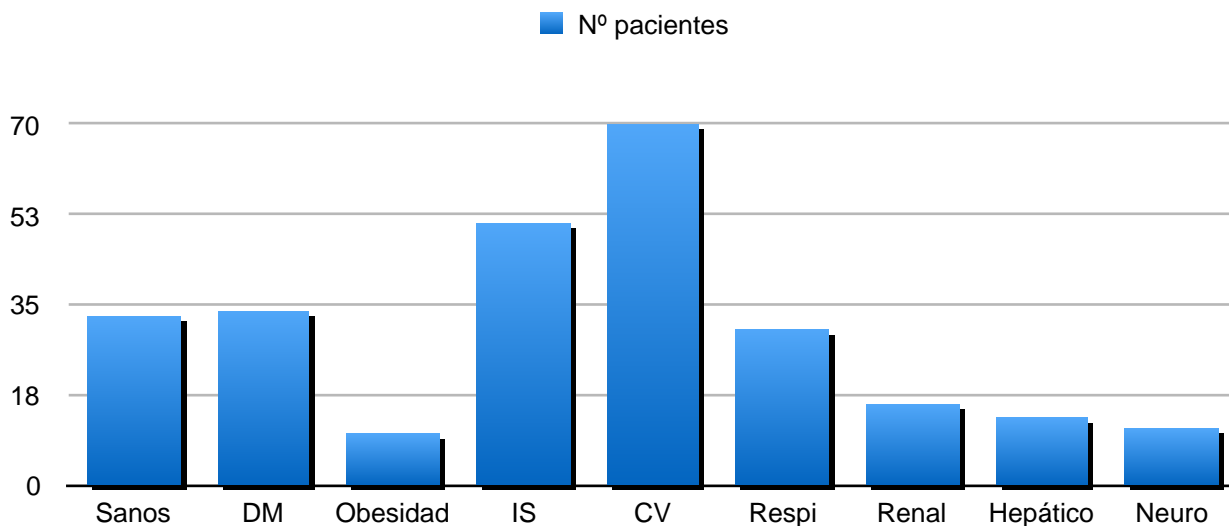
Atendiendo a la comorbilidad previa de los pacientes, 33 pacientes eran aparentemente sanos previo al ingreso en la UCI, mientras que los 118 restantes presentaban al menos 1 enfermedad o factor de riesgo previo.

Del total de ingresos en UCI ese año por dicha causa, 47 pacientes tenían un antecedente médico previo (31,12%); 41 pacientes (27,15%) tenían 2 factores de riesgo asociados y los 30 pacientes restantes (19,86%) presentaron 3 o más factores de riesgo.

**Tabla 6.** Distribución de los pacientes ingresados en la UCI con diagnóstico de infección según el número de comorbilidades que presentaron al ingreso.

Nº Comorbilidades	Nº pacientes	% del total
0	33	21,85 %
1	47	31,12 %
2	41	27,15 %
3	20	13,24 %
4	5	3,31 %
5	4	2,64 %
6	1	0,66 %

Se recopilaron un total de 8 factores de riesgo o comorbilidades que podrían influir negativamente en el pronóstico de dichos pacientes. Dichas comorbilidades fueron las siguientes: diabetes mellitus, obesidad, inmunosupresión o patologías pertenecientes a los siguientes 5 aparatos: cardiovascular, pulmonar, renal, hepático o neurológico.



**Figura 8.** Distribución de los pacientes ingresados en la UCI con diagnóstico de infección según el tipo de comorbilidad.

Al analizar cada una de las comorbilidades, se observó que la patología más frecuente fue la cardiovascular con 70 pacientes, seguido de 51 pacientes inmunodeprimidos (bien por presentar una patología tumoral o bien por estar en tratamiento quimioterápico, corticoideo etc). Además, 34 pacientes presentaron diabetes mellitus, 30 una afectación pulmonar, 16 una afectación renal, 13 patología hepática, 11 patología neurológica y 10 de ellos, presentaron obesidad.

Al estudiar el impacto de las comorbilidades en los 41 fallecidos de la muestra de estudio, se observó lo siguiente:

**Tabla 7.** Porcentaje de fallecidos según el tipo de comorbilidad que presentaron los pacientes al ingreso en la UCI.

Comorbilidad	Nº de fallecidos	%
Diabetes Mellitus	10	<b>24,39</b>
Obesidad	2	4,87
Inmunosupresión	15	<b>36,58</b>
Patología cardiovascular	21	<b>51,21</b>
Patología pulmonar	6	14,63
Patología renal	4	9,75
Patología hepática	1	2,43
Patología neurológica	4	9,75
Ingresados en 2013	41	100

La comorbilidad más prevalente ese año en los fallecidos fue la patología cardiovascular, la cual se presentó en el 51,21% de los fallecidos, seguida por un 36,58% de los casos de todos aquellos aspectos que condicionaron que el paciente presentara inmunosupresión, como por ejemplo, la presencia de patología tumoral, tratamiento crónico con corticoides, quimioterapia o inmunosupresores, etc.

En tercer lugar, la diabetes mellitus tuvo una prevalencia del 24,39 % de los fallecidos. Solamente en uno de los fallecidos, el fallo hepático estuvo presente.

Al analizar el impacto que tuvieron dichas comorbilidades con la mortalidad, una vez más, la patología cardiovascular fue la que más impacto tuvo en la mortalidad seguida también de la inmunosupresión y la diabetes mellitus.

En conclusión, estas 3 comorbilidades, además de ser las más prevalentes en los pacientes ingresados en la UCI con diagnóstico de infección, tuvieron también el mayor impacto en la mortalidad de los mismos.

**Tabla 8.** Porcentaje de fallecidos en cada una de las comorbilidades de los pacientes al ingreso en la UCI.

Comorbilidad	Nº pacientes con dicha comorbilidad	Nº fallecidos con dicha comorbilidad	Impacto %
Diabetes Mellitus	34	10	29,41
Obesidad	10	2	20
Inmunosupresión	51	15	29,41
Cardiovascular	70	21	30
Pulmonar	30	6	20
Renal	16	4	25
Hepático	13	1	7,69
Neurológico	11	4	3,30

## 2. Estudio descriptivo de la Mortalidad.

El total de ingresos ese año por cualquier etiología fue de 1188 pacientes y el total de fallecimientos fue de 107 (9% del total de ingresos), de los cuales 41 pacientes (3,45% del total de ingresos) fueron por causa infecciosa.

En otras palabras, de los 107 pacientes que fallecieron ese año en la unidad, 41 (38,31%) fueron secundarios a la sepsis. El motivo de alta fue éxitus o mejoría o curación.

**Tabla 9.** Ingresos, éxitos y éxitos secundarios a infección en la UCI en el año 2013.

Estadísticos UCI 2013				
Mes	Éxitos	Éxitos por Infección	Nº ingresos	% Éxitos por infección
Enero	8	5	96	62,5
Febrero	7	2	95	28,5
Marzo	7	5	97	71,4
Abril	11	3	120	27,2
Mayo	6	2	111	33
Junio	5	1	89	20
Julio	8	2	104	25
Agosto	7	3	90	42,8
Septiembre	8	2	88	25,0
Octubre	14	4	109	28,5
Noviembre	14	7	97	50
Diciembre	12	5	92	41,6
<b>TOTAL</b>	<b>107</b>	<b>41</b>	<b>1.188</b>	<b>38,31</b>

De los 151 pacientes que ingresaron en la UCI en 2013 con diagnóstico de infección, fallecieron como consecuencia de esta entidad, 41 personas, lo que supuso un 27,1% de dichos ingresos.

Los 151 pacientes se dividieron en 3 grupos de edad: niños (menores de 14 años); jóvenes (15-64 años, ambos incluidos) y mayores de edad. (a partir de 65 años).

Como se observa en la siguiente tabla, 94 pacientes (62,25% del total de ingresados) eran mayores de edad, mientras que los 57 pacientes restantes (37,74%) pertenecieron al grupo de jóvenes. Por otra parte, cabe destacar que

no hubo ningún niño, lo cual es lógico teniendo en cuenta que, la UCI donde ingresaron los pacientes, es una UCI de adultos y no pediátrica. De hecho, sólo hubo 2 pacientes con edad inferior a los 30 años en la muestra de estudio.

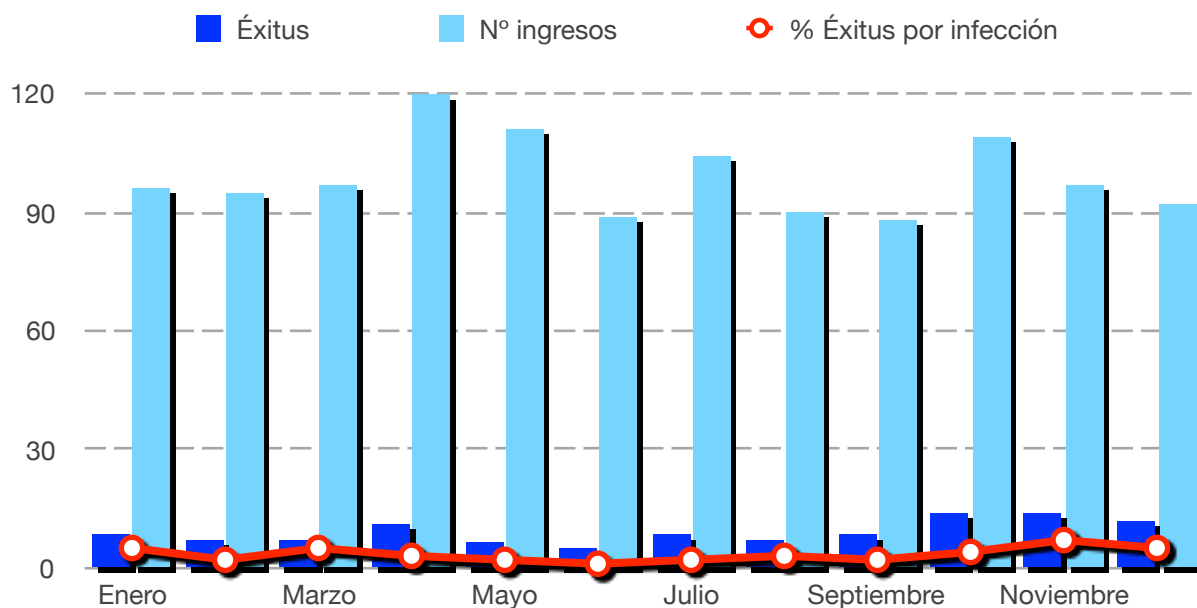
**Tabla 10.** Porcentaje de fallecidos por grupos de edad.

<b><u>Grupos de edad</u></b>	<b><u>Nº de enfermos</u></b>	<b><u>%</u></b>	<b><u>Nº Muertos</u></b>	<b><u>%</u></b>
Niños	0	0	0	0
Jóvenes	57	37,74	17	41,46
Mayores	94	62,25	24	58
<b><u>Total</u></b>	151	100	41	100

En el momento de analizar los grupos de edad y la mortalidad, se observó que, además del hecho de que los adultos mayores de 65 años fueron el grupo más prevalente, también la mortalidad fue mayor en dicho grupo (58%).

Los meses de mayor mortalidad fueron octubre, noviembre y diciembre con 14,14 y 12 fallecimientos por mes respectivamente. En el caso de la muerte secundaria a la sepsis, los meses de mayor mortalidad fueron también noviembre y diciembre, con 7 y 5 fallecimientos, seguido de enero y marzo.

La distribución de la que se hace referencia en el párrafo anterior, se puede observar en el siguiente gráfico:



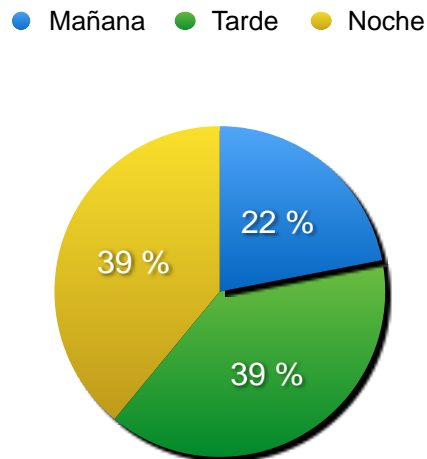
**Figura 9.** Porcentaje de éxitos secundario a infección y su variabilidad a lo largo del año.

También se recopiló en qué momento se produjeron dichos fallecimientos secundarios a la sepsis en nuestra unidad.

En el servicio de Medicina Intensiva, existen tres turnos de trabajo para enfermería que serían de mañana (8:00 am-15:00 p.m); de tarde (15:00 p.m-22:00 p.m) y de noche (22:00 p.m- 8:00 a.m). Los médicos habitualmente tienen un horario laboral de 8:00 a.m a 15:00 p.m, excepto la persona que está de guardia, que trabaja 24 horas y el adjunto de tarde que trabaja de 13:00 a.m a 20:30 pm. Esto último hace mención al hecho de que, desde las 20:30 h hasta las 8:00 h, solamente hay un médico de guardia para atender las urgencias y a los pacientes ingresados.

Tras analizar este punto, se observó que tanto el turno de tarde como el de noche (que coincidía con los turnos con menor número de médicos trabajando

en ese momento) tuvieron mayor incidencia de mortalidad. Tanto en el turno de tarde como en el de noche fallecieron 16 personas respectivamente y en el turno de mañana 9.



**Figura 10.** Porcentaje de éxitos distribuidos por turnos de trabajo.

### **3. Estudio descriptivo de las escalas pronósticas de gravedad:**

En este trabajo, todas las puntuaciones se recopilaron justo al ingreso en la UCI, con la finalidad de evaluar cuál de los dos marcadores de gravedad tendría más capacidad predictiva de sepsis y de mortalidad.

Por esta razón, se analizó si un valor  $qSOFA \geq 2$  puntos podría considerarse un criterio para el ingreso precoz de los pacientes con sospecha de infección, al tratarse de pacientes potencialmente graves.

Por tanto, en este trabajo, se consideró un valor positivo para ambos modelos ( $qSOFA$  y  $SOFA$ ) un valor  $\geq 2$  puntos.



Por tanto, la hipótesis de estudio era que “a mayor puntuación qSOFA y SOFA ( $\geq 2$  en los dos scores), el paciente tendría mayor probabilidad de tener una evolución grave o mala evolución”.

### **3.1. Escala SOFA con mortalidad y sepsis.**

Al comparar la escala SOFA con la mortalidad, se observó que de los 151 pacientes que ingresaron en UCI con diagnóstico de infección, 107 pacientes desarrollaron una sepsis y, por tanto, su evolución fue grave.

De ellos, 104 pacientes presentaron una puntuación SOFA  $\geq$  a 2. Y de los 41 pacientes que fallecieron, todos tuvieron un umbral SOFA  $\geq$  a 2 puntos.

La sensibilidad que tuvo esta escala fue del 100%, sin embargo, la especificidad fue del 9,1%. Por tanto, se trata de una prueba muy sensible, pero poco específica porque la proporción de falsos positivos fue alta: 90,9%.

### **3.2 Escala qSOFA con mortalidad y sepsis.**

Al valorar la puntuación de la escala qSOFA al ingreso de los pacientes en UCI, se observó que de los 107 pacientes que presentaron sepsis, 89 tuvieron una puntuación qSOFA  $\geq$  a 2 puntos. Y de los 41 pacientes fallecidos, 35 de ellos tuvieron una puntuación positiva.

En este caso, la sensibilidad del modelo fue menor: 85,4%, pero la especificidad mayor: 44,5%. Por tanto, la proporción de falsos positivos fue menor que en la escala SOFA.

Al analizar el VPP de la sepsis, en el caso del qSOFA fue del 92,7% frente a un 73,8% en el caso de la escala SOFA.

Por otro lado, si se atiende a la capacidad de predecir mortalidad, el VPP de qSOFA fue de un 36,5% frente a un 29,1.

**SEPSIS EN SOFA**

	PRESENTE SEPSIS	AUSENTE NO SEPSIS	
SOFA +	104	37	141
SOFA -	3	7	10
	107	44	151

		IC	95%
Sensibilidad	97,2%	92,1 %	a 99,0%
Especificidad	15,9%	7,9%	a 29,4%
Valor predictivo positivo	73,8%	65,9 %	a 80,3%
Valor predictivo negativo	70,0%	39,7 %	a 89,2%
Proporción de falsos positivos	84,1%	70,6 %	a 92,1%
Proporción de falsos negativos	2,8%	1,0%	a 7,9%
Exactitud	73,5%	66,0 %	a 79,9%
Odds ratio diagnóstica	6,56	1,61	a 26,69

**Figura 11.** Relación de la sepsis con la escala SOFA.

## MORTALIDAD CON SOFA

	PRESENTE	AUSENTE	
	Exitus	No Éxitus	
SOFA +	41	100	141
SOFA -	0	10	10
	41	110	151

		IC	95%
Sensibilidad	100,0%	91,4%	a 100,0%
Especificidad	9,1%	5,0%	a 15,9%
Valor predictivo positivo	29,1%	22,2%	a 37,0%
Valor predictivo negativo	100,0%	72,2%	a 100,0%
Proporción de falsos positivos	90,9%	72,2%	a 100,0%
Proporción de falsos negativos	0,0%	72,2%	a 100,0%
Exactitud	33,8%	72,2%	a 100,0%
Odds ratio diagnóstica	#¡DIV/0!	72,2%	a 100,0%

**Figura 12.** Relación de la mortalidad con la escala SOFA.

## SEPSIS EN Q-SOFA

	PRESENTE	AUSENTE		
	SEPSIS	NO SEPSIS		
q- SOFA +	89	7	96	
q- SOFA -	18	37	55	
	107	44	151	

		IC	95%
Sensibilidad	83,2%	75,0 %	a 89,1%
Especificidad	84,1%	70,6 %	a 92,1%
Valor predictivo positivo	92,7%	85,7 %	a 96,4%
Valor predictivo negativo	67,3%	54,1 %	a 78,2%
Proporción de falsos positivos	15,9%	7,9%	a 29,4%
Proporción de falsos negativos	16,8%	10,9 %	a 25,0%
Exactitud	83,4%	76,7 %	a 88,5%
<i>Odds ratio</i> diagnóstica	26,13	10,0 7	a 67,82

**Figura 13.** Relación de la sepsis con la escala qSOFA.

## MORTALIDAD CON Q-SOFA

	PRESENTE	AUSENTE	
	EXITUS	NO EXITUS	
q- SOFA +	35	61	96
q- SOFA -	6	49	55
	41	110	151

		IC	95%
Sensibilidad	85,4%	71,6 %	a 93,1%
Especificidad	44,5%	35,6 %	a 53,9%
Valor predictivo positivo	36,5%	27,5 %	a 46,4%
Valor predictivo negativo	89,1%	78,2 %	a 94,9%
Proporción de falsos positivos	55,5%	46,1 %	a 64,4%
Proporción de falsos negativos	14,6%	6,9%	a 28,4%
Exactitud	55,6%	47,7 %	a 63,3%
Odds ratio diagnóstica	4,69	1,82	a 12,05

**Figura 14.** Relación de la mortalidad con la escala qSOFA.

## 4. Impacto del biomarcador lactato en el diagnóstico de sepsis y la mortalidad.

Al analizar los 151 pacientes que ingresaron en la UCI con diagnóstico de infección, hubo 17 pacientes para los que no se consiguió saber el valor inicial del lactato al ingreso, debido a la ausencia de dicha petición en la analítica de valoración inicial, previa al ingreso en UCI. No obstante, se recopiló el valor de los 134 pacientes restantes.

**Tabla 11.** Distribución de los pacientes al ingreso en la UCI según los niveles de lactato sérico.

Niveles de Lactato al ingreso en UCI.	Lactato normal (<2 mmol/L-18 mg/dl)	Lactato > 2 mmol/L o > 18 mg/dl.	Lactato > 4 mmol/L o > 36 mg/dl.
Nº pacientes.	68	39	27
% del TOTAL	50,74 %	29,85 %	19,4 %

De los 134 pacientes que ingresaron ese año en la UCI con diagnóstico de infección, la mitad (50,74%) tuvieron un lactato normal al ingreso y un 49,25 % presentaron un lactato positivo (>2 mmol/L). Dentro del lactato positivo, un 29,85% de los pacientes presentó un lactato entre 2 y 4 mmol/L (incluido) y un 19,4% un lactato >4 mmol/L.

El siguiente cuadro muestra la variación del lactato según la evolución de los pacientes (si desarrollaron sepsis durante el ingreso o no):

**Tabla 12.** Evolución a sepsis de los pacientes ingresados en la UCI con diagnóstico de infección según el valor inicial del lactato.

EVOLUCIÓN	SEPSIS	NO SEPSIS	TOTAL
Sin identificar	5	12	17
Lactato < 2 mmol/L	45	25	70
Lactato > 2 mmol/L	31	6	37
Lactato > 4 mmol/L	26	1	27
<b>TOTAL</b>	<b>107</b>	<b>44</b>	<b>151</b>

Según aparece en la tabla anterior, de los 151 pacientes que ingresaron en la UCI ese año con diagnóstico de infección, 107 desarrollaron sepsis. De dichos pacientes con sepsis, en 5 casos no se pudo saber el valor del lactato al ingreso. De los 102 pacientes sépticos en los que se consiguió dicho valor, el 55,88% (57 pacientes), presentaron un valor del lactato positivo (mayor de 2 mmol/L). En un 25,49% de los casos, el lactato fue mayor de 4 mmol/L.

Paralelamente, se observó cómo disminuyó dicha prevalencia al analizar los pacientes ingresados que finalmente no desarrollaron sepsis. De los 44 pacientes que no la presentaron, en 12 casos no se obtuvieron los valores iniciales del lactato y únicamente en 7 de ellos (15,90 %), los valores del lactato inicial fueron positivos.

En esta situación, lo que cabía esperar, puesto que los pacientes finalmente no desarrollaron sepsis, era que los niveles de lactato fueran normales al ingreso, lo cual se corrobora en un 71,87% de los casos.

Para analizar la capacidad de predecir sepsis del lactato al ingreso en UCI, se consideró un valor de lactato positivo de  $> 2$  mmol/L ó  $>18$  mg/dl.

De los 151 pacientes estudiados en este trabajo, 17 pacientes no tuvieron el valor del lactato al ingreso, puesto que se trata de un estudio retrospectivo y no se solicitó dicha prueba en su momento. Por tanto, se han analizado los 134 pacientes restantes.

**Tabla 13.** Evolución a sepsis de los pacientes al ingreso en la UCI según el valor positivo/negativo del lactato. (Valor de corte  $> 2$  mmol/L).

	SEPSIS	NO SEPSIS	TOTAL
LACTATO +	57	9	66
LACTATO -	45	23	68
	102	32	134

Para predecir sepsis, el VPP del lactato fue de un 86,4%, con una sensibilidad de 55,9 % y una especificidad del 71,9%.

Por otro lado, en términos de mortalidad, de los 27 pacientes que presentaron lactato  $>$  de 4 mmol/L al ingreso, 20 (74%) fallecieron, lo que supuso un 48,78 % del total de 41 fallecidos en la muestra de estudio. Este dato es de vital relevancia, puesto que pone de manifiesto la necesidad de mejorar en el diagnóstico precoz y tratamiento de los pacientes con esta enfermedad.

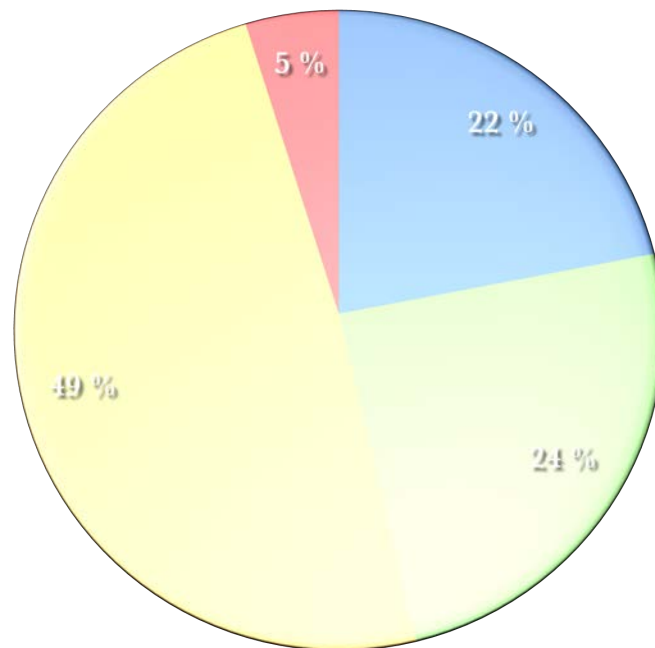
De los 66 pacientes con lactato  $>2$  mmol/L al ingreso, 30 (45,45%) fallecieron (76,92% del total de fallecidos). De los 68 pacientes con lactato normal ( $<2$



mmol/L) fallecieron 9 pacientes ( 13,23%), lo que supuso un 23% del total de fallecidos.

Por tanto, se observó un aumento progresivo importante en la mortalidad de los pacientes sépticos a medida que aumentaron los niveles de lactato.

Ésta sería la distribución de los niveles de lactato en función de los 41 fallecidos en la muestra de estudio:



**Figura 15.** Porcentaje de los fallecidos según los niveles de lactato al ingreso.

Como se observa en dicha distribución, el 73% de los fallecidos presentaron al ingreso unos niveles en sangre de lactato > 2 mmol/L, lo que sería de utilidad a la hora de valorar a un paciente con sospecha de infección fuera de la UCI.

Por tanto, al analizar el impacto de los valores séricos del lactato y la mortalidad, se observó que de los 41 fallecidos en la muestra de estudio, 20 pacientes presentaron niveles séricos por encima de 4 mmol/L, lo que supuso casi la mitad de los fallecidos con un 48,78%.

**Tabla 14.** Impacto del valor inicial positivo/negativo del lactato sobre la mortalidad. (Valor de corte del lactato > 2 mmol/L).

	EXITUS	NO EXITUS	TOTAL
LACTATO +	30	36	66
LACTATO -	9	59	68
	39	95	134

Para predecir mortalidad, el VPP del lactato al ingreso en UCI fue del 45,5 %, con una sensibilidad del 76,9% y una especificidad del 62,1 %. En este caso, el valor predictivo negativo (VPN) pareció tener mayor relevancia con un 86,8%.

Al analizar la variación del lactado según la gravedad de los pacientes y su concordancia con las escalas de gravedad (escala SOFA y qSOFA) se observó lo siguiente:

**Tabla 15.** Distribución de los niveles iniciales de lactato de los pacientes con ambas escalas de gravedad positivas ( $\geq 2$  puntos) al ingreso en la UCI.

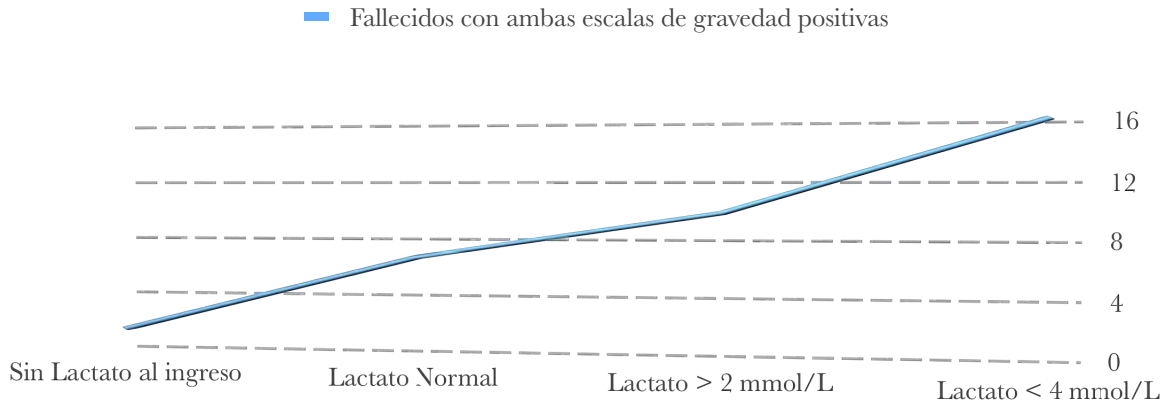
Niveles de Lactato al ingreso en UCI.	Lactato normal (<2 mmol/L-18 mg/dl)	Lactato > 2 mmol/L o > 18 mg/dl.	Lactato > 4 mmol/L o > 36 mg/dl.	TOTAL
Q-SOFA +	43	23	25	
SOFA +	60	35	27	
TOTAL	68	39	27	134

De los 68 pacientes con niveles normales de lactato al ingreso, el 63,23 % (43 pacientes) presentaron escala qSOFA positiva y el 88,23% (60 pacientes) escala SOFA positiva.

Al analizar lo que ocurría con los pacientes que presentaron signos de sepsis y los niveles de lactato estaban por encima de 2 mmol/L, el 59 % (23 pacientes) presentaron una escala qSOFA positiva y el 89,7 % (35 pacientes) presentaron una escala SOFA positiva.

En tercer lugar, de los 27 pacientes con niveles séricos altos de lactato, el 12,5% (25 pacientes) presentaron una escala qSOFA positiva, mientras que todos (100%) presentaron una escala SOFA positiva. De todos ellos, 22 pacientes tuvieron una escala qSOFA y SOFA positivas respectivamente. Esto último, pone de manifiesto el hecho de que en un 81% de los pacientes con niveles de lactato al ingreso altos, además presentaron dichas escalas de gravedad positivas, lo cual confirma la hipótesis de que los mayores niveles de lactato al ingreso empeoran el pronóstico o gravedad de dichos pacientes.

Tras estudiar con detenimiento cuántos fallecidos presentaron ambas escalas de gravedad positivas (qSOFA Y SOFA) en función del valor del lactato, se observó la siguiente distribución:



**Figura 16.** Número de fallecidos con ambas escalas pronósticas de gravedad positivas ( $\geq 2$  puntos) al ingreso en la UCI.

**Tabla 16.** Porcentaje de fallecidos con ambas escalas de gravedad positivas ( $\geq 2$  puntos) en función de los valores séricos de lactato al ingreso.

	Sin Identificar	Lactato Normal	Lactato > 2 mmol/L	Lactato > 4 mmol/L	TOTAL
Escalas de gravedad +	2	7	10	16	35
Total Éxitus					41

En este trabajo, hubo 2 fallecidos de los cuales no había datos acerca de los valores séricos del lactato al ingreso, a pesar de presentar ambas escalas de gravedad positivas. Según la distribución previa, se observó que el número de fallecidos aumentó a medida que los niveles de lactato en sangre también lo hicieron. Por tanto, según la tabla anterior, 35 fallecidos presentaron ambos scores de gravedad positivos, lo que supuso un 85% de los mismos. Si se considera un lactato positivo aquel cuyos valores estén por encima de 2 mmol/L, un 63,41% (26 pacientes) presentaría dichos valores, además de ambas escalas de gravedad positivas. El hecho de que en más de la mitad de los

fallecidos se cumplan estos requisitos, pone de manifiesto la necesidad de utilizar estos criterios en la valoración inicial de paciente fuera de la UCI.

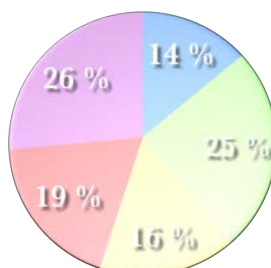
Con los datos recopilados previamente, también se concluyó que todos los fallecidos presentaron una escala SOFA positiva al ingreso, mientras que con la escala qSOFA positiva fueron 6 pacientes menos, es decir, 35 pacientes (datos que ya se han analizado en otro capítulo de esta memoria).

## **5. Impacto de la procalcitonina en el diagnóstico de sepsis y en la mortalidad.**

Teniendo en cuenta la Tabla 1 de esta tesis doctoral sobre los valores de la PCT, se han comparado dichos datos con la muestra de estudio.

El objetivo de hacerlo, era ver el grado de concordancia con lo descrito previamente. En este trabajo, se ha considerado "sospecha de sepsis" a valores de procalcitonina  $> 2\text{ng/ml}$ .

En el siguiente gráfico se aprecia la distribución de pacientes según los diferentes valores de PCT.



**Figura 17.** Porcentaje de pacientes según los valores iniciales de procalcitonina (PCT) en sangre.

De los 151 pacientes de la muestra de estudio, hubo 21 casos en los que no se solicitó en la analítica de valoración inicial la PCT. De ellos, 7 pacientes (33%) presentaron sepsis y, en el resto, el diagnóstico de infección fue local.

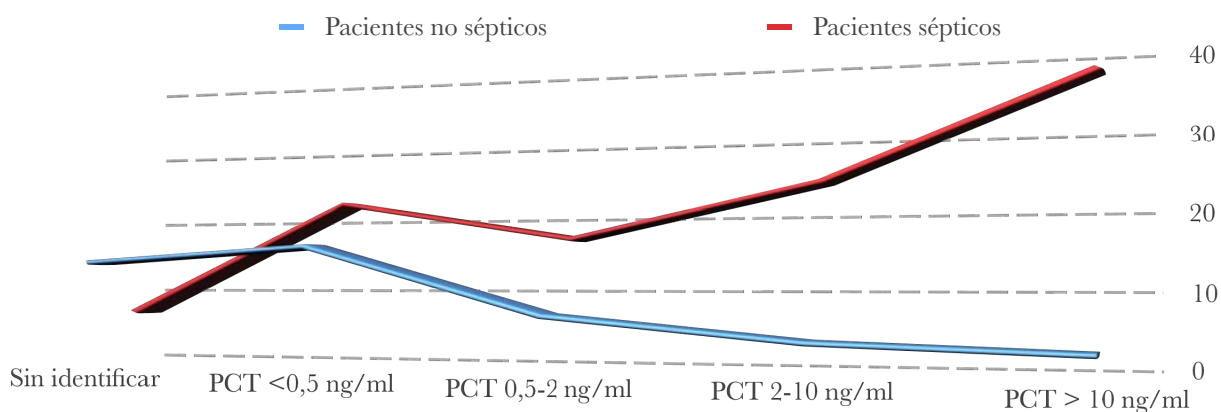
La PCT al ingreso fue normal en 38 pacientes (25,16%), entre 0,5-2 ng/ml en 24 pacientes (15,89%), entre 2-10 ng/ml en 28 pacientes (18,54%) y > 10 ng/ml en 40 pacientes (26,49%).

La Tabla 17 muestra los pacientes y sus valores de PCT al ingreso en UCI en relación con el desarrollo de sepsis (> 2ng/ml se consideró positivo).

**Tabla 17.** Evolución a sepsis según los valores iniciales de procalcitonina (PCT) al ingreso.

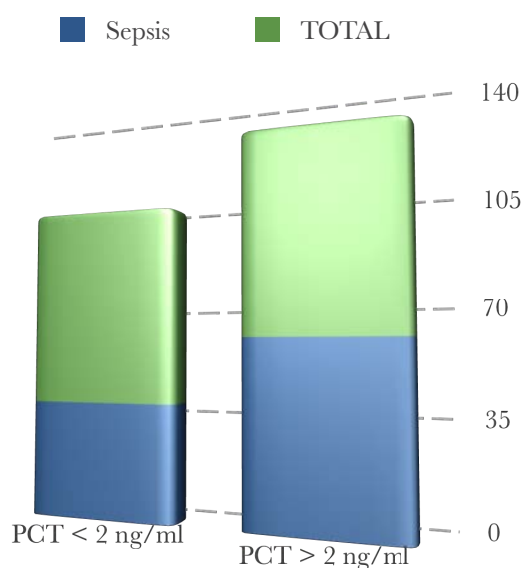
Valores de PCT	SEPSIS	NO SEPSIS	TOTAL
Sin identificar	7	14	21
< 0,5 ng/ml	22	16	38
0,5-2 ng/ml	17	7	24
2-10 ng/ml	24	4	28
> 10 ng/ml	37	3	40
<b>TOTAL</b>	<b>107</b>	<b>44</b>	<b>151</b>

Además, en la figura 18 se observa un aumento progresivo de pacientes que presentaron sepsis a medida que aumentaron los valores iniciales de PCT.



**Figura 18.** Correlación entre los valores iniciales de la procalcitonina y el desarrollo de sepsis en los pacientes del estudio.

En la siguiente figura se observa la prevalencia de sepsis en la muestra de estudio con PCT positiva.



**Figura 19.** Evolución a sepsis de los pacientes según el valor positivo o negativo de la procalcitonina (PCT) al ingreso en la UCI.

En dicha figura, así como en la tabla 18, se aprecia cómo los pacientes con procalcitonina positiva (PCT>2 ng/ml) presentaron mayor prevalencia de sepsis

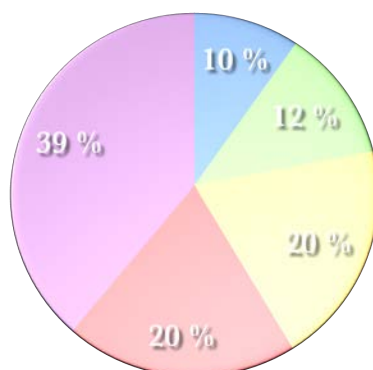
(en un 92,42 % de los pacientes). Sin embargo, dicho porcentaje disminuyó drásticamente en pacientes con PCT < 2 ng/ml (60%).

**Tabla 18.** Evolución a sepsis de los pacientes con procalcitonina (PCT) al ingreso positiva (Valor de corte > 2 ng/ml).

	SEPSIS	NO SEPSIS	TOTAL
PCT +	61	5	66
PCT -	39	26	65
	<b>100</b>	<b>31</b>	<b>131</b>

Tras analizar la capacidad predictiva de sepsis a través de la PCT al ingreso en UCI, se observó que el VPP de la PCT fue de un 89,7%, con una sensibilidad del 61% y especificidad del 76,7 %. En dichos cálculos, solamente se evaluaron 131 pacientes, puesto que en 21 pacientes de la muestra de estudio el valor de la procalcitonina al ingreso no se solicitó. Al analizar estos datos con la mortalidad se observó la siguiente distribución de los niveles de PCT en los 41 fallecidos.

● Sin identificar ● PCT < 0,5 ng/ml ● PCT 0,5-2 ng/ml ● PCT 2-10 ng/ml ● PCT > 10 ng/ml



**Figura 20.** Distribución de los pacientes fallecidos según los niveles iniciales de procalcitonina (PCT) al ingreso.



Como se aprecia en la gráfica anterior, casi un 60% de los fallecidos de la muestra de estudio tuvieron una PCT positiva ( $> 2$  ng/ml), sin tener en cuenta ese 10% de fallecidos en los que no se solicitó el valor de la PCT inicial (esto último podría haber aumentado dicho porcentaje).

**Tabla 19.** Distribución de los pacientes fallecidos según los niveles de procalcitonina (PCT) en sangre al ingreso.

Valores de PCT	Éxitus	TOTAL
Sin identificar	4	21
$<0,5$ ng/ml	5	38
0,5-2 ng/ml	8	24
2-10 ng/ml	8	28
$>10$ ng/ml	16	40
TOTAL	41	151

Además de lo previamente mencionado, se calcularon los siguientes datos:

En primer lugar, el valor medio de la PCT al ingreso en la muestra de estudio fue de 15,72 ng/ml. En segundo lugar, el valor medio de la PCT en los 41 fallecidos fue de 21,6 ng/ml, teniendo en cuenta que hubo 4 fallecidos a los que no se solicitó dicho valor en la analítica de ingreso.

Al analizar el valor medio de este biomarcador en los fallecidos, atendiendo a cada grupo según los valores iniciales de PCT, se observó:

El valor medio de la PCT en los 16 pacientes fallecidos con PCT  $>10$  ng/ml fue de 46,81 ng/ml. Si se considera una PCT positiva a un valor  $>2$  ng/ml, se deben tener en cuenta los valores de los dos últimos grupos de fallecidos de la

tabla anterior (la PCT fue positiva en el 60% de los fallecidos según los análisis previamente descritos). Por tanto, el valor medio de la PCT en el 60% de los fallecidos fue de 32,8 ng/ml.

Para calcular la capacidad de la procalcitonina para predecir mortalidad al ingreso de los pacientes en UCI, se obtuvieron los siguientes datos:

**Tabla 20.** Éxitus según el valor positivo o negativo de la procalcitonina (PCT) al ingreso en la UCI.

	ÉXITUS	NO ÉXITUS	
PCT +	24	44	68
PCT -	13	49	62
	37	93	130

Según lo analizado previamente, la capacidad para predecir mortalidad fue baja, con un VPP de 35,3% y una sensibilidad y especificidad del 64,9 y 52,7 % respectivamente.

Al analizar los niveles de PCT según la gravedad de los pacientes y su concordancia con las escalas de gravedad (SOFA y qSOFA) se observó lo siguiente:

**Tabla 21.** Distribución de los niveles iniciales de procalcitonina (PCT) de los pacientes al ingreso en la UCI con ambas escalas de gravedad positivas ( $\geq 2$  puntos).

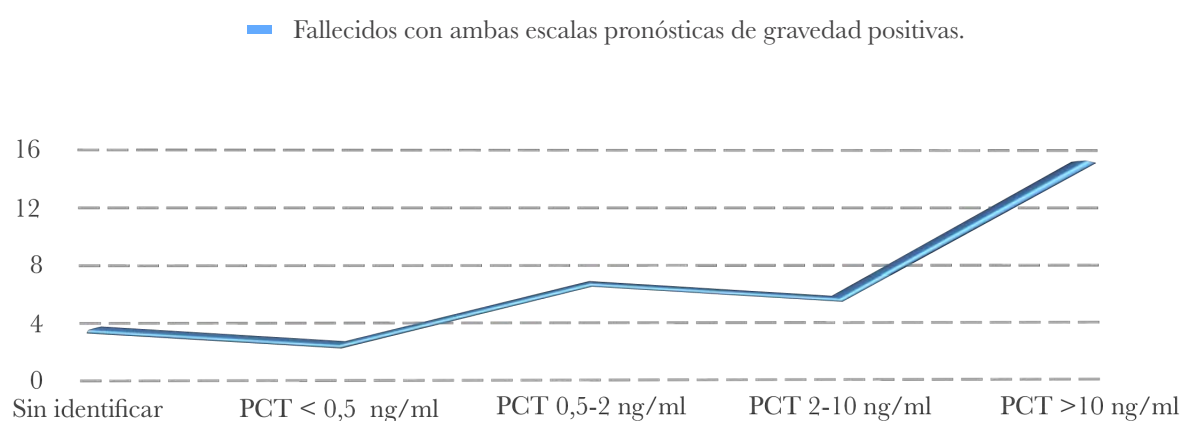
Escala de gravedad	Sin identificar.	PCT <0,5 ng/ml.	PCT 0,5-2 ng/ml.	PCT 2-10 ng/ml.	PCT > 10 ng/ml.
Q- SOFA +	9	18	14	20	36
SOFA +	18	34	23	27	39
TOTAL	21	38	24	28	40

En la tabla anterior, se observa cómo a medida que aumentaron los niveles en sangre de PCT, también fue más frecuente encontrar ambas escalas pronósticas de gravedad positivas. (SOFA y qSOFA).

Uno de los aspectos que es necesario destacar es que, de los pacientes a los que no se solicitó el valor de este biomarcador, en un 42% (9 pacientes) la escala qSOFA fue positiva (en un 58% la escala fue negativa).

En el caso de la escala SOFA no se cumplió la razón anterior, puesto que en un 85% (18 pacientes) la escala SOFA fue positiva.

El porcentaje de fallecidos con ambas escalas pronósticas positivas según los niveles de procalcitonina al ingreso en UCI se muestran en la siguiente figura:



**Figura 21.** Distribución de los fallecidos con ambas escalas pronósticas positivas ( $\geq 2$  puntos) según los niveles iniciales de procalcitonina (PCT) al ingreso en la UCI.

Al observar la gráfica, se aprecia un aumento importante en el número de fallecidos con ambas escalas pronósticas positivas cuando los valores de PCT al ingreso fueron mayores de 10 ng/ml, lo cual se puede comprobar en la siguiente tabla:

**Tabla 22.** Distribución de los fallecidos con ambas escalas pronósticas positivas ( $\geq 2$  puntos) según los valores de procalcitonina (PCT) al ingreso en la UCI.

	Sin Identificar	PCT < 0,5 ng/ml	PCT 0,5-2 ng/ml	PCT 2-10 ng/ml	PCT > 10 ng/ml	TOTAL
Escalas de gravedad +	4	3	7	6	15	35
Total Éxitus						41

Según la tabla anterior, se aprecia cómo un 85,36% de los fallecidos presentaron ambas escalas pronósticas SOFA y qSOFA positivas, de los cuales, la mitad con un 51,21 % (21 pacientes) tuvieron además al ingreso un valor de PCT positivo y un 36,6 % (15 pacientes) valores superiores a 10 ng/ml.

En este punto, es necesario tener en cuenta que los valores calculados en el párrafo anterior podrían haber sido mayores, dado que existen 4 pacientes cuyas escalas fueron positivas con PCT sin identificar, pero que podrían haber tenido la PCT positiva si se hubiera solicitado la prueba, ya que fueron pacientes graves y que además su desenlace fue fatal.

Una vez más, se pone de manifiesto que en más de la mitad de los fallecidos se cumplieron estos requisitos (escalas pronósticos de gravedad positivas y

procalcitonina positiva), por lo que podría ser útil emplearlos en la valoración inicial del paciente fuera de la UCI.

## 6. Estudio de la asociación de qSOFA con lactato y procalcitonina como pronóstico de sepsis y muerte.

### 6.1. Pronóstico de Sepsis:

#### 6.1.1 Análisis de las covariables edad y sexo.

Para realizar este estudio, se analizó si ambas variables estaban homogéneamente distribuidas entre los dos grupos (sepsis si o no).

#### **Covariable Sexo:**

En este caso, se llevó a cabo la prueba de la Chi-cuadrado para comparar dos variables categóricas. Se consideró la codificación estándar varón=1 y mujer=0.

En las siguientes tablas se observan los resultados de este análisis:

**Tabla 23.** Análisis de la covariable sexo.

	Resumen de procesamiento de casos					
	Válido		Casos Perdido		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Sexo * Sepsis	151	100,0%	0	0,0%	151	100,0%

**Tabla cruzada Sexo\*Sepsis**

			Sepsis		Total
			No	Sí	
Sexo	Mujer	Recuento	21	40	61
		% dentro de Sexo	34,4%	65,6%	100,0%
		% dentro de Sepsis	47,7%	37,4%	40,4%
Varón	Recuento	23	67	90	
	% dentro de Sexo	25,6%	74,4%	100,0%	
	% dentro de Sepsis	52,3%	62,6%	59,6%	
Total	Recuento	44	107	151	
	% dentro de Sexo	29,1%	70,9%	100,0%	
	% dentro de Sepsis	100,0%	100,0%	100,0%	

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,386 <sup>a</sup>	1	,239		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,989	1	,320		
Razón de verosimilitud	1,374	1	,241		
Prueba exacta de Fisher				,275	,160
N de casos válidos	151				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 17,77.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Según este análisis, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución de hombres y mujeres en los grupos de sepsis por lo que, en este caso, no sería necesario incluir la covariable sexo en el modelo multivariante.

### **Covariable Edad:**

La covariable edad se analizó con la prueba U Mann-Whitney, puesto que dicha variable no se distribuyó siguiendo la función normal en ninguno de los grupos (prueba Shapiro-Wilk  $p < 0,05$ ), aunque se podría asumir normalidad por la  $N > 30$  en cada grupo según el teorema central del límite.

Por esta razón, se decidió utilizar una prueba no paramétrica más conservadora para evaluar si existían diferencias estadísticamente significativas en la edad entre los dos grupos (sepsis si/no).

Según los resultados de este análisis, los individuos del grupo con sepsis presentaron mayor edad que los del grupo sin sepsis, tal y como se observa en el diagrama de cajas. No obstante, estas diferencias en edad no resultaron estadísticamente significativas. ( $p=0,289$ ), por lo que tampoco la edad se incluyó como covariable para el estudio posterior.

**Tabla 24.** Análisis de la covariable edad.

**Resumen de procesamiento de casos**

	Sepsis	Válido		Casos Perdidos		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Edad	No	44	100,0%	0	0,0%	44	100,0%
	Sí	107	100,0%	0	0,0%	107	100,0%

**Pruebas de normalidad<sup>a</sup>**

Edad	Sepsis	Kolmogorov-Smirnov <sup>b</sup>			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
0		,113	44	,193	,940	44	,024
1		,142	107	,000	,917	107	,000

a. No hay casos válidos para Edad cuando Sepsis = ,000. Los estadísticos no se pueden calcular para este nivel.

b. Corrección de significación de Lilliefors

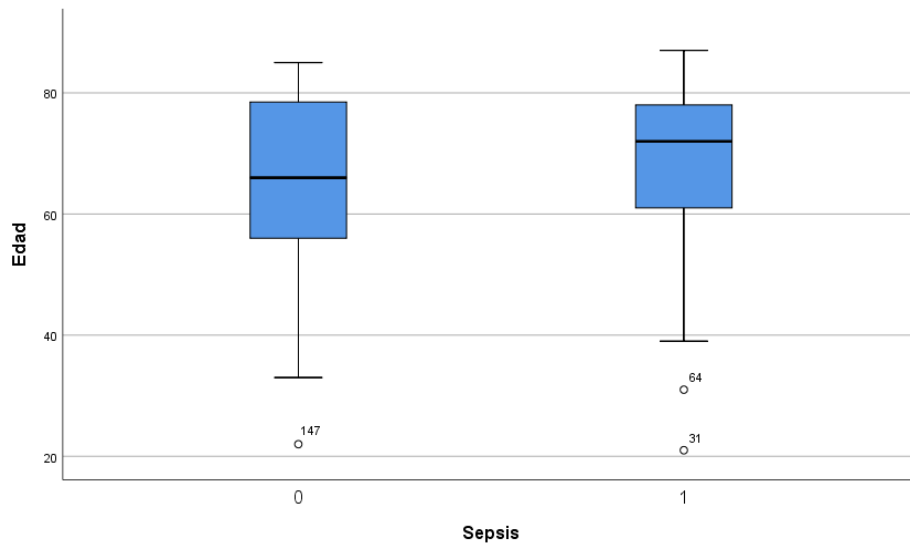
## Prueba de Mann-Whitney

		Rangos		
	Sepsis	N	Rango promedio	Suma de rangos
Edad	No	44	70,11	3085,00
	Sí	107	78,42	8391,00
	Total	151		

### Estadísticos de prueba<sup>a</sup>

	Edad
U de Mann-Whitney	2095,000
W de Wilcoxon	3085,000
Z	-1,061
Sig. asintótica(bilateral)	<u>,289</u>

a. Variable de agrupación:  
Sepsis



**Figura 22.** Diagrama de cajas de la edad con sepsis entre hombres y mujeres.

Codificado como 0: mujer y 1: varón.



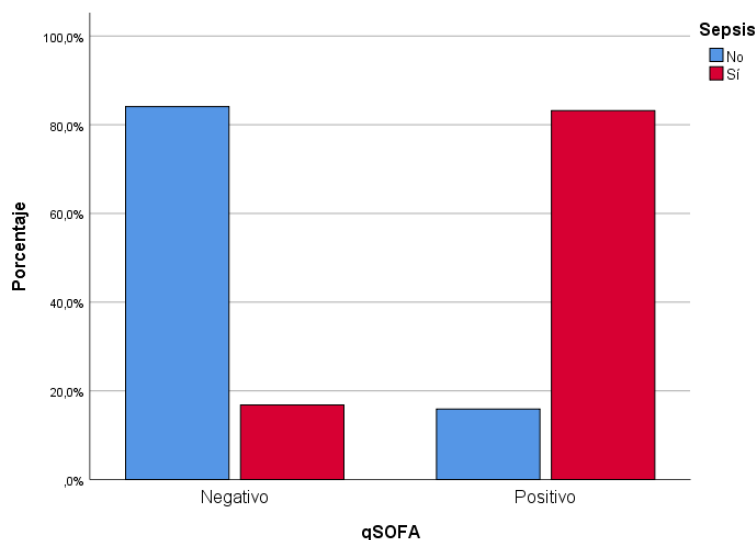
### 6.1.2 Rendimiento pronóstico de cada biomarcador.

En este apartado se repitió el análisis previo ya efectuado en capítulos anteriores para el análisis de qSOFA con sepsis, así como de lactato y PCT.

#### **1. Relación de qSOFA con sepsis.**

Tras realizar el análisis, se observó que más del 80 % de los casos negativos para qSOFA no mostraron sepsis, sin embargo, más del 80% de los casos positivos sí desarrollaron sepsis, lo cual demuestra la utilidad de dicha escala en la valoración inicial del paciente. En torno a un 15% de los casos de cada grupo resultaron ser errores de clasificación.

Existieron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de sepsis en cada grupo de clasificación (qSOFA positivo/negativo). Análisis estadístico mediante chi-cuadrado con  $p < 0.001$ .



**Figura 23.** Porcentaje de pacientes con sepsis y la escala qSOFA positiva.

**Tabla 25.** Relación del modelo qSOFA con la sepsis.

**Resumen de procesamiento de casos**

	Casos					
	Válido		Perdido		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
qSOFA_f* Sepsis	151	100,0%	0	0,0%	151	100,0%

**Tabla cruzada qSOFA\_f\* Sepsis**

		Sepsis			
		No	Sí	Total	
qSOFA_f	Negativo	Recuento	37	18	55
		% dentro de Sepsis	84,1%	16,8%	36,4%
	Positivo	Recuento	7	89	96
		% dentro de Sepsis	15,9%	83,2%	63,6%
Total		Recuento	44	107	151
		% dentro de Sepsis	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	60,926 <sup>a</sup>	1	,000		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	58,056	1	,000		
Razón de verosimilitud	62,544	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	60,523	1	,000		
N de casos válidos	151				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 16,03.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

**Tabla 26.** Rendimiento pronóstico de la escala qSOFA con la sepsis.

```

> epi.tests(.Table, conf.level = 0.95)
      Disease positive Disease negative Total
Test positive      89           7      96
Test negative     18          37      55
Total             107          44     151

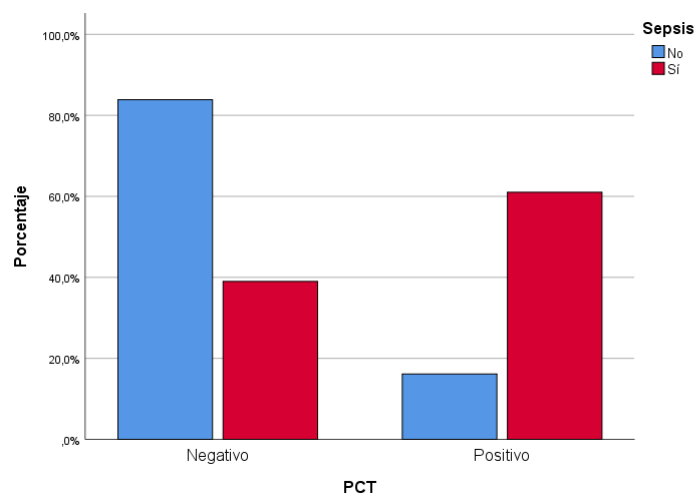
Point estimates and 95 % CIs:
-----
              Estimation Lower CI Upper CI
Apparent prevalence      0.636    0.554    0.712
True prevalence          0.709    0.629    0.780
Sensitivity              0.832    0.747    0.897
Specificity              0.841    0.699    0.934
Positive predictive value 0.927    0.856    0.970
Negative predictive value 0.673    0.533    0.793
Diagnostic accuracy      0.834    0.765    0.890
Likelihood ratio of a positive test 5.228    2.636    10.368
Likelihood ratio of a negative test 0.200    0.129    0.311
-----

```

El valor predictivo positivo de la escala qSOFA se estimó en un 92,7% y el valor predictivo negativo en un 67,3% con una sensibilidad del 0,83 y especificidad de 0,84.

## 2. Relación de PCT con sepsis.

El valor de PCT se consideró positivo cuando el valor sea  $> 2$  ng/ml.



**Figura 24.** Porcentaje de pacientes con PCT positiva y sepsis.

Según estos resultados, un 80% de los casos negativos para PCT no mostraron sepsis. En torno a un 15% de los casos positivos para PCT no presentaron sepsis, pero un 40% de los casos negativos para PCT finalmente presentaron sepsis. Dicho biomarcador por tanto, no presentó unos resultados tan esclarecedores como en el caso del modelo qSOFA.

No obstante, existieron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de sepsis en cada grupo de clasificación (PCT positiva o negativa) (chi-cuadrado  $p < 0,001$ ) que justificaría su evaluación en el modelo multivariante de qSOFA PLUS.

**Tabla 27.** Relación de la procalcitonina (PCT) con la Sepsis.

**Resumen de procesamiento de casos**

	Válido		Casos Perdido		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
PCT_f* Sepsis	131	86,8%	20	13,2%	151	100,0%

**Tabla cruzada PCT\_f\* Sepsis**

PCT_f		Sepsis		Total
		No	Sí	
Negativo	Recuento	26	39	65
	% dentro de Sepsis	83,9%	39,0%	49,6%
Positivo	Recuento	5	61	66
	% dentro de Sepsis	16,1%	61,0%	50,4%
Total	Recuento	31	100	131
	% dentro de Sepsis	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	19,059 <sup>a</sup>	1	,000		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	17,307	1	,000		
Razón de verosimilitud	20,456	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	18,914	1	,000		
N de casos válidos	131				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 15,38.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

**Tabla 28.** Rendimiento pronóstico de la procalcitonina (PCT) con la sepsis.

```
> epi.tests(.Table, conf.level = 0.95)
```

	Disease positive	Disease negative	Total
Test positive	61	5	66
Test negative	39	26	65
Total	100	31	131

Point estimates and 95 % CIs:

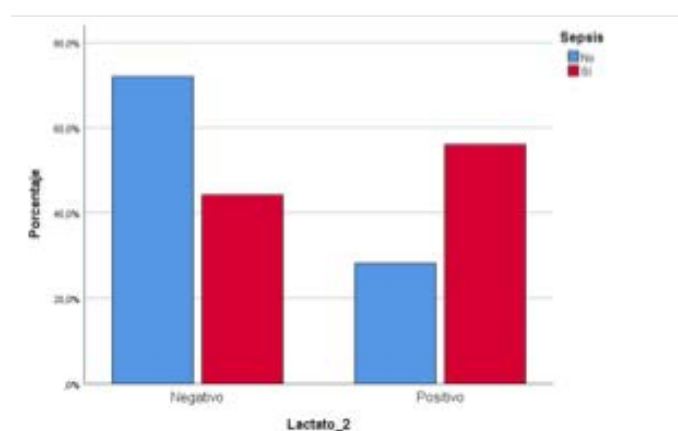
---

	Estimation	Lower CI	Upper CI
Apparent prevalence	0.504	0.415	0.592
True prevalence	0.763	0.681	0.833
Sensitivity	0.610	0.507	0.706
Specificity	0.839	0.663	0.945
Positive predictive value	0.924	0.832	0.975
Negative predictive value	0.400	0.280	0.529
Diagnostic accuracy	0.664	0.576	0.744
Likelihood ratio of a positive test	3.782	1.669	8.569
Likelihood ratio of a negative test	0.465	0.348	0.621

---

### 3. Relación de lactato >2 mmol/L (>18 mg/dl) con Sepsis.

En este apartado, se realizó el mismo análisis que con la PCT, con el objetivo de evaluar su posible utilización en la nueva escala de valoración pronóstica qSOFA PLUS. En este caso, la distribución de pacientes fue la siguiente en función de los valores de lactato (positivo/negativo) y sepsis (positiva o negativa):



**Figura 25.** Relación del lactato > 2 mmol/L con la sepsis.

**Tabla 29.** Relación del lactato > 2 mmol/L con la sepsis.

**Resumen de procesamiento de casos**

	Válido		Casos Perdido		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Lactato_2 * Sepsis	134	88,7%	17	11,3%	151	100,0%

**Tabla cruzada Lactato\_2\*Sepsis**

			Sepsis		Total
			No	Sí	
Lactato_2	Negativo	Recuento	23	45	68
		% dentro de Sepsis	71,9%	44,1%	50,7%
	Positivo	Recuento	9	57	66
		% dentro de Sepsis	28,1%	55,9%	49,3%
Total		Recuento	32	102	134
		% dentro de Sepsis	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,509 <sup>a</sup>	1	,006		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	6,439	1	,011		
Razón de verosimilitud	7,722	1	,005		
Prueba exacta de Fisher				,008	,005
Asociación lineal por lineal	7,453	1	,006		
N de casos válidos	134				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 15,76.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

En las tablas anteriores se aprecia un número elevado de falsos positivos y negativos (sobretudo de estos últimos), por lo que la clasificación no sería tan adecuada o sus resultados no fueron tan optimistas como en la escala qSOFA o PCT.

No obstante, existieron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de sepsis en cada grupo de clasificación (lactato positivo o negativo). (Chi-cuadrado con  $p=0,006$ ). Estos resultados justificarían su evaluación en el modelo multivariante.

El rendimiento pronóstico de lactato  $>2$  mmol/L ( $>18$  mg/dl) con sepsis fue el siguiente:

**Tabla 30.** Rendimiento pronóstico del lactato  $> 2$  con la sepsis.

	Disease positive	Disease negative	Total
Test positive	57	9	66
Test negative	45	23	68
Total	102	32	134

Point estimates and 95 % CIs:

	Estimation	Lower CI	Upper CI
Apparent prevalence	0.493	0.405	0.580
True prevalence	0.761	0.680	0.831
Sensitivity	0.559	0.457	0.657
Specificity	0.719	0.533	0.863
Positive predictive value	0.864	0.757	0.936
Negative predictive value	0.338	0.228	0.463
Diagnostic accuracy	0.597	0.509	0.681
Likelihood ratio of a positive test	1.987	1.112	3.549
Likelihood ratio of a negative test	0.614	0.451	0.835

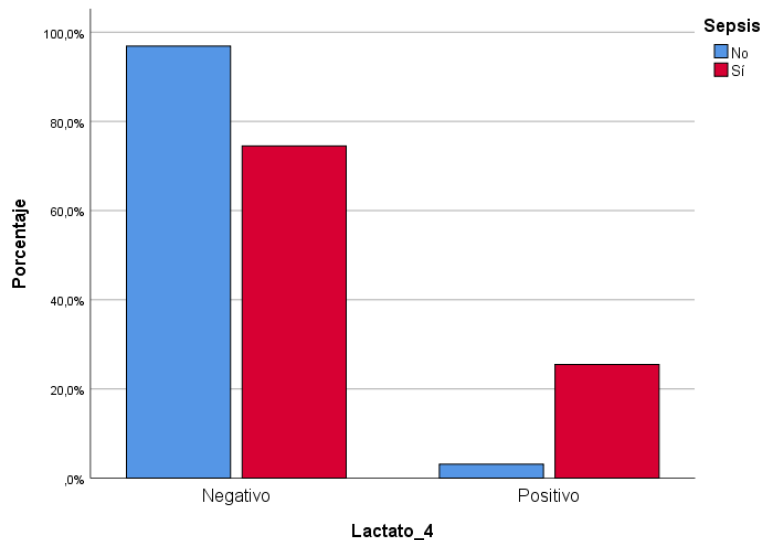
#### 4. Relación de lactato $>4$ mmol/L ( $>36$ mg/dl) con sepsis.

En el siguiente apartado se analizó el biomarcador lactato  $>4$  mmol/L con el objetivo de discernir cuál de los dos puntos de corte del lactato ( $>2$  mmol/L o  $>4$  mmol/L) sería más apropiado utilizar en el modelo multivariante.

En este caso, no solo se perderían en dicho análisis los pacientes cuyo biomarcador no se solicitó a su ingreso en la UCI sino que, como el valor de

corte es más estricto, se perdió potencia en el análisis debido que la muestra de estudio disminuyó.

La distribución de la muestra de estudio sería la siguiente:



**Figura 26.** Porcentaje de pacientes con lactato >4 mmol/L y su relación con la sepsis.

Con el valor umbral del lactato > 4 mmol/L (>36 mg/dl), la mayoría de los individuos fueron pronosticados con ausencia de sepsis, aunque en prácticamente un 80% de los casos sí mostraron la condición. Sin embargo, dentro del grupo de positivos, fueron muy pocos los que desarrollaron sepsis, por lo que podría tener utilidad por alta especificidad.

Además, tras realizar el análisis estadístico mediante la prueba chi-cuadrado, existieron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de sepsis en cada grupo de clasificación (lactato positivo o negativo) (chi- cuadrado con p 0,006). Por todo ello, también estaría justificada su utilización en el modelo multivariante.



**Tabla 31.** Relación del lactato > 4 mmol/L con la sepsis.

**Resumen de procesamiento de casos**

	Casos					
	Válido		Perdido		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Lactato_4 * Sepsis	134	88,7%	17	11,3%	151	100,0%

**Tabla cruzada Lactato\_4\*Sepsis**

			Sepsis		Total
			No	Sí	
Lactato_4	Negativo	Recuento	31	76	107
		% dentro de Sepsis	96,9%	74,5%	79,9%
	Positivo	Recuento	1	26	27
		% dentro de Sepsis	3,1%	25,5%	20,1%
Total		Recuento	32	102	134
		% dentro de Sepsis	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,573 <sup>a</sup>	1	,006		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	6,246	1	,012		
Razón de verosimilitud	9,959	1	,002		
Prueba exacta de Fisher				,005	,003
Asociación lineal por lineal	7,516	1	,006		
N de casos válidos	134				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6,45.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Este sería el rendimiento pronóstico de sepsis con lactato > 4 mmol/L (>36 mg/dl):

**Tabla 32.** Rendimiento pronóstico del lactato > 4 mmol/L con la sepsis.

```
> epi.tests(.Table, conf.level = 0.95)
```

	Disease positive	Disease negative	Total
Test positive	26	1	27
Test negative	76	31	107
Total	102	32	134

Point estimates and 95 % CIs:

---

	Estimation	Lower CI	Upper CI
Apparent prevalence	0.201	0.137	0.279
True prevalence	0.761	0.680	0.831
Sensitivity	0.255	0.174	0.351
Specificity	0.969	0.838	0.999
Positive predictive value	0.963	0.810	0.999
Negative predictive value	0.290	0.206	0.385
Diagnostic accuracy	0.425	0.340	0.514
Likelihood ratio of a positive test	8.157	1.152	57.759
Likelihood ratio of a negative test	0.769	0.676	0.875

---

### 6.1.3 Regresión logística modelo qSOFA+PCT+Lactato>2:

Tras analizar estos resultados, se observó que el lactato > 2 mmol/L no aportó estadísticamente al modelo qSOFA+PCT. Sin embargo, este último presentó una asociación estadísticamente significativa con sepsis dentro del algoritmo multivariante.

Por tanto, según lo anterior y tras analizar el rendimiento pronóstico, el modelo qSOFA+PCT+Lactato > 2 mejoró la sensibilidad en la detección de sepsis respecto a qSOFA original, aunque a costa de perder especificidad. La exactitud diagnóstica también mejoró levemente.

**Tabla 33.** Regresión logística del modelo qSOFA+PCT+lactato>2.

**Resumen del modelo**

Paso	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	79,863 <sup>a</sup>	,332	,510

a. La estimación ha terminado en el número de iteración 6 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de ,001.

**Tabla de clasificación<sup>a</sup>**

Paso 1	Observado	Sepsis	Pronosticado		Porcentaje correcto
			No	Sí	
	Sepsis	No	20	7	74,1
		Sí	8	88	91,7
Porcentaje global					87,8

a. El valor de corte es ,500

**Variables en la ecuación**

Paso 1 <sup>a</sup>	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
qSOFA(1)	2,841	,604	22,114	1	,000	17,132	5,243	55,982
PCT (1)	1,674	,656	6,517	1	,011	5,335	1,475	19,295
Lactato_2(1)	,868	,592	2,153	1	,142	2,382	,747	7,593
Constante	-1,142	,479	5,676	1	,017	,319		

a. Variables especificadas en el paso 1: qSOFA, PCT, Lactato\_2.

	Disease positive	Disease negative	Total
Test positive	88	7	95
Test negative	8	20	28
Total	96	27	123

Point estimates and 95 % CIs:

	Estimation	Lower CI	Upper CI
Apparent prevalence	0.772	0.688	0.843
True prevalence	0.780	0.697	0.850
Sensitivity	0.917	0.842	0.963
Specificity	0.741	0.537	0.889
Positive predictive value	0.926	0.854	0.970
Negative predictive value	0.714	0.513	0.868
Diagnostic accuracy	0.878	0.807	0.930
Likelihood ratio of a positive test	3.536	1.864	6.708
Likelihood ratio of a negative test	0.113	0.056	0.227

### Resumen de procesamiento de casos

Sepsis	N válido (por lista)
Positivo <sup>a</sup>	96
Negativo	27
Perdidos	29

Los valores más grandes de las variables de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Sí.

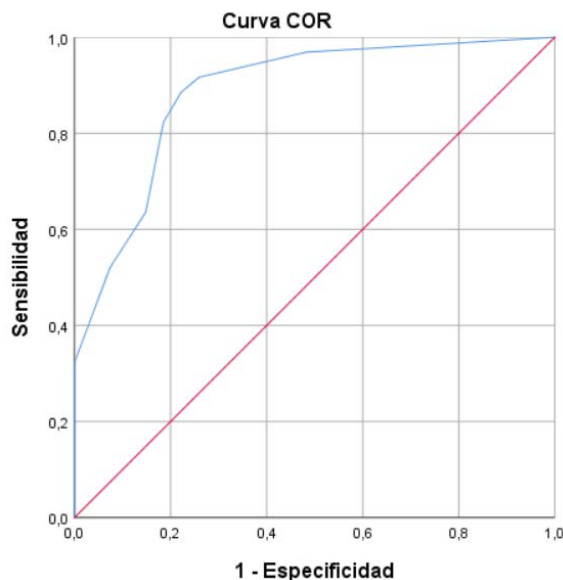
### Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada

Área	Desv. Error <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,886	,037	,000	,813	,959

Las variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

- a. Bajo el supuesto no paramétrico
- b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

### Coordenadas de la curva

Variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada

Positivo si es mayor o igual que <sup>a</sup>	Sensibilidad	1 - Especificidad
,0000000	1,000	1,000
,3369344	,969	,481
,5309709	,917	,259
,7161282	,885	,222
,8238139	,823	,185
,8870504	,635	,148
,9477802	,521	,074
,9763368	,323	,000
1,0000000	,000	,000

Las variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

### 6.1.4 Regresión logística modelo $qSOFA+PCT+Lactato>4$ :

En esta ocasión, se repitió el análisis para observar si mejoraba la estimación acotando más el valor del lactato, siendo en este caso un valor considerado en la bibliografía de gravedad.

**Tabla 34.** Regresión logística del modelo qSOFA+PCT+lactato>4.

Paso	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	79,158 <sup>a</sup>	,336	,516

a. La estimación ha terminado en el número de iteración 6 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de ,001.

Paso 1	Observado	Pronosticado		Porcentaje correcto
		Sepsis No	Sepsis Sí	
Sepsis	No	19	8	70,4
	Sí	7	89	92,7
Porcentaje global				87,8

a. El valor de corte es ,500

Paso 1 <sup>a</sup>		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
	qSOFA(1)	2,800	,597	22,024	1	,000	16,450	5,108	52,979
	PCT (1)	1,618	,661	5,994	1	,014	5,042	1,381	18,409
	Lactato_4(1)	1,746	1,167	2,239	1	,135	5,734	,582	56,469
	Constante	-,907	,406	4,991	1	,025	,404		

a. Variables especificadas en el paso 1: qSOFA, PCT, Lactato\_4.

En este caso, al igual que con el modelo anterior, el lactato > 4 mmol/L no aportó estadísticamente al modelo qSOFA + PCT, el cual sí presentó asociación estadísticamente significativa con sepsis dentro del algoritmo multivariante.

**Tabla 35.** Curva COR del modelo qSOFA+PCT+lactato >4.

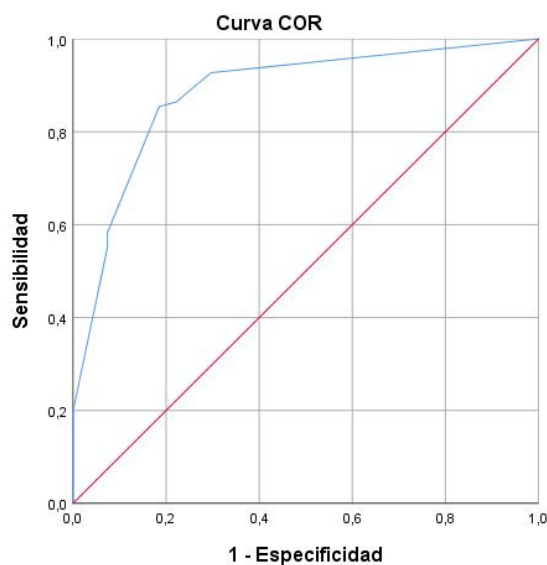
**Curva COR**

**Resumen de procesamiento de casos**

Sepsis	N válido (por lista)
Positivo <sup>a</sup>	96
Negativo	27
Perdidos	29

Los valores más grandes de las variables de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Sí.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

**Área bajo la curva**

Variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada

Área	Desv. Error <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,884	,037	,000	,811	,957

Las variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

**Coordenadas de la curva**

Variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada

Positivo si es mayor o igual que <sup>a</sup>	Sensibilidad	1 - Especificidad
,0000000	1,000	1,000
,4790243	,927	,296
,6843836	,865	,222
,7836852	,854	,185
,8950803	,583	,074
,9460261	,552	,074
,9726991	,198	,000
,9846109	,167	,000
1,0000000	,000	,000

Las variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

No obstante, estos fueron los datos de rendimiento diagnóstico para el modelo completo, que serían similares a los obtenidos con qSOFA+PCT+lactato >2.

**Tabla 36.** Rendimiento pronóstico del modelo qSOFA+PCT+lactato >4.

	Disease positive	Disease negative	Total
Test positive	89	8	97
Test negative	7	19	26
Total	96	27	123

Point estimates and 95 % CIs:

	Estimation	Lower CI	Upper CI
Apparent prevalence	0.789	0.706	0.857
True prevalence	0.780	0.697	0.850
Sensitivity	0.927	0.856	0.970
Specificity	0.704	0.498	0.862
Positive predictive value	0.918	0.844	0.964
Negative predictive value	0.731	0.522	0.884
Diagnostic accuracy	0.878	0.807	0.930
Likelihood ratio of a positive test	3.129	1.745	5.611
Likelihood ratio of a negative test	0.104	0.049	0.220

#### 6.1.5 Regresión logística modelo qSOFA+PCT:

Como el lactato no pareció aportar ventajas predictivas al modelo, en esta ocasión, se estudió la combinación de qSOFA y PCT, dado que en la regresión logística realizada previamente, ambas variables presentaron una asociación estadísticamente significativa con la presencia de sepsis.

**Tabla 37.** Regresión logística del modelo qSOFA+PCT.

Resumen del modelo			
Paso	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	87,294 <sup>a</sup>	,348	,523

a. La estimación ha terminado en el número de iteración 6 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de ,001.

**Tabla de clasificación<sup>a</sup>**

Paso 1	Observado	Pronosticado		Porcentaje correcto
		Sepsis No	Sepsis Sí	
	Sepsis No	23	8	74,2
	Sepsis Sí	8	92	92,0
Porcentaje global				87,8

a. El valor de corte es ,500

**Variables en la ecuación**

Paso 1 <sup>a</sup>	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
qSOFA(1)	3,003	,577	27,108	1	,000	20,140	6,504	62,370
PCT (1)	1,700	,607	7,837	1	,005	5,473	1,665	17,994
Constante	-,927	,379	5,973	1	,015	,396		

a. Variables especificadas en el paso 1: qSOFA, PCT.

**Tabla 38.** Rendimiento pronóstico del modelo qSOFA+PCT.

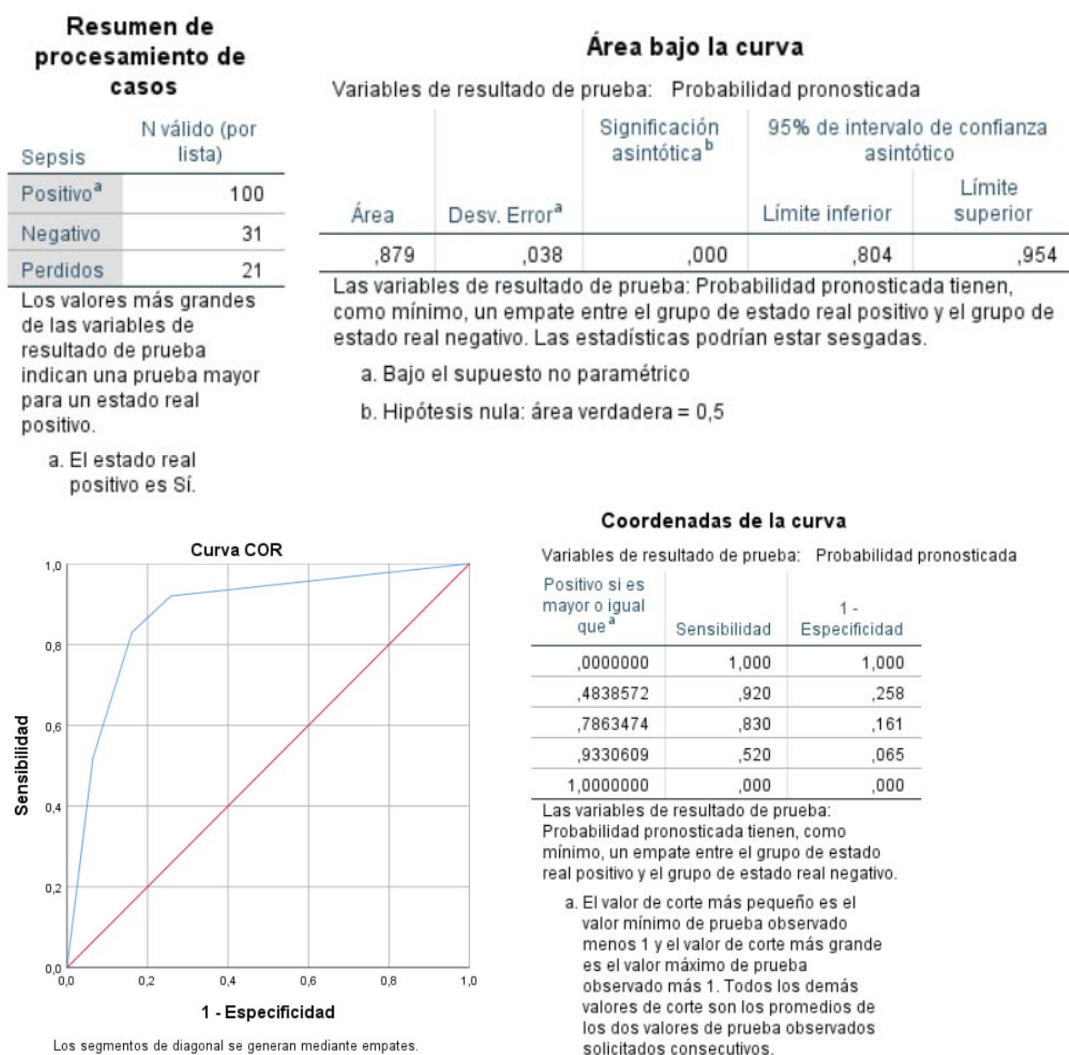
	Disease positive	Disease negative	Total
Test positive	92	8	100
Test negative	8	23	31
Total	100	31	131

Point estimates and 95 % CIs:

	Estimation	Lower CI	Upper CI
Apparent prevalence	0.763	0.681	0.833
True prevalence	0.763	0.681	0.833
Sensitivity	0.920	0.848	0.965
Specificity	0.742	0.554	0.881
Positive predictive value	0.920	0.848	0.965
Negative predictive value	0.742	0.554	0.881
Diagnostic accuracy	0.878	0.809	0.929
Likelihood ratio of a positive test	3.565	1.957	6.494
Likelihood ratio of a negative test	0.108	0.054	0.216



El rendimiento diagnóstico de qSOFA+PCT fue similar al modelo completo, por lo que el lactato, en cualquiera de las 2 situaciones de valor de corte, no estaría aportando información relevante para la clasificación de los individuos. Según los datos aportados, la probabilidad de presentar sepsis respecto a no presentarla fue 20,14 veces mayor con el test qSOFA positivo y 5,5 veces mayor con la PCT positiva.



**Figura 27.** Curva COR del modelo qSOFA+PCT.

El modelo qSOFA+ PCT presentó un AUC de 0,879 ( $p < 0,001$ ), valor que se considera apropiado para un método de cribado. Por tanto, para un

diagnóstico de sepsis, este fue el modelo de elección entre todos los previamente analizados.

### 6.1.6 Comparación de resultados de qSOFA y qSOFA+PCT:

En este apartado se valoró la utilidad real del nuevo modelo con respecto a qSOFA original.

Para valorar rigurosamente la posible mejora de qSOFA+PCT respecto a qSOFA en la detección de sepsis, se seleccionó a la población con datos válidos tanto de PCT como para qSOFA y se obtuvieron los parámetros diagnósticos para ambos modelos.

#### **qSOFA:**

**Tabla 39.** Comparación de los modelos qSOFA y qSOFA+PCT. (Parte 1).

	Resumen de procesamiento de casos					
	Válido		Casos Perdido		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
qSOFA * Sepsis	131	100,0%	0	0,0%	131	100,0%

Tabla cruzada qSOFA*Sepsis				
Recuento		Sepsis		Total
		No	Sí	
qSOFA	Negativo	26	17	43
	Positivo	5	83	88
Total		31	100	131

Point estimates and 95 % CIs:				
	Estimation	Lower CI	Upper CI	
Apparent prevalence	0.672	0.584	0.751	
True prevalence	0.763	0.681	0.833	
Sensitivity	0.830	0.742	0.898	
Specificity	0.839	0.663	0.945	
Positive predictive value	0.943	0.872	0.981	
Negative predictive value	0.605	0.444	0.750	
Diagnostic accuracy	0.832	0.757	0.892	
Likelihood ratio of a positive test	5.146	2.295	11.540	
Likelihood ratio of a negative test	0.203	0.128	0.321	

## qSOFA+PCT:

**Tabla 40.** Comparación de los modelos qSOFA y qSOFA+PCT. (Parte 2).

### Resumen de procesamiento de casos

Casos sin ponderar <sup>a</sup>		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluido en el análisis	131	100,0
	Casos perdidos	0	,0
	Total	131	100,0
Casos no seleccionados		0	,0
Total		131	100,0

a. Si la ponderación está en vigor, consulte la tabla de clasificación para el número total de casos.

### Tabla de clasificación<sup>a</sup>

		Pronosticado		Porcentaje correcto
		Sepsis		
Paso 1	Observado	No	Sí	
		Sepsis No	23	8
	Sí	8	92	92,0
	Porcentaje global			87,8

a. El valor de corte es ,500

### Point estimates and 95 % CIs:

	Estimation	Lower CI	Upper CI
Apparent prevalence	0.763	0.681	0.833
True prevalence	0.763	0.681	0.833
Sensitivity	0.920	0.848	0.965
Specificity	0.742	0.554	0.881
Positive predictive value	0.920	0.848	0.965
Negative predictive value	0.742	0.554	0.881
Diagnostic accuracy	0.878	0.809	0.929
Likelihood ratio of a positive test	3.565	1.957	6.494
Likelihood ratio of a negative test	0.108	0.054	0.216

Tras analizar estos resultados, qSOFA+PCT explicaron la mayor parte de la variabilidad de la sepsis, aunque dicha variabilidad ya venía explicada en buena medida también por qSOFA original. Sin embargo, el nuevo modelo mejoró la sensibilidad del pronóstico, por lo que podría tener interés en un método de cribado de pacientes, el cual es uno de los objetivos de este trabajo.

## **6.2. Pronóstico de Muerte:**

El procedimiento que se realizó en esta ocasión fue el mismo que para analizar el pronóstico de sepsis, pero la variable respuesta fue éxitus. Por tanto, primero se analizaron las posibles covariables que podrían ejercer un efecto confusor sobre los resultados y después, cada variable por separado hasta aplicar posteriormente el modelo multivariante.

### 6.2.1 Análisis de las covariables edad y sexo.

En este apartado se analizaron si existían diferencias significativas en edad y sexo entre pacientes que fallecieron con respecto al grupo que sobrevivió.

#### **Covariable Sexo:**

Se realizó la prueba chi-cuadrado para comparar dos variables categóricas.

Tras analizar estos resultados, se concluyó que no existían diferencias estadísticamente significativas en la distribución de hombres y mujeres en los grupos de éxitus.

**Tabla 41.** Relación de la covariable sexo con la mortalidad.

Resumen de procesamiento de casos						
	Válido		Casos Perdido		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Sexo * Exitus	151	100,0%	0	0,0%	151	100,0%

Tabla cruzada Sexo *Exitus					
		Exitus			Total
		No	Sí		
Sexo	Mujer	Recuento	44	17	61
		% dentro de Sexo	72,1%	27,9%	100,0%
		% dentro de Exitus	40,0%	41,5%	40,4%
	Varón	Recuento	66	24	90
		% dentro de Sexo	73,3%	26,7%	100,0%
		% dentro de Exitus	60,0%	58,5%	59,6%
Total	Recuento	110	41	151	
	% dentro de Sexo	72,8%	27,2%	100,0%	
	% dentro de Exitus	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,027 <sup>a</sup>	1	,871		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,027	1	,871		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,507
Asociación lineal por lineal	,026	1	,871		
N de casos válidos	151				

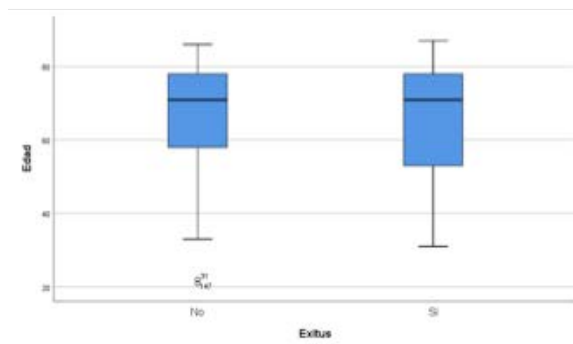
a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 16,56.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

### Covariable Edad:

La covariable edad se analizó con la prueba U Mann-Whitney, puesto que dicha variable no se distribuyó siguiendo la función normal en ninguno de los grupos (prueba Shapiro-Wilk  $p < 0,05$ ), aunque se podría asumir normalidad por la  $N > 30$  en cada grupo según el teorema central del límite. Por esta razón, se decidió utilizar una prueba no paramétrica más conservadora para evaluar si

existían diferencias estadísticamente significativas en la edad entre los dos grupos (éxitus si/no).



**Figura 28.** Diagrama de cajas sobre la covariable edad con la mortalidad.

**Tabla 42.** Relación de la covariable edad con la mortalidad.

<b>Pruebas de normalidad</b>							
		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Éxitus	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Edad	No	,120	110	,000	,920	110	,000
	Sí	,153	41	,016	,918	41	,006

a. Corrección de significación de Lilliefors

### Prueba de Mann-Whitney

<b>Rangos</b>				
		N	Rango promedio	Suma de rangos
Edad	No	110	76,03	8363,50
	Sí	41	75,91	3112,50
	Total	151		

### Estadísticos de prueba<sup>a</sup>

<b>Edad</b>	
U de Mann-Whitney	2251,500
W de Wilcoxon	3112,500
Z	-,015
Sig. asintótica(bilateral)	,988

a. Variable de agrupación:  
Éxitus

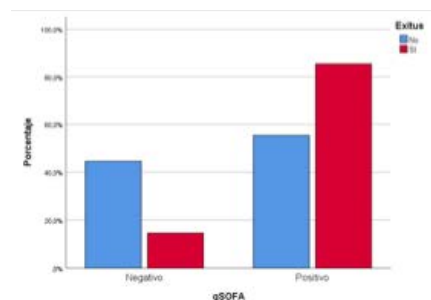
Según estos resultados, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la edad de los individuos que han fallecido con respecto a los que no lo han hecho. Por tanto, tanto la edad como el sexo no se incluyeron como covariables en el modelo multivariante.

### 6.2.2 Rendimiento pronóstico de cada biomarcador:

En este caso, al igual que en el análisis de pronóstico de sepsis, los resultados fueron los siguientes:

#### **1. Relación de qSOFA con éxitos:**

Este análisis ya se realizó previamente en otro capítulo pero, puesto que se necesitaba para el nuevo modelo, se volvieron a mostrar los resultados analizados.



**Figura 29.** Relación de la escala qSOFA con la mortalidad.

**Tabla 43.** Relación de la escala qSOFA con éxitos.

**Resumen de procesamiento de casos**

	Válido		Casos Perdido		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
qSOFA_f* Exitus	151	100,0%	0	0,0%	151	100,0%

**Tabla cruzada qSOFA\_f\*Exitus**

qSOFA_f	Exitus		Exitus		Total
			No	Si	
Negativo	Recuento		49	6	55
	% dentro de qSOFA_f		89,1%	10,9%	100,0%
	% dentro de Exitus		44,5%	14,6%	36,4%
Positivo	Recuento		61	35	96
	% dentro de qSOFA_f		63,5%	36,5%	100,0%
	% dentro de Exitus		55,5%	85,4%	63,6%
Total	Recuento		110	41	151
	% dentro de qSOFA_f		72,8%	27,2%	100,0%
	% dentro de Exitus		100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11,540 <sup>a</sup>	1	,001		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	10,284	1	,001		
Razón de verosimilitud	12,739	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,001	,000
Asociación lineal por lineal	11,463	1	,001		
N de casos válidos	151				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 14,93.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

En las tablas obtenidas previamente, se observó que un 80% de los que presentaron un qSOFA  $\geq 2$  fallecieron, pero un 60% de dichos positivos, no fallecieron. A su vez, la mayoría de los negativos en qSOFA no murieron. De todo esto, se concluyó que existían diferencias estadísticamente significativas en la proporción de éxitos en cada grupo de clasificación (qSOFA positivo/negativo) (chi-cuadrado  $p=0,001$ ).

Este sería el rendimiento pronóstico de éxitos con qSOFA:



**Tabla 44.** Rendimiento pronóstico de la escala qSOFA con éxitus.

	Disease positive	Disease negative	Total
Test positive	35	61	96
Test negative	6	49	55
Total	41	110	151

Point estimates and 95 % CIs:

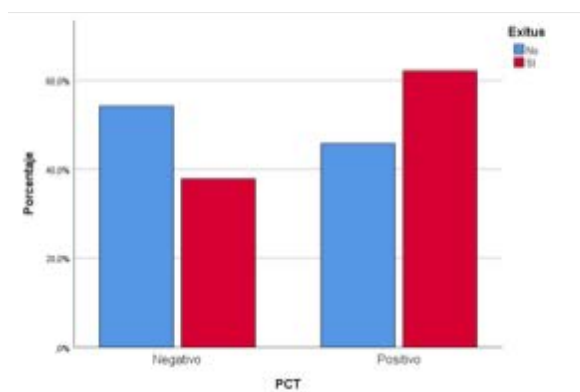
---

	Estimation	Lower CI	Upper CI
Apparent prevalence	0.636	0.554	0.712
True prevalence	0.272	0.202	0.350
Sensitivity	0.854	0.708	0.944
Specificity	0.445	0.351	0.543
Positive predictive value	0.365	0.269	0.469
Negative predictive value	0.891	0.778	0.959
Diagnostic accuracy	0.556	0.473	0.637
Likelihood ratio of a positive test	1.539	1.248	1.899
Likelihood ratio of a negative test	0.329	0.152	0.708

---

## 2. Relación de Procalcitonina con éxitus:

En este caso, no existieron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de éxitus en cada grupo de clasificación (procalcitonina positiva/negativa). Por tanto, a diferencia del estudio de pronóstico de sepsis, la PCT no presentó capacidad para detectar éxitus. Dados los resultados obtenidos, no se calculó el rendimiento pronóstico.



**Figura 30.** Relación de la procalcitonina (PCT) con el porcentaje de éxitus.

**Tabla 45.** Relación de la procalcitonina (PCT) con éxitus.

**Resumen de procesamiento de casos**

	Válido		Casos Perdido		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
PCT_f* Exitus	131	86,8%	20	13,2%	151	100,0%

**Tabla cruzada PCT\_f\*Exitus**

PCT_f	Negativo	Recuento	Exitus		Total
			No	Sí	
			51	14	65
		% dentro de PCT_f	78,5%	21,5%	100,0%
		% dentro de Exitus	54,3%	37,8%	49,6%
	Positivo	Recuento	43	23	66
		% dentro de PCT_f	65,2%	34,8%	100,0%
		% dentro de Exitus	45,7%	62,2%	50,4%
Total		Recuento	94	37	131
		% dentro de PCT_f	71,8%	28,2%	100,0%
		% dentro de Exitus	100,0%	100,0%	100,0%

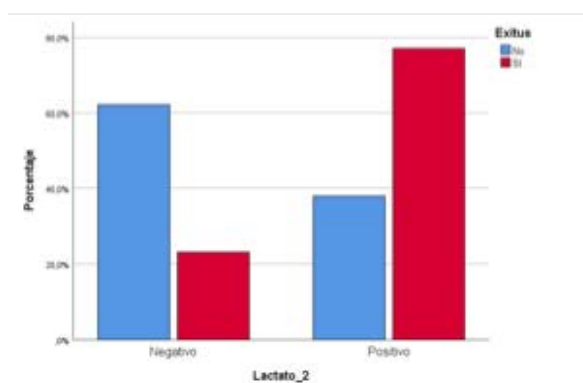
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,863 <sup>a</sup>	1	,091		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	2,244	1	,134		
Razón de verosimilitud	2,885	1	,089		
Prueba exacta de Fisher				,120	,067
Asociación lineal por lineal	2,841	1	,092		
N de casos válidos	131				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 18,36.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

### 3. Relación de lactato >2 mmol/L (>18 mg/dl) con éxitus:



**Figura 31.** Relación del lactato>2 con el porcentaje de éxitus.

**Tabla 46.** Relación del lactato >2 con la mortalidad.

**Resumen de procesamiento de casos**

	Casos					
	Válido		Perdido		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Lactato_2 * Exitus	134	88,7%	17	11,3%	151	100,0%

**Tabla cruzada Lactato\_2\*Exitus**

Lactato_2			Exitus		Total
			No	Sí	
Negativo	Recuento		59	9	68
	% dentro de Lactato_2		86,8%	13,2%	100,0%
	% dentro de Exitus		62,1%	23,1%	50,7%
Positivo	Recuento		36	30	66
	% dentro de Lactato_2		54,5%	45,5%	100,0%
	% dentro de Exitus		37,9%	76,9%	49,3%
Total	Recuento		95	39	134
	% dentro de Lactato_2		70,9%	29,1%	100,0%
	% dentro de Exitus		100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	16,850 <sup>a</sup>	1	,000		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	15,325	1	,000		
Razón de verosimilitud	17,524	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	16,724	1	,000		
N de casos válidos	134				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 19,21.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tras analizar lo que ocurría en el caso del lactato > 2 mmol/L (>18 mg/dl) se confirmó que existían diferencias estadísticamente significativas en la proporción de éxitos en cada grupo de clasificación (lactato positivo/negativo) (chi-cuadrado  $p < 0,001$ ) que justificó su evaluación en el modelo multivariante. Este fue el rendimiento pronóstico del lactato 2:

**Tabla 47.** Rendimiento pronóstico del lactato >2.

#### 4. Relación de lactato >4 mmol/L (>36 mg/dl) con éxitus:

	Disease positive	Disease negative	Total
Test positive	30	36	66
Test negative	9	59	68
Total	39	95	134

Point estimates and 95 % CIs:

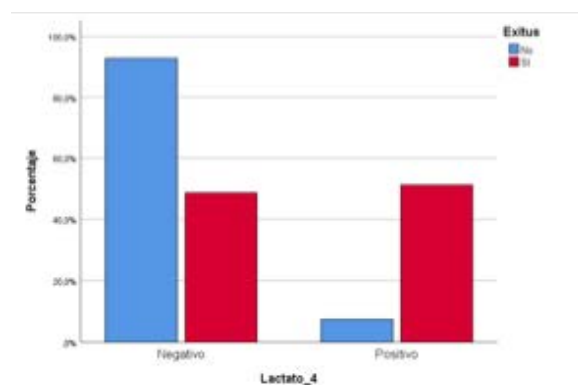
---

	Estimation	Lower CI	Upper CI
Apparent prevalence	0.493	0.405	0.580
True prevalence	0.291	0.216	0.376
Sensitivity	0.769	0.607	0.889
Specificity	0.621	0.516	0.719
Positive predictive value	0.455	0.331	0.582
Negative predictive value	0.868	0.764	0.938
Diagnostic accuracy	0.664	0.578	0.743
Likelihood ratio of a positive test	2.030	1.490	2.766
Likelihood ratio of a negative test	0.372	0.205	0.673

---

En este caso, casi la totalidad de los individuos que fallecieron tuvieron un valor de lactato > 36 mg/dl o > 4 mmol/L.

La distribución fue la siguiente:



**Figura 32.**

Relación del

lactato >4 con el porcentaje de éxitus.

**Tabla 48.** Relación del lactato>4 y éxitus.

**Resumen de procesamiento de casos**

	Válido		Casos Perdido		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
	Lactato_4 * Exitus	134	88,7%	17	11,3%	151

**Tabla cruzada Lactato\_4\*Exitus**

Lactato_4			Exitus		Total
			No	Sí	
Lactato_4	Negativo	Recuento	88	19	107
		% dentro de Lactato_4	82,2%	17,8%	100,0%
		% dentro de Exitus	92,6%	48,7%	79,9%
	Positivo	Recuento	7	20	27
		% dentro de Lactato_4	25,9%	74,1%	100,0%
		% dentro de Exitus	7,4%	51,3%	20,1%
Total	Recuento	95	39	134	
	% dentro de Lactato_4	70,9%	29,1%	100,0%	
	% dentro de Exitus	100,0%	100,0%	100,0%	

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	33,139 <sup>a</sup>	1	,000		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	30,466	1	,000		
Razón de verosimilitud	30,638	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	32,892	1	,000		
N de casos válidos	134				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7,86.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

En este caso, acotando más el umbral de corte del lactato también existieron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de éxitus en cada grupo de clasificación (lactato positivo/negativo)(chi-cuadrado  $p < 0,001$ ).

Estos resultados por tanto, también justificaron la evaluación del lactato 4 en el modelo multivariante.

El rendimiento pronostico sería el siguiente:

**Tabla 49.** Rendimiento pronóstico del lactato >4 con la mortalidad.

	Disease positive	Disease negative	Total
Test positive	20	7	27
Test negative	19	88	107
Total	39	95	134

Point estimates and 95 % CIs:

	Estimation	Lower CI	Upper CI
Apparent prevalence	0.201	0.137	0.279
True prevalence	0.291	0.216	0.376
Sensitivity	0.513	0.348	0.676
Specificity	0.926	0.854	0.970
Positive predictive value	0.741	0.537	0.889
Negative predictive value	0.822	0.737	0.890
Diagnostic accuracy	0.806	0.729	0.869
Likelihood ratio of a positive test	6.960	3.204	15.119
Likelihood ratio of a negative test	0.526	0.379	0.729

### 6.2.3 Regresión logística modelo qSOFA+PCT+Lactato>2:

En los siguientes apartados se valoró la capacidad predictiva de mortalidad de las diferentes combinaciones de variables para configurar el nuevo modelo.

En este caso, se analizó la asociación qSOFA con procalcitonina positiva (> 2 ng/ml) y lactato > 2 mmol/L.

En un modelo multivariante de regresión logística, sólo el lactato > 2 estuvo estadísticamente asociado con éxitus en presencia de qSOFA y PCT. Este modelo permitió predecir éxitus con una especificidad del 82%, aunque la sensibilidad se encontró por debajo de los criterios de validación de una prueba diagnóstica. Por tanto, este modelo podría tener utilidad para confirmar riesgo de éxitus en una subpoblación de la UCI, previamente seleccionada, con un método de sensibilidad alto.

En cualquier caso, el único marcador que pareció tener potencial para detectar éxitus fue el lactato.

**Tabla 50.** Rendimiento pronóstico del modelo qSOFA+PCT+lactato > 2.

	Disease positive	Disease negative	Total
Test positive	15	16	31
Test negative	20	72	92
Total	35	88	123

Point estimates and 95 % CIs:

	Estimation	Lower CI	Upper CI
Apparent prevalence	0.252	0.178	0.338
True prevalence	0.285	0.207	0.373
Sensitivity	0.429	0.263	0.606
Specificity	0.818	0.722	0.892
Positive predictive value	0.484	0.302	0.669
Negative predictive value	0.783	0.684	0.862
Diagnostic accuracy	0.707	0.619	0.786
Likelihood ratio of a positive test	2.357	1.313	4.233
Likelihood ratio of a negative test	0.698	0.516	0.946

**Tabla 51.** Regresión logística del modelo qSOFA+PCT+lactato>2.

**Resumen del modelo**

Paso	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	129,901 <sup>a</sup>	,129	,185

a. La estimación ha terminado en el número de iteración 5 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de ,001.

**Tabla de clasificación<sup>a</sup>**

Paso 1	Observado	Exitus	Pronosticado		Porcentaje correcto
			No	Sí	
	Exitus	No	72	16	81,8
	Sí	No	20	15	42,9
Porcentaje global					70,7

a. El valor de corte es ,500

**Variables en la ecuación**

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)		
							Inferior	Superior	
Paso 1 <sup>a</sup>	qSOFA(1)	,947	,537	3,111	1	,078	2,578	,900	7,386
	PCT (1)	,390	,456	,729	1	,393	1,477	,604	3,612
	Lactato_2(1)	1,368	,457	8,960	1	,003	3,926	1,603	9,615
	Constante	-2,634	,573	21,115	1	,000	,072		

a. Variables especificadas en el paso 1: qSOFA, PCT, Lactato\_2.

### Resumen de procesamiento de casos

Exitus	N válido (por lista)
Positivo <sup>a</sup>	35
Negativo	88
Perdidos	29

Los valores más grandes de las variables de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Sí.

### Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada

Área	Desv. Error <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,722	,049	,000	,627	,818

Las variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

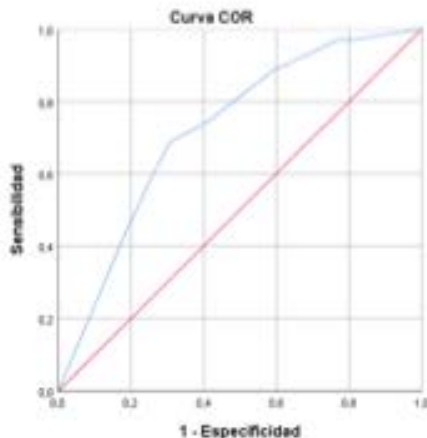
### Coordenadas de la curva

Variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada

Positivo si es mayor o igual que <sup>a</sup>	Sensibilidad	1 - Especificidad
,0000000	1,000	1,000
,0814405	,971	,818
,1260570	,971	,773
,1854734	,886	,591
,2173359	,743	,409
,2569681	,686	,307
,3574779	,600	,261
,4693595	,429	,182
1,0000000	,000	,000

Las variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

#### 6.2.4 Regresión logística modelo $qSOFA+PCT+Lactato > 4$ .

Tras realizar los mismos análisis con el valor de corte del lactato en  $> 4$  mmol/L o  $> 36$  mg/dl, la significación de la asociación entre el lactato y la mortalidad mejoró respecto al valor umbral de  $> 2$  mmol/L o  $> 18$  mg/dl en un modelo multivariante con PCT y qSOFA.

Los resultados del rendimiento diagnóstico fueron mejores aunque muy similares respecto a  $qSOFA+PCT+Lactato > 2$  (Ver tabla 53).



**Tabla 52.** Regresión logística del modelo qSOFA+PCT+lactato>4.

**Resumen del modelo**

Paso	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	119,275 <sup>a</sup>	,201	,289

a. La estimación ha terminado en el número de iteración 5 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de ,001.

**Tabla de clasificación<sup>a</sup>**

Paso 1	Observado	Exitus	Pronosticado		Porcentaje correcto
			No	Sí	
	Exitus	No	81	7	92,0
		Sí	18	17	48,6
	Porcentaje global				79,7

a. El valor de corte es ,500

**Variables en la ecuación**

Paso 1 <sup>a</sup>	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
qSOFA(1)	,957	,570	2,817	1	,093	2,603	,852	7,952
PCT (1)	,102	,492	,043	1	,835	1,108	,423	2,903
Lactato_4	2,324	,548	17,992	1	,000	10,219	3,491	29,909
Constante	-2,246	,526	18,212	1	,000	,106		

a. Variables especificadas en el paso 1: qSOFA, PCT , Lactato\_4.

**Resumen de procesamiento de casos**

Exitus	N válido (por lista)
Positivo <sup>a</sup>	35
Negativo	88
Perdidos	29

Los valores más grandes de las variables de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Sí.

**Área bajo la curva**

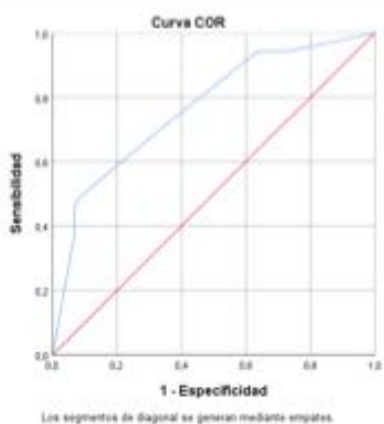
Variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada

Área	Desv. Error <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,768	,048	,000	,674	,862

Las variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5



### Coordenadas de la curva

Variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada

Positivo si es mayor o igual que <sup>a</sup>	Sensibilidad	1 - Especificidad
,0000000	1,000	1,000
,1002751	,943	,727
,1603835	,943	,636
,2247890	,743	,386
,3765754	,486	,080
,5321834	,457	,068
,6413385	,371	,068
,7474150	,314	,057
1,0000000	,000	,000

Las variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

- a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

**Tabla 53.** Rendimiento pronóstico del modelo qSOFA+PCT+lactato>4.

	Disease positive	Disease negative	Total
Test positive	17	7	24
Test negative	18	81	99
Total	35	88	123

Point estimates and 95 % CIs:

	Estimation	Lower CI	Upper CI
Apparent prevalence	0.195	0.129	0.276
True prevalence	0.285	0.207	0.373
Sensitivity	0.486	0.314	0.660
Specificity	0.920	0.843	0.967
Positive predictive value	0.708	0.489	0.874
Negative predictive value	0.818	0.728	0.889
Diagnostic accuracy	0.797	0.715	0.864
Likelihood ratio of a positive test	6.106	2.776	13.431
Likelihood ratio of a negative test	0.559	0.403	0.775



# Discusión

La sepsis es una afectación médica grave que afecta a millones de personas en todo el mundo cada año, además de presentar una elevada tasa de mortalidad (aproximadamente del 25%)( 20).

En concreto, en España 50.000 personas sufren esta patología cada año (104 casos por cada 100.000 habitantes), de las cuales fallecen 17.000 (ocho millones en todo el mundo) (20).

Se trata de un creciente problema sanitario, teniendo en cuenta que los fallecidos por accidente de tráfico son una cifra 13 veces inferior y también es mayor que las muertes provocadas por algunos tipos de cáncer como el de mama, colon, páncreas o próstata (20).

Además, la sepsis es la primera causa de muerte hospitalaria (30). Por este motivo, una rápida detección de esta patología para la implantación del tratamiento adecuado, resulta fundamental para mejorar el pronóstico de estos pacientes y a su vez, disminuir los costes y recursos sanitarios.

Todo ello, ha hecho que esta patología se encuentre en constante investigación para mejorar su tratamiento y las herramientas necesarias para su diagnóstico, ya que, podría disminuir la mortalidad hasta el 50% (20).

Según los factores de riesgo de sepsis, aproximadamente el 50% de los pacientes ingresados en una UCI presentan una infección nosocomial y, por tanto, mayor probabilidad de sepsis (31). En este estudio, 151 pacientes (12,71%), de los 1188 que ingresaron en la UCI en 2013, presentaron una infección al ingreso, de los

cuales 107 pacientes presentaron sepsis, lo que supone un 9% de los ingresos de ese año.

En cuanto a la distribución por sexos, no se ha observado un claro sexo dominante, aunque los hombres presentaron una ligera ventaja, ya que el 59,6% de la muestra de estudio de este trabajo fueron hombres y el 40,39% restante, mujeres.

Según lo publicado hasta ahora, la edad avanzada (>65 años) aumenta desproporcionadamente la incidencia de la sepsis, por lo que se considera un predictor independiente de mortalidad debida a la sepsis (32).

En este estudio, la edad media global fue de 67 años, lo que concuerda con los estudios realizados hasta ahora. De hecho, el grupo más prevalente en edad fue el de mayores de 65 años y también el resultado fue similar al analizar el impacto de la mortalidad sobre los mismos grupos de edad. El 58% de los fallecimientos por sepsis ese año fueron mayores de 65 años.

Cabe destacar una limitación importante en el grupo de los niños debido a que, al no existir UCI pediátrica en el Hospital San Pedro de Logroño, la mayoría de los pacientes en edad infantil y sépticos se derivaron a otras UCIs de España, por lo que no fue posible analizar la incidencia y mortalidad en esta muestra.

De hecho, únicamente 2 pacientes de los analizados tenían edades por debajo de los 30 años.

El resto de factores de riesgo que se citan en la bibliografía son bacteriemia, inmunosupresión (debida a cáncer, insuficiencia renal, fallo hepático, etc), diabetes y obesidad, puesto que pueden alterar el sistema inmunitario (15 y 16).

En este trabajo, de los 151 pacientes con diagnóstico de infección, más de la mitad (58,27%) presentaron 1 o 2 factores de riesgo. Se han encontrado un total de 8 factores de riesgo que podrían influir negativamente en el pronóstico, los más importantes se enumeran a continuación en orden de incidencia: patología cardiovascular, inmunosupresión por patología tumoral o corticoterapia y diabetes mellitus. Solamente un 4,87% de los pacientes presentó obesidad. En la mitad de los 41 pacientes que fallecieron por disfunción multiorgánica secundaria a la sepsis, la patología cardiovascular fue la que presentó mayor impacto en la mortalidad (51,21%), seguido también por la inmunodeficiencia y diabetes mellitus.

Como se ha mencionado anteriormente en este trabajo, los meses de mayor mortalidad secundaria a la sepsis fueron noviembre y diciembre, seguido de enero y marzo, lo que podría hacer pensar que existe una concordancia, debido a que los meses de invierno son los de mayor prevalencia de infecciones. De hecho, coincide con los meses de mayor incidencia de infecciones respiratorias como la gripe.

Durante la recogida de datos, se evaluó el momento en el que se produjeron los fallecimientos. Tras analizarlo con los turnos de mañana, tarde y noche, era

especialmente llamativo el hecho de que tanto el turno de tarde como el de noche fueron los que tuvieron mayor incidencia de mortalidad (78% del total de fallecidos, 39% en turno de tarde y noche respectivamente, frente al 22% del turno de mañana). En ese momento, solamente había un médico de guardia desde las 15 horas hasta las 7 horas del día siguiente para atender urgencias, ingresos y pacientes ingresados, por lo que probablemente existiera una demora en la asistencia, que sería variable dependiendo del volumen de pacientes de cada momento. Afortunadamente, desde el 2019 se aumentó la plantilla de facultativos de guardia de Medicina intensiva a 2 médicos cada día, por lo que actualmente no existe esa posible demora en los ingresos ni tratamientos de los pacientes.

Anualmente, el registro ENVIN-HELICS analiza los datos epidemiológicos de todas las UCIs de España y concluyó que la incidencia y la mortalidad de la sepsis no han variado en los últimos años (29 y 6) (aspecto apoyado también por un estudio reciente: JAMA 2017). Según este registro, el foco séptico más frecuente es el respiratorio (40%).

En esta tesis doctoral, coincide que el foco respiratorio es asimismo el más prevalente, al igual que la de los pacientes posoperados (30,46%), seguido del foco abdominal (10%). Sin embargo, al analizarlo detenidamente, se observó que tras el servicio de Urgencias, la procedencia de la mayor parte de los pacientes que ingresaron en la UCI ese año fueron de Cirugía General, por lo



que la mayor parte de los postquirúrgicos descritos previamente, tendrían un foco de origen abdominal, que se sumaría al 10% de los pacientes sépticos cuyo foco era abdominal sin necesidad de cirugía. Por tanto, la suma de ambos resultaría un porcentaje de pacientes con foco abdominal superior que el respiratorio (40,39%). Esta discrepancia con respecto a los datos oficiales del registro nacional ENVIN-HELICS podría deberse a que hasta el 2020 no se ha creado en el Hospital San Pedro una Unidad de Recuperación Postanestésica de 24 horas para el ingreso de pacientes posquirúrgicos, por lo que en el 2013 (año de recogida de datos) dichos pacientes ingresaban en la UCI del hospital a diferencia de la mayoría de los hospitales de España.

Las guías de la SSC publicadas en 2016 ofrecieron nuevas definiciones de sepsis y shock séptico y eliminaron el concepto de sepsis grave, además de obviar los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), con el objetivo de simplificar y mejorar la consistencia de futuros estudios epidemiológicos (5). Estos expertos, propusieron la escala SOFA para la detección de la sepsis en pacientes ya ingresados en la UCI. En el caso de la atención a pacientes fuera de la UCI, se recomendó la utilización de una escala más simplificada y sencilla de calcular: la quick SOFA (qSOFA), que únicamente consta de tres parámetros: frecuencia respiratoria (FR), alteración del nivel de consciencia y tensión arterial sistólica (TAS). La presencia de dos de los tres criterios se asocia a mayor riesgo de mala evolución de su infección.

Esta última escala, podría ser de gran utilidad en La Rioja, si se demuestra su utilidad, teniendo en cuenta que en 2013 el 50,32% de los pacientes que ingresaron en UCI con diagnóstico de infección procedían de urgencias o de otros hospitales. Esta procedencia podría haber afectado en la correcta solicitud de los parámetros analíticos y pruebas complementarias pertinentes para el diagnóstico de sepsis (por ejemplo, PCT, lactato, etc) debido a diferentes razones: por un lado, falta de tiempo debido a la gravedad del paciente y necesidad de traslado urgente al hospital San Pedro; por otro lado, desconocimiento del personal médico sobre la necesidad de pedir las pruebas diagnósticas pertinentes o la imposibilidad de pedir determinados parámetros analíticos en algunos centros sanitarios.

De hecho, hasta abril del 2017 no fue posible solicitar procalcitonina en el laboratorio del Hospital Fundación de Calahorra, de donde procedían 21 pacientes de la muestra de estudio. Cabe recordar que el año de recogida de datos fue en 2013, 4 años antes de la implantación de este parámetro en el laboratorio de dicho centro sanitario.

De esta idea surgió el propósito de esta tesis doctoral: comprobar la utilidad de las escalas pronósticas de gravedad SOFA y qSOFA, teniendo en cuenta como posibilidad utilizar la escala qSOFA fuera de la UCI, que no requiere parámetros analíticos para su cálculo, como criterio de ingreso en la UCI, dada

la necesidad de valoración de pacientes, en muchas ocasiones por teléfono, derivados de otros centros sanitarios.

Además, según los resultados de dichas escalas, se planteó la posibilidad de mejorarlas creando una nueva escala potencial con otras variables como el lactato y la procalcitonina.

Hasta la fecha no se ha descrito unanimidad sobre qué escala pronóstica es mejor para valorar la capacidad para predecir sepsis y muerte en los pacientes sépticos.

Desde que Eamon P. Raith et al. publicaran en 2017 un estudio de cohortes retrospectivo donde se estudiaron 184875 pacientes con diagnóstico de infección al ingreso en la UCI y evaluaron la precisión pronóstica de la escalas de gravedad, se han sucedido los artículos y referencias a este tema. En este estudio, se propuso que un valor  $\geq 2$  tanto en la escala SOFA como en la qSOFA se consideró que tenía una alta posibilidad de mala evolución de su infección, siendo la escala SOFA la que mayor precisión pronóstica tuvo en pacientes ingresados en la UCI (6).

A raíz de esta idea, se han realizado varios estudios centrados en evaluar la aplicabilidad de la escala q-SOFA fuera de la UCI. Tanto Jae-UK Song et al (33) como Monclús et al (34) en diferentes publicaciones del 2018, parecen apoyar la utilización de dicha escala fuera de la UCI, tanto para la detección temprana de disfunción orgánica y mortalidad hospitalaria, como para un

adecuado triaje en urgencias e incluso valorar el ingreso en UCI o en una unidad de semicríticos o cuidados intermedios (ésta última, sugerencia de Monclús et al). No obstante, la publicación de Jae-UK Song et al hace referencia a la necesidad de interpretar con prudencia los resultados de su meta-análisis debido a la heterogeneidad de los 23 estudios que analizaron.

Al comprobar los datos registrados en este trabajo se observó, por un lado, que el 85% de los fallecidos presentaron ambos escores de gravedad positivos al ingreso. A su vez, el VPP del qSOFA para predecir sepsis sería del 92,7% frente a un 73,8% en el caso de la escala SOFA, resultando la escala qSOFA más específica que la escala SOFA, también con una proporción de falsos positivos menor. Por otro lado, en cuanto a la capacidad predictiva de mortalidad, los datos también fueron favorables hacia la escala qSOFA con respecto a la escala SOFA, con un VPP de 36,5% frente a un 29,1%. Los datos utilizados para analizar estas hipótesis fueron los de las primeras constantes registradas en la UCI al ingreso, previo al inicio de tratamiento, por lo que podrían ser extrapolables a las constantes y datos clínicos que tendría el paciente momentos antes en urgencias o el servicio de donde proceda el paciente.

Puesto que la bibliografía mencionada previamente ha estudiado la utilidad de la escala qSOFA fuera de la UCI, estos resultados corroborarían dichos datos y podría plantearse el uso de dicha escala como criterio de ingreso en UCI que complemente la evaluación clínica del paciente, en caso de sospecha de sepsis.

De hecho, recientemente en 2019 el artículo de Prat Pairattanakorn et al titulado “Diagnostic and Pronostic utility compared among different sepsis scoring systems in adult patients with sepsis in Thailand” (35) concluyó que las escalas The NEWS  $\geq 5$  y qSOFA  $\geq 2$  eran las más precisas, apoyando su utilización tanto para detectar sepsis como para predecir mortalidad. Este estudio de cohortes hizo hincapié en su utilización para la toma precoz de decisiones.

En este trabajo no se ha estudiado el impacto de la escala NEWS (41) publicada por el sistema nacional de salud en Reino Unido en 2012 debido a que la recogida de datos de este trabajo se llevó a cabo en 2013 y en aquel momento, no existía suficiente evidencia sobre su validez. Dicha escala se configuró con objetivos similares a los de la escala qSOFA, solo que necesita de mayor número de parámetros para su cálculo, aunque todos ellos basados en las constantes vitales del paciente.

Paralelamente a estos análisis previos, también se evaluó la utilidad de los biomarcadores lactato (como marcador de hipoperfusión tisular) y procalcitonina (como marcador más específico en la sepsis) en el diagnóstico de sepsis y su impacto con la mortalidad de la misma.

De forma similar a lo descrito previamente en la literatura, más de la mitad de los pacientes sépticos (55,88%) presentaron un lactato sérico positivo ( $>$  de 2 mmol/L) (36).

El cálculo realizado como marcador predictor de sepsis estimó un VPP del lactato de 86,4% con una sensibilidad del 55,9% y una especificidad del 71,9%. Durante la evaluación de los resultados obtenidos, se observó un aumento progresivo importante en la mortalidad de los pacientes sépticos a medida que aumentaron los niveles de lactato. De hecho, dentro de los 41 fallecidos por sepsis en 2013, casi la mitad (48,78%) presentaron un lactato en sangre > 4 mmol/L. Por otro lado, también destacó el hecho de que, de los 27 pacientes de la muestra de estudio que presentaron un lactato > 4 mmol/L, 20 fallecieron. Es decir, un 74% de los pacientes del estudio con lactato > 4 mmol/L fallecieron. Estos resultados fueron los que hicieron añadir la variable lactato al estudio del nuevo modelo qSOFA PLUS como hipótesis para mejorar la estimación de la escala q-SOFA original, dada su utilidad como factor pronóstico de muerte en sepsis severa (36). En la bibliografía actual incluso se sugiere el valor pronóstico del aclaramiento del lactato en las primeras 6 horas de evolución en los pacientes ingresados en la UCI (37).

Posteriormente, al plantear la misma hipótesis con la procalcitonina, se observaron resultados similares. Un 90% de los pacientes que desarrollaron sepsis durante su ingreso en UCI tuvieron en la analítica de ingreso un valor positivo de procalcitonina (>2 ng/ml), viéndose ese porcentaje drásticamente disminuido en los pacientes no sépticos. Por otro lado, el VPP de la procalcitonina para predecir sepsis fue del 89,7%. Además, un 60% de los fallecidos presentó una PCT inicial > de 2 ng/dl. Este dato fue inferior al

esperado teniendo en cuenta que, al fallecer de sepsis y ser la procalcitonina un marcador de gravedad, lo esperado hubiera sido que dicha PCT positiva se hubiera presentado en un número mayor de pacientes. La razón podría ser que, en un 14,63% de los fallecidos, no tenían añadido el parámetro de PCT o lactato en la analítica de ingreso, aspecto que podría haber modificado la estimación. De hecho, en esta muestra de estudio se observó que hubo 17 pacientes a los que no se solicitaron niveles de lactato en la primera analítica, previa al ingreso en UCI. De los 17 pacientes, 5 presentaron sepsis y 2 fallecieron. Con la PCT se observaron resultados similares: 21 pacientes con ausencia del parámetro PCT al ingreso, de los cuales 7 evolucionaron a sepsis y 4 fallecieron. Tras analizar esta cuestión, se observó que el 80% de dichos pacientes procedían de urgencias o de otros hospitales. Las posibles razones se han mencionado al principio de este capítulo. De ahí la importancia una vez más de utilizar escalas de gravedad como qSOFA que permitan una adecuada valoración inicial del paciente sin la necesidad de depender para su cálculo de parámetros analíticos. De esta forma, si por ejemplo hubiese que valorar telefónicamente a un paciente potencialmente grave, se podría emplear esta herramienta como ayuda al facultativo para no demorar el tiempo de ingreso y tratamiento precoz.

En conclusión, gracias a los resultados de este trabajo se ha corroborado, al igual que en la bibliografía, que la escala qSOFA tiene mejor capacidad predictiva de sepsis y mortalidad fuera de la UCI, muy importante para valorar

pacientes de otros centros sanitarios de La Rioja, dado que la unidad de referencia de Medicina Intensiva en la Comunidad Autónoma está en el Hospital San Pedro de Logroño.

Finalmente, en el último capítulo de esta tesis doctoral, se estudió la posibilidad de crear una nueva escala con la finalidad de intentar mejorar la estimación de la escala qSOFA. Dicha escala se denominó qSOFA PLUS.

No se han encontrado referencias bibliográficas de escalas similares, la única que plantea objetivos similares es la, ya mencionada previamente en esta discusión, escala THE NEWS, por coincidir en su rapidez de cálculo y en resultados pronósticos similares.

Para ello, se evaluó el rendimiento pronóstico de sepsis y muerte con la asociación de qSOFA con lactato y PCT. Como se ha mencionado previamente en capítulos anteriores de este trabajo, las covariables edad y sexo, que podrían tener un posible efecto confusor sobre la asociación de los biomarcadores, no se incluyeron en el modelo multivariante realizado, puesto que no hubo diferencias estadísticamente significativas al analizar cada una de ellas. Además, desde el punto de vista estadístico, no hay razón objetiva para incluir otra covariable. En cualquier caso, siempre es conveniente considerar que la inclusión de variables en el modelo va a suponer una reducción de la potencia del análisis. Además, siguiendo el principio de parsimonia, sólo aquellas variables que presenten una



justificación objetiva basada en el conocimiento de la enfermedad/problema deberían considerarse para el estudio.

Inicialmente, se evaluó de nuevo el rendimiento pronóstico de cada biomarcador por separado, con el objetivo de saber si se podían incluir en esta nueva escala.

Al evaluar el rendimiento del lactato, se planteó como duda dónde establecer el valor de corte del lactato[  $> 2$  mmol/L (18mg/dl) o un lactato  $>4$  mmol/L (36 mg/dl)]. Por este motivo, se analizaron las dos posibilidades con el objetivo de poder decidir qué valor tener en cuenta para la creación del nuevo modelo qSOFA PLUS. Lo sorprendente del análisis de resultados de este estudio, fue que el lactato, en cualquiera de sus valores, no aportó de manera significativa al algoritmo qSOFA PLUS, por lo que estadísticamente podría eliminarse del modelo inicial, ya que no presentó una asociación estadística con sepsis en presencia con las otras variables. Sin embargo, existían diferencias significativas en la predicción de éxitus que podrían justificar su uso en el modelo multivariante. De hecho, el rendimiento diagnóstico del modelo qSOFA con PCT fue similar al del modelo completo (qSOFA+PCT+Lactato): otra razón por la que entonces el lactato, sea cual sea su valor umbral, no estaría aportando información relevante para la clasificación de los individuos. Al realizar la regresión logística del modelo qSOFA+PCT+LACTATO $>2$  se encontró asociación estadística con éxitus, de tal forma, que este modelo permitía

predecir éxitus con una especificidad del 82 %, aunque la sensibilidad estaba por debajo de los criterios de validación de una prueba diagnóstica. Los resultados con lactato  $> 4$  fueron discretamente mejores, pero muy similares y la conclusión fue la misma. Es decir, este modelo podría tener utilidad para confirmar riesgo de éxitus en una subpoblación de la UCI previamente seleccionada, con un método de sensibilidad alto, pero de otra forma no se recomendaría su utilización. No obstante, podría tener relevancia clínica por separado y como dato añadido en el abordaje global del paciente potencialmente grave, pero nunca como variable única en la toma de decisiones.

Por tanto, una vez descartado el lactato en la creación de la escala qSOFA PLUS, se evaluó el rendimiento pronóstico de la PCT. Según los resultados obtenidos, un 80% de los pacientes con PCT negativa no mostraron sepsis y existieron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de sepsis de cada grupo de clasificación (chi-cuadrado  $p < 0,001$ ) que justificaría su evaluación en el modelo multivariante. La probabilidad de presentar sepsis respecto a no presentarla fue 20,14 veces mayor con la escala qSOFA positiva y 5,5 veces mayor con PCT positiva.

El modelo qSOFA y PCT tuvo un valor de AUC de 0,879 ( $p < 0,001$ ), por lo que se consideró adecuado para un método de cribado. Por tanto, este modelo, entre todas las opciones analizadas, fue el modelo de elección para el

diagnóstico de sepsis, de tal forma que la escala qSOFA PLUS sería, por tanto, la asociación de qSOFA+ PCT positiva ( $>2$  ng/dl).

El último de los objetivos de esta tesis doctoral, fue comparar si la escala qSOFA PLUS podría mejorar la estimación de la escala qSOFA original. Los resultados concluyeron que la escala qSOFA PLUS explicaba la mayor parte de la variabilidad de la sepsis, aunque gran parte ya venía explicada también por qSOFA original. Si se atiende al aspecto de que el mejor modelo, desde el punto de vista estadístico, es aquel que mejor explica la variable respuesta utilizando el mínimo número de parámetros posible, entonces no existirían argumentos de peso que justifiquen la elección de qSOFA PLUS, ya que la inclusión de estas variables no mejora significativamente el rendimiento conseguido por qSOFA original. Sin embargo, la escala qSOFA PLUS mejoró la sensibilidad del pronóstico de sepsis, aunque a expensas de reducir la especificidad, pudiendo tener interés como método de cribado. Si la sensibilidad es alta, aquel paciente que no cumpla los criterios de la escala, descartará el pronóstico con mayor probabilidad.

Como se ha mencionado previamente, existen múltiples escalas pronósticas de gravedad en la valoración inicial del paciente con sospecha de infección, entre las cuales las de mayor relevancia son las utilizadas en este trabajo: SOFA y qSOFA. No obstante, este campo de investigación está en pleno auge y constante cambio, por lo que serán necesarios todavía años de estudio para

optimizar todos estos conceptos y pautas de actuación. Por el momento, gracias a todos estos estudios, se está progresando adecuadamente para disminuir año tras año la mortalidad secundaria a la sepsis.

#### LIMITACIONES:

Este estudio tiene varias limitaciones. Por un lado, se trata de un estudio de cohortes retrospectivo, por lo que no se pudieron añadir algunos parámetros analíticos a la base de datos, por no haberlas solicitado en ese momento el médico responsable de cada paciente. Por otro lado, el número de pacientes fue relativamente pequeño en comparación al tamaño muestral que se podía haber recogido en años posteriores sobretodo en este último año, dada la presencia de pandemia a nivel mundial por el virus SARS-COV2 y las innumerables sobreinfecciones bacterianas que tienen estos pacientes.

Además, hubiera sido interesante haber podido utilizar la variable PCT como cuantitativa para determinar el valor de corte que predice sepsis en esta muestra de estudio. Sin embargo, dado que el número de pacientes fue relativamente pequeño y el hecho de no disponer de todos los valores de PCT al ingreso de los pacientes, hizo que dicha variable se utilizara como cualitativa, teniendo en cuenta los valores de la normalidad y patológicos descritos en la bibliografía.



# Conclusiones

Las conclusiones derivadas de este trabajo fueron las siguientes:

1. El 9% del total de los pacientes ingresados en UCI el año 2013 presentó sepsis. No se observó un claro sexo dominante y la edad media fue de 67 años. El grupo de edad mayor de 65 años fue el más prevalente y con mayor impacto en la mortalidad. El foco séptico más frecuente fue el respiratorio (40%), seguido del foco abdominal (40%) (si se tiene en cuenta al 30,39% de los pacientes posoperados de Cirugía General).
2. El 58,27% de los pacientes ingresados en la UCI en 2013 con diagnóstico de infección presentó 1 o 2 factores de riesgo. Se ha encontrado un total de 8 factores de riesgo que podrían influir negativamente en el pronóstico, siendo los principales: patología cardiovascular, inmunosupresión y diabetes mellitus. Solamente un 4,87% de los pacientes presentó obesidad. La patología cardiovascular fue la que presentó mayor impacto en la mortalidad (51,21%), seguido también por la inmunodeficiencia y diabetes mellitus.
3. Los meses de mayor mortalidad secundaria a la sepsis fueron noviembre y diciembre, coincidiendo con los meses de mayor prevalencia de infecciones respiratorias.
4. La escala con mejor rendimiento para predecir sepsis fuera de la UCI fue qSOFA. El VPP del qSOFA fue mayor que el del SOFA en el momento del ingreso en la UCI. La escala qSOFA fue más específica que la escala SOFA para pacientes fuera de la UCI. Por tanto, podría utilizarse la primera escala

como criterio de ingreso en la UCI de los pacientes con sospecha de infección.

5. Para predecir mortalidad, el VPP del qSOFA fue ligeramente mayor con respecto al SOFA en el momento del ingreso en UCI. Por tanto, la escala qSOFA podría ser útil al valorar la gravedad de los pacientes fuera de la UCI.
6. El biomarcador lactato fue útil como pronóstico de muerte, mientras que qSOFA y PCT lo hicieron con resultado limitado. Sin embargo, el valor del lactato no aportó de manera significativa al algoritmo qSOFA PLUS, por lo que podría eliminarse del nuevo modelo.
7. El nuevo modelo (qSOFA PLUS) mejoró la estimación de qSOFA original. Consistió en la escala qSOFA original y la variable cualitativa PCT. Sin embargo, la inclusión de estas variables no mejoró significativamente el rendimiento pronóstico ya conseguido con qSOFA original, por lo que estadísticamente no existen argumentos suficientes que justifiquen su utilización.
8. Puesto que la sensibilidad de la escala qSOFA PLUS fue mayor que qSOFA original, podría tener relevancia práctica como método de cribado en la valoración inicial de pacientes potencialmente graves, sobretodo, aquellos procedentes de otros hospitales.





# Bibliografía

1. Carrasco G, Pallarés A, Cabré L. Costes de la calidad en medicina intensiva. Guía para gestores clínicos. *Rev Calidad Asistencial*. 2005;20(5):271-84.
2. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, Wong H, Kumar A, Kumar A. Association between Source of Infection and Hospital Mortality in Patients Who Have Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1204-1213.
3. Código sepsis. Algoritmo de Triage, Identificación, Estratificación y Tratamiento en el adulto en comisión de infecciosas Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Madrid). (Febrero 2018). [Internet]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/hospital/principeasturias/file/2655/download?token=6dGgrzuk>
4. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care*. 2010;14(2):207.
5. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar; 43(3): 304-377.
6. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2017 Jan 17;317(3):290-300.

7. Ministerio de Educación y Ciencia. Guía de formación de especialistas en Medicina Intensiva 1996 [Internet]. Madrid, Consejo Nacional de Especialidades Médicas; 1996 [citado 15 marzo 2015]. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/profesionales/formacion/docs/Medicina\\_Intensiva.pdf](http://www.msssi.gob.es/profesionales/formacion/docs/Medicina_Intensiva.pdf).
8. Berthelsen PG, Cronqvist M. The first intensive care unit in the world: Copenhagen 1953. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Nov;47(10):1190-5.
9. Reisner-Sénélar L. The birth of intensive care medicine: Björn Ibsen's records. *Intensive Care Med* 2011; 37 (7): 1084-6.
10. Manifiesto sobre el código sepsis promovido por 14 sociedades científicas españolas. Código sepsis. Declaración mallorca-2012. [consultado el 8 de febrero 2021] Disponible en: [http://privada.semicyuc.org/sites/default/files/declaracion\\_mallorca\\_1\\_2.pdf](http://privada.semicyuc.org/sites/default/files/declaracion_mallorca_1_2.pdf)
11. Society of Critical Care Medicine. Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de la sepsis y el shock séptico: 2016. [internet]. [Consultado en febrero de 2017] Disponible en: [www.surviving-sepsis.org](http://www.surviving-sepsis.org).
12. Khadaroo RG, Marshall JC. ARDS and the multiple organ dysfunction syndrome. Common mechanisms of a common systemic process. *Crit Care Clin*. 2002 Jan;18(1):127-41.

13. Seymour CW, Vincent XL, Theodore J, Frank MB, Thomas DR, André S et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. For The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016; 315(8): 762-774.
14. Suberviola Cañas B, Jáuregui R, Ballesteros M, Leizaola O, González-Castro A, Castellanos-Ortega A. Effects of antibiotic administration delay and inadequacy upon the survival of septic shock patients. *Medicina Intensiva*. 2015 Nov;39(8):459-66.
15. Vincent JL. Shock séptico. *Manual de Terapia intensiva. Sección VIII*. 478.
16. *Manual Infecciosas y Microbiología AMIR 12ª edición*. Editorial Academia de Estudios MIR. 2019. 71-72.
17. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock. *Medicina Intensiva*. 2012 Apr;36 (3): 177-84.
18. Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser los más útiles? *Emergencias*. 2012;24:343-5.
19. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 524-528.

20. La sepsis acaba con la vida de una persona cada cuatro segundos.  
Semicyuc. [Consultado el 15 de septiembre de 2019]. Disponible en:  
<https://semicyuc.org/2013/09/la-sepsis-acaba-con-la-vida-de-una-persona-cada-cuatro-segundos/>
21. Reig Valero R. Valoración de la gravedad en la sepsis grave. [internet].  
Revista Electrónica de Medicina Intensiva. Marzo 2005. Vol 5. [Consultado el 4 de enero 2021]. Disponible en: <https://remi.uninet.edu/2005/03/REMIC32.htm>
22. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A et al. The Logistic Organ Dysfunction System. A new way to assess organ dysfunction in the Intensive Care Unit. JAMA 1996; 276: 802-810.
23. Moreno R, Vincent JL, Matos R, et al: The use of maximum SOFA Score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Intensive Care Medicine 1999; 25(7): 686-696
24. Cabré L, Mancebo JF, Solsona P, et al.: Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure assessment scores in decision making. Intensive Care Med 2005; 31(7): 927-933.
25. Piacentini E, Ferrer R. Severe sepsis and septic shock: everything done, everything to be done. Med Intensiva. 2012 May;36(4):245-6.

26. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ ESICM/ ACCP/ ATS/ SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med 2003; 29: 530-538.
27. Palencia Herrejón E. Tratamiento del enfermo con sepsis grave. [internet] Revista Electrónica de Medicina Intensiva. Marzo 2005. Vol 5. Disponible en: <https://remi.uninet.edu/2005/03/REMIC03E.htm>
28. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. Edusepsis Study Group. JAMA. 2008 May 21;299(19):2294-303.
29. Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis. [internet]. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección nosocomial en servicios de Medicina Intensiva. Semicyuc. Informe 2019. (Consultado en mayo 2021) Disponible en: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202019.pdf>
30. National Institute of General Medical Sciences [internet]. La sepsis [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.nigms.nih.gov/education/fact-sheets/Pages/sepsis-spanish.aspx>
31. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of

- Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Feb 1;193(3):259-72.
32. Neviere R. Sepsis syndromes in adults: epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis and prognosis. *Uptodate* Oct 2018. [internet]. [Consultado en abril de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis>
33. Song JU, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J. Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2018 Feb 6;22(1):28.
34. Monclús E, Ugarte A, Gabara C, Ladino A, Padrosa J, Ortega M. Comparison of the Quick Sepsis-related Organ Dysfunction score and severity levels assigned with the Andorran Triage Model in an urban tertiary care hospital emergency department. *Emergencias* 2018 Dic;30(6):400-404.
35. Pairattanakorn P, Angkasekwinai N, Sirijatuphat R, Wangchinda W, Tancharoen L, Thamlikitkul V et al. Diagnostic and Prognostic Utility Compared Among Different Sepsis Scoring Systems in Adult Patients With Sepsis in Thailand: A Prospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Nov 26;8(1):ofaa573.



36. Vázquez-Tirado G, García-Tello A, Evangelista Montoya, F. Utilidad del lactato sérico elevado como factor pronóstico de muerte en sepsis severa. *Horiz Med* 2015; 15 (2): 35-40.
37. Cardinal Fernández P, Olanoa E, Acostaa C, Bertulloa H, Albornozb H, Bagnulob H. Prognostic value of lactate clearance in the first 6 hours of intensive medicine course. *Med Intensiva*. 2009; 33 (4): 166-70.
38. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):840-51.
39. Alcoya Carricas M, Azofra Ramos E, Benito Mayoral N, Cano Rodríguez T, Cuadra Eguíluz S, De la Fuente Moreno J et al. Atención de pacientes con sepsis en el servicio de urgencias. *Riojasalud*. Agosto 2017. [Consultado en marzo 2020] Disponible en: <http://www.riojasalud.es/files/content/servicios/urgencias/profesionales/atencion-de-pacientes-con-sepsis.pdf>
40. Martín Guijarro D, Pintos I. Sepsis y shock séptico. *Manuales AMIR*. Temario ope Medicina Intensiva 1ª Edición. Editorial Academia de estudios MIR. 13-17.
41. Patterson C, Maclean F, Bell C, Mukherjee E, Bryan L, Woodcock T, et al. Early warning systems in the UK: variation in content and implementation strategy has implications for a NHS early warning system. *Clin Med (Lond)*. 2011;11(5):424-427.