

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS MAYABEQUE

HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO DOCENTE

“ALEIDA FARNÁNDEZ CHARDIET”

**ESCALA PRONÓSTICA DEL ESTADO AL EGRESO EN PACIENTES CRÍTICOS
CON SEPSIS**

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

Dr. Mijail Hernández Oliva

Güines

2023

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS MAYABEQUE
HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO DOCENTE
“ALEIDA FARNÁNDEZ CHARDIET”

**ESCALA PRONÓSTICA DEL ESTADO AL EGRESO EN PACIENTES
CRÍTICOS CON SEPSIS**

**Tesis presentada en opción el grado científico de Doctor en Ciencias
Médicas**

Autor:

Dr. Mijail Hernández Oliva.

Tutor: Prof. Tit., Dr. Albadio Isidro Pérez Assef, Dr. C

Cotutor: Prof. Tit., Dr. Frank Daniel Martos Benítez, Dr. C

Güines

2023

Agradecimientos

Al profesor Dr. C. Albadio Isidro Pérez Assef, ejemplo como médico y como ser humano, por dedicarme su tiempo como tutor y guiar me desde la residencia en la especialidad de medicina intensiva y emergencias hasta el camino de la categoría científica.

Al profesor Dr. C. Frank Daniel Martos Benítez por dedicarme su tiempo, extraordinarios conocimientos y sugerencias como cotutor en la senda del doctorado.

A la profesora Dra. C. María Elena Álvarez Andrade, por alentarme a realizar la categoría científica desde que nos conocimos y brindarme su apoyo y conocimientos en la metodología de la investigación.

A la Dra. C. Verena Torres Cárdenas, por dedicarme su tiempo y sapiencia en bioestadística con la modestia y calidad humana que la caracteriza.

A todos los que de una forma u otra contribuyeron en esta investigación.

Dedicatoria

A mi hijo, por todo el amor que siento por él.

A mis padres, por inculcarme el espíritu de superación y no ceder ante los
obstáculos por grandes que estos sean.

A mi familia por apoyarme en todo.

SÍNTESIS

Introducción: la sepsis es la principal causa de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos, predecir el pronóstico en pacientes con este síndrome es un reto para el médico. **Objetivo:** diseñar una escala pronóstica del estado al egreso en pacientes críticos con sepsis. **Métodos:** se realizó un estudio de cohorte prospectivo en 385 pacientes, que ingresaron por sepsis durante los años 2018 al 2021 en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Aleida Fernández Chardiet.” **Resultados:** la puntuación de la escala SEP MAY se relacionó con el riesgo de muerte en pacientes con sepsis ($p<0,001$); la precisión es mayor cuando existe alto riesgo, en las dos versiones de la misma. La validación interna en la muestra de estudio fue buena. En las curvas de las características operativas del receptor se encontró, un área bajo la curva de 0,83 para el modelo con lactato y 0,79 sin lactato, en la muestra de validación. La discriminación de la escala SEP MAY para predecir el egreso fue igual al SOFA (0,83) y al APACHE II (0,83), pero inferior al SAPS 3 (0,88). **Conclusiones:** la escala pronóstica fue útil para predecir el estado al egreso en los pacientes con alto riesgo de muerte.

ABREVIATURAS

Abreviatura	Significación
ACP	Análisis de componentes principales
AKI	Injuria renal aguda
APACHE II	Evaluación Crónica de Salud y Fisiológica Aguda II
AROC	Área bajo la curva ROC
BHM	Balance hidromineral
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea
DRA	Disfunción renal aguda
HR	Cociente de riesgo
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%
ILP	Índice plaquetas/linfocitos
INL	Índice neutrófilo/linfocito
OR	Razón de productos cruzados
PAM	Presión arterial media
PEEP	Presión positiva al final de la espiración
qSOFA	SOFA rápido

RIQ	Rango intercuartílico
RLB	Regresión logística binaria
ROC	Características operativas del receptor
RR	Riesgo relativo
SAPS 3	Escala Fisiológica Aguda Simplificada 3
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo
SEPMAY	Sepsis Mayabeque
SOFA	Evaluación Secuencial de la Falla de Órganos
SRIS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
UCI	Unidad de cuidados intensivos
UCIs	Unidades de cuidados intensivos
VAM	Ventilación artificial mecánica
VNI	Ventilación no invasiva

ÍNDICE

	“Pág.”
INTRODUCCIÓN	1
Antecedentes	1
Justificación	5
Problema científico	6
Hipótesis	6
Objetivos	6
Métodos de la investigación	7
Actualidad	8
Novedad científica	8
Aportes de la investigación	8
Estructura de la tesis	9
CAPÍTULO I. FUNDAMENTOS TEÓRICOS Y CONCEPTUALES	11
DEL DIAGNÓSTICO, FACTORES, MODELOS Y ESCALAS	
PRONÓSTICOS EN LA SEPSIS	
1.1 Definición de sepsis	11
1.2 Factores demográficos y antecedentes	14
1.3 Sitios de infección	16
1.4 Disfunción neurológica	16
1.5 Perfusion tisular	18
1.6 Disfunción respiratoria	21
1.7 Disfunción renal aguda y ácido-básico	23
1.8 Respuesta inmune	24

1.9 Hiperglucemia de estrés	27
1.10 Reanimación con líquidos	27
1.11 Modelos pronósticos de mortalidad	29
1.11.1 Sistema PIRO	29
1.11.2 Modelo APACHE II	30
1.11.3 Escala SOFA	30
1.11.4 Modelo SAPS 3	31
1.12 Conclusión del capítulo	32
CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO	33
2.1 Diseño y contexto del estudio	33
2.2 Participantes: universo y muestra	33
2.2.1 Criterios de inclusión	33
2.2.2 Criterios de exclusión	33
2.3 Selección, definición y operacionalización de variables	34
2.4 Recolección de la información	41
2.5 Análisis estadístico	41
2.5.1 Análisis univariado	41
2.5.2 Análisis de regresión logística multivariada	42
2.5.3 Rendimiento de los modelos de regresión logística	42
2.5.4 Desarrollo de la escala pronóstica del estado al egreso	43

2.5.5 Cálculo del riesgo de muerte	44
2.5.6 Grupos de riesgo y precisión de la escala	45
SEPMAY	
2.5.7 Validación de la nueva escala pronóstica del estado al egreso	45
2.6 Consideraciones éticas	46
2.7 Fortalezas del estudio	47
2.8 Limitaciones del estudio	48
2.9 Conclusión del capítulo	48
CAPÍTULO III. RESULTADOS	49
3.1 Características de los pacientes ingresados por sepsis en la muestra de estudio y validación	49
3.2 Análisis en la muestra de estudio	52
3.3 Rendimientos de los modelos pronósticos APACHE II, SAPS 3 y la escala SOFA	53
3.4 Desarrollo de la escala pronóstica del estado al egreso en pacientes críticos ingresados con sepsis en cuidados intensivos	54
3.5 Validación interna de la escala pronóstica del estado al egreso SEPMAY	61
3.6 Rendimiento de la escala SEPMAY	61
3.7 Validación externa de la escala SEPMAY	62

3.7.1 Comparación de los modelos SEPMAY, APACHE II, SAPS 3 y la escala SOFA en la muestra de validación	63
3.8 Precisión pronóstica de la escala SEPMAY	65
3.9 Conclusión del capítulo	65
CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN	67
4.1 Variables clínicas	67
4.2 Variables gasométricas	72
4.3 Variables bioquímicas	76
4.4 Variables de tratamiento	83
4.5 Validación del modelo y la escala pronóstica del estado al egreso	88
CONCLUSIONES	93
RECOMENDACIONES	94
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
ANEXOS	

INTRODUCCIÓN

Antecedentes

La sepsis es una disfunción orgánica grave causada por una respuesta no regulada del huésped a una infección¹. Es una importante amenaza para la salud mundial con una alta incidencia y mortalidad, en particular en los países de ingresos medios y bajos². Un reciente estudio global reporta 49 millones de casos y 11 millones de muertes relacionados con la sepsis, lo que representa el 20% de todas las muertes anuales a nivel mundial³.

Una revisión publicada en el 2020⁴ apoyada en 51 estudios, la gran mayoría de países con ingresos altos, estima una incidencia combinada de 189 casos de sepsis en adultos tratados en hospitales por 100 000 personas/año y una mortalidad del 26,7%. La sepsis es la principal causa de ingreso y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos (UCIs) donde, más de un tercio de los pacientes muere por esta causa. Se reconoce las diferencias significativas a nivel regional en cuanto a la incidencia y mortalidad, aunque estas estimaciones deben interpretarse con cautela debido a lo limitado de los datos obtenidos².

La mortalidad en las UCIs de Cuba varía de un 25% a un 54,5%, según estudios publicados^{5,6}. La infección del sistema respiratorio es el principal foco de infección en los pacientes ingresados con sepsis, reportándose diferencias en las cifras de mortalidad por esta causa según las UCIs de los diferentes hospitales: Hospital General Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima” de Cienfuegos⁵, 27,7%; Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Joaquín Albarrán Domínguez” de La Habana⁷, 51,4; y el Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro” de Villa Clara⁸, 63,3%.

Las infecciones intraabdominales constituyen el segundo motivo de ingreso a los cuidados intensivos, su mal pronóstico se asocia a un diagnóstico tardío y a la demora en la erradicación del foco inicial de infección, así como a las disfunciones en los distintos sistemas orgánicos que puedan producirse con posterioridad a la intervención quirúrgica. Los reportes de mortalidad por sepsis secundarias a infecciones intraabdominales en el país varían de un 9,3-30% según las series consultadas^{9, 10}.

A pesar de los avances recientes en la práctica médica, la mortalidad relacionada con la sepsis permanece elevada en las UCIs. Las investigaciones recogen variables epidemiológicas tales como: sexo, peso, edad, foco infeccioso, diabetes mellitus, la ventilación artificial mecánica, el tabaquismo y las enfermedades previas. También los exámenes de laboratorio clínico forman parte de las investigaciones en busca de factores que predigan una mala evolución como el lactato, el hemograma, los gases arteriales, la creatinina, el nitrógeno ureico, la urea, el perfil hepático, lipídico y la tromboplastina parcial activada¹¹.

Los biomarcadores de la sepsis deberían reflejar la biología de esta; por ello resulta importante evaluar su influencia en la práctica clínica, así como la mejora en el manejo del paciente y a predecir el estado de gravedad y su pronóstico. Con el uso de las nuevas tecnologías como la proteómica y la metabolómica se pudieran minimizar las discrepancias de los resultados obtenidos a partir de diferentes métodos; esto es más práctico que los biomarcadores de metabolitos sanguíneos para la predicción de mortalidad en la sepsis¹².

La complejidad de los pacientes que ingresan en las UCIs y su elevado riesgo de muerte determinan el uso de gran cantidad de recursos materiales,

equipamiento de elevada tecnología y personal de salud calificado. Por la necesidad de evaluar la eficacia de los cuidados médicos y de enfermería, jerarquizar pacientes y predecir su evolución, se emplean modelos pronósticos. Los más usados en Cuba son: Evaluación Crónica de Salud y Fisiológica Aguda II (APACHE II, por sus siglas en inglés: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) y la Escala Fisiológica Aguda Simplificada 3 (SAPS 3, por sus siglas en inglés: Simplified Acute Physiology Score)¹³.

El APACHE se diseña y actualiza desde 1981. El modelo predictivo asociado al APACHE II incluye una ecuación de probabilidad obtenida por regresión logística múltiple y se valida en unidades de cuidados intensivos de todo el mundo. Las subsiguientes actualizaciones como los modelos estadísticos APACHE III y APACHE IV incluyen nuevas secuencias de ecuaciones y otras variables capaces de pronosticar mejor la mortalidad que su versión previa y predecir, asimismo, la duración de la estancia en cuidados intensivos. Sin embargo, para su empleo es preciso adquirir una licencia^{14, 15}.

Un estudio consultado demuestra que el APACHE III, en comparación con el SAPS II, es mejor predictor de mortalidad en pacientes con sepsis con un área bajo la curva ROC (AROC) de un 0,71¹⁶. En Cuba la aplicación del APACHE II en las UCIs confirma su utilidad cuando se aplica en las primeras 24 horas, sobre todo en los pacientes con perfil clínico¹⁷.

El SAPS se desarrolla con los datos de 679 pacientes de ocho UCIs de Francia y sus resultados son publicados en 1983. El modelo tiene una buena discriminación, pero no se reporta los resultados de calibración. Se realizan actualizaciones hasta la última, llamada SAPS 3, mediante un gran estudio multicéntrico y multinacional¹³.

Como en otros modelos, los objetivos del SAPS 3 se centra en desarrollar de manera simultánea un índice de gravedad y un modelo probabilístico capaz de realizar un pronóstico en relación con los datos disponibles al ingreso en cuidados intensivos. La población del estudio SAPS 3 se recluta durante el último trimestre de 2002 e incluye un total de 16 784 pacientes ingresados en 303 UCIs, en ciudades europeas, aunque con participación de América Central, del Sur, Australia y Asia¹⁴.

La puntuación más empleada para medir la gravedad de la disfunción orgánica es la Evaluación Secuencial de la Falla de Órganos (SOFA, por sus siglas en inglés: Sequential Organ Failure Assessment). Cuanto más elevada es la calificación SOFA, mayor será la probabilidad de fallecer¹. El sistema asigna valores entre uno punto y cuatro puntos a cada uno de los seis sistemas orgánicos que contempla, que depende del nivel de disfunción: respiratorio, circulatorio, renal, hematológico, hepático y sistema nervioso central¹³.

El objetivo original de la escala SOFA no es conocer el pronóstico, sino describir una secuencia de complicaciones en los pacientes con sepsis. Más tarde se observa que se puede aplicar a todo tipo de pacientes, y se detalla en los estudios que en la medida que aumenta su puntuación en la unidad de cuidados intensivos (UCI), los decesos se incrementan^{13, 14}.

En la población hospitalaria con una presunta infección, el riesgo de mortalidad es de un 10% cuando tienen una puntuación de la escala SOFA mayor o igual a dos puntos. Según el nivel inicial de riesgo de cada paciente, una puntuación SOFA de dos o mayor que esa cifra identifica un aumento de dos a 25 veces del riesgo de muerte en relación con pacientes con puntuación SOFA menor de dos¹.

Predecir el pronóstico de mortalidad en estos pacientes es todo un reto para el médico en la UCI. Estos modelos basados en la gravedad son herramientas objetivas que pudieran ayudar en la evaluación y evolución clínica de estos enfermos.

En Cuba existe experiencia en el desarrollo de índices pronósticos en distintos temas como el cáncer en adultos y la leucemia linfoide aguda en pacientes pediátricos. Los autores proponen una escala predictiva de muerte en el paciente crítico con cáncer (EPMPCC)¹⁸; y una de muerte para pacientes pediátricos cubanos con leucemia linfoide aguda en disfunción orgánica (Linfocrit)¹⁹, con superiores resultados los modelos convencionales.

Justificación

Los modelos predictivos de gravedad y mortalidad (APACHE II y SAPS 3) y la escala de disfunción múltiple orgánica (SOFA) que más se utilizan en las UCIs, se crearon y validaron inicialmente en países de altos ingresos, con escasa o poca participación de países de medianos o bajos ingresos. El APACHE II y el SAPS 3 están diseñadas para pacientes con múltiples afecciones y no para una entidad nosológica específica¹³⁻¹⁵. La escala SOFA se validó por consenso de expertos en el 2015 en Sepsis-3¹ para evaluar la disfunción orgánica en estos pacientes, aunque su rendimiento no fue mejor que otras escalas.

En el país existen muy pocos estudios²⁰⁻²³ que validen las escalas predictivas internacionales utilizadas en los pacientes críticos, de manera particular en pacientes con sepsis. Las UCIs en Cuba no son homogéneas, el nivel de complejidad es distinto según los pacientes que atiende, con limitaciones de recursos tecnológicos necesarias para la aplicación de escalas internacionales en unidades de mediana o baja complejidad. También las características de la

población pueden ser diferentes por la edad, el tipo de paciente ingresado o la presencia de nuevos factores independientes de mortalidad.

En la actualidad existen circunstancias que justifican el interés de investigar qué variables clínicas, hematológicas, bioquímicas y de tratamiento se relacionan con el estado al egreso en el contexto cubano de cuidados intensivos en los pacientes con sepsis; a fin de diseñar una escala pronóstica donde estén presentes estas variables, y que pueda ser utilizada por cualquier tipo de unidad de cuidados intensivos (UCI) sin importar su nivel de complejidad.

Problema científico

¿Cuál es la capacidad predictiva de una escala pronóstica del estado al egreso en pacientes con sepsis, al utilizar variables clínicas, hematológicas, bioquímicas y de tratamiento?

Hipótesis

Una escala pronóstica del estado al egreso basada en variables clínicas, hematológicas, bioquímicas y de tratamiento, aplicada en la unidad de cuidados intensivos, tiene una alta capacidad para predecir el riesgo de muerte en pacientes críticos con sepsis.

Objetivos

1. Identificar factores pronósticos de muerte en pacientes críticos con sepsis.
2. Diseñar una escala para pronosticar el estado al egreso en pacientes con sepsis ingresados en cuidados intensivos.
3. Validar la escala confeccionada en pacientes críticos con sepsis admitidos en cuidados intensivos.

Métodos de la investigación

Del nivel teórico:

- Histórico-lógico: para determinar la evolución y el desarrollo del conocimiento científico sobre los factores pronósticos y la escala desarrollada.
- Hipotético-deductivo: para, a partir de la hipótesis planteada, y al seguir las reglas lógicas de la deducción, inferir las conclusiones.
- Analítico-sintético: para el análisis crítico de las fuentes documentales, las particularidades del objeto de estudio y la adecuada interrelación de los elementos que lo integran.

Del nivel empírico:

- Observación: para la recolección de la información primaria de los pacientes y del proceso de asistencia.
- Medición: para obtener los valores del objeto de estudio y procesar los datos obtenidos a través de métodos estadísticos.
- Método clínico: para el análisis de las historias clínicas, examen físico e interpretación de los exámenes complementarios.

Del nivel estadístico:

El manejo estadístico de los datos se diseña en dos muestras diferentes (estudio y validación). En un primer momento se realiza un análisis univariado en la muestra de estudio y posteriormente una regresión logística binaria en cada bloque de variables.

La escala se desarrolla al convertir los coeficientes de cada modelo en números enteros. El rendimiento de los modelos se efectúa a través de la discriminación y calibración. La validación interna se consuma por la técnica de remuestreo y la

validación externa se hace en una muestra diferente. Se compara el rendimiento con otros modelos pronósticos.

Actualidad

La actualidad de la presente investigación se encuentra determinada por la necesidad de optimizar la atención a los pacientes con sepsis que ingresen en las UCIs y disminuir la mortalidad por esta causa; elevar la calidad de los servicios, dentro de los objetivos anuales propuestos por el Ministerio de Salud Pública de Cuba y del plan de desarrollo de la especialidad de Medicina Intensiva y Emergencias hasta el año 2030; en correspondencia con la conceptualización del modelo económico y social cubano de desarrollo socialista y los lineamientos de la política económica y social del partido y la Revolución para el período 2021-2026²⁴.

Novedad científica

La novedad científica reside en disponer de una nueva escala pronóstica para predecir el estado al egreso en los pacientes con sepsis que ingresen en cuidados intensivos; con los recursos disponibles y características propias de la población que atiende la unidad de cuidados intensivos en la provincia Mayabeque, a partir de variables sencillas, y que permite estimar el riesgo de muerte e incrementar los esfuerzos terapéuticos por parte del equipo médico.

Aportes de la investigación

El **aporte teórico** de la presente investigación está en identificar los modelos pronósticos que estiman mejor el riesgo de fallecer en los pacientes críticos con sepsis; los cuales se utilizan para el desarrollo de una nueva escala predictiva del estado al egreso a partir de modelos matemáticos predictivos de muerte, y

que puede ser aplicada en las UCIs independiente a su nivel de complejidad o recursos.

El aporte práctico radica en el impacto que alcance la aplicación de la escala pronóstica del estado al egreso; señalada para pacientes críticos con sepsis, pueda tener como un instrumento de estimación del pronóstico en el trabajo diario dentro de las UCIs.

El aporte social consiste en identificar de manera temprana los pacientes con sepsis de alto riesgo de muerte que permita un tratamiento individualizado. La nueva escala pronóstica del estado al egreso facilitará optimizar los recursos disponibles, la valoración objetiva del proceso séptico, y con ello alcanzar una mejor recuperación y calidad de vida en los pacientes con sepsis.

La transformación de los coeficientes de regresión logística en números enteros; brinda la prerrogativa a los profesionales que realizan las valoraciones médicas tener un lenguaje común, objetivo y favorecer una mejora en los procesos del control de la calidad en los servicios de salud.

Estructura de la tesis

La tesis consta de introducción, cuatro capítulos, conclusiones, recomendaciones, referencias bibliográficas y anexos. El capítulo uno muestra el marco teórico de la investigación, que contiene los aspectos conceptuales y diagnósticos, los factores pronósticos de mortalidad identificados por la literatura científica y los modelos y escalas pronóstico utilizadas en las UCIs. El capítulo dos describe la metodología utilizada en la elaboración del estudio; abarca el diseño general, el lugar y periodo de ejecución, los criterios de inclusión y exclusión, la selección y definición de las variables, la forma en que se recolectó la información, los métodos de procesamiento y análisis estadísticos utilizados,

el desarrollo y validación de la escala y las consideraciones éticas. En el capítulo tres se muestran los resultados obtenidos, mientras que en el capítulo cuatro se realiza la discusión analítica e interpretación de dichos resultados.

La presente investigación se socializa por el autor mediante siete eventos científicos provinciales, nacionales e internacionales y a través de cinco artículos científicos publicados. (Anexo 1)

CAPÍTULO I

FUNDAMENTOS TEÓRICOS Y

CONCEPTUALES DEL DIAGNÓSTICO,

FACTORES, MODELOS Y ESCALAS

PRONÓSTICOS EN LA SEPSIS

CAPÍTULO I. FUNDAMENTOS TEÓRICOS Y CONCEPTUALES DEL DIAGNÓSTICO, FACTORES, MODELOS Y ESCALAS PRONÓSTICOS EN LA SEPSIS

Este capítulo tiene como propósito exponer los aspectos teóricos y conceptuales sobre los que se fundamenta la investigación. Se divide en sub-acápite donde se aborda la definición de la sepsis, los factores pronósticos descritos y los diferentes modelos y escalas pronósticos utilizadas.

1.1 Definición de sepsis

La definición de sepsis evoluciona en el tiempo desde el año 1991 en que se realiza una primera reunión para lograr consenso en cuanto a ello; allí la sepsis se conceptualiza como una respuesta inflamatoria sistémica a una infección, y dos o más de estos criterios: temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardiaca >90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto o $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$ y un conteo total de leucocitos $>12\,000/\text{mm}^3$ o $<4\,000/\text{mm}^3$ o $>10\%$ de formas inmaduras²⁵.

Otras definiciones que se encuentran en este primer consenso son²⁵: sepsis grave (sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión), hipotensión inducida por sepsis (presión arterial sistólica $<90 \text{ mm Hg}$ o una reducción $\geq 40 \text{ mm Hg}$ de la basal, en ausencia de otras causas de hipotensión), choque séptico (hipotensión inducida por sepsis; a pesar de una reanimación adecuada con fluidos con la presencia de hipoperfusión, oliguria o una variación aguda de la conciencia. Los pacientes que reciben agentes inotrópicos o vasopresores pueden no estar hipotensos en el momento que se miden las anomalías de la perfusión) y síndrome de disfunción múltiple de órganos

(presencia de una disfunción orgánica en un paciente con enfermedad aguda tal que, la homeostasis no puede mantenerse sin intervención)

Ante insatisfacciones en cuanto al enfoque del concepto, en el año 2001 se acuerda, aumentar el número de variables en la lista de signos y síntomas para optimizar el reconocimiento y la interpretación de la respuesta clínica a la infección. Luego de ello, la sepsis se define como una infección documentada o sospechada y una alteración de algunas de las variables generales, inflamatorias, hemodinámicas, de disfunción orgánica o de perfusión tisular recién incorporadas²⁶.

La Sociedad de Medicina en Cuidados Críticos (SCCM, por sus siglas en inglés: Society of Critical Care Medicine) y la Sociedad Europea de Medicina en Cuidados Intensivos (ESICM por sus siglas en inglés: European Society of Intensive Care Medicine) convocan a un grupo de expertos en sepsis, con el propósito de evaluar y actualizar las definiciones de sepsis y choque séptico. Este proceso se realiza entre enero del 2014 y enero del 2015 a través de reuniones, análisis de bases de datos y votaciones por el método Delphi. Los expertos reconocen que la sepsis no es una enfermedad específica, sino un síndrome que abarca una patobiología que aún es incierta. Debido a la ausencia de una prueba diagnóstico de referencia, el grupo de trabajo encargado de la última definición busca criterios clínicos claros que fueran útiles y válidos. Se recomienda, definir la sepsis como una disfunción orgánica causada por una respuesta no regulada del huésped a la infección; y diagnosticarla de manera clínica cuando exista una infección presunta o comprobada con un aumento agudo de dos o más puntos de la escala SOFA. Este consenso se conoce como la tercera definición de sepsis o Sepsis 3^{1, 27}.

El conjunto de especialistas considera poco útil los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) para identificar los pacientes con sepsis pues, están presentes en muchos pacientes que nunca desarrollan una disfunción orgánica y son inespecíficos^{1,27}. Se identificó mediante un modelo de regresión logística tres variables con validez pronóstica fuera de la UCI, conocido como los criterios de SOFA rápido (qSOFA, por sus siglas en inglés: quick SOFA): frecuencia respiratoria ≥ 22 respiraciones/minuto, Escala del Coma de Glasgow <15 puntos y presión arterial sistólica ≤ 100 mm Hg. El grupo de trabajo considera que un qSOFA positivo (≥ 2 puntos) es motivo para investigar la disfunción orgánica, derivar al paciente a UCI o incrementar los controles¹.

El investigador cree que los criterios del SRIS no deben ser descartados completamente, pues al igual que el qSOFA es una herramienta que puede ayudar a identificar pacientes con alta sospecha de desarrollar una sepsis.

Se elimina el concepto de sepsis grave (sepsis con hipoperfusión o disfunción orgánica). Los criterios de choque séptico también sufren modificaciones, de una “hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de una reanimación adecuada con líquidos”²⁶, ahora se transforma en la “sepsis con necesidad de vasopresores para elevar la presión arterial media ≥ 65 mm Hg y lactato >2 mmol/L a pesar de una adecuada reanimación con fluidos”¹.

En nuestro país existe un programa nacional de prevención y control de las infecciones intrahospitalarias actualizado por última vez en el año 1996, que tiene como propósito contribuir a mejorar la calidad de la atención intrahospitalaria; con los objetivos de prevenir las infecciones intrahospitalarias, disminuir los costos y reducir el riesgo de exposición laboral del equipo de salud²⁸. El sistema de vigilancia que se menciona está bien estructurado con

indicadores precisos, que sirven a los decisores de salud como una herramienta para tomar medidas al respecto; aunque las definiciones de sepsis deben actualizarse.

1.2 Factores demográficos y antecedentes

La incidencia de sepsis es mucho mayor en los ancianos que en pacientes más jóvenes, y esta diferencia aumenta en el grupo etario de 75 a 79 años. A pesar de los avances recientes en la práctica médica, la mortalidad relacionada con la sepsis permanece elevada en las UCIs²⁹.

El número de ingresos en las UCIs asociados a la sepsis parece incrementarse después de los 30 años de edad, riesgo este que se duplica por cada 10 años cumplidos. Los análisis de supervivencia estiman; un cociente de riesgo (hazard ratio, por sus siglas en inglés: HR) de 1,31 en pacientes con menos de 65 años sin embargo, el riesgo por encima de esta edad es de un HR de 3,2. Según los autores se debe a la presencia de comorbilidades y a las enfermedades crónicas³⁰.

El envejecimiento se acompaña de una reducción de la tolerancia al estrés fisiológico, lo que favorece una mayor vulnerabilidad a enfermedades críticas en este periodo. La sepsis es la décima causa principal de muerte en los pacientes con una edad ≥ 60 años, con un aumento en la incidencia y mortalidad en comparación con las personas más jóvenes. La sepsis es también una de las condiciones cuya carestía es más elevada en lo que respecta al tratamiento en hospitales, en muchos lugares del mundo los costos hospitalarios que se reportan son superiores a 60 000 millones de dólares por año³¹.

Si bien los estudios utilizan distintos puntos de corte para la edad, sí coinciden en que por encima de los 60 años el riesgo de muerte aumenta. Las series

diseñadas para evaluar supervivencias a largo plazo se encuentran a menudo con el problema: ¿los pacientes con comorbilidades deben incluirse?. En muchos estudios prospectivos, los investigadores emplean criterios restrictivos de selección para limitar la muerte atribuible a la comorbilidad, lo cual tiene una implicación directa sobre los resultados. Una posible alternativa es, clasificar a los pacientes con comorbilidades, al momento de incluirse en los estudios según el riesgo de muerte de las enfermedades que padece. El índice de comorbilidad de Charlson es el sistema que más se utiliza. Consiste en una evaluación de la patología crónica asociada donde se asigna una puntuación predictiva de la mortalidad a mediano plazo¹⁴.

Un estudio de corte epidemiológico realizado en China³² al tener en cuenta la definición de sepsis-3, encuentra una tasa de incidencia y mortalidad superior en pacientes con más comorbilidades, máxime en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la cardiopatía isquémica y las enfermedades hematológicas malignas.

Una investigación realizada entre los años 2008-2015 en California³³, Estados Unidos, hallan como factores de riesgo independientes de mortalidad mediante un análisis de regresión multivariante el antecedente de infarto agudo del miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva, la demencia, las enfermedades hepáticas, la diabetes mellitus, la enfermedad renal crónica y el carcinoma metastásico con una razón de productos cruzados (odds ratio, por sus siglas en inglés: OR) que varían desde 1,31 a 3,04.

Si bien muchos estudios no incluyen las comorbilidades entre sus variables, el autor de la presente investigación considera de manera particular que estas deberían tomarse en cuenta a la hora de estratificar el riesgo de muerte; no es

lo mismo el desarrollo de una sepsis en un paciente joven y sin comorbilidades que en otro mayor de 60 años y con antecedentes de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus (con repercusión en órganos y sistemas), una cirrosis hepática o con una enfermedad neoplásica.

1.3 Sitios de infección

Los sitios de infección que se evidencian en estos pacientes varían en frecuencia, aunque la infección de causa respiratoria es sin dudas la más común según los estudios consultados³⁴⁻³⁸. Una serie realizada en España³⁶, desde los años 2000-2013, describe la incidencia de la infección según su frecuencia: respiratoria (59,8%), genitourinaria (19,1%), digestiva (9%), sistema nervioso central (0,7) y circulatoria (0,4%).

Según un estudio realizado en Croacia³⁵ y referente a cuidados intensivos, la infección del tracto genitourinario alcanza más del 50% del total de pacientes ingresados por esta causa. Sin embargo, la infección del tracto respiratorio inferior tiene una mayor letalidad, con un 53,8% en comparación a la causa renal (37,9%). En Japón, otro estudio³⁸ reporta que el sitio de infección abdominal es el más habitual después del respiratorio con una frecuencia relativa de 26,3% y 31%, en los pacientes ingresados.

1.4 Disfunción neurológica

Durante la fase inicial de la sepsis la variación brusca de la presión arterial sistémica es frecuente y puede ser exacerbada por la infusión de drogas vasoactivas, lo que puede provocar que el colapso cardiovascular alterne con elevaciones bruscas de la presión arterial; esto favorece que aparezcan lesiones focales cerebrales ya sea isquémicas o hemorrágicas³⁹. Según un metaanálisis⁴⁰ el 5% de los pacientes con sepsis desarrollan una enfermedad cerebrovascular

isquémica y el 2% una hemorragia intracerebral durante el ingreso hospitalario y hasta tres meses posteriores al alta.

El nivel del trastorno metabólico equivale a la disfunción cerebral en la sepsis.

La desregulación metabólica incluye la hipoxia, hiperglucemia, hiperuremia, elevación de los niveles de aminoácidos e hiperamonio⁴¹.

La inflamación cerebral es una complicación común de la sepsis. Los mediadores inflamatorios, como los patrones moleculares de los patógenos invasores pueden activar importantes áreas del cerebro, de manera particular las que se encuentran dentro del sistema límbico, del eje hipotálamo-hipofisario, y del tronco cerebral, para neutralizar las respuestas neuroendocrinas. Estas áreas son protegidas por la barrera hematoencefálica, y los mediadores inflamatorios son transportados por diferentes rutas a través del cerebro⁴¹.

La barrera hematoencefálica durante la sepsis producto de la inflamación se puede dañar. La ruptura de la barrera hematoencefálica es observada en animales pequeños y grandes con sepsis, lo que también puede acontecer en humanos⁴².

El deterioro cognitivo se presenta en la fase inicial de la sepsis, la recuperación o posterior al alta hospitalaria. La fase aguda se caracteriza por un cambio en la conducta del enfermo, que predispone a la inactividad y permite al organismo centrarse en la lucha contra la infección. Las manifestaciones clínicas pueden incluir: aislamiento social, ansiedad, anorexia, pérdida de peso corporal, hipersomnia, somnolencia, retraso psicomotor, fatiga, incapacidad para los cálculos, la concentración, desregulación de la temperatura corporal, delirio y rara vez convulsiones o movimientos motores anormales⁴³.

En una revisión sistemática⁴⁰, 38 estudios de los 74 que incluye la investigación reportan complicaciones neurológicas en los pacientes con sepsis que incluyen: encefalopatía por sepsis (36%), síndrome de encefalopatía posterior reversible (9%), daño cerebral hipóxico-isquémico (7%) y convulsiones (1%).

1.5 Perfusion tisular

La microcirculación se compone por una red de arteriolas, capilares y vénulas presentes en todos los órganos del cuerpo; son los elementos más pequeños del sistema cardiovascular cuya función es aportar los nutrientes y el oxígeno necesarios para el metabolismo aerobio⁴⁴. La sepsis afecta la microcirculación; y se produce un daño endotelial mediado por la activación celular, los leucocitos, y los mediadores inflamatorios que provocan un aumento de la permeabilidad capilar con disminución del tono vasomotor por vasodilatación, una hipovolemia relativa, hipotensión arterial, inadecuada perfusión a órganos, depresión miocárdica, choque y muerte⁴⁵⁻⁴⁷.

Al deterioro de la perfusión tisular también se suma la incapacidad de las células para extraer y utilizar el oxígeno. Estas alteraciones pueden llegar a persistir después de corregir las alteraciones hemodinámicas^{46, 47}.

El adecuado intercambio de gases en los tejidos no solo depende del contenido arterial de oxígeno, sino de una óptima presión de perfusión tisular. La presión arterial media (PAM) es el producto del gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica. Cualquier variación de estas variables provoca una hipoperfusión tisular y, como resultado, insuficiencia de órganos⁴⁸.

Cuando la PAM desciende por debajo de los 65 mm Hg, los lechos vasculares pierden su capacidad de autorregulación y se desencadenan mecanismos de compensación. Aunque una PAM de 65 mm Hg no asegura una perfusión

adecuada, casi siempre cuando esta es inferior trae como consecuencia una insuficiencia hemodinámica⁴⁹.

Las directrices internacionales del 2021 para el tratamiento de la sepsis y el choque séptico, pertenecientes a la campaña sobrevivir a la sepsis⁵⁰, recomiendan una PAM objetivo de 65 mm Hg en pacientes con choque séptico.

En un estudio controlado y randomizado⁵¹ se comparan dos grupos de pacientes mayores de 65 años con infusión de vasopresores por choque séptico; el primer grupo con hipotensión permisiva (PAM 60-65 mm Hg) y el segundo con una presión arterial media habitual. En los 2 463 pacientes estudiados, el tiempo del uso de vasopresores fue menor que en el grupo de intervención. La mortalidad a los 90 días en los grupos de hipotensión permisiva y atención habitual fue similar (41,0% frente a 43,8%). Dada la falta de ventajas asociada a mantener una PAM objetivo más altas y relacionarse con mayor riesgo de fibrilación auricular, las guías recomiendan como objetivo en la reanimación de pacientes con choque séptico una PAM de 65 mm Hg⁵⁰.

El choque séptico es una subcategoría de la sepsis en el que las alteraciones circulatorias y del metabolismo celular son tan profundas como para aumentar la mortalidad. Estos pacientes, a pesar de la reanimación adecuada con líquidos, necesitan la infusión de vasopresores para mantener la presión arterial media ≥ 65 mm Hg en presencia de un lactato > 2 mmol/L¹.

Múltiples vasopresores se estudian en el tratamiento del choque séptico: norepinefrina, dopamina, vasopresina, epinefrina, selipresina y angiotensina II. De todas, la norepinefrina ofrece mejores resultados cuando se compara con la dopamina, dada su menor mortalidad y riesgo de arritmias⁵⁰.

En una serie de pacientes con choque séptico, los autores encuentran que la dosis de infusión de la noradrenalina se asocia con alto riesgo de muerte. Al tener en cuenta lo anterior, estratifican el choque séptico de la siguiente manera⁴⁸:

- Leve: dosis máxima de norepinefrina $\leq 0,10 \text{ mcg/kg/min}$ luego de una adecuada reanimación (5% de mortalidad).
- Moderado: dosis máxima de norepinefrina entre $0,11$ y $0,29 \text{ mcg/kg/min}$ (22% de mortalidad).
- Severo: dosis máxima de norepinefrina $\geq 0,3 \text{ mcg/kg/min}$ (73% de mortalidad).

El efecto de la dosis de la norepinefrina sobre la mortalidad es controvertido. Existen autores que reportan una mortalidad de hasta el 100% en pacientes con choque séptico; para ellos es necesario mantener elevadas dosis de norepinefrina; otros no creen que esta relación exista^{52, 53}.

La hipoperfusión tisular producida por un proceso séptico hace que el metabolismo aerobio cambie a anaerobio por la hipoxia tisular y se produzcan menos moléculas de ATP, a la vez que aumenta el ácido pirúvico, precursor del ácido láctico. En pacientes con sepsis, existe una relación entre los niveles de lactato en sangre y la muerte. Desde el 2018 se recomienda su medición en la primera hora como parte de un paquete de medidas en estos pacientes⁵⁴.

Los expertos que desarrollan la tercera definición de sepsis y choque séptico¹ acuerdan que el aumento de la concentración de lactato refleja la disfunción celular en la sepsis; este es un marcador razonable sobre gravedad de la enfermedad y su aumento es pronóstico de una mayor mortalidad.

Los puntos de corte que identifican un lactato elevado oscilan entre un 1,6 y 2,5 mmol/L, con una sensibilidad de un 66% y 83%. La especificidad para dichos

valores sería de un 80% y 85%⁵⁵. Un estudio muestra la relación entre la medición temprana del lactato y un mejor pronóstico a los 28 días del ingreso; sin embargo, los resultados son inconsistentes⁵⁶.

Cuando las cifras de lactato son analizadas junto a los niveles de presión arterial la mortalidad intrahospitalaria es mayor ($p<0,001$). El 42,3% de pacientes con hipotensión e infusión de vasopresores más un aumento del lactato >2 mmol/L fallece, en comparación con el 49,7% cuando las cifras de lactado son >4 mmol/L. Cuando se estudia el lactato solo, la mortalidad es de 25,7% a un 29,9% en pacientes con cifras >2 o >4 mmol/L¹.

1.6 Disfunción respiratoria

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es la disfunción respiratoria que con mayor frecuencia se identifica en pacientes sépticos; una insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica con necesidad de ventilación artificial mecánica (técnica de sustitución de órganos más utilizada en las UCIs)³⁶.

No hay evidencia suficiente para recomendar la ventilación no invasiva (VNI) en comparación con la invasiva en pacientes con sepsis; cuando ambas se comparan, la primera logra alcanzar beneficios equivalentes, lo cual incluye mejoría en el intercambio de gases y reducción del trabajo respiratorio, al tiempo que evita las complicaciones de la segunda. El principal riesgo de la VNI radica en la posibilidad de retrasar la intubación necesaria y la aplicación de la invasiva. Algunos autores reportan que el fracaso en la no invasiva es un factor de riesgo independiente de muerte⁵⁰.

En el estudio LUNG SAFE⁵⁷, el 15% de los pacientes con un SDRA utiliza VNI con diferentes tasas de fracaso: ligero 22,2%, moderado 42,3% y severo 47,1%.

Entre los pacientes donde resulta exitosa la VNI, la mortalidad es de 16,1%; el índice de fracaso en tales casos es de 45,4%.

En opinión del autor de esta tesis, la VNI debe aplicarse al paciente de manera individualizada; no todos se benefician y se retrasa la ventilación invasiva bajo una falsa tranquilidad. Debe existir un monitoreo estrecho de la función respiratoria en las primeras dos horas, como evidencia de una adecuada respuesta.

El SDRA causado por la sepsis con necesidad de ventilación artificial mecánica (VAM) invasiva, puede tener una mortalidad que varía, según los estudios consultados. En los países donde se realizan estas investigaciones, puede llegar hasta un 51,4%⁵⁸. El SDRA se clasifica según la relación PaO₂/FiO₂, un índice de oxigenación que mide el intercambio de gases y que tiene utilidad en UCI para tomar decisiones en el tratamiento. Según la definición de Berlín⁵⁹:

- SDRA ligero: PaO₂/FiO₂ >200-300 mm Hg con una presión positiva al final de la espiración (PEEP) o una presión continua en la vía aérea (CPAP) ≥ 5 cm H₂O
- SDRA moderado: PaO₂/FiO₂ 100- 200 mm Hg con PEEP ≥ 5 cm H₂O
- SDRA severo: PaO₂/FiO₂ <100 mm Hg con PEEP ≥ 5 cm H₂O

En adultos con SDRA inducido por sepsis, se recomienda utilizar una estrategia de ventilación de volumen corriente bajo (6 ml/kg), sobre una estrategia de volumen corriente alto (> 10 ml/kg). La presión meseta debe mantenerse menor a los 30 cm H₂O. Se sugiere utilizar una presión positiva al final de la espiración la que puede obtenerse por distintas vías. Los pacientes con SDRA moderado o grave pueden beneficiarse de las maniobras de reclutamiento alveolar. También utilizan la ventilación en decúbito prono, ventilación de alta frecuencia o la

oxigenación por membrana extracorpórea veno-venosa cuando falla la ventilación convencional, esto último en centros experimentados que cuentan con la infraestructura necesaria^{50, 60-62}.

1.7 Disfunción renal aguda (DRA) y ácido básico

Hasta un 50% de los pacientes con sepsis puede presentar una disfunción renal aguda. En la actualidad no se tiene una comprensión cabal del mecanismo fisiopatológico, pero resulta indiscutible que el proceso inflamatorio coadyuva a la disfunción renal. Aunque es impreciso estimar la DRA, la mortalidad en estos pacientes aumenta de manera significativa⁶³.

La detección temprana de la DRA es fundamental para un tratamiento oportuno. El aumento de la creatinina sérica y/o la disminución de la diuresis son un pilar en el diagnóstico. Aunque estas mediciones presentan limitaciones por no tener un valor basal previo, y los cambios pueden ser tardíos como en la creatinina. En cuanto a la diuresis esta carece de sensibilidad⁶³⁻⁶⁵.

Un estudio multicéntrico⁶⁶ realizado en más de 10 000 unidades de cuidados intensivos en todo el mundo, evalúa la influencia del deterioro o la mejoría de la DRA y el resultado clínico en pacientes con y sin sepsis a la admisión en UCI; en dicho estudio el 24% de los pacientes con sepsis tienen una disfunción renal evaluada por la escala Injuria Renal Aguda (AKI, por sus siglas en inglés: Acute Kidney Injury). Prevalece el estadio de la AKI con necesidad de terapia de remplazo renal. La mortalidad hospitalaria y en la UCI se eleva en la medida que se avanza en la escala AKI (HR 2,7 IC95% 2,2-3,4), incluso en pacientes con enfermedad renal crónica (HR 1,6 IC95% 1,2-2,2).

La acidosis metabólica es una manifestación de trastornos en la homeostasis del organismo, la cual puede reflejar hipovolemia, hipoxia, sepsis y uso del

metabolismo alternativo en la producción de energía. Su diagnóstico precoz y sobre todo la prevención en el paciente críticamente enfermo condicionan la evolución de este⁶⁷.

En pacientes con choque séptico, la acidosis metabólica es el trastorno ácido-base más frecuente. Los estudios realizados hasta la actualidad se centran en determinar los valores del lactato sérico para predecir el pronóstico. Hoy se sabe, que no solo aumento del lactato, sino también del cloro, la albúmina y los aniones no medidos pueden ser causa de acidosis metabólica. Un estudio realizado en México⁶⁸, con el objetivo de determinar si el origen de la acidosis metabólica es un factor pronóstico de mortalidad, según los determinantes del déficit de base en pacientes con choque séptico, encuentra que el efecto del agua (OR 7,2; IC95% 1,8-28,5; p=0,005) y el efecto de la albúmina (OR 6,1; IC95% 1,7-21,2; p=0,004) son variables con relevancia estadística.

Una serie consultada⁶⁹, también proveniente de México, expone que con el uso de los iones no medidos; se logra predecir y clasificar la mortalidad en pacientes con choque séptico y acidosis metabólica ingresados en cuidados intensivos. En esta serie los iones no medidos son predictores independientes de supervivencia al ingreso en UCI con un riesgo relativo (RR) de 2,5; un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) entre uno y 6,2 (p=0,001); el número y porcentaje es diferente entre cada clase: clase I (n = 2, 7%), clase II (n = 6, 21%), clase III (n = 9, 32%) y clase IV (n = 11, 39%).

1.8 Respuesta inmune

La albúmina representa el 50% de las proteínas séricas, con valores entre 35-50 g/L que se distribuye en la sangre, espacio intersticial y las células. La serina constituye la mitad de las proteínas del plasma⁷⁰.

La albúmina determina la presión oncótica y tiene un importante rol en la distribución de fluidos entre los diferentes compartimentos. La prealbúmina y la albúmina sérica son pruebas bioquímicas útiles en la evaluación nutricional, que se relaciona directamente con el estado al egreso desde incluso la admisión del paciente en el departamento de emergencias⁷¹.

La inflamación hace que cambie la síntesis hepática de proteínas, dando prioridad a las proteínas de fase aguda, lo que disminuye las cifras de albúmina y prealbúmina. La hipoalbuminemia se produce en las primeras horas ulteriores a la enfermedad aguda, trauma u otras complicaciones relacionadas con un estado inflamatorio activo, resultado del estrés fisiológico con independencia del estado nutricional previo⁷⁰.

Reportes de la literatura científica internacional demuestran la relación entre la mortalidad y la hipoalbuminemia en diferentes grupos de pacientes durante el ingreso hospitalario, y se considera un factor de mal pronóstico durante la inflamación aguda⁷²⁻⁷⁴. Paradójicamente un estudio⁷⁵ informa que, las cifras bajas de albúmina se asocian a un menor tiempo con drogas vasoactivas ($p<0,01$), ventilación artificial mecánica ($p<0,01$) y la estadía en la UCI ($p<0,01$).

La respuesta inmune fisiológica del organismo ante una infección se caracteriza, entre otras alteraciones hematológicas, por un recuento elevado de leucocitos (también pudiera producirse una leucopenia), con un aumento en el número de neutrófilos y disminución en los linfocitos. Los neutrófilos son la clave del sistema inmune; constituyen una primera línea de defensa contra la infección que incluye su reclutamiento y extravasación a los tejidos. Los linfocitos, en tanto, son poblaciones de células con diferentes propiedades; debido a que estos sufren el proceso de apoptosis que incrementa la gravedad de la sepsis, su persistencia

se propone como indicador de mortalidad. El primero en demostrar la correlación entre el índice neutrófilo/linfocito (INL) y la gravedad de una lesión fue Zahorec⁷⁶. Múltiples series identifican al INL como factor independiente de muerte en pacientes con sepsis, aunque sus puntos de corte son diversos y varían desde 9,1 a 14,8 con áreas bajo la curva ROC (AROC) por encima del 0,60 y fluctuaciones en la sensibilidad y la especificidad^{77, 78}. Sin embargo, no todos concuerdan con estos hechos, el equipo de investigadores liderado por Vélez-Páez et al⁷⁹, concluyen que este índice tiene un bajo poder predictivo para evaluar la gravedad y la mortalidad de los pacientes con sepsis y choque séptico. En años recientes se reporta el papel que desempeñan las plaquetas y los linfocitos en el proceso inflamatorio; tal información provoca que el índice plaquetas/linfocitos (IPL) reciba una mayor importancia como nuevo marcador de inflamación. En su estudio, el índice plaquetas/linfocitos como predictor pronóstico de mortalidad por sepsis, el grupo de investigadores liderados por Shen et al⁸⁰, observan que valores del IPL>200 se asocia con un incremento del riesgo de muerte; sin embargo, en pacientes con necesidad de vasopresores, disfunción renal aguda o valores de SOFA>10, dicha asociación no es significativa.

En otra serie consultada⁸¹, el IPL no se relaciona con la mortalidad y, de manera paradójica, los puntos de corte por encima de 200 corresponden con la existencia de cultivos negativos en pacientes con sepsis intraabdominal; lo que lleva a la conclusión que el IPL no es capaz de realizar un pronóstico certero y, los autores recomiendan diseñar otros estudios que evalúen este indicador en el tiempo.

1.9 Hiperglucemia de estrés

La sepsis induce un estado hipermetabólico que afecta al metabolismo de proteínas, lípidos y carbohidratos. La respuesta predominante del organismo es un estado de hiperglucemia e insulino-resistencia⁸². La hiperglucemia ($> 10 \text{ mmol/L}$), la hipoglucemia y el aumento de la variabilidad glucémica se asocian con una mayor mortalidad en pacientes críticamente enfermos^{83, 84}. La Asociación Americana de Diabetes⁸⁵ recomienda la terapia con insulina cuando existe una hiperglucemia mantenida por encima de los 10 mmol/L y mantener un control entre 7,7 y 10 mmol/L en pacientes críticos.

El objetivo a alcanzar en los niveles de glucemia es controversial. Un estudio⁸⁶ reporta una disminución de la mortalidad cuando las cifras se mantienen entre 4,4-6,1 mmol/L, aunque no se produce el mismo efecto en dos metaanálisis^{87, 88} otros estudios multicéntricos, sí se observa que con el control estricto de la glucemia existe una mayor incidencia de hipoglucemia.

1.10 Reanimación con líquidos

La reanimación con líquidos es fundamental para mejorar la hipoperfusión tisular inducida por la sepsis. La guía internacional para el tratamiento de la sepsis y el shock séptico del 2016⁸⁹, emite una recomendación para administrar como mínimo 30 ml/Kg (peso ideal) de cristaloides en la reanimación inicial. Este volumen fijo solo se basa en un estudio observacional⁹⁰ sin otras investigaciones prospectivas que comparan diferentes volúmenes.

La administración de cristaloides debe ser cuidadosa por el riesgo de sobrecarga hídrica, y el daño que esta puede provocar, como una ventilación artificial mecánica prolongada, aumento de la disfunción renal aguda y de la mortalidad.

Estos pacientes necesitan una evaluación inicial precisa y una reevaluación periódica⁵⁰.

Los ensayos clínicos Rivers⁹¹, AUMENTAR⁹² y ProM-Ise⁹³ utilizan de moderada a grandes cantidades de líquidos en las primeras 72 horas con una baja tasa de mortalidad. Existe evidencia reciente⁹⁴ que una reanimación excesiva para restaurar la perfusión tisular pueda dañar la vasculatura e inducir una disfunción de órganos.

Estudios observacionales^{95, 96} demuestran relación entre la reanimación con elevada cantidad de cristaloides y el aumento de la mortalidad; estas conclusiones pueden verse afectadas por variables no medidas en pacientes más graves.

La estrategia restrictiva de líquidos en la reanimación de pacientes sépticos, varía según los criterios de inclusión, la definición de estrategia liberal y restrictiva, el tiempo de la intervención y los criterios para continuar la administración de cristaloides^{97, 98}. Los resultados de estos estudios se basan en pequeñas muestras sin suficiente poder estadístico para identificar diferencias en los resultados enfocados en el paciente⁵⁰.

Dos ensayos clínicos, el COVERS⁹⁹ y el CLASSIC¹⁰⁰ evalúan la reanimación temprana con cristaloides más vasopresores y la terapia de líquidos liberal o conservadora en pacientes con sepsis. El CLOVERS⁹⁹ no encuentra significación en su relación con la estrategia restrictiva de fluidos y la mortalidad a los 90 días del alta hospitalaria y el CLASSIC¹⁰⁰ que pretende reclutar 1554 pacientes no ha concluido aún, o sus resultados no han sido publicados; sus resultados podrán proyectar más certidumbre al respecto. Dada la evidencia, las guías actuales para el tratamiento de pacientes con sepsis y choque séptico⁵⁰,

no emite ninguna recomendación para el manejo de líquidos; restrictivos o liberal en las primeras 24 horas después del bolo inicial.

1.11 Modelos pronósticos de mortalidad

El pronóstico y los modelos predictores son de utilidad en el proceso salud-enfermedad y forma parte del método clínico. El desarrollo tecnológico bien empleado permite emitir predicciones más precisas, pero estas no están exentas de errores. El método clínico y los avances tecnológicos, tal vez más adelante determinen otros hallazgos¹⁰¹.

1.11.1 Sistema PIRO

Este sistema forma parte de la evaluación del paciente en el consenso Sepsis-2, el cual realiza un análisis de la predisposición (P), el lugar donde comienza la infección inicial (I), la respuesta del organismo humano a la infección e inflamación (R) y la presencia de disfunción orgánica (O). El sistema intenta clasificar los pacientes de manera similar a la clasificación TNM en los pacientes con cáncer¹⁰².

Un puntaje PIRO inferior a cinco puntos, representa una mortalidad menor al 1%, entre 5-9 puntos un 15,6%, de 10-14 puntos se estima una mortalidad de 80,9%, y de 15-19 puntos el riesgo de muerte se eleva al 97,4%, con un AROC de 0,94¹⁰².

Un estudio consultado¹⁰³ compara la predicción de mortalidad del sistema PIRO, la escala SOFA y el modelo APACHE II en 905 pacientes con sepsis abdominal; en este estudio el AROC del SOFA de 0,72, APACHE II 0,72 y el PIRO 0,80. De esta manera, concluye que el sistema PIRO es una herramienta válida para predecir la mortalidad en pacientes postquirúrgicos con sepsis abdominal. No todos los autores coinciden en los mismos resultados. En su tesis Sánchez,

Gutiérrez¹⁰⁴ comparan el PIRO, el SOFA, el SIRS y el APACHE II en pacientes con choque séptico y hallan que es el PIRO la segunda, con menor área bajo la curva (0,68), concluye así que este solo puede ser aplicada en ciertas situaciones clínicas.

1.11.2 Modelo APACHE II

El modelo APACHE II se desarrolla en 1985 y tiene tres componentes. El primero por 12 variables fisiológicas que se determinan en las 24 horas posteriores al ingreso en cuidados intensivos; durante este período se escoge el valor más desfavorable. El segundo componente es la edad y por último el estado de las enfermedades crónicas. La suma de los tres valores constituye la puntuación APACHE II. La máxima puntuación es de 71 puntos, aunque muy pocos sobreviven cuando superan los 55 puntos¹⁴.

En la serie de Godinjak et al¹⁰⁵, se compara la capacidad de los modelos APACHE II y SAPS II para predecir la evolución en la UCI y la mortalidad hospitalaria. La discriminación de ambos modelos fue buena, aunque el APACHE II es superior (AROC 0,92; IC 95% 0,87-0,97; p=0,001) con respecto al SAPS II (AROC 0,89; IC 95% 0,84-0,94; p=0,001). Con un punto de corte en 27,5 el APACHE II tiene una mejor especificidad (93,4%) y menor sensibilidad (74,5%) que el SAPS II (punto de corte 50,5; sensibilidad 90,2%; especificidad 75,7%).

1.11.3 Escala SOFA

El sistema SOFA es una escala que se utiliza para evaluar la disfunción de órganos en pacientes con sepsis, se calcula en función de seis sistemas orgánicos (respiratorio, cardiovascular, hepático, coagulación, renal y neurológico), es sencilla, y estima tanto la morbilidad como la mortalidad en el

paciente críticamente enfermo. La escala debe calcularse al ingreso y cada 24 horas tras la admisión, en la cual, la puntuación mínima es de cero puntos y el máximo de 24. De acuerdo con el sistema de valoración SOFA, si el puntaje se ubica entre cero y seis puntos, la mortalidad estimada será menor al 10%; para puntaje entre 13 y 14, la mortalidad llega al 50%, mientras que las puntuaciones mayores a 15, determinan una mortalidad estimada del 90%¹⁰⁶.

Un estudio¹⁰⁷ realizado en pacientes con choque séptico establece que el riesgo de muerte se incrementa en 1,17 veces (IC95% 1-1,36; p=0,046) cuando la puntuación SOFA es mayor a 10 puntos, y son los componentes respiratorios, cardiovascular y coagulación los que mayor capacidad de predicción presentan (AROC 0,84). Otro estudio¹⁰⁸ más reciente abarca 2 350 pacientes con el diagnóstico de sepsis, compara la predicción de la mortalidad entre el SOFA, el qSOFA y el SRIS. La primera tiene la mayor área bajo la curva ROC (0,83) en relación con las restantes. La escala SOFA es superior como herramienta para la predicción de mortalidad frente al qSOFA y el SIRS.

1.11.4 Modelo SAPS 3

Existen otros estudios^{109, 110} que confirman la buena calibración del modelo pronóstico SAPS 3 sobre la mortalidad hospitalaria y en la unidad de cuidados intensivos en diferentes regiones del mundo. Así lo demuestra una investigación realizada en Colombia¹¹¹ en una población de 2 523 pacientes; donde se realiza una comparación con el APACHE II. En esta serie el SAPS 3 la calibración es más adecuada, aunque el APACHE II presenta una mejor discriminación. Asimismo, el SAPS 3 muestra mejor capacidad para discriminar la mortalidad a los 28 días respecto al SRIS, al SOFA, al OASIS (Oxford Acute Severity of Illness

Score), al SAPS 2 y al LODS (Logistic Organ Dysfunction System); según un estudio¹¹² en 12691 con criterios de sepsis aprobados por el tercer consenso.

1.12 Conclusión del capítulo

Se efectúa una revisión general acerca de la sepsis que involucra su definición y diagnóstico. También se analizan distintos factores de riesgo y pronósticos de muerte descritos en la literatura, como los demográficos, los principales sitios de infección, la perfusión tisular, la disfunción respiratoria, renal y ácido-básica, la respuesta inmune y la hiperglucemia de estrés. Además, se comparan las fortalezas y las debilidades de los diferentes sistemas, modelos y escalas pronósticas más empleados en las UCIs.

CAPÍTULO II

DISEÑO METODOLÓGICO

CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO

El presente capítulo expone el diseño general del estudio, el tipo de investigación y la clasificación, el lugar y el período en los que se llevó a cabo, las características de la muestra, los criterios de inclusión y exclusión, la selección, la definición y la operacionalización de variables, la forma en que se recolectó la información, los métodos de procesamiento y de análisis estadístico y el modo en que se construyó y se validó la escala pronóstica del estado al egreso, así como los aspectos éticos tomados en consideración.

2.1 Diseño y contexto del estudio

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Aleida Fernández Chardiet” entre los años 2018-2021. La UCI cuenta con 8 camas y provee asistencia para 300-396 pacientes aproximadamente entre clínicos y quirúrgicos anualmente.

2.2 Participantes: universo y muestra

En la UCI se admitieron 442 pacientes con sepsis durante el tiempo que duró la investigación, quienes constituyeron el universo de estudio. Luego de considerar los criterios de inclusión y exclusión, la muestra quedó conformada por 385 individuos de estos, 224 se utilizaron como muestra de estudio y 161 como muestra de validación. En la figura 1 se representa el diagrama de flujo de los pacientes participantes en el estudio.

2.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes que ingresaron en la UCI con sepsis.

2.2.2 Criterios de exclusión

- Sujetos fallecidos en las primeras 24 horas de la admisión en la UCI.
- Pacientes que fueron remitidos a otra institución hospitalaria.

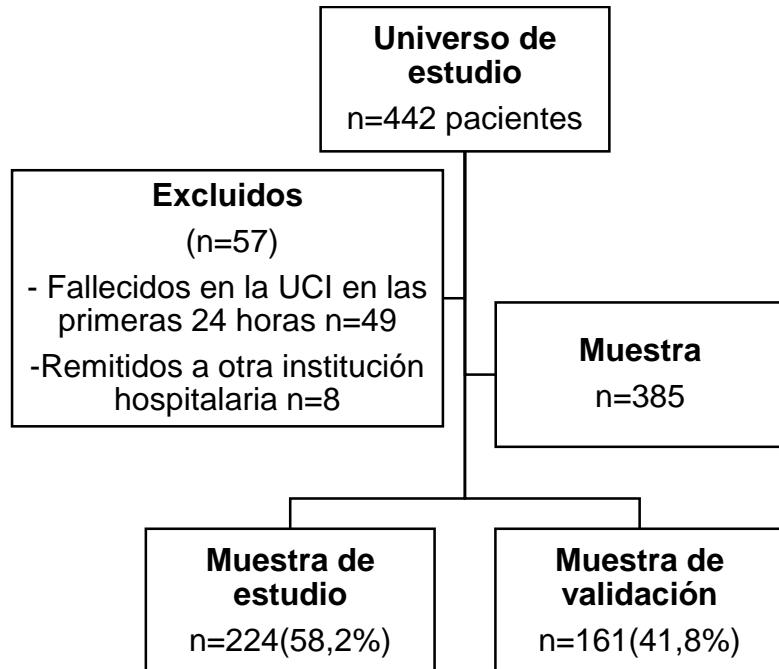


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes

2.3 Selección, definición y operacionalización de variables

La selección de las variables en la primera parte de la investigación se realizó a partir de un proceso de triangulación de datos; con el propósito de identificar las variables relacionadas con el estado al egreso en los pacientes con sepsis. Las fuentes de información empleadas fueron:

- Análisis bibliográfico y documental.
- Entrevistas a especialistas.
- Observación participante.

En el análisis bibliográfico y documental, de acuerdo con los objetivos de la investigación (factores pronósticos en pacientes con sepsis), se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, EBSCO, Scopus, Embase, Scielo (regional y Cuba) de documentos publicados en los últimos cinco años en adultos. Estos se clasificaron por el nivel de evidencia en: metaanálisis, revisión sistemática, ensayos clínicos y artículos de investigación

(estudio de cohortes, casos y controles y epidemiológicos) según criterios de pertinencia, exhaustividad y actualidad. Al confeccionar las fichas bibliográficas se realizó la descripción física (título, autores, idioma, revista, tipo de documento, datos de la fuente e idioma) y al análisis del contenido (indización, resumen y clasificación). Cada documento se incorporó al gestor bibliográfico Zotero en el estilo Vancouver.

Las entrevistas se realizaron a tres especialistas con más de 10 años de experiencia (Anexo 2) en la unidad de cuidados intensivos del hospital, los cuales no participaron en la investigación; estas fueron no estructuradas y a profundidad. Los temas tratados se relacionaron con los antecedentes, las alteraciones clínicas, gasométricas, hematológicas, de tratamiento y evolutivas que pudieran pronosticar el estado al egreso en estos pacientes.

La observación participante se realizó mediante la anotación de una guía de observación (Anexo 3) por dos especialistas del servicio, con más de cinco años de experiencia previamente capacitados por el autor de la investigación; a partir de todos los antecedentes, las alteraciones clínicas, hematológicas, bioquímicas y gasométricas obtenidas por los complementarios realizados, así como el tratamiento y la evolución de estos pacientes desde su ingreso hasta las primeras 24 horas. Para controlar el sesgo del observador, la observación siempre se realizó por más de un especialista. Se evaluaron un total de 50 pacientes que no formaron parte del estudio.

Con la información que se obtuvo de las fuentes se realizó la triangulación de datos, confrontándose estos hasta alcanzar la saturación teórica. (Anexo 4)

Como en el proceder descrito se obtuvo un total de 35 variables, se decidió en la muestra de estudio realizar una técnica de reducción de variables mediante

un análisis de componentes principales (ACP)¹¹³. En la matriz de componentes rotados Verimax, se seleccionaron las variables cuyo valor de saturación entre componentes era $>|0,6|$. (Anexo 5) De esta manera quedó un total de 24 variables que se agruparon en cuatro bloques según los tipos de variables: clínicas, gasométricas, hematológicas-bioquímicas y de tratamiento. Tabla 1

Tabla 1. Agrupación de variables

Bloque 1	Bloque 2	Bloque 3	Bloque 4
Clínicas	Gasométricas	Hematológicas y bioquímicas	Tratamiento
Edad	pH	Conteo de plaquetas	Inicio de antibióticos
Temperatura	PaO ₂	Lactato	Cristaloides
Presión arterial media	PaCO ₂	Glucemia	Balance hidromineral
Escala del coma de Glasgow	SaO ₂	Creatinina	Norepinefrina
Entrada a UCI	PaO ₂ /FiO ₂	Bilirrubina total	Bicarbonato
		Albúmina	Terapia de remplazo renal
			Ventilación artificial mecánica
			Relajantes

Una vez terminado este proceso se clasificaron y se operacionalizaron 25 variables las 24 del ACP y el motivo de ingreso en UCI (Tabla 2). La variable de respuesta fue el estado al egreso en UCI.

Tabla 2. Clasificación y descripción de las variables

Variables	Clasificación	Descripción	Nivel de medición
Estado al egreso	Cualitativa nominal dicotómica	Según el estado al egreso en la UCI	-Vivo -Fallecido
Motivo de ingreso	Cualitativa nominal politómica	Según el diagnóstico a la admisión en la UCI	-Neumonía -Peritonitis -Infección del tracto urinario -Meningoencefalitis bacteriana -Infección de partes blandas -Otros
Edad	Cuantitativa discreta	Según los años de vida cumplidos	Años
Temperatura	Cuantitativa continua	Medida de la capacidad del organismo degenerar y eliminar calor. Se determinó la temperatura axilar mediante un termómetro de máxima	Grados Celsius (°C)
Presión arterial media	Cuantitativa continua	Se define como la media aritmética de las presiones sistólicas y diastólicas	Milímetro de mercurio (mm Hg)
Escala del coma de Glasgow	Cuantitativa discreta	Escala de aplicación neurológica que permite medir el nivel de conciencia a través de la mejor respuesta ocular, verbal y motora. (Anexo 6)	Puntos (suma de los tres componentes) -Respuesta verbal: 4 puntos -Respuesta verbal: 5 puntos -Respuesta motora: 6 puntos
Entrada a UCI	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la sepsis y su entrada a la UCI	Horas

pH	Cuantitativa continua	Logaritmo negativo de la concentración de iones hidrógeno en sangre arterial. Determinado en un gasómetro ABL 800	Números decimales
PaO2	Cuantitativa continua	Presión parcial en la sangre arterial y se expresa por la cantidad de oxígeno libre en el plasma. Determinado en un gasómetro ABL 800	Milímetro de mercurio (mm Hg)
PaCO2	Cuantitativa continua	Presión parcial de dióxido de carbono en fase gaseosa en sangre arterial en equilibrio con la muestra de sangre. Determinado en un gasómetro ABL 800	Milímetro de mercurio (mm Hg)
SaO2	Cuantitativa continua	Relación entre la oxihemoglobina y la suma de la oxihemoglobina y la hemoglobina reducida. Determinado en un gasómetro ABL 800	Por ciento (%)
PaO2/FiO2	Cuantitativa continua	Relación matemática entre el valor de la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno	PaO2/FiO2
Conteo de plaquetas	Cuantitativa discreta	Según el recuento de plaquetas en sangre periférica obtenido por método manual en una cámara de Neubauer.	$\times 10^9/L$
Lactato	Cuantitativa continua	Producto del metabolismo celular anaerobio que tiene como precursor al ácido pirúvico	mmol/L

Glucemia	Cuantitativa continua	Medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo	mmol/L
Creatinina	Cuantitativa continua	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación del metabolismo normal de los músculos que produce el cuerpo en una tasa muy constante	µmol/L
Bilirrubina total	Cuantitativa continua	Biomolécula que produce el pigmento biliar que resulta de la degradación de la hemoglobina	µmol/L
Albúmina	Cuantitativa continua	Proteína producida en el hígado que transporta hormonas, medicamentos, enzimas y es responsable de la presión oncótica del plasma	g/L
Inicio de antibióticos	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de sepsis y el inicio del antibiótico	Horas
Cristaloides	Cuantitativa continua	Cantidad de cristaloides administrados en las primeras 24 horas del ingreso en UCI	Litros
Balance hidromineral	Cuantitativa continua	Es el resultado de comparar el volumen y composición, tanto de los líquidos recibidos como los perdidos, enmarcado dentro de un período de tiempo, habitualmente 24 horas.	BHM (ml) = Ingresos -Egresos

Norepinefrina	Cuantitativa continua	Dosis máxima de norepinefrina que necesito el paciente para mantener una PAM ≥ 65 mm Hg	mcg/Kg/min
Bicarbonato	Cualitativa nominal dicotómica	Según el paciente necesitó de la administración de bicarbonato de sodio en las primeras 24 horas de ingreso en la UCI	-Sí -No
Terapia de remplazo renal	Cualitativa nominal dicotómica	Según el paciente necesitó de terapia de remplazo renal en las primeras 24 horas de ingreso en la UCI	-Sí -No
Ventilación artificial mecánica	Cualitativa nominal dicotómica	Según el paciente requirió VAM invasiva en las primeras 24 horas de la admisión en la UCI	-Sí -No
Relajantes	Cualitativa nominal dicotómica	Según el paciente requirió relajantes musculares durante la VAM en las primeras 24 horas de la admisión en la UCI	-Sí -No
SOFA	Cuantitativa discreta	Según la puntuación obtenida de la escala SOFA al ingreso en la UCI (Anexo 7)	Puntos
APACHE II	Cuantitativa discreta	Según la puntuación obtenida en el modelo APACHE II en las primeras 24 horas de ingreso en la UCI (Anexo 8)	Puntos
SAPS 3	Cuantitativa discreta	Según la puntuación obtenida en el modelo SAPS 3 en las primeras 24 horas de ingreso en la UCI (Anexo 9)	Puntos

2.4 Recolección de la información

La información se recolectó en las primeras 24 horas del ingreso en la UCI en el modelo de recogida de datos (Anexo 10), por el autor de la investigación y dos especialistas del servicio previamente capacitados. De esta manera quedó almacenado el peor valor de cada variable. Posteriormente se digitalizó en una base de datos creada al efecto en el programa Excel 2016 de Windows 10 para implementar el procesamiento estadístico.

2.5 Análisis estadístico

En todas las variables se utilizó medidas de resumen. A las variables cuantitativas se les realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov y fueron resumidas en la mediana y el 25 – 75% rango intercuartílico (RIQ); mientras que las variables cualitativas en frecuencias absolutas y relativas.

Todas las pruebas de hipótesis estadísticas se consideraron significativas con una prueba bilateral y error tipo I $\leq 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa para análisis estadístico IBM® SPSS® v. 25 (IBM, Armonk, NY, EE.UU.).

2.5.1 Análisis univariado

Se realizó un análisis univariado para comparar las distribuciones, entre los pacientes vivos y fallecidos en la muestra de estudio. Para las variables cuantitativas se usó la prueba de U de Mann-Whitney. En las variables cualitativas se empleó la prueba de chi-cuadrado (χ^2); si en una tabla de contingencia de 2x2 más del 20% de las frecuencias esperadas fueron ≤ 5 , se utilizó el test exacto de Fisher.

2.5.2 Análisis de regresión logística multivariada

En la muestra de estudio, para identificar los posibles factores pronósticos muerte en cuidados intensivos, se realizó un análisis multivariado de regresión logística binaria (RLB) en cada uno de los cuatro bloques de variables.

En todos los modelos de RLB se garantizó el principio de la Parsimonia. Para reducir el número de factores pronósticos, se empleó el procedimiento de selección automática de variables “eliminación hacia atrás”. Se utilizó un p-valor para entrar de 0,10 y un p-valor para salir de 0,15.

En los resultados de cada modelo final de RLB, para cada variable predictiva se muestra el coeficiente β de regresión logística con su error estándar, el estadístico de Wald, la razón de productos cruzados (OR, por sus siglas en inglés: Odds ratio) con su intervalo de confianza al 95% y la significación estadística (p-valor).

De manera simultánea, se realizó un modelo de regresión logística multivariada en el bloque 3 sin la presencia del lactato, para construir una versión de la escala sin esta variable; porque no todas las unidades de cuidados intensivos cuentan con el mismo respaldo logístico; y en ocasiones los reactivos para esta determinación no son estables. Esta versión permite realizar el pronóstico en una UCI independiente a su nivel de complejidad y en cualquier circunstancia.

2.5.3 Rendimientos de los modelos de regresión logística

El rendimiento de los modelos de regresión logística binaria se evaluó mediante la discriminación y la calibración, métodos usualmente empleados para este fin^{114, 115}. La discriminación mide en qué medida el modelo permite diferenciar entre los pacientes fallecidos y los egresados vivos. La discriminación se evaluó con el estadístico c , también denominado área bajo la curva ROC (del inglés

receiver operating characteristic). Este parámetro estadístico evalúa cada par de observaciones con resultados diferentes y calcula la proporción de veces que el paciente fallecido tenía un riesgo de fallecer superior al esperado, en comparación con lo ocurrido en el paciente que sobrevive. El estadístico c toma valores entre 0,50 (no superior a lanzar una moneda al aire) y 1,00 (el modelo es correcto en un 100%). Un área bajo la curva ROC (AROC) de 0,5 se consideró como ausencia de discriminación; entre 0,51 y 0,69 mala discriminación; entre 0,7 y 0,79 buena discriminación; entre 0,8 y 0,89 muy buena discriminación; de 0,9 o superior excelente discriminación¹¹⁵.

La calibración mide la capacidad de un modelo de RLB de generar predicciones que, en promedio, estén próximas a los resultados medios observados. El método utilizado fue la prueba C de Hosmer – Lemeshow¹¹⁶, la cual examina la medida en que el porcentaje de muertes observadas se corresponde con el porcentaje de fallecimientos esperados en los 10 deciles del riesgo de muerte. Con estos valores se crea una tabla de contingencia de 10 x 2 para construir un estadístico que sigue una distribución χ^2 con 8 grados de libertad. La ausencia de significación (p -valor > 0,05) indica una buena calibración.

2.5.4 Desarrollo de la escala pronóstica del estado al egreso

Al final de cada modelo de regresión logística binaria en cinco pasos se convirtieron los coeficientes en números enteros¹¹⁷:

1. Se estimaron los coeficientes de regresión logística, β .
2. Se organizaron los factores de riesgo en categorías, se determinó la categoría de referencia y el código W , para cada categoría. En el caso de las variables cualitativas $W=0$ para la categoría de referencia y 1 para el

resto de las categorías. Para las variables cuantitativas, W es la media de la variable dentro de cada categoría.

3. En términos de unidades de regresión, se determinó cuán lejos estuvo cada categoría de la categoría de referencia, dado por: $\beta (W - W_{ref})$; donde β es el coeficiente de regresión logística; W es el código para la categoría i ; y W_{ref} es el código para la categoría de referencia.
4. Se fijó la constante de base, que es el valor $\beta (W - W_{ref})$ más pequeño.
5. Se determinó el número de puntos para cada categoría de cada variable, para lo cual se dividió cada valor $\beta (W - W_{ref})$ por la constante de base.

El sistema de escala pronóstica se crea sobre de la suma de los puntos totales de cada bloque de variables. Después de construirse el sistema de dicha escala, se ajustó nuevamente el modelo de RLB para calcular el nuevo coeficiente de regresión logística en base a ella. Posteriormente, se comprobó el rendimiento en términos de discriminación y calibración (ver sub-acápite 2.5.3. Rendimiento de los modelos de regresión logística). El procedimiento también se empleó para la versión de la escala sin la variable lactato.

2.5.5 Cálculo del riesgo de muerte

Una vez desarrollado y validado el nuevo modelo predictivo, el mismo se usó para calcular el riesgo, con lo cual puede generarse directamente la probabilidad estimada de muerte mediante el uso del modelo de regresión logística. El modelo de RLB es como sigue¹¹⁴:

$$L = \beta_0 + \beta_1(X_1) \text{ para las dos versiones de la escala}$$

donde L es la función *logit*; β_0 es la intercepción en el modelo; β_1 , es el coeficiente de regresión logística (que es igual al logaritmo natural del OR) de la variable SEPMAY del modelo. El parámetro estimado y el error estándar del

modelo se presentan en la sección “Resultados”. En un paciente dado, puede estimarse la función *logit* mediante la sustitución de los datos del paciente con los coeficientes estimados dentro de la ecuación de regresión logística. La probabilidad estimada de muerte con el nuevo modelo predictivo se calcula mediante la siguiente fórmula¹¹⁴:

$$\text{Probabilidad} = 1 / 1 + e^{-\text{logit}}$$

2.5.6 Grupos de riesgo y precisión de la escala SEPMAY

Se calculó el 25 y 50 percentil del puntaje total de la escala en la muestra de estudio y, se clasificó los pacientes en grupos de riesgo según la distribución de los cuartiles en: bajo riesgo (<25 percentil), riesgo intermedio (25-50 percentil) y alto riesgo (>50 percentil) en la muestra de validación.

A todos estos valores se les halló la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo.

$$\text{Sensibilidad} = (\text{Pacientes fallecidos} / \text{Total de pacientes fallecidos}) \times 100.$$

$$\text{Especificidad} = (\text{Pacientes egresados vivos} / \text{Total de pacientes egresados vivos}) \times 100.$$

$$\text{Valor Predictivo Positivo} = (\text{Pacientes fallecidos con el punto de corte escogido} / \text{total de pacientes fallecidos con el punto de corte escogido}).$$

$$\text{Valor Predictivo Negativo} = (\text{Pacientes egresados vivos y que se encontraban fuera del punto de corte} / \text{total de pacientes egresados vivos fuera del punto de corte}).$$

2.5.7 Validación de la nueva escala pronóstica del estado al egreso

La validación interna del modelo se realizó mediante la técnica de remuestreo que permite cuantificar el grado de exceso de optimismo en los coeficientes de

regresión y, por lo tanto, la cantidad de simplificación (reducción) que es necesaria para corregirlo¹¹⁴.

La escala predictiva creada en la muestra de estudio se probó en la muestra de validación externa. Para ello se evaluó el rendimiento mediante la discriminación y la calibración de la forma señalada en los modelos de regresión logística. La escala se consideró validada según los mismos criterios seguidos en la muestra de estudio. En la muestra de validación también se evaluó el rendimiento de la escala SOFA y los modelos APACHE II y SAPS 3 para comparar el rendimiento de la escala predictiva con los modelos pronósticos de uso en la UCI. Igualmente se evaluó la asociación de la escala ordinal y el estado al egreso, al calcular el estadígrafo de Ji-cuadrado y el coeficiente de asociación para variables ordinales Tau-c de Kendall.

2.6 Consideraciones éticas

Esta investigación se revisó, valoró y aprobó por el Consejo Científico y el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Aleida Fernández Chardiet”. El estudio se realizó de acuerdo a la Declaración del Helsinki de la Asociación Médica Mundial, actualizada en Fortaleza, Brasil¹¹⁸. La tesis registró la manera de realizar el diagnóstico, la conducta terapéutica y la evolución habitual de los pacientes ingresados con sepsis, sin emplear medicamentos nuevos, en fase de experimentación o que no forman parte del cuadro básico de medicamentos del hospital. No fueron empleados equipos no certificados, ni se hicieron procedimientos médicos o quirúrgicos experimentales no aprobados. Se realizaron los exámenes complementarios y clínicos requeridos en cada caso, así como las exploraciones intervencionistas necesarias en cada momento; se emplearon los fármacos y procedimientos que

de manera sistemática se utilizan es estas salas para todo tipo de pacientes con diagnóstico de sepsis. La recolección de los datos se llevó a cabo al extraer estos de la misma historia clínica, con atención al manejo y la protección de todos los documentos en ella incluidos. Se brindó protección a la confidencialidad y se preservó el anonimato de los pacientes cuyos documentos clínicos se utilizan en esta investigación. Al familiar más cercano del paciente se le pidió el consentimiento informado para utilizar los datos en el presente estudio (Anexo 11).

2.7 Fortalezas del estudio

El estudio posee varias fortalezas:

1. Se realizó en una UCI cubana de recursos limitados, con datos de una población de pacientes con características propias del país.
2. Se realizó la validación interna de la ecuación pronóstico, así como la validación externa de la escala creada a partir de la misma, en una población independiente.
3. La escala propuesta (SEPMAY) es de uso fácil y rápido; además, muchos de las variables se aplican, calculan o determinan con frecuencia en los pacientes con sepsis, por lo que no incluye un gasto adicional. Esto pudiera permitir su aplicación en otras unidades de cuidados intensivos.
4. La variante de la escala sin la presencia del lactato permite conocer el pronóstico, aunque con menos rendimiento que su versión primaria; y en unidades de cuidados intensivos de alta, media o baja complejidad de acuerdo a los recursos disponibles.

2.8 Limitaciones del estudio

La investigación tiene limitaciones que deben tenerse en cuenta:

1. No se evaluó el aclaramiento del lactato a las seis o 24 horas posteriores a su primera determinación, algo que pudiera permitir conocer el alcance de los esfuerzos terapéuticos.
2. Al evaluar las cifras de glucemia no se subdividió a los pacientes, según los antecedentes, en diabéticos o no diabéticos.
3. Se incluyeron los antecedentes patológicos personales de los pacientes al inicio del estudio, pero estos quedaron excluidos en el análisis de componentes principales.
4. La escala es más precisa cuando existe un riesgo de alto de muerte.
5. El estudio se realiza principalmente en pacientes cuyas causas principales de sepsis fueron la neumonía y la peritonitis.

2.9 Conclusión del capítulo

En el presente capítulo se muestran los pormenores del diseño general de la investigación, las particularidades de los grupos de pacientes incluidos en el estudio, los materiales y métodos; también se describió el proceso estadístico realizado para dar salida a los objetivos de investigación.

CAPÍTULO III

RESULTADOS

CAPÍTULO III. RESULTADOS

El presente capítulo tiene como objetivo exponer los resultados de la investigación. Se presentan las principales características de los pacientes ingresados con sepsis y los análisis univariados. Posteriormente se explican los modelos de RLB por bloques de variables y confecciona la escala pronóstica. Por último, la escala se valida en una muestra diferente.

3.1 Características de los pacientes ingresados por sepsis en la muestra de estudio y validación

La figura 2 se presenta un resumen de los principales motivos de ingreso en las muestras de estudio y validación; a partir de estos datos, se puede observar que la neumonía (69,6%) y la peritonitis (16,1%) fueron las más importantes. Solo el 5,9% fueron pacientes con COVID-19 porque, el hospital donde se realizó la investigación no fue destinado a la atención de estos pacientes. (Anexo 12).

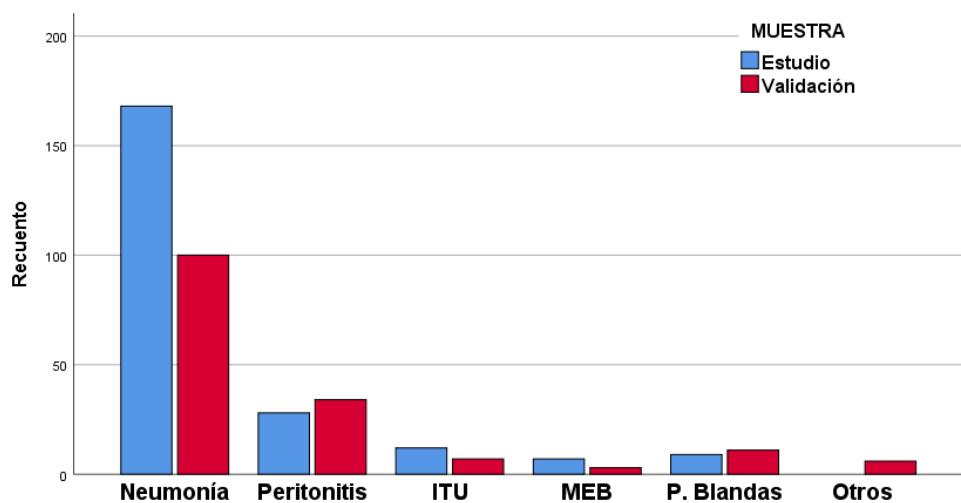


Figura 2. Motivos de ingreso en las muestras de estudio y validación

Leyenda: ITU Infección del tracto urinario, MEB Meningoencefalitis bacteriana, P. Blandas Partes blandas.

Como se muestra en la tabla 3 los valores de PAM y la escala del coma de Glasgow fueron de 90 mm Hg (RIQ 83-100 mm Hg) y 14 (13-15 puntos). El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la sepsis y la entrada a la UCI fue de 28 horas en valores de mediana. Las cifras de pH arterial y la PaO₂ fue de 7,38 mm Hg (RIQ 7,30-7,44) y 101 mm Hg (RIQ 78-144 mm Hg). La relación PaO₂/FiO₂ exhibió valores de 263 (RIQ 188-362).

Tabla 3. Características de los pacientes ingresados por sepsis de las variables clínicas y gasométricas

Variables*	Total n=385	Muestra estudio n=224	Muestra validación n=161
Edad (años)	59(44-72)	62(47-72)	57(37-70)
Temperatura (°C)	36,6(36,5-37)	36,6(36,5-37,1)	36,5(36,5-36,8)
PAM (mm Hg)	90(83-100)	93(83-103)	86(76-93)
Glasgow (puntos)	14(13-15)	14(11-15)	13(12-15)
Entrada a UCI (horas)	28(8-68)	30(10-75)	24(6-49)
pH	7,38(7,30-7,44)	7,38(7,32-7,45)	7,35(7,24-7,41)
PaO₂ (mm Hg)	101(78-144)	98(78-130)	113(78-165)
PaCO₂ (mm Hg)	38,0(32,0-45,0)	37,8(31,8-44,6)	38,6(32,2-47,3)
SaO₂ (%)	97(93-99)	97(93-99)	98(92-99)
PaO₂/FiO₂	263(188-362)	257(197-356)	266(182-375)

Fuente: base de datos. Leyenda: *variables expresadas en mediana y rango intercuartílico; PAM presión arterial media; Glasgow escala del coma de Glasgow; UCI unidad de cuidados intensivos.

La mediana del lactato sérico fue de 1,7 mmol/L (RIQ 1,1-2,5 mmol/L), la glucemia de 6,3 mmol/L (RIQ 5,0-8,7 mmol/L) y la albúmina tomó valores de 31 g/L (RIQ 27-37 g/L). A los pacientes se les administró 2,1 Litros (RIQ 1,5-2,9 Litros) como cifra mediana de cristaloides en las primeras 24 horas. (Tabla 4)

Tabla 4. Características de los pacientes ingresados por sepsis de las variables bioquímicas-hematológicas y de tratamiento

Variables	Total n=385	Muestra estudio n=224	Muestra validación n=161
Conteo de plaquetas* (x10 ⁹ /L)	230(210-250)	230(210-250)	230(210-256)
Lactato* (mmol/L)	1,7(1,1-2,5)	1,9(1,1-2,8)	1,5(0,9-2,1)
Glucemia* (mmol/L)	6,3(5,0-8,7)	6,3(5,1-8,6)	6,2(4,8-8,9)
Creatinina* (μmol/L)	106(82-151)	107(81-152)	106(84-149)
Bilirrubina* (μmol/L)	9,4(8,4-10,9)	9,5(8,5-10,8)	9,4(8,4-11,0)
Albúmina* (g/L)	31(27-37)	31(27-37)	31(27-36)
Inicio de antibióticos* (horas)	3(2-6)	3(2-6)	3(2-5)
Cristaloides* (Litros)	2,1(1,5-2,9)	2,0(1,4-2,9)	2,3(1,6-3,0)
Balance hidromineral*	78(-471-685)	113(-471-665)	44(-475-724)
Norepinefrina* (mcg/Kg/min)	0,2(0,4-0,5)	0,4(0,2-0,5)	0,4(0,2-0,6)
Bicarbonato (%)	16(4,2)	5(2,2)	11(6,8)
TRR (%)	21(5,5)	14(6,3)	7(4,3)
VAM (%)	91(23,6)	74(33,0)	17(10,6)
Relajantes (%)	51(13,2)	28(12,5)	23(14,3)

Fuente: base de datos. Leyenda: * variables expresadas en mediana y rango intercuartílico; TRR terapia de remplazo renal; VAM ventilación artificial mecánica invasiva.

3.2 Análisis en la muestra de estudio

En el análisis univariado realizado en las variables clínicas y gasométricas presentaron significación la edad, la temperatura, la presión arterial media, el Glasgow, el tiempo de entrada a la UCI, las cifras de pH, la SaO₂ y la relación PaO₂/FiO₂. (Tabla 5)

Tabla 5. Comparación de las variables clínicas y gasométricas en los pacientes vivos y fallecidos

Variables*	Fallecidos n=132	Vivos n=92	p**
Edad (años)	67(56-75)	57(35-70)	<0,001
Temperatura (°C)	36,5(36,4-36,8)	36,7(36,5-37,5)	<0,001
PAM (mm Hg)	88(73-101)	96(86-103)	0,015
Glasgow (puntos)	13(13-15)	14(14-15)	0,001
Entrada a UCI (horas)	36(23-98)	25(6-69)	0,013
pH	7,37(7,28-7,43)	7,41(7,35-7,46)	0,001
PaO₂ (mm Hg)	98(75-133)	98(80-129)	0,791
PaCO₂ (mm Hg)	38,0(31,3-49,9)	37,6(32,1-42,9)	0,420
SaO₂ (%)	96(89-98)	98(94-99)	0,003
PaO₂/FiO₂	220(166-323)	281(224-371)	<0,001

Fuente: base de datos. Leyenda: * variables expresadas en mediana y rango intercuartílico; ** prueba de U de Mann-Whitney para variables cuantitativas; PAM presión arterial media; Glasgow escala del coma de Glasgow; UCI unidad de cuidados intensivos.

Al comparar los valores de media en las variables hemato-bioquímicas y de tratamiento las cifras de lactato sérico, glucemia, creatinina y albúmina tenían una significación de p<0,05. También la ventilación artificial mecánica y el uso de relajantes musculares se asociaron de forma significativa con la mortalidad.

(Tabla 6)

Tabla 6. Comparación de las variables hemato-bioquímicas y de tratamiento en los pacientes vivos y fallecidos

Variables	Fallecidos n=132	Vivos n=92	p**
Conteo de Plaquetas* ($\times 10^9/L$)	230(210-250)	232(210-260)	0,246
Lactato* (mmol/L)	2,4(1,9-3,3)	1,4(1,0-2,1)	<0,001
Glucemia* (mmol/L)	7,2(5,5-9,3)	6,0(4,9-8)	0,001
Creatinina* ($\mu\text{mol}/L$)	125(93-223)	96(76-123)	<0,001
Bilirrubina* ($\mu\text{mol}/L$)	10,1(8,3-10,6)	9,5(8,5-10,9)	0,937
Albúmina* (g/L)	30(26-35)	33(28-37)	0,004
Inicio de antibióticos* (horas)	4(2-6)	3(1-6)	0,099
Cristaloides* (Litros)	1,8(1,3-2,6)	2,1(1,4-3,1)	0,088
Balance hidromineral*	47(-438-619)	122(-500-697)	0,565
Norepinefrina* (mcg/Kg/min)	0,5(0,2-0,5)	0,3(0,2-0,4)	0,727
Bicarbonato (%)	3(3,3)	2(1,5)	0,384
TRR (%)	7(7,6)	7(5,3)	0,483
VAM (%)	51(55,4)	23(17,4)	<0,001
Relajantes (%)	19(20,7)	9(6,8)	0,002

Fuente: base de datos. Leyenda: * variables expresadas en mediana y rango intercuartílico; ** prueba de X^2 para variables cualitativas y prueba U de Mann-Whitney para las cuantitativas; TRR terapia de remplazo renal; VAM ventilación artificial mecánica invasiva.

3.3 Rendimiento de los modelos pronósticos APACHE II, SAPS 3 y la escala SOFA.

La figura 3 muestra claramente como el APACHE II tiene el mejor rendimiento en la muestra de estudio (prueba C de Hosmer-Lemeshow: $\chi^2 = 2,36$; $p=0,937$; AROC 0,82; IC 95% 0,73–0,88; $p< 0,001$), en comparación con el SAPS 3 ($\chi^2 = 3,98$; $p=0,959$; AROC 0,80; IC 95% 0,74–0,86; $p<0,001$) y el SOFA ($\chi^2 = 2,99$; $p=0,559$; AROC 0,76; IC 95% 0,70-0,83; $p<0,001$). También el

incremento del puntaje del SOFA (OR 1,69 IC 95% 1,43-2,0; p<0,001) se relacionó con un mayor riesgo de fallecer, seguidos del APACHE II (OR 1,28; IC 95% 1,19-1,37; p<0,001) y el SAPS 3 (OR 1,13; IC 95% 1,09-1,17; p<0,001).

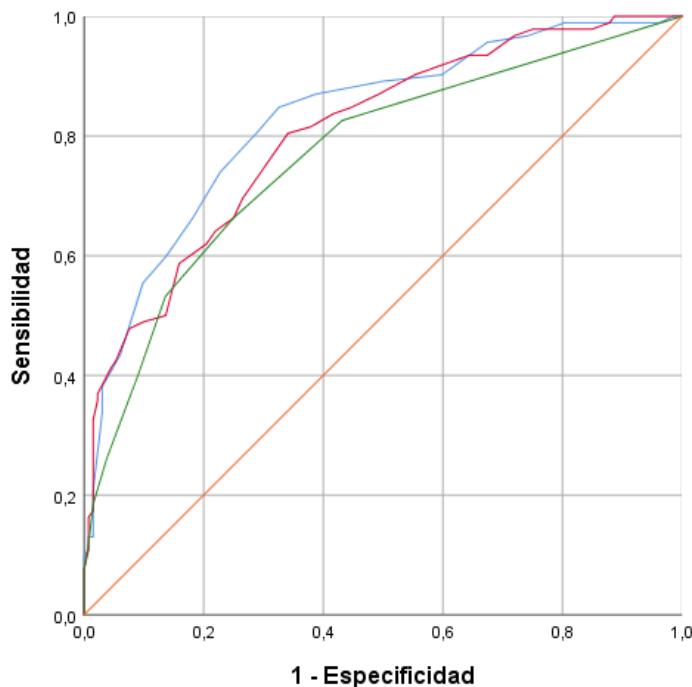


Figura 3. Curva ROC de los modelos APACHE II, SAPS 3 y la escala SOFA

Leyenda: —— línea de referencia ----- APACHE II ----- SAPS 3 ----- SOFA
 APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score 3; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

3.4 Desarrollo de la escala pronóstica del estado al egreso en pacientes críticos ingresados con sepsis en cuidados intensivos

A partir de los datos de la tabla 7, se evidencia que la edad representó un riesgo de muerte en los pacientes con sepsis; sin embargo, cuanto mayor era la presión arterial media y el puntaje de la escala del coma de Glasgow menor era el número de defunciones.

Tabla 7. Resultados del modelo final de regresión logística del bloque 1 (variables clínicas)

Variables	β	EE	Wald	Sig.	Exp (β)	IC 95% para	
						Inferior	Superior
Edad (años)	0,036	0,009	17,249	0,000	1,037	1,019	1,054
PAM (mm Hg)	-0,028	0,009	10,725	0,001	0,972	0,956	0,989
Glasgow (puntos)	-0,251	0,098	6,934	0,008	0,773	0,639	0,936

Fuente: base de datos. Leyenda: β , coeficiente de regresión; EE, error estándar de β ; IC, intervalo de confianza. Exp (B), OR ajustado para las demás variables, PAM, presión arterial media, Glasgow, escala del coma de Glasgow.

No hubo un incremento detectable del riesgo de muerte cuando las cifras de pH arterial (OR 0,02) o la relación PaO₂/FiO₂ (OR 0,99) se incrementan. Curiosamente la PaO₂ no tuvo gran relevancia en el incremento del riesgo (OR 1,010; IC 95% 1,003 – 1,018; p=0,010). (Tabla 8)

Tabla 8. Resultados del modelo final de regresión logística del bloque 2 (variables gasométricas)

Variables	β	EE	Wald	Sig.	Exp (β)	IC 95% para	
						Inferior	Superior
pH	-3,641	1,405	6,710	0,010	0,026	0,002	0,412
PaO₂ (mm Hg)	0,010	0,004	6,696	0,010	1,010	1,003	1,018
PaO₂/FiO₂	-0,006	0,002	12,571	0,000	0,994	0,990	0,997

Fuente: base de datos. Leyenda: β , coeficiente de regresión; EE, error estándar de β ; IC, intervalo de confianza. Exp (B), OR ajustado para las demás variables.

El lactato sérico se relacionó con el riesgo de muerte (OR 1,7; IC 95% 1,31-2,21; p<0,001), al igual que las cifras de glucemia (OR 1,1; IC 95% 1,03-1,23; p=0,007). El nivel de albúmina sin embargo no se asoció a un mayor número de decesos (tabla 9).

Tabla 9. Resultados del modelo final de regresión logística del bloque 3 con lactato (variables bioquímicas)

Variables	β	EE	Wald	Sig.	Exp (β)	IC 95% para	
						Inferior	Superior
Lactato (mmol/L)	0,535	0,132	16,482	0,000	1,708	1,319	2,212
Glucemia (mmol/L)	0,120	0,044	7,315	0,007	1,128	1,034	1,230
Albúmina (g/L)	-0,061	0,025	5,752	0,016	0,941	0,896	0,989

Fuente: base de datos. Leyenda: β , coeficiente de regresión; EE, error estándar de β ; IC, intervalo de confianza. Exp (B), OR ajustado para las demás variables.

La tabla 10 muestra el modelo de regresión logística de las variables bioquímicas sin el lactato. Los niveles de glucemia se mantienen como un factor de riesgo con valores de OR 1,6; IC 95% 1,2-2,1; p=0,001. Un resultado sorprendente que se puede observar, a diferencia del bloque con lactato; en este modelo las cifras de albúmina se relacionan con un mayor riesgo de muerte (OR 1,3; IC 95% 1,0-1,7; p=0,021).

Tabla 10. Resultados del modelo final de regresión logística del bloque 3 sin lactato (variables bioquímicas)

Variables	β	EE	Wald	Sig.	Exp (β)	IC 95% para	
						Inferior	Superior
Glucemia (mmol/L)	0,472	,145	10,653	,001	1,603	1,207	2,128
Albúmina (g/L)	,316	,137	5,311	,021	1,371	1,048	1,794

Fuente: base de datos. Leyenda: β , coeficiente de regresión; EE, error estándar de β ; IC, intervalo de confianza. Exp (B), OR ajustado para las demás variables.

En la tabla 11 se muestra el modelo final de las variables de tratamiento donde la dosis de norepinefrina (OR 39,01; IC 95% 2,12-715,13; p=0,014) y la necesidad de ventilación artificial mecánica (OR 5,42; IC 95% 2,83-10,39; p<0,001) se relacionaron con la muerte en los pacientes con sepsis; en contradicción a la infusión de cristaloides.

Tabla 11. Resultados del modelo final de regresión logística del bloque 4 (variables de tratamiento)

Variables	β	EE	Wald	Sig.	Exp (β)	IC 95% para	
						Inferior	Superior
Cristaloides (Litros)	-0,325	0,131	6,130	0,013	0,722	0,559	0,934
Norepinefrina (mcg/Kg/min)	3,664	1,484	6,096	0,014	39,014	2,128	715,139
VAM	1,691	0,332	26,031	0,000	5,427	2,834	10,394

Fuente: base de datos. Leyenda: β , coeficiente de regresión; EE, error estándar de β ; IC, intervalo de confianza. Exp (B), OR ajustado para las demás variables, VAM, ventilación artificial mecánica invasiva.

En la tabla 12 se muestra el rendimiento de los cuatro modelos finales para cada bloque de variables. Todos expresaron una buena calibración (prueba C de Hosmer – Lemeshow; p- valor > 0,05). En los bloques de variables la capacidad de discriminación fue aceptable (AROC > 0,70). Los modelos finales con mejor rendimiento fueron el tres y el cuatro.

Tabla 12. Rendimiento de los modelos de regresión logística de los bloques uno al cuatro

Bloques	Discriminación			Calibración	
	AROC	IC 95%	p	χ^2 -Hosmer – Lemeshow	p
Bloque 1	0,74	0,67-0,80	<0,001	4,351	0,824
Bloque 2	0,71	0,63-0,77	<0,001	5,063	0,751
Bloque 3*	0,76	0,70-0,82	<0,001	11,418	0,179
Bloque 3**	0,65	0,57-0,72	<0,001	1,501	0,958
Bloque 4	0,75	0,69-0,82	<0,001	4,577	0,802

Fuente: base de datos. Leyenda: AROC, área bajo la curva ROC, IC intervalo de confianza. Bloque 3* con lactato; Bloque 3** sin lactato.

En el caso del bloque tres sin lactato la calibración fue buena (χ^2 -Hosmer– Lemeshow 1,5; p=0,958) pero no discriminó de manera adecuada (AROC 0,65; IC 95% 0,57-0,72; p=0,001).

Trabajar con los coeficientes de regresión logística en medicina es poco práctico porque, habría que recordar números difíciles de memorizar; entonces se recurre a convertir estos en números enteros y la construcción de escalas. Esta transformación permite una comunicación más objetiva entre los profesionales que brindan atención médica a estos pacientes.

En la actual investigación, a través de la metodología descrita en el subácapite 2.5.4 desarrollo de la escala pronóstica del estado al egreso, se transformaron los coeficientes de regresión logística de los modelos finales de los cuatro

bloques de variables (tablas 7, 8, 9, 10 y 11) para desarrollar un sistema de escala pronóstica llamado “Sepsis Mayabeque”, simplificada como SEPMAY.

En la tabla 13 se muestra el sistema de escala pronóstica SEPMAY. La escala está compuesta por cuatro bloques de variables: bloque 1 (edad, presión arterial media y la escala del coma de Glasgow), bloque 2 (pH, PaO₂ y la relación PaO₂/FiO₂), bloque 3 (lactato, glucemia y albúmina) y el bloque 4 (cristaloides, norepinefrina y la ventilación artificial mecánica invasiva). También está presente el bloque de variables bioquímicas sin el lactato en el caso que esta determinación no se pueda realizar. La suma de los cuatro bloques constituye la puntuación final de la escala. Un resultado llamativo que emerge de la tabla es que, los valores inferiores a ≤ 25 g/L de la albúmina en el bloque tres (sin lactato) el puntaje es cero; en comparación al mismo bloque, pero con lactato. Esto sucedió al transformar los coeficientes de regresión en números enteros.

Se probó el modelo de RLB de la escala SEPMAY con su puntaje total y se encontró un OR de 1,33 (IC 95% 1,23-1,44; p<0,001) y para la misma escala sin el lactato en el bloque tres los resultados fueron similares, OR fue de 1,33 (IC 95% 1,21-1,45; p<0,001). Se calcularon los coeficientes necesarios y se obtuvo la siguiente función *logit* para modelo SEPMAY con y sin lactato:

$$\text{Logit} = -0,4603 + 0,288 \text{ (puntuación SEPMAY)}.$$

El riesgo de mortalidad estimado con el modelo SEPMAY puede calcularse con la ecuación descrita en el sub-acápite 2.5.5 *Cálculo del riesgo de muerte*

Tabla 13. Escala pronóstica del estado al egreso en pacientes con sepsis ingresados en cuidados intensivos SEP MAY

Bloque 1	Categorías	Puntos	Bloque 2	Categorías	Puntos
Edad (años)	≤24	7	pH	≤7,20	12
	25-34	8		7,21-7,30	10
	35-44	9		7,31-7,40	8
	45-54	10		7,41-7,50	7
	55-64	11		>7,50	5
	65-74	12		≤50	12
	75-84	13		51-70	13
	≥85	14		71-90	14
	PaM mm Hg	≤60		91-110	15
Glasgow	61-80	5		111-130	16
	81-100	4		131-150	17
	101-120	2		>150	18
	>120	1		≤100	12
	<6	7	PaO ₂ /FiO ₂	101-200	9
Bloque 3	6-10	4		201-300	6
	11-15	0		301-400	3
	Lactato mmol/L	≤1		≥400	0
Glucemia mmol/L	1,1-2	6	Cristaloides Litros/24 horas	≤1	
	2,1-3	8		1,1-2	1
	3,1-4	9		2,1-3	
	>4	11		3,1-4	0
	≤4	5		>4	
Albúmina g/L	4,1-7	6	Norepinefrina mcg/Kg/min	≤0,2	1
	7,1-10	7		0,21-0,4	
	10,1-13	8		0,41-0,6	2
	>13	9		>0,6	
	≤25	5	VAM	No	1
Glucemia mmol/L	25,1-35	3		Si	2
	35,1-45	2			
	>45	0			
Bloque 3 sin lactato					
Glucemia mmol/L	≤4	0	Albúmina g/L	≤25	0
	4,1-7			25,1-35	1
	7,1-10	1		35,1-45	2
	10,1-13			>45	3
	>13	2			
Puntuación SEP MAY = Bloque 1 + Bloque 2 + Bloque 3 + Bloque 4					

Leyenda: PAM, presión arterial media, Glasgow, escala del coma de Glasgow, PaO₂/FiO₂ relación presión arterial e oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno, VAM, ventilación artificial mecánica invasiva.

3.5 Validación interna de la escala pronóstica del estado al egreso SEPMAY

La validación interna en la muestra de estudio realizada por el método de remuestreo arrojó poca variación en los intervalos de confianza (OR 1,33; IC 95% 1,21-1,47; p=0,001) con respecto al modelo de la escala SEPMAY. En el modelo SEPMAY sin lactato los valores fueron los siguientes: OR 1,33; IC 95% 1,22-1,45; p<0,001). (Tabla 14)

Tabla 14. Resultado del método de remuestreo en la muestra de estudio en el modelo SEPMAY y SEPMAY sin lactato

Remuestreo	β	EE	Sig.	Exp (β)	IC 95% para	
					Inferior	Superior
SEPMAY con lactato	0,285	0,048	0,001	1,33	1,21	1,47
SEPMAY sin lactato	0,285	0,044	0,001	1,33	1,22	1,45

Fuente: base de datos. Leyenda: β , coeficiente de regresión; EE, error estándar de β ; IC, intervalo de confianza. Exp (B), OR ajustado para las demás variables.

3.6 Rendimiento de la escala SEPMAY

La calibración del modelo fue adecuada (prueba C de Hosmer–Lemeshow; $\chi^2=7,56$; p=0,373), mientras que la discriminación fue buena (AROC 0,85; IC 95% 0,80–0,90; p<0,001) según se muestra en la figura 4, y superior a la discriminación de los modelos APACHE II, SAPS 3 y el SOFA. Sin embargo, el SEPMAY sin lactato tuvo una correcta calibración (prueba C de Hosmer–Lemeshow; $\chi^2=4,57$; p=0,802) y la discriminación fue aceptable (AROC 0,78; IC 95% 0,73-0,84; p<0,001).

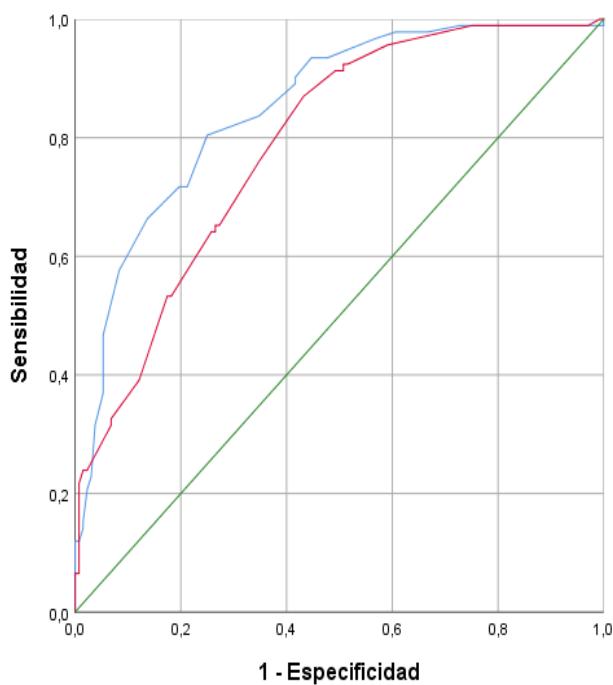


Figura 4. Curva ROC del modelo SEP MAY.

Leyenda: — Línea de referencia ----- SEP MAY con lactato
 ----- SEP MAY sin lactato, SEP MAY: Sepsis Mayabeque

3.7 Validación externa de la escala SEP MAY

La validación externa se realizó en una muestra independiente de 161 pacientes, donde el 47,8% de los pacientes fallecieron. El modelo de RLB obtuvo valores de OR fue de 1,32; IC 95% 1,20-1,45 con una $p<0,001$. Se evaluó el rendimiento del nuevo modelo SEP MAY y se observó una adecuada calibración (prueba C de Hosmer-Lemeshow; $\chi^2 = 12,0$; $p=0,150$). En la tabla 15 se resume el rendimiento del modelo SEP MAY con lactato y sin lactato, para ambas muestras.

Tabla 15. Rendimiento del modelo SEPMAY con lactato y sin lactato en la muestra de estudio y validación.

Modelo	Discriminación			Calibración	
	SEPMAY	AROC	IC 95%	p	χ^2 -Hosmer – Lemeshow
con lactato					
Muestra de estudio	0,85	0,80-0,90	<0,001	7,56	0,373
Muestra de validación	0,83	0,77-0,89	<0,001	12,02	0,150
Modelo SEPMAY					
sin lactato					
Muestra de estudio	0,78	0,73-0,84	<0,001	4,57	0,802
Muestra de validación	0,79	0,72-0,85	<0,001	5,632	0,688

Fuente: base de datos. Leyenda: AROC, área bajo la curva ROC, IC intervalo de confianza.

3.7.1 Comparación de los modelos SEPMAY, APACHE II, SAPS 3 y la escala SOFA en la muestra de validación

En la muestra de validación, se evaluó el rendimiento de los modelos predictivo generales APACHE II, SAPS 3, la escala SOFA y del modelo SEPMAY. El SEPMAY tuvo menor rendimiento, ya sea en términos de discriminación o de calibración con respecto al SAPS 3; y en relación con el APACHE II y el SOFA la calibración fue superior. En el modelo SEPMAY sin lactato la discriminación fue la menor (AROC 0,79) en comparación con el resto, aunque fue aceptable (Tabla 16).

Tabla 16. Rendimiento de los modelos SAPS 3, APACHE II, SOFA y SEPMAY

Modelos	Discriminación			Calibración	
	AROC	IC 95%	p	χ^2 -Hosmer – Lemeshow	p
SAPS 3	0,88	0,83-0,93	<0,001	6,62	0,577
SEPMAY*	0,83	0,77-0,89	<0,001	12,02	0,150
SOFA	0,83	0,77-0,90	<0,001	6,21	0,286
APACHE II	0,83	0,77-0,89	<0,001	3,79	0,875
SEPMAY**	0,79	0,72-0,85	<0,001	5,63	0,688

Fuente: base de datos. Leyenda: AROC, área bajo la curva ROC, IC intervalo de confianza, * escala SEPMAY con lactato, ** escala SEPMAY sin lactato.

Todos los modelos tuvieron una buena discriminación (AROC > 0,70); aunque el SAPS 3 tuvo mejor discriminación (AROC 0,88) con respecto al SEPMAY con lactato (AROC 0,83) y el SOFA (AROC 0,83) y al APACHE II (AROC 0,83). La discriminación del modelo SEPMAY sin lactato fue la menor de todas (AROC 0,79). En la figura 5 se muestran las curvas ROC para los modelos SAPS 3, SEPMAY y APACHE II y la escala SOFA.

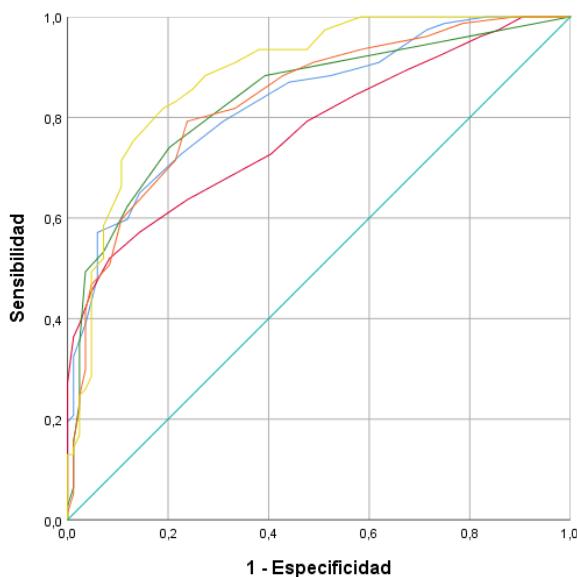


Figura 5. Curva ROC de las modelos SEPMAY, SAPS 3, APACHE II y SOFA
Leyenda: ----- línea de referencia —— APACHE II —— SAPS 3 —— SEPMAY con lactato —— SEPMAY sin lactato —— SOFA
APACHE II: AcutePhysiology and ChronicHealth Evaluation II; SAPS 3: SimplifiedAcutePhysiology Score 3; SEPMAY: Sepsis Mayabeque; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

3.8 Precisión pronóstica de la escala SEPMAY

Como se describe en la tabla 17 en la medida que se incrementa la escala de riesgo lo hace también el número de pacientes fallecidos en las dos versiones de la misma.

Tabla 17. Distribución de grupos de riesgo según los puntos de la escala SEPMAY y el estado al egreso

SEPMAY con lactato*	Total n=161(%)	Fallecidos n=77(%)	Vivos n=84(%)
Riesgo bajo < 60 puntos	39(24,2)	7(9,1)	32(38,1)
Riesgo intermedio 60-63 puntos	47(29,2)	14(18,2)	33(39,3)
Riesgo alto >63 puntos	75(46,6)	56(72,7)	19(22,6)
SEPMAY sin lactato**			
Riesgo bajo < 46 puntos	35(21,7)	8(10,4)	27(32,1)
Riesgo intermedio 46-49 puntos	57(35,4)	20(26,0)	37(44,1)
Riesgo alto >49 puntos	69(42,9)	49(63,6)	20(23,8)

Fuente: base de datos. Leyenda: * Tau c de Kendall 0,5; p<0,001; **Tau c de Kendall 0,4; p<0,001.

Como se puede observar en la tabla 18 la sensibilidad no es buena cuando el riesgo es bajo o intermedio en las dos versiones de la escala mientras que, es alta cuando el riesgo también lo es (72,7% con lactato y 63,6% sin lactato).

Tabla 18. Grupos de riesgo y precisión de la escala SEPMAY

SEPMAY con lactato	Sen (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Riesgo bajo <60 puntos	9,1	61,9	17,9	42,6
Riesgo intermedio 60-63 puntos	18,2	60,7	29,8	44,7
Riesgo alto >63 puntos	72,7	77,4	74,7	75,6
SEPMAY sin lactato				
Riesgo bajo <46 puntos	10,4	67,9	22,9	67,9
Riesgo intermedio 46-49 puntos	26,0	56,0	35,1	56,0
Riesgo alto >49 puntos	63,6	76,2	71,0	76,2

Fuente: base de datos. Leyenda: Sen: sensibilidad, Esp: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

3.9 Conclusiones del capítulo

En el presente capítulo se expusieron los modelos finales de regresión logística multivariada en bloques de variables, a partir de los cuales se

desarrolló la escala pronóstica SEPMAY, la cual se realizó una versión sin lactato. Se explicó sus componentes, así como el diseño que permitió establecer el riesgo de muerte para estos pacientes. Se realizó la validación interna del modelo mediante la técnica del remuestreo, y la validación externa en una muestra diferente a la de estudio; donde se comparó con otros modelos que se utilizan en las unidades de cuidados intensivos.

CAPÍTULO IV.

DISCUSIÓN

CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN

En este capítulo se analizan y comparan los principales resultados obtenidos en la presente investigación. Para su mayor comprensión, se divide en epígrafes según los factores de riesgo identificados y la validación del modelo.

4.1 Variables clínicas

Estudios realizados reportan la edad como una variable asociada al pronóstico de muerte en pacientes con sepsis. El número de ancianos admitidos en las unidades de cuidados intensivos va en aumento en los últimos años^{29,119,120}. El grupo etario de mayor prevalencia en un estudio ecuatoriano¹¹⁹, con el objetivo de identificar los factores asociados a la mortalidad por sepsis en cuidados intensivos es de 70-79 años (21,4%), seguido por el de 80-89 años (18,6%). La mortalidad aumenta en los pacientes con edades comprendidas entre 50-75 años (50%) y superiores a los 75 años (56,9%).

Una investigación en California³³ que comprende desde los años 2008 al 2015 acerca de la incidencia y el pronóstico relacionados con la edad, estima que el 60,4% de los ingresos hospitalarios por sepsis son pacientes mayores de 65 años, y representan el 15-17% de las admisiones en el centro de salud. La incidencia de los ingresos aumenta sobre todo en los ancianos mayores de 80 años. Se observa una reducción significativa de la mortalidad en el periodo estudiado para todos los grupos de edades. En los mayores de 65 años el resultado desfavorable desciende de 22,8% al 14,4%.

En una serie¹²¹ cuyos datos se extraen del estudio multicéntrico Edusepsis Study Group que comprende un total 1 490 pacientes ≥65 años, divididos en dos cohortes (65-79 años y ≥ 80 años), la tasa total de mortalidad hospitalaria es de 48,8% más alta en los ≥ 80 años en comparación con la primera cohorte (54,2%

vs 47,4%; p=0,002). Otros factores asociados con la muerte son: la escala APACHE II, la localización y el diagnóstico temprano, el desarrollo de la disfunción renal aguda y la trombocitopenia.

Un estudio realizado¹²⁰ con la base de datos pública Medical Information Mart for Intensive Care (MIMIC) IV, en el que se realiza un pronóstico en pacientes ancianos con sepsis basado en el aprendizaje automático, determina como factores pronósticos de muerte el uso de vasopresores, la ventilación mecánica, el volumen minuto urinario, algunos tipos de comorbilidades y la distribución de los hematíes.

Otra publicación consultada¹²², esta acerca de ancianos frágiles, halla que la duración de la ventilación artificial mecánica se comporta como un factor de riesgo de muerte a los seis meses posteriores a su ingreso en UCI (OR 1,1; IC95% 1,0-1,19; p=0,001).

En Cuba, se ha producido en los últimos años un envejecimiento poblacional con un aumento del número de personas de 60 años o más según; los reportes del Anuario Estadístico de Salud¹²³⁻¹²⁵. Estudios realizados en las unidades de cuidados intensivos^{5, 6, 11} del país identifican la edad como un factor pronóstico de mortalidad.

Los resultados de la presente investigación coinciden con los estudios antes citados. El autor cree que la edad es un factor pronóstico de mortalidad, sobre todo los pacientes mayores de 65 años, y que además el riesgo se incrementa en la medida que esta aumenta. Lo anterior puede explicarse por el aumento de las comorbilidades y una disminución de la respuesta al proceso infeccioso que retrasaría el diagnóstico y el tratamiento oportuno.

Una de las variables para mantener una adecuada perfusión tisular es la presión arterial media. La relación entre la hipotensión y la mortalidad hospitalarias en pacientes sépticos ingresados en UCI se estudia por Maheshwari et al.¹²⁶, en 8 782 pacientes, donde por cada unidad que disminuye la presión arterial media <65 mm Hg el riesgo de muerte se incrementa en 11,4 (IC95% 7,8-15,1; p<0,001), la injuria renal aguda asciende en un 7%(IC95% 4,7-9,5; p<0,001) y el daño miocardio se eleva en un 4,5 (IC95% 0,4-8,7; p<0,03).

Un estudio¹²⁷ retrospectivo de la base de datos MIMIC-III (Medical Information Mart for Intensive Care del Beth Israel Deaconess Medical Center) de Boston en Estados Unidos, analiza en 5 347 pacientes con choque distributivo el riesgo de muerte para distintos valores de presión arterial media (<80, <75, <65, <60 y <55 mm Hg), y demuestra que el riesgo se incrementa en 1,3; 1,8; 5,1; 7,9 y 14,4 en las diferentes mediciones. Al comparar el tiempo que cada paciente tiene una presión arterial media <65 mm Hg se encuentran los siguientes datos: 0-2 horas OR 1,76; 6-8 horas OR 2,90 y mayor a 20 horas OR 7,10 todos con una significación menor a 0,01. No se puede relacionar la presión arterial media <80 mm Hg con pacientes que no lograron sobrevivir.

Como afirma Sivayoham et al.¹²⁸, con posterioridad a la administración de 2 000 ml de cristaloides, dada la presencia de una presión arterial media ≤ 66 mm Hg en pacientes con sepsis sospechada, el riesgo de muerte se incrementa en 3,42 veces (IC 95% 2,10-5,57). En aquellos pacientes con una presión arterial media < 75 mm Hg esta no fue un predictor independiente de mortalidad. Cuando la presión arterial sistólica se mantiene por debajo de 100 mm Hg, los pacientes desarrollan una hipotensión refractaria con una sensibilidad y especificidad de 63,3% y 88,4%.

Una serie consultada¹²⁹ revela que, en pacientes con choque séptico, ventilación artificial mecánica y sedación, una presión arterial media entre 80-85 mm Hg se asocia con mayor nivel de excitación medido por la escala de agitación-sedación de Richmond, en comparación con la presión arterial media objetivo cuando esta es de 65-70 mm Hg.

La presión arterial media objetivo en pacientes con choque séptico todavía se encuentra sometida a debate, sobre todo cuando se tienen antecedentes de hipertensión arterial. Al analizar los efectos de una elevada presión arterial media objetivo (80-85 mm Hg) sobre la función renal y tubular en pacientes con sepsis y antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial, Dewitte et al.¹³⁰ concluye que: “en estadios tempranos la sepsis asociada a DRA se relaciona con un elevado aclaramiento de la creatinina ($p=0,002$), pero no se afecta la capacidad renal de concentrar la orina, lo que puede sugerir que no existe efecto sobre la función tubular”.

Otro autor¹³¹ estudia el tema desde diferentes aristas tales como el valor objetivo de la presión arterial media en pacientes con terapia de remplazo renal e incidencia de la DRA, según valores de delta presión arterial media; y coincide en que en este grupo de pacientes los valores por debajo de 80 mm Hg incrementan el pronóstico de muerte.

La presión arterial media es un importante objetivo en la reanimación de los pacientes con sepsis, en cuyo caso se necesitan dosis de vasopresores para lograr un objetivo y tratar de incrementar los niveles de oxígeno en la microcirculación¹³²⁻¹³⁴. En la actual investigación el incremento de la presión arterial media no se relacionó con un mayor riesgo de muerte siendo un factor protector; resultados que coinciden con los de los autores consultados, en donde

incremento de casos fallecidos se relaciona con cifra bajas de PAM. No se tuvo en cuenta el antecedente de los pacientes en cuanto a la hipertensión arterial.

El 49,2% de los pacientes con sepsis tienen una disfunción del sistema nervioso central que se presenta por obnubilación y delirio, sin lesiones focales que puedan ser detectadas en estudios imagenológicos. En la encefalopatía por sepsis las convulsiones y los movimientos involuntarios no son frecuentes. Sí existe hipotensión arterial mantenida o trastornos de la coagulación, la existencia de signos focales se debe a lesiones isquémicas o hemorrágicas^{135, 136}.

Con el objetivo de determinar la correlación entre la severidad de la encefalopatía por sepsis con la bacteriemia por bacterias gram-negativas y la muerte; Eidelman et al.¹³⁷, en una serie prospectiva seleccionaron 50 pacientes donde la encefalopatía evaluada mediante la escala del coma de Glasgow, se asoció con un incremento de los fallecidos; para las puntuaciones de la escala 15, 14-13, 12-9 y de 8-3 puntos la mortalidad fue de 16%, 20%, 50% y 63% ($p<0,05$).

Un estudio realizado por Matsuda et al.¹³⁸, en un centro terciario del Japón que evaluó la habilidad del índice de choque modificado (IS x Glasgow) para predecir la reanimación inicial en pacientes con sepsis en relación con otras escalas (NEWS, qSOFA y el índice de choque); reportó una mayor discriminación en el índice de choque modificado (AROC 0,84; IC 95% 0,78-0,88) en comparación con el resto (NEWS: AROC 0,78; IC 95% 0,71-0,84; qSOFA: AROC 0,72; IC 95% 0,65-0,79; IS: AROC 0,80; IC 95% 0,74-0,85). La diferencia fue significativa solo con añadir la escala del coma de Glasgow.

La escala del coma de Glasgow como medio para evaluar la disfunción del sistema nervioso central en pacientes con sepsis forma parte de otros modelos pronósticos¹³⁹; como el de Lai et al.¹⁴⁰, que elabora un modelo basado en el

índice de oxigenación, el lactato y la escala del coma de Glasgow para predecir la muerte en el departamento de emergencia con una buena discriminación (AROC 0,78; IC 95% 0,72-0,83).

4.2 Variables gasométricas

La acidosis metabólica es un trastorno frecuente en la práctica médica en el paciente crítico. La acumulación de ácidos no volátiles a consecuencia de la diabetes mellitus no controlada, la sepsis sin choque o con él, la ingestión de ciertos tipos de drogas y otras causas provocan una pérdida anormal de bicarbonato, disminución de la excreción de ácidos por el riñón o producción excesiva de ácidos^{141, 142}.

Si bien el análisis del equilibrio ácido-base de manera tradicional se realiza con los valores de pH, PaCO₂ y DB; autores como Diaztagle-Fernández et al.¹⁴², en su estudio establece comparaciones con el enfoque físico-químico; este último diagnostica más casos con alteraciones ácido-base en pacientes con sepsis y choque séptico. Según este, todos tienen acidosis y alcalosis metabólica y el mecanismo propuesto más frecuente de acidosis es la brecha de iones fuertes elevado.

Pin-Gutiérrez et al.⁶⁹, destaca en su serie que el objetivo de clasificar a los pacientes con choque séptico y acidosis metabólica, a su ingreso, es comparar grupos para dirigir el esfuerzo terapéutico de la mejor manera. Los iones no medidos son una buena opción, tienen sustento científico; además, pueden evaluar y clasificar pacientes con choque séptico y acidosis metabólica en hospitales, donde la medición de lactato no se puede realizar. Los resultados adversos son mayores en el choque séptico clase IV ($> -9 \text{ mEq/L}$), según los iones no medidos.

La guía internacional para el tratamiento de la sepsis y el choque séptico⁵⁰ recomienda, en adultos con choque séptico y acidosis láctica inducida por hipoperfusión, usar terapia con bicarbonato de sodio para mejorar la hemodinámica o reducir los requerimientos de vasopresores cuando el pH<7,20. En esta serie, los resultados del análisis multivariado coinciden con los observados en estudios anteriores donde los bajos niveles de pH arterial se relacionan con un elevado riesgo de muerte. El autor de la presente investigación cree que el pH es una variable útil para evaluar y predecir los trastornos de equilibrio ácido-base, que se deben tratar de corregir y mantener en valores de rango normal.

La administración de oxígeno es necesario para combatir la hipoxemia en los pacientes con sepsis. En los últimos años la evidencia científica indica que este puede ser tóxico si es administrado inadecuadamente, incluso provocar la muerte. La hiperoxia produce una reducción de la capacidad vital y una disminución del surfactante pulmonar con una fibrosis pulmonar progresiva¹⁴³. El uso conservador del oxígeno disminuye la lesión pulmonar, aunque no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de objetivos conservadores en la insuficiencia respiratoria por sepsis⁵⁰.

Las opiniones sobre la relación entre los valores de la PaO₂ y la mortalidad se encuentran divididas, el análisis del estudio multicéntrico¹⁴⁴, reporta que una PaO₂>100 mm Hg durante las primeras 48 horas no se asoció con una mayor sobrevida, aunque Cumpstey et al.¹⁴⁵ en una revisión sistemática identifican la hiperoxia con un incremento de la mortalidad cuando se usa el oxígeno de manera liberal. Otros autores en sus series tienen resultados diferentes; Martín-Fernández et al.¹⁴⁶, informa que en los sujetos con una PaO₂< 100 mm Hg se

prolongó la ventilación artificial mecánica ($p < 0.001$), la estadía en UCI ($p < 0.001$), aumentó la prevalencia del choque séptico ($p < 0.001$), y la mortalidad a los 90 días ($p = 0.008$).

Una tesis de la Universidad de Valladolid¹⁴⁷ que estudia el efecto de la presión parcial de oxígeno sobre la mortalidad en los enfermos con infecciones graves demuestra, la existencia de una asociación entre la presión parcial arterial de oxígeno y el pronóstico de los pacientes con infección abdominal o respiratoria. La presión parcial arterial de oxígeno por encima de 100 mm Hg tienen un efecto protector sobre la mortalidad a 90 días.

En el presente estudio el aumento de la PaO₂ no se relacionó de manera contundente con el riesgo de muerte; el autor cree que se debe a un aporte ajustado a las necesidades de oxígeno en estos pacientes. Concuerda con los autores consultados que debe existir un adecuado monitoreo de la terapia con oxígeno, y mantener siempre que sea posible una FiO₂<50% para evitar los efectos deletéreos de este gas.

La relación entre la PaO₂/FiO₂ es útil para determinar la presencia y la gravedad de la deficiencia del intercambio alveolar de gases. La definición de Berlín⁵⁹ del síndrome de distrés respiratorio agudo demuestra, al contemplar los valores de relación PaO₂/FiO₂ de conformidad con la clasificación propuesta en ligera, moderada y severa, que la mortalidad aumenta según los diferentes estadios en 27%, 32% y 45% respectivamente.

En un estudio¹⁴⁸ posterior se evalúa la relación PaO₂/FiO₂ a los tres y cinco días, asociándose a la mortalidad en el análisis bivariado, pero no de forma independiente en el multivariado. Estos hallazgos confirman las limitaciones pronóstico de los índices de oxigenación y permiten inferir que, puede ser útil

realizar el cálculo de la PaO₂/FiO₂ para la estratificación de la severidad tras al menos 24 horas de manejo y utilizar parámetros ventilatorios estandarizados con el fin de mejorar su valor pronóstico. El estudio referido¹⁴⁸ reporta como factores protectores la titulación de la PEEP, la intubación, el uso de menor volumen corriente y la ejecución de la traqueostomía.

Autores como Gao et al.¹⁴⁹ y Palanidurai et al.¹⁵⁰, en sus respectivos estudios plantean que la relación PaO₂/FiO₂ <200 ($p<0,001$) junto a otras variables como la proteína C reactiva, la interleukina seis y el conteo total de linfocitos junto al APACHE II influyen en el pronóstico de muerte. Por su parte, Palaniduari et al.¹⁵⁰ evalúa además un modelo en el que se añade la PEEP a la relación y aunque el pronóstico es mejor, el área bajo la curva ROC es mayor del 0,6 para ambos (relación P/FP 0,710; IC95% 0,691–0,730; PaO₂/FiO₂ 0,659; IC95% 0,637–0,681; $p < 0,00$).

Otro estudio observacional, prospectivo y multicéntrico¹⁵¹, en el que se evalúa la influencia del síndrome de distrés respiratorio agudo mediante la relación PaO₂/FiO₂, concluye que la relación en rango moderado o severo se asocia a la mortalidad hospitalaria (HR 3,57; IC95% 2,20-5,77; $p<0,0001$) en pacientes ingresados con neumonía por COVID-19.

Como enfatiza Gu et al.¹⁵², en su estudio la PaO₂/FiO₂ y la IL-6 son factores pronósticos de mortalidad en terapia intensiva en pacientes con COVID-19. La PaO₂/FiO₂ tiene un riesgo de 0,95 (IC95% 0,915-0,996; $p=0,032$) con un área bajo la curva ROC de 0,86 (IC95% 0,748-0,941; $p<0,0001$).

También Zinelli et al.¹⁵³ plantea que, la relación PaO₂/FiO₂ se correlaciona con una prolongada estadía hospitalaria con un riesgo que se incrementa 0,9 veces (IC95% 0,8479-0,9904; $p=0,0275$). Del análisis de la curva ROC (AROC 0,78;

IC95% 0,637-0,886; p=0,002) se establece un punto de corte en 248; el mismo predice una estadía hospitalaria prolongada con una sensibilidad y especificidad del 60% y 91%.

Una alternativa en países de bajos y medianos ingresos también puede utilizarse la relación SpO₂/FiO₂ en sustitución de la relación PaO₂/FiO₂, como lo demuestra un estudio realizado en Japón¹⁵⁴ donde la discriminación de la mortalidad en la UCI (AROC 0,78) fue superior al SAPS 2 (AROC 0,57) y SOFA (0,50). Otra variante es la saturación transcutánea de oxígeno SatO₂/FiO₂ utilizada en Perú¹⁵⁵, donde se evidencia relación significativa entre los índices en mención y la no supervivencia. Obtienen como puntos de corte 114,4 para SpO₂/ FiO₂, con sensibilidad de 43,1%, especificidad de 91,2%, valor predictivo positivo de 68,3% y valor predictivo negativo de 78,5%, mientras que el punto de corte para PaO₂/FiO₂ es de 134,2, con sensibilidad de 63,1%, especificidad de 67,6%, valor predictivo positivo de 46,1% y valor predictivo negativo de 80,7 %. El presente estudio coincide con los autores consultados: la relación PaO₂/FiO₂ es un indicador sencillo, fácil de medir y permite predecir, según la evolución del paciente, el pronóstico del mismo. El autor de esta investigación cree, asimismo, que debieran explorarse la relación SpO₂/FiO₂ en las áreas de emergencias, la evaluación de los pacientes en salas abiertas y en ciertas circunstancias en el ámbito de la UCI.

4.3 Variables bioquímicas

La perfusión tisular es uno de los parámetros más importantes para estimar el estado de la microcirculación y el aporte de sangre y oxígeno a los tejidos. Ante una lesión aguda, cualquier paciente puede presentar disfunción celular secundaria a hipoperfusión e hipoxia a nivel tisular. La inestabilidad

hemodinámica, aunada a hipoxia citopática por disfunción mitocondrial en dichos pacientes, puede desencadenar una disfunción orgánica múltiple de manera progresiva hasta llevar a la muerte¹⁵⁶. El monitoreo de la perfusión tisular durante la reanimación en el paciente crítico se basa en múltiples parámetros como los hemodinámicos y de laboratorio hasta los más avanzados, tales como parámetros sublinguales por videoscopía¹⁵⁷. En la sepsis, la perturbación en la microcirculación conduce a una insuficiente entrega de oxígeno a las células y, un aumento de los niveles de lactato. Por ello, el monitoreo de los niveles de lactato sérico constituye una manera de evaluar el metabolismo anaeróbico¹⁵⁸. Como expresa Villar et al.¹⁵⁹, en su serie de 3 325 casos donde se estudia la relación entre el lactato y la mortalidad en pacientes hospitalizados a los tres días, 30 días y un año, los pacientes con sepsis tuvieron un elevado riesgo de muerte en comparación con los demás ingresos en correspondencia a cualquier cifra de lactato. Se reporta, para un punto de corte ≥ 4 mmol/L, un riesgo al tercer día de 7,6(IC 95% 4,6-12,5), a los 30 días un 2,6(IC 95% 1,9-3,6) y al año 1,8 (IC 95% 1,4-2,6). También los valores de lactato $\geq 1,7$ mmol/L se asocian a la mortalidad a los 30 días y un año.

Se relaciona la medición temprana del lactato sérico con mejores resultados evolutivos en pacientes ingresados con sepsis. Para establecer esa relación Chen et al.⁵⁶ comparan dos grupos, los que a la admisión en la UCI tienen una dosificación de lactato > 2 mmol/L en un tiempo menor a una hora, y aquellos cuya medición se prolonga por más tiempo. En los pacientes con una dosificación inicial mayor a una hora, el pronóstico de muerte a los 28 días se eleva a 1,04 (IC95% 1,02-1,05; p<0,001) en relación con el otro grupo OR 0,69

(IC95% 0,55-0,77; p=0,001). Además, por cada hora de retraso en su dosificación, el riesgo se incrementa en 1,09 (IC95% 1,04-1,15; p<0,001).

El mismo autor¹⁶⁰, en una serie de 21 333 pacientes, al comparar 219 pacientes con sepsis y 17 114 sin la presencia de sepsis, reporta diferencias en los valores máximos, de media y la aclaración en las dosificaciones del lactato (p<0,001).

También en los pacientes sépticos los puntos de corte de 4,4 mmol/L en las cifras máximas del lactato el AROC es de 0,68 con una sensibilidad y especificidad de un 48,3 y 79,9. El valor predictivo positivo y el negativo es de 58,3 y 72,7. El estudio concluye que las cifras de aclaración del lactato son un poderoso predictor de mortalidad a los 28 días con respecto a los valores máximos o de media.

Otros autores^{161, 162}, postulan que el valor del lactato es un predictor de muerte en pacientes hospitalizados por sepsis, medidos en distintos tiempos (seis, 12 y 24 horas) con puntos de corte de 2,15 mmol/L con una sensibilidad del 78% y especificidad del 90%. De la misma forma, el aclaramiento del lactato en distintos valores a las seis y 24 horas se relaciona con un desenlace fatal en pacientes ingresados en UCI; cuando este es menor a un 65% de su valor inicial (OR 7,1 IC 95% 1,7-29,5; p<0,01).

Un modelo que suma el valor del lactato después de las 24 horas a la puntuación del APACHE IV fue propuesto por Baysan el al.¹⁶³ donde, el riesgo es mayor con un OR ajustado de 1,52 (IC95% 1,17-1,97), lo que necesita una validación externa para la generalización de los resultados. Las investigaciones demuestran en múltiples poblaciones (pacientes con coagulación intravascular diseminada, en edad geriátrica, o donde la dosificación del lactato fue venosa

periférica y no arterial) que este biomarcador influye en el pronóstico de muerte, además de ser una guía para la terapéutica guiada por objetivos^{164, 165}.

En esta investigación, el peor valor del lactato sérico en las primeras 24 horas del ingreso del paciente en UCI permitió pronosticar la muerte. En opinión del autor, esta sería la variable más importante del modelo, de la escala y que, de manera directa o indirecta, se relaciona con otras variables. A pesar de lo anterior se propone una variante de la escala sin el lactato que, aunque su rendimiento es menor en comparación con la primera versión; tiene una buena discriminación y calibración. No en todas las UCIs disponen de los mismos recursos diagnósticos y puede ser una herramienta útil para predecir la evolución en los pacientes con sepsis.

Un estudio consultado¹⁶⁶, pone en duda la asociación del lactato con la hipoperfusión tisular. Hay evidencia bioquímica que explica la idea del lactato como fuente energética en el estado de estrés y su función como marcador de reserva endocrinológica. En estos casos se interpreta la producción de lactato de dos maneras: como marcador de reserva endocrina (en las primeras horas del choque séptico) y como fase posterior que explica de forma indirecta la hipoperfusión tisular.

En la literatura médica la mayoría de los autores^{83,84} coincide en que los trastornos de las cifras de glucemia se relacionan con un aumento de la mortalidad en pacientes graves. Una investigación de Taiwán¹⁶⁷, en la cual se monitorean las cifras de glucemia cada dos horas durante las primeras 24 horas del ingreso en la UCI, reporta que el 43,4% y el 56,6% tienen variación en las cifras de glucemia alta o baja, al tomar como punto de corte la cifra media de 65 mg/dl (3,6 mmol/L). La elevada variación del análisis de la curva de Kaplan-Meier

se asocia con un incremento de la mortalidad a los 30 días ($p=0,018$). Esta relación es muy significativa en los pacientes sin antecedentes de diabetes mellitus ($p=0,035$) en comparación con los no diabéticos ($p=0,254$). En el análisis multivariado la variación media de las cifras de glucemia elevada es un factor independiente de riesgo de muerte a los 30 días (HR 1,6; IC95% 1,0-2,5).

Un estudio similar¹⁶⁸, en el cual se incluyen 4 296 pacientes de 10 estudios donde se agrupan por el modo en que miden la variabilidad aguda de la glucemia, encuentra significación por cualquier método empleado: desviación estándar de la glucosa (RR 1,74; IC95% 1,36-2,24; $p<0,001$), coeficiente de variación de la glucosa (RR 1,91; IC95% 1,57-2,31; $p<0,001$), amplitud media de la variabilidad de la glucemia (RR 1,81; IC95% 1,36-2,40; $p<0,001$) e índice de labilidad de la glucemia (RR 2,52; IC95% 1,72-3,68; $p<0,001$). Los autores concluyen que la variabilidad aguda de la glucemia puede ser un predictor de mortalidad en pacientes con sepsis.

Estudiosos del tema que investigan el impacto de los pacientes con diabetes mellitus y los niveles de glucemia con el pronóstico de la sepsis. Una revisión sistemática¹⁶⁹ reporta que la diabetes mellitus no se relaciona con una menor supervivencia, pero sí con el incremento de la disfunción renal aguda. También la mortalidad hospitalaria es significativa (RR 1,45; IC95% 1,01-2,09) cuando los niveles de glucosa sanguínea están por encima de 11,1 mmol/L, con independencia de los antecedentes. Otra serie consultada¹⁷⁰ al medir la hiperglucemia de estrés a través de una fórmula donde se encuentra la hemoglobina glicosilada: cuando esta es $\geq 1,14$ el riesgo se incrementa en 5,25 con un IC95% 3,62-7,63 y una $p<0,001$. El AROC es de 0,864.

No todos los investigadores coinciden respecto a lo planteado. Un estudio multicéntrico realizado en Japón¹⁷¹, en el que se dividen los pacientes según las cifras de glucemia, reporta la relación entre la hipoglucemia (glucemia 3,8 mmol/L) y el riesgo de muerte en pacientes no diabéticos (HR 1,38; 1,03-2,18; p=0,044). Además, en los pacientes con hipoglucemia y choque séptico el riesgo se incrementa en 2,5 veces (IC95% 1,15-3,72; p<0,008) con respecto al resto.

Los hallazgos de la presente investigación parecen ser consistentes con los encontrados en las investigaciones antes citadas en cuanto a la importancia de la glucemia como factor pronóstico, de la manera independiente a los métodos de medición de esta. Las guías actuales⁵⁰ recomiendan la terapia con insulina cuando la glucemia es mayor a 10 mmol/L.

La albúmina tiene diferentes propiedades: efectos oncóticos, antioxidante, transporte de ácidos grasos, la estabilidad del endotelio y tiene un efecto antiinflamatorio¹⁷². Las reacciones inflamatorias reducen la síntesis de albúmina como la de muchos mediadores. La sepsis incrementa la permeabilidad vascular y produce a la perdida de albúmina y la hipoalbuminemia; un parámetro importante para predecir el pronóstico de los pacientes con sepsis¹⁷³.

Como indica Luna-Serrano et al.¹⁷⁴, existe una asociación entre los bajos valores de albúmina y un aumento de la mortalidad cuando los valores son menores de 35 g/L en los dos primeros días del ingreso con un OR 1,5. Otros autores^{175, 176} también reportan que la totalidad de pacientes fallecidos en sus respectivas series tenían hipoalbuminemia, siendo el promedio de 28,4 g/L con un $\chi^2=8,6$ y una p<0,05. La discriminación es buena (AROC 0,73; IC 95% 0,70-0,77) y la calibración aceptable.

Algunos investigadores¹⁷⁷, combinan la albúmina con el lactato o la procalcitonina; y lo comparan con sus valores individuales intentando predecir el pronóstico de los pacientes con sepsis. El AROC para albúmina fue de 0,81 con un punto de corte <26 g/L, inferior al índice lactato/albúmina (AROC 0,86). Este análisis demuestra que dicha relación tiene un mayor poder de predecir la mortalidad que el lactato o la albúmina de manera independiente. Li et al.¹⁷⁸ reporta que, los valores del índice lactato/albúmina y procalcitonina/albúmina se asocian con un pronóstico adverso a los 28 días, y combinados con la escala SOFA mejora la discriminación entre vivos y fallecidos (AROC 0,82).

En la presente investigación cuando aumentan los niveles de albúmina el riesgo de muerte disminuye lo que coincide con estudios anteriores^{178, 179}. Aunque en el modelo sin lactato el incremento de las cifras de albúmina a diferencia de lo hasta ahora dicho; se relaciona con un incremento del riesgo de muerte, algo que pudiera parecer contradictorio.

Estos resultados, sin duda, podrían ser objeto de escrutinio; no obstante, es bueno señalar que no todos los autores consultados tienen resultados similares al modelo con lactato. En su tesis Pardo-García¹⁸⁰ no encontró relación significativa entre la mortalidad y la hipoalbuminemia ($p=0,5$); al igual que Sandoval Risco¹⁸¹ que revisó 265 historias clínicas, 165 con hipoalbuminemia y falleció el 59,4%; sin encontrar asociación con el riesgo de muerte ($\chi^2=0.147$; $p=0.701$; RR 1,041; IC 95% 0,843-1,288).

Dado el pequeño tamaño de la muestra se debe ser cauto a la hora de hacer interpretaciones con respecto a las cifras de albúmina y la evolución no favorable en estos pacientes, aunque en este estudio forma parte de modelos con buena discriminación y calibración. Estos resultados son interesantes, y de alguna

manera pudieran estar relacionados con estudios^{182, 183} que están ganando protagonismo en los últimos años sobre la albúmina glicada en pacientes diabéticos.

Se demuestra una relación entre los niveles elevados de albúmina glicada o la relación entre glucemia/albúmina glicada y la mortalidad, en pacientes con una enfermedad renal crónica en régimen de diálisis¹⁸³ o por causas cardiovasculares¹⁸⁴ en pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

4.4 Variables de tratamiento

La reanimación con cristaloides es parte del tratamiento de la hipotensión y el choque de cualquier etiología, de manera particular en el choque séptico, un componente fundamental del paquete de medidas en la primera hora. Como todo tratamiento está expuesto a múltiples polémicas: ¿tipo de fluido?, ¿cantidad?, ¿en cuánto tiempo se administra?, ¿cuáles son los potenciales riesgos y la toxicidad?¹⁸⁵.

En su tesis Arjona-Alba¹⁸⁶ reporta que, la media de cristaloides infundidos fue de 80,37 ml/Kg en las primeras 24 horas y de 135,22 ml/Kg en las siguientes 48 horas. La mortalidad en la UCI fue de un 33,3%. La administración de gran cantidad de fluidos no aumentó la mortalidad, ni la disfunción orgánica y si la estancia en la UCI ($r=0,485$; $p=0,001$).

Estudiosos del tema como Mayhoff et al.¹⁸⁷, comparó la estrategia restrictiva de fluidos sobre una liberal; reporta que el primer grupo recibe una media de 1789 ml, mientras que el segundo fue de 3811 ml. La mortalidad a los 90 días fue similar en ambas estrategias ($p=0,96$), y si existió mayores efectos adversos en la estrategia restrictiva. Similar resultado encontró Norregaard-Kjær et al.¹⁸⁸, en

la serie titulada: “Efectos a largo plazo de la restricción intravenosa de fluidos en pacientes adultos ingresados en la UCI con choque séptico”.

Otros autores^{189, 190}, exploran diferentes aristas interesantes sobre el balance acumulado de fluidos, y encuentran una asociación entre este y el desarrollo de una disfunción renal aguda y la mortalidad. Un estudio previo¹⁹¹ sugiere que, en pacientes con fracaso renal agudo la estrategia restrictiva de volumen se asoció con menos complicaciones.

En la presente investigación cuanto mayor fue la reanimación con cristaloides menor el riesgo de fallecer. El autor cree que, aunque no existen estudios concluyentes sobre la mejor estrategia de fluidoterapia en la sepsis, esta debe ser realizada bajo un monitoreo estricto para evitar complicaciones y administrar lo más pronto posible vasopresores.

A los pacientes con hipoperfusión inducida por una sepsis, se les debe administrar cristaloides y, si no se logra obtener una presión arterial media objetivo, se debe iniciar, en la primera hora si fuera posible, infusión de vasopresores, con la norepinefrina como agente de primera línea⁵⁰.

La dosis máxima de norepinefrina alcanzada en las primeras 24 horas del ingreso en UCI, según Hernández-Hernán⁵³ no predice mortalidad en pacientes con choque séptico. En su tesis no existen diferencias en los valores de media en los pacientes no sobrevivientes y los sobrevivientes ($p=0,12$). El área bajo la curva ROC para la dosis máxima de la norepinefrina es de 0,42, y el mejor punto de corte de 0,42 mcg/Kg/min con una sensibilidad de 0,45 y especificidad de 0,51.

Según Yu et al.¹⁹², los pacientes con shock séptico después de la reanimación inicial con elevadas dosis de norepinefrina ($\geq 0,32$ mcg/Kg/min) y bajo

aclaramiento del lactato, la mortalidad es elevada a los 30 días en comparación con bajas dosis de vasopresores (<0,32 mcg/Kg/min).

Como sugiere Li et al.¹⁹³, iniciar la infusión temprana de norepinefrina en pacientes con choque séptico disminuye la mortalidad hospitalaria ($p<0,001$) al igual que el tiempo en alcanzar una presión media objetivo ($p<0,001$) y menor cantidad de fluidos recibidos a las seis horas ($p<0,001$).

También Alshahrani et al.¹⁹⁴, destaca que la infusión temprana de norepinefrina mejora la supervivencia en pacientes con choque séptico. Lo demuestran al comparar dos grupos, aquellos que reciben la infusión en la primera hora y quienes la inician en la segunda hora del diagnóstico. El 68,9% comienza la infusión en la UCI y el resto en la emergencia; el riesgo de muerte en la primera hora es de 1,1($p<0,001$) y en la segunda hora 7,0 ($p<0,002$).

Desde el punto de vista de Permpikul et al.¹⁹⁵, el inicio temprano de la norepinefrina se asocia con un incremento en el control del choque séptico a las seis horas ($p<0,001$). A pesar de no haber diferencias en la mortalidad temprana (15,5% vs 21,9% $p=0,15$) la incidencia de edema pulmonar cardiogénico y arritmias es menor. Después de las críticas hechas a este estudio se propone un estudio multicéntrico fase 3 para aclarar este enfoque¹⁹⁶.

También se estudia la combinación de la norepinefrina y otros vasopresores con el objetivo de disminuir el riesgo de muerte; aunque la combinación de norepinefrina-vasopresina induce una significativa mejoría en las cifras de lactato y la función renal, el riesgo de muerte temprana no disminuye. Hasta el momento la evidencia no es concluyente para declarar la eficacia a favor de la mezcla de vasopresores^{50, 197-199}.

Diferentes autores^{50, 200-203} tienen otras líneas de investigación respecto a la norepinefrina, díganse el efecto en la mortalidad a los 30, 60 y 90 días, la validez en su uso y la cantidad de volumen infundido, la vía de administración (periférica o central), su eficacia en comparación con otros vasopresores e incluso la posibilidad de producir inmunoparálisis en relación con la vasopresina. Lo cierto es que continua como la primera opción en pacientes con choque séptico.

El autor de la presente investigación coincide en que el uso de la norepinefrina conlleva un pronóstico de muerte mayor en pacientes con choque séptico, lo que puede variar de acuerdo a la dosis requerida y el tiempo que se necesita. Concuerda con Hernández-Hernán⁵³ en que pueden estudiarse otros índices como presión arterial media/dosis máxima de norepinefrina, ya que quizás no únicamente la dosis pueda predecir por completo el posible desenlace fatal.

La ventilación artificial mecánica (VAM) es un medio de soporte, cuyo objetivo es sustituir de manera temporal la función respiratoria. No cura la causa, pero garantiza el funcionamiento de los pulmones, proporciona el tiempo necesario para remediar o aliviar determinadas afecciones que afectan la función pulmonar²⁰⁴.

La insuficiencia respiratoria inducida por la sepsis es una de las primeras causas de VAM; en las series consultadas las cifras varían desde un 22,7% a 26,5% en pacientes con neumonía. Los pacientes con necesidad de VAM por neumonía tienen 2,6 veces mayor riesgo de muerte (IC95% 1,1-5,99; p=0,02) mientras que en los que durante la ventilación desarrollan un choque séptico el riesgo se incrementa a 7,9 (IC95% 2,8-22,5; p<0,01). Una de las principales complicaciones que dan al traste con la vida de los pacientes es la neumonía asociada a la ventilación artificial mecánica (24,6%)^{205, 206}.

Sobre la base del estudio de Bellani et al.⁵⁷, se plantea que los niveles de PEEP (presión positiva al final de la inspiración) en pacientes con un síndrome de distrés respiratorio agudo y VNI son menores en comparación con la ventilación mecánica invasiva (VMI). La mortalidad no es diferente en ambos tipos de ventilación, aunque la VNI se asocia con un incremento de las muertes en la UCI con un HR 1,446 (IC95% 1,1-1,8). La VNI parece relacionarse con un aumento de muertes en la UCI en pacientes con una relación PaO₂/FiO₂ <150 mm Hg. Estos pacientes tenían como características una avanzada edad, inmunosupresión, enfermedades neoplásicas y elevada puntuación SOFA^{57, 207}. La muerte en pacientes con sepsis sometidos a VAM difiere, según los autores^{206, 208}, en un rango de 44%-51,3%. Un estudio²⁰⁸ retrospectivo realizado en Colombia entre los años 2017-2018, el mayor número de pacientes presenta una insuficiencia respiratoria por sepsis (38,4%), y los factores que se asocian a una menor supervivencia son la avanzada edad (HR 0,97; IC95% 0,96–0,99), el choque séptico (HR 0,29; IC95% 0,18–0,48) y el antecedente de diabetes mellitus (HR 0,57; IC95% 0,33–0,98) entre otros. La administración de corticoesteroides sistémicos en pacientes ventilados según Mamandipoor et al.²⁰⁹ tienen mayor probabilidad de supervivencia (HR 1,93; IC95% 1,15–3,25). La VAM presenta variabilidad en su programación o sus valores, y en virtud de ella pueden desarrollarse a los 28 días complicaciones tales como disminución de la respuesta inmune o progresión de la sepsis con aumento en la puntuación SOFA²¹⁰. También los pacientes pueden presentar un riesgo elevado de dependencia del ventilador si tenían antecedentes de enfermedad cerebrovascular, disminución del conteo de plaquetas y el pH, así como una FiO₂

superior a 39% a los siete días con respecto al ingreso, con un área bajo la curva de 0,72 ($p=0,001$)²¹¹.

En la presente serie demuestra, a través de los casos estudiados, que el riesgo de muerte se incrementa en pacientes sometidos a la ventilación mecánica. Estos resultados probablemente se deban al desarrollo de complicaciones, infecciosas o no, derivadas de este método.

4.5 Validación del modelo y la escala pronóstica del estado al egreso

Una vez que se obtenga un modelo pronóstico, este debe validarse; es decir, se debe comprobar que el modelo predice de forma adecuada la variable dependiente. Existen dos modos de validación: interna y externa. Antes de recomendar el uso en el contexto clínico se exige la validez externa del modelo en una muestra independiente de la que se emplea para su confección. La validez interna debe evaluarse en todos los modelos; de esta manera muchas de las validaciones externas que fallan pueden ser resueltas con anterioridad gracias a una rigurosa validación interna^{212, 213}.

La validación interna usa los datos con los cuales se elabora el modelo predictivo, y métodos de remuestreo como la validación cruzada, *el bootstrap*, o *el Jackknife*. Estos métodos se basan en extraer muestras repetidas a partir de un set de datos de entrenamiento, ajustando el modelo de interés para cada muestra. Se trata de métodos no paramétricos, que no requieren ninguna asunción sobre la distribución de la población²¹⁴.

Casi nunca se dispone de manera reiterada de nuevas muestras independientes de la población original. El remuestreo nos permite emular el proceso de obtención de nuevas muestras, utilizando nuestro set de datos con las que podemos por ejemplo estimar la variabilidad/precisión asociada a un parámetro

estimado, sin la necesidad de repetir el muestreo. El muestreo se lleva a cabo con sustitución, lo que implica que una misma observación puede ser seleccionada más de una vez dentro de un mismo set de datos de remuestreo, y el tamaño de cada pseudomuestra es del mismo tamaño que la muestra original²¹³.

Investigadores como Restrepo-Escobar et al.²¹⁴ lo utiliza para validar sus modelos pronósticos en medicina. Otros estudios²¹⁵⁻²¹⁷ también emplean el método con buenos resultados.

Validar un modelo predictivo implica también evaluar su rendimiento, es decir, su discriminación y su calibración. La discriminación es la capacidad de distinguir entre los pacientes que experimentan el evento de interés y los que no lo experimentan. La discriminación del modelo de regresión logística puede ser evalúa mediante el AROC. El área bajo la curva se representa de forma gráfica, muestra la sensibilidad en función de los falsos positivos para distintos puntos de corte. El área bajo la curva oscila entre uno y 0,5. Cuando el área es superior a 0,7 la discriminación es aceptable. Algunos autores²¹⁸ consideran este valor como 0,8. Otros estadísticos estiman que pueden utilizarse el Dxy de Somers²¹⁹ y, de manera gráfica, el histograma de posibilidades²²⁰.

La discriminación del modelo pronóstico, creado en la presente investigación con base en el área bajo la curva, fue buena. Los estudios consultados^{104, 221, 222} presentan valores inferiores de áreas bajo la curva ROC entre 0,65-0,81, con muestras mucho más grandes y más variables en los modelos pronóstico.

La calibración de los modelos pronóstico refleja el grado de acuerdo entre las predicciones estimadas por el modelo y los resultados observados. Esta prueba estadística es el test de Hosmer-Lomeshow²²³. El test consiste en establecer los

deciles de riesgo o probabilidad predicha por el modelo de presentación del evento, y en cada una de estas diez categorías se comparan los valores observados y los predichos, tanto los que tienen el resultado explorado como los que no lo tienen. Si hay una elevada coincidencia entre observados y esperados, el test Ji-cuadrado que contrasta ambas distribuciones no muestra significación. Otras opciones descritas en la literatura para valorar el ajuste del modelo son la devianza, la razón de verosimilitud y el R^2 ^{224, 225}.

El resultado de calibración de la ecuación pronóstico creada en la presente investigación se consideró adecuado en el test de Hosmer-Lemeshow. Estudios realizados muestran resultados satisfactorios con la aplicación de este estadígrafo; es preciso mencionar el trabajo de Ren et al.²²¹ en la calibración de un monograma de predicción de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con sepsis e infección pulmonar.

Sin embargo, no todos los autores prefieren este estadígrafo para la calibración de los modelos pronóstico. Zeng et al.²²⁰ considera no utilizarlo en su estudio, dado su rendimiento limitado en grandes muestras. Otros artículos^{219, 223} publican que los resultados no son satisfactorios al aplicar este test con el empleo de los deciles de riesgo para evaluar la bondad de ajuste.

La validez de criterio se realizó al aplicar las escalas SEPMAY (con lactato y sin lactato), SOFA, APACHE II y SAPS 3 a una muestra diferente a la de estudio. Los motivos para la selección de las escalas APACHE II y SAPS 3 radican en que son escalas validadas en grandes poblaciones de pacientes graves para predecir mortalidad, las cuales se utilizan en Cuba con mayor frecuencia sobre todo el APACHE II. En comparación con el SEPMAY las otras escalas evalúan mayor cantidad de ítems, 14 y 29 para el APACHE II y el SAPS 3.

El APACHE II recoge variables que tiene en cuenta también el SEPMAY como la PAM, los valores de pH arterial, la escala del coma de Glasgow, la PaO₂ y la edad, aunque no existe una distribución en iguales categorías y puntaje que en el SEPMAY. En el caso del SAPS 3 también existen variables coincidentes como la relación PaO₂/FiO₂, tiene en cuenta si el paciente está ventilado o no y la presencia de choque.

Todas las escalas tuvieron una buena discriminación, el SAPS 3 fue superior al SEPMAY con lactato. Pudiera explicarse por qué la primera recoge variables como el tipo de infección y de cierta manera el tipo de paciente, variables que no son incluidas en la regresión logística multivariada. El SEPMAY también es una propuesta que debe ser validada en otras poblaciones; a pesar de ellos es una escala realizada solamente para pacientes con sepsis, con variables sencillas en el contexto cubano de cuidados intensivos con una versión sin lactato.

También es importante señalar que tanto el APACHE II como el SAPS 3 se crean para predecir pronóstico de muerte en pacientes ingresados en UCI y no de manera precisa en los pacientes con sepsis. Como fueron creados hace ya algún tiempo no se toma como variable los valores de lactato sérico, aunque sí se recogen las mediciones de PAS o PAM.

Las publicaciones consultadas muestran una buena discriminación para la muerte en pacientes con sepsis en los puntajes del APACHE II y SAPS 3¹¹¹, aunque con áreas bajo la curva inferiores a las del presente estudio, el SAPS 3 mejor discriminación como lo muestra van der Merwe¹¹⁰ (área bajo la curva ROC 0,79) y Zhu¹¹² (área bajo la curva ROC 0,81).

La escala SOFA es la propuesta del consenso internacional Sepsis 3¹ para evaluar la disfunción orgánica por sepsis. Se comparó las puntuaciones del

SRIS, SOFA, LODS y qSOFA en 148 907 pacientes ingresados en 12 hospitales norteamericanos. La discriminación del SOFA para la mortalidad intrahospitalaria y en la UCI fue de 0,79 y 0,74; menor que en el presente estudio.

Según la muestra de estudio el poder discriminatorio de la escala SOFA varía, aunque casi siempre el AROC es mayor de 0,7. Múltiples investigadores comparan diferentes modelos pronósticos con el SOFA en pacientes con sepsis; y reportan distintos resultados: AROC 0,61¹¹², 0,77²²⁶.

En la actual investigación la precisión de la escala es mayor en pacientes con un alto riesgo de muerte. Es importante tener en cuenta que el instrumento pronóstico debe ser utilizado con cautela en pacientes con riesgo bajo o intermedio, porque la sensibilidad es baja. El paciente en la UCI no es estático, un paciente puede al ingreso tener un riesgo bajo y en poco tiempo esta circunstancia cambiar producto a complicaciones o a la evolución de su enfermedad. También puede tener un riesgo alto y cuando sobre el actúa el equipo médico con un tratamiento personalizado, el pronóstico cambiar al siguiente día. Estas variaciones es lo que hace difícil predecir la evolución en la UCI con tan solo 24 horas posteriores a la admisión.

El presente estudio permite afinar el pronóstico respecto a los pacientes que ingresen con sepsis en cuidados intensivos. De manera objetiva permite clasificar a los pacientes en estratos de riesgo según la puntuación de la escala, lo que podría jerarquizarlos para incrementar los esfuerzos terapéuticos y su monitoreo con parámetros cuantitativos.

CONCLUSIONES

- Existen factores clínicos, gasométricos, bioquímicos y de tratamiento relacionados con el estado al egreso en pacientes críticos con sepsis, que permiten la construcción de un modelo predictivo.
- La escala SEPMAY diseñada y validada en una UCI con recursos limitados, tiene una alta capacidad para predecir el estado al egreso en pacientes críticos con sepsis y alto riesgo de muerte.
- La escala SEPMAY es tan precisa como las escalas APACHE II, SAPS 3 y SOFA para predecir el riesgo de muerte de los pacientes críticos con sepsis. Tiene la ventaja de contar con una variante sin lactato que puede ser aplicada en cualquier UCI independiente de su nivel de complejidad.

RECOMENDACIONES

- Ampliar el número de pacientes en próximos estudios donde se aplique la escala pronóstico propuesta y en los cuales participen otras unidades de cuidados intensivos.
- Realizar estudios donde se tenga en cuenta la diferencia del valor absoluto de la escala de 24 a 72 horas tras el ingreso, con el objetivo de evaluar la evolución de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016 [citado 12 Ene 2022]; 315(8): 801-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4968574/>
2. World Health Organization. Global Report On the Epidemiology and Burden of Sepsis: Current evidence, identifying gaps and future directions [Internet]. Geneva: WHO. 2020 [citado 20 Ene 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240010789>
3. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the global burden of disease study. *Lancet* [Internet]. 2020 [citado 30 Ene 2022]; 395 (10219): 200-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6970225/>
4. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 [citado 30 Ene 2022]; 46(8):1552-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6970225/>
5. Díaz-Mesa A, Enríquez-Suárez D, Alfonso-Falcón DM, Pons-Moscoso F, Geroy-Gómez CJ, Macías-Lombó RD. Factores asociados a mortalidad por sepsis grave en unidad de cuidados intensivos polivalente. *Trienio*

- 2009-2011. Rev Cub Med Int Emerg [Internet]. 2014 [citado 1 Mar 2022]; 13(2): 101-15. Disponible en: <https://revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/14>
6. Hernández-Oliva M, Merlán-Pérez AI, Álvarez-González R. Factores pronósticos de pacientes con sepsis en cuidados intensivos. Rev Cub Med Int Emerg [Internet]. 2018 [citado 1 Mar 2022]; 17(1): 36-46. Disponible en: <https://revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/278>
7. Pérez-Verea L, Rodríguez-Méndez A, Caro-Rodríguez A, Olivera-Reyes Y, Fernández-Ferrer A. Neumonía adquirida en la comunidad. Rev Cub Med Int Emerg [Internet]. 2019 [citado 1 Mar 2022]; 18(2): [aprox. 10p.]. Disponible en: <https://revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/478>
8. Santos-Pérez LA, Merlán-Martínez M. Predictores de mortalidad en la sepsis grave y el choque séptico. Medicentro [Internet]. 2012 [citado 1 Mar 2022];16(1):11-18. Disponible en: <https://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/696>
9. Miranda-Pérez Y, García-Balmaseda A, Rodríguez-Quiñonez E, Valdés-González R, Ramos-Rodríguez E. Morbilidad y mortalidad de la infección intraabdominal grave en terapia intensiva. Rev Cub Med Int Emerg [Internet]. 2016 [citado 1 Mar 2022]; 15(4): 42-52. Disponible en: <https://revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/176>
10. Rodríguez-Álvarez ET, González-Aguilera JC, Cabrera-Lavernia JO, Algas-Hechavarría LA. Factores pronósticos de fallo orgánico y muerte en pacientes con peritonitis difusa secundaria. Rev Cub Med Int Emerg [Internet]. 2018 [citado 1 Mar 2022]; 17(4): [aprox. 18p.]. Disponible en: <https://revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/424>

11. Meriño-Morales MA, Herrera-Cofré RE, Ocampo-Avello RE. Determinación de las variables asociadas a letalidad en pacientes sépticos mediante el uso de regresión logística. Rev Cub Med Int Emerg [Internet]. 2020 [citado 4 Mar 2022];19(4): [aprox. 19p.]. Disponible en: <https://revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/740>
12. Wang J, Sun Y, Teng S, Li K. Prediction of sepsis mortality using metabolite biomarkers in the blood: a meta-analysis of death-related pathways and prospective validation. BMC Medicine [Internet]. 2020 [citado 4 Mar 2022]; 18(83): [aprox. 15p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7157979/>
13. Peña-Quijada AE, Chang-Cruz A. Sistemas de valoración pronostica en terapia intensiva. En: Caballero-López A, Domínguez-Perea MA, Pardo-Núñez AB, Abdo-Cuza AA, Eds. Terapia Intensiva Generalidades [Internet]. 4ta ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2019 [citado 4 Mar 2022]. Tomo I. Cap 3. pp. 51-82. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/terapia-intensiva-i-generalidades-4ta-ed/>
14. García-de Lorenzo A. Scores pronósticos y criterios diagnósticos en el paciente crítico [Internet]. 2da ed. Madrid: Ediciones Ergon; 2006 [citado 4 Mar 2022]. Cap I. pp. 2-13. Disponible en: <https://docplayer.es/3296533-Scores-pronosticos-y-criterios-diagnosticos.html>
15. García-Delgado RH, de Espinosa-Candau MM, Saldaña-González FJ, Carmona-Pérez ML, López-Cuervo JF. Sistemas de estandarización de la gravedad en medicina intensiva. En: Cárdenas-Cruz A, Roca-Guiseris J, Eds. Tratado de Medicina Intensiva [Internet]. 2da ed. Barcelona: Elsevier, 2022 [citado 4 Mar 2023]. Cap 166. pp. 1169-75. Disponible en:

<https://booksmedicos.org/tratado-de-medicina-intensiva-2a-edicion/#more-142587>

16. Singh P, Pathak S, Sharma RM. A comparison of acute physiology and chronic health evaluation III and simplified acute physiology score II in predicting sepsis outcome in intensive care unit. *Anesth Essays Res* [Internet]. 2018 [citado 7 Mar 2022]; 12(2): 592-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6020558/>
17. Hernández-Ruiz A, Delgado-Fernández RI, Castillo-Cuello JJ, Monteagudo-Aguilar J, Vinent-Llorente JA, Monteagudo-Aguilar AR. Pronóstico de mortalidad con la aplicación de APACHE II en pacientes graves. *Rev Cub Med Int Emerg* [Internet]. 2015 [citado 7 Mar 2022]; 14(3): 51-60. Disponible en: <https://revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/104>
18. Martos-Benítez FD. Escala predictiva de muerte para pacientes oncológicos en estado crítico [Tesis de Doctor en Ciencias Biomédicas]. Cuba, La Habana: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2018.
19. Figueroa-Sáez JA. Escala predictiva de muerte para pacientes pediátricos cubanos con leucemia linfoide aguda en disfunción orgánica [Tesis de Doctor en Ciencias Biomédicas]. Cuba, La Habana: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2023.
20. Ramírez-González AD, Vázquez-Vázquez L, Blandy-Malmierca A, Valdés-Gómez I, Martínez-Adán A, Davas-Santana RS. APACHE II como predictor de mortalidad en una unidad de cuidados intensivos. *Rev*

- Cub Med Int Emerg [Internet]. 2020 [citado 9 Mar 2022]; 19(3): [aprox. 17p.]. Disponible en: <https://revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/739>
21. Pérez-Assef H, Pico-Peña JL, González-Sánchez M, Calas-Rodríguez A, León-Pérez D, Larrondo-Muguercia H. Validación del índice pronóstico SAPS – 3 en la UCI polivalente – 8 Piso del Hospital Hermanos Ameijeiras. Tema libre presentado en: URGRAV 2006. IV Congreso Internacional de Urgencias, Emergencias y Medicina Intensiva; 2006 marzo 27-31; La Habana, Cuba.
 22. Hernández-Dinza PA, León-Cabrera L, Alba-Cervantes E. Epidemiología y factores pronósticos en pacientes con sepsis. Rev Cub Med Int Emerg [Internet]. 2020 [citado 9 Mar 2022];19(2): [aprox. 17p.]. Disponible en: <https://revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/709>
 23. García-Pérez EH, Urbay-Ruiz AA, Santiago-Rangel D, Rodríguez-Rueda JM, Sosa-Pineda WR, Molina-Linares II. Escala quick SOFA como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía grave. Rev Cub Med Int Emerg [Internet]. 2023 [citado 10 Ene 2024];22(2): [aprox. 21p.] Disponible en: <https://revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/960>
 24. VI Congreso del Partido Comunista de Cuba. Conceptualización del modelo económico y social cubano de desarrollo socialista. Lineamientos de la política económica y social del partido y la Revolución para el período 2021-2026 [Internet]. La Habana: Comité Central del Partido Comunista de Cuba; 2021. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/especiales/2021/06/17/descargue-en-pdf-la-conceptualizacion-del-modelo-y-los-lineamientos-para-el-periodo-2021-2026/>

25. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* [Internet]. 1992 [citado 10 Abr 2022];101(6):1644-55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1303622/>
26. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med* [Internet]. 2003 [citado 10 Abr 2022]; 31(4): 1250-6. Disponible en: https://journals.lww.com/ccmjournal/abstract/2003/04000/2001sccmesic_maccpatssisinternalsepsis.38.aspx
27. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, *et al.* Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016 [citado 10 Abr 2022]; 315(8): 775-87. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4910392/>
28. Marrero-Figeroa A, Ramis-Andalia R, Suárez-Sarmiento E, Suárez-del Castillo E, Zambrano A, Bastanzuri-Pages M, *et al.* Actualización del programa de prevención y control de la infección intrahospitalaria [Internet]. Cuba: MINSAP; 1996. Disponible en: <http://asp.sld.cu/bvs/materiales/programa/transmisibles/programa-iih-pd4>
29. Hernández-López GD, Amezcua-Gutiérrez MA, Gorordo-Delsol LA, Cruz-Montesinos S, Zamora-Gómez SE, Lima-Lucero IM, *et al.* Sepsis

- en el paciente anciano críticamente enfermo. Rev Hosp Jua Mex [Internet]. 2018 [citado 10 Abr 2022]; 85(4): 222-27. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=84033>
30. Tillmann B, Wunsch H. Epidemiology and Outcomes. Crit Care Clin [Internet]. 2018 [citado 10 Abr 2022]; 34(1): 15-27. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0749070417300660?via%3Dihub>
31. Sánchez FM, Fernández C, Gil P. Puntos clave en la asistencia al anciano frágil en urgencias. Med Clin [Internet]. 2013 [citado 10 Abr 2022]; 140 (1): 24-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775312004137>
32. Tian HC, Zhou JF, Weng L, Hu XY, Peng JM, Wang CY, et al. Epidemiology of sepsis-3 in a sub-district of Beijing: secondary analysis of a population-based database. Chin Med J [Internet]. 2019 [citado 10 Abr 2022]; 132(17): 2039-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6793784/>
33. Wardi G, Tainter CR, Ramnath VR, Brennan JJ, Tolia V, Castillo EM, et al. Age related incidence and outcomes of sepsis in California, 2008-2015. J Crit Care [Internet]. 2021 [citado 10 Abr 2022]; 62: 212-217. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8898199/>
34. Caraballo C, Ascuntar J, Hincapié C, Restrepo C, Bernal E, Jaimes F. Asociación entre el sitio de infección y la mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis atendidos en urgencias de hospitales de tercer

- nivel en Medellín, Colombia. Rev Bras Ter Intensiva [Internet]. 2019 [citado 10 Abr 2022];31(1):47-56. Disponible en:
<https://www.scielo.br/j/rbti/a/pmXksHbCh4DDZJx3C8Twfcb/>
35. Westphal GA, Braz-Pereira A, Fachin SM, Caldara-Barreto AC, Junqueira-Bornschein ACG, Caldeira-Filho M, et al. Characteristics and outcomes of patients with community-acquired and hospital-acquired sepsis. Rev Bras Ter Intensiva [Internet]. 2019 [citado 10 Abr 2022]; 31(1):71-78. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6443308/>
36. Álvaro-Meca A, Jiménez-Sousa MA, Micheloud D, Sánchez-Lopez A, Heredia-Rodríguez M, Tamayo E, et al. Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000–2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain. Popul Health Metr [Internet]. 2018 [citado 10 Abr 2022]; 16(4): [aprox. 11p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5809921/>
37. Vučelić V, Klobučar I, Đuras-Cuculić B, Gverić-Grginić A, Prohaska-Potočnik C, Jajić I, et al. Sepsis and septic shock – an observational study of the incidence, management, and mortality predictors in a medical intensive care unit. Croat Med J [Internet]. 2020 [citado 10 Abr 2022]; 61(5):429-39. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7684537/>
38. Abe T, Ogura H, Shiraishi A, Kushimoto S, Saitoh D, Fujishima S. Characteristics, management, and in-hospital mortality among patients with severe sepsis in intensive care units in Japan: the FORECAST study.

- Crit Care [Internet]. 2018 [citado 10 Abr 2022]; 22(1): [aprox. 12p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6251147/>
39. Piva S, Bertoni M, Gitti N, Rasulo FA, Latronico N. Neurological complications of sepsis. Curr Opin Crit Care [Internet]. 2023 [citado 10 Oct 2023]; 29(2):75-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9994816/>
40. Fan TH, Premraj L, Roberts J, Lydston M, Robba C, Hager D, et al. In-Hospital Neurologic Complications, Neuromonitoring, and Long-Term Neurologic Outcomes in Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med [Internet]. 2024 [citado 12 Mar 2024]; 52(3):452-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10923122/>
41. Sonneville R, Verdonk F, Rauturier C, Klein IF, Wolff M, Annane D, et al. Understanding brain dysfunction in sepsis. Ann Intensive Care [Internet]. 2013 [citado 10 Abr 2022]; 3(1): [aprox. 11p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3673822/>
42. Archie SR, Al-Shoyaib A, Cucullo L. Blood-Brain Barrier Dysfunction in CNS Disorders and putative therapeutic targets: an overview. Pharmaceutics [Internet]. 2021 [citado 10 Abr 2022]; 13(11): [aprox. 15p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8622070/>
43. Pan S, Lv Z, Wang R, Shu H, Yuan S, Yu Y, et al. Sepsis-Induced Brain Dysfunction: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Oxid Med Cell Longev [Internet]. 2022 [citado 12 Mar 2024]; 2022: [aprox. 13p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2022/1328729>

44. Krishnan G, Bansal A. "Microcirculatory dysfunction in sepsis." Journal of Pediatric Critical Care [Internet]. 2019 [citado 10 Abr 2022]; 6(2): 29-32. Disponible en: <http://jpcc.in/userfiles/2019/0602-jpcc-mar-apr-2019/JPCC0602004.html>
45. Cantan B, Martín-Loeches I. Microcirculation in Patients with Sepsis: From Physiology to Interventions. En: Vincent JL, editor. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2020 [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citado 10 Abr 2022]. p. 245-58. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-37323-8_20
46. Arina P, Singer M. Pathophysiology of sepsis. Curr Opin Anaesthesiol [Internet]. 2021 [citado 10 Abr 2022]; 34(2):77-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000963>
47. Laguado-Nieto MA, Amaris-Vergara AA, Vargas-Ordóñez JE, Rangel-Vera JA, García-León SJ, Centeno-Hurtado KT. Actualización en sepsis y choque séptico en adultos. Med UNAB [Internet]. 2019 [citado 10 Abr 2022]; 20(2):213-27. Disponible en: <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/3345/3125>
48. LeDoux D, Astiz M, Carpati C, Rackow E. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. Crit Care Med [internet]. 2000 [citado 15 Abr 2022]; 28:2729–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10966242/>
49. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanese J, Martin C, et al. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. Crit Care Med [Internet]. 2005

- [citado 10 Abr 2022]; 33(4): 780-85. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15818105/>
50. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, Francés C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021 [citado 15 Abr 2022]; 49(11): [aprox. 67p.]. Disponible en:
<https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
51. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique Z, Grieve RD, et al. Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension a randomized clinical trial. *JAMA*[Internet]. 2020 [citado 15 Abr 2022]; 323 (10): 938–49. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2761427>
52. Hernández G, Bruhn A, Romero C, Larrondo FJ, De-la-Fuente R, Castillo L. Management of septic shock with a norepinephrine-based hemodynamic algorithm. *Resuscitation* [Internet]. 2005 [citado 15 Abr 2022]; 66 (1):63-9. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300957205000511>
53. Hernández-Hernán V. Dosis máxima de norepinefrina como predictor de mortalidad en el choque séptico [Tesis para obtener el diploma de medicina del enfermo en estado crítico]. México, Veracruz: Universidad Veracruzana; 2021. [citado 15 Abr 2022]. Disponible en:
<https://cdigital.uv.mx/handle/1944/50508>

54. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* [Internet]. 2018 [citado 15 Abr 2022]; 44(6):925–28. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-018-5085-0>
55. Morris E, McCartney D, Lasserson D, Van-den-Bruel A, Fisher R, Hayward G. Point-of-care lactate testing for sepsis at presentation to health care: a systematic review of patient outcomes. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2017 [citado 16 Abr 2022]; 67 (665): e859 – e870. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5697556/>
56. Chen H, Zhao C, Wei Y, Jin J. Early lactate measurement is associated with better outcomes in septic patients with an elevated serum lactate level. *Crit Care* [Internet]. 2019 [citado 16 Abr 2022]; 23(1): [aprox. 11p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6849274/>
57. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Pham T, Madotto F, Fan E, et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* [internet]. 2017 [citado 16 Abr 2022];195(1):67–77. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201606-1306OC>
58. Cadena-Andrade AJ, Silva-Cala LC. Factores asociados a mortalidad en pacientes con SDRA en una unidad de cuidados intensivos en Bogotá, Colombia [Tesis de especialista]. Colombia, Bogotá: Universidad del Rosario; 2019. [citado 16 Abr 2022]. Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/20036>
59. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition.

- JAMA [Internet]. 2012 [citado 16 Abr 2022]; 307(23):2526–33. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
60. Liu X, Liu H, Lan Q, Zheng X, Duan J, Zeng F. Early prone positioning therapy for patients with COVID-19 disease. Med Clin [Internet]. 2021 [citado 16 Abr 2022]; 156(8): 386-89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7834567/>
61. Meyers M, Rodriguez N, Ari A. High-frecuency oscillatory ventilation: a narrative review. Can J Respir Ther [Internet]. 2019 [citado 16 Abr 2022]; 55: 40-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6591785/>
62. Hekimian G, Frere C, Collet JP. COVID-19 and mechanical circulation support. Ann Cardiol Angéiol [Internet]. 2020 [citado 16 Abr 2022]; 69(6): 360-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7543685/>
63. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. BMJ [Internet]. 2019 [citado 17 Abr 2022]; 364: k4981 . Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6890472/>
64. Urquiza-Ayala G, Chacón-Yucra P. Falla renal aguda por sepsis. Rev Méd La Paz [Internet]. 2019 [citado 17 Abr 2022]; 25(1): 86-93. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582019000100012&lng=es.
65. Simón-Polo E, Charco-Roca LM, Membrilla-Moreno C, Sánchez-López ML. Insuficiencia renal aguda en el paciente séptico. Parte I. Conceptos generales. Fisiopatología y biomarcadores. Rev Elect Anestesiaria

- [Internet]. 2019 [citado 17 Abr 2022]; 13(10): [aprox. 8p.] Disponible en:
<https://anestesiar.org/2021/insuficiencia-renal-aguda-en-el-paciente-septico-parte-i-conceptos-generales-fisiopatologia-y-biomarcadores/>
66. Peters E, Antonelli M, Wittebole X, Nanchal R, François B, Sakr Y. A worldwide multicentre evaluation of the influence of deterioration or improvement of acute kidney injury on clinical outcome in critically ill patients with and without sepsis at ICU admission: results from the intensive care over nations audit. Crit Care [Internet]. 2018 [citado 17 Abr 2022]; 22(1): [aprox. 11p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6091052/>
67. Hidalgo-Acosta IV, Mena-Miranda VR, Fernández-de-la-Paz B, Heredero-Valdés M, Ruiz-Baldrich WA. Acidosis metabólica: un reto para los intensivistas. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2005 [citado 17 Abr 2022];77(2): [aprox. 14p.]. Disponible en:
<http://scielo.sld.cu/scielo.Php?script=sciarttext&pid=S003475312005000200008&lng=es>
68. Márquez-Rosales E, Sánchez-Díaz JS, Peniche-Moguel KB, Martínez-Rodríguez EA, Villegas-Domínguez JE, Calyeca-Sánchez MV. Origen de la acidosis metabólica según los determinantes del déficit de base en pacientes con choque séptico como factor de riesgo para mortalidad. Med Crit [Internet]. 2019 [citado 19 Abr 2022]; 33(4): [aprox. 8p.]. Disponible en:
<https://www.medicgraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=89126>
69. Pin-Gutiérrez E, Sánchez-Díaz JS, Martínez-Rodríguez EA, García-Méndez RS, Peniche-Moguel KG, Calyeca-Sánchez MV. Clasificación del

- choque séptico a partir de los iones no medidos. *Med Crit* [Internet]. 2018 [citado 19 Abr 2022]; 32(1):13-19. Disponible en: <https://www.meditgraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=78361>
70. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance. *J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. 2019 [citado 19 Abr 2022]; 43(2):181-193. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7379941/>
71. Eckart A, Struja T, Kutz A, Baumgartner A, Baumgartner T, Zurfluh S, et al. Relationship of Nutritional Status, Inflammation, and Serum Albumin Levels During Acute Illness: A Prospective Study. *Am J Med* [Internet]. 2020 [citado 19 Abr 2022];133(6):713-722. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934319309751>
72. Hernández RJ. Clinical aspects related to the severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2). *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2020 [citado 19 Abr 2022];19(1):1-18. Disponible en: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3279/2532>
73. Godínez A, Correa A, Enríquez D, Pérez S, López S, Gracida N. ¿Es la albúmina un predictor de gravedad y de mortalidad en pacientes con sepsis abdominal?. *Revista Cir Cir* [Internet]. 2019 [citado 19 Abr 2022]; 87:485-489. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-054X2019000500485
74. López-Lázaro AB, Aguilar-Murillo GM, Muñoz-Neciosup AP, Goicochea-Rios E. Hipoalbuminemia como predictor de mortalidad de sepsis por COVID-19. Hospital II Chocope, 2020. *Rev Fac Med Hum* [Internet].

2021 [citado 18 May 2022]; 21(1):12-18. Disponible en:
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312021000100012

75. Hu J, Lv C, Hu X, Liu J. Effect of hypoproteinemia on the mortality of sepsis patients in the ICU: a retrospective cohort study. *Sci Rep* [Internet]. 2021 [citado 28 May 2022]; 11: [aprox. 8p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-03865-w#citeas>
76. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* [Internet]. 2001 [citado 28 May 2022]; 102(1): 5-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11723675/>
77. Liu Y, Wang H, Li Y, Shu Y, Ni J. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic marker for in-hospital mortality of patients with sepsis. *Medicine* [Internet]. 2019 [citado 29 May 2022]; 98(46): [aprox. 5p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000018029>
78. Liu Y, Zheng J, Zhang D, Jing L. Neutrophil-lymphocyte ratio and plasma lactate predict 28-day mortality in patients with sepsis. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2019 [citado 29 May 2022]; 33(7): [aprox. 6p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6757133/>
79. Vélez-Páez JL, Calderón-Hidalgo AP, Vélez-Páez PA, Aguayo-Moscoso SX. Índices neutrófilo/linfocitos y plaquetas/linfocitos como predictores de mortalidad en sepsis. *Rev Fac Cien Med* [Internet]. 2019 [citado 29 May 2022]; 44 (1): 57-67. Disponible en: https://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/CIENCIAS_MEDICAS/article/view/1970/1839

80. Shen Y, Huang X, Zhang W. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor of mortality for sepsis: interaction effect with disease severity—a retrospective study. *BMJ Open* [Internet]. 2019 [citado 29 Jun 2022]; 9(1): [aprox. 7p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/30782690/>
81. Liberski PS, Szewczyk M, Krzych LJ. Haemogram derived indices for screening and prognostication in critically ill septic shock patients: a case-control stud. *Diagnostics* [Internet]. 2020 [citado 29 Jun 2022]; 10(9): [aprox. 9p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7555761/>
82. Banderas-Bravo E, Macías-Guarasa I. Control estricto de la glucemia en el paciente crítico. En: Cárdenas-Cruz A, Roca-Guiseris J, Eds. Tratado de Medicina Intensiva [Internet]. 2da ed. Barcelona: Elsevier, 2022 [citado 4 Mar 2023]. Cap 71. pp. 518-21. Disponible en: <https://booksmedicos.org/tratado-de-medicina-intensiva-2a-edicion/#more-142587>
83. Badawi O, Waite MD, Fuhrman SA, Zukerman IH. Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. *Crit Care Med* [Internet]. 2012 [citado 21 Jul 2022]; 40(12):3180–88. Disponible en: https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2012/12000/Association_between_intensive_care_unit_acquired_9.aspx
84. Pérez-de la Cruz A, Pérez-Villares JM, Manzano-Manzano F. Control de la hiperglucemia de estrés. Estado actual. *Nutr Clin Med* [Internet] 2019

[citado 21 Jul 2022]; 13 (1): 1-18. Disponible en: <http://www.Nutricionclinicaenmedicina.com/index.php/19-revista/164-5070>

85. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, *et al.* 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* [Internet]. 2023 [citado 21 Jul 2023]; 46(1): 267-78. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9810470/>
86. Van-den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, *et al.* Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 [citado 22 Jul 2022]; 345(19):1359–67. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa011300?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0www.ncbi.nlm.nih.gov
87. Song F, Zhong LJ, Han L, Xie GH, Xiao C, Zhao B, *et al.* Intensive insulin therapy for septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014 [citado 22 Jul 2022]; 24: [aprox. 10p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4086473/>
88. Yatabe T, Inoue S, Sakaguchi M, Egi M. The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: a network meta-analysis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2017 [citado 22 Jul 2022]; 43(1):16–28. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-016-4558-2>
89. Rhodes A, Evans LE, MD, 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* [Internet]. 2017

- [citado 22 Jul 2022]; 43(3):304-377. Disponible en:
<https://dx.doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
90. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, *et al.* The surviving sepsis campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2010 [citado 22 Jul 2022];36(2):222-31. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2826633/>
91. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, *et al.* Early goal-directed therapy collaborative group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 [citado 22 Jul 2022]; 345(19):1368-77. Disponible en:
https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa010307?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov
92. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, *et al.* Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* [internet]. 2014 [citado 22 Jul 2022]; 371(16):1496-506. Disponible en:
https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1404380?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov
93. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, *et al.* Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 [citado 22 Jul 2022]; 372(14):1301-11.

Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1500896?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov

[url_ver=Z39.88-](#)

[2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov](#)

94. Cao RN, Tang L, Xia ZY, Xia R. Endothelial glycocalyx as a potential therapeutic target in organ injuries. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2019 [citado 22 Jul 2022]; 132(8):963-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6595754/>
95. Carlos-Sanchez E, Pinsky MR, Sinha S, Mishra RC, Lopa AJ, Chatterjee R. Fluids and early vasopressors in the management of septic shock: do we have the right answers yet?. *J Crit Care Med* [Internet]. 2023 [citado 22 Jul 2022]; 9(3):138-147. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10425929/>
96. Alharbi RA, Aldardeer NF, Heaphy ELG, Alabbasi AH, Albuqami AM, Hawa H. Percent fluid overload for prediction of fluid de-escalation in critically ill patients in Saudi Arabia: a prospective observational study. *Acute Crit Care* [Internet]. 2023 [citado 22 Jul 2022]; 38(2):209-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/37313667/>
97. Corl KA, Prodromou M, Merchant RC, Gareen I, Marks S, Banerjee D, et al. The restrictive iv fluid trial in severe sepsis and septic shock (RIFTS): a randomized pilot study. *Crit Care Med* [Internet]. 2019 [citado 22 Jul 2022]; 47(7):951-959. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6579683/>

98. Semler MW, Janz DR, Casey JD, Self WH, Rice TW. Conservative fluid management after sepsis resuscitation: a pilot randomized trial. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2020 [citado 22 Jul 2022];35(12):1374-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6620161/>
99. Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, Brown SM, Exline MC, Ginde AA, et al. Early restrictive or liberal fluid management for sepsis-induced hypotension. *N Engl J Med* [Internet]. 2023 [citado 10 Jul 2023]; 388(6):499-510. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2212663?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
100. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Møller MH, Wetterslev J, Lange T, Kjaer MN, et al. Conservative vs liberal fluid therapy in septic shock (CLASSIC) trial-protocol and statistical analysis plan. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2019 [citado 22 Jul 2022]; 63(9):1262-71. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aas.13434>
101. Mendieta-Pedroso D, Sotolongo-López JC. El pronóstico y su importancia en la práctica clínica. *Rev cubana med* [Internet]. 2019 [citado 22 Jul 2022];58(3): [aprox. 9p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75232019000300006
102. Rathour S, Kumar S, HaddaV, Bhalla A, Sharma N, Varma S. PIRO concept: staging of sepsis. *J Postgrad Med* [Internet]. 2015 [citado 22 Jul 2022]; 61(4): 235–42. Disponible en: <https://aacnjournals.org/ajcc/online/article-abstract/27/4/287/4267/Derivation-of-a-PIRO-Score-for-Prediction-of?redirectedFrom=fulltext>

103. Posadas-Calleja JG, Stelfox HT, Ferland A, Zuege DJ, Niven DJ, Berthiaume L, et al. Derivation of a PIRO score for prediction of mortality in surgical patients with intra-abdominal sepsis. *Am J Crit Care* [Internet]. 2018 [citado 23 Jul 2022]; 27(4): 287–95. Disponible en: <https://aacnjournals.org/ajcconline/article-abstract/27/4/287/4267/Derivation-of-a-PIRO-Score-for-Prediction-of?redirectedFrom=fulltext>
104. Sánchez-Sánchez HM, Gutiérrez-Moreno MA. Comparación de las escalas PIRO, SOFA, SIRS y APACHE para la predicción de mortalidad en pacientes adultos ingresados con choque séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas No. 1 en el periodo de junio 2019 a junio 2020. Pontificia universidad católica del Ecuador Facultad de Medicina [Tesis de especialista]. Ecuador, Quito: Pontificia Universidad Católica de Ecuador; 2020 [citado 23 Jul 2022]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/18352>
105. Godinjak A, Iglica A, Rama A, Tančica I, Jusufović S, Ajanović A, et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med Acad* [Internet]. 2016 [citado 23 Jul 2022]; 45(2): 97–103. Disponible en: <https://www.ama.ba/index.php/ama/article/view/279/pdf>
106. Gül F, Kemal M, Cinel I, Kumar A. Changing definitions of sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim* [Internet]. 2017 [citado 23 Jul 2022]; 45(3), 129–138. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5512390/>
107. Javed A, Guirgis FW, Sterling SA, Puskarich MA, Bowman J, Robinson T, et al. Clinical predictors of early death from sepsis. *J Crit Care* [Internet].

- 2017 [citado 23 Jul 2022]; 42: 30–4. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5733694/>
108. Khwannimit B, Bhurayanontachai R, Vattanavanit V. Comparison of the performance of SOFA, qSOFA and SIRS for predicting mortality and organ failure among sepsis patients admitted to the intensive care unit in a middle-income country. *J Crit Care* [Internet]. 2018 [citado 23 Jul 2022]; 44: 156–60. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0883944117311784?via%3Dhub>
109. Nassar AP, Malbouisson LS, Moreno R. Evaluation of simplified acute physiology score 3 performance: a systematic review of external validation studies. *Crit Care* [Internet]. 2014 [citado 23 Jul 2022]; 18(3): [aprox. 9p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4230997/>
110. Van-der Merwe E, Kapp J, Pazi S, Aylward R, Van Niekerk M, Mrara B, et al. The SAPS 3 score as a predictor of hospital mortality in a South African tertiary intensive care unit: a prospective cohort study. *PLoS ONE* [Internet]. 2020 [citado 23 Jul 2022]; 15(5): [aprox. 11p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7241826/>
111. Giraldo N, Manuel-Toledo J, Cadavid C, Zapata F, Jaimes F. Desempeño del APACHE II y el SAPS 3. Adaptación regional en una población de pacientes críticos de Colombia. *Acta Med Colomb* [Internet]. 2014 [citado 23 Jul 2022]; 39(2): 148-58. Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482014000200010

112. Zhu Y, Zhang R, Ye X, Liu H, Wei J. SAPS III is superior to SOFA for predicting 28-day mortality in sepsis patients based on Sepsis 3.0 criteria. Int J Infect Dis [Internet]. 2022 [citado 23 Jul 2022]; 114: 135-41. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221008638?via%3Dihub>
113. de la fuente-Santiago F. Análisis de componentes principales. Facultad de ciencias económicas y empresariales [monografía en internet]. España: Universidad autónoma de Madrid; 2020 [citado 23 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=An%C3%A1lisis+de+componentes+principales.+Facultad+de+cien+cias+econ%C3%B3micas+y+empresariales.+Universidad+aut%C3%B3noma+de+Madrid+>
114. Núñez E, Steyerberg EW, Núñez J. Estrategias para la elaboración de modelos estadísticos de regresión. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2011 [citado 23 Jul 2022]; 64(6): 501-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300893211003502>
115. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. Korean J Anesthesiol [Internet]. 2022 [citado 23 Jul 2022];75(1):25-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8831439/>
116. Nattino G, Pennell ML, Lemeshow S. Assessing the goodness of fit of logistic regression models in large samples: a modification of the Hosmer-Lemeshow test. Biometrics [Internet]. 2020 [citado 23 Jul 2022];

- 76(2):549-60. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/biom.13249>
117. Han K, Song K, Choi BW. How to develop, validate, and compare clinical prediction models involving radiological parameters: study design and statistical methods. *Korean J Radiol* [Internet]. 2016 [citado 23 Jul 2022]; 17(3): 339-50. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4842854/>
118. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Fortaleza: Asociación Médica Mundial; 2013 [citado 23 Jul 2022]. Disponible en:
[http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html.](http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html)
119. Ríos-Garzón VE. Prevalencia y factores asociados a mortalidad por sepsis en pacientes de cuidados intensivos en el Hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca, 2012-2015 [Tesis de especialista]. Ecuador, Cuenca: Universidad de Cuenca; 2018 [citado 13 Ene 2023]. Disponible en:
<https://dspace.ucuenca.edu.ec/handle /123456789/30478>
120. Zhang L, Huang T, Xu F, Li S, Zheng S, Lyu J, et al. Prediction of prognosis in elderly patients with sepsis based on machine learning (random survival forest). *BMC Emerg Med* [Internet]. 2022 [citado 13 Ene 2023]; 22(1): [aprox. 10p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8832779/>
121. Martin-Loeches I, Consuelo-Guia M, Sole-Vallecoccia M, Suarez D, Ibarz M, Irazabal M, et al. Risk factors for mortality in elderly and very elderly critically ill patients with sepsis: a prospective, observational, multicenter

- cohort study. Ann Intensive Care [Internet]. 2019 [citado 14 Ene 2023]; 9(1): [aprox. 9p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6362175/>
122. Launey Y, Jacquet H, Arnouat M, Rousseau C, Nesseler N, Seguin P. Risk factors of frailty and death or only frailty after intensive care in non-frail elderly patients: a prospective non interventional study. J Intensive Care [Internet]. 2019 [citado 14 Ene 2023]; 7(48): [aprox. 8p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6820956/>
123. Ministerio de Salud Pública. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Anuario estadístico de salud 2020 [Internet]. Cuba, La Habana: MINSAP; 2021 [citado 14 Ene 2023]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/publicaciones-2/anuario-estadistico-de-salud/>
124. Ministerio de Salud Pública. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Anuario estadístico de salud 2021 [Internet]. Cuba, La Habana: MINSAP; 2022 [citado 15 Ene 2023]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/publicaciones-2/anuario-estadistico-de-salud/>
125. Ministerio de Salud Pública. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Anuario estadístico de salud 2022 [Internet]. Cuba, La Habana: MINSAP; 2023 [citado 15 Sep 2023]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/publicaciones-2/anuario-estadistico-de-salud/>
126. Maheshwari K, Nathanson BH, Munson SH, Khangulov V, Stevens M, Badani H, *et al.* The relationship between ICU hypotension and in-hospital

- mortality and morbidity in septic patients. *Intensive Care Med* [Internet]. 2018 [citado 1 Feb 2023]; 44(6):857–67. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6013508/>
127. Vincent JL, Nielsen ND, Shapiro NI, Gerbasi ME, Grossman A, Doroff R, et al. Mean arterial pressure and mortality in patients with distributive shock: a retrospective analysis of the MIMIC-III database. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2018 [citado 1 Feb 2023]; 8(1): [aprox. 10p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6223403/>
128. Sivayoham N, Blake LA, Tharimoopantavida SE, Chughtai S, Hussain AN, Rhodes A. Treatment variables associated with outcome in emergency department patients with suspected sepsis. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020 [citado 1 Feb 2023]; 10(1): [aprox. 10p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7560670/>
129. Jouan Y, Seegers V, Meziani F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. Effects of mean arterial pressure on arousal in sedated ventilated patients with septic shock: a SEPSISPAM post hoc exploratory study. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2019 [citado 2 Feb 2023]; 9(1): [aprox. 9p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6509319/>
130. Dewitte A, Labat A, Duvignaud PA, Bouche G, Joannes-Boyau O, Ripoche J, et al. High mean arterial pressure target to improve sepsis-associated acute kidney injury in patients with prior hypertension: a feasibility study. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2021 [citado 2 Feb 2023]; 11(1): [aprox. 10p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8458519/>

131. Kim Y, Yun D, Kwon S, Jin K, Han S, Ki-Kim D, *et al.* Target value of mean arterial pressure in patients undergoing continuous renal replacement therapy due to acute kidney injury. *BMC Nephrol* [Internet]. 2021 [citado 2 Feb 2023]; 22(1): [aprox. 7p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7796677/>
132. Guerracino F, Bertini P, Pinsky MR. Cardiovascular determinants of resuscitation from sepsis and septic shock. *Crit Care* [Internet]. 2019 [citado 2 Feb 2023]; 23(1): [aprox. 13p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6466803/>
133. Masse MH, Adhikari NKJ, Thérioux X, Battista MC, D'Aragon F, Pinto R, *et al.* The evolution of mean arterial pressure in critically ill patients on vasopressors before and during a trial comparing a specific mean arterial pressure target to usual care. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2022 [citado 2 Feb 2023]; 22(1): [aprox. 10p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8722048/>
134. Kazune S, Caica A, Luksevics E, Volceka K, Grabovskis A. Impact of increased mean arterial pressure on skin microcirculatory oxygenation in vasopressor-requiring septic patients: an interventional study. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2019 [citado 2 Feb 2023]; 9(1): [aprox. 10p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6715757/>
135. González-Aguilera JC. Sepsis en el paciente en estado crítico. En: Caballero-López A, Domínguez-Perea MA, Pardo-Núñez AB, Abdo-Cuza AA, editores. *Terapia Intensiva Generalidades* [Internet]. 4ta ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2019 [citado 2 Feb 2023]. Tomo 9. Capítulo 132. p. 213-56. Disponible en:

<http://www.bvscuba.sld.cu/libro/terapia-intensiva-i-generalidades-4ta-ed/>

136. Mazeraud A, Righy C, Bouchereau E, Benghanem S, Bozza FA, Sharshar T. Septic-associated encephalopathy: a comprehensive review. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2020 [citado 28 Feb 2023]; 17(2):392–403. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283452/>
137. Eidelman LA, Puterman D, Puterman C. The spectrum of septic encephalopathy, definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA* [Internet]. 1996 [citado 28 Feb 2023]; 275(6): 470-73. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/396330>
138. Matsuda W, Kimura A, Uemura T. The reverse shock index multiplied by the Glasgow Coma Scale score can predict the need for initial resuscitation in patients suspected sepsis. *Global Health & Medicine* [Internet]. 2023 [citado 12 Mar 2023]; 34(2): [aprox. 6p.]. Disponible en: https://www-jstage-jst-go-ja.translate.goog/article/ghm/advpub/0/advpub_2023.01008/_article/-char/ja/?_x_tr_sl=ja&_x_tr_tl=en&_x_tr_hl=en&_x_tr_pto=sc
139. Mehta R, Trainee GP, Chinthapalli K. Glasgow coma scale explained. *BMJ* [Internet]. 2019 [citado 12 Mar 2023]; 365: [aprox. 4p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.l1296>
140. Lai Q, Xia Y, Yang W, Zhou Y. Development and validation of a rapid and efficient prognostic scoring system for sepsis based on oxygenation index, lactate and Glasgow Coma Scale. *J Inflamm Res* [Internet]. 2023

[citado 4 Ago 2023]; 16: 2955–66. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10362864/>

141. Caballero-López A, Caballero-Font AD. Trastornos del equilibrio ácido-básico. En: En: Caballero-López A, Domínguez-Perea MA, Pardo-Núñez AB, Abdo-Cuza AA, editores. Terapia Intensiva imagenología en el paciente grave. Medio Interno [Internet]. 4ta ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2019 [citado 4 Ago 2023]. Tomo II. Capítulo 18. p. 188-245. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/terapia-intensiva-ii-imagenologia-en-el-paciente-grave-medio-interno-cuarta-edicion/>
142. Diaztagle-Fernández JJ, Moreno-Ladino IJ, Morcillo-Muñoz JA, Morcillo-Muñoz AF, Marcelo-Pinilla LA, Cruz-Martínez LE. Comparative analysis of acid-base balance in patients with severe sepsis and septic shock: traditional approach vs. physicochemical approach. Rev Fac Med [Internet]. 2019 [citado 8 Ago 2023]; 67(4): 629-34. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/65448/7343>
3
143. Arévalo-Arévalo G, Carmona-Simarro JV. Evidencias sobre los efectos deletérios del oxígeno por la utilización terapéutica inadecuada. Enfermería Integral [Internet]. 2019 [citado 12 Ago 2023]; 122: 57-62. Disponible en:
<https://repositorioinstitucional.ceu.es/handle/10637/13240>
144. Catalisano G, Ippolito M, Blanda A, Meessen J, Giarratano A, Todesco N, et al. Effects of hyperoxemia in patients with sepsis - A post-hoc analysis of a multicentre randomized clinical trial. Pulmonology [Internet]. 2023 [citado 12 Ago 2023]; 10(23): [aprox. 7p.]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043723000429?via%3Dihub>

145. Cumpstey AF, Oldman AH, Martin DS, Smith A, Grocott MPW. Oxygen targets during mechanical ventilation in the ICU: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Explor [Internet]. 2022 [citado 13 Ago 2023]; 4(4): [aprox. 10p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9049025/>
146. Martín-Fernández M, Heredia-Rodríguez M, González-Jiménez I, Lorenzo-López M, Gómez-Pesquera E, Poves-Álvarez R, et al. Hyperoxemia in postsurgical sepsis/septic shock patients is associated with reduced mortality. Crit Care [Internet]. 2022 [citado 14 Ago 2023]; 26(4): [aprox. 9p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8744280/>
147. González-Jiménez I. Efecto de la presión parcial de oxígeno sobre la mortalidad en enfermos con infecciones graves [Trabajo de fin de grado en medicina]. España, Vallalodid: Universidad de Vallalodid; 2021[citado 14 Ago 2023]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/47509>
148. Cadena-Andrade AJ, Silva-Cala LC. Factores asociados a la mortalidad en pacientes con SDRA en una unidad de cuidados intensivos en Bogotá, Colombia [Tesis de especialidad]. Colombia, Bogotá: Universidad del Rosario; 2019 [citado 14 Ago 2023]. Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/20036>
149. Gao J, Zhong L, Wu M, Ji J, Liu Z, Wang C, et al. Risk factors for mortality in critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective case-control study. BMC Infect Dis [Internet]. 2021 [citado 14 Ago 2023 ag. 14];

- 21(1): [aprox. 8p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8223178/>
150. Palanidurai S, Phua J, Chan YH, Mukhopadhyay A. P/FP ratio: incorporation of PEEP into the PaO₂/FiO₂ ratio for prognostication and classification of acute respiratory distress syndrome. Ann Intensive Care [Internet]. 2021 [citado 14 Ago 2023]; 11(1): [aprox. 9p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8350287/>
151. Santus P, Radovanovic D, Saderi L, Marino P, Cogliati C, De Filippis G. Severity of respiratory failure at admission and in-hospital mortality in patients with COVID-19: a prospective observational multicentre study. BMJ Open [Internet]. 2020 [citado 14 Ago 2023]; 10(10): [aprox. 11p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7549463/>
152. Gu Y, Wang D, Chen C, Lu W, Liu H, Lv T, et al. PaO₂/FiO₂ and IL-6 are risk factors of mortality for intensive care COVID-19 patients. Sci Rep [Internet]. 2021 [citado 17 Ago 2023]; 11(1): [aprox. 8p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8016870/>
153. Zinelli A, De-Vito A, Scano V, Paliogiannis P, Fiore V, Madeddu G, et al. The PaO₂/FiO₂ ratio on admission is independently associated with prolonged hospitalization in COVID-19 patients. J Infect Dev Ctries [Internet]. 2021 [citado 17 Ago 2023]; 15(3):353-59. Disponible en: <https://www.jidc.org/index.php/journal/article/view/33839709>
154. Fukuda Y, Tanaka A, Homma T, Kaneko K, Uno T, Fujiwara A, et al. Utility of SpO₂/FiO₂ ratio for acute hypoxemic respiratory failure with bilateral opacities in the ICU. PLoS One [Internet]. 2021 [citado 17 Ago 2023];

25;16(1): [aprox. 11p.] Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833145/>

155. Marmanillo-Mendoza G, Zuñiga-Manrique R, Cornejo-DelValle, O, Portilla-Canqui L. Índice SatO₂/FiO₂ versus PaO₂/FiO₂ para predecir mortalidad en pacientes con COVID-19 en un hospital de altura. *Acta Med Peru* [Internet] 2021 [citado 17 Ago 2023]; 38(4):273-8. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1728-59172021000400273&script=sci_arttext
156. Nava RHJ, Zamudio CP, Quiroz CY, et al. La disfunción mitocondrial como posible causa de la falla orgánica múltiple asociada a la sepsis severa. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* [Internet]. 2009 [citado 29 Ago 2023]; 22(1):37-47. Disponible en: <https://www.medicgraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=21792>
157. Alexandros R, Sackarnd J, Rossaint J, Kampmeier S, Pavenstadt H, Vink H, et al. Identification of novel sublingual parameters to analyze and diagnose microvascular dysfunction in sepsis: the NOSTRADAMUS study. *Crit Care* [Internet]. 2021 [citado 29 Ago 2023]; 25(1): [aprox. 14p.] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7980588/>
158. Tamakawa T, Endoh H, Kamimura N, Deuchi K, Nishiyama K. Impact on outcomes of measuring lactates prior to ICU in unselected heterogeneous critically ill patients: A propensity score analysis. *PLoS One* [Internet]. 2022 [citado 30 Ago 2023]; 17(11): [aprox. 15p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9704607/>
159. Villar J, Short JH, Lighthall G. Lactate predicts both short- and long-term mortality in patients with and without sepsis. *Infect Dis (Auckl)* [Internet].

2019 [citado 30 Ago 2023]; 12: 1-6. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6686323/>

160. Chen H, Gong SR, Yu RG. Increased normalized lactate load is associated with higher mortality in both sepsis and non-sepsis patients: an analysis of the MIMIC-IV database. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2022 [citado 30 Ago 2023]; 22(1): [aprox. 7p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8951714/>
161. Mahmoodpoor A, Shadvar K, Saghaleini SH, Koleini E, Hamishehkar H, Ostadi Z, *et al.* Which one is a better predictor of ICU mortality in septic patients? Comparison between serial serum lactate concentrations and its removal rate. *J Crit Care* [Internet]. 2018 [citado 30 Ago 2023]; 44:51–6. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883-9441\(17\)31348-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883-9441(17)31348-5)
162. Mizutani T, Umemoto N, Taniguchi T, Ishii H, Hiramatsu Y, Arata K, *et al.* The lactate clearance calculated using serum lactate level 6 h after is an important prognostic predictor after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: a single-center retrospective observational study. *J Intensive Care* [Internet]. 2018 [citado 30 Ago 2023]; 6(33): [aprox. 7p.]. Disponible en: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-018-0302-z>
163. Baysan M, Baroni GD, van-Boekel AM, Steyerberg EW, Arbous MS, van-der-Bom JG, *et al.* The added value of lactate and lactate clearance in prediction of in-hospital mortality in critically ill patients with sepsis. *Crit*

- Care Expor [Internet]. 2020 [citado 30 Ago 2022]; 2(3): [aprox. 7p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098542/>
164. Hasegawa D, Nishida K, Hara Y, Kawaji T, Moriyama K, Shimomura Y, *et al.* Differential effect of lactate in predicting mortality in septic patients with or without disseminated intravascular coagulation: a multicenter, retrospective, observational study. J Intensive Care [Internet]. 2019 [citado 30 Ago 2023]; 7(2): [aprox. 6p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6591993/>
165. Oi Y, Mori K, Yamagata H, Nogaki A, Takeda T, Watanabe C, *et al.* Peripheral venous lactate levels substitute arterial lactate levels in the emergency department. Int J Emerg Med [Internet]. 2022 [citado 30 Ago 2022]; 15(1): [aprox. 9p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8903598/>
166. Duarte-Monte J, Lee-Eng CV, Romero-Figueroa S, Aguilar-Hidalgo JA, Gómez-Hernández GL, Sánchez-Rojas G. Lactato ¿marcador de hipoperfusión? Med Int Méx [internet]. 2019 [citado 30 Ago 2022]; 35(6): 934-43. Disponible en: <https://www.medicgraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=90400>
167. Chao WC, Tseng CH, Wu CL, Shih SJ, Yi CY, Chan MC. Higher glycemic variability within the first day of ICU admission is associated with increased 30-day mortality in ICU patients with sepsis. Ann Intensive Care [Internet]. 2020 [citado 15 Sep 2023]; 10(1): [aprox. 10p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7007493/>
168. Li X, Zhang D, Chen Y, Ye W, Wu S, Lou L, *et al.* Acute glycemic variability and risk of mortality in patients with sepsis: a meta-analysis. Diabetol

- Metab Syn [Internet]. 2022 [citado 15 Sep 2023]; 14(1): [aprox. 10p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9034073/>
169. Jiang L, Cheng M. Impact of diabetes mellitus on outcomes of patients with sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr [Internet]. 2022 [citado 15 Sep 2023]; 14(1): [aprox. 17p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8898404/>
170. Fabbri A, Marchesini G, Benazzi B, Morelli A, Montesi D, Bini C, et al. Stress hyperglycemia and mortality in subjects with diabetes and sepsis. Crit Care Expl [Internet]. 2020 [citado 15 Sep 2023]; 2(7): [aprox. 6p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7365708/>
171. Kushimoto S, Abe T, Ogura H, Shiraishi A, Saitoh D, Fujishima S, et al. Impact of blood glucose abnormalities on outcomes and disease severity in patients with severe sepsis: an analysis from a multicenter, prospective survey of severe sepsis. PLoS ONE [Internet]. 2020 [citado 15 Sep 2023]; 15(3): [aprox. 15p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7065801/>
172. Yamaguchi J, Kinoshita K, Ihara S, Furukawa M, Sakurai A. The clinical significance of low serum arachidonic acid in sepsis patients with hypoalbuminemia. Intern Med [Internet]. 2018 [citado 15 Sep 2023]; 57(13):1833-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6064683/>
173. Furukawa M, Kinoshita K, Yamaguchi J, Hori S, Sakurai A. Sepsis patients with complication of hypoglycemia and hypoalbuminemia are an early and easy identification of high mortality risk. Intern Emerg Med [Internet]. 2019

- [citado 15 Sep 2023];14(4):539-48. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6536472/>
174. Luna-Serrano J. Hipoalbuminemia como factor predictivo de mal pronóstico en sepsis neonatal en la UCIN del Hospital Dr. Francisco de Icaza Bustamante periodo marzo a septiembre 2019 [Tesis de especialidad]. Ecuador, Guayaquil: Universidad Católica De Santiago De Guayaquil; 2020 [citado 15 Sep 2023] Disponible en:
<http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/14225/1/T-UCSG-POS-EN-3.pdf>
175. Cerpa-Paredes E. Niveles de albúmina y presión arterial como predictor de mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, Hospital Carlos Monge Medrano Juliaca en el 2017 [Tesis para optar por el título de médico cirujano]. Perú, Puno: Universidad Nacional del Altiplano; 2017 [citado 15 Sep 2023]. Disponible en:
<http://repositorio.unap.edu.pe/handle/UNAP/6448>
176. Oster HS, Dolev Y, Kehat O, Weis-Meilik A, Mittelman M. Serum Hypoalbuminemia Is a Long-Term Prognostic Marker in Medical Hospitalized Patients, Irrespective of the Underlying Disease. *J Clin Med* [Internet]. 2022 [citado 15 Sep 2023]; 11(5): [aprox. 12p.]. Disponible en:
<https://doi.org/10.3390/jcm11051207>
177. Cakir E, Ozkocak-Turan I. Lactate/albumin ratio is more effective than lactate or albumin alone in predicting clinical outcomes in intensive care patients with sepsis. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 2021 [citado 15 Sep 2023];81(3):225-29. Disponible en:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365513.2021.1901306?scroll=top&needAccess=true&role=tab>

178. Li F, Ye Z, Zhu J, Gu S, Peng S, Fang Y, et al. Early lactate/albumin and procalcitonin/albumin ratios as predictors of 28-day mortality in ICU-admitted sepsis patients: a retrospective cohort study. *Med Sci Monit* [Internet]. 2023 [citado 12 Oct 2023]; 29: e940654-1–e940654-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10402292/>
179. Hernández-Oliva M, Padrón-Mora M. Evaluación pronóstica de los índices lactato/albúmina, nutrófilo/linfocitos y plaquetas/linfocitos en pacientes geriátricos con sepsis. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2023 [citado 12 Oct 2023]; 22(2): [aprox. 7p.]. Disponible en: http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rha_b/article/view/4919
180. Pardo-García ND. Pronóstico de mortalidad de pacientes sépticos relacionados con hipoalbuminemia Hospital Santa Rosa, Piura 2020 [Tesis para obtener el título profesional de médico cirujano]. Perú, Piura: Universidad César Vallejo; 2021 [citado 12 Oct 2023]. Disponible en: <https://repositorio.ucv.edu.pe/handle/20.500.12692/87914>
181. Sandoval-Risco EM. Hipoalbuminemia como factor pronóstico de mortalidad en pacientes adultos con sepsis [Tesis para optar por el título de médico cirujano]. Perú, Trujillo: Universidad privada Antenor Orrego; 2021 [citado 12 Oct 2023]. Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/7870>
182. Ciardullo S, Rea F, Perseghin G. Glycated albumin is associated with all-cause and cardiovascular mortality among U.S. adults with and without diabetes: A retrospective cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*

- [Internet]. 2022 [citado 13 Oct 2023];32(10):2375-82. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939475322002976?via%3Dihub>
183. Shafi T, Sozio SM, Plantinga LC, Jaar BG, Kim ET, Parekh RS, *et al.* Serum fructosamine and glycated albumin and risk of mortality and clinical outcomes in hemodialysis patients. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 [citado 13 Oct 2023];36(6):1522-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3661814>
184. Wang M, Su W, Cao N, Chen H, Li H. Prognostic implication of stress hyperglycemia in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiovascular Diabetology* [Internet]. 2023 [citado 13 Oct 2023]; 22(63): [aprox. 13p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01790-y>
185. Borges-Sa M, Salavarría I, Couto-Cabas A. Fluidoterapia en la sepsis y el shock séptico. *Med Intensiva* [Internet]. 2022 [citado 15 Oct 2023]; 46(1): 14-25. Disponible en: <https://www.Medintensiva.org/es-fluidoterapia-sepsis-el-shock-septico-articulo-S0210569122000961>
186. Arjona-Alba M. Fluidoterapia en sepsis y shock séptico [Tesis de fin de grado]. España, Alicante: Universidad Miguel Hernández; 2022 [citado 15 Oct 2023]. Disponible en: <http://dspace.umh.es/handle/11000/28490>
187. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, Sivapalan P, Laake JH, Cronhjort M, *et al.* Restriction of intravenous fluid in ICU patients with septic shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 [citado 15 Oct 2023]; 386(26): 2459-70. Disponible en:

https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2202707?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

188. Norregaard-Kjær MB, Meyhoff TS, Sivapalan P, Granholm A, Hjortrup PB, Madsen MB, *et al.* Long-term effects of restriction of intravenous fluid in adult ICU patients with septic shock. *Intensive Care Med* [Internet]. 2023 [citado 15 Oct 2023]; 49(7): 820-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10354110/>
189. Mele A, Cerminara E, Häbel H, Rodriguez-Galvez B, Oldner A, Nelson D, *et al.* Fluid accumulation and major adverse kidney events in sepsis: a multicenter observational study. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2022 [citado 15 Oct 2023]; 12(1): [aprox. 12p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9250912/>
190. Wang TJ, Pai CH, Huang CT, Wong LT, Wang MS, Lai CM, *et al.* A Positive fluid balance in the first week associated with increased long-term mortality in critical ill patients: a retrospective cohort study. *Front Med* [Internet]. 2022 [citado 15 Oct 2023]; 9: [aprox. 10p.] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8927621/>
191. Vaara ST, Ostermann M, Bitker L, Schneider A, Poli E, Hoste E, *et al.* Restrictive fluid management versus usual care in acute kidney injury (REVERSE-AKI): a pilot randomized controlled feasibility trial. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021 [citado 15 Oct 2023]; 47(6):665–73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8195764/>
192. Yu C, Fan W, Shao M. Norepinephrine Dosage Is Associated With Lactate Clearance After Resuscitation in Patients With Septic Shock.

- Front Med [Internet]. 2021 [citado 15 Oct 2023]; 8: [aprox. 7p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8688855/>
193. Li Y, Li H, Zhang D. Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. Crit Care [Internet]. 2020 [citado 15 Oct 2023]; 24(1): [aprox. 9p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7409707/>
194. Alshahrani MS, Alatigue R. Association between early administration of norepinephrine in septic shock and survival. Open Acces Emerg Med [Internet]. 2021 [citado 15 Oct 2023]; 13: 143–50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8020327/>
195. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER) a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2019 [citado 15 Oct 2023];199(9):1097–1105. Disponible en: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201806-1034OC?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
196. Russell JA, Gordon AC, Walley KR. Early may be better: early low-dose norepinephrine in septic shock. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2019 [citado 15 Oct 2023]; 199(9): 1050-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6515883/>
197. Hussien RM, El-Gendy HA, Elsaidy MI, Abdelhamid MS, Shabana TS. Comparison between norepinephrine alone versus norepinephrine/vasopressin combination for resuscitation in septic shock a randomized clinical trial. Egypt J Crit Care Med [internet]. 2021 [citado

- 15 Oct 2023]; 8(3): 58-65. Disponible en:
https://journals.lww.com/ejccm/Fulltext/2021/11000/Comparison_Between_Norepinephrine_Alone_Versus.2.aspx
198. Febrinasari RP, Tan K, Febrianty AF, Mashuri YA. Effectiveness of norepinephrine-vasopressin combination in reducing mortality in septic shock patients: a scoping review. J Pharm Sci Clin Res [Internet]. 2022 [citado 15 Oct 2023]; 7(1): 48-55. Disponible en:
<https://jurnal.uns.ac.id/jpscr/article/view/54626/pdf>
199. Cheng L, Yan J, Han S, Chen Q, Chen M, Jiang H, et al. Comparative efficacy of vasoactive medications in patients with septic shock: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care [Internet]. 2019 [citado 15 Oct 2023]; 23(1): [aprox. 14p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6518735/>
200. Messina A, Milani A, Morenghi E, Costantini E, Brusa S, Negri K, et al. Norepinephrine infusion in the emergency department in septic shock patients: a retrospective 2-years safety report and outcome analysis. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2021 [citado 15 Oct 2023]; 18(2): [aprox. 9p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7835753/>
201. Stolk RF, van-der-Pasch E, Naumann F, Schouwstra J, Bressers S, van-Herwaarden EA, et al. Norepinephrine dysregulates the immune response and compromises host defense during sepsis. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2020 [citado 15 Oct 2023]; 202(6): 830–42. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202002->

[0339OC?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acro_ssref.o rg&rfr_dat=crpub++0pubmed&](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8379760/)

202. Adda I, Lai C, Teboul JL, Guerin L, Gavelli F, Monnet X. Norepinephrine potentiates the efficacy of volume expansion on mean systemic pressure in septic shock. Crit Care [Internet]. 2021 [citado 15 Oct 2023]; 25(1): [aprox. 9p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8379760/>
203. Maheshwari K, Nathanson BH, Munson SH, Khangulov V, Stevens M, Badani H, et al. The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients. Intensive Care Med [Internet]. 2018 [citado 15 Oct 2023]; 44(6):857–67. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6013508/>
204. Hernández-Ruiz A, Delgado-Fernández RI, Alcalde-Mustelier GR, Collazo-Ramos MI, García-Collazo CM. Mortalidad en pacientes con ventilación mecánica ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos. Rev haban cienc méd [Internet]. 2018 [citado 20 Oct 2023]; 17(6):885-95. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2328>
205. Hernández-Jiménez A, Hernández-Oliva M, Díaz-García J, Padrón-Mora M. Factores pronósticos de mortalidad en pacientes con ventilación artificial mecánica. Medimay [Internet]. 2020 [citado 20 Oct 2023]; 27(2): 187-98. Disponible en: http://www.medimay.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1650/pdf_256
206. Ramírez-Alfaro C, Palma-Rodríguez O. Mortalidad de los pacientes sometidos a ventilación mecánica no invasiva. Acta méd costarric

- [Internet]. 2019 [citado 20 Oct 2023]; 61(2): 56-61. Disponible en:
https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022019000200055
207. Roedl K, Jarzack D, Thasler L, Bachmann M, Schulte F, Bein B, *et al.* Mechanical ventilation and mortality among 223 critically ill patients with coronavirus disease 2019: a multicentric study in Germany. *Aus Crit Care* [Internet]. 2021 [citado 20 Oct 2023]; 34(2): 167-175. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7590821/>
208. Machado-Alba JE, Usma-Valencia AF, Sánchez-Ramírez N, . Valladales-Restrepo LF, Machado-Duque M, Gaviria-Mendoza A. Factors associated with survival in patients undergoing invasive mechanical ventilation in an intensive care unit in Colombia, 2017–2018: a retrospective cohort study. *Drugs Real World Outcomes* [Internet]. 2021 [citado 30 Oct 2023]; 8(3):417–25. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8026090/>
209. Mamandipoor B, Frutos-Vivar F, Peñuelas O, Rezar R, Raymondos K, Muriel A, *et al.* Machine learning predicts mortality based on analysis of ventilation parameters of critically ill patients: multi-centre validation. *BMC Med Inform Decis Mak* [Internet]. 2021[citado 30 Oct 2023]; 21(1): [aprox. 12p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8102841/>
210. Fang WF, Fang YT, Huang CH, Chen YM, Chang YC, Lin CY, *et al.* Risk factors and associated outcomes of ventilator-associated events developed in 28 days among sepsis patients admitted to intensive care

- unit. Sci Rep [Internet]. 2020 [citado 30 Oct 2023]; 10(1): [aprox. 10p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7391677/>
211. Chang YCH, Huang KT, Chen YM, Wang CC, Wang YH, Tsen CC, et al. Ventilator dependence risk score for the prediction of prolonged mechanical ventilation in patients who survive sepsis/septic shock with respiratory failure. Sci Rep [Internet], 2018 [citado 30 Oct 2023]; 8(1): [aprox. 11p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5884833/>
212. Vickers AJ, Holland F. Decision curve analysis to evaluate the clinical benefit of prediction models. Spine J [Internet]. 2021 [citado 30 Oct 2023]; 21(10):1643-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8413398/>
213. Bissi A, Sinha A, Zhou X. Selected topics in analytic conformal bootstrap: A guided journey. Phys Rep [Internet]. 2022 [citado 30 Oct 2023]; 991:1-89. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037015732200343X>
214. Restrepo-Escobar M, Castaño-González P, Galvis-García M, Morales-Mayta L, Urregoa T, Sandoval-Álvarez S. Desarrollo y validación interna de un modelo de predicción clínica del riesgo de infección bacteriana nosocomial en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2021 [citado 30 Oct 2023]; 28(2): 95-103. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-desarrollo-validacion-interna-un-modelo-S0121812320301195>

215. Sagaró CNM, Zamora ML. Técnicas estadísticas multivariadas para el estudio de la causalidad en Medicina. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [Internet]. 2020 [citado 30 Oct 2023]; 24(2):1-14. Disponible en: <https://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4029>
216. Villena-Ortiz Y, Castellote-Bellés GM, López-Martínez L, Martínez-Sánchez RM, García-Fernández L, Ferrer-Costa AE, et al. Estudio descriptivo y validación de un modelo predictivo de severidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio [Internet]. 2021 [citado 30 Oct 2023]; 2(3): 399-408. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/almed-2021-0006>
217. Julián-Jiménez A, García-Lamberechts EJ, González-del-Castillo J, Navarro-Bustos C, Llopis-Roca F, Martínez-Ortiz de Zarate M, et al. Validation of a predictive model for bacteraemia (MPB5-Toledo) in the patients seen in emergency departments due to infections. Enferm Infect Microbiol Clin [Internet]. 2022 [citado 30 Oct 2023]; 40(3):102-112. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2529993X2100263X?via%3Dihub>
218. Bouza-Herrera CN. Las curvas ROC teoría y herramientas para su uso. Universidad de La Habana [monografía en internet]. 2021 [citado 30 Oct 2023]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/351991520_LAS_CURVAS_ROC_TEORIA_Y_HERRAMIENTAS_PARA_SU_USO#read
219. Harhay MO, Cherikh WS, Toll AE, Christie JD, Stehlik J, Chambers D, et al. Epidemiology, risk factors, and outcomes of lung retransplantation: An

- analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Thoracic Transplant Registry. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2022 [citado 30 Oct 2023];41(10):1478-1486. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9986966/>
220. Zeng Z, Yao S, Zheng J, Gong X. Development and validation of a novel blending machine learning model for hospital mortality prediction in ICU patients with Sepsis. *Bio Data Mining* [Internet]. 2021 [citado 30 Oct 2023]; 14(1): [aprox. 15p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8365981/>
221. Ren Y, Zhang L, Xu F, Han D, Zheng S, Zhang F, et al. Risk factor analysis and nomogram for predicting in-hospital mortality in ICU patients with sepsis and lung infection. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2022 [citado 30 Oct 2023]; 22(1): [aprox. 11p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8739695/>
222. Wang B, Chen J. Establishment and validation of a predictive model for mortality within 30 days in patients with sepsis-induced blood pressure drop: a retrospective analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2021 [citado 30 Oct 2023]; 16(5): [aprox. 13p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8136670/>
223. Henzi A, Puke M, Dimitriadis T, Ziegel J. A safe Hosmer-Lemeshow test [monografía en internet]. Cornell University; 2023 [citado 30 Oct 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2203.00426>
224. Mario-Crespo M. El análisis de autoría lingüística forense: historia, concepción y revisión metodológica. Aplicación de la razón de verosimilitud a textos cortos en español. *Signos* [Internet]. 2023 [citado

20 Nov 2023]; 56(111): 35-58. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.4067/S0718-09342023000100035>

225. Sedamano-Ballesteros MA. Los efectos socioemocionales en los estudiantes universitarios en el contexto de la Covid 19, 2022 [Tesis de doctorado]. Perú, Lima: Universidad Cesar Vallejo; 2023 [citado 20 Nov 2023]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12692/111843>
226. Maryani N, Retno-Wisudarti CF. The comparison score of SPEEDS, MEDS, SOFA, APACHE II and SAPS II as predictor of sepsis mortality: a systematic review. Asian Journal of Social Humanities [Internet]. 2023 [citado 4 Ene 2024]; 2(1): 1493-1503. Disponible en:
<https://doi.org/10.59888/ajosh.v2i1.116>

ANEXOS

Anexo 1.

Trabajos presentados por el autor en eventos científicos

Trabajos	Eventos	Año	Lugar	Carácter del evento
Escala pronóstica de muerte en pacientes con sepsis.	II Coloquio de las Sociedades Científicas de: Medicina Intensiva y Emergencias, Ciencias Básicas Biomédicas, Medicina Interna y Enfermería	2023	Mayabeque, Cuba	Provincial
Escala pronóstica de muerte en pacientes con sepsis.	Tercer Taller Nacional Virtual de Generalización. Genera e Innova. Facultad de Ciencias Médicas- Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas.	2023	Matanzas, Cuba	Nacional
Valor del índice lactato/álbumina como predictor de riesgo de muerte en pacientes con sepsis.	IV Convención Internacional de Salud. Cuba Salud.	2022	La Habana, Cuba	Internacional
Evaluación pronostica de los índices lactato/álbumina, neutrófilo/linfocito y plaquetas linfocitos en pacientes geriátricos con sepsis.	2do Taller Nacional de Generalización de Resultados Científicos. Genera e Innova 2022. Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas.	2022	Matanzas, Cuba	Nacional
Uso del lactato sérico como biomarcador pronóstico en pacientes con sepsis en cuidados intensivos.	I Fórum Virtual de Ciencias Médicas Mayabeque. Facultad de Ciencias Médicas Mayabeque. Mayabeque. Cuba.	2021	Mayabeque, Cuba	Nacional

Uso del lactato sérico como biomarcador pronóstico en pacientes con sepsis en cuidados intensivos.	1er Encuentro virtual Ciencia para Todos 2020. Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Cuba	2020	Matanzas, Cuba	Provincial
Factores pronósticos en pacientes ancianos con sepsis en cuidados intensivos.	VIII Congreso Internacional de Urgencias, Emergencias y Medicina Intensiva. La Habana. Cuba	2019	La Habana, Cuba	Internacional

Publicaciones de los resultados de la investigación

1. Hernández-Oliva M, Padrón-Mora M. Evaluación pronóstica de los índices lactato/albúmina, neutrófilo/linfocitos y plaquetas/linfocitos en pacientes geriátricos con sepsis. Rev haban cien méd [Internet]. 2023; 22 (2): [aprox. 7p.]. Disponible en: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4919>
2. Hernández-Oliva M, Pérez-Assef A, Torres-Cardenas V. Factores de riesgo relacionados con la muerte en pacientes ingresados por sepsis en cuidados intensivos. Rev haban cien méd [Internet]. 2022; 21 (4): [aprox. 7p.]. Disponible en: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4432>
3. Hernández-Oliva M, Fernández-Cabrera I, Ávila-Montero I, Hernández-Jiménez A. Uso del lactato sérico como biomarcador pronóstico en pacientes con sepsis en Cuidados Intensivos. Medimay [Internet]. 2022; 29 (1) :22-31. Disponible en: <https://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/2006>

4. Hernández-Oliva M, Hernández-Jiménez A, Núrquez-Merlán AL, Ávila-Montero I. Factores pronósticos de mortalidad en pacientes ventilados por sepsis. Medimay [Internet]. 2021;28(1):50-61. Disponible en: <http://www.medimay.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1941>
5. Hernández-Oliva M, Hernández-Jiménez A, Padrón-Mora M, Pérez-Fleites G, Leyva-Hernández A. Factores pronósticos de mortalidad en pacientes ancianos con sepsis en cuidados intensivos. Rev haban cien méd [Internet].2020;19(1): 63-75. Disponible en: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2716>

Anexo 2. Especialistas que participaron en las entrevistas en el proceso de selección de variables.

1. Dra. Ana Ibis Merlán Pérez. Máster en Urgencias Médicas. Profesora asistente. Especialista de 2do grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Especialista de 1er grado en Medicina Interna. Especialista de 1er grado en Medicina General Integral.
2. Dra. María del Rosario Torres Hernández. Máster en Urgencias Médicas. Profesora asistente. Especialista de 1er grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Especialista de 1er grado en Medicina General Integral.
3. Dr. Iván Fernández Cabrera. Diplomado en cuidados intensivos. Profesor asistente. Especialista de 1er grado en Medicina Interna.

Anexo 3. Guía de observación participante

Paciente No. _____ HC: _____

Datos generales y antecedentes

Edad: _____ Sexo: _____ Color de piel_____

Procedencia: Urgencias _____ Sala _____ Otra UCI _____

Horas entre el diagnóstico y su entrada a cuidados intensivos: _____

Comorbilidades: _____

Índice de comorbilidad de Charlson: _____

Tipo de paciente: Médico _____ Quirúrgico _____

Foco primario de infección: _____

Datos clínicos

FR (rpm): _____ FC (lpm): _____ Temperatura (ºC): _____

PAS (mm Hg) _____ PAM (mm Hg) _____

Escala del coma de Glasgow _____ Diuresis (L/24h) _____

PVC (mm Hg) _____

Datos gasométricos e ionograma

pH arterial_____, DB (mmoL/L)_____, HCO3 (mmol/L)_____,

PaO₂ (mm Hg) _____ PaCO₂ (mm Hg) _____, SaO₂_____,

FiO₂ (%)_____ PaO₂/FiO₂ _____ D(A-aO₂) _____

Na (mmol/L) _____ K (mmol/L) _____

Datos hematológicos

Leucocitos($\times 10^9$) _____ %granulocitos _____ %linfocitos_____

Hto (%) _____, TP (s) c_____ p_____ TPT (s) c_____ p_____

Conteo de plaquetas ($\times 10^9$) _____

Datos de la química sanguínea

Lactato (mmol/L) _____ Glucemia (mmol/L) _____

Creatinina ($\mu\text{mol}/\text{L}$) _____ Bilirrubina (mmol/L) _____ TGP (UI)_____

TGO (UI)_____ Colesterol (mmol/L) _____

Trigliceridos (mmol/L) _____ Albúmina (g/L) _____

Datos de tratamiento

Antibiótico (ATB) previo al diagnóstico_____

Horas entre el diagnóstico e inicio del ATB_____

ATB empírico_____

Reanimación con líquidos (L/24h) _____ BHM (L)_____

Drogas vasoactivas:

Norepinefrina (mcg/Kg/min) _____ Dobutamina (mcg/Kg/min) _____

Esteroides: Si _____ No _____

Productos sanguíneos: Si _____ No _____

Administración de bicarbonato de sodio: Si _____ No _____

Terapia de remplazo renal: Si _____ No _____

Ventilación artificial mecánica: No _____ VNI _____ VI _____

Uso de relajantes musculares: Si _____ No _____

Nutrición en las primeras 24 horas: Si _____ No _____

Datos evolutivos

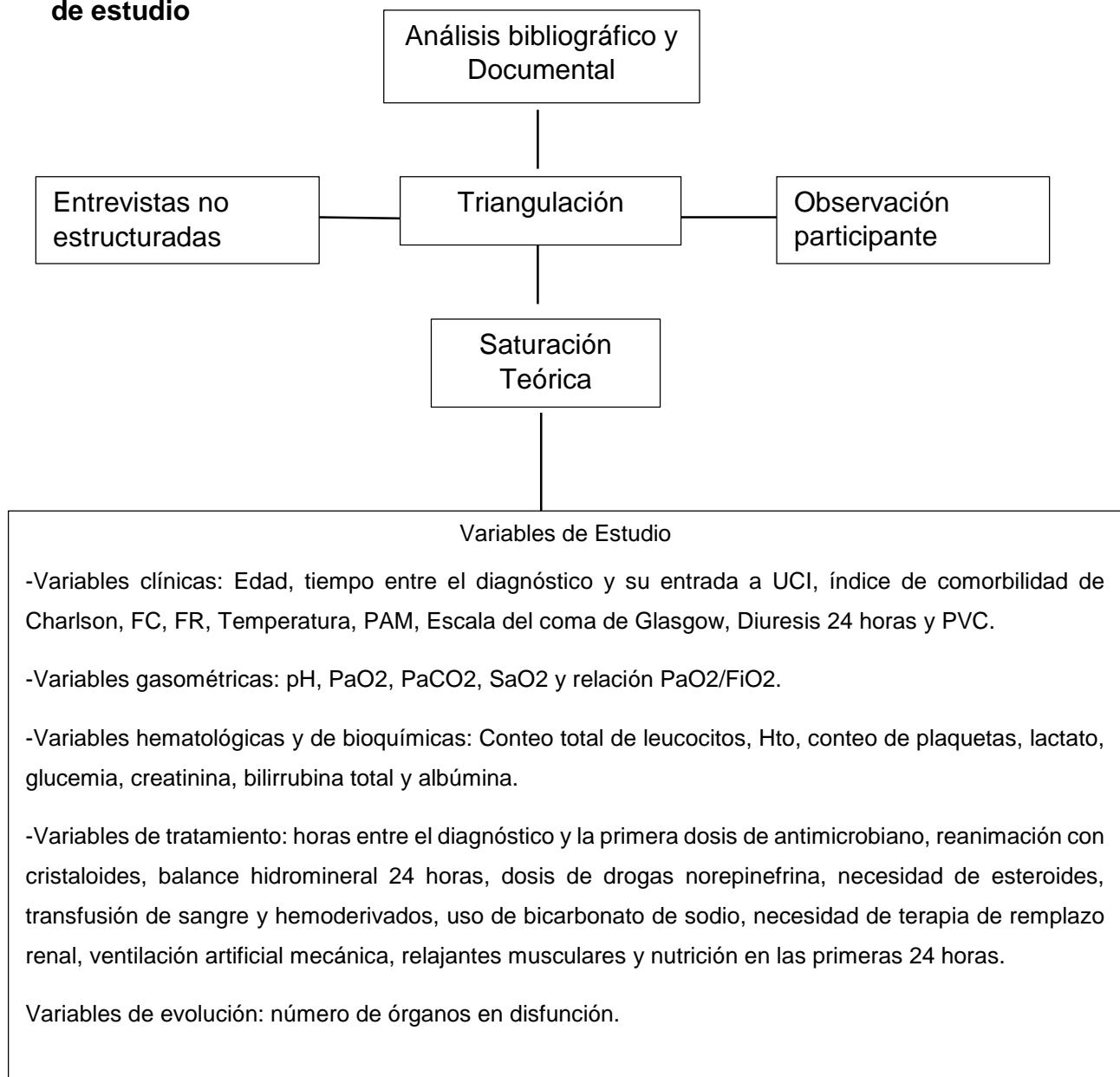
Choque séptico: Si _____ No _____

No órganos en disfunción_____

Tipo de disfunción_____

Evolución en UCI: Vivo _____ Fallecido _____

Anexo 4. Esquema de la triangulación para la obtención de las variables de estudio



Anexo 5. Análisis de componentes principales

Anexo 5.1 Estadísticos descriptivos

	Media	Desv. Desviación	N de análisis
Edad	58,03	19,347	224
Entrada a UCI	59,76	93,840	224
Charlson	1,32	1,210	224
FR	23,61	8,248	224
FC	106,05	20,157	224
Temperatura	36,905	,7348	224
PAM	92,652	18,4958	224
Glasgow	14,32	1,760	224
Diuresis 24 horas	1447,27	850,129	224
PVC	13,027	4,4138	224
pH	7,3802	,10836	224
PaO2	108,673	46,7391	224
PaCO2	41,302	16,7601	224
SaO2	94,124	8,8816	224
PaO2/FiO2	281,006	117,5505	224
Leucocitos	12033,9	4017,385	224
	3		
Hto	,3608	,07392	224
Conteo de plaquetas	255,87	211,161	224
Lactato	2,167	1,5325	224
Glucemia	7,380	3,7867	224
Creatinina	157,172	149,8198	224
Bilirrubina	14,897	31,6634	224
Albúmina	31,804	6,1387	224
Inicio ATB	4,47	6,109	224
Cristaloides	2274,77	1264,868	224
BHM	145,253	1171,7279	224
Norepinefrina	,055	,1784	224
No. Órganos en disfunción	1,85	,870	224
Transfusión	,37	,483	224
Esteroides	,07	,251	224
Bicarbonato	,02	,148	224
TRR	,06	,243	224
VAM	,76	,919	224
Relajación	,13	,331	224
Nutrición	,79	,405	224

La media de adecuación muestral de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) fue de 0,606, por lo que era pertinente utilizar el análisis factorial con los datos obtenidos. La prueba de esfericidad de Bartlett tuvo una significación de $p=0,000$, y ello permitió rechazar la hipótesis nula de esfericidad asegurando que el modelo factorial es adecuado para explicar los datos.

Anexo 5.2 Prueba de KMO y Bartlett

Medida Kaiser-Meyer-Olkin de adecuación de muestreo	,606
Prueba de esfericidad de Bartlett	
Aprox. Chi-cuadrado	1954,82
gl	0
Sig.	,000

Se extrajeron trece factores cuyos autovalores fueran mayores que uno y que explicaron un 65% de la varianza acumulada.

Anexo 5.3 Varianza total explicada

Componente	Total	Autovalores iniciales	
		% de varianza	% acumulado
1	3,535	10,099	10,099
2	2,952	8,435	18,534
3	2,312	6,606	25,139
4	2,261	6,459	31,599
5	1,868	5,336	36,935
6	1,597	4,564	41,499
7	1,567	4,477	45,976
8	1,301	3,718	49,694
9	1,212	3,462	53,156
10	1,184	3,384	56,540
11	1,104	3,156	59,695
12	1,063	3,036	62,731
13	1,038	2,966	65,697
14	,989	2,824	68,522
15	,919	2,627	71,148
16	,842	2,407	73,555
17	,796	2,275	75,830
18	,738	2,109	77,939
19	,727	2,078	80,017
20	,669	1,913	81,930
21	,663	1,894	83,824
22	,619	1,770	85,594
23	,593	1,695	87,290
24	,569	1,624	88,914
25	,555	1,585	90,499
26	,503	1,437	91,936
27	,463	1,324	93,260
28	,442	1,264	94,524
29	,368	1,051	95,575
30	,348	,995	96,569
31	,302	,864	97,433
32	,270	,772	98,205
33	,241	,690	98,895
34	,224	,640	99,536
35	,162	,464	100,000

Método de extracción: análisis de componentes principales.

Anexo 5.4 Matriz de componente rotado^a

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Edad	,072	-,005	-,092	-,028	-,134	,187	,658	,014	,160	,091	,250	,001	,008
Entrada a UCI	-,001	-,046	-,013	-,018	,004	,086	,074	,098	-,021	-,028	,747	-,079	-,058
Charlson	,458	,164	-,006	-,053	-,060	,031	,194	-,142	,040	,380	,330	,203	,003
FR	-,029	,075	-,181	,061	,045	-,060	-,143	-,013	,499	,153	,317	-,063	,007
FC	,077	,187	,318	-,059	,119	-,076	-,098	-,123	-,124	,098	,113	,595	-,168
Temperatura	,008	-,090	,090	-,045	,138	-,065	-,726	,138	,121	,024	,147	,183	-,035
PAM	,202	-,639	,063	-,084	-,057	-,043	,068	,249	,210	-,096	-,052	,013	,215
Glasgow	-,032	-,055	-,056	,003	,053	-,754	,047	,025	-,074	-,115	-,264	-,091	-,213
Diuresis	-,451	-,245	,303	-,022	-,054	-,402	-,103	,046	-,244	-,065	,300	-,020	,095
PVC	,050	-,017	,541	,088	-,290	,163	-,016	-,037	-,082	-,335	,063	-,071	,118
pH	-,218	-,278	-,073	,108	-,054	-,018	,073	,747	,125	,093	,104	-,094	-,127
PaO2	-,014	,137	,176	,830	,085	,092	-,007	,065	,061	,065	-,020	,091	-,011
PaCO2	-,114	-,169	,153	-,169	,007	-,118	,211	-,767	-,035	,028	-,036	,025	-,037
SaO2	-,062	-,087	,091	,776	,111	-,077	,133	,099	-,007	-,032	,056	-,069	,040
PaO2/FiO2	-,066	,097	-,264	,803	-,032	-,028	-,192	,052	-,067	,000	-,063	-,071	-,003
Leucocitos	,171	,091	,264	,087	,300	-,204	,247	,205	-,141	-,273	,194	,112	,234
Hto	-,412	-,098	,071	,118	-,301	-,056	,316	-,323	,247	-,087	-,022	,125	,045
Conteo de plaquetas	,014	,025	,151	,003	,009	-,116	,024	,021	-,025	,073	,153	-,813	-,050
Lactato	-,091	,502	,050	-,004	-,270	,237	,230	,000	-,165	,061	-,099	,106	,052
Glucemia	,081	,011	,204	,075	-,006	,072	,104	,076	-,028	,762	-,021	-,065	,130
Creatinina	,805	-,018	,103	,001	-,074	,081	,049	,034	-,085	,018	,060	,006	,027
Bilirrubina	-,037	-,093	,059	-,048	,111	,670	,106	,150	-,208	-,057	-,156	-,065	-,071
Albúmina	-,096	-,116	,019	-,026	-,149	-,086	,077	,176	,725	-,114	-,215	,004	,036
Inicio_ATB	,011	,081	-,010	-,041	,101	,093	,084	-,124	,089	,101	-,007	-,069	,810
Cristaloides	-,313	,061	,083	,107	,742	-,013	-,200	-,027	-,125	-,032	,148	-,018	,112
BHM	-,127	,047	-,131	,131	,776	,230	-,090	-,112	,022	,070	-,102	-,009	,114
Norepinefrina	,058	,776	,228	,089	,139	,079	-,056	,000	,011	,107	-,041	,037	,132
Órganos en disf	,212	,397	,256	,066	,020	,544	,121	-,025	-,098	-,037	,194	,165	,015
Transfusión	-,169	,000	,175	-,132	-,036	-,224	,557	-,017	-,020	,408	,082	,143	-,044
Esteroides	,276	,090	,194	-,011	,589	-,111	-,054	,075	-,022	-,055	-,040	,115	-,135
Bicarbonato	,058	,703	-,014	-,007	,101	-,122	,052	,100	,137	-,133	,005	-,004	,081
TRR	,837	-,097	,060	-,097	-,047	-,051	-,105	-,068	-,017	-,023	-,059	,000	,022
VAM	,075	,137	,767	-,049	,138	-,047	,076	-,088	-,070	,178	,003	,135	-,050
Relajación	,024	,067	,735	,063	,072	,166	-,165	-,113	,046	,226	-,103	-,128	-,040
Nutrición	,005	-,025	,055	-,219	,102	-,003	,245	-,221	,386	,009	,183	-,083	-,493

Método de extracción: análisis de componentes principales. Método de rotación: Varimax con normalización Kaiser.

a. La rotación ha convergido en 19 iteraciones.

Anexo 6. Escala del coma de Glasgow

Mejor respuesta ocular	Puntos
Espontáneamente	4
A mandatos verbales	3
Al dolor	2
Sin respuesta	1
Mejor respuesta verbal	
Conversa y orientado	5
Conversa pero desorientado	4
Palabras inapropiadas	3
Sonidos incomprensibles	2
Sin respuesta	1
Mejor respuesta motora	
Obedece mandatos verbales	6
Localizar el dolor	5
Flexión-retirada	4
Flexión anormal (rigidez de decorticación)	3
Extensión (rigidez de descerebración)	2
Sin respuesta	1
Total	15

Anexo 7. Escala SOFA

Escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Puntuación SOFA	0	1	2	3	4
Respiratorio: PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤200 con soporte respiratorio	≤100 con soporte respiratorio
Coagulación: plaquetas x10 ⁹ L	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Hepático: bilirrubina (mmol/L)	<20	20-32	33-101	102-204	≥205
Cardiovascular	No hipotensión	PAM <70 mm Hg	*Dopa ≤ 5 Dobuta (cualquier dosis)	*Dopa > 5 o A≤0,1 o NA≤0,1	*Dopa > 5 o A>0,1 o NA>0,1
Neurológico: Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal: Creatinina (mmol/L) o diuresis/24h	<110	110-170	171-299	330-440 o <500 ml/día	>440 o < 200 ml/día
SOFA total (Σ 6 ítems)					

*Inotrópicos administrados durante al menos una hora (dosis en mcg/Kg/min).

PAM: presión arterial media. A: adrenalina. NA: noradrenalina.

Fuente: Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De mendoca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996; 22:707-10.

Anexo 8. Modelo APACHE II

Sistema de puntuación APACHE II ((Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II)).

4	3	2	1	0	Puntuación	1	2	3	4
> 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	Temperatura central (°C)	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 29,9
> 160	130-159	110-129		70-109	Presión arterial media (mmHg)		50-69		< 49
> 180	140-179	110-139		70-109	Ritmo cardiaco (latidos/min)		55-69	40-54	< 39
> 50	35-49		25-34	12-24	Frecuencia respiratoria (con o sin VM)	10-11	6-9		< 5
> 500	350-499	200-349		200 > 70	Oxigenación* (mmHg): si FiO ₂ > 0,5 considerar A-a O ₂ , y si FiO ₂ < 0,5 la PaO ₂	A-a O ₂ PaO ₂	61-70	55-60	< 55
> 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49	pH arterial		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
> 180	160-179	155-159	150-154	130-149	Sodio (mmol/L)		120-129	111-119	< 110
> 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	K (mmol/L)	3-3,4	2,5-2,9		< 2,5
> 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4	Creatinina** (mg/dL)		< 0,6		
> 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9	Hematocrito (%)		20-29,9		< 20
> 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9	Leucocitos (x 10 ⁹ /L)		1-2,9		< 1

* Si la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) es > 0,5, se asignan puntos al gradiente alveolo-arterial (A-aDO₂). Si la fracción inspirada de oxígeno es < 0,5, se asignarán puntos a la presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂).

** La creatinina tendrá doble puntuación en presencia de fracaso renal agudo.

Otros puntos:

- Glasgow Coma Scale: El GCS del paciente se restará de 15, y el valor de la diferencia 15-GCS se consignará como puntos.

- Edad: años Puntos

≤ 44 = 0

45-54 = 2

55-64 = 3

65-74 = 5

$\geq 75 \dots \dots \dots \dots = 6$

- Estado de salud crónico: Si el paciente, antes del ingreso en el hospital, tiene historia de insuficiencia severa de órganos o de compromiso inmunitario encuadrado en las definiciones siguientes, se asignarán puntos como sigue:
 - Para pacientes no quirúrgicos o postoperatorio de cirugía urgente: 5 puntos.
 - Para postoperatorio de cirugía electiva: 2 puntos.

Definiciones:

La insuficiencia de órganos o el compromiso inmunitario deben haber sido evidentes previamente al ingreso hospitalario actual, y conforme a los siguientes criterios:

Hígado:

- Cirrosis diagnosticada por biopsia e hipertensión portal documentada; o
- Episodios anteriores de sangrado gastrointestinal atribuidos a hipertensión portal; o
- Episodios previos de fallo hepático, encefalopatía o coma.

Cardiovascular:

- Clase IV de la New York Heart Association.

Respiratorio:

- Enfermedad respiratoria crónica restrictiva, obstructiva, o vascular, con limitación severa al ejercicio, p.ej. incapacidad para subir escaleras o realizar las tareas domésticas; o
- Situación crónica documentada de hipoxemia, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar severa (> 40 mm Hg), o dependencia de respirador.

Renal:

- Enfermedad renal dependiente de diálisis crónica.

Compromiso inmunitario:

- El paciente ha recibido tratamiento que suprime la resistencia a la infección, p.ej., inmunosupresión, radiación, quimioterapia, altas dosis de esteroides recientes o en tratamiento a largoplazo; o
- El paciente tiene una enfermedad que está suficientemente avanzada como para suprimir la resistencia a la infección, p.ej., leucemia, linfoma o SIDA.

$$\text{Logit} = -3,517 + (\text{puntuación Apache II}) * 0,146$$

$$e^{\text{logit}}$$

$$\text{Probabilidad estimada de muerte} = \frac{e^{\text{logit}}}{1 + e^{\text{logit}}}$$

Fuente: Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13:818-29.

Anexo 9. Modelo SAPS 3

Simplified Acute Physiology Score. SAPS 3

Parte I

Box 1	0	3	5	6	7	8	9	11	1 3	1 5	1 8
Edad, años	< 4 0		≥ 40 a < 60				> 6 0 a < 7 0		≥ 7 0 a < 7 5	≥ 7 5 a < 8 0	≥ 8 0
Comorbilidades		Tratamiento del cáncer ²		ICC crónica (NYHAIV), Neoplasia Hematologica ³ ₄		Cirrosis, SIDA ³		Cáncer ⁵			
Estancia hospitalaria Previa al ingreso en UCI, días ¹	< 1 4			≥ 14 a < 28	≥ 28						
Procedencia			Urgencias		Otro a UCI	Otros ⁶					
Tratamientos previos Al ingreso en UCI		Drogas vasoactivas									

Box II		0	3	4	5	6
Ingreso en UCI, programado o no			No programado			
Motivo(s) de ingreso	Ver parte 2da					
Situación quirúrgica al ingreso		Cirugía programada			No cirugía ⁷	Cirugía de emergencia
Localización anatómica de la cirugía	Ver parte 2da					
Infección aguda al ingreso				Nosocomial ⁸	Respiratoria ⁹	

Box III	1 5	1 3	11	1 0	8	7	5	3	2	0	2	4	5	7	8
Glasgow Coma Scale, puntos*	3 - 4			5		6			7 - 1 2	≥ 13					
Bilirrubina total, mmol/L‡										≤ 34, 2		≥ 34, 2 a < 102 ,6	≥ 102 ,6		
Temperatura corporal, °Celsius‡							< 35			≥ 35					
Creatinina, mmol/L‡	3 - 4			5		6				< 106 ,1	≥ 106 ,1 a < 176 ,8		≥ 176 ,8 a < 309 ,4	≥ 309 ,4	
Frecuencia Cardiaca, Latidos/min uto‡										< 120			≥ 120 a < 160	≥ 160	
Leucocitos, G/L‡										< 15	≥ 15				
pH*									≤ 7,2 5	≥ 7,2 5					
Plaquetas, G/L*		< 2 0			≥ 2 5 a < 5 0		≥ 50 a < 100			≥ 100					
Tensión arterial Sistólica, mmHg*			< 40		≥ 4 0 a < 7 0				≥ 70 a < 12 0		≥ 120				
Oxigenación ^{10, 11}			PaO ₂ /Fi O ₂ < 100 y VM			PaO ₂ /Fi O ₂ ≥ 100 y VM	Pa O ₂ < 60 y no VM			Pa O ₂ ≥ 60 y no VM					

(‡: consignar el mayor valor/*: consignar el menor valor).

En general, no hay condiciones mutuamente excluyentes para los campos siguientes: comorbilidades, motivos de ingreso, e infecciones agudas al ingreso.

Así, si un paciente tiene más de una condición para una variable específica, los puntos se asignan para todas ellas.

1) Esta variable se calcula como diferencia entre día y hora de ingreso en UCI y en el hospital.

2) Hace referencia a cualquier tratamiento quimioterápico, inmunosupresor, radioterápico o esteroideo.

- 3) Si un paciente tiene ambas condiciones la puntuación que se aplica en este caso es el doble.
- 4) Fatiga, disnea o angina en reposo o a mínimos esfuerzos; no puede vivir solo, caminar despacio o vestirse sin síntomas/Linfoma, leucemia aguda o mieloma múltiple.
- 5) Cáncer con metástasis a distancia (aparte de linfadenopatías regionales) diagnosticadas mediante cirugía, imagen, u otros métodos.
- 6) El paciente procede de una planta convencional de hospitalización o de cualquier otro punto del hospital, incluyendo la unidad de cuidados intermedios.
- 7) Paciente no sometido a un procedimiento quirúrgico como parte de su ingreso en UCI.
- 8) Infección al ingreso en UCI desarrollada 48 horas o más tarde al ingreso en el hospital o secundaria a un procedimiento diagnóstico/terapéutico médico/quirúrgico.
- 9) Referida al tracto respiratorio inferior: neumonía, absceso pulmonar, u otros.
- 10) Menor valor de presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO₂) correspondiente en el tiempo al valor de la concentración inspiratoria de oxígeno (FIO₂).
- 11) VM hace referencia a cualquier tipo de soporte ventilatorio o ventilación mecánica.

Hoja de puntuación SAPS 3 al ingreso. Parte 2

Box II (continuación)	
Ingreso en UCI ¹²	16
Motivo(s) de ingreso	
Cardiovascular: trastornos del ritmo ¹³	-5
Neurológico: convulsiones ¹³	-4
Cardiovascular: shock hipovolémico hemorrágico y no hemorrágico/ Digestivo: abdomen agudo, otros ³	3
Neurológico: coma, estupor, obnubilación, trastorno del nivel de alerta, confusión, agitación, delirio	4
Cardiovascular: shock séptico/shock anafiláctico, shock mixto y no definido ³	5
Hepático: fallo hepático	6
Neurológico: déficit neurológico focal	7
Digestivo: pancreatitis grave	9
Neurológico: efecto masa intracranegal	10
Resto	0
Localización anatómica de la cirugía	
Transplante: hígado, riñón, páncreas, reno-pancreático, otros	-11
Trauma u otra cirugía aislada que incluya tórax, abdomen o miembros/trauma múltiple	-8
Cirugía cardiaca: injerto aortocoronario sin reparación valvular	-6
Neurocirugía: accidente cerebrovascular	5
Resto	0

¹²Todo ingreso en UCI recibe una compensación de 16 puntos para evitar la posibilidad de que la puntuación SAPS 3 resulte con valor negativo.

¹³Si ambas condiciones están presentes al ingreso, sólo se puntúa el peor valor (-4).

$$\text{Logit} = -32,6659 + \ln(\text{puntuación SAPS 3} + 20,5958) \times 7,3068$$

$$e^{\text{logit}}$$

$$\text{Probabilidad estimada de muerte} = \frac{e^{\text{logit}}}{1 + e^{\text{logit}}}$$

La función *logit* para la región de América Latina es:

$$\text{Logit}_{\text{AL}} = -64,5990 + \ln(\text{puntuación SAPS 3} + 71,0599) \times 13,2322$$

AL, América Latina

$$e^{\text{logit}_{\text{AL}}}$$

$$\text{Probabilidad estimada de muerte (para América Latina)} = \frac{e^{\text{logit}_{\text{AL}}}}{1 + e^{\text{logit}_{\text{AL}}}}$$

Fuente: Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. Intensive Care Med. 2005; 31: 1345-1355.

Anexo 10. Planilla de recolección

Paciente No. _____ HC: _____

Bloque 1. Variables clínicas

Edad: _____

Temperatura °C _____ PAM (mm Hg) _____

Escala del coma de Glasgow _____

Tiempo entre el diagnóstico de sepsis y su entrada a UCI _____ horas

Bloque 2. Variables gasométricas

pH _____, PaO₂ (mm Hg) _____ PaCO₂ (mm Hg) _____,

SaO₂ (%) _____ PaO₂/FiO₂ _____

Bloque 3. Variables hematológicas y bioquímicas

Conteo de plaquetas ($\times 10^9$) _____ Lactato (mmol/L) _____

Glucemia (mmol/L) _____ Creatinina ($\mu\text{mol}/\text{L}$) _____

Bilirrubina total ($\mu\text{mol}/\text{L}$) _____ Albúmina (g/L) _____

Bloque 4. Variables de tratamiento

Tiempo entre el diagnóstico de sepsis y la primera dosis de antibiótico _____ horas

Cantidad de cristaloides administrados en las primeras 24 horas del ingreso _____ litros

Balance hidromineral a las primeras 24 horas del ingreso _____ ml

Dosis de norepinefrina _____ mcg/Kg/min

Uso de bicarbonato de sodio: Sí _____ No _____

Terapia de remplazo renal: Sí _____ No _____

Ventilación artificial mecánica invasiva: Sí _____ No _____

Uso de relajantes musculares: Si _____ No _____

Estado al egreso en UCI: Vivo _____ Fallecido _____

Anexo 11. Modelo de consentimiento informado

Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Aleida Fernández Chardiet”

Título de la investigación: Escala pronóstica del estado al egreso en pacientes críticos con sepsis.

Consentimiento informado familiar.

Por este medio yo _____, familiar más cercano del paciente _____, que se encuentra ingresado/a en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Aleida Fernández Chardiet”, con número de Historia Clínica _____, hago constar que se me explicó por el médico a cargo de la investigación el objetivo del estudio; la necesidad de registrar los datos de la historia clínica y los exámenes complementarios practicados al paciente en una investigación que se realiza en dicha unidad, y que permitirá obtener resultados útiles para otros pacientes. Se me explicó que no se harán procedimientos médicos o quirúrgicos experimentales no aprobados. Se realizarán los exámenes complementarios y clínicos requeridos en cada caso; se emplearán los fármacos y procedimientos que de manera sistemática se utilizan es los pacientes con sepsis. No se divulgará el nombre de mi familiar o su fotografía.

He tenido la oportunidad de preguntar sobre la investigación y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente en que mi familiar participe en esta investigación.

Dado a las _____ horas del día _____ del mes de _____ del 20_____.

Firmado: _____ Nombre y apellidos: _____

Relación familiar: _____

Médico que obtiene el consentimiento: _____ Firma: _____

Anexo. 12. Motivo de ingreso en las muestras de estudio y validación.

Origen de la sepsis	Total n=385(%)	Muestra de estudio n=224(%)	Muestra de validación n=161(%)
Neumonía	268(69,6)	168(75,0)	100((62,1)
Peritonitis	62(16,1)	28(12,5)	34(21,1)
ITU	19(4,9)	12(5,4)	7(4,3)
Meningoencefalitis	10(2,6)	7(3,1)	3(1,9)
Partes blandas	20(5,2)	9(4,0)	11(6,8)
Otros	6(1,6)	0(0,0)	6(3,8)

Fuente: base de datos. p=0,004