

Jose María Ferreras Amez

# Implementación de un sistema de alarmas integrado en el programa informático para la detección precoz de la sepsis grave

Director/es

Ferreras Amez, Antonio  
Martínez Álvarez, Rosa

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA DE ALARMAS  
INTEGRADO EN EL PROGRAMA INFORMÁTICO  
PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE LA SEPSIS  
GRAVE

Autor

Jose María Ferreras Amez

Director/es

Ferreras Amez, Antonio  
Martínez Álvarez, Rosa

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
Escuela de Doctorado

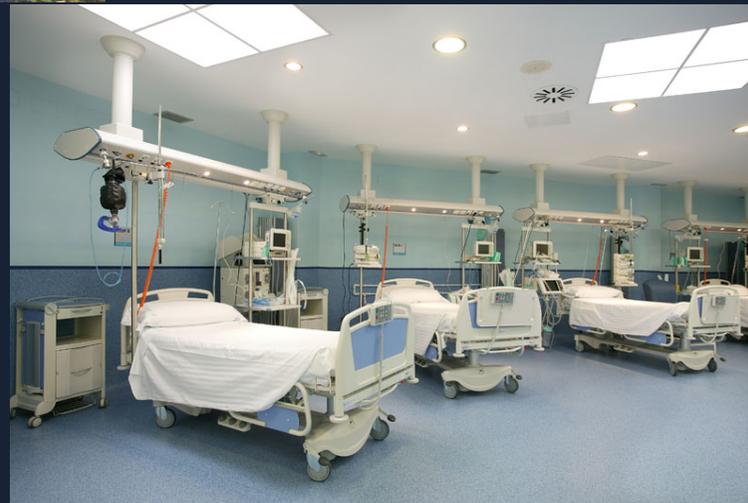
2014



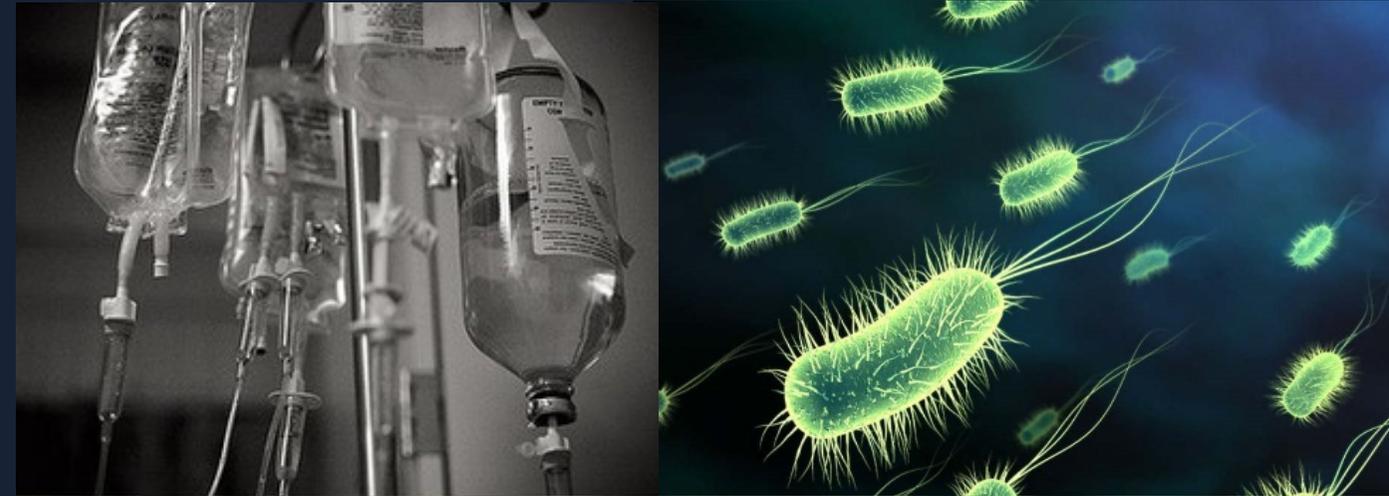


El hospital Rojo Villanova se creó en 1956 con la llegada de los primeros pacientes procedentes del Servicio de Tisiología del Hospital Provincial de Zaragoza y, por aquel entonces era un Dispensario Central Antituberculoso conocido como "Cascajo". En 1999 se transformó en el hospital general mediante un convenio entre el Gobierno de Aragón y el Insalud.

Hoy en día, el hospital cuenta con 200 camas de hospitalización, dispone de una cartera de 23 servicios y tiene una población asignada que ronda las 190.000 personas.



TESIS DOCTORAL JOSE MARIA FERRERAS AMEZ



**Implementación de un sistema de alarmas integrado en el programa informático para la detección precoz de los pacientes con sepsis grave**

TESIS DOCTORAL  
José María Ferreras Amez  
HOSPITAL ROYO VILLANOVA



©Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Enero 2014.

Autor: José María Ferreras Amez.

Reservados todos los derechos. Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, por cualquier medio, electrónico o mecánico sin permiso por escrito del titular.

Tesis doctoral.

Implementación de un sistema  
de alarmas integrado en el  
programa informático para la  
detección precoz de los  
pacientes con sepsis grave

Tesis doctoral  
José María Ferreras Amez  
Hospital Royo Villanova



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

HOSPITAL ROYO VILLANOVA  
SERVICIO DE URGENCIAS

“Implementación de un sistema de alarmas integrado  
en el programa informático para la detección precoz  
de los pacientes con sepsis grave”

Tesis doctoral, 2013  
Trabajo de Investigación para optar al grado de Doctor en  
Medicina y Cirugía



D. ANTONIO FERRERAS ÁMEZ, Doctor en Medicina y Cirugía, Facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet y profesor asociado de la Universidad de Zaragoza

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado **“Implementación de un sistema de alarmas integrado en el programa informático para la detección precoz de los pacientes con sepsis grave”** que presenta el Dr. JOSÉ MARÍA FERRERAS AMEZ, Licenciado en Medicina y Cirugía, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, no existiendo impedimento alguno para su defensa.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza, a 20 de enero del 2014.

Fdo. Doctor Antonio Ferreras Amez



Dña ROSA MARTÍNEZ ÁLVAREZ, Doctora en Medicina y Cirugía, Facultativo especialista en Medicina Interna del Hospital Royo Villanova y profesora asociado de la Universidad de Zaragoza

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado **“Implementación de un sistema de alarmas integrado en el programa informático para la detección precoz de los pacientes con sepsis grave”** que presenta el Dr. JOSÉ MARÍA FERRERAS AMEZ, Licenciado en Medicina y Cirugía, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, no existiendo impedimento alguno para su defensa.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza, a 20 de Enero del 2014.

Fdo. Doctora Rosa Martínez Álvarez.



## **AGRADECIMIENTOS.**

**“no es hábil el que posee muchas herramientas sino el que sabe usarlas...”**

Como es fácil de presuponer, el presente trabajo, refleja la implicación de un grupo de personas que constituyen el grupo de sepsis del Hospital Royo Villanova. Sin la aportación multidisciplinar que realiza el mismo, sería imposible la elaboración de esta tesis. Paloma Dorado, Carmen Aspiroz, Gabriel Tirado, Ana Ezpeleta, Rosa Martínez, las piezas claves del desarrollo de este proyecto.

La colaboración de los responsables de desarrollo de la herramienta informática, Rafael Marrón a la cabeza, ha sido clave para su implantación definitiva.

El apoyo económico de la beca obtenida de la Sociedad Enfermedades Infecciosas del Norte (SEINORTE), sin duda, necesaria para poder acometer los costes de este trabajo.

Mi familia, en especial mi novia, mi hermano, el motor que impulsan, un trabajo, un esfuerzo, y muchas horas robadas al descanso.

Por todo lo anterior, gracias.

JM. Ferreras Amez.



## ÍNDICE.

### AGRADECIMIENTOS

### ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS</b>	17
<b>1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA</b>	19
<b>2. HIPÓTESIS</b>	25
<b>3. OBJETIVOS</b>	29
<b>4. INTRODUCCIÓN</b>	33
4.1. Concepto de sepsis.	35
4.2. Características fisiopatológicas de la sepsis.	41
4.3. Epidemiología de la sepsis en las Unidades de Cuidados Intensivos de España y Europa.	45
4.4. Guías de manejo de práctica clínica de la sepsis.	50
4.4.1. Historia de las guías de práctica clínica.	50
4.4.2. Grados de recomendación.	51
4.4.3. Reanimación y aspectos relacionados con la infección.	54
4.4.3.1. Reanimación inicial.	54
4.4.3.2. Detección de pacientes con sepsis y mejora de actuación.	57
4.4.3.3. Diagnóstico.	59
4.4.3.4. Tratamiento antimicrobiano.	61
4.4.3.5. Control del foco.	64
4.4.4. Soporte hemodinámico y tratamiento asociado.	65
4.4.4.1. Fluidoterapia en la sepsis grave.	65
4.4.4.2. Soporte vasopresor.	65
4.4.4.3. Tratamiento inotrópico.	66

4.4.4.4. Tratamiento con corticoides.	67
4.4.5. Otras terapias de soporte en la sepsis grave.	67
4.4.5.1. Administración de productos sanguíneos.	67
4.4.5.2. Proteína C Recombinante humana.	68
4.4.5.3. Profilaxis de enfermedad tromboembólica.	68
4.4.5.4. Profilaxis de la úlcera de estrés.	68
4.5. Grupo de Sepsis Hospital Royo Villanova	69
4.6. Unidad de Sepsis Hospital Son Llätzer	71
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS.</b>	<b>73</b>
5.1. Diseño.	75
5.2. Selección de pacientes.	77
5.3. Variables recogidas.	81
5.4. Consideraciones éticas.	85
5.5. Análisis estadístico.	86
<b>6. RESULTADOS.</b>	<b>89</b>
6.1. Cálculo del tamaño muestral.	91
6.2. Descripción de la muestra.	91
6.2.1. Factores de la muestra.	91
6.2.2. Factores intrínsecos y extrínsecos.	92
6.2.3. Aplicación del <i>Bundle</i> primeras horas.	93
6.2.4. Valoración de la gravedad.	98
6.2.5. Origen y Foco de infección.	101
6.2.6. Servicios de ingreso.	102
6.2.7. Perfil patógeno y de antimicrobianos empleados.	103
6.2.8. Variación estacional de los ingresos.	107
6.2.9. Estancia hospitalaria.	109
6.2.10. Tiempos de atención.	110

6.2.11. Fluidoterapia en Urgencias.	114
6.2.12. Variables analíticas.	116
6.3. Valoración de pruebas diagnósticas. Sensibilidad y especificidad. Supervivencia de falsos negativos.	118
6.4. Estadística analítica.	121
6.4.1. Curvas de supervivencia en el momento del triaje.	121
6.4.2. Supervivencia en función del paquete de tratamiento.	126
6.4.3. Curvas de supervivencia en función de reactantes de fase aguda.	133
6.4.4. Supervivencia comparativa del sistema de alarmas.	136
6.4.5. Curvas de supervivencia en función de los factores: generales, intrínsecos y extrínsecos.	137
6.4.6. Análisis multivariante.	141
<b>7. DISCUSION.</b>	143
7.1. Relevancia del diagnóstico precoz de la sepsis grave.	145
7.2. Comentarios respecto a otros estudios de detección automática de sepsis.	149
7.3. Comentarios respecto a los criterios de inclusión de los pacientes.	151
7.4. Consideraciones sobre el diseño y metodología del estudio.	152
7.5. Comentarios respecto a características demográficas del estudio.	153
7.6. Comentarios respecto al cumplimiento del <i>bundle</i> y la reducción de la mortalidad.	154
7.7. Comentarios respecto al factor pronóstico de la determinación de ácido láctico y PCR.	163
7.8. Comentarios respecto al código sepsis. Sensibilidad de activación.	165

7.9. Comentarios respecto al factor pronóstico de las constantes en el momento del triaje.	166
7.10. Comentarios respecto a la supervivencia en función del paquete de tratamiento.	170
7.11. Limitaciones.	172
7.12. Planteamiento de problemas y posibles soluciones futuras.	173
<b>8. CONCLUSIONES.</b>	179
<b>9. ANEXOS.</b>	183
<b>10. BIBLIOGRAFÍA.</b>	201

## **ABREVIATURAS.**

ACCP: American Collage of Chest Physicians.

ARH2: Antagonistas de los receptores H2.

AP: Arteria pulmonar.

ATB: Antibioterapia.

ATS: American Thoracic Society.

CARS: Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria.

CEICA: Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.

CS: Código sepsis.

CSG: Código sepsis grave.

DMO: Disfunción de diferentes órganos.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica.

ESICM: European Society of Intensive Care Medicine.

GI: Gastrointestinal.

HMO: Hemocultivo.

HRV: Hospital Royo Villanova.

HSLL: Hospital Son LLàtzer.

HTA: Hipertensión arterial.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IBP: Inhibidor de la bomba de protones.

IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (Infectious Diseases Society of America).

PA presión arterial

PAM: Presión arterial media.

PCH: Puesto Clínico Hospitalario.

PEEP: Presión positiva al final de la espiración.

PIMIS: Protocolo informatizado de manejo multidisciplinar integral de la sepsis.

PVC: Presión Venosa Central.

RPGO: Resucitación precoz guiada por objetivo.

SALUD: Servicio Aragonés de Salud.

SCCM: Society of Critical Care Medicine.

SDRA: Síndrome de distress respiratorio del adulto.

SET: Sistema Español de Triage.

SG: Sepsis Grave.

SIS: Surgical Infection Society.

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. Evaluación del fallo orgánico secuencial.

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatorio sistémico.

SS: Shock séptico.

SSC: Campaña sobrevivir a la sepsis.

SU: Servicio de urgencias.

SV: sonda vesical

SvcO<sub>2</sub>: Saturación venosa central de oxígeno.

SvO<sub>2</sub>: Saturación venosa mixta.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

US: Unidad de Sepsis.



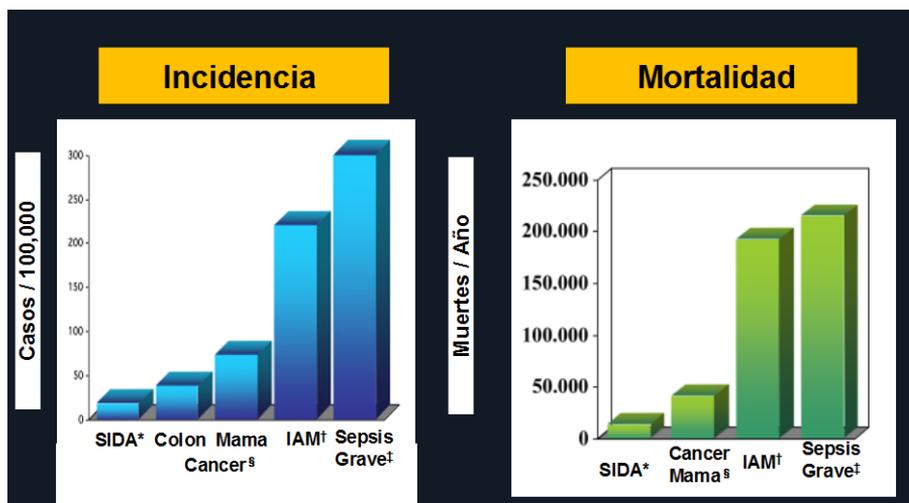
# **1. JUSTIFICACIÓN.**



# 1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.

Las infecciones constituyen un 10,4% de las urgencias hospitalarias<sup>1</sup>, pero sólo un 5-10% cumplen criterios diagnósticos de sepsis<sup>2</sup>. En nuestro país se estima que se presentan unos 50.000- 100.000 casos de sepsis/año, de los que un 30% evolucionarán a cuadros de sepsis grave (SG) o *shock séptico* (SS), con una mortalidad en torno al 20-25% para la SG y del 45% en el caso de SS<sup>3</sup>. Además, en los últimos años su incidencia ha aumentado a una tasa anual del 8-13% tanto en Europa como en Estados Unidos, lo que se relaciona con factores como aumento de la edad de la población, incremento de la realización de técnicas invasivas, estados de inmunodepresión por fármacos, enfermos tratados con quimioterapia, etc<sup>4-7</sup>.

Estudios epidemiológicos<sup>8-10</sup> (**gráfico 1**) realizados en la última década han puesto de manifiesto que este proceso es responsable de más muertes que el infarto agudo de miocardio o el ictus, y que el



**Gráfico 1. Relación de patologías incidencia/mortalidad.**

†:National Center for Health Statistics. 2001. §: American Cancer Society, 2001. \*American Heart Association. 2000. ‡: Angus DC et al. Crit Care Med.2001. Minimo et al. JAMA.

conjunto de los tumores de mama, colon, recto y próstata, lo que pone de manifiesto su trascendencia desde el punto de vista de la salud pública.

A pesar de ello, es una enfermedad, apenas visible mediáticamente comparada con otras patologías. Además, socialmente no hay conciencia de la misma, como lo pone de manifiesto un reciente estudio internacional<sup>11</sup> sobre 6.000 personas encuestadas, donde tan sólo el 4% en Francia, el 13% en España o el 19% en USA de los entrevistados habían oído alguna vez el término “sepsis”.

A esta escasa visibilidad se une la complejidad en su diagnóstico, ya que es una patología difícil de identificar. Ante una infección grave, el organismo, presenta una respuesta sistémica inespecífica, con unos signos y síntomas muy generales y que con facilidad conducen a confusión y a error diagnóstico. Esta ausencia de criterios clínicos y diagnósticos bien definidos han dificultado el avance en el conocimiento clínico-epidemiológico de esta entidad, así como la comparación y extrapolación a la práctica diaria de los diferentes estudios realizados. De hecho han sido precisas varias conferencias internacionales de consenso para definir el concepto de sepsis<sup>2</sup>.

Con el enfoque actual de la SG y SS ésta se convierte en una patología tiempo-dependiente, entendiéndose como tales a aquéllas en las que el retraso en el diagnóstico y el tratamiento influye negativamente en la evolución, como puede ser el caso del ictus o del síndrome coronario agudo. Así pues, los servicios de urgencias pasan a tener un papel crucial tanto en la detección precoz, como en el inicio del tratamiento de las SG/SS<sup>12</sup>.

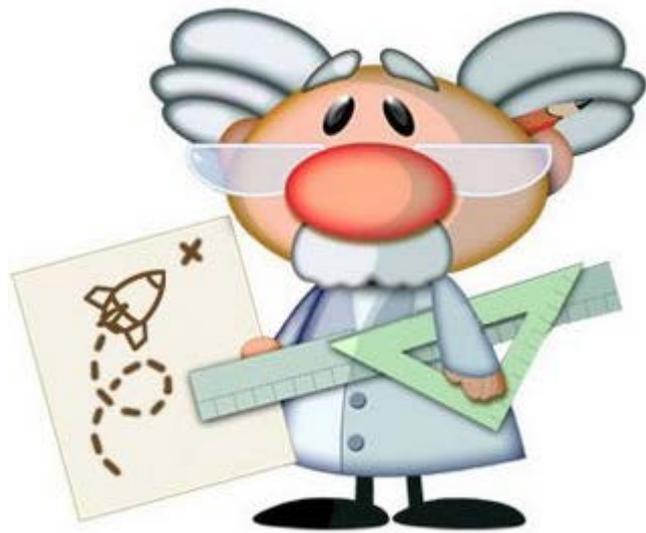
Para garantizar una asistencia ajustada al factor tiempo se han creado unos códigos, cuya activación se basa en datos clínicos, como es el caso del Código Ictus o el Código Dolor Torácico. Estos códigos han demostrado disminuir la morbimortalidad al priorizar la asistencia y el tratamiento. La detección precoz de la SS/SG se ve dificultada porque en su definición se incluyen datos analíticos, como la cifra de leucocitos y la obtención de lactato<sup>2</sup>. La realidad de muchos servicios de urgencias en nuestro país, en permanente situación de saturación, es que la asistencia puede demorarse varias horas y, por tanto, un protocolo de detección precoz que incluya

datos analíticos podría resultar poco eficaz.

Por ello, se decidió elaborar un Código de Sepsis Grave (CSG) cuya activación se basa en los parámetros clínicos que se pueden obtener desde la llegada al paciente a urgencias y previamente a su asistencia. En la actualidad los servicios de Urgencias de Aragón trabajan con el programa informático denominado PCH (Puesto Clínico Hospitalario). Se decidió integrar la activación del CSG a través de los parámetros que se obtienen en el momento de triaje de una forma automática. De esta manera, se alerta al personal sanitario -personal facultativo y de enfermería- de los posibles casos de sepsis grave y se insta a la atención precoz de ese paciente.

Crear una herramienta informática para detectar precozmente desde el triaje de urgencias a los pacientes con sepsis grave sería de gran utilidad en esta patología. Implicaría la activación de las medidas de diagnóstico y tratamiento adecuadas con la finalidad de alcanzar una reducción de la mortalidad. No conocemos que se halla llevado a cabo ningún estudio al respecto.





## 2. HIPÓTESIS.



## 2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Un sistema de alarmas integrado informáticamente mejorará la atención de los pacientes con Sepsis Grave. Este sistema será capaz de alertar sobre esta patología, de modo que se apliquen precozmente las medidas recomendadas para su tratamiento logrando una reducción de la mortalidad.





### **3. OBJETIVO.**



## 3. OBJETIVO.

### 3.1. OBJETIVO PRINCIPAL.

1.-Lograr una reducción en la mortalidad de los pacientes atendidos en el servicio de Urgencias del Hospital Royo Villanova tras la implementación del sistema de alertas para la detección de sepsis grave en el PCH.

### 3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

1.-Determinar si el programa detecta precozmente pacientes con SG y SS en el servicio de Urgencias.

2.-Comprobar la sensibilidad del sistema de alarmas respecto a los diagnósticos de sepsis en una muestra histórica de los años previos a la implantación.

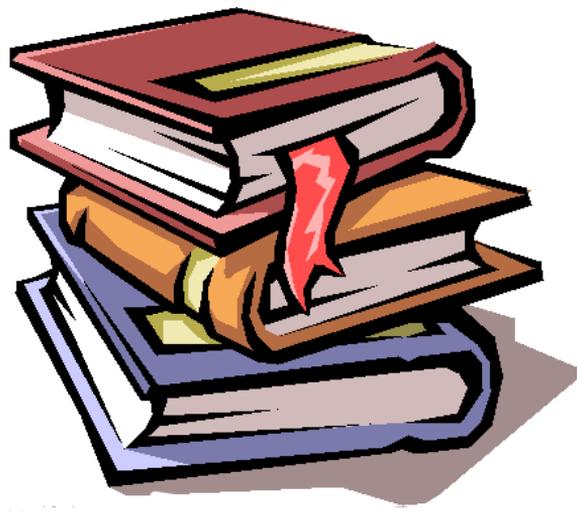
3.-Comprobar si en pacientes con SG y SS se han obtenido hemocultivos y otras muestras microbiológicas según foco.

4.-Comprobar los pacientes a los que se les ha administrado antibioterapia precoz tras el diagnóstico de SG (tiempo de administración en horas).

5.-Comprobar la aplicación del *bundle* a las 6 primeras horas.

6.-Medir estancia hospitalaria en los pacientes con SG/SS.





## 4. INTRODUCCIÓN.



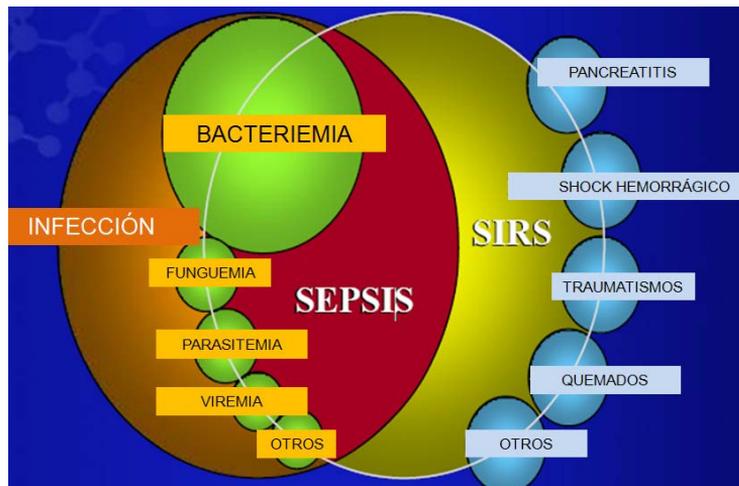
# 4. INTRODUCCIÓN.

## 4. 1. CONCEPTO DE SEPSIS.

La sepsis se define como la respuesta inmunológica del huésped a la infección. Esta respuesta, iniciada con fines defensivos, en algunas ocasiones es desmesurada y provoca lesión tisular en el huésped. La sepsis se caracteriza por una serie de estadios progresivos de la misma enfermedad en la que la respuesta inflamatoria sistémica es secundaria a la activación de diferentes mediadores inflamatorios, que pueden llevar a la disfunción orgánica<sup>13</sup>.

La reacción inflamatoria generalizada inducida por la infección no es específica y puede observarse en ausencia de ésta. Por ello se ha propuesto el término de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) para definir este proceso inflamatorio independientemente de su causa. Así, existen causas no infecciosas responsables del SRIS como pancreatitis, politraumatismo, quemaduras extensas, isquemia, shock hemorrágico, procesos inmunológicos y otras<sup>14</sup>. **Figura 1.**

**Figura 1. Relación sepsis/SRIS/infección.**



La sepsis y el síndrome de disfunción multiorgánica son el resultado de una respuesta excesiva o inadecuada de los mecanismos de defensa del huésped por la presencia de microorganismos o sus productos, induciendo una respuesta inflamatoria que tiene como principal diana el endotelio vascular. Esta respuesta inflamatoria incluye la activación de monocitos y macrófagos, neutrófilos, células endoteliales, plaquetas y otras células; la producción de citocinas, a nivel local y sistémica; la activación de sistemas de cascada de proteínas plasmáticas, como el sistema de complemento, las vías de coagulación intrínseca (sistema de contacto) y extrínseca, el sistema fibrinolítico; la activación de mediadores lipídicos; la activación de la vía del óxido nítrico (NO); la producción de radicales libres; la activación de los linfocitos B y T y sus productos, y muchas otras sustancias<sup>15</sup>.

A finales de 1980, Cerra y colaboradores<sup>16</sup>, plasmaron magistralmente el concepto de la evolución temporal de la respuesta orgánica ante una agresión y sus diversos caminos evolutivos.

En 1991 y ante el desorden reinante, un panel de expertos del American Collage of Chest Physicians (ACCP) y de la Society of Critical Care Medicina (SCCM) publicó una reunión de consenso<sup>17</sup> para ayudar a caracterizar varios estados relacionados con la infección, y de esa manera, universalizar conceptos en el momento de definir situaciones clínicas particulares. Las definiciones de infección, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), sepsis, sepsis grave y shock séptico aparecen en la **tabla 1**. Como observamos, no se trata de entidades diferentes sino de intentar definir la respuesta orgánica inespecífica (SRIS) ante una agresión. En el caso de la sepsis, se definen diferentes estadios (sepsis, sepsis grave y shock séptico) considerando un orden temporal. Sin embargo, esta cronología mencionada sólo responde a una estrategia docente, pues no necesariamente se presenta así en la práctica diaria. En los extremos de la vida (neonatos o ancianos), ante microorganismos muy virulentos, grandes inóculos, o en pacientes inmunodeprimidos, el inicio del cuadro puede darse en cualquier estadio, o bien el paso desde un estadio a otro puede ser muy rápido y fulminante.

<b>Denominación</b>	<b>Concepto</b>
<b>Infección</b>	Invasión por microorganismos patógenos o potencialmente patógenos de tejidos o fluidos normalmente estériles (sangre, cavidad pleural, etc.)
<b>SIRS</b>	Respuesta sistémica inespecífica ante una agresión que se manifiesta por dos o más de las siguientes condiciones: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fiebre (<math>&gt;38^{\circ}\text{C}</math>) o hipotermia (<math>&lt;36^{\circ}\text{C}</math>)</li> <li>2. Taquicardia (FC <math>&gt;90/\text{minuto}</math>)</li> <li>3. Taquipnea (FR <math>&gt;20/\text{minuto}</math>) o bien hipocapnia (<math>\text{PaCO}_2 &lt;32\text{ mmHg}</math>)</li> <li>4. Leucocitosis (<math>&gt;12.000/\text{mm}^3</math>) o leucopenia (<math>&lt;4.000/\text{mm}^3</math>) o <math>&gt;10\%</math> de formas inmaduras.</li> </ol>
<b>Sepsis</b>	Respuesta sistémica a la infección documentada (SRIS + foco claro de infección)
<b>Sepsis grave</b>	Sepsis que desarrolla disfunción de diferentes órganos (DMO)
<b>Shock séptico</b>	Sepsis grave que desarrolla hipotensión sostenida a pesar del adecuado aporte de volumen intravascular
<b>Disfunción multiorgánica</b>	Necesidad de fármacos vasoactivos. Hipoxemia grave ( $\text{pO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ ), o necesidad de ventilación mecánica. Plaquetas $< 100.000\text{ mm}^3$ , o recuento basal /2. Creatinina $> 2\text{ mg/dl}$ o creatinina basal $\times 2$ , o diuresis $< 0,5\text{ ml/kg/h}$ más de 2 horas. Bilirrubina $> 2\text{ mg/dl}$ o bilirrubina basal $\times 2$ . Glasgow $< 15$ puntos.

**Tabla 1. Definiciones adaptadas según la conferencia de consenso.**

La Conferencia de Consenso de 1991, sirvió para fijar un esquema conceptual sobre la sepsis que ha permitido conocer mejor la historia natural de la enfermedad, y ha sido ampliamente aceptado y empleado en numerosos estudios epidemiológicos y ensayos clínicos. Bone y colaboradores<sup>18</sup>, definieron a la sepsis como la respuesta inflamatoria sistémica frente a la infección. La enfermedad y sus secuelas se manifiestan como estadios progresivos de un mismo proceso, en el cual la respuesta sistémica a la infección puede generar una reacción inflamatoria generalizada en órganos distantes a la lesión.

Sin embargo, en los últimos años se han señalado las limitaciones del citado esquema. Las definiciones no tienen en cuenta suficientemente la fisiopatología de la enfermedad, y no permiten su diagnóstico precoz, que se considera fundamental para mejorar el pronóstico. Aunque los estadios de la sepsis (sepsis, sepsis grave, shock séptico) resultan útiles, cada uno de ellos incluye un conjunto muy heterogéneo de pacientes con riesgos de muerte muy dispares, considerándose un sistema insatisfactorio, tanto para la estratificación clínica de los pacientes, como para el desarrollo de los ensayos clínicos. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), concepto introducido en la conferencia de consenso de 1991, se ha comprobado que es muy prevalente e inespecífico en los enfermos críticos, y no permite distinguir la sepsis de la inflamación de causa no infecciosa. Por otra parte, en la década de los 90 se produjeron importantes avances en el conocimiento de la sepsis, que hacían aconsejable una revisión de los conceptos fijados en 1991.

A lo largo de todo este tiempo se han ensayado y comprobado diferentes definiciones y conceptos desarrollados para referirnos a la respuesta orgánica tras la agresión y los diferentes estadios de la infección, así como para intentar cuantificar el desarrollo de las alteraciones funcionales orgánicas secundarias a esos procesos que permitieron la realización de una reunión de consenso<sup>2</sup> donde Levy propuso una nueva clasificación (PIRO) para el "proceso" de sepsis basado en el modelo de clasificación tumoral (TNM) bastante más útil para la práctica actual de la medicina. Así, en el 2001 se realizó una conferencia de consenso internacional para revisar las definiciones de la sepsis, y para intentar superar las limitaciones de las hasta

entonces existentes. En dicha conferencia participaron las siguientes sociedades científicas: European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Collage of Chest Physicians (ACCP), American Thoracic Society (ATS) y Surgical Infection Society (SIS).

Los participantes de la conferencia de consenso concluyeron que, aunque la clasificación de sepsis, sepsis grave y shock séptico no permite realizar un estadiaje preciso de la respuesta de huésped a la infección, se sigue considerando útil y válida; del mismo modo, se recomienda mantener el concepto de SRIS, aun reconociendo su escasa especificidad.

De esta forma, finalmente, se propuso expandir la lista de signos y síntomas de sepsis para mejorar la interpretación de la respuesta clínica a la infección, siendo la definición que actualmente se recoge en las Guías de la Campaña sobrevivir a la Sepsis 2013<sup>19</sup>.

#### **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SEPSIS:**

**Infección sospechada o documentada y alguno de los siguientes criterios:**

##### **Variables generales:**

Fiebre (> 38,3°C) o hipotermia (temperatura central < 36°C)

Frecuencia cardíaca > 90 lpm

Taquipnea (> 30 rpm)

Alteración del estado mental

Edema significativo o balance positivo (> 20 mL/kg en 24 hr)

Hiperglucemia: glucosa plasmática > 140 mg/dL en ausencia de diabetes

##### **Variables inflamatorias**

Leucocitosis (> 12000/mm<sup>3</sup>), leucopenia (< 4000/mm<sup>3</sup>), o recuento normal con más de un 10% de formas inmaduras

Proteína C reactiva plasmática más de 2 ds por encima del valor normal

Procalcitonina en plasma más de 2 ds por encima del valor normal

### **Variables hemodinámicas**

Hipotensión arterial: PAS < 90 mm Hg, PAM < 70 mm Hg, un descenso de la PAS > 40 mm Hg en adultos, o menos de 2 ds por debajo del valor normal según la edad.

### **Disfunción orgánica**

Hipoxemia arterial (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300)

Oliguria aguda (< 0.5 mL/kg/hr al menos durante 2 horas pese a fluidoterapia)

Aumento de creatinina > 0.5 mg/dL

Coagulopatía (INR > 1.5 o aPTT > 60 s)

Íleo (ausencia de ruidos intestinales)

Plaquetopenia (< 100.000/mm<sup>3</sup>)

Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 4 mg/dL)

### **Variables de hipoperfusión tisular**

Hiperlactacidemia (> 1 mmol/L)

Disminución del relleno capilar

**SEPSIS GRAVE:** hipoperfusión tisular (shock séptico o hiperlactacidemia) o disfunción orgánica (DMO) por infección

### **Cualquiera de los siguientes:**

Hipotensión inducida por sepsis

Hiperlactacidemia (ácido láctico ≥ 4 mmol/L)

Oliguria (< 0,5 ml/Kg/h pese a fluidoterapia)

Daño pulmonar agudo (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 250) en ausencia de neumonía como foco de infección

Daño pulmonar agudo (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200) en presencia de neumonía como foco de infección

Creatinina > 2 mg/dl

Bilirrubina total > 2 mg/dl

Plaquetopenia < 100.000/mm<sup>3</sup>

Coagulopatía: INR > 1,5

## 4.2. CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS DE LA SEPSIS.

La sepsis grave viene caracterizada por lo que se ha denominado “inflamación intravascular maligna”, una respuesta inflamatoria, diseminada por la propia sangre, desmedida y potencialmente fatal para el huésped. Algunos investigadores han calificado de “suicida” esta reacción del sistema inmunitario. La activación de la respuesta ante la infección es un proceso normal, pero cuando es desproporcionada, exagerada y autopropagada, el proceso puede ser muy agresivo. En su inicio se caracteriza por una regulación aumentada de las citocinas, sustancias agregadas por los leucocitos, que pone en actividad las células efectoras inmunes y el endotelio vascular. Las plaquetas y los leucocitos polimorfonucleares activados agranden el endotelio, con la consiguiente rotura y oclusión capilar paso de las células inmunes efectoras a través de las paredes vasculares y daño isquémico y citotóxico en todos los parénquimas nobles. Así pues, la respuesta del huésped es el factor determinante de la sepsis, más que el propio microorganismo, que sólo activaría el gatillo de una reacción desmesurada y dañina<sup>17</sup>.

Tanto en la sepsis como en la lesión por isquemia/reperfusión el órgano diana es la microcirculación. Numerosas experiencias han comprobado que la capilaridad está deprimida en el shock séptico: no hay densidad de capilares y tampoco buen flujo capilar. Las alteraciones en las dimensiones de los pequeños vasos sanguíneos (disminución del calibre), conjuntamente con alteraciones en las características bioquímicas (factores inflamatorios) y fisiológicas (activación de la coagulación) de la sangre durante el shock séptico, constituyen una amenaza doble a la microcirculación, que se manifiesta por hipoperfusión e isquemia<sup>20</sup>. Además los leucocitos están activados, edematosos, rígidos y se adhieren a las paredes del endotelio. Las células endoteliales se hallan inflamadas, edematosas y en su superficie expresan receptores que inducen la adhesión de los leucocitos. Todo esto conduce a una trombosis capilar, inflamación endotelial y aumento de la permeabilidad vascular, dando lugar a lo que se denomina disfunción capilar o “insuficiencia microvascular”. La sepsis no sería más que una enfermedad órgano específica, una vasculitis de origen infeccioso, que no diferiría mucho de otras vasculitis sistémicas, más que en su cronología<sup>21</sup>.

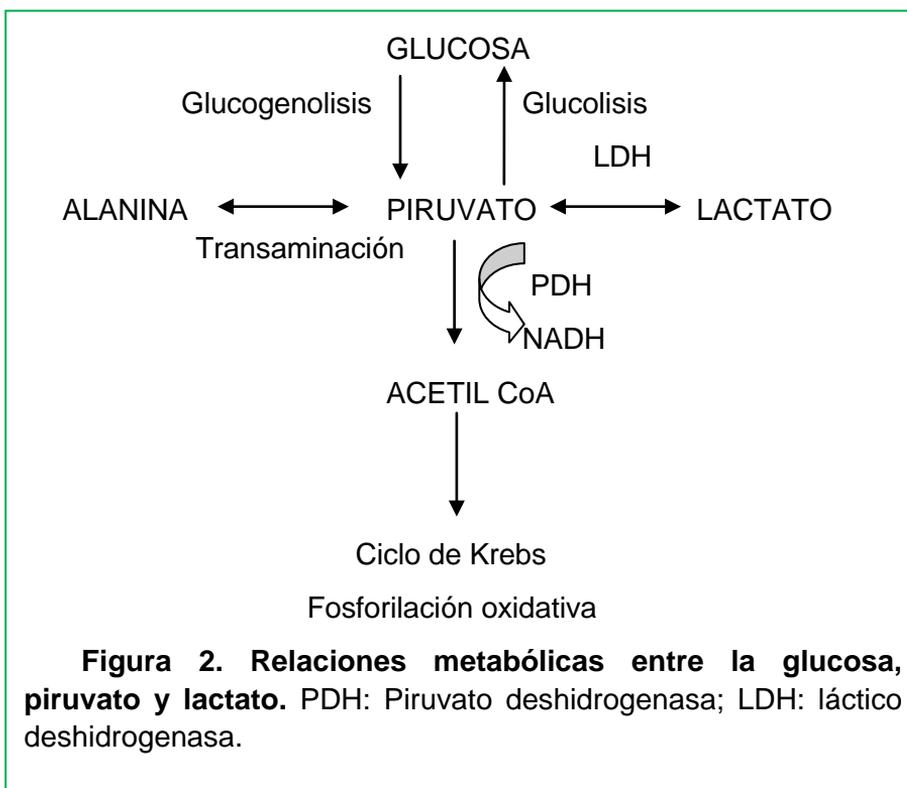
El organismo tiene una respuesta temprana y otra tardía a la

sepsis, la primera de las cuales es una consecuencia vital de adaptación, constituida por un estado hiperdinámico donde se incrementa el consumo de oxígeno y existe una capacidad normal para extraerlo de las células, así como también para utilizarlo. A medida que la sepsis empeora, el transporte de oxígeno se modifica y con ello se dificulta sustancialmente el metabolismo celular, pues tanto en la llamada fase hiperdinámica como en la más avanzada (la hipodinámica), la oxigenación no cumple su ciclo por anomalías que ocurren en la distribución del flujo sanguíneo a diferentes órganos específicos y en el nivel microcirculatorio, atribuibles a la sepsis.

Al romperse la autorregulación del flujo sanguíneo tisular, el consumo de oxígeno periférico, que es independiente del suministro, deviene entonces dependiente de éste y se altera por la referida mala distribución, lo cual se produce en una situación hipermetabólica donde los requerimientos de oxígeno pueden elevarse hasta 50%, mientras que su extracción, que ya venía reduciéndose, disminuye aún mucho más, hasta finalizar en la caída del consumo, lo que trae como consecuencia la acidosis, cuyo aumento afecta severamente a toda la economía.

La caída del consumo de oxígeno se expresa a través de la disminución de la diferencia arteriovenosa de éste, así como del descenso del pH sanguíneo y del correspondiente a la mucosa gastroduodenal<sup>22</sup>. A lo anterior contribuye no solo la derivación funcional como resultado de la pérdida de áreas capilares de intercambio, sino también otras consecuencias de la sepsis grave como la microembolización, el daño hístico tóxico, la lesión endotelial, el edema celular, la inhibición de la respiración mitocondrial y la desviación de la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda por la transfusión sanguínea, la alcalosis y la hipofosfatemia; todos ellos favorecedores de la insuficiencia celular para emplear el oxígeno y del fallo metabólico consecuente.

Desde una perspectiva clínica, la existencia de hipoxia tisular se ha asociado tradicionalmente con la presencia de acidosis láctica. Este mecanismo de hipoxia y acidosis, implica modificaciones en la producción de lactato a nivel del ciclo de Krebs. La conversión de piruvato en acetil CoA está regulada por la enzima piruvato deshidrogenada (PDH). La síntesis de lactato aumenta en situaciones de hipoxia al aceptar el piruvato (en sustitución del O<sub>2</sub>) un electrón



para la oxidación del NADH (figura 2)<sup>23</sup>.

Existen varios mecanismos que pueden contribuir al acúmulo de lactato. El estímulo de la glucólisis, la disminución de la actividad de la PDH y el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa hacen aumentar los niveles de piruvato que se transformarán en lactato por la acción de la LDH. La síntesis de lactato aumenta cuando existe un metabolismo acelerado de la glucosa que excede la capacidad oxidativa de la mitocondria.

La sepsis origina una disminución de la actividad de la PDH, así como un aumento del sustrato disponible para la glucólisis (glucosa), lo que implica un acúmulo de piruvato. El exceso de piruvato se transformará en lactato por acción de la LDH. Aparte de esta glucólisis aeróbica y la disminución de la actividad de la LDH, otros mecanismos que contribuyen a la acidosis láctica en la sepsis son: la disminución de la eliminación hepática del ácido láctico, el aumento de lactato producido por los eritrocitos y el aumento del catabolismo proteico<sup>23</sup>.

La producción de lactato en la sepsis, por tanto, se debe a isquemia tisular y a trastornos del metabolismo de los carbohidratos. La persistencia de lactato en los pacientes sépticos es un signo ominoso.

Además, en el proceso séptico se producen profundas modificaciones cardiovasculares donde la intensidad de las mismas dependen de la severidad del cuadro inflamatorio sistémico<sup>22</sup>. De acuerdo con los datos experimentales y la práctica clínica, el patrón circulatorio “macrohemodinámico” característico del proceso séptico comprende<sup>24</sup>:

- Índice cardíaco normal o elevado.
- Resistencias vasculares sistémicas bajas.
- Resistencia vascular pulmonar normal o elevada.
- Presión capilar pulmonar (PCP) baja o normal.
- Presión arterial media (PAM) normal en estadio inicial y baja en procesos avanzados (shock).

El estado de shock se puede definir desde dos puntos de vista diferentes. El primero y clásico, desde una óptica circulatoria, en el cual shock es aquel cuadro caracterizado por una PAM menor de 70 mmHg, con mala perfusión distal, oliguria y alteración del sensorio. Si bien este cuadro es muy claro y de fácil diagnóstico, es de aparición tardía y se relaciona con una elevada mortalidad.

Una concepción más reciente y adecuada es la de considerar el shock desde la óptica “metabólica”. De esta forma, podemos definir al shock como aquel estado de desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno (disocia), con déficit de la génesis energética celular y desvíos metabólicos secundarios, estado recientemente denominado hipoxia citopática<sup>25</sup>. Esta diferenciación conceptual será de sumo interés en el momento de valorar la adecuación del tratamiento efectuado.

El proceso séptico induce, además, severos cambios en la “microcirculación”. Entre ellos se reconoce una “redistribución circulatoria” de adaptación al estado de agresión, con una precoz y significativa reducción de la microcirculación esplácnica a favor de la circulación central<sup>26</sup>. Estas alteraciones isquémicas precoces del tubo digestivo, secundarias a la presencia de hipoxia, pueden

ocurrir aun en ausencia de manifestaciones hemodinámicas groseras (shock) y pueden reconocerse mediante la monitorización del pH intramural gástrico que ha demostrado ser un buen indicador de la oxigenación tisular<sup>27</sup>.

#### 4.3. EPIDEMIOLOGIA DE LA SEPSIS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS EN ESPAÑA Y EUROPA

Si hubiera que nombrar una enfermedad como la más característica de las que se atienden en las Unidades de Cuidados Intensivos, esa será la Sepsis, la causa más frecuente en UCI no coronarias<sup>28</sup>, **la enfermedad con mayor prevalencia en la UCI**<sup>20</sup>, y posiblemente el principal caballo de batalla de la medicina intensiva contemporánea. En los últimos años se han conseguido avances importantes en el conocimiento de la epidemiología y la fisiopatología de la sepsis, y se han encontrado tratamientos efectivos, que se añaden a los beneficios mostrados recientemente por otras medidas terapéuticas en los pacientes críticos.

La importancia de la sepsis trasciende sin embargo, las Unidades de Cuidados Intensivos. Recientemente se han llevado a cabo importantes estudios epidemiológicos que han dejado clara la elevada **incidencia y letalidad poblacionales** de la sepsis, habiéndose estimado que esta enfermedad es responsable de más muertes que el infarto agudo de miocardio o el ictus, y que los cánceres de mama, colon, recto, páncreas y próstata, todos juntos<sup>21</sup>. Se trata de un problema de gran envergadura desde el punto de vista de la salud pública.

La importancia de la sepsis será aún mayor, por cuanto **la incidencia de la sepsis está aumentando**, y se espera que lo siga haciendo. En Estados Unidos, se ha estimado que en los últimos 20 años la incidencia de la sepsis ha aumentado a un ritmo del 8,7% anual<sup>29</sup>, y en Europa se manejan cifras similares<sup>20</sup>. Este aumento en la incidencia de la sepsis se ha puesto en relación con el aumento de la edad de la población, y la generalización de procedimientos invasivos y fármacos quimioterápicos e inmunosupresores, a pesar de las mejoras terapéuticas introducidas en los últimos años, que han reducido la letalidad de la sepsis, su cada vez mayor incidencia hace que el número de fallecimientos por esta enfermedad está aumentando<sup>30</sup>.

Por los anteriores motivos, se podría considerar que **la sepsis es una enfermedad “emergente”**, ya que aunque se trata de una enfermedad antigua, sus criterios de definición actuales se han establecido en los 10-15 últimos años (a partir de la conferencia de consenso de 1991) y presenta una elevada incidencia y mortalidad, ambas en aumento, por lo que se la puede considerar una amenaza para la salud actual y futura de la población. Por ellos se requiere la adopción de políticas sanitarias específicas para el abordaje de la sepsis.

Angus y colaboradores<sup>9</sup> en el año 2001, realizaron un notable esfuerzo por conocer la epidemiología de la sepsis grave en Estados Unidos, basándose en la revisión retrospectiva de una amplia muestra de los diagnósticos de alta hospitalaria del año 1995 según la clasificación ICD-9, combinando la existencia de infección documentada y de disfunción aguda de órganos, aunque sin establecer una relación temporal entre ambos. Los investigadores encontraron una incidencia de sepsis grave de 300 casos por 100.000 habitantes y año, de los cuales aproximadamente las dos terceras partes recibieron Cuidados Intensivos (ingreso en UCI, Unidad Coronaria o Unidad intermedia con ventilación mecánica). La mortalidad global de la sepsis grave fue del 28,6%, y en los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos del 34,1% (dentro de la sepsis grave se incluyeron los pacientes con shock séptico, que no fueron analizados separadamente). En cifras absolutas, calcularon que cada año se producen en Estados Unidos 751.000 casos nuevos de sepsis grave, de los cuales 400.000 ingresan en UCI; las estimaciones para dicho país prevén un aumento anual del 1,5% en la incidencia de sepsis grave, con lo que se alcanzaría el millón de episodios anuales en la próxima década. El número de muertos por sepsis calculado para Estados Unidos fue de 215.000 por año, similar al de fallecidos por infarto de miocardio (211.000 anuales). Según los datos de Angus, la sepsis grave fue la causa de la muerte de casi el 10% de todos los fallecimientos de Estados Unidos en 1995.

Se ha descrito que la incidencia de septicemia es mayor en sujetos de edad avanzada y que el ritmo de crecimiento en este grupo de edad es además más acelerado que en el resto de la población. El estudio de Angus muestra una relación exponencial entre la incidencia de sepsis grave y la edad, poniendo de manifiesto

que ésta es 100 veces más frecuente en mayores de 85 años (2.620 por 100.000) que en niños (20 por 100.000), y que la incidencia se dispara a partir de la sexta década de la vida. La mortalidad también aumenta con la edad, esta vez de forma lineal, desde porcentajes inferiores al 15% por debajo de los 30 años, hasta el 40% a partir de los 85.

El 55% de los enfermos con sepsis grave tenían una o más comorbilidades (enfermedades de base), y la mortalidad en este grupo fue del 32%. En ausencia de comorbilidades, la mortalidad de la sepsis grave es mucho más baja, especialmente en sujetos jóvenes (en menores de 45 años, la mortalidad fue del 28% y del 11% con y sin comorbilidades, respectivamente, y varía claramente en función de la edad; sin embargo, en sujetos con comorbilidades, la mortalidad depende más de la enfermedad de base, y varía menos en función de la edad; en los sujetos de mayor edad, la mortalidad es prácticamente la misma con y sin comorbilidades, y depende probablemente más de la gravedad del proceso agudo y de la disfunción aguda de órganos.

La mortalidad aumentó con el número de órganos con disfunción aguda, desde el 21% con un fallo de órganos hasta el 76% con cuatro o más fallos. Los fallos que se asociaron a más mortalidad fueron el hepático (54%), el respiratorio (40%) y el renal (38%). La mortalidad también varió ampliamente en función del foco de infección, siendo mayor en la bacteriemia primaria (41%) y la neumonía (33%).

Los autores destacaron que la mortalidad de la sepsis grave es muy dependiente de factores relacionados con el paciente individual, por lo que la mortalidad atribuible puede ser mucho más baja que el 30% de mortalidad bruta observada, cuestión importante a la hora de diseñar los ensayos clínicos y calcular el tamaño muestral necesario en tratamientos para la sepsis, que habrían tenido en muchos casos baja potencia estadística por no tener en cuenta este hecho.

También Martin et al.<sup>10</sup> en el año 2003 en Estados Unidos, recogieron una muestra aleatoria de informes de alta hospitalaria entre 1979 y 2000, encontrando un aumento de la incidencia anual de sepsis del 8,7% desde 83 hasta 240 casos por 100.000 en la actualidad (ritmo de crecimiento mucho más elevado que el estimado

por Angus). La mortalidad hospitalaria disminuyó desde el 27,8% en el primer quinquenio (1979-1984) hasta el 17,9% del último (1995-2000), aunque el número total de muertes por sepsis casi se ha triplicado como consecuencia de su mayor incidencia. A lo largo de este periodo de 22 años, la edad de los pacientes con sepsis ha aumentado, desde 57,4 años en el primer periodo hasta 60,8 años en el último.

La sepsis es ahora más grave que hace 20 años. La proporción de pacientes con sepsis que presentan algún fallo de órganos se ha duplicado en este periodo, desde el 16,8% hasta el 33,6%: en la actualidad uno de cada tres pacientes con sepsis tienen sepsis grave. La incidencia actual de sepsis grave es por tanto de 81 casos por cada 100.000 habitantes, cifra muy inferior a la señalada por Angus, 1999. Los órganos que fallaron más a menudo fueron los pulmones (18%), los riñones (15%), y los sistemas cardiovascular (7%) y hematológico (6%), y la mortalidad aumentó con cada órgano adicional fallado. En la actualidad, la frecuencia con que los supervivientes requieren permanecer ingresados en centro de rehabilitación o de dependencia ha aumentado considerablemente, del 16,8% al 31,8%.

En Francia se han encontrado resultados similares; en el estudio EPISEPSIS<sup>31</sup>, el 14,6% de los pacientes ingresados en UCI presentaron sepsis grave o shock séptico, que fueron adquiridos en UCI en el 30% de los casos, estimándose con estas cifras una incidencia poblacional en Francia de 95 casos por 100.000 habitantes y año. La mortalidad a los 30 días fue del 35%, y a los dos meses del 41,9%, aunque el 11,4% aún permanecían ingresados en el hospital. Los factores predictivos asociados de manera independiente a la mortalidad fueron la presencia de comorbilidades (insuficiencia cardíaca o hepática crónicas), y la gravedad y disfunción aguda de órganos (shock o insuficiencia renal aguda, puntuaciones SAPS II y SOFA). Los autores destacan la comparación de sus datos actuales con los obtenidos por ellos mismos hace diez años empleando la misma metodología, que confirman que la sepsis grave ha aumentado de incidencia, y ha reducido su mortalidad, probablemente como consecuencia de las mejoras terapéuticas introducidas en los últimos años; el resultado neto sin embargo no permite el optimismo, ya que el número total de muertes por sepsis ha aumentado.

En Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte<sup>32</sup> se estudió la epidemiología de la sepsis grave en 91 UCIs entre 1995 y 2000, periodo en el que ingresaron 56.673 pacientes adultos, encontrándose que el 27,1% de los ingresos tenían en las primeras 24 horas sepsis grave; la mortalidad en UCI fue del 35%, y la mortalidad hospitalaria del 47%, con diferencias notables en función del grupo de edad: 17% entre los 16 y 19 años y 64% entre los mayores de 85 años. Los pacientes con sepsis grave supusieron el 45% de las estancias en UCI y el 33% de las estancias de enfermos de UCI en el hospital. Extrapolando los datos a la población de estos países, se estimó que 51 de cada 100.000 habitantes por año ingresan en UCI con sepsis grave, y 24 de cada 100.000 personas mueren cada año después de ingresar en UCI con sepsis grave<sup>32</sup>.

Existen pocos datos con respecto a la epidemiología de la sepsis grave en los países latinoamericanos. Se ha publicado un estudio multicéntrico brasileño de cohortes, el estudio BASES<sup>33</sup> (2004), que incluyó prospectivamente 1.383 pacientes adultos ingresados en 5 UCI polivalentes, en el que se encontró una incidencia de sepsis, sepsis grave y shock séptico de 61,36 y 30 casos por 1.000 habitantes-día de UCI, respectivamente. La mortalidad fue del 24,3% para los pacientes con SRIS, 34,7% con sepsis, 47,3% con sepsis grave y 52,2% con shock séptico. Para los pacientes con SRIS sin infección, la mortalidad fue del 11,3%. El foco de infección más frecuente fue el respiratorio. Los autores realizaron una comparación entre los hospitales privados y públicos, encontrando en los primeros una menor mortalidad (12,5% frente a 28,9%;  $p < 0,0005$ ). Los pacientes de los hospitales públicos presentaban con mayor frecuencia sepsis grave y shock séptico que en los hospitales privados, y tuvieron una mayor mortalidad dentro de cada uno de los estadios de sepsis, a igualdad de gravedad de disfunción de órganos, medida mediante el sistema SOFA. El estudio revela claramente la influencia del nivel socioeconómico tanto en la incidencia como en la mortalidad de la sepsis.

En España, tal y como resume León Gil et al en el documento de consenso de SEMES-SEMICYUC<sup>12</sup> de 2007, el 10,4% de los pacientes que acuden a los Servicios de Urgencias hospitalarios (SU) son diagnosticados de un proceso infeccioso. El foco más frecuente es de origen respiratorio, y de éstos el 20,6% requerirán ingreso hospitalario. De los pacientes con proceso infeccioso ingresan en el

hospital entre el 5-17%, dependiendo de las fuentes de información. La gravedad de estos procesos es muy distinta, desde banales, la mayoría, hasta situaciones de sepsis grave y shock séptico. Aunque inicialmente se estimó que sólo el 5,3% de los pacientes con infección se ajustaban a la definición de sepsis, en realidad entre el 5-10% cumplen los “criterios diagnósticos de sepsis”, lo que supone alrededor de unos 50.000-100.000 casos/año en nuestro país, y de éstos, extrapolando, alrededor del 30% evolucionarán a cuadros de sepsis grave o shock séptico. La incidencia de estos procesos infecciosos está aumentando a un ritmo del 7-9% anual por diversos factores coincidentes con otros países, como son el aumento de la expectativa de vida, que deriva en un mayor número de procesos crónicos en la población, incremento de realización de técnicas invasivas, estados de inmunodepresión por fármacos, enfermos tratados con quimioterapia, etc.

La sepsis representa hoy la enfermedad más prevalente en las UCI con una tasa de mortalidad muy elevada, estimándose en unos 97 casos/100.000 habitantes/año de sepsis grave (aunque los casos de sepsis representan unos 333 casos/100.000 habitantes/año). El 29% de las sepsis se transformarán en “graves” y el 9% en “shock séptico”. Más de la mitad de los casos diagnosticados de sepsis grave se atienden fuera de las UCI. Así, de forma global se pueden estimar unos 45.000 casos de sepsis grave al año en España de los que fallecen unos 14.000. Según datos del estudio EDU-SEPSIS<sup>34</sup>, en España, de octubre a diciembre 2005, la sepsis grave presentó una mortalidad del 47%, y los casos de shock séptico alcanzaron el 84%. Estas cifras de mortalidad son muy superiores a las de enfermedades como el infarto agudo de miocardio (IAM) o el ictus. De hecho, comparativamente mueren más personas de sepsis que de cáncer de mama o de colon o como complicación de un IAM. El coste económico por episodio de sepsis se ha estimado en unos 10.000 euros, siendo muy superior al coste del IAM.

## **4.4 RESUMEN DE LAS GUÍAS DE MANEJO DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SEPSIS 2013<sup>19</sup>.**

### **4.4.1. HISTORIA DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.**

Estas directrices unifican el manejo de la sepsis grave y el shock séptico. Inicialmente estas guías fueron publicadas en 2004

incorporado la evidencia disponible hasta el final de 2003. La publicación de 2008 analizó la evidencia disponible hasta finales de 2007. Y la publicación actual incorpora toda la evidencia científica disponible hasta otoño de 2012, siendo en cualquier caso, la evolución de aquellas primeras y enmarcándose dentro de la “Campaña Sobrevivir a la sepsis” The Surviving Sepsis Campaign (SSC).

#### 4.4.2. GRADOS DE RECOMENDACIÓN.

Se recomienda seguir la clasificación GRADE (Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para los niveles de evidencia, siendo A la más alta y D la más baja, y también utilizar ésta misma clasificación para determinar la fuerza de las recomendaciones. **(tabla 2 y 3)**<sup>35-37</sup>.

El Comité responsable de la SSC y los autores de la publicación de la guía colaboraron con los representantes de la clasificación GRADE con la finalidad de participar en el proceso de revisión de las guías. El sistema de calificación se basa en una evaluación secuencial de la calidad de la evidencia, seguido por la evaluación en una balanza entre los beneficios y los riesgos, la carga y el coste, lo que conlleva finalmente el desarrollo y calificación de una recomendación del manejo.

Mantener la calificación de la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación explícitamente separada constituye un rasgo crucial y distintivo del enfoque GRADE. Este sistema clasifica la calidad de la evidencia con el nivel más alto (grado A), moderada (grado B), bajo (Grado C) o muy bajo (grado D). Estudios clínicos aleatorizados que comienzan como evidencia de alta calidad, pueden ser degradados debido a limitaciones en la ejecución, imprecisión o inconsistencia de los resultados, evidencia indirecta o posible presentación de sesgos **(Tabla 2)**. Estudios observacionales bien realizados (no aleatorizados) comienzan como evidencia de baja calidad, pero el nivel de calidad pueden ser actualizados en base a una gran magnitud del efecto. Un ejemplo de esto es la calidad de la evidencia para la administración temprana de antibióticos.

El sistema GRADE clasifica recomendaciones como fuerte (Grado 1) o débiles (grado 2). Los factores que influyen en esta determinación se presentan en la **Tabla 3**. La asignación de fuerte o

<b>Metodología</b>
<p>A (alto) ECA.</p> <p>B (moderado) ECA degradado o estudios observacionales actualizados.</p> <p>C (bajo) estudios observacionales bien realizados con ECA de control.</p> <p>D (muy bajo) estudios controlados degradados de nivel o la opinión de expertos basada en otra evidencia.</p>
<b>Los factores que pueden disminuir la fuerza de la evidencia</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. La mala calidad de la planificación y ejecución de los ECA disponibles, lo que sugiere alta probabilidad de sesgo.</li> <li>2. La inconsistencia de los resultados, incluyendo problemas con el análisis de subgrupos.</li> <li>3. Carácter indirecto de la evidencia (diferencias en la población, intervención, control, resultados, comparación).</li> <li>4. La imprecisión de los resultados.</li> <li>5. Alto riesgo de sesgo de notificación.</li> </ol>
<b>Principales factores que pueden aumentar la fuerza de la evidencia.</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Extensa magnitud del efecto (evidencia directa, riesgo relativo &gt; 2 sin factores de confusión creíbles).</li> <li>2. Magnitud muy extensa del efecto con riesgo relativo &gt; 5 y sin amenazas a la validez (en dos niveles).</li> <li>3. Gradiente de dosis-respuesta</li> </ol>
<b>Tabla 2. Determinación de la calidad de la Evidencia.</b>
<b>ECA: Ensayo clínico aleatorizado.</b>

Alta o moderada evidencia	Cuanto mayor sea la calidad de la evidencia, es más probable una fuerte recomendación.
Balance positivo a favor de los beneficios frente a los daños y los riesgos. (¿Existe certeza?).	Cuanto mayor sea la diferencia entre las consecuencias deseables frente a las no deseables y la certeza en torno a esa diferencia, es más probable una recomendación fuerte. La menor diferencia con respecto al beneficio neto y la menor certeza de este beneficio, hacen más probable una recomendación débil.
Certeza en o valores similares (¿Hay certeza o similitud?)	La mayor certeza o la similitud en los valores, hacen más probable una fuerte recomendación.
Recursos necesarios (¿Son los recursos empleados proporcionales al valor de los beneficios esperados?)	Cuanto menor es el coste de una intervención en comparación con las alternativas, es decir, menores recursos consumidos, mayor es la probabilidad de obtener una recomendación fuerte.

**Tabla 3. Factores que determinan una fuerte o débil recomendación.**

débil se considera de mayor importancia clínica que la diferencia de nivel de calidad de la evidencia. El comité evaluó si los efectos deseables de adherencia son mayores que los efectos no deseados, de este modo, una fuerte recomendación a favor de la intervención refleja la opinión del Grupo hacia los efectos deseables de la adhesión de a una recomendación (resultados beneficioso para la salud, menor carga sobre el personal y los pacientes, y el reducción de costes) que superan claramente los efectos indeseables (daño a

la salud, más carga para el personal y los pacientes, y mayores costos). Los posibles inconvenientes de hacer recomendaciones sólidas en presencia de evidencia de baja calidad se han tenido en cuenta. Una recomendación débil a favor de una intervención indica que los efectos deseables de la adhesión a una recomendación probablemente serán mayores que los indeseables, pero el panel no está seguro acerca de las ventajas y desventajas, ya sea porque alguna de la evidencia es de baja calidad (y por lo tanto la incertidumbre se mantiene sobre los beneficios y riesgos) o las ventajas y desventajas están estrechamente equilibradas. Una recomendación fuerte es nombrada como "se recomienda" y una recomendación débil es denominada como "se propone".

Las implicaciones de clasificar a una recomendación como fuerte implica que con una buena información el paciente aceptaría su aplicación y de la misma forma el médico en la mayoría de situaciones también la pautaría. Pueden existir circunstancias individuales en las que una recomendación fuerte no puede ser aplicada, por ejemplo debido a las preferencias de ese paciente o a las características clínicas concretas, con lo que hacen que esa recomendación sea menos aplicable

Por otro lado, una fuerte recomendación no implica automáticamente un nivel de atención estandarizado. Por ejemplo, la fuerte recomendación para la administración de antibióticos dentro de la primera hora del diagnóstico de la sepsis grave, así como la recomendación para lograr una presión venosa central (PVC) de 8 mm Hg y una saturación de oxígeno en sangre venosa central (ScvO<sub>2</sub>) de 70% en las primeras 6 horas de resucitación, en los casos de hipoperfusión tisular inducida por sepsis, no están todavía estandarizadas en la atención tal como se han verificado con los datos de la práctica clínica.

#### **4.4.3. REANIMACIÓN Y ASPECTOS RELACIONADOS CON LA INFECCIÓN. Anexo 1 tabla resumen.**

##### **4.4.3.1. Reanimación inicial.**

1. **Se recomienda** la resucitación protocolizada y cuantitativa de pacientes con hipoperfusión tisular inducida por la sepsis (definidos en como hipotensión persistente después de la infusión

inicial de fluidos o la concentración de lactato en sangre  $>4$  mmol/L). El protocolo de resucitación debe iniciarse tan pronto como se reconoce la existencia de hipoperfusión y no debe ser aplazado hasta el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Durante las primeras 6 horas de resucitación, los objetivos de la reanimación inicial de la hipoperfusión inducida por la sepsis debe incluir todo lo siguiente como parte de un protocolo de tratamiento (grado 1C):

- a) PVC 8-12 mm de Hg.
- b) PAM  $\geq 65$  mm Hg.
- c) Diuresis  $\geq 0,5$  mL/kg/hr.

d) Saturación venosa central de oxígeno (ScVO<sub>2</sub>) de vena cava superior  $>70\%$  o la saturación de venosa mixta de oxígeno (SVO<sub>2</sub>) de arteria pulmonar  $<65\%$ .

2. **Se sugiere** como orientación en la reanimación utilizar el lactato como marcador tisular de hipoperfusión. Alcanzar la normalización de lactato en los pacientes con niveles elevados de cómo marcador guía de la resucitación (grado 2C).

Justificación. En un estudio aleatorizado, controlado, en un solo centro, la resucitación precoz mediada por objetivos hemodinámicas, mejoró la supervivencia en los servicios de Urgencias en los pacientes que presentan shock séptico<sup>38</sup>. Esta resucitación guiada por objetivos, expresada en la recomendación anterior para las 6 primeras horas se relacionó con una reducción absoluta a los 28 días de la mortalidad en un 15,9%. Esta estrategia, denominada como terapia dirigida por objetivos hemodinámicos, fue evaluada en un estudio multicéntrico de 314 pacientes con sepsis severa en 8 centros Chinos<sup>39</sup>. Este ensayo obtuvo una reducción absoluta de mortalidad a los 28 días del 17,7% (tasa de supervivencia 75,2% frente a 57,5%  $p = 0,001$ ). La Fase III de las actividades de la campaña Sobrevivir a la Sepsis, que implica una mejora en el programa de la sepsis, mostró que la mortalidad de los pacientes con hipotensión y lactato  $\geq 4$  mmol/L fue 46,1%, similar a la mortalidad del 46,6% del primer ensayo citado anteriormente<sup>40</sup>. Como parte de un programa de mejora de los pacientes con sepsis, algunos hospitales han reducido el umbral de lactato para la activación de la resucitación cuantitativa en el paciente con sepsis grave, pero estos umbrales no se han sometido a ensayos clínicos aleatorios.

El panel de consenso estimó el uso de objetivos fisiológicos de PVC y SVO<sub>2</sub> para la reanimación. Aunque hay limitaciones en la PVC como un marcador del estado de volumen intravascular y la respuesta a los líquidos, una PVC baja generalmente se puede afirmar que se obtendrá una respuesta positiva a la infusión de líquidos. Cualquiera de las mediciones intermitentes o continuas de la saturación de oxígeno fueron catalogadas como aceptables. Si durante las primeras 6 horas de resucitación, la SVcO<sub>2</sub> es menor de 70% o la equivalente SVO<sub>2</sub> menor del 65%, a pesar de lo que se considera como una repleción de volumen intravascular adecuado, en presencia de hipoperfusión tisular persistente, iniciar la infusión de dobutamina (hasta un máximo de 20 g/kg/min) o la transfusión de glóbulos rojos para lograr un hematocrito mayor o igual a 30% para lograr los objetivos de ScvO<sub>2</sub> o SvO<sub>2</sub>. La fuerte recomendación para lograr una PVC de 8 mm Hg y una SVcO<sub>2</sub> de 70% en las primeras 6 horas de resucitación en la sepsis con hipoperfusión, se considera deseable, sin embargo el nivel de cumplimiento que se ha verificado en los primeros resultados de la actuación internacional de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis demuestra que la adhesión a los objetivos de PVC y SVcO<sub>2</sub> fue baja<sup>40</sup>.

En los pacientes con ventilación mecánica o con disminución de la distensibilidad ventricular, el objetivo de PVC será más elevado 12-15 mm Hg, ya que existen mayores resistencias para el llenado<sup>41</sup>. De la misma forma se debe tener en consideración en circunstancias como lo es el aumento de la presión abdominal<sup>42</sup>. Requerimientos de mayor PVC también pueden ser necesarios en pacientes con hipertensión arterial pulmonar pre-existente, con lo que dificulta la capacidad de valoración del volumen intravascular mediante la medición de la PVC.

Aunque la causa de la taquicardia en pacientes sépticos puede ser multifactorial, una disminución en la frecuencia cardiaca elevada con la reposición de líquidos es a menudo un marcador útil de mejora del volumen intravascular.

La prevalencia global de pacientes con sepsis grave que presentan inicialmente hipotensión con lactato  $\geq 4$  mmol/L, hipotensión solo, o lactato  $\geq 4$  mmol/L solo, se objetivó en el 16,6%, 49,5%, y 5,4%, respectivamente<sup>40</sup>. La tasa de mortalidad es alta en pacientes sépticos con hipotensión y lactato  $\geq 4$  mmol/L (46,1%)<sup>43</sup>, y también en pacientes con sepsis severa e hipotensión sola (36,7%) y

lactato  $\geq 4$  mmol/L solo (30%)<sup>44</sup>. Si SvcO<sub>2</sub> no se encuentra disponible, la normalización de lactato puede ser una opción válida en los pacientes con sepsis severa con hipoperfusión tisular. La SVcO<sub>2</sub> y la normalización de lactato también pueden ser utilizadas como un criterio de valoración combinado cuando ambos están disponibles<sup>45</sup>. Dos ensayos aleatorizados multicéntricos evaluaron una estrategia de reanimación que incluye la reducción de lactato como un solo objetivo o un objetivo combinado con la normalización de SVcO<sub>2</sub>. El primer ensayo concluyó que una reducción de al menos un 10% del valor de lactato como objetivo en la reanimación precoz no fue inferior a la obtención de una SvcO<sub>2</sub> del 70% o más<sup>46</sup>. Las limitaciones del presente estudio fueron el pequeño tamaño muestral (n=30). El segundo ensayo incluyó 348 pacientes con niveles de lactato  $\geq 3$  mmol/L<sup>47</sup>. La estrategia en este ensayo se basa en una reducción mayor o igual al 20% de los niveles de lactato por 2 horas dentro de las primeras 8 horas, combinado con alcanzar el objetivo de SvcO<sub>2</sub>. Los resultados obtuvieron una reducción absoluta del 9,6% de la mortalidad (p = 0,067; riesgo relativo ajustado, 0.61; IC 95%, 0,43-0,87, p = 0,006).

#### **4.4.3.2. Detección de pacientes con sepsis y mejoras en la actuación.**

**1. Se recomienda** la detección rutinaria de sepsis severa para los pacientes graves potencialmente infectados para aumentar la identificación precoz y aplicar un tratamiento precoz (grado 1C).

Justificación. La identificación precoz de la sepsis y la aplicación de los tratamientos basados en la evidencia de una terapéutica temprana se han descrito como medidas que mejoran los resultados y disminuyen la mortalidad relacionada con la sepsis<sup>40</sup>. Se cree que la reducción del tiempo para el diagnóstico de los casos con sepsis grave constituye un componente crítico en la reducción de la mortalidad de los enfermos que cursan con disfunción orgánica<sup>46</sup>. La ausencia de una identificación precoz constituye el mayor obstáculo para la aplicación de un “bundle” o paquete inicial. Las herramientas de detección han sido desarrolladas para el seguimiento de los pacientes de UCI<sup>48-52</sup>, y su aplicación se ha asociado a un descenso en la mortalidad relativa<sup>40</sup>.

2. Los esfuerzos en mejorar la actuación sobre los pacientes

con sepsis grave deben ser utilizados para mejorar los resultados obtenidos. No Clasificado por GRADE (NC).

Justificación. Los esfuerzos para mejorar la actuación sobre los pacientes con sepsis han sido asociados a una mejora en los resultados<sup>44,53-57</sup>. La mejora de la atención a través de un incremento en el cumplimiento de los indicadores de calidad es el objetivo de un programa de mejora de la actuación de estos enfermos<sup>58</sup>. El manejo de la Sepsis implica la participación de un equipo multidisciplinar (médicos, enfermeras, farmacéuticos, administración) y la colaboración de múltiples especialidades (Intensivos, especialidades medicas, Cirugía, Urgencias, etc) para maximizar las posibilidades de éxito. La evaluación del proceso de cambio requiere una educación, el desarrollo de un protocolo y su aplicación, recogida de datos, medición de indicadores, y la retroalimentación para facilitar la mejora continua de la actuación. Las sesiones educativas proporcionan información sobre el grado de cumplimiento de los indicadores y pueden ayudar a identificar las áreas que precisan de un esfuerzo adicional para mejorar. Además de las sesiones tradicionales orientadas a la formación médica y la aplicación de las guías de práctica clínica, se ha introducido recientemente la traslación del conocimiento como un método para promover el uso de la evidencia de mayor calidad en el cambio del comportamiento<sup>59</sup>. La aplicación del Protocolo asociado con la educación y con la retroalimentación de las actuaciones han demostrado un cambio en el comportamiento clínico asociándose a mejores resultados y a un balance positivo coste-efectividad de los pacientes con sepsis grave<sup>44,60,61</sup>. En colaboración con el Instituto para la Mejora de la Salud, la fase III de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis se dirige a la aplicación de un conjunto de recomendaciones ("paquete") en entornos hospitalarios donde el cambio en el comportamiento y el impacto clínico fueron medidos<sup>62</sup>. Las guías de la Campaña Sobrevivir a la (SCC) pueden ser utilizadas como un programa de mejora de la atención de los enfermos sépticos.

La aplicación de la guía de la SSC conlleva una continua mejora en la atención de los pacientes y se asocia a una reducción de la mortalidad<sup>40</sup>. El análisis de las bases de datos de casi 32.000 pacientes recogidos en 239 hospitales de 17 países hasta septiembre de 2011 como parte de la fase III de la campaña de la SSC se tradujo en una revisión de los paquetes para la actualización

**Deben ser completados en las 3 primeras horas:**

- 1.- Obtención de lactato.
- 2.- Obtención de hemocultivos antes de la administración de antibióticos.
- 3.- Administración de antibióticos de amplio espectro.
- 4.- Administración de 30 ml/kg de cristaloides para los casos de hipotensión o de lactato >4 mmol/L.

**Deben ser completados en las 6 primeras horas:**

- 5.- Aplicación de vasopresores (para los casos con hipotensión refractaria a la reposición inicial de volumen) para mantener un PAM >65 mmHg.
- 6.- En los casos en los que persista una hipotensión refractaria a volumen inicialmente pautado (shock séptico) o los casos con lactato >4 mmol/L:
  - Medir PVC\*.
  - Medir Saturación de oxígeno en sangre venosa central (SVcO<sub>2</sub>)\*.
- 7.- Realizar una segunda determinación de lactato en los casos en los que la primera fue elevada\*.

**Tabla 4. Paquetes o “bundles” de tratamiento de la SSC.**

\*Los objetivos hemodinámicos de resucitación cuantitativa protocolizada son PVC  $\geq$  8 mmHg, SVCO<sub>2</sub>  $\geq$  70% y la normalización de lactato.

de la guía clínica. Como resultado de esta revisión, el paquete de resucitación fue dividido en dos partes como se muestra en la **tabla 4**.

**4.4.3.3. Diagnóstico.**

1. **Se recomienda** obtener cultivos adecuados antes de la aplicación de los antimicrobianos, si esta extracción no retrasa la aplicación de la terapéutica > 45 minutos (grado 1 C). Para optimizar la identificación de organismos causantes de la infección, se

recomienda la obtención de al menos dos conjuntos de hemocultivos (ambos para aerobios y anaerobios) antes de la terapia antimicrobiana, uno al menos extraído por vía percutánea y otro a través de cada dispositivo de acceso vascular, siempre y cuando hayan transcurrido <48 hs desde su inserción. Pueden ser obtenidos a la vez si se obtienen de diferentes sitios. Los cultivos de otros focos como orina, líquido cefalorraquídeo, heridas, secreciones respiratorias, u otros fluidos corporales que pueden ser fuente de infección, también se debe obtener antes del tratamiento antimicrobiano siempre y cuando no suponga una demora significativa en la administración de antibióticos (1C grado).

Hay que tener en cuenta que la esterilización de los hemocultivos puede ocurrir en unas pocas horas tras la administración de la primera dosis de antibióticos y que la determinación del organismo causal es fundamental para permitir el desescalamiento hacia la monoterapia después de la recepción del perfil de sensibilidad del organismo patógeno implicado.

Con carácter general, se recomiendan al menos dos hemocultivos (dos extracciones en sangre periférica<sup>63</sup>). El volumen de la extracción de sangre con el tubo de cultivo debe ser  $\geq 10$  ml<sup>64-65</sup>.

El papel potencial de los biomarcadores para el diagnóstico de la infección en los pacientes que presentan sepsis grave sigue sin estar claramente definido. La utilidad de los niveles de procalcitonina o de otros marcadores biológicos (como la proteína C-reactiva PCR) en la capacidad para discriminar el patrón inflamatorio agudo de la sepsis de otras causas de inflamación generalizada (por ejemplo, postoperatorios, u otras formas de shock) no se ha demostrado. Ninguna recomendación puede ser dada para el uso de estos marcadores para distinguir entre infecciones graves y otros estados inflamatorios agudos<sup>66-68</sup>.

En un futuro próximo, los métodos de diagnóstico rápido, no fundamentados en el cultivo (Reacción en cadena de la polimerasa, espectroscopia de masas, microarrays de DNA) podrían ser útiles para una identificación rápida de patógenos y los principales determinantes de resistencia<sup>69</sup>. Estas metodologías podrían ser particularmente útiles para patógenos de difícil cultivo o en situaciones clínicas en las que el antimicrobiano empírico se ha administrado antes de la obtención de muestras. La experiencia

clínica es limitada, y se necesitan más estudios clínicos antes de recomendar estos métodos moleculares que no utilizan cultivos como un reemplazo para el método tradicional estándar de cultivo de sangre<sup>70-71</sup>.

**2. Se recomienda** que los estudios de imagen se realicen rápidamente para confirmar un posible foco de infección. Se obtendrá muestras de los focos potenciales de infección y se valorará el riesgo de movilización del enfermo y de procedimientos invasivos. Por ejemplo, una meticulosa coordinación y una monitorización intensiva si la decisión es la movilización del enfermo para realizar una aspiración con aguja guiada mediante tomografía axial. Estudios a la cabecera del enfermo, como la ecografía pueden evitar la movilización del enfermo (NC).

#### **4.4.3.4. Tratamiento antimicrobiano.**

1. La administración de antimicrobianos intravenosos efectivos dentro de la primera hora del reconocimiento del shock séptico (grado 1B) y de la sepsis grave sin shock séptico (grado 1C) debe ser el objetivo de tratamiento fundamental. Observación: Aunque el peso de la evidencia apoya la pronta administración de antibióticos tras el reconocimiento de la sepsis grave y del shock séptico, la manera con la que los médicos pueden lograr esta situación ideal no ha sido evaluada científicamente.

Justificación. Canalizar un acceso vascular e iniciar reanimación agresiva con líquidos es la primera prioridad para el manejo de los pacientes con sepsis grave o shock séptico. Pronto la infusión de agentes antimicrobianos también debe ser una prioridad y para ellos se puede requerir canalizar accesos vasculares adicionales<sup>20,72</sup>. En situaciones de shock séptico, cada hora de retraso en la administración de antibióticos adecuados al foco se asocia con un aumento medible de la mortalidad en un número de estudios<sup>19,40,73</sup>. En general, los datos disponibles apoyan la administración de antibióticos tan pronto como sea posible en pacientes con sepsis grave, con o sin shock séptico<sup>19,40,74-78</sup>. La administración de agentes antimicrobianos con amplio espectro de actividad sobre el patógeno responsable debe aplicarse en la primera hora del diagnóstico de la sepsis grave y shock séptico. En la práctica real se enfrenta a situaciones que implican un desafío para cumplimentar la consecución de este tratamiento. Por ejemplo,

conseguir la identificación temprana de los casos por parte del médico, ya que es una patología a veces difícil de diagnosticar. Estas situaciones, reales, no han sido estudiadas y pueden afectar al cumplimiento del objetivo. La meta principal es conseguir la aplicación del antibiótico dentro de la primera hora ya esté el enfermo en cualquier cama del Hospital, en Urgencias o en la UCI. Aunque esta fuerte recomendación es deseable, todavía los datos de práctica clínica reflejan que no se ha estandarizado completamente<sup>40</sup>.

2. **Se recomienda** que el tratamiento empírico inicial antimicrobiano incluya uno o más fármacos con actividad contra todos patógenos probables (bacteriana y/o fúngica o viral) y que penetre en concentraciones adecuadas en los tejidos presuntamente foco de la sepsis (1B grado).

El régimen antimicrobiano debe ser reevaluado diariamente con la finalidad de valorar el potencial desescalamiento y prevenir así el desarrollo de resistencias, minimizar la toxicidad y reducir los costes (grado 1B).

Justificación. La elección del tratamiento antimicrobiano empírico depende de diversas cuestiones relacionadas: con la historia del paciente, incluyendo intolerancias medicamentosas, últimos tratamientos antibióticos recibidos (previos tres meses), la enfermedad subyacente, clínica del paciente, patrones de susceptibilidad de los patógenos en la comunidad y en el hospital, historia previa documentada de patógenos que han colonizado al enfermo, etc. Al elegir la terapia empírica, los médicos deben ser conscientes de la creciente prevalencia de *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente y las resistencias de los gran negativos a los betalactámicos de amplio espectro y carbapenem que existen en determinadas comunidades o áreas de salud. En estas zonas, con prevalencia de microorganismos resistentes a los antimicrobianos de una forma significativa, la terapia empírica contemplará la sensibilidad garantizada del tratamiento sobre los patógenos de la comunidad. La exposición reciente a los antimicrobianos (en los últimos 3 meses) debe ser considerada también en la elección de un régimen antibacteriano empírico. Existe amplia evidencia de que el hecho de iniciar de forma errónea el tratamiento (es decir, la terapia con actividad contra el patógeno que es posteriormente identificado como el agente causal) se correlaciona con aumento de la morbilidad y la mortalidad en pacientes con sepsis grave o shock séptico<sup>20,79-81</sup>.

Los médicos también deben considerar si la candidiasis es un probable patógeno causante la hora de elegir la terapia inicial<sup>82</sup>. Los factores, como inmunodeprimidos o neutropénicos, deberían tenerse en cuenta también en la elección del tratamiento inicial. Recientemente la Guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA Infectious Diseases Society of America) recomienda el fluconazol o una equinocandina. Se prefiere el uso empírico de una equinocandina en la mayoría de los pacientes con enfermedades graves, especialmente en los pacientes que han sido tratados recientemente con agentes antifúngicos, o si la infección por *Candida glabrata* se sospecha en los cultivos precoces.

En los pacientes con sepsis grave o shock séptico se justifica el empleo de antimicrobianos de amplio espectro hasta que el microorganismo causal y su susceptibilidad se definen. Aunque la restricción mundial de antibióticos es una estrategia importante para reducir el desarrollo de resistencias y reducir costes, no es una adecuada estrategia en el tratamiento inicial para esta cohorte de pacientes. Sin embargo, tan pronto como el patógeno causante de la infección sea identificado, se deberá realizar el desescalamiento hacia el agente antimicrobiano más apropiado, seguro y coste-efectivo, de acuerdo a la sensibilidad de los cultivos<sup>83-84</sup>.

**3. Se sugiere** una terapia combinada empírica en pacientes neutropénicos con sepsis severa (Grado 2B) y para pacientes con de difícil tratamiento, como en el caso de bacterias patógenas multirresistentes tales como *Acinetobacter* y *Pseudomonas* spp. (Grado 2B). Para pacientes con infecciones graves asociadas con insuficiencia respiratoria y shock séptico, la terapia combinada con beta-lactámicos y un aminoglucósido o una quinolona **se sugiere** para los casos con bacteriemia por *P. aeruginosa* (Grado 2B)<sup>85</sup>. Del mismo modo, una terapia combinada de un beta-lactámico y un macrólido **se sugiere** para los pacientes con shock séptico por bacteriemia de *Streptococcus pneumoniae* (Grado 2B).

El tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro no debería usarse más tiempo de 3 a 5 días. Desescalar hacia monoterapia apropiada tan pronto como el antibiograma sea conocido (2B)<sup>86-90</sup>.

**4. Se sugiere** que la duración del tratamiento sea de 7 a 10 días. Valorar prolongar el tratamiento en pacientes que tienen una

respuesta clínica lenta, focos de infección no drenables, bacteriemia por *S. aureus*, algunos hongos y en las infecciones virales, o deficiencias inmunológicas, incluyendo neutropenia (grado 2C).

Justificación. Aunque los factores del paciente pueden influir sobre la duración de la terapia con antibióticos, en general, una duración de 7-10 días es adecuada. Por lo tanto, las decisiones para continuar, reducir, o detener el tratamiento antibiótico debe realizarse en base al juicio clínico y la información clínica. Hay que tener presente que los hemocultivos son negativos en un porcentaje significativo de casos de sepsis grave o shock séptico, a pesar de que muchos de estos casos los responsables sean bacterias u hongos.

5. Iniciar tratamiento antiviral tan pronto como sea posible en pacientes con sepsis grave de causa viral (2C).

Justificación. **Se recomienda** tratamiento antiviral precoz con inhibidores de la neuraminidasa, tales como el oseltamivir, en los pacientes con sepsis grave por influenza sospechada o confirmada. En pacientes con infección grave por herpes simple o por virus varicela-zoster se administrará aciclovir de forma precoz. No se conoce si la presencia de citomegalovirus en sangre es un marcador de severidad o si el virus contribuye a la disfunción orgánica.

6. Suspender el tratamiento antibiótico en pacientes con patología inflamatoria de causa no infecciosa (NC).

Justificación. Recordar que en más del 50% de pacientes con shock séptico y tratamiento antibiótico previo, los hemocultivos serán negativos, y en éstos, se ha de hacer una cuidadosa evaluación clínica.

#### **4.4.3.5. Control del foco**

Evaluar si el paciente tiene un foco responsable de la infección que sea drenable (incluye drenaje de abscesos o desbridamiento de tejidos) debe realizarse con prioridad máxima (< 12 h) (grado 1C).

Cuando se requiere control del foco en un paciente con sepsis grave, se debe de utilizar el método disponible que suponga una menor agresión fisiológica, es decir, la vía percutánea es preferible para drenar un absceso que la intervención quirúrgica (NC).

En el caso de necrosis peripancreática infectada como

potencial fuente de infección, es mejor retrasar la intervención quirúrgica hasta que se produzca una adecuada delimitación del tejido viable del no viable (2B)<sup>91-92</sup>.

Si los dispositivos de acceso intravascular son un posible foco de sepsis grave o shock séptico, deben ser retirados inmediatamente después de canalizar otro (NC).

#### **4.4.4. SOPORTE HEMODINÁMICO Y TRATAMIENTO ASOCIADO.**

##### **4.4.4.1. Fluidoterapia en la sepsis grave.**

Establecer una vía venosa e iniciar una agresiva resucitación en pacientes con hipoperfusión es la máxima prioridad.

Es de elección, en la resucitación, el uso de cristaloides (GRADO 1B).

No se recomienda el uso de coloides, tales como el hidroxietil almidón, en la fase de resucitación de los pacientes con sepsis grave o shock séptico (GRADO 1B) (esta recomendación se basa en los resultados de los ensayos VISEP<sup>93</sup>, CRYSTMAS<sup>94</sup> y CHEST<sup>95</sup>).

**Se sugiere** el uso de albúmina en la resucitación de pacientes con sepsis grave o shock séptico si se precisa gran cantidad de cristaloides (GRADO 2C).

En los pacientes con hipoperfusión inducida por sepsis con sospecha de hipovolemia, se hará una sobrecarga con un bolo de 30 ml/kg de cristaloides. Algunos pacientes pueden requerir mayor cantidad de fluidos (GRADO 1C).

Mantener la infusión de bolos de fluidos mientras se correlacionen con mejoría en variables dinámicas (por ej presión de pulso o volumen sistólico) o estáticas (por ej presión arterial o frecuencia cardíaca (NC).

##### **4.4.4.2. Soporte vasopresor.**

1. El objetivo es obtener una presión arterial media (PAM)  $\geq 65$  mmHg (GRADO 1C).

Justificación. Por debajo de ese umbral de PAM se pierde la autorregulación del lecho vascular y la perfusión tisular se hace dependiente de la presión. El tratamiento vasopresor debería iniciarse tras una adecuada resucitación con volumen, pero con

frecuencia ha de iniciarse antes de completar la corrección de la hipovolemia, si existe hipotensión grave. El nivel óptimo de PAM a conseguir se ha de individualizar para cada paciente, y los que presentan arteriosclerosis o HTA previa, pueden requerir PAM mayor. Para ajustar el tratamiento vasopresor también se ha de considerar variables tales como el nivel de lactato en sangre, la perfusión de la piel, el nivel de conciencia o la diuresis.

2. Noradrenalina es el vasopresor de elección (GRADO 1B). Aumenta la presión arterial por su efecto vasoconstrictor.

**3. Se sugiere** el uso de adrenalina cuando se precisa de un agente adicional para mantener la presión arterial (GRADO 2B).

4. Vasopresina puede asociarse (hasta 0,03 U/min) a noradrenalina para obtener la PAM requerida, o si se pretende descender la dosis de noradrenalina (NC). No se recomienda el uso de vasopresina como vasopresor único en shock séptico (NC).

5. Se recomienda el uso de dopamina como tratamiento vasopresor alternativo sólo en algunos pacientes seleccionados (como en aquellos con bajo riesgo de taquiarritmias o con bradicardia absoluta o relativa) (GRADO 2C). Puede ser útil en los pacientes con disfunción sistólica.

6. No se recomienda el uso de fenilefrina (efecto  $\alpha$ -adrenérgico puro) en el tratamiento de la hipotensión del shock séptico excepto si: arritmias asociadas a noradrenalina, gasto cardíaco alto y PAM persistentemente baja o en situación de hipotensión grave en la que ha fallado el tratamiento con otros vasopresores (1C).

7. Se recomienda no usar dosis bajas de dopamina como protector renal (GRADO 1A)<sup>96-97</sup>.

8. Se recomienda canalizar un catéter arterial para monitorizar la presión arterial tan pronto como sea posible (NC), ya que la medida de la presión arterial con esfigmomanómetro es menos exacta. Además el catéter arterial permite la medida continua de la presión arterial.

#### **4.4.4.3. Tratamiento inotrópico**

1. Utilizar dobutamina hasta 20 microgr/Kg/min asociada a vasopresores (GRADO 1C) si:

-Existen signos de disfunción cardíaca

-Si persisten signos de hipoperfusión pese a una adecuada resucitación con volumen y PAM normal

2. No se recomienda aumentar el índice cardíaco para obtener valores supranormales de transporte de oxígeno (GRADO 1B)<sup>98-99</sup>.

#### **4.4.4.4. Tratamiento con corticoides**

1. **Se sugiere** NO usar hidrocortisona en el tratamiento del shock séptico si una resucitación adecuada y el tratamiento vasopresor consiguen restaurar la estabilidad hemodinámica. Si no se consigue, podría utilizarse 200 mg/24 h IV de hidrocortisona (GRADO 2C).

Justificación. En un ECA multicéntrico Francés<sup>100</sup> con pacientes que no responden a vasopresores en el shock séptico (definido como hipotensión a pesar de la reanimación con líquidos y vasopresores durante más de 60 minutos) mostraron una reducción de la tasa de mortalidad en pacientes con relativa insuficiencia suprarrenal. Dos ECA de tamaño muestral pequeño también mostraron efectos significativos sobre la reversión del shock usando la terapia de esteroides<sup>101-102</sup>. Por el contrario, un gran ensayo europeo multicéntrico (CORTICUS) que incluyó a pacientes sin shock mantenido y con un menor riesgo de muerte que el estudio francés no logró demostrar un beneficio en la mortalidad con la terapia con esteroides<sup>103</sup>.

2. Se recomienda el descenso progresivo del tratamiento con corticoides cuando ya no se precisen vasopresores (GRADO 2D). No se pueden hacer recomendaciones respecto a la duración del tratamiento.

3. No se recomienda el uso de corticoides en paciente sépticos sin shock. (GRADO 1D).

4. Es preferible la administración en perfusión continua para evitar picos de hipernatremia o de hiperglucemia (GRADO 2D)<sup>106</sup>.

#### **4.4.5. OTRAS TERAPIAS DE SOPORTE EN LA SEPSIS GRAVE.**

##### **4.4.5.1. Administración de productos sanguíneos.**

1. Una vez resuelta la situación de hipoperfusión tisular y fuera de situaciones extenuantes (isquemia miocárdica, hipoxemia severa, hemorragia aguda, enfermedad coronaria), se recomienda la

transfusión de concentrados de hematíes si la concentración de hemoglobina es inferior a 7 g/dL (objetivo: mantener cifras entre 7 y 9 g/dL) (GRADO 1B)<sup>107</sup>.

2. No utilizar eritropoyetina como tratamiento específico de la anemia asociada a sepsis grave (GRADO 1B)<sup>108,109</sup>.

3. No utilizar plasma fresco congelado para corregir las alteraciones analíticas de la coagulación en ausencia de sangrado o si no se prevén procedimientos invasivos (GRADO 2B)<sup>110,111</sup>.

4. No utilizar antitrombóticos en el tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico (GRADO 1B)<sup>112</sup>.

5. Administrar concentrados de plaquetas de forma profiláctica cuando las cifras de plaquetas sean inferiores a 10.000/mm<sup>3</sup> en ausencia de sangrado aparente, o cuando sean inferiores a 20.000/mm<sup>3</sup> si existe riesgo significativo de sangrado. Por debajo de 50.000/mm<sup>3</sup>, sólo se recomienda si hay sangrado activo o si se prevé cirugía u otros procedimientos invasivos (GRADO 2D)<sup>113,114</sup>.

#### **4.4.5.4. Proteína C Recombinante humana.**

Proteína C activada, retirada del mercado. En 2011 el ensayo PROWESS SHOCK<sup>115</sup> demostró que no existía beneficio en el tratamiento de con Proteína C activada frente a placebo.

#### **4.4.5.5. Profilaxis de enfermedad tromboembólica**<sup>116-123</sup>.

1. Realizar profilaxis farmacológica contra eventos tromboembólicos venosos en los pacientes con sepsis grave (GRADO 1B). Emplear preferentemente heparina de bajo peso molecular (HBPM) por vía subcutánea una vez al día (grado 1B frente a heparina no fraccionada (HNF) dos veces al día, grado 2C frente a HNF tres veces al día). Si el aclaramiento de creatinina es menor de 30 ml/min, utilizar dalteparina. (1A) u otra forma de HBPM con bajo grado de metabolismo renal (GRADO 2C) o HNF (GRADO 1A).

2. Utilizar las medidas farmacológicas ya citadas en combinación con tratamiento intermitente con dispositivos de compresión neumática cuando sea posible (GRADO 2C).

#### **4.4.5.6. Profilaxis de la úlcera de estrés**<sup>124-132</sup>.

1. Realizar profilaxis de úlceras por estrés usando inhibidores

de la bomba de protones (IBPs) o antagonistas de los receptores H2 (ARH2) (GRADO 1B) en los pacientes con sepsis grave con factores de riesgo de sangrado (GRADO 1B).

2. Utilizar preferentemente IBPs frente a ARH2 (GRADO 2C).

#### 4.4 GRUPO DE SEPSIS HOSPITAL ROYO VILLANOVA.

El grupo de sepsis del Hospital Royo Villanova nace en 2007 a propuesta del Servicio de Medicina Intensiva, con el objetivo de implantar un plan de mejora de la atención de los pacientes con sepsis. Este equipo multidisciplinar está formado por miembros de los Servicios de Microbiología, Medicina Interna, Enfermería, Unidad de cuidados Intensivos y Urgencias, fundamentalmente. La integración de todos los servicios y la enfermería fueron dos premisas fundamentales para la creación del mismo. La intención del grupo era la implantación en nuestro hospital de las medidas de la Campaña Internacional Sobrevivir a la Sepsis, y en esa línea de actuación se realizaron diversas actividades.

Desde el principio el pilar fundamental fue la formación. Y para lograr la difusión de esta campaña se realizaron sesiones clínicas, jornadas formativas para facultativos y enfermería, talleres, documentos de práctica clínica (Tríptico de Sepsis para médicos y enfermería, decálogo), proyectos de calidad del SALUD (2008-2011), etc. De esta manera se desarrolló una base de datos para la recogida de todos los pacientes con sepsis y así poder evaluar el grado de mejora tras la difusión de esta campaña. Cabe destacar, que los datos provienen de todo el hospital y no sólo de urgencias.

Los resultados obtenidos (**ver figura 3**) reflejan un cambio en la cultura de la sepsis a nivel del Hospital Royo Villanova. Progresivamente durante tres años (2008 a 2010) se incrementa el número de casos que se registran en la base de datos. Dato que se refleja también en la codificación al alta hospitalaria.

También se mejoran progresivamente el porcentaje de enfermos que reciben el antibiótico en menos de tres horas, así como la resucitación precoz en <6horas para los pacientes con shock séptico o hiperlactacidemia.

Sin embargo en 2011, se identifica un estancamiento de algunos parámetros. Por lo que, tras analizar estos resultados y

reflexionar sobre la intensa actividad desarrollada cuyas expresiones han sido la celebración en 2010 y 2011 de las I y II Jornadas “Sobrevivir a la Sepsis”, se decide dar un cambio en su orientación, centrando su actividad, básicamente, en los servicios de Medicina Intensiva y Urgencias.

Por ello, y dado que casi el 50% de los pacientes con sepsis severa o shock séptico que son atendidos en los servicios de Medicina Intensiva proceden de los servicios de Urgencias, siendo, además, este servicio determinante en la detección precoz de la sepsis, y valorando que son los dos únicos servicios del hospital con un nivel aceptable de informatización, se decidió centrar la actividad del Grupo de Sepsis en estos dos servicios.

A finales del 2011, se definen unas nuevas líneas estratégicas de funcionamiento que fueron:

Como un primer punto de arranque, en 2012 se decidió incluir alertas para la detección precoz de la sepsis grave dentro del programa informático del Servicio de Urgencias.

	2008	2009	2010	2011
<b>Nº casos</b>	62	92	125	126
<b>Exitus (%)</b>		29	28	27
<b>Antibiótico &lt;3 horas (%)</b>	53	65	73	86
<b>Muestra positiva (%)</b>	61	54	56	56
<b>Pacientes con SS resucitados &lt;6horas (%)</b>		58	61	61
<b>Pacientes con hiperlactacidemia resucitados &lt;6horas (%)</b>		46	77	64
<b>Diagnóstico de SG y SS al alta hospitalaria</b>	22	221	307	289

**Figura 3. Resultados 2008-2011 del Grupo de Sepsis HRV.**

Se mantuvo la formación de médicos y enfermeras, dando prioridad máxima al tratamiento antibiótico precoz.

Se continuó con el camino iniciado de comunicaciones, etc., para difundir la Campaña de la SSC.

La participación en el estudio ABISS-EDUSEPSIS (ya se había llevado a cabo en la primera parte).

La presentación de un nuevo Proyecto de Mejora de la Calidad del SALUD en 2013.

La realización de las “*Jornadas Sobrevivir a la Sepsis*” con carácter bianual.

La celebración del World Sepsis Day para concenciar al personal del Hospital.

#### **4.5 UNIDAD DE SEPSIS (US) HOSPITAL SON LLÀTZER (HSLI).**

El objeto de la US es la prevención, diagnóstico, tratamiento precoz y el soporte asistencial diario de seguimiento de los pacientes con diferentes grados de sospecha o confirmación de sepsis. Su esquema básico de atención se establece mediante la orientación al proceso desde una perspectiva integral, de marcado carácter multidisciplinar, de continuidad y máxima calidad y efectividad.

Esta precocidad e integración del manejo de los pacientes sépticos busca la disminución de la mortalidad y de los costes (uso de fármacos, estancia hospitalaria). Para ello desde 2006 se llevó a cabo la implantación del protocolo informatizado de manejo multidisciplinar integral de la sepsis (PIMIS) en el HSLI. Este protocolo consiste en la activación manual en la historia clínica electrónica de las medidas recogidas en la SSC a modo de check-list. De esta forma, se realizaba el seguimiento de todos los enfermos incluidos en el protocolo PIMIS, por parte de un equipo de diferentes especialidades dedicado en exclusiva para el tratamiento y seguimiento de estos enfermos.

Los resultados que aporta el Dr Marcio Borges, responsable de la unidad, son alentadores para tomar como ejemplo desde el grupo de sepsis del HRV. El HSLI ha conseguido en 4 años una reducción

de la mortalidad del 29% al 16%. Reducción de la estancia media de 32 días a 15 días en 2010. Con lo que ha supuesto una reducción del coste por episodio muy significativa.

Estos excelentes datos, animan a que el modelo del HSLL se tome como un ejemplo de Unidad de Sepsis para toda España. De esta manera el Hospital Royo Villanova se inspira en este referente para llevar a cabo su proyecto, la mejora de la atención de los enfermos sépticos.



## 5. MATERIAL Y MÉTODOS.



## 5. MATERIAL Y METODOS.

### 5.1. DISEÑO.

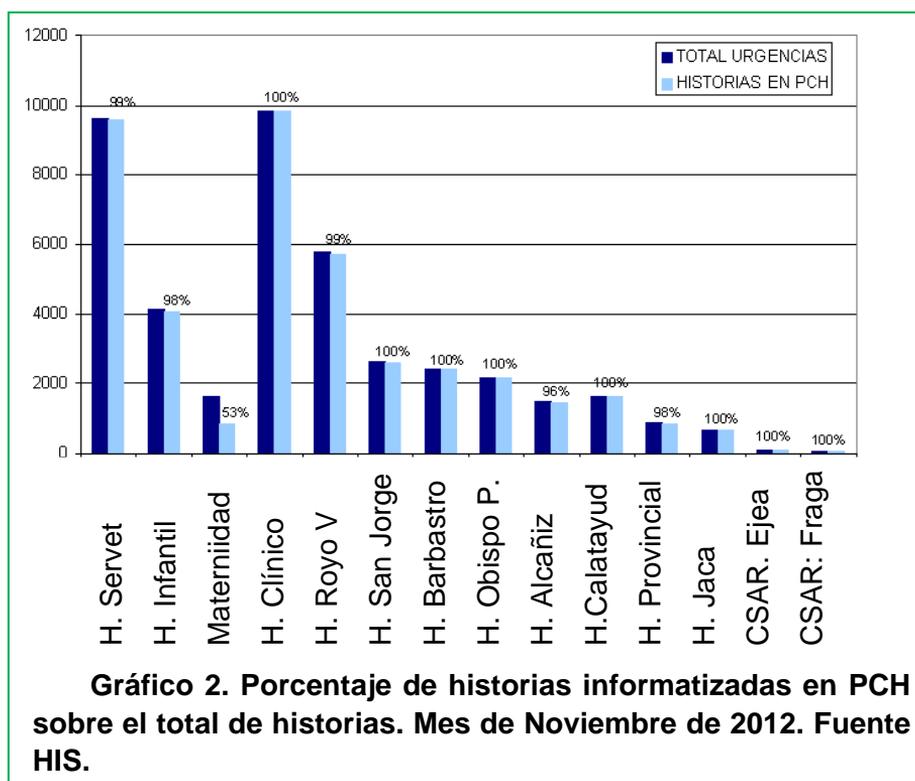
El estudio se realizó en el HRV, que es un hospital de segundo nivel con 235 camas, incluido en el Sector I de la ciudad de Zaragoza, con una población de referencia de 200.000 habitantes. Se considera un hospital de prestación especializada, de agudos, con finalidad asistencial general, con enfermos hematológicos agudos, pero no oncológicos agudos, y ausencia de obstetricia y ginecología y pediatría. Posee 10 camas de cuidados intensivos y atiende unas 70.000 urgencias anuales (datos de 2013).

A lo largo de 2012, enmarcado dentro de las actividades del grupo de sepsis del Royo Villanova, surge el planteamiento de instaurar una aplicación informática mejorada a la recién llegada herramienta PCH. El término PCH (Puesto Clínico Hospitalario) es la denominación de la historia clínica electrónica en los Servicios de Urgencias. Es una herramienta informática, esencial en nuestro trabajo porque permite la integración de todos los procesos de urgencias (laboratorio, radiología, enfermería, interconsultas, tratamientos, etc). Además es útil para el proceso y evaluación de calidad asistencial así como para conseguir una gestión más eficiente de los recursos y la información. El **gráfico 2** muestra la extensión de la historia clínica informática en los servicios de urgencias de Aragón en el momento del desarrollo del presente estudio.

#### A. Cronograma:

**Junio-Diciembre 2012:** Definición de un sistema de alarmas con datos clínicos y de exploración básica del triaje para detectar los casos de sepsis.

Desarrollo de la herramienta informática para incorporar al programa PCH las alarmas para la detección precoz de la sepsis grave en el Servicio de Urgencias. Para esta fase se contactó con el responsable de la integración del PCH en los servicios de Urgencias. El Dr Rafael Marrón Tundidor, de manera conjunta con el grupo de sepsis del HRV y los informáticos designados a este fin por el SALUD (Servicio Aragonés de Salud), desarrollaron el sistema de



alarmas para los pacientes con sepsis.

**Febrero 2013:** El proyecto es aprobado por el SALUD como parte de un proyecto de mejora de la Calidad.

**Febrero-Julio 2013:** Se realiza la implantación del sistema de alarmas y se inicia la recogida de datos de los pacientes de forma prospectiva.

**Septiembre-Noviembre 2013:** Análisis de resultados. Con motivo de las III Jornadas de Sepsis del HRV celebradas el 2 de Octubre se realiza una primera exposición de los resultados.

### B. Características.

Dos muestras de pacientes.

1) Muestra denominada "alarmas". Obtenida de forma prospectiva, consta de los pacientes estudiados, desde el 15 de febrero al 31 de julio de 2013, tras implantar el sistema de alarmas

de sepsis en el sistema informático PCH del servicio de Urgencias del Hospital Royo Villanova (HRV).

2) Muestra histórica, denominada “sin alarmas”. Obtenida de forma retrospectiva, consta de pacientes atendidos en el servicio de Urgencias del HRV y diagnosticados de SG/SS entre el 1 junio de 2011 al 31 de Mayo de 2012. Para ello se realizó una búsqueda codificada por diagnóstico (CIE-10) tanto en el servicio de Urgencias como al alta hospitalaria. Los códigos de codificación empleados en la búsqueda corresponden a la numeración: 038.9, 995.91 para la sepsis 995.92 para sepsis severa y 785.52 para shock séptico

### **C. Emplazamiento:**

Servicio de Urgencias Hospital Royo Villanova, perteneciente al sector I de Zaragoza.

## **5.2. SELECCIÓN DE PACIENTES.**

La población diana está compuesta por personas de 14 años de edad o más y serán incluidas de entre todos los pacientes de forma automática en función de las alarmas establecidas. Para la inclusión de pacientes y la activación de las alarmas informáticas se tomo como definición de sepsis: el SRIS causado por una infección tal y como se definió en la conferencia de consenso ACCP/SCCM (Bone et al. 1999) y la posterior actualización de la definición en la siguiente conferencia de consenso SCCM/ESICM/ACC/ ATLS/SIS (Levy et al. 2003). Como ya se ha expuesto en el capítulo anterior, en la citada conferencia de consenso se sigue manteniendo la necesidad de mantener el SRIS como parte de la definición a pesar de su baja especificidad.

La vía de acceso de los enfermos al sistema de alarmas se describe a continuación. Tras la toma administrativa de los datos de filiación del enfermo se realiza el triaje por parte de enfermería. Este triaje consta de una breve anamnesis y de la toma de constantes. En él se incluye la valoración que realiza el programa del Sistema Español de Triage (SET) web\_e\_pat.

La **figura 4** muestra la pantalla donde se recogen las constantes en el momento del triaje. Se tienen en cuenta las siguientes constantes alteradas para formar parte del algoritmo del sistema de alarmas:

## 5. Material y métodos.

- Presión arterial sistólica <90 mmHg.
- Taquicardia (FC>90 por minuto).
- Temperatura: Fiebre (>38° C) o hipotermia (<36°C).
- Taquipnea (FR > 30/minuto).
- Hipoxemia (Saturación O<sub>2</sub> <90 %).
- Hiperglucemia >140 mg/dl (en ausencia de haber respondido afirmativamente al apartado de diabetes)
- Sospecha de infección: respuesta afirmativa.
- Alteración del estado mental: respuesta afirmativa.

**Figura 4. Constantes recogidas en el PCH en el momento de triaje.**

The screenshot shows a medical software interface for recording patient vital signs and allergies. The window title is "Urgencias - Realización de la Valoración Inicial - USUARIO: DAVID SERVET". The interface includes a header with "Citas/Alergias" and "Valoración Médica". Below the header, there are fields for "Nº Urg:" (9000006), "Paciente:" (PRLEBA06 PRUEBA06, PACIENTE06), "Edad:" (75), and "Tiempo:" (0:02). The main section is titled "Primera Toma de Constantes y Alergias - USUARIO: DAVID SERVET". It contains a table for recording vital signs with columns for Fecha, Hora, P.A., F.C., F.R., T°, Tipo, PESO, Talla, S.O., FIO2, Gluc, ECG, Glas, EVA, Dur, P.Flow, Dep, Vom, PVC, and SNG. The table shows data for 30/11/2012 at 11:20, with P.A. 09/05, F.C. 110, F.R. 18, T° 39.5, and Tipo Cutánea. Below the table, there are checkboxes for "Diabético" (checked), "Hipertenso", and "Dislipémico". There are also radio buttons for "Disminución del nivel de consciencia" (Si/No) and "Sospecha de Infección" (checked). The "Alergias" section has radio buttons for "No", "Si", and "No Valorable por el estado mental del paciente", with "Si" selected and "penicilina" entered in the text field. The "Tipo de Consulta" dropdown is set to "Enfermedad común". At the bottom, there are icons for accessibility (wheelchair, walking stick, bed, wheelchair) and buttons for "Ingreso S.O.", "Ver Equipos", and "Observación".

## 5. Material y métodos.

Siguiendo la definición de sepsis se constituye el algoritmo de alarmas para que se produzca una advertencia visual de la siguiente manera:

- Sospecha de infección más cualquier parámetro alterado.
- Alteración de dos parámetros cualquiera.

De esta forma se dispara de forma automática una alarma visual manifestada de las siguientes formas:

- Mediante un desplegable a la enfermería de **triaje (ver figura 5)**
- Mediante la coloración verde en el listado general de enfermos pendientes de ser atendidos por el médico.
- En la historia clínica del enfermo “pestaña” específica de sepsis (**ver figura 6**).

Hacer hincapié que al final corresponde al médico determinar si realmente es un “caso” para proseguir con el Código sepsis o no. Es decir, los casos de SRIS detectados en triaje alertan para que el médico identifique de forma precoz si es causado por una infección o no. De la misma forma que las alertas obtenidas a través de la sospecha de infección más otro parámetro deben ser ratificadas como “caso” por el médico responsable.

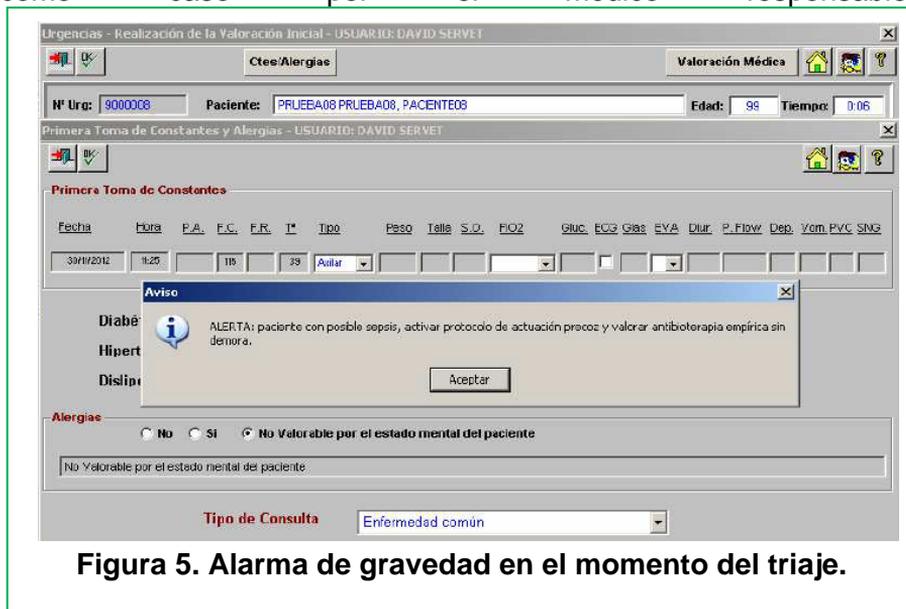
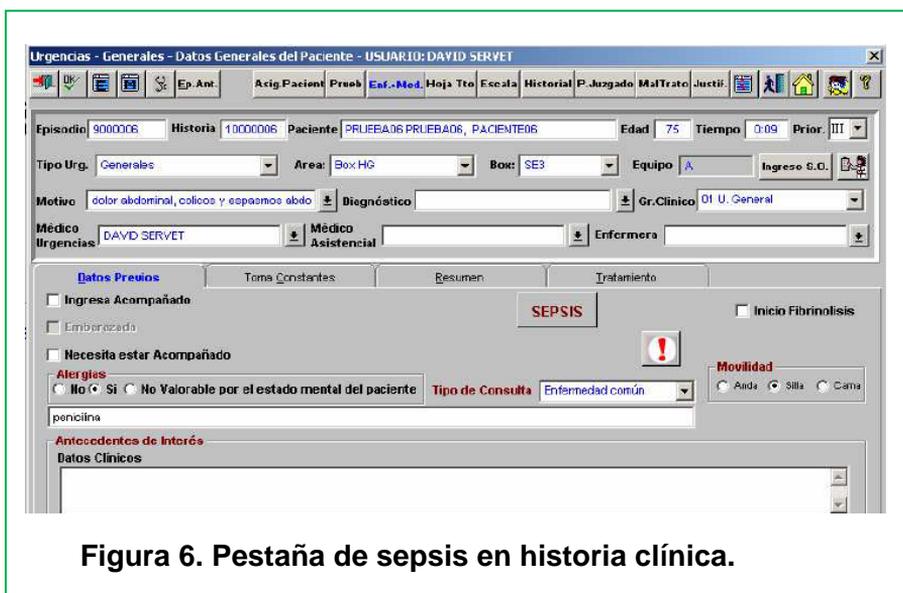


Figura 5. Alarma de gravedad en el momento del triaje.

## 5. Material y métodos.



Las alarmas visuales también varían en función de la gravedad de las constantes alteradas.

- Alteración de dos parámetros y uno de ellos es hipotensión: alarma GRAVE.
- Alteración de tres o más parámetros: alarma GRAVE
- Alteración de dos parámetros cualquiera que no sean hipotensión: ALERTA.

Cuando se detecta una alarma de gravedad, es decir, hay hipotensión o están alteradas al menos tres o más constantes (aunque no sea hipotensión), el programa asigna de forma automática un nivel de triaje II. La asignación de este nivel se realiza con independencia del valor obtenido por el programa web\_e\_pat (SET) que es el que se utiliza en nuestro hospital para realizar triaje. Es posible obtener un nivel de triaje más alto en el SET y posteriormente el sistema de alarmas le asigne un nivel de mayor gravedad en función de las constantes.

El contenido que muestran las dos alarmas, la de alerta y la de gravedad se muestran a continuación:

ALERTA paciente con posible sepsis, activar protocolo de actuación precoz y valorar antibioterapia empírica sin demora.

ALARMA DE GRAVEDAD paciente con posible sepsis, Nivel de prioridad inferior a II, activar protocolo de actuación precoz y valorar antibioterapia empírica sin demora.

Los pacientes detectados por este sistema de alarmas en el servicio de Urgencias, de manera automática, envían un e-mail al correo corporativo con los datos del enfermo y del ingreso. Posteriormente, se genera una base de datos desarrollada al efecto para el registro de las variables dependientes de la evolución del paciente hospitalizado.

Serán excluidos del estudio todos aquellos pacientes que:

1. No se ajusten al diagnóstico de sepsis grave o shock séptico
2. No aparezca recogida en la historia al menos un 60% de los datos requeridos para valorar a cada paciente
4. Fallezcan como consecuencia de un diagnóstico diferente del de sepsis grave o shock séptico
5. Pacientes trasladados a otros centros hospitalarios tras una primera valoración en el servicio de Urgencias y que no se pueda acceder vía digital a su historia.
6. Pacientes atendidos en pediatría.
7. Pacientes que no accedan al servicio de urgencias mediante el triaje inicial.

### 5.3 VARIABLES RECOGIDAS.

Para los pacientes con sepsis grave, la Asociación Europea de Cuidados Intensivos (the European Association of Intensive Care) desarrolló, en colaboración con el *Institute for Healthcare Improvement* dos paquetes de medida que se deben poner en práctica en las primeras horas del tratamiento (primeras 6 horas) ya descritas en la introducción y que son la base del tratamiento inicial de la sepsis.

1. Las variables del estudio son el cumplimiento (si/no) de cada uno de los componentes incluidos en los paquetes de medidas para

el tratamiento de la sepsis grave para enfermos que ingresan en planta (completar en las tres primeras horas):

- Obtención de lactato.
- Obtención de hemocultivos antes de la administración de antibióticos. Indicación de extracción de hemocultivos<sup>133</sup> (**anexo 2**)
- Administración de antibióticos de amplio espectro.
- Administración de 30 ml/kg de cristaloides para los casos de hipotensión o de lactato >4 mmol/L.

### 2. Paquete A CUMPLIR en las primeras 6h.

- Aplicación de vasopresores (para los casos con hipotensión refractaria a la reposición inicial de volumen) para mantener un PAM >65 mmHg.

- Diuresis 0,5 ml/Kg/hora (%) aplicado /indicado.
- Saturación mayor 93% aplicado/indicado.

### 3. Datos de Filiación:

Edad (años), sexo.

### 4. Patología subyacente (%):

Barthel<sup>134</sup>. Se trata de un cuestionario con 10 parámetros, que miden las actividades básicas de la vida diaria, tanto en el área de autocuidado como en el de movilidad. Se obtiene por enfermería al ingreso del paciente, como práctica habitual del centro, por formar parte de los objetivos de calidad de enfermería. Es útil para valorar la situación funcional de las personas. Valora la capacidad de una persona para realizar de forma dependiente o independiente el comer, bañarse, vestirse, arreglarse, deposición, micción, ir al servicio, traslado sillón/cama, deambulación y escaleras; y les asigna una puntuación (0,5,10,15) en función del tiempo empleado en su realización y la necesidad de ayuda para llevarla a cabo, obteniéndose una puntuación final que varía de 0 a 100.

El grado de dependencia se infiere de la puntuación de la escala en:

- independiente: 100 (95 en silla de ruedas);
- dependiente leve: 91-99;

- dependiente moderado: 61-90;
- dependiente grave: 21-60
- y dependiente total: 0-20.

Esta escala se obtiene por personal de enfermería al ingreso del paciente, realizándose mediante la obtención verbal de información directamente del individuo o de su cuidador principal

Limitación del esfuerzo terapéutico<sup>135</sup>: LET. Es la decisión deliberada o meditada sobre la no implementación o la retirada de medidas terapéuticas que no aportarán un beneficio significativo al paciente. Se suele realizar por la falta de una razonable confianza en el éxito del tratamiento, por la falta de calidad de vida, por el poco tiempo previsto de supervivencia, por las molestias que acompañan al tratamiento y por los costes de la intervención (a nivel individual, familiar y social).

Factores intrínsecos: Cáncer, Deterioro cognitivo, TEP, EPOC, asma, fibrosis pulmonar, cirrosis, SIDA, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, IAM previo, fibrilación auricular, Hipertensión arterial (HTA), dislipemia, diabetes, hipotiroidismo, obesidad mórbida (IMC>35), antecedentes de ACV o AIT, antecedentes de TBC, Parkinson.

Factores extrínsecos: Inmunosupresión, quimioterapia, portador de sonda vesical o de gastrostomía.

### 5. Origen<sup>136</sup>:

Asociado a cuidados sanitarios:

- Hospitalización previa en los últimos 3 meses.
- Vivir en residencia asistida.
- Diálisis crónica.
- Tratamiento intravenoso ambulatorio.
- Curas ambulatorias.
- Familiar colonizado o infectado por microorganismos multirresistentes.

Nosocomial:

- Ingreso previo últimos 10 días.

- Procedimiento quirúrgico previo reciente <1 mes.

Comunidad: Procedente de la comunidad sin cumplir los criterios expuestos con anterioridad.

### 6. Foco:

Respiratorio, Urológico, Abdominal, Piel, sin foco.

### 7. Constantes iniciales:

PAM (mmHg) (PAS/PAD). Frecuencia cardiaca (lpm) Frecuencia respiratoria (rpm) Temperatura (°C). Saturación arterial de oxígeno (%) Alteración del estado mental

### 8. Activación:

Alerta (%) Alarma grave (%)

### 9. Resultados de laboratorio:

Lactato (mmol/l), Bicarbonato (mmol/l), Leucocitos (millones/mm<sup>3</sup>), Creatinina (mg/dl) Hematocrito (%), Plaquetas (mm<sup>3</sup>), Bilirrubina (mg/dl), PCR, Actividad de protrombina (%), INR, TTPA (seg), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.

### 10. Tiempos.

- Tiempo entre urgencias y médico. Se define como el tiempo en minutos desde que el paciente es triado hasta que es valorado por el médico. Es decir, excluye tiempo de admisión y tiempo de triaje.

- Tiempo entre urgencias y prescripción. Tiempo en minutos desde que el paciente es triado hasta que el médico pautar un antibiótico como orden médica.

- Tiempo antibiótico entre urgencias y enfermera. Tiempo en minutos desde que el paciente es triado hasta que la enfermera le aplica el antibiótico pautado por el médico.

- Tiempo antibiótico entre atención médico y prescripción. Se indica el tiempo de decisión del médico en minutos para pautar el antibiótico, es decir, desde que el médico valora el enfermo cuanto tiempo tarda en pautar la orden medica del antibiótico.

11. Niveles de prioridad definidos por el Sistema español de triaje (SET<sup>137</sup>).

Nivel I: crítico atención inmediata por parte del facultativo.

Nivel II. Emergencia 10 minutos de demora para atención médica, inmediata para enfermería.

Nivel III. Urgencia. 60 minutos para la atención médica.

Nivel IV. Estándar. Atención médica demorable hasta 120 minutos.

Nivel V. No urgente. Hasta 240 minutos para ser atendidos.

12. Antibioterapia empleada (se codificaron todos los antibióticos).

13. Gérmenes implicados, se codificaron todos los gérmenes en las muestras obtenidas.

14. Fecha de exitus. Se valora como aquella que sucede durante el ingreso hospitalario.

15. Estancia hospitalaria. (Fecha de ingreso y Fecha de Alta).

### 5.4. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

**Garantía de anonimato:** El registro de pacientes incluidos serán el número de episodio de urgencias (es un número asignado por orden cronológico de forma automática). En ningún caso se registrarán las iniciales del enfermo ni ninguna otra información dirección, número de teléfono, etc.

**Confidencialidad y acceso a los datos:** los datos obtenidos serán confidenciales. El acceso a los datos clínicos y personales del paciente serán realizados únicamente por el equipo investigador siendo codificados por el número de episodio permaneciendo de forma anónima en la base de datos, cumpliendo la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal.

**Ley de autonomía del paciente.** Sobre el paciente no se realiza ninguna intervención guiada por el grupo investigador ni mediada por el sistema de alarmas automático. El sistema informático ayuda a la mejor visualización y detección precoz de aquellos pacientes con constantes alteradas.

Para la elaboración del proyecto se ha tenido en cuenta

que los objetivos del estudio supondrán avances en el conocimiento del problema estudiado y que la información disponible justifica la realización del estudio.

Por último, se solicitó aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA), siendo su dictamen favorable (**anexo 3**).

### 5.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con los paquetes estadísticos SPSS (versión 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL) y MedCalc (versión 12, MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica).

#### 5.5.1. Estadística descriptiva:

Se utilizaron la media y la desviación estándar para describir las características de los sujetos incluidos en el estudio, así como los parámetros obtenidos en las diferentes muestras.

Se utilizaron los criterios diagnósticos de sepsis y de disfunción orgánica expresados en el apartado anterior para definir las variables recogidas en las tablas de resultados:

Leucocitos incluye leucocitosis  $> 12000/\text{mm}^3$  o leucopenia  $< 4000/\text{mm}^3$ , o recuento normal con más de un 10% de formas inmaduras

Proteína C reactiva plasmática más de 2 ds por encima del valor normal. (PCR $>6$ ).

Hipoxemia arterial ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ )

Creatinina  $> 2 \text{ mg/dL}$

Coagulopatía  $\text{INR} > 1.5$  o  $\text{aPTT} > 60 \text{ s}$ . Se excluyeron los pacientes en tratamiento con antagonistas de Vitamina K.

Plaquetopenia  $< 100.000/\text{mm}^3$

Hiperbilirrubinemia bilirrubina total  $> 4 \text{ mg/dL}$

Acidosis: hiperlactacidemia ( $> 4 \text{ mmol/L}$ )

Para la descripción del cumplimiento de los objetivos hemodinámicos, hay que destacar, dos aspectos. Primero, se

excluyeron pacientes que no precisaban cumplimentar objetivos hemodinámicos y aquéllos que se realizó limitación del esfuerzo terapéutico (LET). Se reflejan posteriormente en las tablas como “no procede” incluyendo ambos aspectos. Los Enfermos con Barthel < 20 (dependencia total) fueron considerados también como “no procede”.

En segundo lugar, los resultados obtenidos provienen de la historia clínica de Urgencias. Es decir, los datos, que comparamos exclusivamente se obtienen del tiempo que permanece en Urgencias, si el enfermo no cumple con los objetivos en Urgencias se consideran incumplidos aunque con posterioridad ingrese en la Unidad de Cuidados intensivos y entonces sí cumpla el objetivo. Justificación: el enfoque del estudio es en Urgencias, y lo que analizamos es si las mejoras ocurren en este servicio mediado por un sistema de alarmas.

Se definió, para nuestro estudio como objetivos hemodinámicos globales cumplidos en los casos con hipotensión o hiperlactacidemia > 4 mmol/L si cumplen todos los siguientes:

- Bolo inicial de 30 ml/kg en la primera hora.
- Presión arterial  $\geq$  90 mmHg o PAM  $\geq$  65 mm Hg.
- Diuresis  $\geq$  0,5 mL/kg/hora.
- Saturación  $\geq$  93% O<sub>2</sub> de en sangre periférica mediante pulsioximetría.

### 5.5.2 Valoración de sensibilidad y especificidad.

Para valorar sensibilidad y especificidad se realizó la siguiente búsqueda. Por un lado para la muestra con alarmas los datos se obtienen de forma automática al generarse un e-mail corporativo con cada supuesto caso de sepsis. De éstos la mayoría son sepsis aunque existen casos que no lo son y no han sido desactivados. Además, se dispone de un módulo en la intranet para identificar los casos desactivados por el médico. Sucede lo mismo, la mayoría no son sepsis pero hay casos que sí lo son y han sido desactivados por el médico. Por tanto, nosotros buscamos la sensibilidad y especificidad del sistema de alarmas, no del facultativo, por tanto si un caso es una sepsis y ha sido invalidado, a efectos de contaje es un verdadero positivo. Los falsos negativos provienen de la activación manual del

protocolo así como del sistema de altas hospitalarias de planta codificadas mediante el CIE 10: 038.9, 995.91 para la sepsis 995.92 para sepsis severa y 785.52 para shock séptico.

La sensibilidad y especificidad en la muestra histórica, proviene de la codificación que realiza el médico de urgencias frente a la que se realiza en las plantas al alta. De la misma forma, un paciente codificado en urgencias como sepsis puede presentar otro diagnóstico diferente al alta y se trata de un falso positivo para el médico de urgencias.

Los casos de sepsis leves han sido considerados falsos positivos desde un punto de vista metodológico para el sistema de alarmas. Hay que destacar, que se analiza la capacidad de detección y por tanto sensibilidad y especificidad de la sepsis grave y no de la leve.

### 5.5.3. Estadística analítica:

Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov, para comprobar que los datos de la muestra seguían una distribución normal, considerando como hipótesis nula ( $H_0$ ) que la distribución de la variable es normal. En este caso se aplicaron tests paramétricos y se compararon las diferencias de los parámetros analizados mediante el test *t de Student*.

Cuando las variables no se ajustaron a la normalidad, rechazamos la  $H_0$ , aceptamos la hipótesis alternativa ( $H_1$ ), y recurrimos a tests no paramétricos, U de Mann Whitney.

Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando se obtuvo un valor de  $p$  menor de 0,05.

Se calcularon las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y las diferencias entre ambas fueron evaluadas mediante el test de log-rank.

Para describir la probabilidad de ocurrencia de un evento y la evolución de la tasa de incidencia de dicho evento (hazard ratio HR o tasa de riesgo) se utilizó la regresión de Cox, también denominada modelo de riesgos proporcionales. El modelo de regresión multivariante de Cox se usó para determinar la tasa de riesgo (y el intervalo de confianza del 95%) de las variables estudiadas que resultaron significativas en el análisis univariante.



## **6. RESULTADOS.**



## 6. RESULTADOS.

### 6.1. CÁLCULO DE TAMAÑO MUESTRAL.

El tamaño mínimo de la muestra se calculó en 321 pacientes para nuestro estudio. Basándonos en el descenso de mortalidad que consiguió ser significativo en el trabajo de Rivers et al. El error de tipo I se fijó en 0,01 (ajustado para comparaciones múltiples) con una potencia del 95% (error tipo II).

### 6.2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.

#### 6.2.1. Factores de la muestra.

Antes de exponer los resultados del estudio clínico de la evaluación del sistema de alarmas es importante describir las características de la muestra poblacional utilizada en el estudio.

Este estudio clínico se compuso de dos muestras diferenciales. Por un lado se obtuvo una muestra procedente de los casos extraídos desde la implantación del sistema de alarmas en el servicio de Urgencias y corresponde al 2013 (15 febrero a 31 de Julio), esta muestra pasará a denominarse “alarmas”. Se compone de 173 enfermos, obtenidos de forma prospectiva y de manera automática. Es decir, la activación del sistema de alarmas envía un mail de manera programa a una dirección corporativa para poder registrar a los enfermos con sepsis. Registramos como falsos negativos, aquellos que no han sido detectados por el sistema de alarmas y han sido activados de manera manual. La segunda muestra se obtuvo de forma retrospectiva entre los pacientes codificados en las altas mediante CMBD con el código CIE-10 para el periodo 01 de Junio de 2011 hasta 31 de Mayo de 2012 al alta hospitalaria y cuya procedencia de origen fuera urgencias. Esta muestra histórica pasará a denominarse “sin alarmas”. Los códigos de codificación empleados en la búsqueda corresponden a la numeración: 038.9, 995.91 para la sepsis 995.92 para sepsis severa y 785.52 para shock séptico. Esta muestra se compone de 235 enfermos. De estos enfermos 138 fueron codificados como sepsis en Urgencias y 97 no lo fueron, pero posteriormente al alta sí que se realizó su codificación y en el momento de la atención en Urgencias ya cumplían criterios de

Factor		N (%)		Total	p
		Sin alarmas	Alarmas		
Sexo	Hombre	117 (49,8)	103 (59,5)	220	*0,06
	Mujer	118 (50,2)	70 (40,5)	188	*0,06
	Total	235	173	408	
		<b>Media ± DE [IC 95%]</b>			
Edad (años)		77,56±14,07 [75,75-79,37]	74,79±15,72 [72,43-77,15]		^0,06
Barthel		52,51±43,68 [46,37-58,65]	66,45±39,93 [59,89-73,00]		^0,001
Peso (Kg)		79,19±11,22 [74,84-83,54]	73,74±16,27 [69,83-77,65]		^<0,001
<b>Tabla 5. Factores de la muestra. *chi cuadrado.</b> ^t-student.					

sepsis.

Desde el punto de vista de factores no modificables, no se objetivan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sexo edad. La muestra de las alarmas tiene individuos menos dependientes. De todos modos, la media en ambos casos es de dependencia leve.

### 6.2.2. Factores intrínsecos y extrínsecos.

En la tabla se muestran factores predisponentes de riesgo para padecer infección. Otros factores tales como transplante hematopoyético o de órgano no son reflejados en la tabla por el escaso porcentaje que representan, ya que ambos enfermos se encuentran fuera de la cartera de servicios que puede ofrecer nuestro hospital (criterio de exclusión).

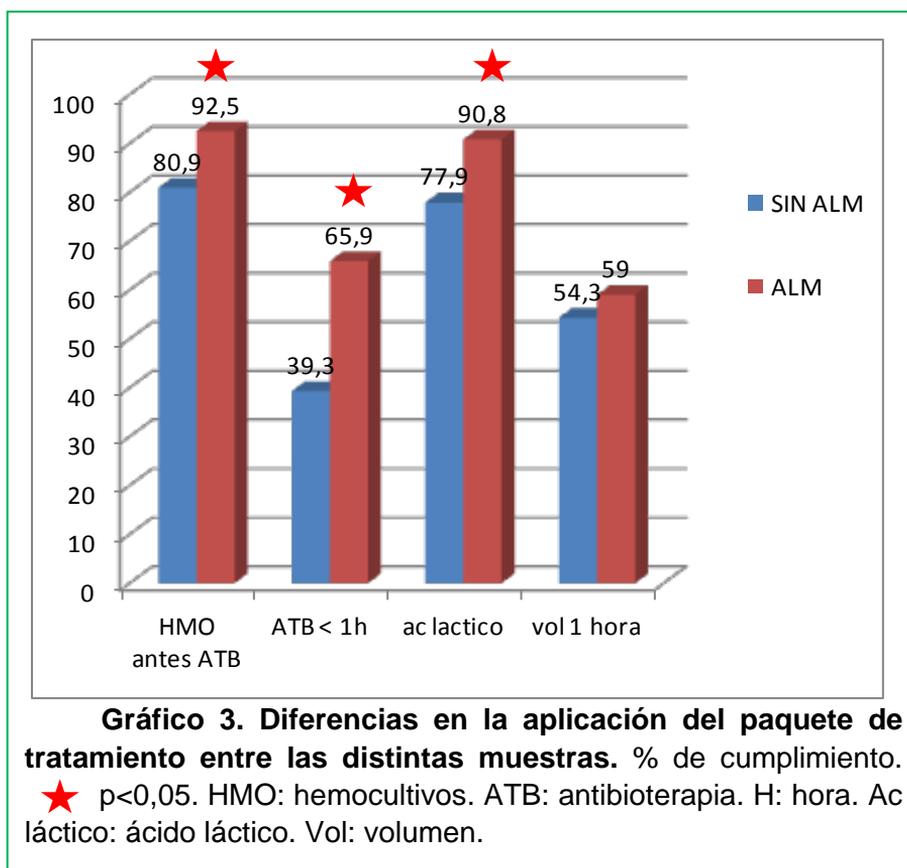
La muestra de alarmas presentó mayor morbilidad en cuanto a EPOC e inmunosupresión frente a la sin alarmas. La muestra sin alarmas había más casos significativos de portadores de sonda vesical que en la muestra de alarmas. El resto de los factores.

Factor intrínseco	N (%)		Total	p*
	Sin alarmas	Alarmas		
<b>EPOC</b>	27 (12,2)	52 (30,1)	79 (20)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cirrosis</b>	5 (2,3)	3 (1,7)	8 (2)	1
<b>Cáncer</b>	14 (6,4)	20 (11,6)	34 (8,7)	0,073
<b>SIDA</b>	2 (0,9)	2 (1,2)	4 (0,98)	0,193
<b>Diabetes</b>	73 (33,2)	47 (27,2)	120 (30,5)	0,225
<b>Factores extrínsecos</b>				
<b>Inmunosupresores</b>	2 (0,9)	12 (6,9)	14 (3,6)	<b>0,002</b>
<b>Quimioterapia</b>	3 (1,4)	2 (1,2)	5 (1,3)	1
<b>Portador de SV</b>	24 (11)	6 (3,5)	30 (7,7)	<b>0,009</b>
<b>Tabla 6. Factores intrínsecos y extrínsecos de la muestra. *Chi cuadrado. No: número. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SV: Sonda vesical. En negrita se expresan los que alcanzan nivel de significación estadística.</b>				

(quimioterapia, cirrosis, cáncer, SIDA y diabetes) no arrojaron diferencias estadísticamente significativas

### 6.2.3. Aplicación del bundle primeras horas.

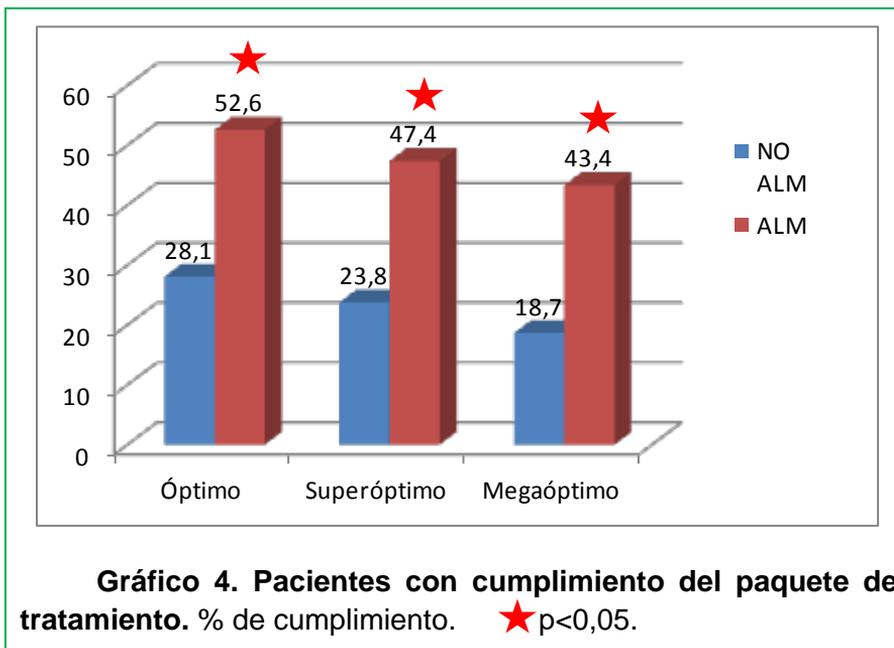
El gráfico 2 muestra comparativamente el porcentaje de cumplimiento del paquete de las tres primeras horas, antes y después del sistema de alarmas. El porcentaje de cumplimiento fue mayor en el grupo de alarmas, tanto en la extracción de hemocultivos, la aplicación del antibiótico en la primera hora, la determinación del ácido láctico o en la aplicación de 30 ml/kg de volumen en los casos necesarios (hipotensión o hiperlactacidemia). Sin embargo, la significación estadística solo se alcanza en los tres primeros. Siendo el valor de p respectivamente <0,001, <0,001, <0,001 y 0,052.



Definimos paciente óptimo como aquél que cumple todos los requisitos en cuanto al cumplimiento del paquete de tratamiento, es decir, se extraen los hemocultivos antes del antibiótico, se pauta éste en la primera hora, se determina ácido láctico y se pauta el volumen adecuado en la primera hora.

De la misma forma definimos al paciente superóptimo como aquél que además de lo anterior, se pauta el antibiótico acorde a las guías según el foco (anexo 4).

Y el paciente megaóptimo como el que además de ser superóptimo, en los casos que se obtiene un resultado positivo microbiológico el germen aislado es sensible al antimicrobiano. La muestra positiva puede provenir tanto de hemocultivos, piel, urocultivos, etc.



El porcentaje de enfermos que cumplieron adecuadamente con todo el paquete de tratamiento fue significativamente mayor en la muestra con implantación de las alarmas ( $p < 0,001$ ). Además se aplica el antibiótico de una manera adecuada a las guías de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). De manera complementaria al cumplir más con las guías los gérmenes son sensibles al espectro de antibióticos pautados ( $p < 0,001$ ).

A continuación, analizamos los objetivos hemodinámicos en las primeras 6 horas (**tabla 7**). Remitimos al lector al apartado de material y métodos para la mejor comprensión de los resultados. En cuanto al cumplimiento global de los objetivos se objetivó una mejora significativa en cuanto al número de enfermos que no cumplían con los objetivos hemodinámicos. Sin embargo, el resultado beneficioso del aumento proporcional de cumplimiento de objetivos no alcanzó la significación estadística. Ambas muestras no difieren en cuanto a pacientes en los que no se precisa la valoración hemodinámica.

Se incumplió más los objetivos hemodinámicos cuando no había sistema de alarmas, ( $p < 0,001$ ).

Objetivos hemodinámicos global	N (%)		Total	P*
	No alarma	alarma		
No	66 (28)	31 (17,9)	97 (23,7)	<b>0,02</b>
Si	36 (15,3)	37 (21,4)	73 (17,9)	0,14
No procede (incluye LET)	133 (60,9)	105 (60,7)	238 (58,3)	0,95
LET	61 (25,95)	70 (40,5)	131 (32,1)	<b>0,002</b>

**Tabla 7. Pacientes con cumplimiento global de objetivos hemodinámicos.** LET: limitación del esfuerzo terapéutico. En negrita si estadísticamente significativo.

Los resultados de cumplimiento de objetivos individuales (**tabla 8**), son concordantes con los anteriores. Hay un mayor cumplimiento individual sin alcanzar la significación estadística. De la misma manera que existe un mayor incumplimiento de todos los objetivos individuales, diuresis, PAM y saturación.

Otro dato a valorar es la repetición de lactato. No se consiguió mejorar la solicitud de un segundo ácido láctico a las 6 horas en los casos de hiperlactacidemia >4 mmol/L.

Tampoco hubo diferencias en las muestras en el empleo de los vasopresores 7,8% en la muestra de “no alarmas” frente a 6,4% en la de “alarmas” ( $p=0,72$ ).

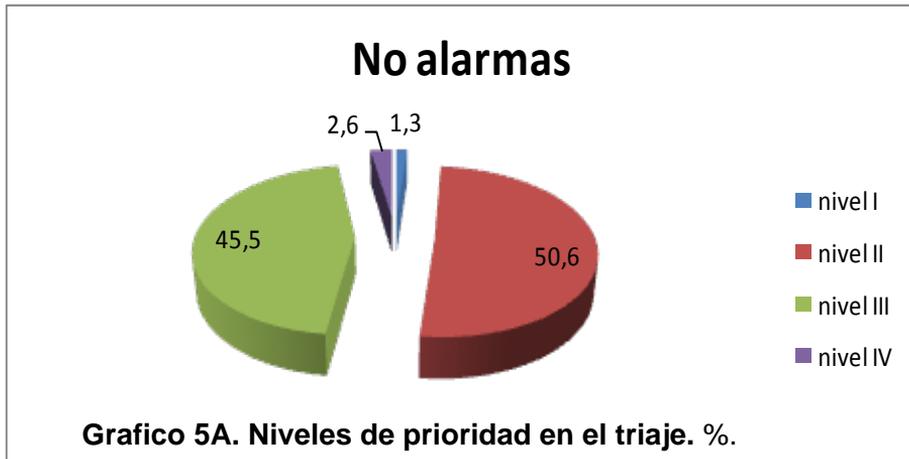
Objetivos hemodinámicos individuales		N (%)		Total	p*
		No alarmas	Alarmas		
Diuresis >0,5ml/kg/hora	No	50 (21,3)	15 (8,6)	65 (15,9)	<0,001
	Si	52 (22,1)	53 (30,6)	105 (25,7)	0,06
PA≥90 mmHg o PAM≥65 mmHg	No	48 (20,4)	19 (10,9)	67 (16,4)	<0,001
	Si	54 (22,9)	39 (22,5)	93 (22,7)	0,9
Sat O <sub>2</sub> >93%	No	50 (21,3)	26 (15)	76 (18,6)	<0,001
	Si	52 (22,1)	42 (24,2)	94 (23)	0,7

**Tabla 8. Pacientes con cumplimiento individual de objetivos hemodinámicos.** \*Chi cuadrado. PA Presión arterial. PAM Presión arterial media. El % representa el grado de cumplimiento sobre el objetivo individualizado. Los pacientes catalogados como “No procede” se han omitido en esta tabla, por este motivo los % no suman 100%.

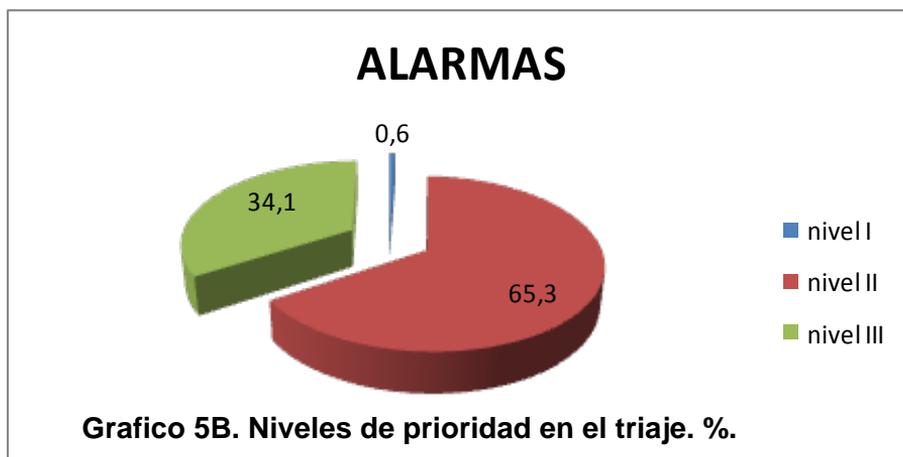
Repetición de lactato	N (%)		Total	p*
	No alarma	alarma		
No	57 (24,2)	31 (17,9)	88 (21,5)	0,15
Si	24 (10,2)	24 (13,9)	48 (11,7)	0,32
No procede	154 (65,6)	118 (68,2)	272 (66,8)	0,65

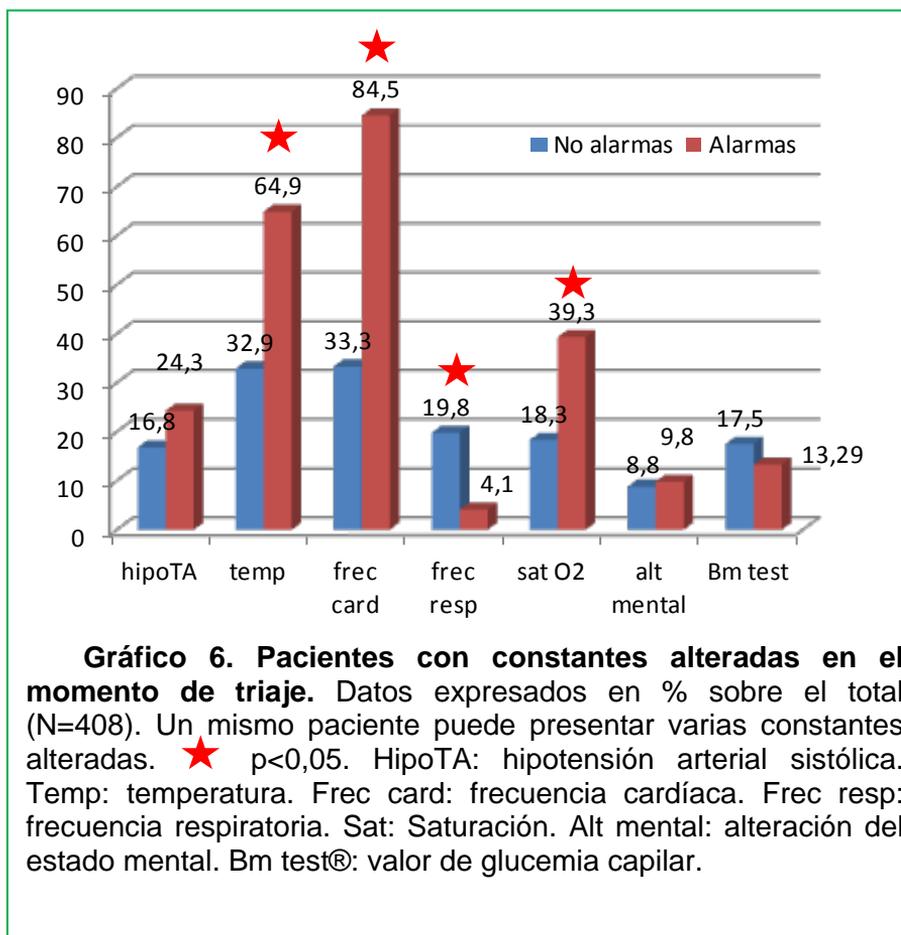
**Tabla 9. Determinación de ácido láctico a las 6 horas.**

6.2.4. Valoración de la gravedad.



Existen diferencias estadísticas en cuanto a la asignación de niveles II y III entre ambas muestras,  $p=0,004$  y  $p=0,03$  respectivamente.

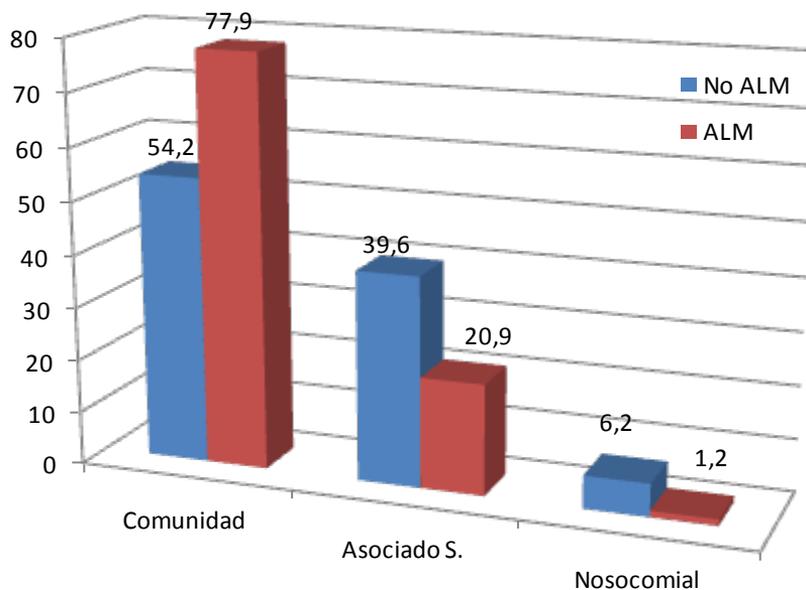




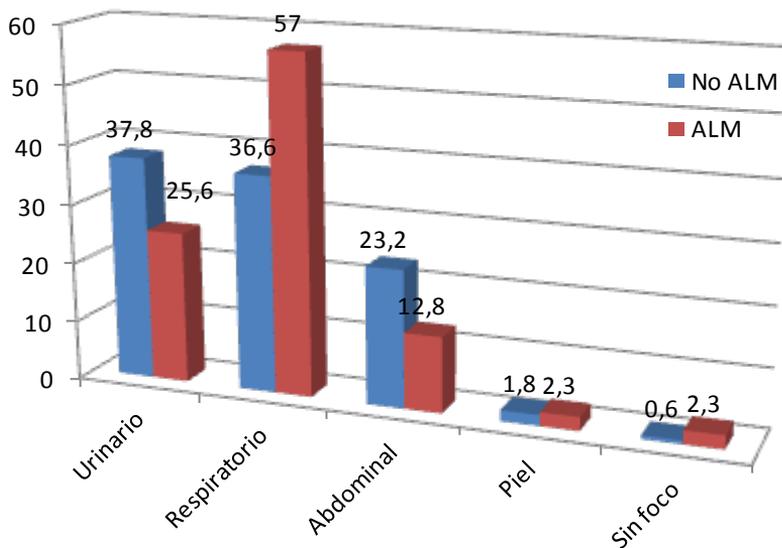
Las constantes alteradas del gráfico anterior son las definidas en material y métodos para el sistema de alarmas, remitimos al lector al citado apartado. Los valores de p se muestran a continuación: hipotensión ( $p=0,086$ ), temperatura ( $<0,001$ ), frecuencia cardíaca ( $p<0,001$ ), frecuencia respiratoria ( $p<0,001$ ), saturación ( $p<0,001$ ), alteración del estado mental ( $p=0,86$ ) y glucómetro ( $p=0,29$ ). Existieron más constantes alteradas en el sistema de alarmas frente a la muestra de no alarmas. Ésta última muestra sólo supera a la del sistema de alarmas en cuanto a la taquipnea y la hiperglucemia.

Variables inflamatorias	No (%)		Total	p
	No alarma	Alarma		
Leucocitosis	65 (29,7)	111 (63,1)	176 (43,13)	<0,001
PCR >6	77 (32,76)	96 (55,49)	173 (42,4)	<0,001
<b>Disfunción orgánica</b>				
Hipoxemia	40 (18,3)	94 (54,3)	134 (32,84)	<0,001
Coagulopatía	3 (1,4)	3 (1,73)	6 (1,47)	0,76
Creatinina	19 (9,4)	26 (15)	45 (11,02)	0,12
Hiperbilirrubinemia	2 (1)	3 (1,73)	5 (1,22)	0,75
Plaquetopenia	8 (3,4)	7 (4,04)	15 (3,67)	0,94
<b>Hipoperfusión tisular</b>				
Acidosis	68 (31,2)	49 (28,32)	117 (28,67)	0,6
<b>Tabla 10. Alteraciones analíticas. No: número. PCR: Proteína C Reactiva. Los datos expresan valor alterado.</b>				

6.2.5. Origen y Foco de infección.



**Gráfico 7. Origen de la sepsis.** Datos expresados en %. Asociado S: Asociado a cuidados sanitarios.

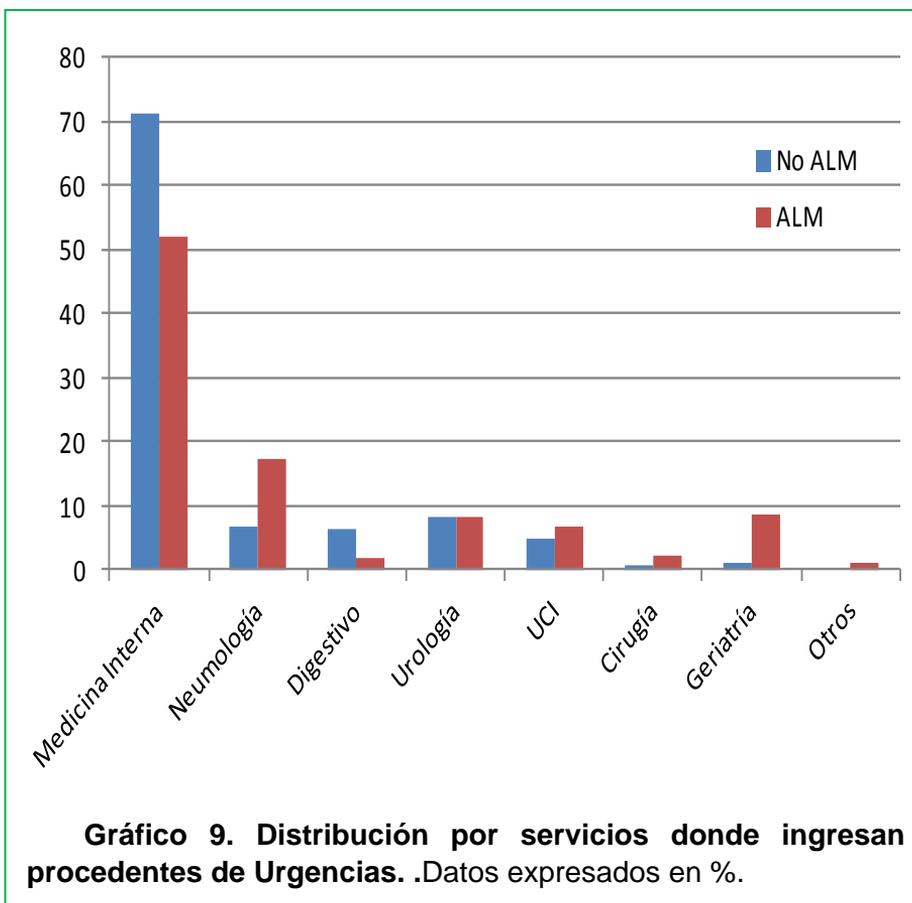


**Gráfico 8. Foco de la sepsis.** Datos expresados en %.

Hay diferencias en cuanto al origen comunitario que aumenta significativamente ( $p < 0,001$ ), disminuyendo las asociadas a cuidados sanitarios ( $p < 0,001$ ) y al origen nosocomial ( $p = 0,02$ )

Hay diferencias en el foco: urinario ( $p = 0,02$ ), y abdominal ( $p = 0,018$ ) que disminuyen y pulmonar ( $p < 0,001$ ) que aumentan. No se han encontrado en los casos de infecciones cutáneas ( $p = 0,95$ ) ni en los casos sin foco ( $p = 0,4$ ).

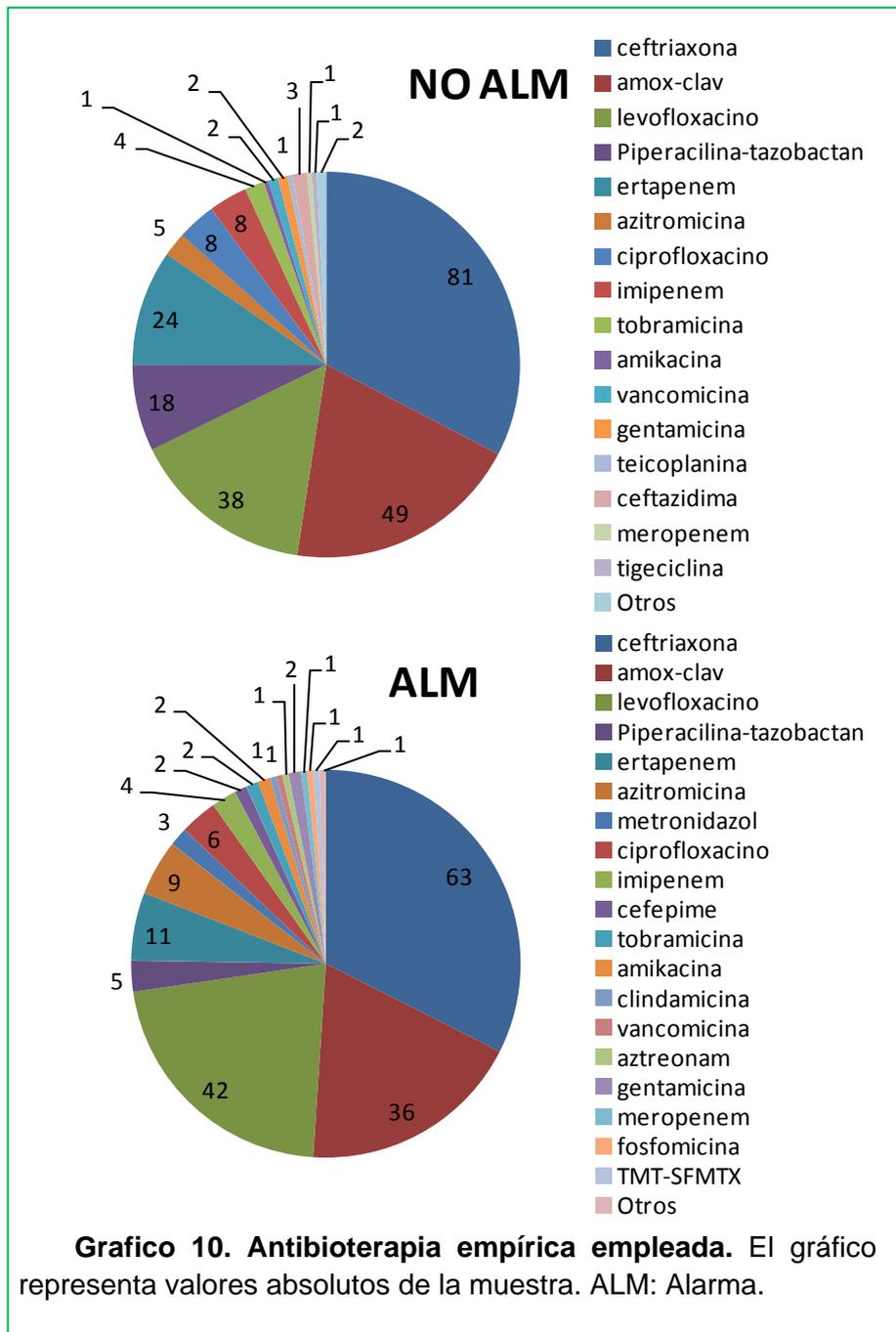
**6.2.6. Servicios de ingreso.**



Existen diferencias en Medicina Interna ( $p < 0,001$ ), Digestivo ( $p = 0,046$ ), Neumología ( $p < 0,001$ ), geriatría ( $p = 0,004$ ). No hay diferencias en los ingresos en Urología ( $P = 0,85$ ), Hematología ( $p = 0,86$ ) y en Unidad de cuidados Intensivos ( $p = 0,55$ ).

**6.2.7. Perfil patógeno y de antimicrobianos empleados.**

En relación al uso de antimicrobianos, se identifica que no existen diferencias significativas en la aplicación de los mismos.



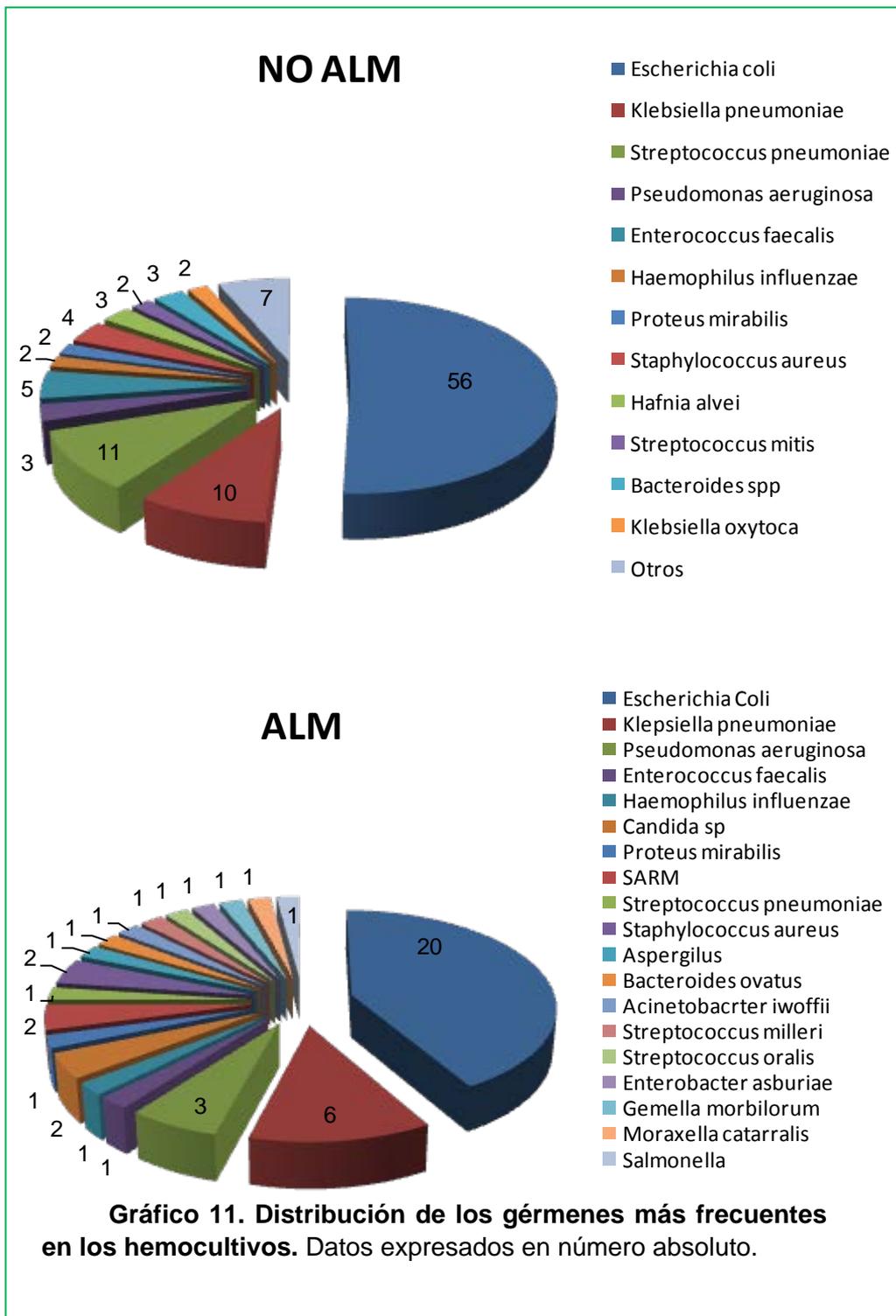
## 6.Resultados.

Se pauta ceftriaxona en las dos muestras con un porcentaje de aplicación no significativo ( $p=0,75$ ). Éste es el antimicrobiano de elección 34,4% de aplicación en la muestra de no alarma y 36,4% en la de alarmas. La aplicación de amoxicilina clavulánico se realiza en el 21,03 y 20,8% respectivamente ( $P=0,94$ ). Con levofloxacin 16,3% y 24,27 ( $p=0,065$ ).

Germen	No (%)		Total	p*
	No alarma	alarma		
Negativo	56 (23,82)	113 (65,31)	169 (41,42)	<0,0001
No extraídos	32 (13,61)	9 (5,2)	41 (10,04)	0,008
Extraídos	203 (86,38)	164 (94,79)	367 (89,96)	0,008
Contaminación	8 (3,4)	17 (9,82)	21 (5,14)	0,01
Escherichia coli	56 (23,82)	20 (11,56)	76 (18,62)	0,002
Klebsiella pneumoniae	10 (4,25)	6 (3,46)	16 (3,91)	0,88
Pseudomonas aeruginosa	3 (1,27)	3 (1,73)	6 (1,47)	0,99

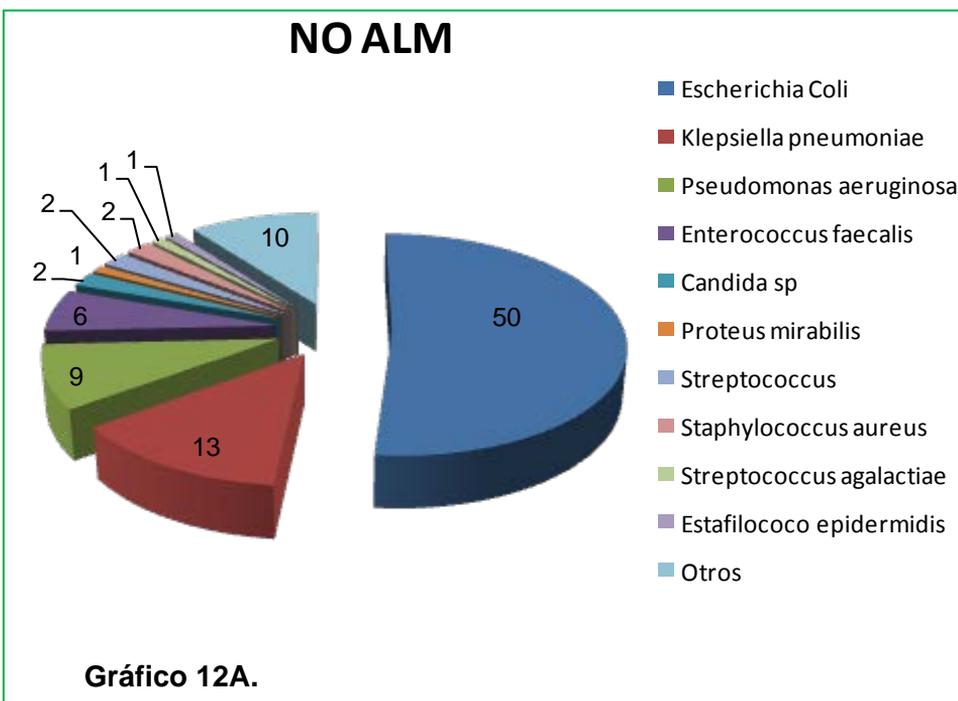
**Tabla 11. Gérmenes más frecuentes aislados en hemocultivos.** \* Chi cuadrado. Los % pueden no sumar 100, en un caso puede haber varios gérmenes implicados. No extraídos indica los casos que no se han obtenido hemocultivos.

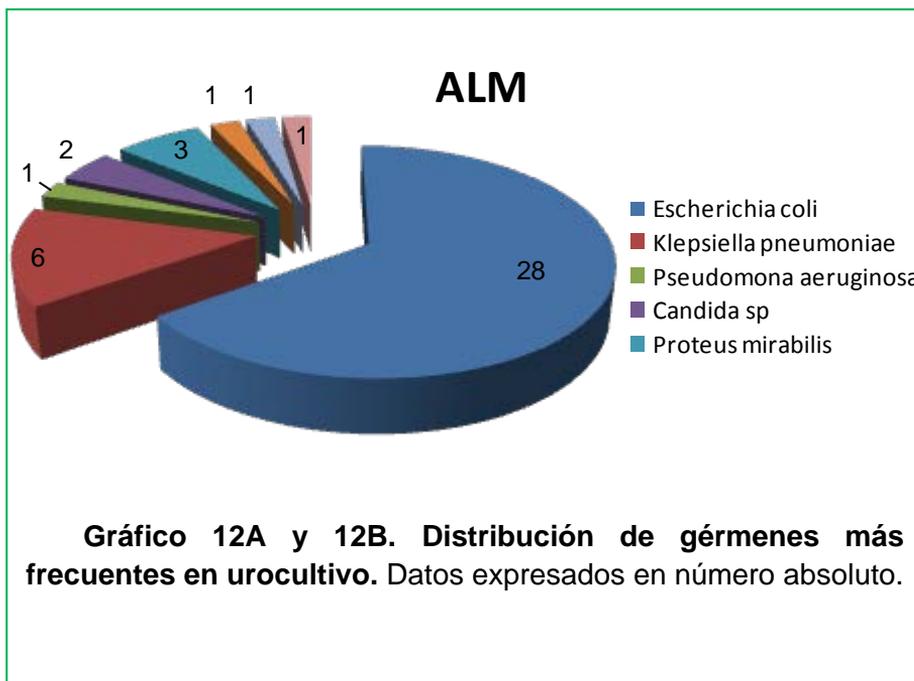
En la muestra de alarmas se obtuvieron más hemocultivos, además de forma significativa. También es significativo los casos en la muestra de no alarmas en los que no se obtuvieron muestras estando indicado. Hay un descenso en el aislamiento de E. Coli en los hemocultivos de la muestra de alarmas, siendo en ésta mayor la cantidad de muestras con resultado negativo.



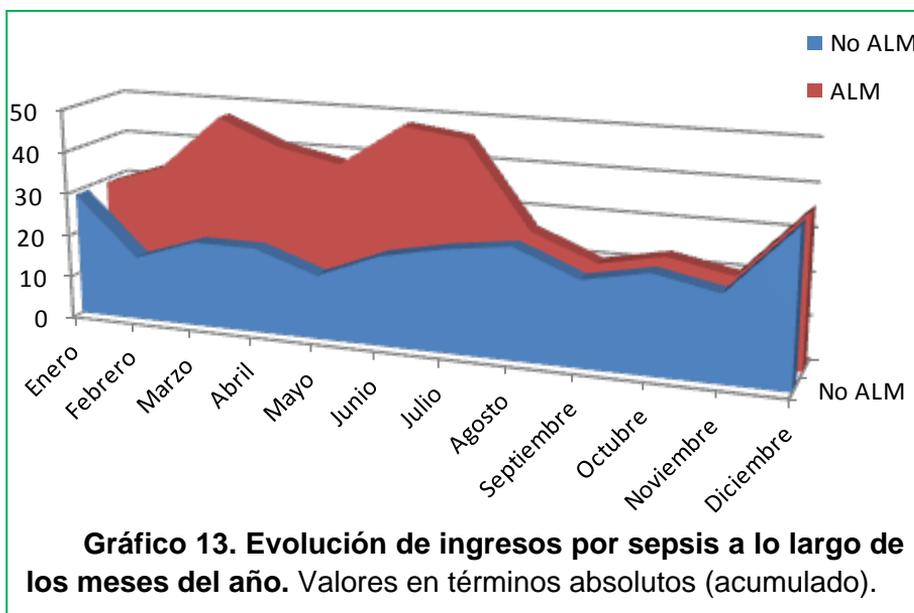
Germen	N (%)		Total	*p
	No alarma	alarma		
Negativo	41 (17,4)	43 (24,8)	84 (20,5)	0,08
Escherichia coli	40 (17)	28 (16,1)	68 (16,6)	0,9
Klebsiella pneumoniae	13 (5,5)	6 (3,4)	19 (4,6)	0,44
Pseudomonas aeruginosa	9 (3,8)	1 (0,57)	10 (0,24)	
Contaminación	1	1	2	

**Tabla 13. Gérmenes aislados en los urocultivos.** \*Chi cuadrado. Los % pueden no sumar 100, en un caso puede haber varios gérmenes implicados.



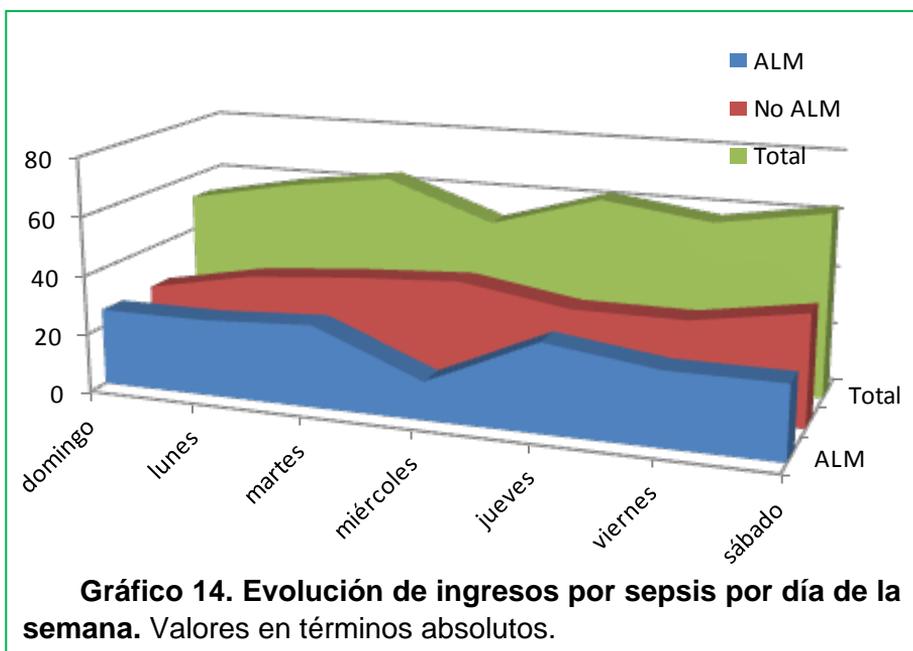


6.2.8. Variación estacional de los ingresos.

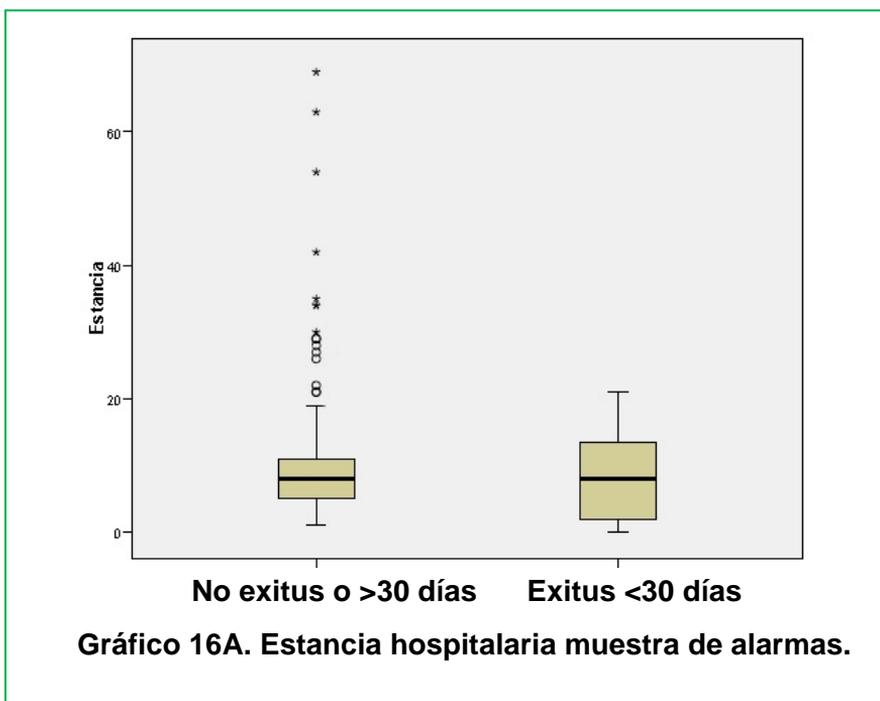
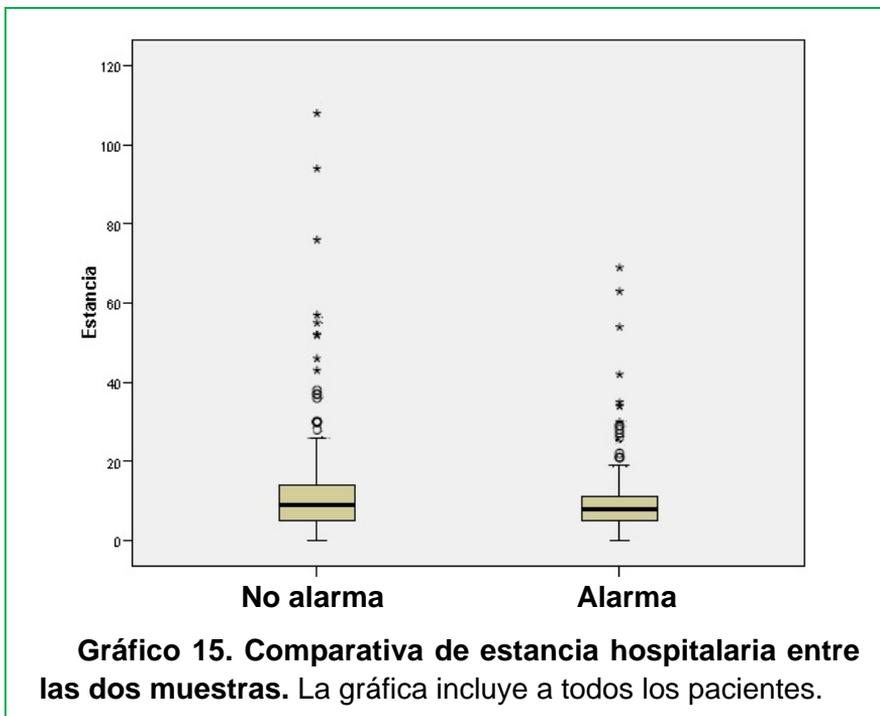


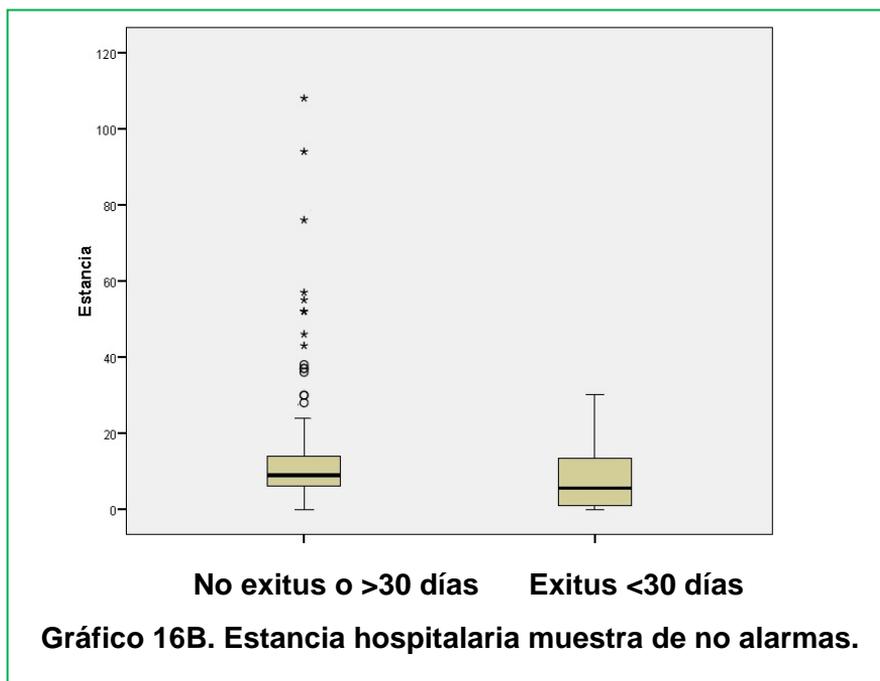
El gráfico representa la evolución estacional de los ingresos por sepsis. En azul se muestra la evolución de los casos en la muestra de no alarmas durante todo el año, en términos absolutos. En rojo, se muestra valores acumulados de las dos muestras. La muestra de 2013, sólo abarca los meses de febrero a Julio. Por lo que los datos en rojo acumulados a partir de agosto corresponden únicamente a la muestra de no alarmas. Se identifica el aumento de casos en el mes de diciembre y un repunte en los primeros meses de verano Junio-Julio. El perfil por número de casos se mantiene constantes a lo largo de todo el año.

Los días que más ingresos se producen por sepsis son los martes, jueves y sábado. En 2011-2012 se mantiene muy constante el número total de ingresos por día de la semana siendo  $p > 0,05$ . En 2013 hay un decrecimiento de los ingresos por sepsis en el miércoles sin que alcance la significación estadística con respecto al resto de días de la semana.



6.2.9. Estancia hospitalaria.





La estancia total incluyendo exitus en el grupo de no alarma fue  $12,21 \pm 13,78$  [9,71-23,94] y en el grupo de alarma  $10,41 \pm 9,58$  [9,07-11,76] ( $p=0,15$ ). **Gráfico 15.**

La estancia excluyendo exitus  $<30$  días fue  $13,56 \pm 14,77$  [(IC 95%) 11,40-15,71] para la muestra de no alarmas (**Gráfico 16B**) y  $10,76 \pm 10,21$  [(IC 95%) 9,13-12,39] en la de alarmas (**Gráfico 16A**)  $p=0,02$ .

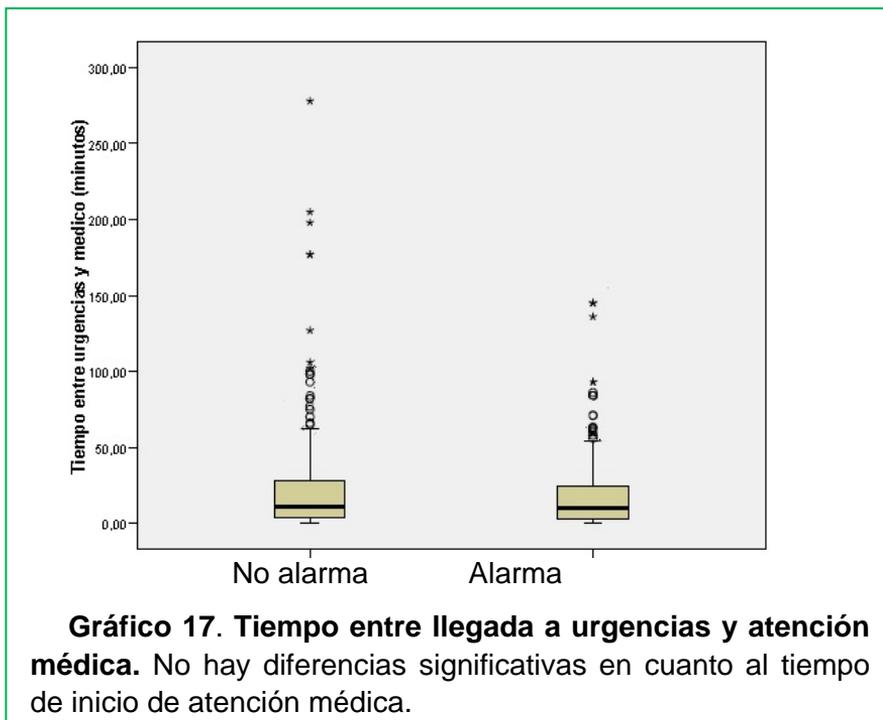
#### 6.2.10. Tiempos de atención.

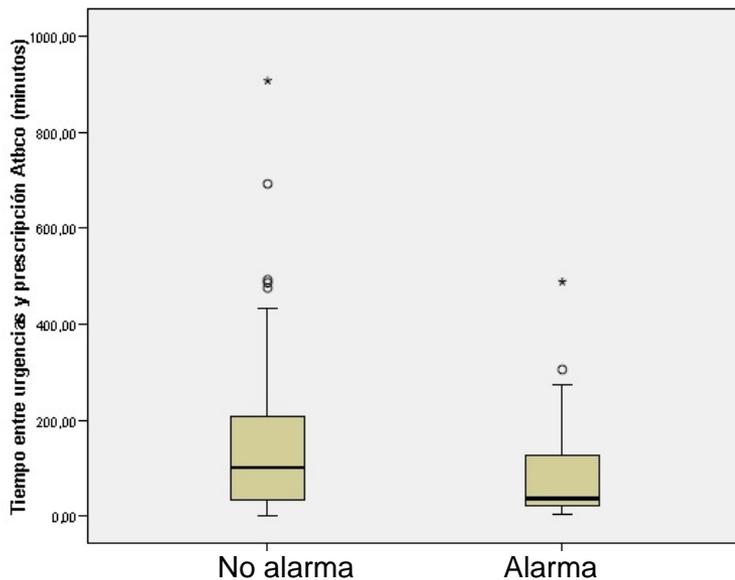
El sistema de alarmas mejora de forma significativa todos los tiempos en relación a la prescripción del antibiótico. Se prescribe de forma más precoz y el tiempo de decisión del médico para pautarlo también es menor. No se mejora de forma significativa el inicio de la atención médica pero sí que se reduce.

Remitimos al lector al apartado de material y métodos para la mejor comprensión de los tiempos expuestos y los criterios empleados en su determinación.

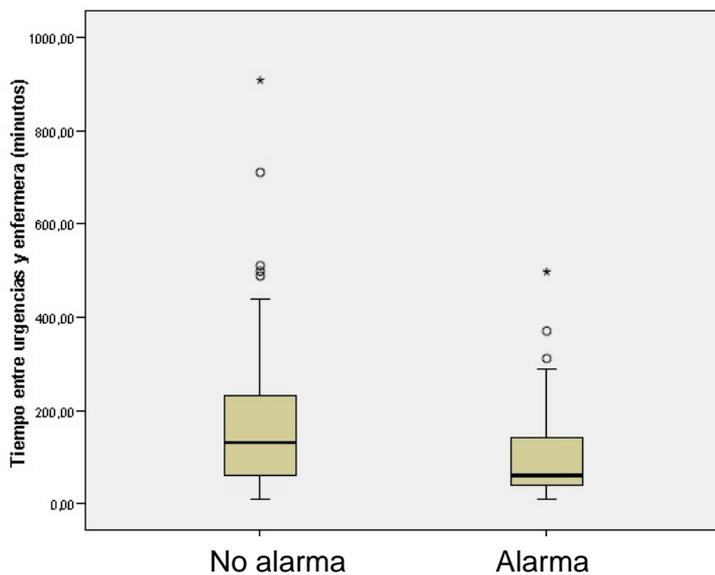
Tiempo en minutos	No alarma	Alarma	p <sup>^</sup>
Tiempo urgencias y medico	23,8±36 [19,2-28,4]	19,9±26,7 [15,9-23,9]	0,23
Tiempo urgencias y prescripción Atbco	137,1±127,5 [120,7-153,5]	75,3±5,21 [63,9-86,6]	<0,001
Tiempo entre urgencias y enfermera	157,7±124,8 [141,6-173,9]	96,2±79,7 [84,1-108,3]	<0,001
Tiempo entre medico y prescripción	113,3±123,4 [97,4-129,1]	55,7±72 [44,8-66,6]	<0,001

**Tabla 14. Tiempos de atención.** ^t student. Valores expresados en media±DE.

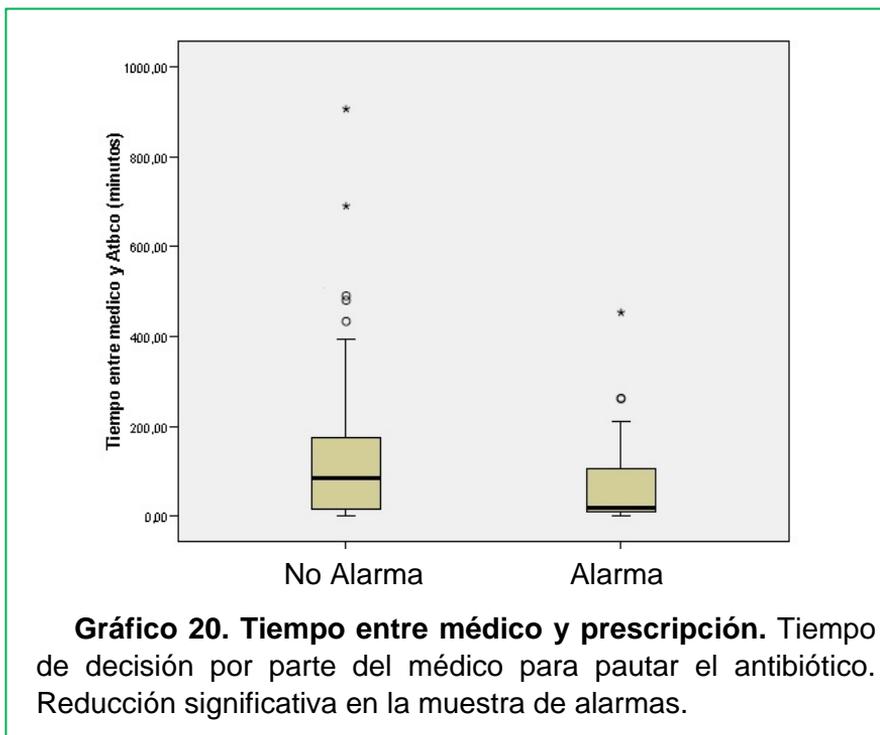




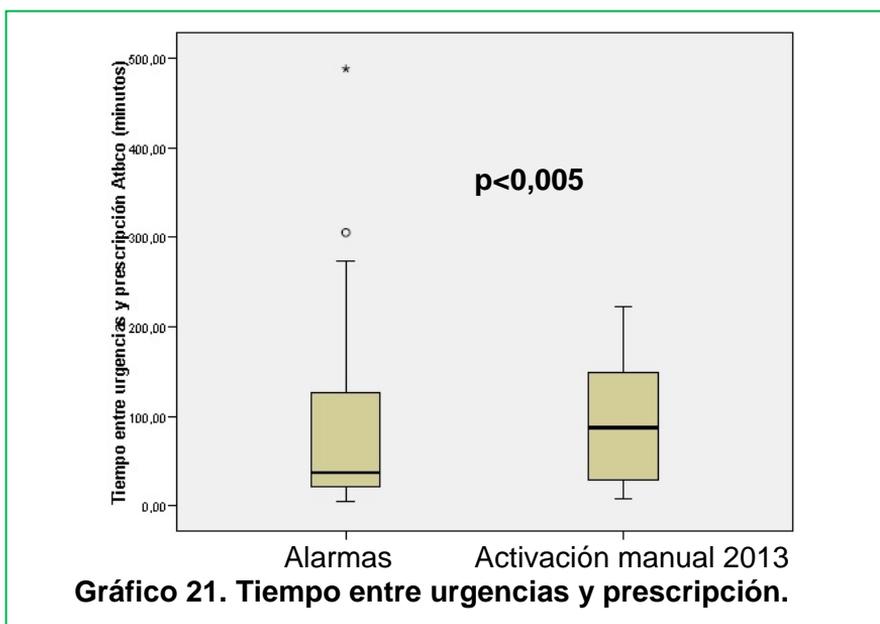
**Gráfico 18. Tiempo entre urgencias y prescripción de antibiótico.** La muestra de alarmas implica una reducción en 62,2 minutos de media en la aplicación del antibiótico.

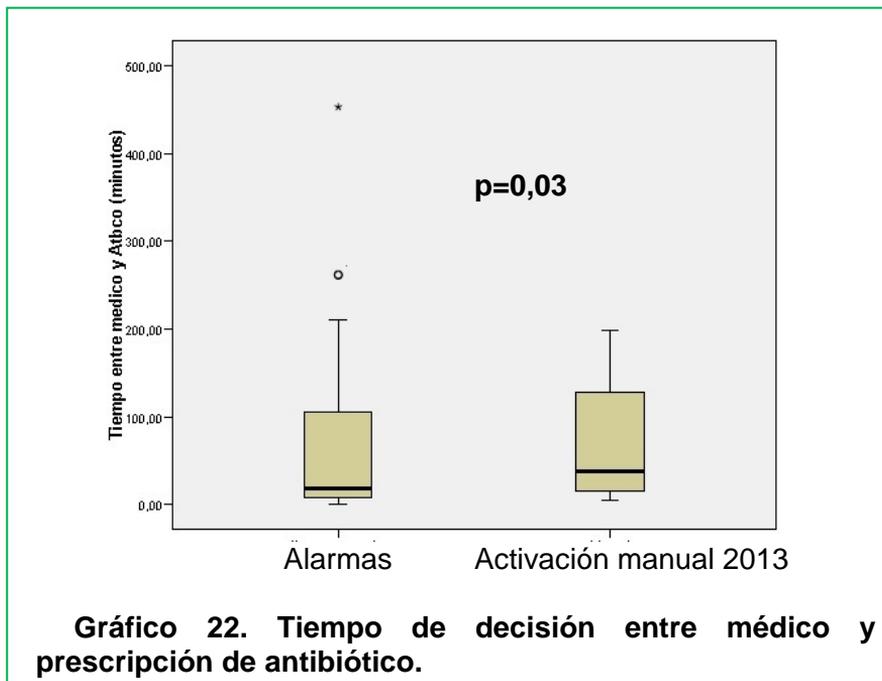


**Gráfico 19. Tiempo entre urgencias y enfermera.** Determina una reducción significativa en el tiempo real de aplicación del antibiótico.



Si comparamos los tiempos de la muestra de alarmas 2013 (N=173) respecto de los falsos negativos 2013 (N=25) se identifican una mejora en el tiempo de pautar antibiótico tanto desde la llegada a urgencias como en cuanto al tiempo de decisión hasta que se pauta.

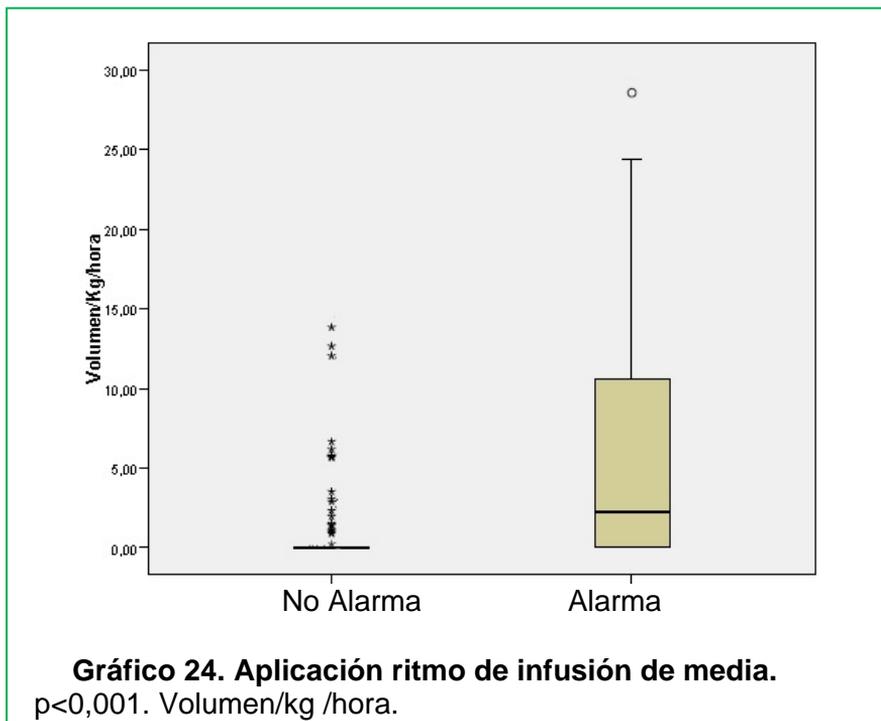
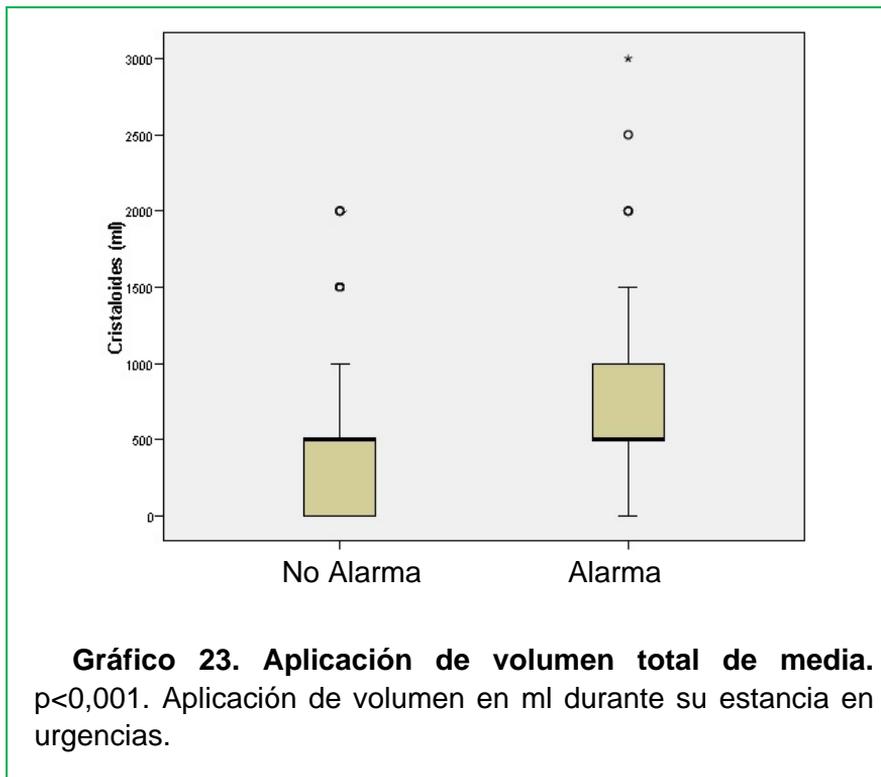




## 6.2.11. Fluidoterapia en Urgencias.

	No alarma	Alarma	p <sup>^</sup>
Cristaloides (ml)	462±427 [407-517]	640,3± 543 [558,3-722,3]	<0,001
Cristaloides+coloides (ml)	479,1± 450,5 [421,1-537,1]	666,6 ± 584,1 [578,4-754,8]	<0,001
Tiempo (minutos)	173,99±101,2 [158,3-189,6]	167,43±173,6 [137,9-196,8]	0,63
Volumen (ml)/Kg/hora	1,05±2,69 [0,5-1,6]	5,7±7 [4,2-7,2]	<0,001
Volumen (ml) 1ª hora <sup>■</sup>	348±278,7 [332-383]	438±377,2 [382-491]	0,0058
Volumen (ml)/Kg 1ª hora <sup>■</sup>	4,9±3,9 [4,4-5,4]	6,2±5,3 [5,4-7]	0,0045
Hipo: Volumen (ml)/Kg 1ª hora <sup>■</sup>	6±4,2 [5-7]	10,2±6 [8,8-10,6]	<0,001

Tabla 15. Resucitación con volumen. <sup>^</sup>t student. <sup>■</sup>Incluye coloides. Hipo: hipotensión o hipoperfusión (ac láctico >4).



Se ha mejorado con el sistema de alarmas en todos los aspectos relacionados con la resucitación mediante volumen. En el mismo tiempo se pauta de forma significativa más volumen. En los casos de hipotensión o hiperlactacidemia el volumen /Kg en la primera hora es de 10 ml duplicando a la muestra de no alarmas.

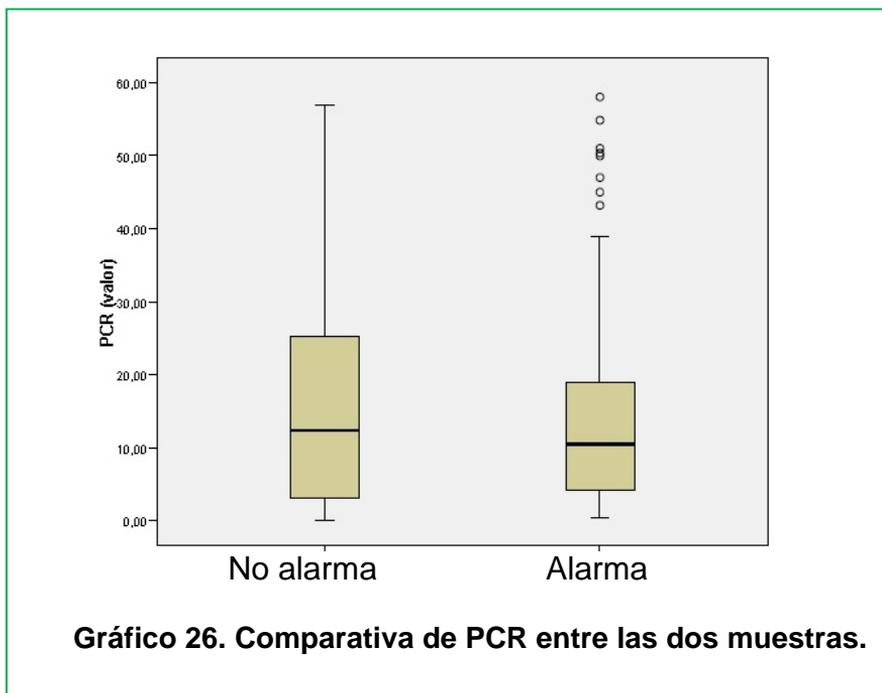
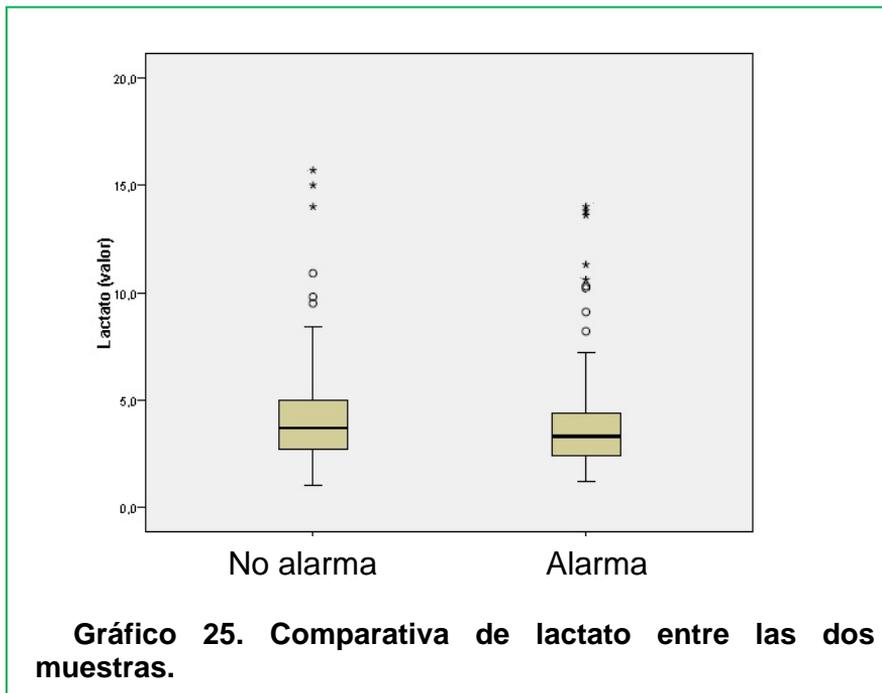
La resucitación se realiza fundamentalmente con cristaloides (**tabla 15**). Los coloides representan una mínima variación respecto al volumen total de cristaloides empleados.

Sin embargo, tal y como se ha descrito con anterioridad, desde un punto de vista cualitativo, el cumplimiento del paquete de tratamiento, que incluye la aplicación de 30 ml/Kg en la primera hora, no es significativo en la muestra de alarmas respecto a la previa, aunque sí sea mayor la aplicación de volumen en todos sus aspectos.

### 6.2.12. Variables analíticas.

Variable	No alarma	Alarma	p <sup>^</sup>
Lactato mmol/L	4,1 ±2,2 [ 3,8-4,5]	3,8±2,2 [3,5-4,2]	0,21
2º lactato mmol/L	2,6± 3 [1,6-3,6]	2,2 ± 0,8 [1,8-2,6]	0,53
PCR	16± 14,3 [13,4-18,6]	13,7 ± 12,5 [11,7-15,7]	0,15
Leucocitos Millones x mm <sup>3</sup>	13,47 ±6,24 [12,53-14,34]	14,67 ± 7,03 [13,62-15,73]	0,7
<b>Tabla 15. Variables analíticas.</b> ^U de Mann Whitney.			

No existen diferencias significativas en cuanto a las variables analíticas entre las dos muestras, en cuanto a PCR, ácido láctico o valores de leucocitosis. Gráfico 25 y 26.



### 6.3. VALORACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD. SUPERVIVENCIA DE FALSOS NEGATIVOS.

A modo de resumen podemos determinar respecto a la muestra de alarmas (**tabla 16**):

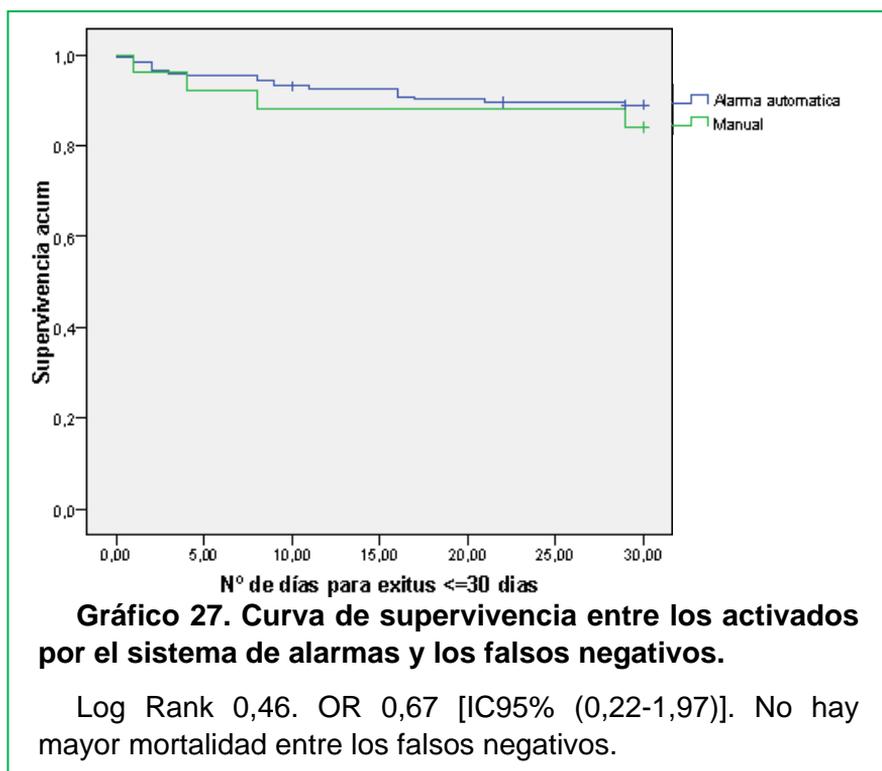
- Sensibilidad: 89%
- Especificidad: 99%
- Valor predictivo positivo: 55,85%
- Valor predictivo negativo: 99%

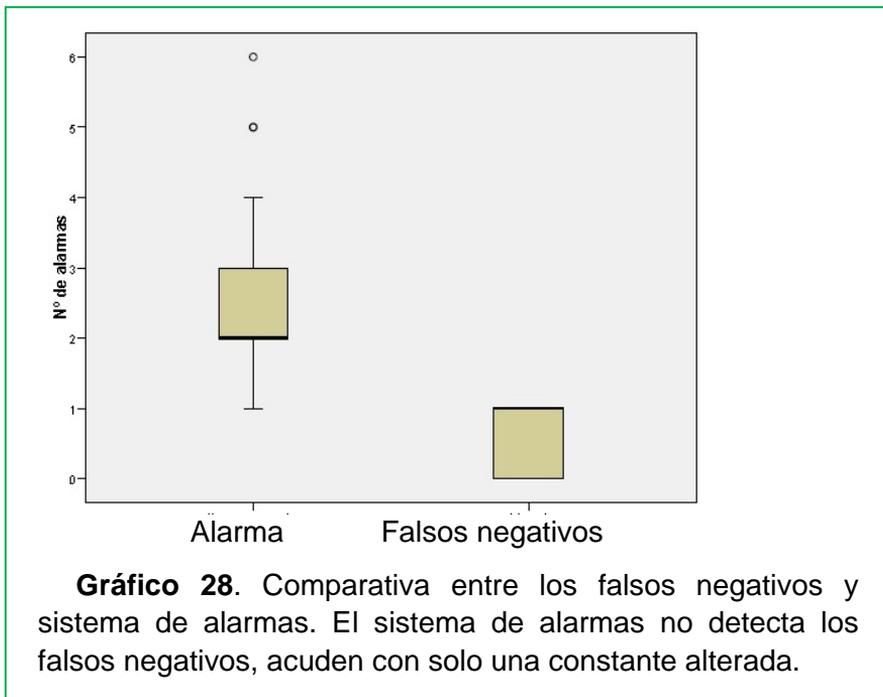
Resultado de alarma	Enfermo (Sepsis)	Sano
<b>Alarma positiva</b>	Verdadero positivo (VP) 173 generados por e-mail 32 desactivados por el facultativo (pero son sepsis grave) <b>VP total 205</b>	Falso positivo (FP) 89 desactivados manualmente por el facultativo 25 no desactivados y no son sepsis grave. Sepsis leve 48 <b>FP Total 162</b>
<b>Alarma negativa</b>	<b>Falso negativo (FN)</b> 25 activados manualmente por el facultativo	Verdadero negativo (VN) Total de URG de ese periodo (20552) - 392. <b>VN 20160</b>
<b>Tabla 16. AÑO 2013 SISTEMA DE ALARMAS</b>		

A modo de resumen podemos determinar respecto a la muestra de no alarmas (**tabla 17**):

- Sensibilidad: 58,47 %
- Especificidad: 99,95 %
- Valor predictivo positivo: 83,13%
- Valor predictivo negativo: 99,77%

Resultado del Facultativo	Enfermo (Sepsis)	Sano
<b>Criterio positivo</b>	Verdadero positivo (VP) 138 codificados CIE 10. <b>VP total 138</b>	Falso positivo (FP) <b>FP Total 29</b>
<b>Criterio negativo</b>	<b>Falso negativo (FN)</b> 97 alta codificados como sepsis	Verdadero negativo (VN) Total de URG de ese periodo (44650 – 264). <b>VN 44386</b>
<b>Tabla 17. AÑO 2011 y 2012 CRITERIO FACULTATIVO, NO ALARMAS.</b>		

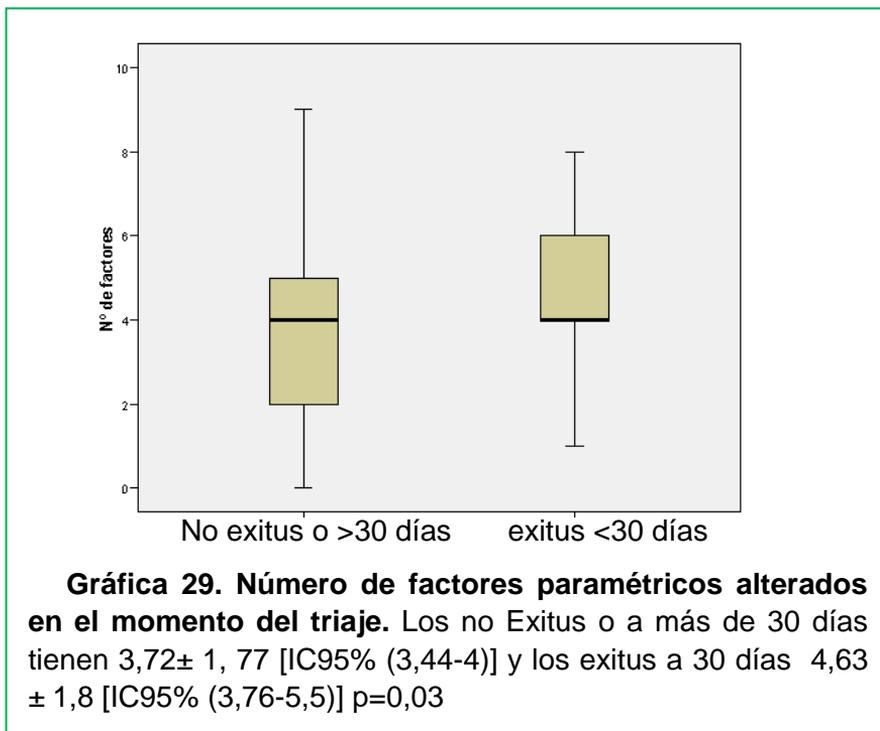




## 6.4. ESTADÍSTICA ANALÍTICA.

### 6.4.1. Curvas de supervivencia en el momento del triaje.

Se procesaron todas las variables relacionadas con el algoritmo de decisión utilizado en el momento del triaje.

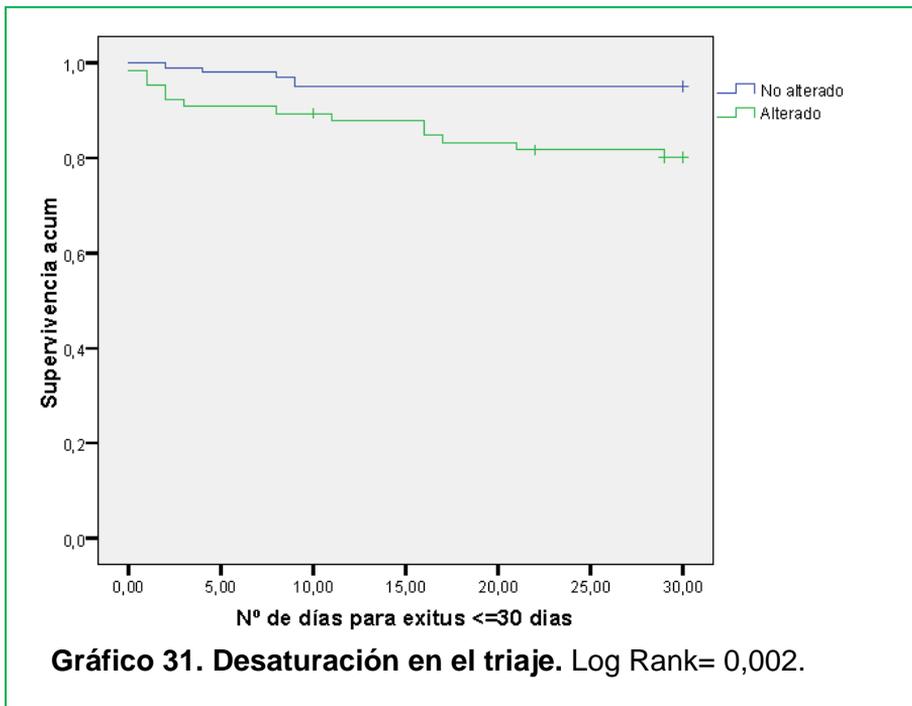
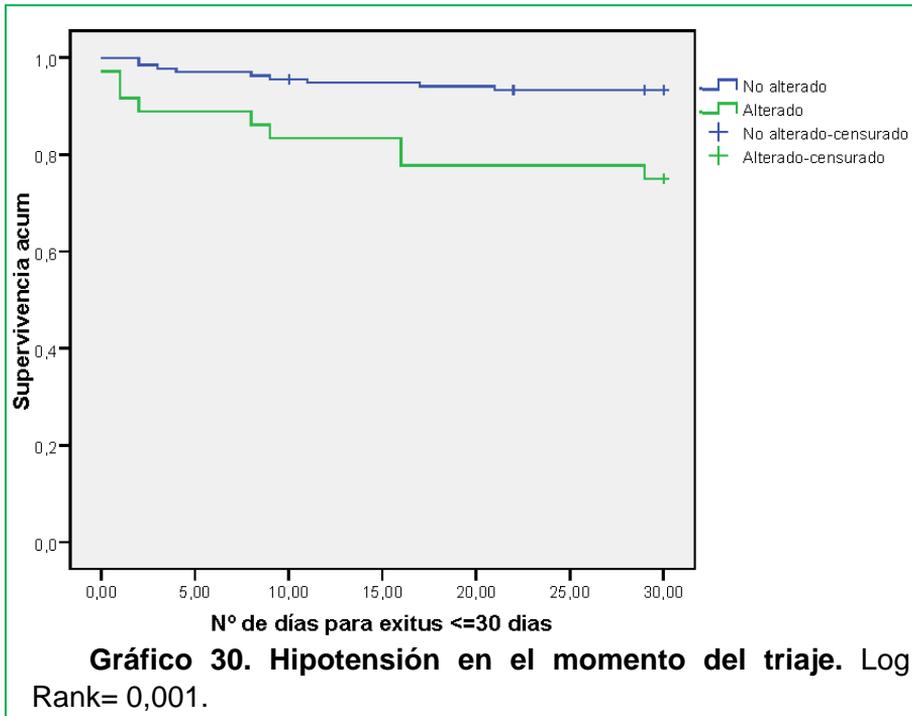


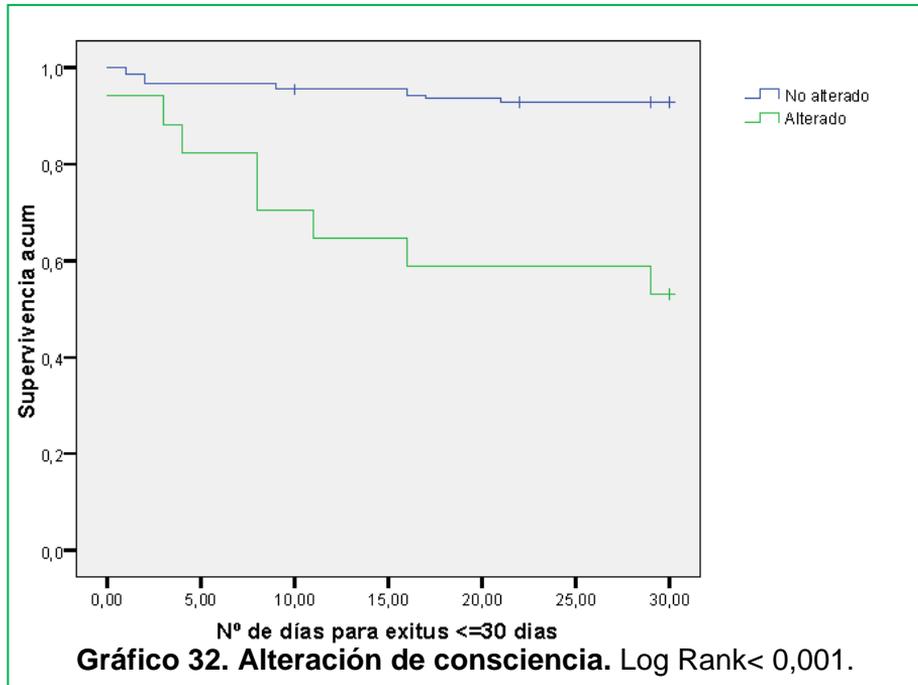
Los pacientes que presentan hipotensión ( $TA < 90$  mmHg) en el momento de triaje, presentan  $OR=4,1$  [IC95%=(1,6-10,4)], es decir, cuatro veces más de riesgo de morir que los normotensos ( $p=0,004$ ). Prueba Omnibus Regresión Cox. **Gráfico 30.**

Los pacientes con desaturación (Saturación de  $O_2$  medido con pulsioximetría periférica  $< 90\%$ ) en el momento de triaje tiene  $OR=4,34$  [IC95%=(1,54-12,17)], es decir, presentan cuatro veces más de riesgo de morir que los que presentan normotensión ( $p=0,003$ ). Prueba Omnibus Regresión Cox. **Gráfico 31.**

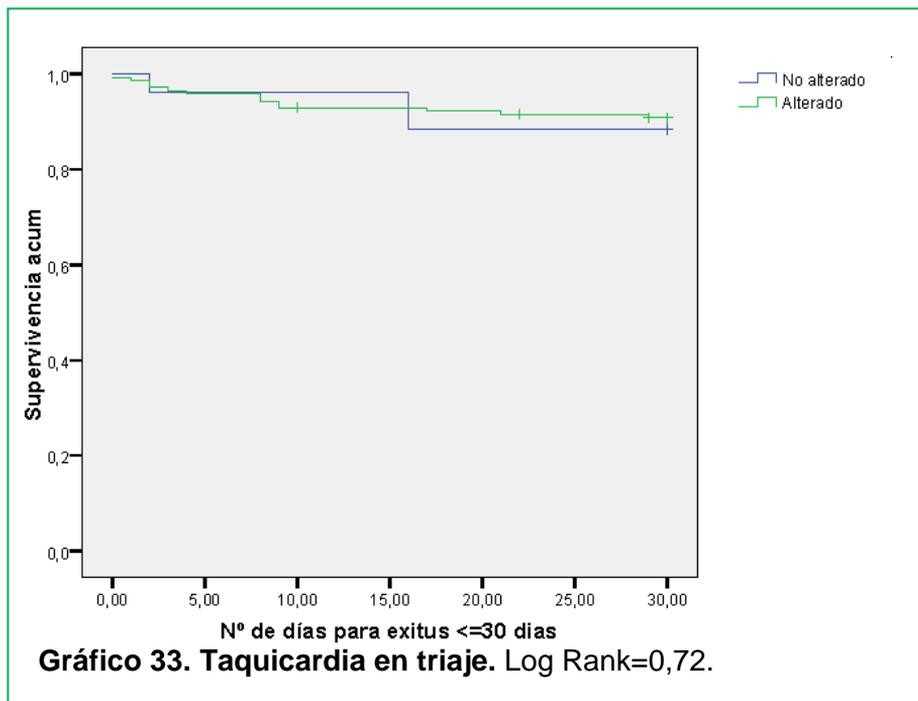
Los pacientes con alteración en el nivel de consciencia subjetivo en el momento de triaje tienen  $OR=8,28$  [IC95%=(3,3-20,65)], es decir, presentan ocho veces más de riesgo de morir que

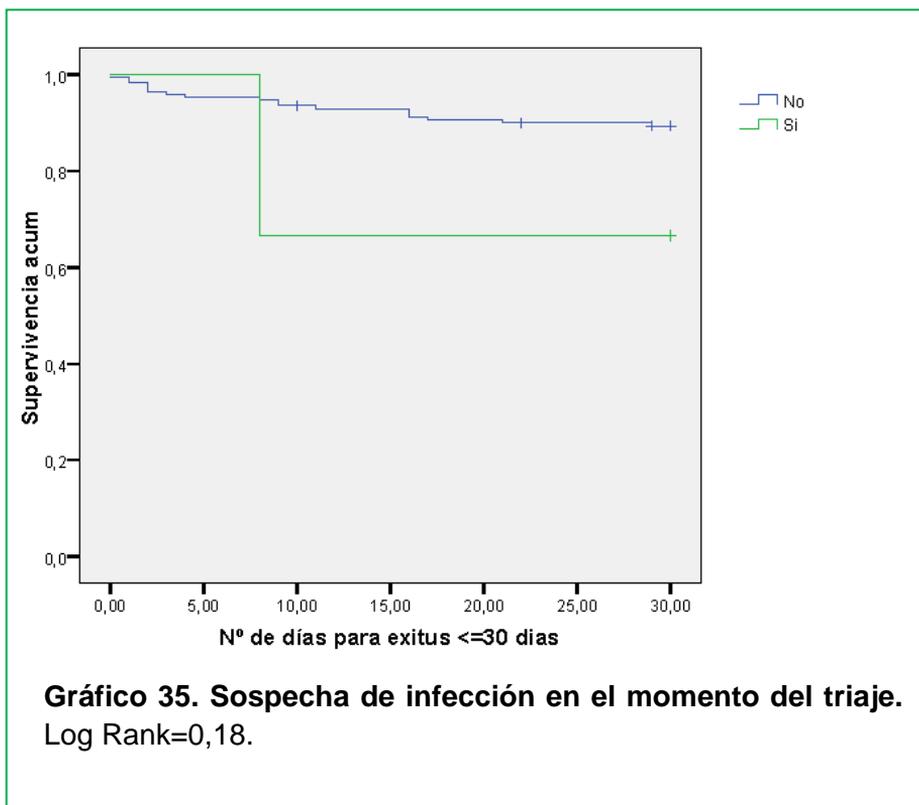
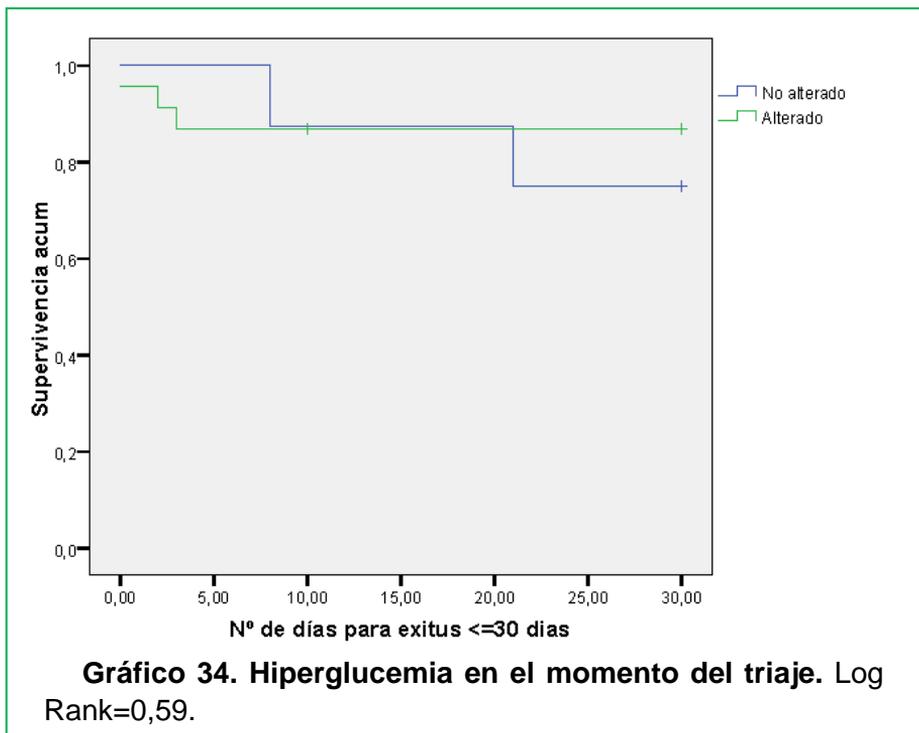
los pacientes con nivel de conciencia preservado ( $p < 0,001$ ). Prueba Omnibus Regresión Cox. **Gráfico 32.**

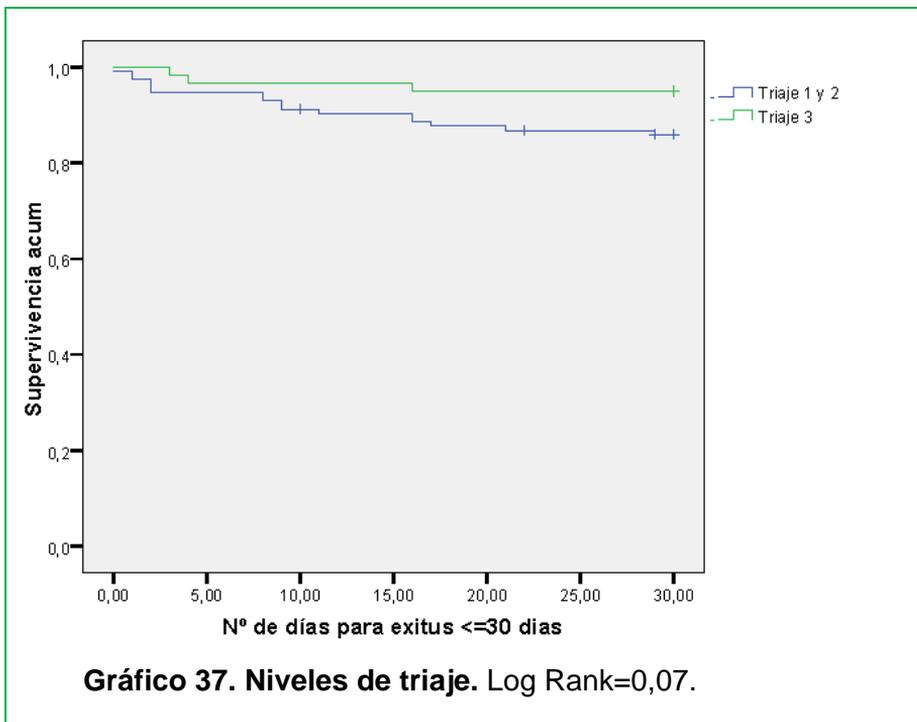
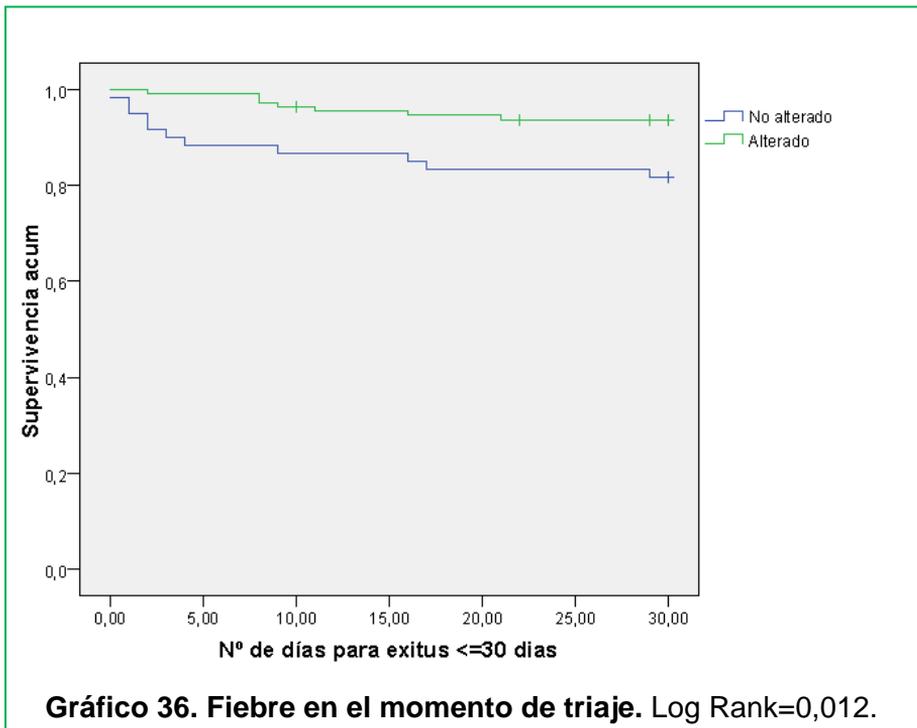




No se encontraron diferencias de supervivencia en los enfermos que presentan taquicardia >100 latidos por minuto ( $p=0,72$ ) (**Gráfica 33**), en los que presentaron hiperglucemia ( $p=0,53$ ) (**Gráfica 34**) o en los “sospechosos de infección” ( $p=0,21$ ) (**Gráfica 35**).



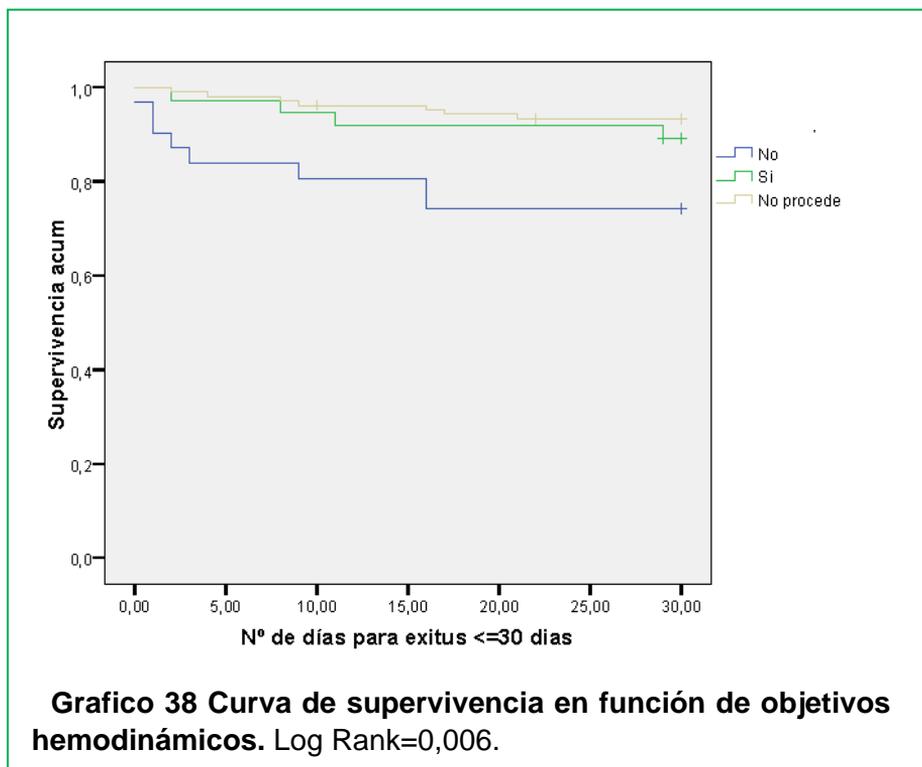




Los pacientes que acuden con temperatura mayor de 38°C tienen mayor probabilidad de supervivencia  $HR=0,319$  [IC95%=(0,12-0,82)], es decir, es un factor protector. ( $p=0,018$ ). Prueba Omnibus Regresión Cox. **Gráfico 36.**

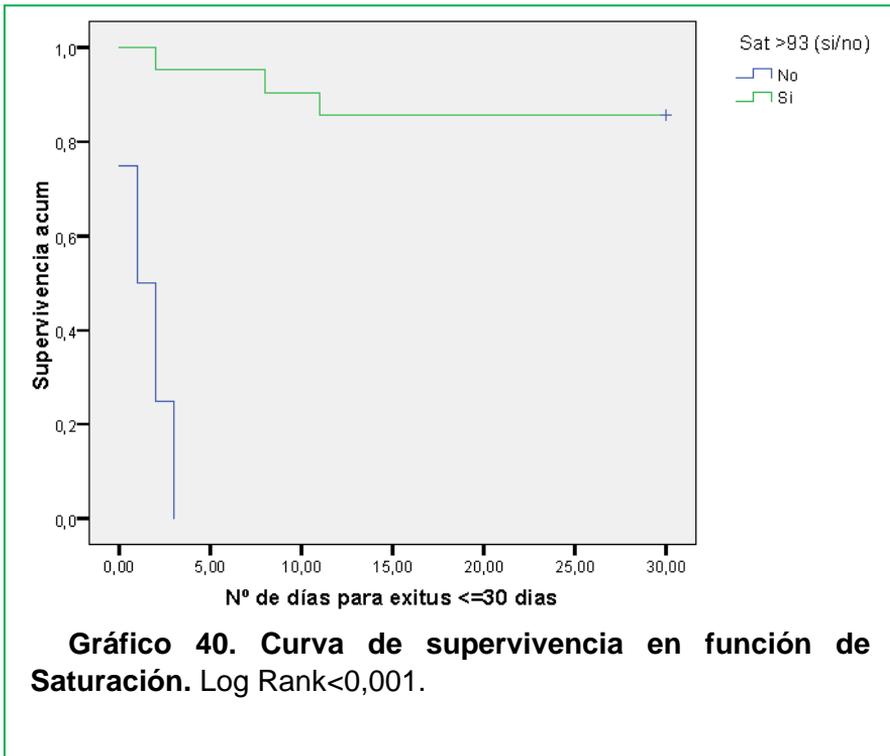
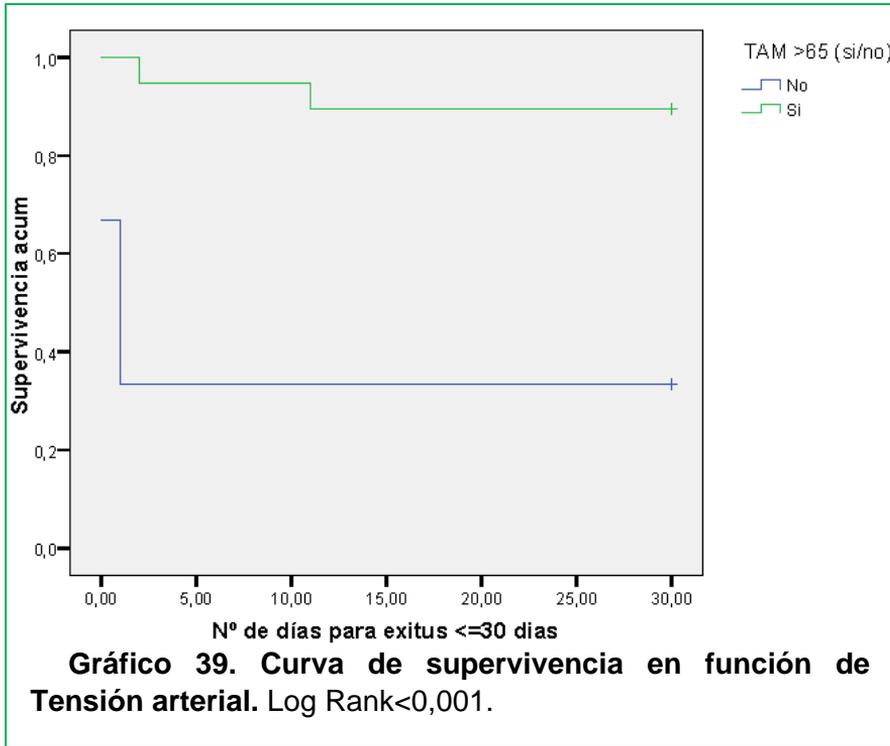
Los niveles de triaje I y II presentan  $HR=2,8$  [IC95%=(0,84-9,9)], ( $p=0,09$ ). Prueba Omnibus Regresión Cox. **Gráfico 37.**

### 6.4.2. Supervivencia en función del paquete de tratamiento.

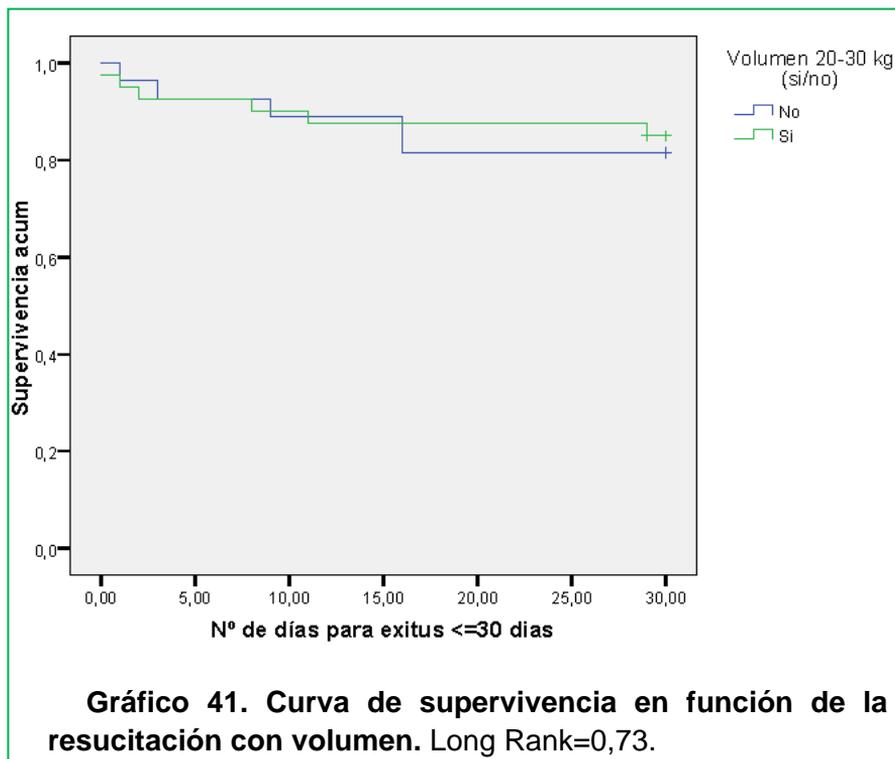


Cuando se cumplen los objetivos hemodinámicos supone un factor protector  $HR=0,37$  [IC95%=(0,11-0,67)]. ( $p=0,03$ ). Prueba Omnibus Regresión Cox.

Cuando se cumplen los objetivos de TA supone un factor protector  $HR=0,083$  [IC95%=(0,01-0,62)]. ( $p=0,01$ ). Prueba Omnibus Regresión Cox.

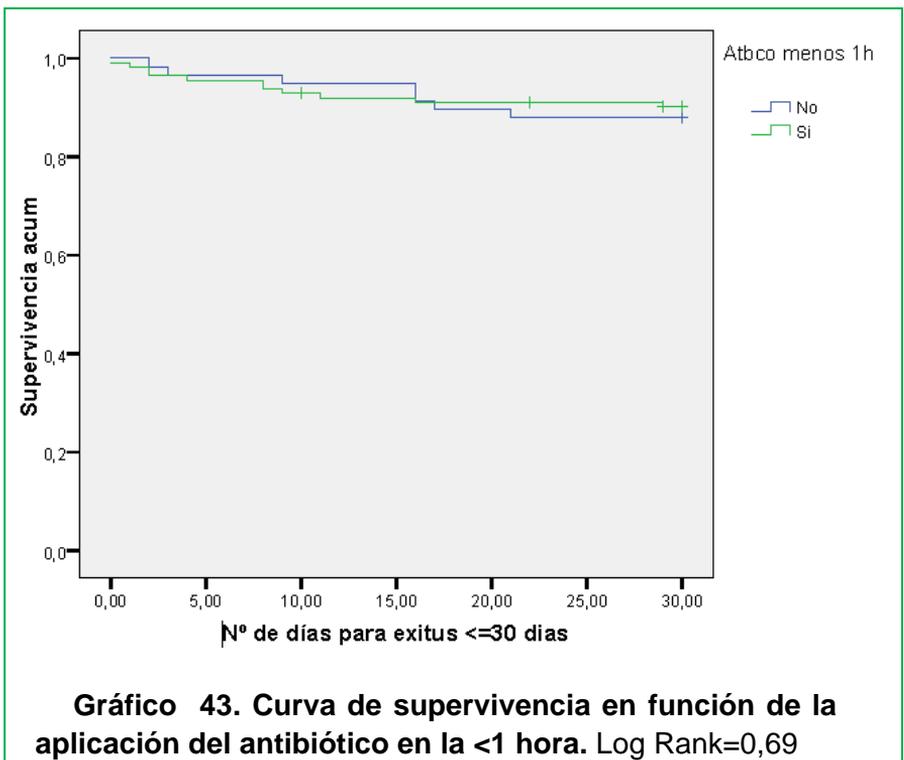
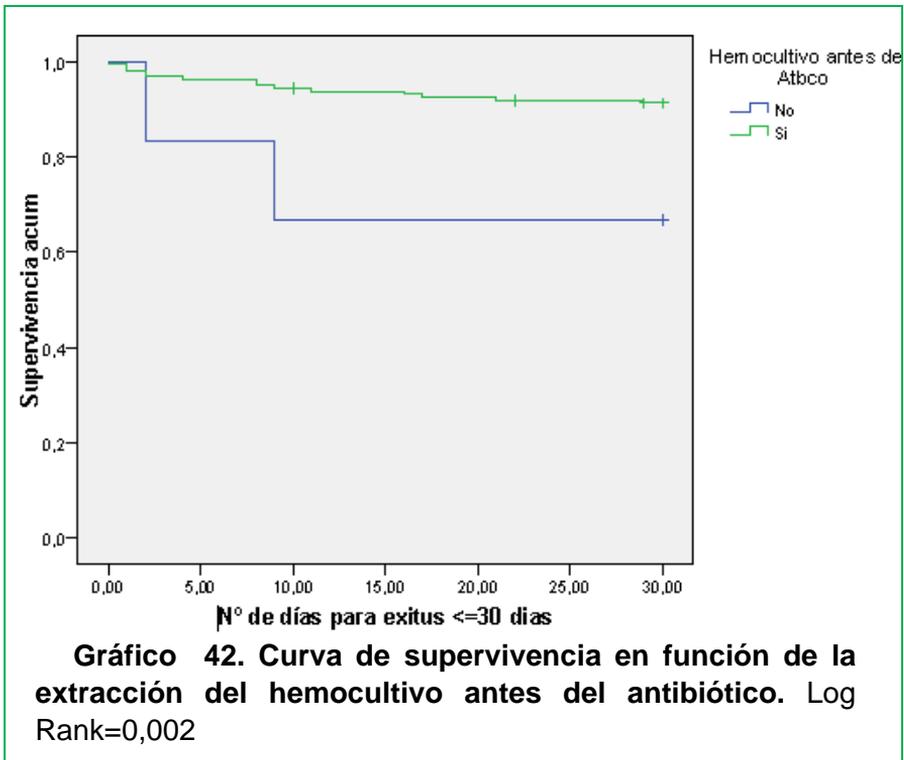


Cuando se cumplen los objetivos de saturación supone un factor protector  $HR=0,025$  [IC95%=(0,003-0,22)]. ( $p<0,001$ ). Prueba Omnibus Regresión Cox.

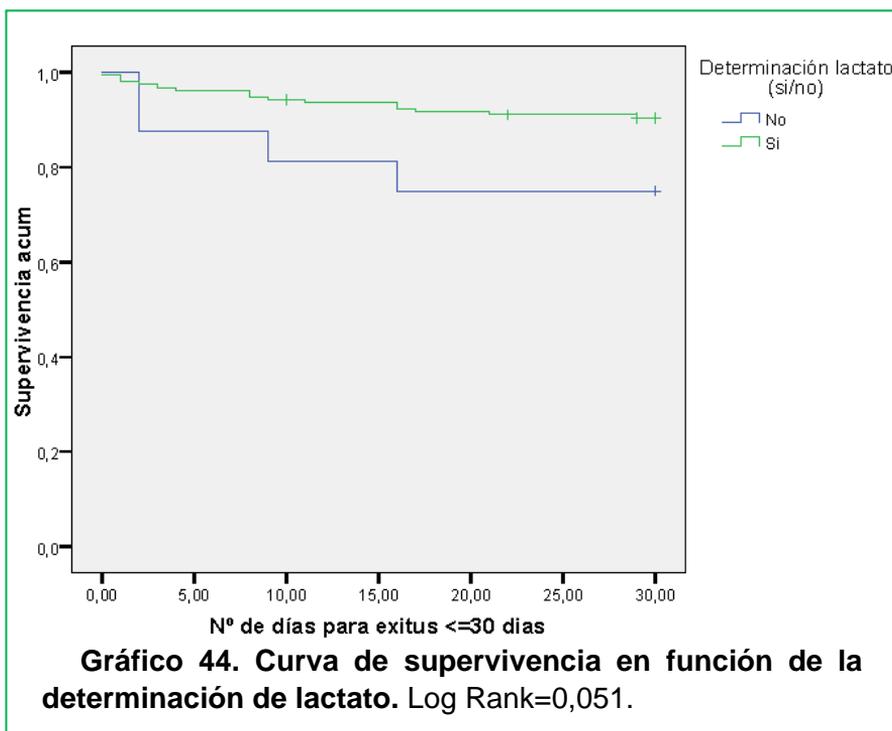


Cuando se cumple la aplicación del volumen adecuado en la primera factor protector no significativo  $HR=0,81$  [IC95% (0,24-2,6)]. ( $p=0,73$ ). Prueba Omnibus Regresión Cox. **Gráfico 41.**

La extracción de hemocultivos antes del antibiótico supone un factor protector  $HR=0,22$  [IC95% (0,22-0,98)]. ( $p=0,048$ ). Prueba Omnibus Cox. **Gráfico 42.**



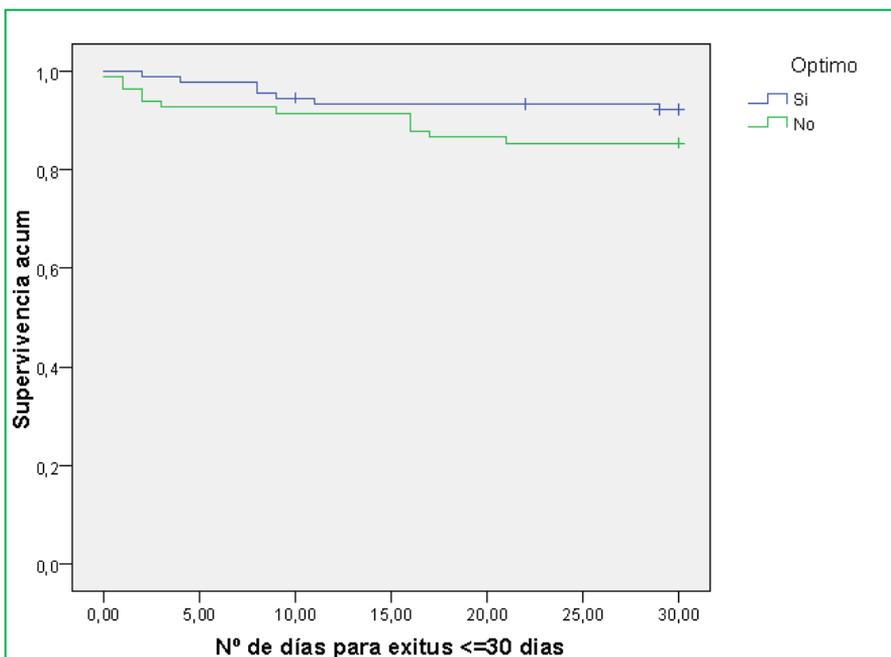
La aplicación del antibiótico en la primera supone un factor protector no significativo. HR=0,82 [IC95%= (0,32-2,1)]. (p=0,69). Prueba Omnibus Cox. **Gráfico 43.**



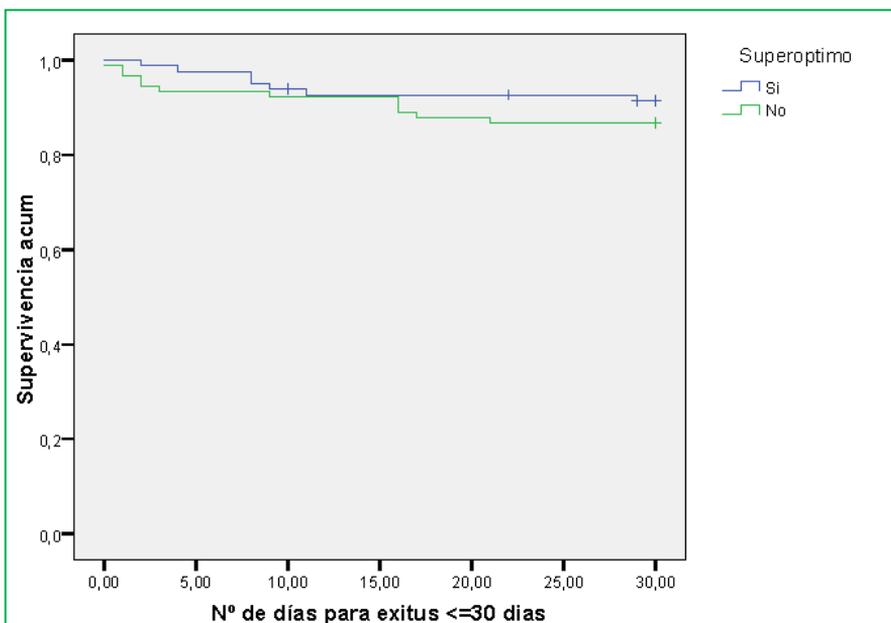
La determinación del ácido láctico supone un factor protector HR=0,35 [IC95%= (0,11-1,08)]. (p=0,063). Prueba Omnibus Cox. **Gráfico 44.**

En el cálculo de pacientes óptimos se incluyen aquéllos que aunque no precisen de cumplir objetivos hemodinámicos sí han cumplido la determinación de láctico, la aplicación del antibiótico en menos de 1 hora, hemocultivos antes de antibiótico. HR=1,9 [IC95%=(0,7-5)] p=0,14. **Gráfico 45.**

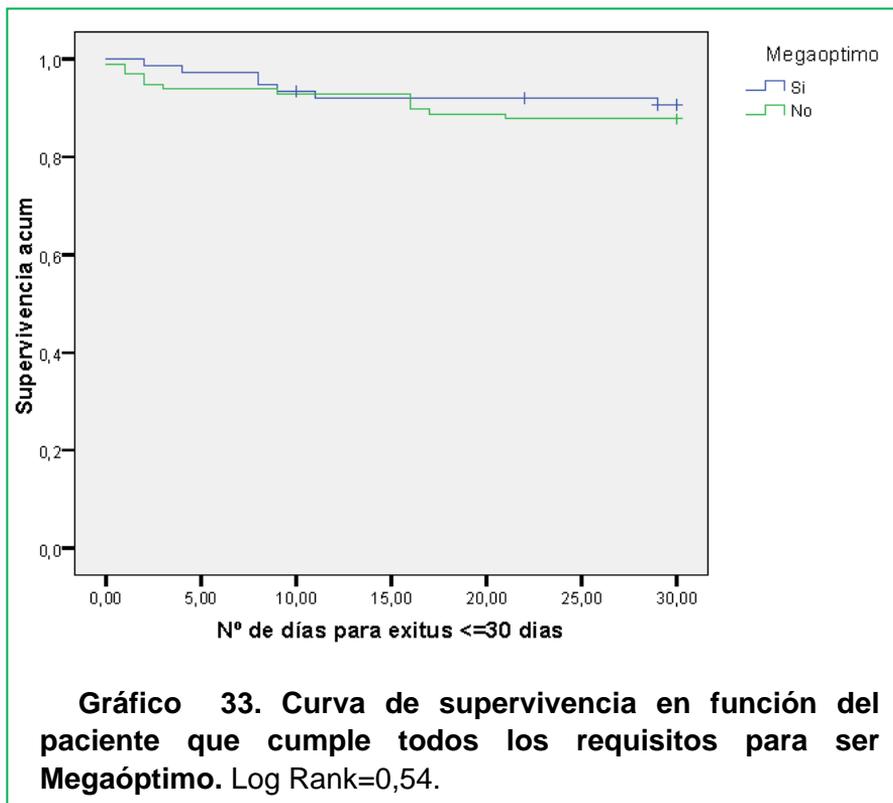
En el cálculo de pacientes superóptimos se incluyen aquéllos que cumplen los requisitos del óptimo y además el antibiótico es acorde a las guías. HR=1,5 [IC95%=(0,6-4)] p=0,33. **Gráfico 46.**



**Gráfico 45. Curva de supervivencia en función del paciente que cumple todos los requisitos para ser Óptimo. Log Rank=0,14.**

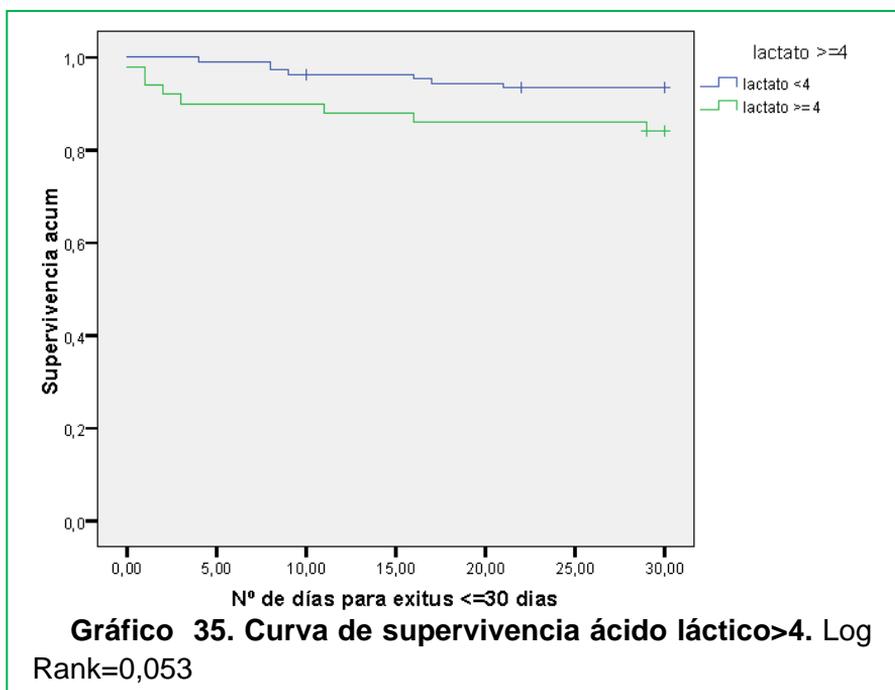
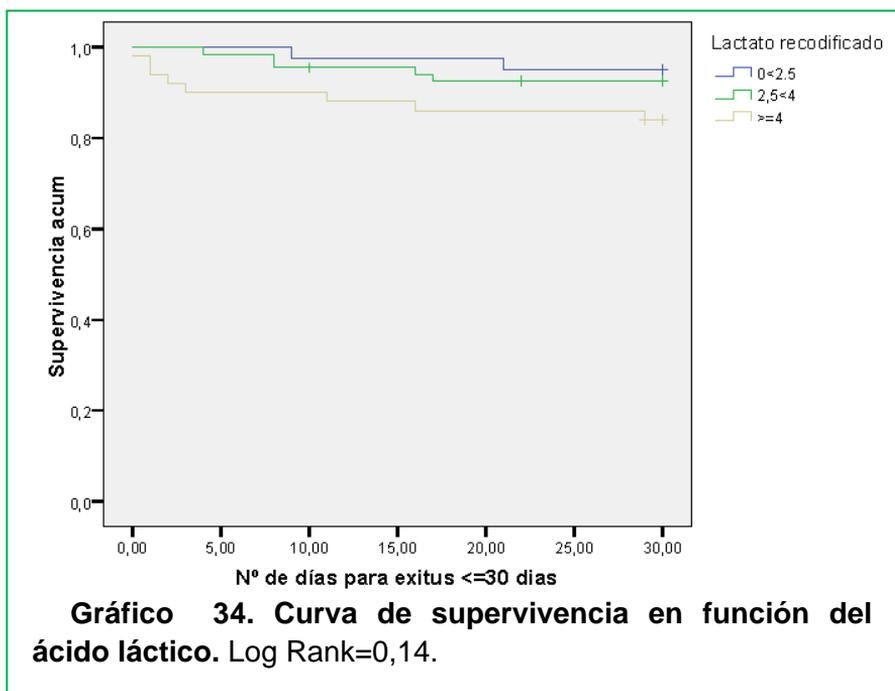


**Gráfico 46. Curva de supervivencia del paciente superóptimo. Log Rank=0,33.**

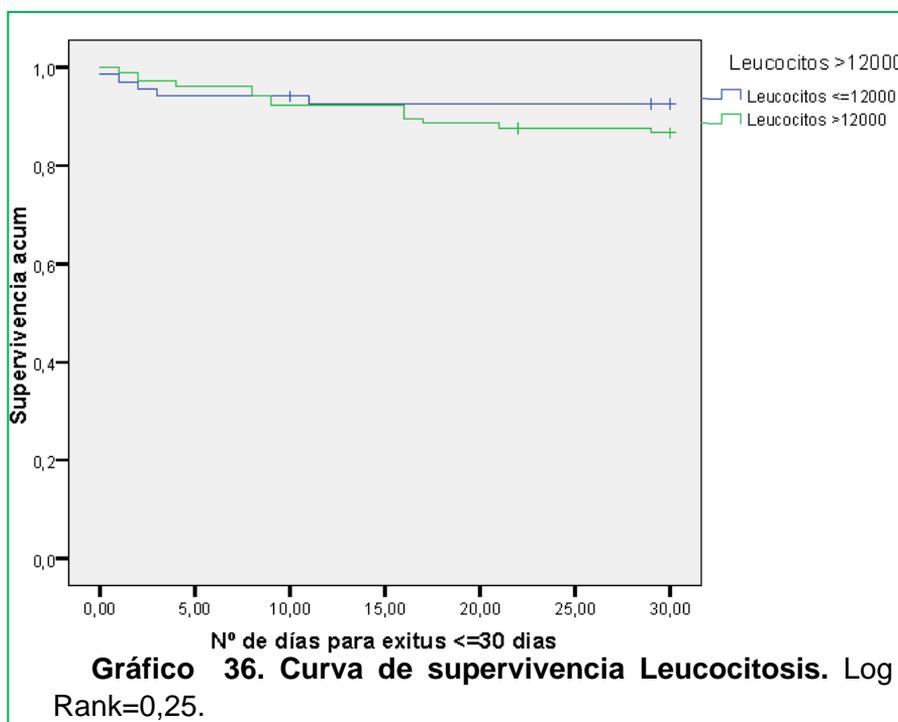


En el cálculo de pacientes megaóptimos se incluyen aquéllos que cumplen los requisitos del óptimo y superóptimo y además el germen es sensible al antibiótico empleado. HR=1,3 [IC95%=(0,5-3,3)] p=0,54.

6.4.3. Curvas de supervivencia en función de reactantes de fase aguda.



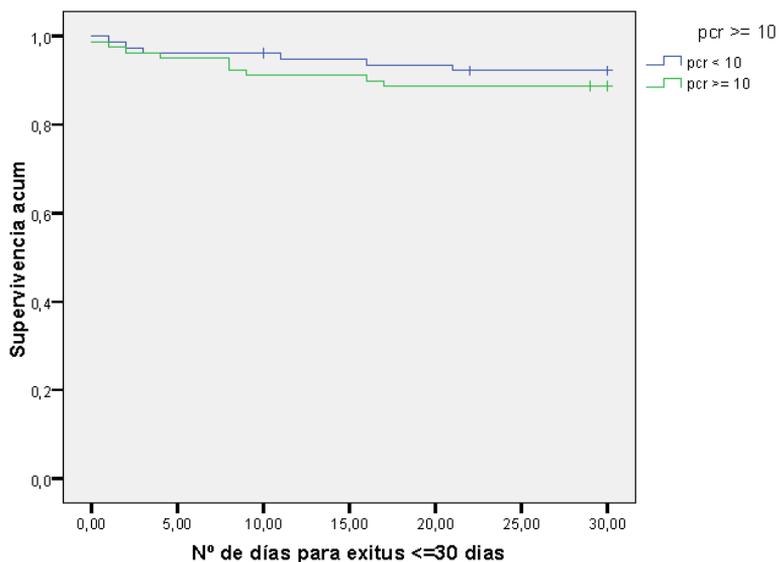
Al realizar prueba Omnibus Cox, obtener un resultado de ácido láctico > 4 mmol/l supone HR=2,6 [IC95%= (0,94-7,21)]. (p=0,063).



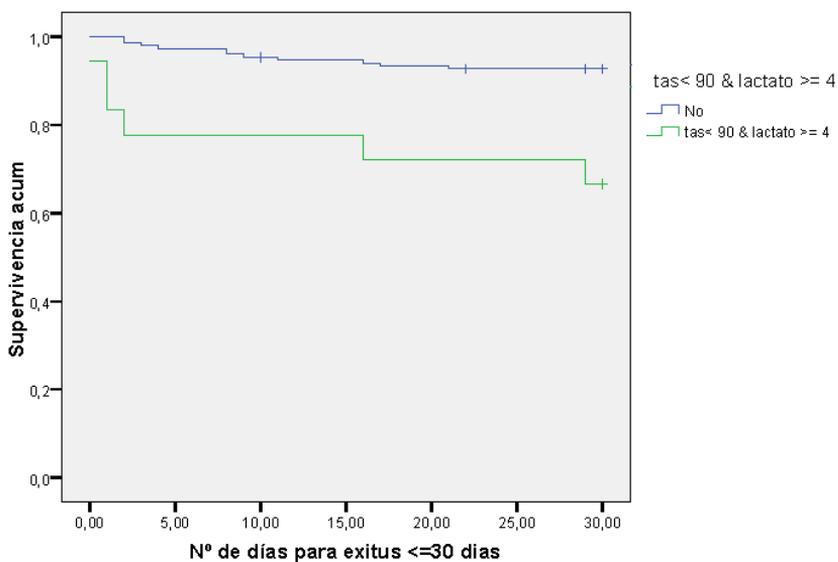
Al realizar prueba Omnibus Cox, obtener un resultado con leucocitosis supone HR=1,8 [IC95%= (0,64-5)]. (p=0,25).

Al realizar prueba Omnibus Cox, obtener un resultado de PCR >10 supone HR=1,49 [IC95%= (0,54-4,18)]. (p=0,44).  
**Gráfico 37.**

Al realizar prueba Omnibus Cox, obtener un resultado de ácido láctico mayor de 4 en pacientes con hipotensión supone HR=5,52 [IC95%= (2,04-14,98)]. (p<0,001). **Gráfico 38.**



**Gráfico 37. Curva de supervivencia PCR. Log Rank=0,44**



**Gráfico 38. Curva de supervivencia TAS<90 y láctico >4 mmol/L. Log Rank<0,001.**

6.4.4. Supervivencia comparativa del sistema de alarmas.

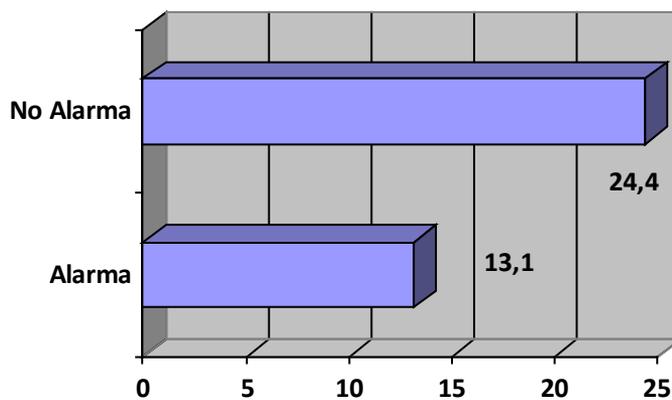


Gráfico 39. Exitus al ingreso. Datos en %.  $p=0,002$ .

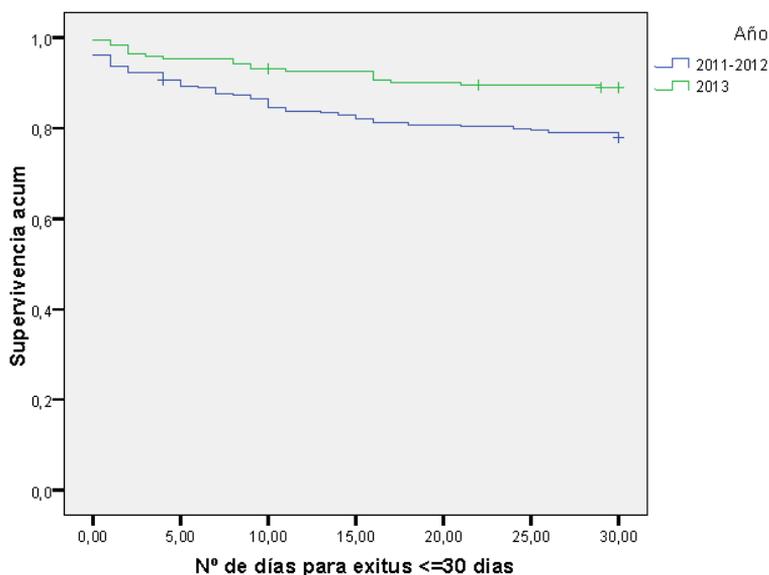
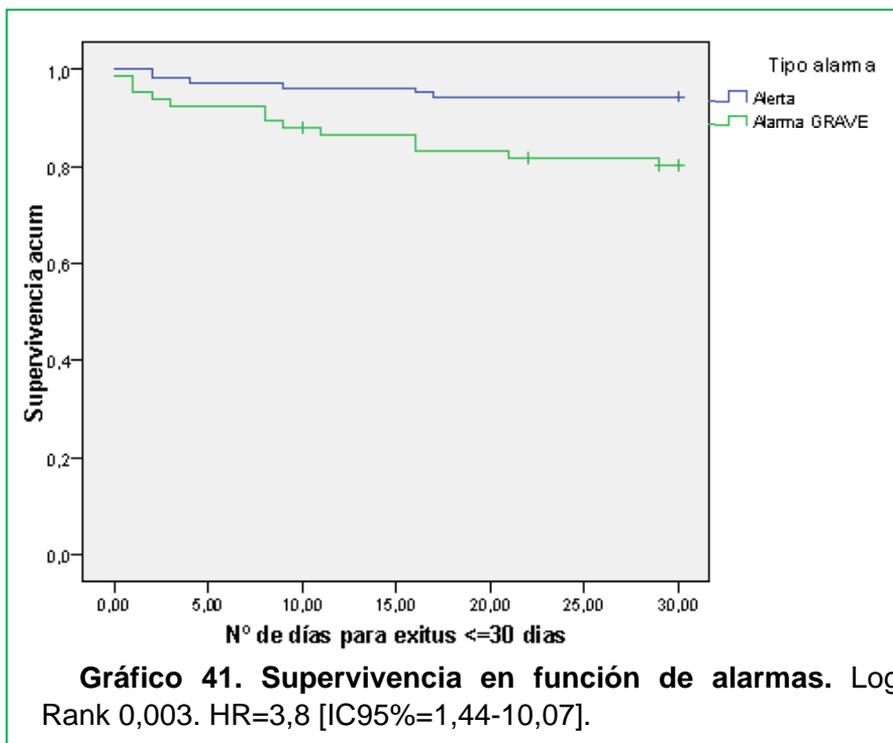


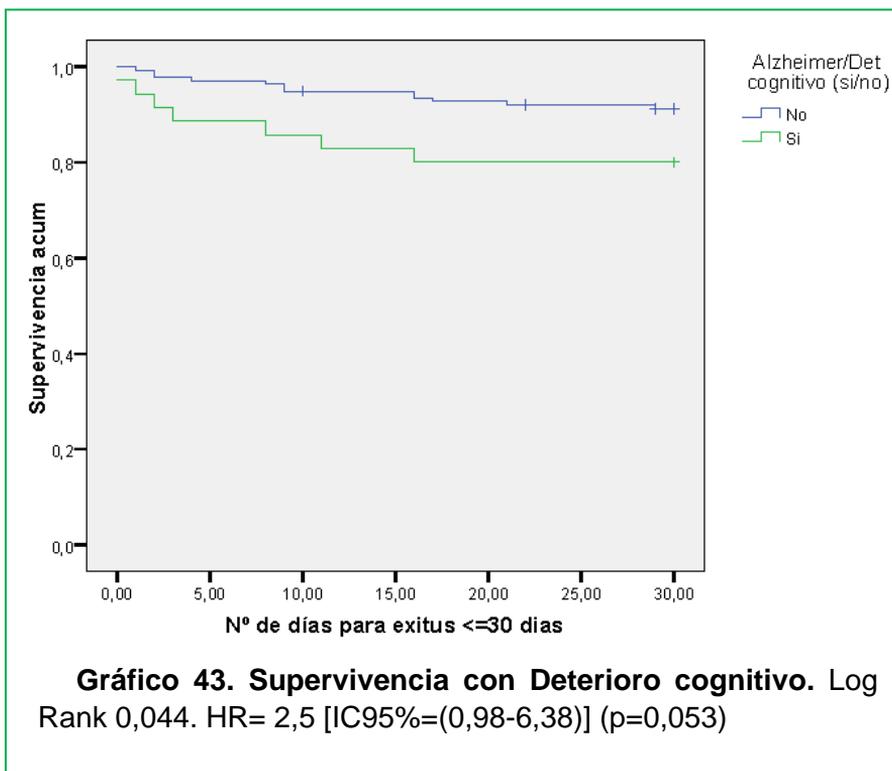
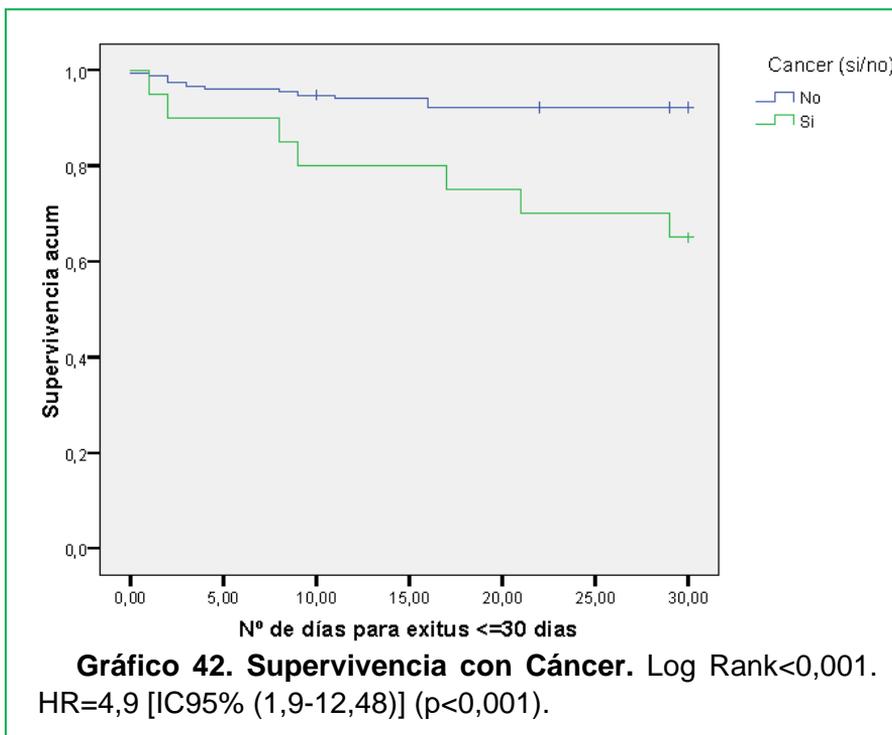
Gráfico 40. Supervivencia de las dos muestras a 30 días. Log Rank=0,003. Para el año 2011-2012 muestra de no alarma, HR=2,15 [IC95%=(1,27-3,6)] ( $p=0,004$ ).

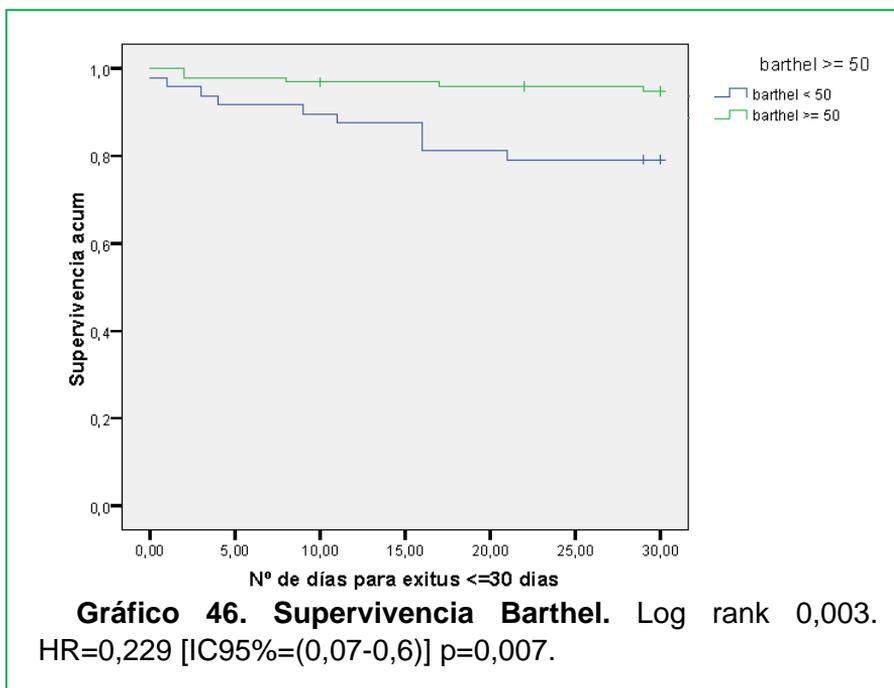
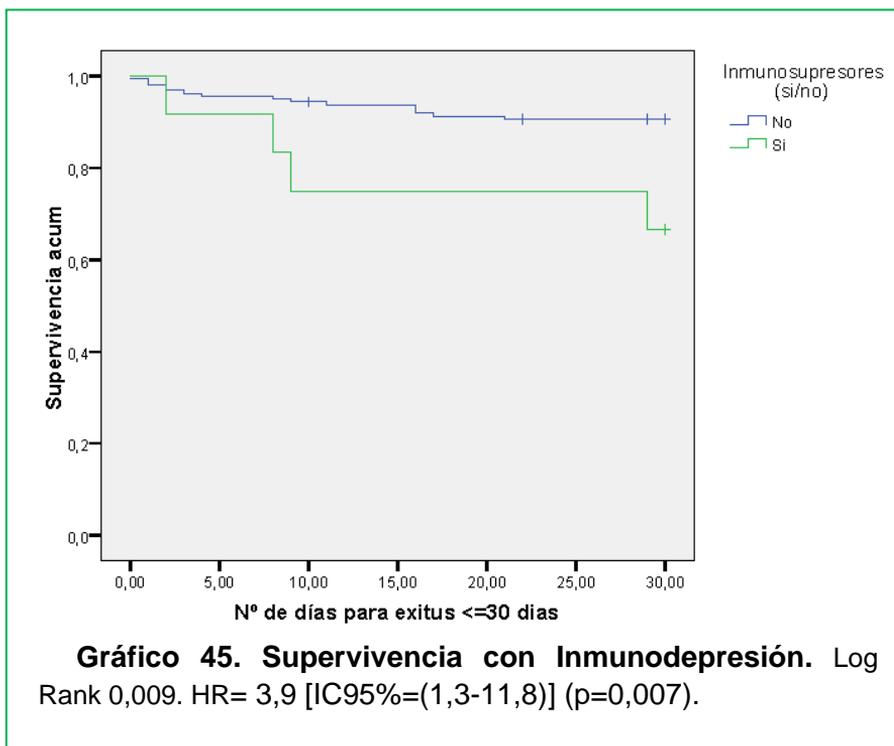


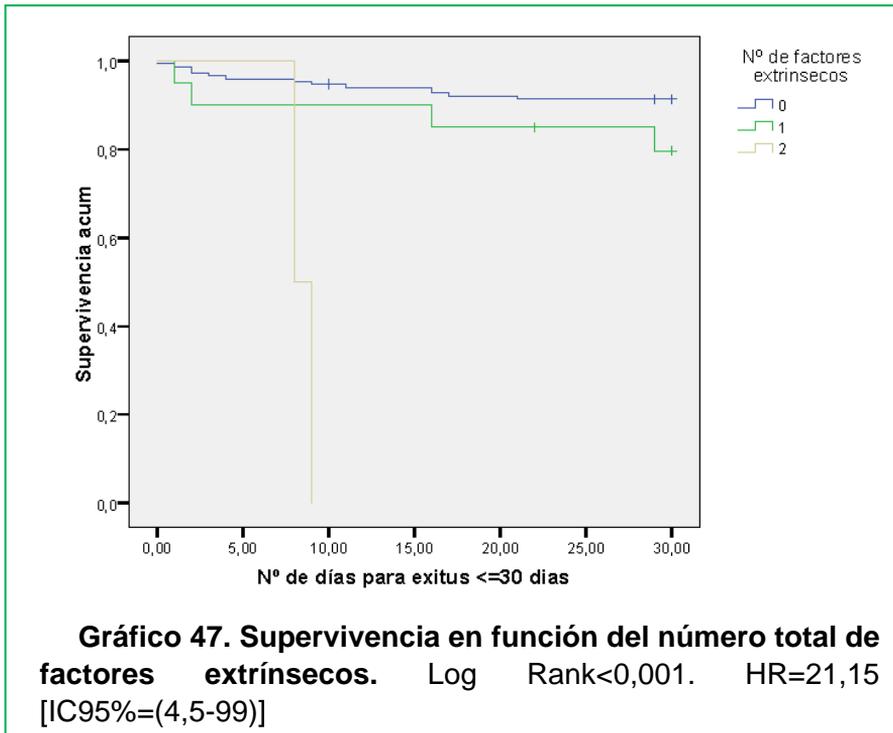
#### 6.4.5. Curvas de supervivencia en función de los factores: generales, intrínsecos y extrínsecos.

Se tuvieron en cuenta los siguientes factores intrínsecos que resultaron **no significativos** epilepsia, antecedentes de TEP, EPOC, asma, fibrosis pulmonar, cirrosis, SIDA, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, IAM previo, fibrilación auricular, HTA, dislipemia, diabetes, hipotiroidismo, obesidad mórbida (IMC>35), antecedentes de ACV o AIT, antecedentes de TBC, Parkinson.

Como factores extrínsecos **no significativos**: portador de sonda vesical y portador de gastrostomía. Se exponen en gráficas de supervivencia únicamente los valores que resultaron significativos.







## 6.4.6. Análisis multivariante.

Variable	HR	IC95%	p
Cancer	4,912	1,933-12,284	0,001
Inmunosupresores	3,928	1,302-11,843	0,015
Alzheimer	2,513	0,989-6,385	0,053
Barthel < 50	4,358	1,489-12,755	0,007
TAS<90 y láctico >4	5,528	2,043-14,955	0,001
Ácido láctico >4	2,844	0,943-8,573	0,063
No hemocultivos	4,356	0,989-19,197	0,052
Triaje I y II frente a III	2,892	0,843-9,925	0,091
TAS <90	4,150	1,647-10,458	0,003
Saturación O2 <90%	4,341	1,547-12,179	0,005
Edad >70	7,752	1,035-58,077	0,046
<b>Tabla 18. Resumen de variables significativas en el univariante.</b>			

Variable	HR	IC95%	p
TAS<90 y láctico >4	6,29	2,8-17,3	<0,001
Saturación O2 <90%	4,94	1,5-15,3	0,006
<b>Tabla 19. Resumen de variables significativas en el multivariante.</b>			





## **7. DISCUSIÓN.**

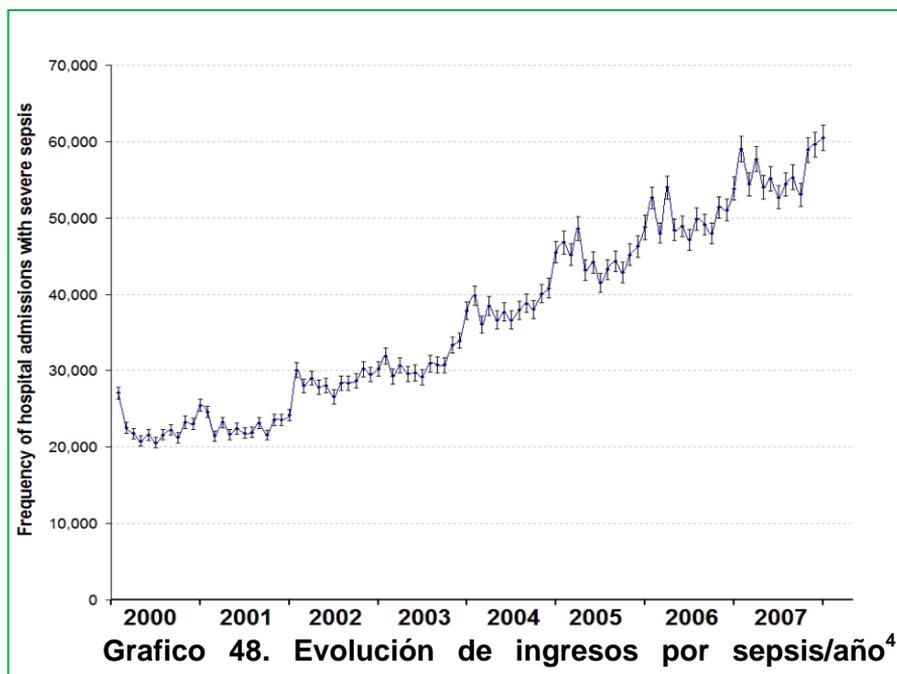


## 7. DISCUSIÓN.

### 7.1. RELEVANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA SEPSIS GRAVE.

En España<sup>21</sup> suceden de 97 casos de Sepsis Grave (SG) por 100.000 habitantes y 31 de Shock Séptico (SS), con un incremento anual del 1,5% (**ver gráfico 48**). La mortalidad de la sepsis grave se cifra en el 28%, teniendo en cuenta los pacientes que también proceden de otras áreas del hospital y en el 35-54% si lo centramos en estudios en las UCI. Según datos del estudio EDU-SEPSIS<sup>34</sup>, en España, de octubre a diciembre 2005, la sepsis grave presentó una mortalidad del 47%, y los casos de shock séptico alcanzaron el 84%. Se estiman en unos 45.000 casos al año siendo estos datos el reflejo de una realidad, ocurren 13.000 fallecimientos al año causados por Sepsis en nuestro país. A nivel mundial ocurren 18 millones de casos/año con una mortalidad de 1400 personas/día<sup>21</sup>.

Los ingresos suponen entre 3,4-28 casos por cada 1000 ingresos siendo el 30-40% procedentes de Urgencias. Sólo un 15-30% de las SG ingresan en la UCI.



País/ Comunidad/ Hospital	Incidencia Episodios/año	Mortalidad % (pacientes/ año)	Coste episodio (total)
EEUU <sup>9</sup>	750.000	28,6% (215.000)	22.100 \$ (16,7 billones de dólares)
Alemania <sup>138</sup>	44.000-95.000		23.297 € (3.647-7.874 millones €)
Comunidad Madrid <sup>139</sup>	6.968	33% (2.299)	10.000 € (70 millones €)
Hospital Son Llátzer*	505	28-19%	29.600€ a 15.300 € (15 millones a 7,7 millones €)

**Tabla 20. Tabla resumen de epidemiología y carga económica de la sepsis grave. \*Datos facilitados por el Dr. Borges, J.de la Unidad Funcional de Sepsis del H. Son Llátzer.**

Estos datos, no reflejan si no el enorme problema de Salud que supone la Sepsis en términos de recursos de salud consumidos, morbilidad al alta y mortalidad. Pero además, esto se traduce en un coste económico enorme para los países (**ver tabla 20**). En Aragón, los datos publicados por el SALUD (servicio aragonés de salud), estiman el coste de ingreso en UCI por Neumonía con ventilación mecánica<sup>140</sup> en 133.614 euros, siendo el proceso con mayor cargo económico de todos (**ver tabla 21**).

Por otro lado, el tratamiento precoz del enfermo es fundamental. Cuanto antes se detecte un caso de sepsis antes se pautará el tratamiento adecuado y se aplicará un paquete de medidas, y de ellas, la más importante, la aplicación del antibiótico en la primera hora.

Ingreso en hospital	5.053
<b>Ingreso en UCI con Ventilación Mecánica</b>	<b>133.614</b>
Neumonía	6.032
EPOC	3.702
ICTUS	5.938
Insuficiencia Cardiaca	6.803
Procedimiento de Cirugía Cardiaca	22.934
IAM y Cateterismo Cardiaco	4.645
Neoplasia Pulmón y aparato respiratorio	6.094
Neoplasias Malignas Digestivas (colon, recto...)	9.487
Neoplasia de Mama	3.583
Neoplasia Hígado, Páncreas y Vía Biliar	5.614
VIH	8.398
<b>Trasplante Renal</b>	<b>33.178</b>
<b>Tabla 21. Coste por procedimiento €por paciente. SALUD<sup>140</sup></b>	

Desde un punto de vista microbiológico, cuando se aplica el antibiótico de una manera precoz implica una reducción de la carga bacteriana, menor disfunción tisular, menor respuesta Inflamatoria y menor toxicidad. Cuanto antes se aplique un antibiótico, menor será la cinética de elevación de los parámetros citados con anterioridad. Y por tanto, se reducirá la posibilidad de progresión hacia sepsis grave, shock séptico y finalmente muerte. La **figura 7** describe esta evolución de una manera gráfica. Fue Kumar et al<sup>141</sup>, el que describió en 2006 como el riesgo de muerte se incrementa en función del tiempo de retraso de aplicar la terapéutica antimicrobiana.

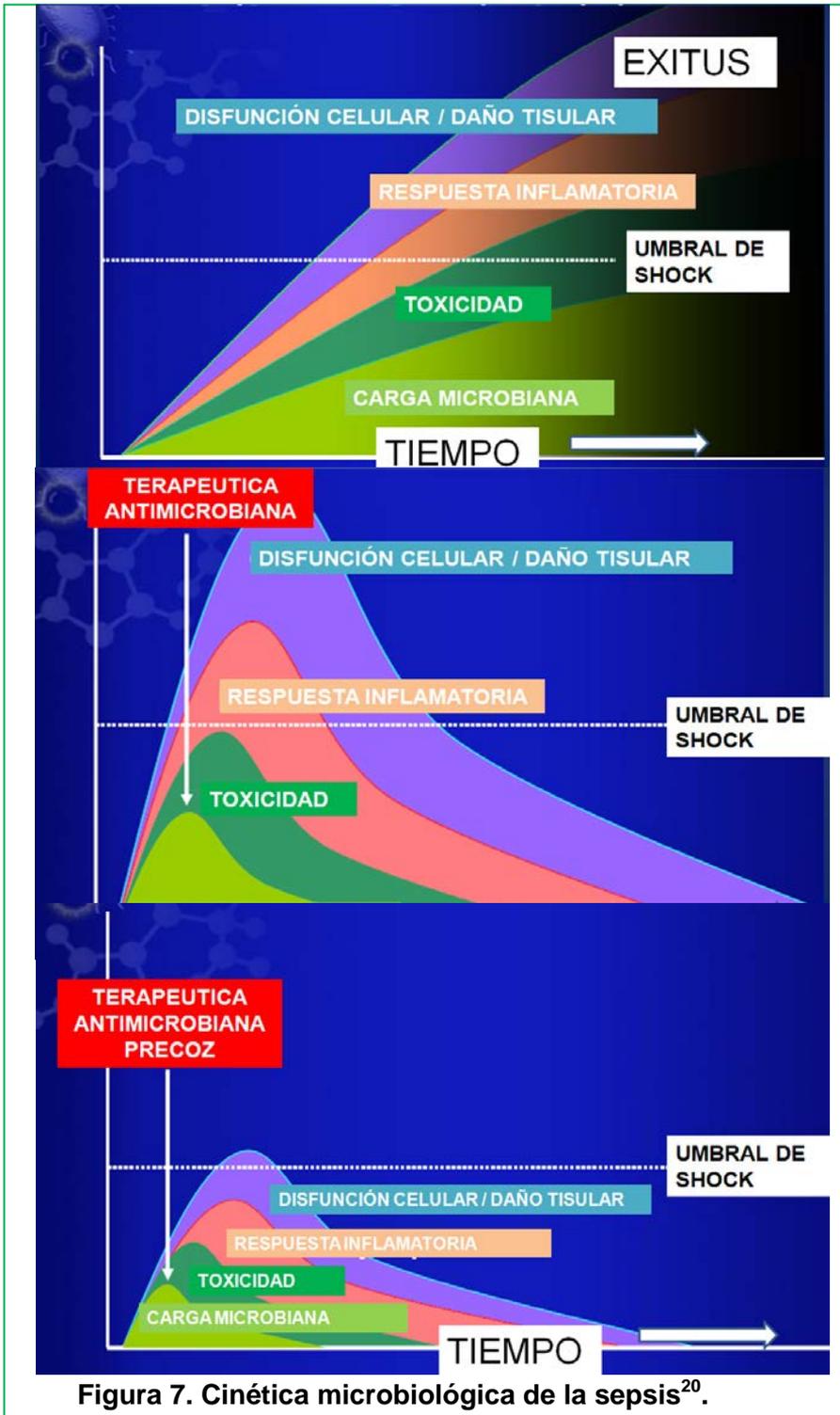


Figura 7. Cinética microbiológica de la sepsis<sup>20</sup>.

En los casos de shock séptico, la aplicación de tratamiento antimicrobiano en la primera hora se asocia a una reducción de la mortalidad con valores del 22,8 %. Si se aplica en las dos primeras horas, la mortalidad se incrementa hasta un 30% y un 58% si es en las 6 primeras horas.

En resumen, la importancia de la detección precoz de la sepsis grave radica, sobre todo, en la aplicación de un paquete de tratamiento inicial, basado en la aplicación de un antimicrobiano adecuado como primera medida, con la finalidad de reducir la mortalidad, morbilidad y consecuentemente el coste económico que conlleva un proceso emergente y cada vez más prevalente a nivel mundial.

### 7.2. COMENTARIOS RESPECTO A OTROS ESTUDIOS DE DETECCIÓN AUTOMÁTICA DE SEPSIS.

Como ya se ha comentado no existen trabajos en la búsqueda bibliográfica que comparen la reducción de mortalidad en el enfermo séptico tras aplicar un programa informático de detección desde el triaje del hospital.

Existe un estudio, con metodología diferente, aplicado en la Clínica Mayo en 2008<sup>142</sup>, donde se utiliza un “sniffer”, detector automático de pacientes con SG / SS basándose en los registros médicos electrónicos de la UCI. Este sistema se aplicó de forma prospectiva durante dos meses en 320 pacientes y demostró una sensibilidad del 48% y especificidad del 86% además de un VPP del 32%. Los autores concluyen que precisan de mejoras adicionales para lograr la puesta en marcha del sistema.

Nuestro trabajo obtiene mejores resultados en cuanto a sensibilidad y especificidad, pero las diferencias metodológicas de ambos estudios supone una barrera a la hora de cualquier comparación.

Por otro lado, el Hospital Marina Salud de Dénia<sup>143</sup> ha desarrollado una herramienta clínica digital, en colaboración con Cerner Millennium® que, con una serie de parámetros, organizados y estructurados, realiza una detección automática y precoz de Sepsis. Sobre esta plataforma informática se ha desarrollado un algoritmo que se comporta como “un vigilante continuo e incansable” a tiempo

real de los signos de sepsis, recogidos en los pacientes ingresados. El registro se realiza desde cualquier punto del Hospital y da lugar a una alerta al médico responsable y al equipo de sepsis para que atienda y evalúe inmediatamente al paciente.

Además la confirmación de esta alerta da lugar a la apertura en el sistema de la Historia Clínica Electrónica de un árbol de decisión asistido para el tratamiento de la sepsis que permite que ningún paso sea olvidado y que el tratamiento antibiótico sea el más correcto para la situación del paciente.

El Código Sepsis desarrollado por el Departamento de Salud de Denia es pionero, en Europa, ya que puede utilizar los datos relevantes del paciente en cualquier punto de la Red Asistencial, gracias a que toda la información está disponible en la Historia Clínica Electrónica.

Con estos datos y una adaptación constante del algoritmo, se han conseguido porcentajes de identificación de procesos sepsis en torno al 90%.

Esta herramienta sería muy similar a la nuestra, desde que el paciente entra en el hospital de forma automática se realiza la detección de los mismos. Los resultados que han obtenido en cuanto a sensibilidad son muy similares a los nuestros. Sin embargo no se han encontrado datos publicados en cuanto a reducción de mortalidad, aplicación del paquete de tratamiento de la SSC, reducción de estancia media, etc. A fecha de elaboración de este trabajo, hay estudios en EEUU en marcha para la aplicación de esta herramienta informática.

El aspecto más positivo que dispone el programa informático Cerner® es desde el punto de vista de la integración de todas las variables, incluyendo las analíticas, en un sistema de vigilancia continuo y dinámico en el tiempo. Es sin duda, una herramienta más evolucionada que la aplicación desarrollada para nuestro sistema informático PCH. **(anexo 5).**

En este sentido, desde el grupo de sepsis del HRV se continúa trabajando para mejorar la informatización y las capacidades de detección del sistema informático, lo que en un futuro posibilite disponer de actualizaciones del sistema que integren valores analíticos de laboratorio.

Aunque no se disponen de datos publicados, recientemente la Unidad de Informática del Hospital Universitario Doctor Peset ha diseñado un sistema de detección automatizado ante la sospecha de sepsis en pacientes ingresados, a partir de los datos disponibles en su historia clínica electrónica (ORION Clinic®).

Este sistema de control, que diferencia a la unidad valenciana del resto de unidades de sepsis existentes, actúa como un motor de búsqueda que analiza y cruza continuamente datos analíticos y de constantes vitales en busca de valores que se correspondan con un cuadro de sepsis.

Cuando detecta que dichos valores cumplen unas determinadas condiciones clínicas, genera una alerta a la Unidad de Sepsis utilizando distintas tecnologías (SMS a móviles, E-mail y Web de Sepsis). En respuesta a la alerta, el equipo de Sepsis valora al paciente para confirmar la sospecha y realizar las actuaciones necesarias de forma precoz para controlar su evolución. En tres meses, este sistema se ha activado en 108 ocasiones.

En resumen, existen programas desarrollados similares a la aplicación de PCH, pero en la actualidad no hay datos comparativos en España en términos de reducción de mortalidad tras la aplicación de estas herramientas.

### 7.3. COMENTARIOS RESPECTO A LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES.

El criterio de inclusión fundamental fueron pacientes de más de 14 años que acudieron al servicio de Urgencias. Se decidió introducir este criterio por las siguientes causas:

- A partir de los 13 años se igualan los valores fisiológicos de las constantes vitales con los del adulto. Hasta esa edad existe una variabilidad de signos vitales y de laboratorio en función de la edad<sup>176</sup>.

- Los pacientes a partir de 14 años son ubicados en la zona de atención general mientras que los menores de esa edad son atendidos por pediatría. Al no existir planta de pediatría en el hospital, los pacientes <14 años que precisan ingreso son trasladados al centro de referencia, lo que dificultaría su manejo y seguimiento ulterior.

- La ruta de acceso de los pacientes de menos de 14 años no sigue la ruta de triaje por lo que imposibilita la inclusión en el estudio. Habitualmente son triados por un pediatra de forma directa donde se valoran aspectos como irritabilidad, variabilidad térmica, etc sin tener un programa específico para el triaje.

Los criterios de inclusión fueron muy amplios, todos los enfermos que acudieron al servicio de urgencias y son triados por la ruta habitual son sometidos al sistema de alarmas. Por este motivo el número de enfermos que se sometieron implica más de 20.000 personas triadas. De éstos solo se realizó inclusión en el estudio en los que se mostraban parámetros alterados. Cabe mencionar que aunque el sistema de alerta destaca la atención de un enfermo, es el facultativo quien determina si ese paciente se corresponde realmente con un caso de sepsis o no y por tanto toma la decisión de aplicar o no una serie de medidas terapéuticas.

Los criterios empleados para definir el sistema de alarmas son los que se exponen en la definición de Sepsis en las Guías de Manejo de Sepsis de la SSC 2013 y los criterios de SRIS definidos en las diferentes conferencias de consenso.

### **7.4. CONSIDERACIONES SOBRE EL DISEÑO Y METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.**

La obtención de la muestra histórica de 2011-2012 sin alarmas se realizó de forma retrospectiva. La muestra del sistema de alarmas fue recogida de forma prospectiva. Todos los días laborables, había una persona destinada al registro de los e-mails recibidos sobre alertas de sepsis. Esta persona fue la encargada de realizar el registro en la base de datos así como verificar in situ los datos de variables como peso, Barthel, antibiótico empleado etc. Fue la misma persona durante todo el periodo.

El diseño de la base de datos se realizó con especial atención para el procesamiento correcto de los datos obtenidos con los programas estadísticos. El análisis estadístico se llevó a cabo por un estadístico independiente. Se verificó posibles errores de transcripción de la base de datos creada a tal efecto. Se determinaron las variables cuantitativas y cualitativas y se codificaron correctamente para el adecuado análisis posterior.

El criterio fundamental para excluir a los enfermos en las dos muestras fue un porcentaje de recogida de información de menos del 60%. Estos enfermos excluidos en la muestra de 2013 son, sobre todo, aquellos que ingresan cadáver en el servicio de urgencias o fallecen en los primeros minutos de su llegada. Son pacientes que no se disponen de muestras analíticas, no hay suficientes datos clínicos y se ha realizado una limitación del esfuerzo terapéutico. También otros enfermos excluidos son pacientes que se trasladaban a planta de Geriátrica de Hospital Nuestra Señora de Gracia siempre y cuando no se podía hacer el seguimiento adecuado.

### 7.5. COMENTARIOS RESPECTO A CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DEL ESTUDIO.

Las dos muestras obtenidas para el estudio no difieren en cuanto a sexo, edad. Sí en cuanto al grado de dependencia, siendo la muestra sin alarmas con un barthel significativamente inferior. Es bien conocido que el deterioro de la situación funcional está relacionado con la mortalidad a largo plazo y en algunos estudios se ha encontrado también relación con una elevada comorbilidad en pacientes mayores ingresados en UCI<sup>144</sup>. Por tanto a la hora de realizar el análisis se tuvo en cuenta este factor.

En el análisis multivariante realizado se introdujeron variables de edad y Barthel que eran significativas en el univariante. Siendo los resultados no significativos para la mortalidad a 30 días.

En cuanto al peso, resulta una variable difícil de obtener debido a que en el servicio de urgencias no se dispone de báscula en todos los boxes de atención en adición a la situación basal del enfermo que puede presentar dificultad para mantener la bipedestación. Por este motivo se definió como criterio uniforme el peso que costaba en su historia clínica hospitalaria o de atención primaria y si no se disponía de acceso a la misma, el facilitado por el enfermo o la familia. La muestra sin alarmas difería en cuanto a mayor peso frente a la del sistema de alarmas.

Esta variable fue recogida fundamentalmente para determinar la correcta resucitación con volumen. Siendo esta variable no significativa en cuanto a la mortalidad a 30 días en el análisis univariante.

La mayoría de factores predisponentes de infección (cáncer, cirrosis, diabetes etc) se encuentran en igual distribución entre las dos muestras a exceptuando que en la muestra de alarmas hay más enfermo con EPOC y menos portadores de sonda vesical permanente. Si bien estos factores no demostraron mayor o menor supervivencia por sí mismos. Sin embargo, se ve reflejado en las gráficas de foco de infección donde hay un mayor foco respiratorio en la muestra de alarmas frente al mayor foco urinario en la de sin alarmas. También se ve reflejado en los hemocultivos donde *Escherichia coli* es el más frecuente aislado en la muestra de las no alarmas.

### **7.6. COMENTARIOS RESPECTO AL CUMPLIMIENTO DEL BUNDLE Y LA REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD.**

Comentaremos a continuación los principales resultados obtenidos en relación con las referencias de otros estudios aparecidos en la literatura.

Aunque conseguir disminuir la mortalidad de los pacientes con sepsis grave y shock séptico es un objetivo ambicioso, puede ser alcanzable, ya que en la actualidad disponemos tratamientos que han evidenciado ser eficaces en lograr una reducción de la misma. Así, por ejemplo, en el estudio de Rivers en 2001<sup>38</sup>, la resucitación precoz guiada por objetivos (RPGO) aplicada a pacientes con shock séptico o cifras de lactato superiores a 4 mmol/L produce una disminución de la mortalidad de un 16%, lo que supone que en este caso, el número necesario de tratamientos para salvar una vida sería de 6 y una reducción relativa de la mortalidad del 33%. Esta reducción de la mortalidad es superior a la que persigue el programa educacional sobrevivir a la sepsis que es un 25%.

No hay estudios, en nuestra búsqueda bibliográfica, que valoren si un sistema de alarmas implica un mayor cumplimiento de estas medidas anteriormente nombradas. Sin embargo, resumimos algunos estudios donde se recogen datos después de un programa de formación a los profesionales que sería en cierto modo equiparable a este trabajo, ya que el sistema de alarmas fundamente persigue la implementación adecuada del programa formativo de la SSC.

El mejor cumplimiento de medidas fundamentales como la extracción de hemocultivo, la aplicación del antibiótico en las tres primeras horas y la determinación del láctico en la serie prospectiva son los responsables fundamentales de la menor mortalidad de esta serie en consonancia con los resultados de la SSC. De esta forma se obtiene una reducción de mortalidad en términos absolutos del 11,3% al ingreso y una mayor supervivencia a los 30 días de forma significativa. Es decir, se reduce la mortalidad relativa en un 48%. El NNT sería en nuestro caso de 8.

Estos datos son concordantes con otros estudios como el ABISS Edusepsis (Ferrer et al<sup>34</sup>) en cuanto a una mejora en el cumplimiento del paquete de tratamiento con un programa educacional. Nuestro estudio obtiene mejores resultados que el ABISS en relación a la determinación de lactato (50%) y la extracción de hemocultivos antes de antibiótico (62%) y resultados similares en la aplicación del antibiótico o volumen (**ver tabla resumen 22**). También hay que puntualizar que en el ABISS los datos provienen de la UCI (por tanto sepsis de todo el hospital) y en nuestro estudio se limita a urgencias, de ahí que sus tasas de mortalidad por sepsis grave sean muy superiores a las nuestras. También en parte, lo que justifica el uso de vasopresores en un 50% de los casos frente al 10% de nuestra muestra.

Adicionalmente se ha conseguido mejorar con el sistema de alarmas el número de pacientes que presentan un cumplimiento global de las medidas indicadas, definidos en nuestro estudio como óptimos. Éstos representan el 50% frente a un 10% de los del estudio de Ferrer. De la misma manera que nuestros objetivos hemodinámicos son cumplidos en el 41,61% de los casos, eso sí teniendo en cuenta aquellos enfermos no críticos, es decir, que no presentan hipotensión o hiperlactacidemia y que su hemodinámica es normal (se excluyen LET).

Aguirre<sup>145</sup>, también en España, en el Hospital del Mar, realiza un estudio con 40 pacientes que proceden de la implantación de un código sepsis y exclusivamente de urgencias. Los datos de cumplimiento del paquete de tratamiento son similares a nuestros resultados, salvo diferencias importantes en el porcentaje de aplicación de vasopresores y el cumplimiento de volumen. La mortalidad absoluta final, que obtuvieron fue del 17%, similar a la nuestra (13,1%). También en este estudio se controlan aspectos

como la PVC o SvcO<sub>2</sub>. Nosotros no los hemos reflejado en nuestros resultados, la colocación precoz de un catéter central en urgencias es poco segura dada la limitación de recursos humanos, la falta de dominio de la técnica y la poca disponibilidad de control ecográfico<sup>54</sup>. A este respecto, en nuestro medio lo más habitual es que un enfermo subsidiario de medición de presiones centrales ingrese en la UCI y no se demore más en lo que se entiende como ubicación hospitalaria idónea. Este hecho hace que en nuestro trabajo no hayamos considerado estos factores, ya que se realizan fuera del servicio de urgencias y nuestro objetivo es demostrar las mejoras que se producen dentro del mismo.

En cuanto a la administración del antibiótico, en el estudio de Aguirre, el 90% lo habían recibido en las primeras dos horas y el 72,5% en la primera hora, tal y como se recomienda actualmente el documento de consenso de las Sociedades Españolas de Medicina de Urgencias y Emergencias, y de Medicina Intensiva<sup>12</sup>. En la serie de Kumar et al el antibiótico era administrado en las primeras 6 horas en sólo un 50% de los casos y cada hora de retraso se tradujo en un aumento estimado de la mortalidad de un 7,6%<sup>141</sup>. Nuestro sistema de alarmas obtuvo 65% de casos en la primera hora y 95% en las tres primeras horas, datos superponibles. Otros autores tienen resultados similares: Nguyen: 90,3% en las primeras 4 horas<sup>61</sup>, Shapiro: 98% en las primeras 6 horas<sup>146</sup> y Gao: 74% en la primera hora<sup>54</sup>.

Debemos considerar como limitaciones fundamentales del estudio de Aguirre el hecho de no comparar los datos con una serie histórica del mismo centro como hemos realizado nosotros para conseguir cuantificar el grado de reducción de la mortalidad y el NNT.

Otro estudio es el protocolo ensayado por Nguyen y colaboradores, en hospitales de Estados Unidos publicado en 2007<sup>61</sup>, inicialmente en un muy corto número de pacientes, solo 24 pacientes y que posteriormente se incrementaron hasta 330 pacientes. Se trata de una muestra parecida a la de este estudio, pacientes procedentes de urgencias y además este autor utiliza un protocolo con medidas de tratamiento coincidentes con las de nuestro trabajo. Si bien el sistema para mejorar la atención es mediante feedback con los facultativos. Mencionar entre estas medidas el uso de fluidoterapia, antibióticos, vasopresores, aclaramiento de lactato y PCR. Si bien además se tiene en cuenta la determinación de PVC y de SvcO<sub>2</sub>. El

estudio de Nguyen consiguió mejorar progresivamente el paquete de medidas de forma global hasta el 51% logrando una reducción de la mortalidad del 18,7%. En nuestro estudio el grado de cumplimiento total es del 52,6% definido como paciente óptimo. Si bien nuestra reducción de la mortalidad es de un 11,3% el grado de cumplimiento de las medidas propuestas sobre el que partíamos nosotros era del 28% frente al de Nguyen que era muy inferior. De la misma manera que la mortalidad global de la que parte su estudio es del 40% y la nuestra es del 25%.

En el trabajo de Kortgen<sup>44</sup> y colaboradores realizado en Alemania y publicado 2006 se determina en un estudio retrospectivo sobre 60 pacientes el impacto de la aplicación de resucitación guiada por objetivos (RGPO, early goal-directed therapy), el control de la glucemia y la administración de insulino terapia, hidrocortisona y de PCR en la mortalidad en pacientes con sepsis grave y shock séptico tratados en una UCI. En este caso el conjunto de medidas relacionadas origina una disminución de la mortalidad de un 26%, del 53% al 27% en términos absolutos.

En términos relativos alcanza una reducción de la mortalidad del 49% tras aplicar una serie de medidas. En nuestro estudio se obtiene una reducción relativa similar (48%) al aplicar el sistema de alarmas que incluye la aplicación de un paquete de medidas y una resucitación guiada por objetivos como la de Kortgen. Sin embargo, las limitaciones para poder comparar ambos estudios son evidentes: el ámbito de realización del estudio, el pequeño tamaño muestral de Kortgen y las diferencias en cuanto a las variables controladas.

EL grupo de Gao<sup>54</sup> y colaboradores finalizó en 2005 un estudio en el Reino Unido en 2 hospitales universitarios del National Health Service Trust. Este estudio aplicó las medidas del programa educacional sobrevivir a la sepsis en 101 pacientes con sepsis grave y/o shock séptico. En este caso el principal objetivo de estudio fue determinar la influencia del grado de cumplimiento de las medidas en la reducción de la mortalidad. Los pacientes de esta muestra son en su mayoría hombres y la edad media es un poco inferior a la de nuestro estudio (69 años, frente a los 74 años de nuestro estudio de alarmas). En este caso las infecciones más frecuentes se localizaron a nivel pulmonar (50%) y abdominal (22%) frente al 57% y 12% respectivamente del nuestro. El grado de cumplimiento de este estudio para el paquete de tratamiento en las primeras 6 horas fue

del 52% y la reducción de la mortalidad fue de un 26% (relativa 47%). En el estudio de las alarmas se obtienen grados de cumplimiento del paquete de las 6 primeras horas del 52,6% y una reducción de la mortalidad relativa del 48%, muy similares a los datos del estudio de Gao.

Trzeciak y colaboradores<sup>147</sup> evaluaron el impacto de la implantación en un servicio de urgencias de un protocolo de resucitación para la sepsis grave y el shock séptico basado en la de la aplicación de resucitación guiada por objetivos (RGPO, early goal-directed therapy) de Rivers. En el 91% de los casos se cumplió objetivos hemodinámicos del protocolo en todos sus aspectos, frente al 82% de nuestro estudio. Comparados con un grupo de controles históricos, los tratados mediante el protocolo recibieron más volumen en las primeras seis horas (5,7 frente a 3,5 litros), mientras que el volumen recibido tardíamente (en las primeras 24 horas de UCI) fue mayor entre los controles históricos (5,5 frente a 2,7 litros); los pacientes tratados con el protocolo requirieron con mucha menos frecuencia cateterización de arteria pulmonar durante su estancia en UCI (9% frente a 44%); estos datos indican claramente que la resucitación fue más adecuada (precoz e intensa) con el protocolo y menos eficiente en los controles históricos.

En el estudio de alarmas, los datos de volumen no son comparables al de Trzeciak. La muestra de éste son pacientes subsidiarios de ingreso en UCI, aunque su puerta de entrada es desde urgencias, todos ellos se realiza un control de volumen posterior y todos ellos hemodinámicamente inestables. Sin embargo, en la muestra de alarmas del HRV (Hospital Royo Villanova), los enfermos reciben más volumen de forma significativa en ml/kg/hora que en el control histórico. Dato que, en cualquier caso, indica una resucitación más eficiente que la de años previos.

En este estudio se consiguió una reducción relativa de la mortalidad de un 59%, pero no alcanzó significación estadística debido al escaso número de casos incluidos. Los autores destacan que para la puesta en práctica del protocolo no necesitaron un aumento de plantilla ni cambios importantes de equipamiento, y consideraron esencial para su éxito la colaboración entre los servicios de urgencias y cuidados intensivos. Los costes estimados de la hospitalización fueron inferiores con el protocolo que con los controles históricos. De esta manera, la RGPO no solo es un

tratamiento eficaz en el medio experimental, sino que también puede ser una forma de terapia efectiva y eficiente en la práctica clínica diaria.

Shapiro et al<sup>146</sup>, obtiene dos muestra de urgencias, la primera (N=116) tras aplicar la campaña y la compara con una muestra histórica de 51 enfermos. Los pacientes recibieron más volumen (4 vs 2,5 L de cristaloides  $p<0,05$ ), el antibiótico antes (90 vs 120 minutos  $p<0,01$ ), el antibiótico era acorde a guías (97% vs 88%  $p<0,05$ ). Obteniendo una reducción en la mortalidad del 11% (del 29% al 18%). Datos comparativos al HRV, donde los enfermos reciben más volumen, el tiempo de aplicar el antibiótico pasa de 137 minutos a 75 minutos, y hay más pacientes óptimos que en los años previos y además de la reducción en la mortalidad en un 12%.

En nuestro país, el grupo de De Miguel-Yanes<sup>148</sup> y colaboradores ha determinado el grado de integración de las sepsis “bundle” en nuestra práctica clínica diaria en un estudio observacional, en el que se evaluaron 6 de las medidas (ítems) propuestos por el programa educacional Sobrevivir a la Sepsis, la medición del lactato, realización de hemocultivos antes de la antibioterapia; la administración precoz de los antibióticos, la administración de fluidoterapia (al menos 20 mL/kg de cristaloides en la primera hora) en caso de hipotensión o de lactacidemia mayor de 4 mmol/L, el uso de vasopresores en caso de persistencia del shock, y la determinación de la presión venosa central y de la saturación venosa central.

En este estudio el grado del cumplimiento de las medidas fue bastante bajo. Así se determinó la medición de lactato solo en un 12.5%, los hemocultivos no se realizaron en un 15%; se administración de antibioterapia antes de las tres primeras horas solo en un 32% y se administró fluidoterapia correcta en un 46.6% y vasopresores en un 43.3% de los casos. En este estudio las sepsis bundle no presentan demasiado impacto en la práctica clínica diaria y que se necesita un “plan-do-study-act” para mejorar el pronóstico de los pacientes.

En resumen, la comparación con otros estudios (**Tabla 22**) se debe realizar con cautela, ya que los diseños son heterogéneos, algunos se han realizado en unidades de intensivos, otros sólo incluyen pacientes con *shock* séptico y no han analizado todas las medidas y objetivos hemodinámicos. Así por ejemplo, en varios de ellos no se analizaba si el volumen administrado durante los primeros

30 minutos se adecuaba a las recomendaciones reflejadas en el paquete de medidas de las primeras 6 horas, sino que valoraban el volumen total administrado.

En la actualidad, es razonable que un servicio de urgencias disponga de un protocolo que agilice la obtención de una analítica, incluyendo la determinación del lactato, los hemocultivos y el inicio de una resucitación hemodinámica precoz (con sueros y noradrenalina en caso necesario), así como la pronta administración de un antibiótico de amplio espectro. En cambio, en la práctica vemos que la colocación de un catéter central y la medición de la PVC y de la SvcO<sub>2</sub> son más difíciles de conseguir en las primeras 6 horas.

Serie	HRV	Ferrer <sup>34</sup>	HMar <sup>145</sup>	Nguyen <sup>61</sup>	Kortgen <sup>44</sup>	Gao <sup>54</sup>	Trzeciak <sup>147</sup>	Shapiro <sup>146</sup>	Miguel-Yanes <sup>148</sup>
<i>Año</i>	2013	2008	2008	2007	2006	2005	2006	2006	2006
<i>Nº pacientes incluidos</i>	173	1465	40	330	30	90 UCI	22	116	53
<i>Ambito</i>	UCIAS	UCI	UCIAS	UCIAS	UCI	11 UCIA	UCIAS	UCIAS	UCI
<i>Medidas</i>									
<i>Medición de lactato</i>	90,8%	50,1%	97,5%	48,5%	NC	52%	NC	NC	12,8%
<i>Hemocultivos previos ATB</i>	92,5%	62,4%	90%	NC	NC	74%	NC	NC	85%
<i>ATB &lt; 3 h</i>	65%(<1h)	68,9%	72%(<1h)	90,3% (< 4 h)	100% (< 6 h)	74% (<1 h)	NC	98% (< 6 h)	32%
<i>Volumen suficiente</i>	59%	46,7%†	80%	NC	NC	84%	NC	NC	46,6%
<i>NA</i>	11%	46,7%†	80%	45%	100%	70%‡	59,1%	58%	43,3%
<i>PVC</i>	NI	NC	72,7%	63%§§	NC	NI	100%§	100%	NC
<i>SvcO2</i>	NI	NC	31,2%	63%§§	NC	NI	100%	NC	NC
<i>Transfusión hemáties</i>	1%	NC	37,5%	13%	16,6%	70%‡	13,6%	7%	NC
<i>Dobutamina</i>	NC	NC	50%	25,75%	20%	NI	9,1%	6%	NC
<i>Todas</i>	52,6%	10%	62,5%	51,2%	NC	52%	NC	NC	NC
<i>Objetivos</i>									
<i>PAM &gt; 65 mm Hg</i>	42,7%Ω	NC	77,5%	71,8%	NC	NC	100%	NC	NC
<i>Diuresis &gt; 0,5 ml/Kg/h</i>	50,8%Ω	NC	82,5%	NC	NC	NC	91%	NC	NC
<i>PVC: 8-12 mmHg</i>	NI	26,7%	45,4%	50,9%	NC	NC	100%	NC	NC
<i>SO2 &gt; 93%</i>	44,5%Ω	NC	100%	NC	NC	NC	100%	NC	NC
<i>Hematocrito &gt; 30%</i>	NI	NC	90%	NC	NC	NC	91%	NC	NC
<i>SvcO2 &gt; 70%</i>	NI	11,4%	15,6%	40,9%	17,3%	NC	91%	NC	NC
<i>Todos</i>	41,6%Ω	10%	22,5%	23,3%	NC	NC	91%	NC	NC
<i>Puntuación Apache</i>	NI	21,3	16,3	29,6	35	19	23	22,6	NC
<i>Mortalidad</i>	13%	39,7%	17,7%	35,2%	27%	35,6%	18,2%	18,1%	22,2%
				20,8*-39,5%**		23*-49%**			

**TABLA 20. Mortalidad en los estudios**, HRV: H. Royo Villanova. ATB: antibióticos; NI: no incluido, NC: no consta; UCI: Unidad de cuidados intensivos; UCIA: urgencias; NA: noradrenalina; PVC: presión venosa central; SvcO2: saturación venosa central; PAM: presión arterial media; SO2: saturación arterial de oxígeno; Ω: incluye pacientes normotensos excluye LET; †: volumen y vasopresores conjuntamente; ‡: noradrenalina y transfusión conjuntamente; §: valora su medición si se ha realizado en UCIA o UCI; §§: PVC y SvcO2 conjuntamente; \*: mortalidad si se han conseguido todas las medias; \*\*: mortalidad si no se han conseguido todas las medidas.



### 7.7. COMENTARIOS RESPECTO AL FACTOR PRONÓSTICO DE LA DETERMINACIÓN DE ÁCIDO LÁCTICO Y PCR.

Entre los biomarcadores que más interés han despertado en los pacientes con sepsis, el lactato ha sido considerado uno de los más importantes. Muchos estudios han demostrado que su producción es reflejo de procesos celulares y que su aumento es una consecuencia, entre otras causas, de la hipoperfusión de los tejidos<sup>149</sup>. Así, se espera que los pacientes que tengan hipotensión y/o disfunción cardíaca se presenten, además, con hiperlactacidemia.

Sin embargo, en la sepsis hay otros mecanismos que se han implicado en la elevación de los valores séricos de lactato, como la disminución de su depuración o utilización, la estimulación de su producción por mediadores inflamatorios y el aumento de la glucólisis<sup>150-151</sup>.

Sin importar cuál de estos mecanismos prima dentro de la elevación de sus valores, se ha observado en diversos estudios que el lactato sérico aumentado al ingreso de los pacientes por Urgencias se asocia con peor pronóstico. Trzeciak et al.<sup>152</sup> encontraron una relación directa entre los valores de lactato y la mortalidad temprana e intrahospitalaria en una población heterogénea de pacientes con sospecha de infección.

En nuestro trabajo hay que destacar que no se ha conseguido demostrar que el ácido láctico, por sí mismo, alcance significación estadística como biomarcador pronóstico de mortalidad. Sin embargo, estableciendo el punto de corte de 4 mmol/L, se objetiva como la curva de Kaplan Meier se mantiene concordante y paralela durante todo el periodo, con valor de 0,053. Lo que hace indicar que quizás el tamaño muestral no haya sido lo suficientemente grande para medir este efecto, ya que no era uno de los objetivos primarios del estudio.

Sin embargo, en el multivariante, si se considera la asociación de este biomarcador con los casos en donde existe hipotensión, existe 6 veces más de riesgo de muerte que aquellos que no presentan esta asociación. Y en cualquier caso, un riesgo mayor que si se considera sólo la hipotensión arterial.

Existen varios trabajos que determinan que el ácido láctico por sí mismo es un biomarcador pronóstico, incluso en los casos en los

que no hay hipotensión o shock<sup>153</sup>. Howell et al.<sup>154</sup> realizaron una investigación en pacientes con sospecha de infección y disponibilidad del lactato. Encontraron asociación entre el lactato y la mortalidad, aun al estratificar el análisis por los valores de presión arterial, con mayor mortalidad en el grupo de hiperlactatemia sin hipotensión que en el grupo sin ninguna de las dos variables. Sin embargo, hubo pocos desenlaces fatales en la cohorte (73 muertes entre 1.387 pacientes). Igualmente, un valor de lactato por encima de 2 mmol/l parece ser un factor pronóstico para mortalidad independiente del fracaso orgánico y la hipotensión en pacientes con sepsis grave<sup>155</sup>. Más recientemente, la investigación se ha enfocado en la depuración del lactato como un marcador pronóstico e incluso como una meta en la reanimación del paciente con sepsis. Se ha demostrado menor mortalidad entre los pacientes que disminuyen los valores de lactato en las primeras horas de ingreso en el hospital<sup>156-157</sup>.

La hipoperfusión tisular en la sepsis es un proceso complejo y dependiente de múltiples variables, no solo de la presión arterial, y que contribuye en gran parte a la disfunción de órganos<sup>158</sup>. Detectar este proceso fisiopatológico de forma temprana en aquellos pacientes que están normotensos tiene una validez clínica importante, puesto que permitiría un tratamiento intensivo y temprano que debería mejorar significativamente el pronóstico en dicha población. Los resultados del presente estudio sugieren que aun en ausencia de hipotensión y sin criterios selectivos que definan sepsis grave, puede existir una asociación entre el lactato y el riesgo de muerte en los pacientes con sospecha de sepsis en Urgencias. Si bien el diseño del mismo no ha permitido alcanzar la significación.

Por otro lado, la PCR y el recuento de leucocitos son marcadores de inflamación y lesión tisular. Estos biomarcadores son una medida de un proceso biológico que nos aporta información adicional. Útiles en el diagnóstico, seguimiento, respuesta a tratamiento y predicción de muerte o eventos adversos. Nuestro estudio no ha conseguido demostrar que de forma individual se puedan considerar como factores pronósticos independientes de mortalidad. En este mismo sentido, otro estudio<sup>159</sup>, aporta información adicional, la determinación seriada de procalcitonina es un marcador más exacto e independiente de mortalidad que la PCR o la elevación de leucocitos. Sin embargo, en el momento de la

realización de este estudio, no se disponía de procalcitonina en nuestro centro, por lo que no se incluyó.

Otro estudio<sup>160</sup>, en la misma línea, tuvo como objetivo evaluar si el recuento de granulocitos inmaduros es un marcador de diagnóstico útil y precoz de la sepsis en comparación con otros marcadores. Se evaluaron los pacientes de cuidados intensivos quirúrgicos y se midieron valores de granulocitos, PCR, proteína de unión a lipopolisacárido (LBP) y valores de interleucina 6. La determinación de granulocitos en la sangre periférica de los pacientes de la UCI es un buen marcador para discriminar infectados y no infectados de forma precoz durante el SIRS. Sin embargo, el recuento de granulocitos no es adecuado como un marcador pronóstico de mortalidad.

En relación a la PCR, desde su descubrimiento, ha sido utilizada como herramienta diagnóstica y marcador serológico predictor de la evolución en diversas entidades nosológicas como apendicitis, pancreatitis aguda, sepsis, enfermedad inflamatoria pélvica, neumonía, enfermedad coronaria. Existen estudios con resultados diversos con respecto a la utilidad de la PCR como marcador pronóstico. La mayoría no han podido demostrar una correlación entre la concentración de PCR al ingreso con la sobrevida de los enfermos<sup>161-163</sup>. Sin embargo, existe controversia en la literatura. Por ejemplo, para valores superiores de 10mg/dL, varios estudios demuestran<sup>164-165</sup> que tienen peor pronóstico en cuanto a mortalidad de forma significativa. Nosotros no hemos obtenido resultados concordantes con esto. Sin embargo, los estudios que han obtenido datos significativos en cuanto a pronóstico en la utilización de la PCR utilizan poblaciones de enfermos de UCI ingresados por cualquier patología, pancreatitis, infarto de miocardio etc, y no son referidas exclusivamente a patología infecciosa.

### **7.8. COMENTARIOS RESPECTO AL CODIGO SEPSIS. SENSIBILIDAD DE ACTIVACIÓN.**

La Declaración de Mallorca constituye el I Encuentro Multidisciplinar de Sepsis. Donde un grupo de 12 sociedades científicas españolas entre las que se encuentra SEMES y SEMICYUC y dos internacionales han firmado en Noviembre de 2012 un manifiesto en el que solicita a las autoridades sanitarias la

creación de una estrategia única estatal para diagnosticar, monitorizar y tratar la sepsis y denuncian la disparidad de criterios en cada centro. El objetivo principal es "disminuir la mortalidad hospitalaria por sepsis grave, ya que esta es la principal causa de muerte en los hospitales españoles, para ello se diseña un plan nacional para su detección precoz y rápido inicio del tratamiento", explica su coordinador, el doctor Mario Borges, responsable de la Unidad Multidisciplinar de Sepsis del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Son Llàtzer en Palma de Mallorca, donde se ha gestado la declaración.

Las sociedades científicas firmantes de esta declaración engloban desde pediatras, hasta farmacéuticos, pasando por médicos de urgencias, intensivistas, internistas, infectólogos, anestesiólogos, cirujanos o neumólogos. Todos pretenden conseguir la implantación del llamado Código Sepsis (CS), que incluya medidas para diagnosticar, monitorizar y tratar a estos enfermos de manera estructurada para reducir su mortalidad.

El Hospital Son Llàtzer, dispone desde el año 2006 de un protocolo de gestión integral de la sepsis grave y el choque séptico para pacientes adultos en el que trabajan de manera coordinada médicos intensivistas, de urgencias, internistas, microbiólogos, neumólogos, anestesiólogos, cirujanos y farmacéuticos. Este protocolo ha permitido disminuir la mortalidad hospitalaria por sepsis grave y shock séptico del 29% al 15% en seis años.

Nuestro estudio, se inspira y se fundamenta en los buenos resultados obtenidos en Mallorca. Si bien, nosotros, incorporamos una mejora. Los pacientes son introducidos de forma automática en el CS en función de los parámetros que están alterados. Es decir, desde que el paciente accede al servicio de urgencias, en el momento de triaje, se activa el CS de una forma programada. Nuestros resultados actuales son similares a los de Son Llàtzer, la mortalidad por sepsis grave y shock séptico se ha reducido del 25% al 13% en 1 año.

En enero de 2013 se puso en marcha la Unidad de Sepsis del Hospital Universitario Doctor Peset, la segunda que existe en España y la quinta de Europa con estas características. Clara Hurtado, enfermera de la Unidad de Sepsis del Hospital Universitario Doctor Peset, en la reunión del Grupo de Estudio de Infecciones en el

Paciente Crítico de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIPC-SEIMC) celebrada en Febrero de 2014 expone sus resultados. Según la misma fuente, especialmente se ha reducido la mortalidad por sepsis grave que, concretamente en el Hospital Universitario Doctor Peset, ha pasado del 22,6 al 14,4 por ciento en un año. Además, se ha logrado reducir la estancia media hospitalaria de los pacientes afectados por sepsis grave y shock séptico a 11 días, un dato "sensiblemente inferior" a la media española, que se sitúa en 21 días. Estos datos son equiparables a los de nuestro estudio en mortalidad y estancia media.

Aguirre et al<sup>145</sup>, publica en su estudio de 2009 los resultados de la aplicación de un CS en el servicio de urgencias ya descritos en el apartado de mortalidad. Aguirre utiliza el mismo sistema de valoración de sensibilidad que nosotros. Para ello, solicitó al Servicio de Documentación Clínica el listado de los pacientes que ingresaron en urgencias, durante el mismo periodo, y que fueron dados de alta con los siguientes diagnósticos CIE-9: 038.0-038.9 (septicemia), 790.7 (bacteriemia), 785.52 (*shock* séptico), 995.92 (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica debida a proceso infeccioso con disfunción de órganos), y 995.91 (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica debida a proceso infeccioso sin disfunción de órganos). Nosotros empleamos CIE-10 pero al alta hospitalaria, pero con la misma codificación que la CIE-9. Las historias clínicas de los pacientes no incluidos en el estudio de 2009 fueron revisadas por tres médicos adjuntos para determinar cuáles deberían haber sido activados. En su caso obtiene un 63% de activaciones (sensibilidad) del CS frente al 89% que obtenemos nosotros. En su estudio, tampoco se aportan datos en relación a los falsos positivos.

Existe una preocupación, en relación al aumento de falsos positivos que se determinan con el sistema de alarmas:

Primero, entre los falsos positivos el 30% de los casos son sepsis leve. Hay que incluirlos desde un punto de vista metodológico dentro del apartado de falsos positivos, ya que si no se evalúan los falsos negativos de sepsis leve, tampoco pueden considerarse como verdaderos positivos. En cualquier caso desde un punto de vista clínico no sería un defecto del programa si no un reflejo de la realidad, la sensibilidad aumentada para la detección de la sepsis.

Segundo, en el periodo analizado se realizó el triaje de 20.000 personas con un % de falsos positivos <1% de los casos. Esto implica que no supone una interferencia en el normal funcionamiento del servicio.

Tercero, en el 80% de los casos la desactivación del código sepsis se realiza por el facultativo en el momento de la atención del enfermo. Es decir, la mayoría de los falsos positivos son situaciones que simulan constantes alteradas y que permiten al clínico realizar un despistaje precoz. De entre éstas los episodios de fibrilación auricular constituyen el diagnóstico que simula más frecuentemente alteraciones en las constantes (20% de los casos).

Por otra parte, se debe reportar la presencia de 25 falsos negativos. Estos enfermos, son aquéllos que acuden con constantes no alteradas en el momento de la valoración, tal y como se identifica en los resultados, pero sin embargo, son sepsis desde el punto de vista clínico o analítico. Además, la supervivencia de estos 25 enfermos es similar a la del sistema de alarmas. Lo que indica que los enfermos no detectados no tienen mayor mortalidad, dato crucial para la aplicabilidad de las alarmas. Estos pacientes, son el reflejo de lo que a lo largo del presente trabajo se ha descrito, la respuesta del organismo frente a los gérmenes y la sepsis, es una respuesta heterogénea y muchas veces larvada en el momento inicial. Por ello, el uso de estos sistemas automatizados de detección disminuye en la medida de lo descrito el carácter inadvertido de la sepsis.

### **7.9. COMENTARIOS RESPECTO AL FACTOR PRONÓSTICO DE LAS CONSTANTES EN EL MOMENTO DEL TRIAJE.**

La disponibilidad de una escala de triaje fiable, relevante, útil y válida, y de una estructura física y una estructuración profesional y tecnológica en los servicios, dispositivos y centros donde se atienden las urgencias, permitiendo realizar el triaje de los pacientes según un modelo de calidad evaluable y continuamente mejorable, conforman el concepto de triaje<sup>166</sup>. En el SET (Sistema Español de Triage) ya se definió la relación entre la complejidad de los enfermos en función de los niveles de gravedad. La complejidad viene definida por la necesidad de ingreso, traslado o exitus. Los enfermos de los niveles I y II respectivamente alcanzan niveles de complejidad del 95% y del 50%<sup>166</sup>.

El presente estudio aporta el enfoque pronóstico de supervivencia de los enfermos con sepsis en el momento de triaje. Aquellos niveles II tienen peor pronóstico y por tanto mayor tasa de mortalidad a los 30 días que los niveles III. Sin embargo los datos no alcanzan a ser significativos (log Rank 0,07). El enfoque que aporta el estudio va más allá, los pacientes que presentan una alarma de gravedad de sepsis tienen un riesgo 3,8 veces mayor de muerte frente a aquellos que presentan solo una alerta de sepsis.

La alteración en el nivel de consciencia, constituye a todas luces, el factor pronóstico de mortalidad más importante en el momento del triaje. Aquellos enfermos que acuden con un nivel de consciencia, medido de forma subjetiva, alterado, presentan un riesgo de muerte ocho veces mayor que aquellos que no lo tienen. Este factor fue el menos numeroso de todos, sólo 17 casos en nuestra muestra, pero también constituyó el más importante en cuanto a mortalidad. Al igual que el factor pronóstico más importante en un TCE lo constituye el descenso en la escala de Glasgow<sup>167</sup>, también sucede así en los pacientes con sepsis. Otros factores como la hipotensión o la desaturación influyeron en la mortalidad de forma muy significativa como se ha descrito en los resultados.

La fiebre constituye la variable protectora más importante. En este sentido cabe citar varias consideraciones al respecto:

La primera de ellas, es que un paciente que presenta fiebre desde el momento del triaje, supone que cumple mejor las medidas de tratamiento (óptimo) si bien no alcanza la significación estadística ( $p=0,068$ ). Es por tanto, más difícil que pueda pasar desapercibido a la hora de la aplicación de las medidas terapéuticas.

Segundo, la fiebre crea condiciones de temperatura desfavorables para los gérmenes (el neumococo resiste mal las altas temperaturas, y antiguamente se provocaba la fiebre para tratar la neurosífilis), al igual, que aumenta el poder fagocitario y bactericida de los neutrófilos, así como el efecto citotóxico de los linfocitos<sup>168</sup>.

Tercero, existen estudios que ratifican estos resultados, pacientes respiratorios con fiebre presentan menos mortalidad que aquellos que no la tienen<sup>169</sup>. Recordemos que la muestra de alarmas se componía fundamentalmente de pacientes respiratorios como foco de origen mayoritario.

En resumen, los pacientes con fiebre, tienen más posibilidades de supervivencia influyendo factores como la capacidad para llamar la atención sobre el clínico, factores de tipo fisiopatológico y factores dependientes del foco (respiratorio). En contra, hay que citar un estudio retrospectivo<sup>170</sup> donde la fiebre en paciente con neumonía no demostró ninguna significación pronóstica, ni en la presencia o en la ausencia. Cabe puntualizar, que aunque este estudio es metodológicamente correcto, existen varios posibles sesgos de selección. El primero de ellos, se trata únicamente de pacientes ingresados en Neumología, es evidente, por tanto que excluyen las neumonías que ingresan en UCI, Medicina Interna etc, mientras que en nuestro estudio se incluyen todas. Por otro lado, la muestra de enfermos presenta una edad media cercana a los 80 años. Nuestra muestra incluye pacientes con edades también más jóvenes, donde la fiebre puede actuar como mecanismo fisiopatológico de protección.

Nuestro estudio es concordante con los hallazgos de San Martín et al<sup>169</sup>, si bien, el diseño y objetivo inicial no fue evaluar este factor de una forma directa. En adición, hacer hincapié que el síntoma guía que frecuentemente se valora de forma subjetiva como más útil en la práctica clínica diaria, la fiebre, no es el factor príncipes que determina mayor mortalidad. Otros factores, fundamentalmente, la alteración en el estado mental y la hipotensión requieren el mayor esfuerzo del clínico para determinar un mejor pronóstico en la supervivencia del enfermo.

### **7.10. COMENTARIOS RESPECTO A LA SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL PAQUETE DE TRATAMIENTO.**

Los resultados obtenidos de una forma global son concordantes con las medidas propuestas por la SSC. Por tanto vienen a refrendar la validez de los resultados obtenidos.

Se han obtenido datos significativos en cuanto al cumplimiento de las variables hemodinámicas, saturación, tensión arterial media y las medidas propuestas en el paquete de tratamiento determinación de láctico o la extracción de hemocultivos antes de antibiótico.

Sin embargo, a pesar de obtener datos favorables para la aplicación del antibiótico en la primera hora y para la resucitación con

volumen adecuada en los casos de hipoperfusión o hiperlactacidemia, no se alcanza la significación estadística.

La SSC indica que en pacientes con sepsis grave o choque septicémico, como prioridades principales establecer el acceso vascular y comenzar una reanimación intensiva con fluidos. La perfusión inmediata de agentes antimicrobianos también debe ser una prioridad. En presencia de choque septicémico, cada hora de demora en lograr la administración de antibióticos efectivos se asocia con un aumento medible de la mortalidad en varios estudios<sup>16,18,40,145</sup>. En general, los estudios respaldan la administración de los antibióticos tan pronto como sea posible en los casos de pacientes con sepsis grave con o sin choque septicémico.

En nuestro caso, hemos utilizado datos globales de sepsis, sin realizar una diferencia en cuanto a los pacientes hemodinámicamente inestables, con choque o con criterios de hiperlactacidemia. De esta manera, si bien resulta obvio que cuanto menor sea el tiempo de demora en la aplicación de un antimicrobiano sea mejor, de forma global, aplicada en todos los enfermos de la muestra no ha influido en la mayor supervivencia de los enfermos. La SSC clasifica la aplicación de antimicrobianos en la primera hora en pacientes con sepsis pero sin choque con GRADE 1C, recomendación fuerte pero nivel de evidencia bajo. Así, refrendaría los resultados de esta muestra donde se incluyen pacientes sin choque. Sin embargo, la indicación de antibioterapia precoz no debe de infravalorarse en los casos en que inicialmente no se manifiesten signos /síntomas de shock o sepsis grave. Los tiempos de demora de resultados analíticos, como criterios de disfunción orgánica, hiperlactacidemia, etc no deben hacer esperar al clínico en su función de aplicar el antimicrobiano de la manera más precoz posible tal y como indican las guías.

En cuanto a la resucitación con volumen, clásicamente, la fluidoterapia se monitoriza con parámetros clínicos generales como la frecuencia cardíaca, diuresis horaria, presión de llenado de ventrículo derecho (muy discutida), PVC: 6-12 mmHg, mientras que la terapia con vasopresores se monitoriza con la tensión arterial. La controversia reside en decidir si la optimización de fluidoterapia y terapia vasopresora puede realizarse con estos parámetros generales, puesto que la normalización de estos objetivos generales de resucitación no descartan la posibilidad de hipoperfusión tisular y

el siguiente paso terapéutico es el aumento del gasto cardíaco con terapia inotropa. Con todo esto, una correcta reposición inicial no implica un correcto manejo final en cuanto al aporte de fluidos. Por tanto, hay variables no controladas en cuanto a la evolución del enfermo que han podido influir en los resultados finales. Algunas de estas variables han podido ser el uso posterior de vasopresores, inótrpos o el mantenimiento posterior de una fluidoterapia adecuada en función de los valores de PVC. Todos estos, no controlados en el estudio, ya que el diseño del mismo no fue abarcar todo el proceso evolutivo.

Si nos referimos a los pacientes óptimos, superóptimos y megaóptimos, como ya hemos visto en apartados anteriores, son más numerosos en la muestra de “alarmas” que en la previa. Sin embargo, hemos considerado a todos los pacientes óptimos con independencia que pudieran requerir control hemodinámico o presentaran criterios de hipoperfusión. En este sentido, en la valoración de supervivencia, los pacientes óptimos incluyen a aquellos normotensos que cumplen la aplicación del antibiótico en la primera hora, la extracción de hemocultivos, la determinación del láctico. Por este motivo, aunque la curva de supervivencia es mejor, no es significativa, es decir, los enfermos que más se benefician de las medidas adoptadas son aquéllos que presentan deterioro hemodinámico y precisan cumplimentar una resucitación mediada por objetivos.

### 7.11. LIMITACIONES.

Este estudio no es un ensayo clínico, los pacientes no fueron incluidos de forma simultánea en el estudio, si no que la comparación se realiza con una muestra histórica.

El carácter unicéntrico del estudio, actualmente se está expandiendo esta herramienta con la finalidad de extrapolar los resultados.

Sólo un 8% de los enfermos de las dos muestras provienen de pacientes que ingresan en UCI. Esto se refleja en que la mortalidad sea menor que la de otros estudios de UCI donde predominan los cuadros de shock séptico.

La ausencia de una escala de gravedad validada, SOFA, APACHE, etc que permita la clasificación de la disfunción y por tanto de la gravedad.

Existen variables no controladas en el estudio como lo son la PVC y SVcO<sub>2</sub>, ya que son variables medidas fuera del servicio de urgencias.

Puede haber influido en la reducción de mortalidad global del episodio cambios en la práctica médica habitual durante el ingreso del paciente que no controlamos, y que debido a la progresiva concienciación en nuestro medio de la atención al paciente séptico por las sucesivas jornadas y campañas formativas puede también haber redundado en un beneficio en la atención global.

En el Hospital existe un programa de seguimiento de bacteriemias que también podría tener influencia en los resultados. Si bien, este programa funcionaba en las dos muestras estudiadas.

### 7.12 PLANTEAMIENTO DE PROBLEMAS Y POSIBLES SOLUCIONES FUTURAS.

Las recomendaciones de las guías terapéuticas son orientativas y se basan en la evidencia clínica obtenida en estudios diseñados específicamente. Pero está perfectamente demostrado que el cumplimiento de una buena guía de práctica clínica en la inmensa mayoría de los casos se asocia con una mejor evolución hospitalaria.

Pero al aplicar las guías de buena práctica clínica en el medio sanitario, si éste no está concienciado, adaptado y entrenado en el manejo de la guía, hace que no todos los pacientes reciban el tratamiento recomendado, perdiéndose así la oportunidad de proporcionar un beneficio.

Las causas de la falta de aplicación de las guías de práctica clínica que encontramos durante años en nuestro medio como grupo de sepsis, fueron múltiples.

Habitualmente son poco conocidas por el personal sanitario o son reconocidas lo que implica que en muchas ocasiones sus recomendaciones no son aceptadas ni aplicadas en su totalidad.

Las barreras en cuanto aplicabilidad de las guías pueden darse por muchas razones, entre las que podemos mencionar:

Las dificultades para su aplicación en el ámbito local por la elevada presión asistencial y la sobrecargada de trabajo.

La pérdida de credibilidad al no estar de acuerdo con recomendaciones concretas, aceptadas en base a la experiencia personal transmitida colega a colega

Aunque sea triste realizar esta afirmación, por el síndrome de “burning out”, porque en muchas ocasiones trabajar bien implica trabajar más, y este aspecto en ocasiones no es aceptado por muchos profesionales porque a pesar de su buen hacer personal la mayoría de las veces no se obtiene una recompensa factible derivada de la aplicación de estos protocolos de forma correcta que contribuya a facilitar el esfuerzo personal que esta sistemática de trabajo conlleva, recibiendo sólo la satisfacción personal del trabajo bien hecho.

Barreras de comunicación entre médico y enfermera.

Escasez de medios técnicos como son la ausencia de informatización del Hospital.

Nuestro deber, es contribuir a la mejora de la calidad y seguridad de vida del paciente, y si ello implica, estar al día, utilizar los últimos avances, y en definitiva, un esfuerzo adicional, no cabe duda de que debemos hacerlo.

En este sentido, el sistema de alarmas pretende facilitar la práctica clínica diaria incorporando las guías de tratamiento al programa informático de una manera automática. En definitiva, disminuir las barreras de aplicabilidad de las guías mejorando la atención y el pronóstico de los pacientes con sepsis.

En una segunda fase, se plantea la expansión de esta aplicación al resto de Hospitales de la Comunidad Autónoma. Para conseguir una mayor aceptación de este programa sería conveniente centrar las recomendaciones en los aspectos más relevantes:

Difundir las ventajas que conlleva llevar a la práctica el programa tanto a nivel asistencial como profesional.

Creación en cada Hospital de equipos de sepsis multidisciplinares como el del HRV que anime y supervise el funcionamiento del programa.

Elaboración de protocolos de resumen para médicos y enfermería.

Realizar reuniones de formación y difusión.

Establecer controles de calidad para las medidas aplicadas.

Analizar los datos tras la implementación del sistema de alarmas en cada Hospital.

Es necesario también mantener una actividad educativa continuada del personal sanitario, tanto de médicos como enfermeras a los que hay que formar periódicamente, y recordar y actualizar el protocolo de actuación para que su aplicación sea continuada. Este es sin duda uno de los elementos más efectivo y de menor coste para mantener vigente la aplicación de cualquier programa educacional y para incrementar el grado de cumplimiento de las medidas incluidas en los programas<sup>171</sup>.

Es evidente que en los pacientes con sepsis grave o shock séptico es obligado iniciar de forma inmediata una cobertura antibiótica adecuada y específica. El tratamiento antibiótico inadecuado o tardío en la sepsis, independientemente del origen, conlleva un incremento en la mortalidad. Parece adecuado hacer una cobertura amplia que cubra tanto cocos Gram positivos como bacilos Gram negativos. En cualquier caso es necesario ajustar lo más posible el tratamiento antiinfeccioso a las características de los agentes infecciosos de cada hospital.

Puede afirmarse que, en la actualidad, está demostrado que el diagnóstico y tratamiento precoz de los enfermos con sepsis grave puede mejorar el pronóstico de esta patología y disminuir la incidencia de disfunción orgánica. El tiempo se convierte por primera vez en un factor esencial en el manejo del enfermo séptico al existir evidencia científica de que determinadas estrategias terapéuticas aplicadas de forma precoz pueden mejorar el pronóstico. Así, haciendo analogía con otras patologías, como el ictus, el síndrome coronario agudo o el traumatismo craneal, existiría la "golden hour" o el "silver day" como concepto del tiempo en el que el diagnóstico, el inicio de determinados tratamientos y la ubicación

idónea del enfermo séptico influyen sin lugar a dudas en la evolución del proceso séptico.

Los programas que han mostrado eficacia en el tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico tienen en común que son programas continuados en el tiempo y no suponen sólo una intervención puntual. Esto podría ser debido al fenómeno de decaimiento en el cumplimiento de lo aprendido, que se evitaría con sesiones de refuerzo. La automatización de este proceso a través del programa informático supone un recuerdo constante de la necesidad de cumplir unas medidas adecuadas de tratamiento de los pacientes con sepsis. De alguna forma, implica un refuerzo constante de cómo tratar a los pacientes con sepsis.

A la pregunta: **¿Es eficaz el sistema de alarmas?**. Creemos que la respuesta es que sí. Ya que cuando comparamos los resultados obtenidos con otros estudios disponibles en la literatura actual, conseguimos incrementos de la supervivencia del paciente con sepsis grave y shock séptico similares, como ya resumimos en el apartado anterior.

Por lo tanto, podríamos decir que la aplicación del sistema de alarmas basado en las guías de práctica clínica para el tratamiento de sepsis grave y shock séptico se asocia a:

Una importante reducción de la mortalidad

Un aumento en la rapidez de realizar el diagnóstico

Un aumento en el cumplimiento de las medidas.

El elemento fundamental en el manejo de la sepsis grave y el shock séptico **es la rapidez en la instauración de las medidas terapéuticas**, lo que requiere **previamente su detección precoz**, para lo que esta herramienta facilita la creación de un código de sepsis grave en cada centro, activando una respuesta organizada ante la aparición de determinadas señales (signos, síntomas) de alarma.

A la pregunta: **¿Es aplicable en nuestro medio el sistema de alarmas?**. Pensamos que con este trabajo hemos contestado de forma afirmativa. El trabajo aquí resumido constituye el inicio de la aplicación de todas estas medidas en el resto de Hospitales de la Comunidad Autónoma. Todos los hospitales han acogido

satisfactoriamente el sistema de alarmas y actualmente se encuentran enrolados en la continuación de este trabajo. **(Anexo 6)**.

Pronovost señaló que la mayor oportunidad de mejorar el pronóstico de nuestros pacientes en los próximos 25 años no va a venir probablemente del descubrimiento de nuevas terapias, sino del uso más efectivo de las ya existentes<sup>172</sup>.

Rivers afirma que *"algunos buscan excusas académicas para no cambiar nada y mantener el status quo, en vez de cambiar sus prácticas para mejorar los resultados"... "demasiado a menudo, los escrúpulos científicos y la espera del ensayo clínico perfecto suponen una excusa conveniente para quedarse de brazos cruzados. En vez de tener esa actitud, pongamos manos a la obra con las herramientas de que disponemos hoy"*<sup>173</sup>.

Estamos empeñados en continuar este trabajo incluyendo un mayor número de pacientes, de profesionales y de centros, y divulgando estas medidas especialmente entre los profesionales sanitarios de la UCI, urgencias y los diversos servicios hospitalarios.

De esta forma pretendemos en un futuro próximo poder afirmar con mayor seguridad si la aplicación de estas medidas es factible en nuestro entorno de trabajo, si son eficaces y seguras y si como se arroja en el presente trabajo suponen una reducción de la mortalidad.





## 8.CONCLUSIONES.



## 8. CONCLUSIONES.

**Primera.** La herramienta informática automática para la detección precoz de los pacientes se perfila como una herramienta que reduce la mortalidad de los pacientes con sepsis. La ausencia de sistemas de detección automática en urgencias implica un riesgo 2,15 veces mayor de muerte que si se dispone de este sistema ( $p=0,004$ ).

**Segunda.** Esta herramienta integrada en la propia historia informática ha conseguido aumentar el nivel de cumplimiento del paquete de tratamiento propuesto por la SSC. Incrementa de forma significativa la determinación de láctico, la aplicación del antibiótico en la primera hora y la extracción de hemocultivos previo a la antibioterapia.

**Tercera.** Se ha conseguido mejorar los tiempos de aplicación de antibiótico así como el tiempo de decisión para su aplicación.

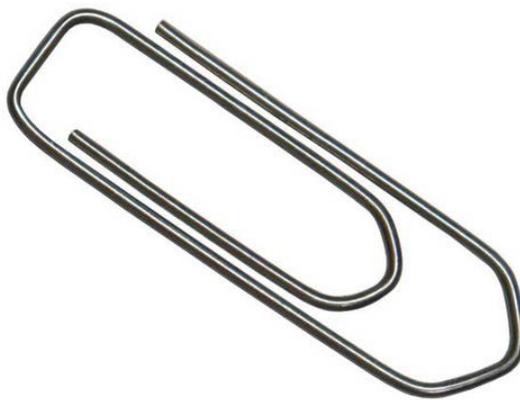
**Cuarta.** Se ha conseguido reducir la estancia hospitalaria media en 3 días de forma significativa.

**Quinta.** El factor pronóstico más importante de mortalidad es la asociación de hipotensión y ácido láctico mayor de 4 mmol/L. Suponen ambos factores un riesgo 5 veces mayor de mortalidad.

**Sexta.** La activación paramétrica automática de una alarma de gravedad implica peor pronóstico de supervivencia para el enfermo, tienen un riesgo 3,8 veces mayor de muerte frente a aquellos que presentan solo una alerta.

**Séptima.** Este sistema ha demostrado una validez para la detección de los paciente con sepsis en urgencias con una sensibilidad del 89%, especificidad del 99% y VPP del 55,85%.





## **9.ANEXOS.**



## **ANEXO 1. RECOMENDACIONES: RESUCITACIÓN INICIAL Y ASPECTOS RELACIONADOS CON LA INFECCIÓN<sup>19</sup>. SSC 2013.**

### **A. reanimación inicial.**

1. Resucitación protocolizada guiada por objetivos hemodinámicos en los pacientes con sepsis con hipoperfusión tisular (se define como hipotensión persistente después de la sobrecarga inicial de fluidos o concentración de lactato en sangre  $\geq 4$  mmol/L). Objetivos hemodinámicos durante las primeras 6 horas de resucitación:

a) Presión venosa central 8-12 mm Hg.

b) Presión arterial media (MAP)  $\geq 65$  mm Hg.

c) Diuresis  $\geq 0,5$  ml / kg / hr.

d) Saturación venosa central (vena cava superior)  $>70\%$  o la saturación de oxígeno venosa mixta de  $>65\%$  (1C grado).

2. En pacientes con niveles elevados de lactato los objetivos de reanimación deben proseguir normalizar el lactato (2C grado).

### **B. Detección de la sepsis y mejora en la actuación.**

1. Realizar pruebas de rutina en los pacientes potencialmente infectados con enfermedades graves para permitir la aplicación temprana del tratamiento (Grado 1C).

2. Implementación de actuaciones de mejora a nivel hospitalario de pacientes con sepsis grave. (NC).

### **C. Diagnóstico.**

1. Extracción de hemocultivos antes de la terapia antimicrobiana si no hay retraso significativo ( $> 45$  minutos) en el inicio del antimicrobiano (grado 1C). Por lo menos 2 sets deben de obtenerse (ambos para aeróbicos y anaeróbicos) antes de la terapia antimicrobiana. Al menos 1 extraído por vía percutánea y 1 obtenido a través de cada dispositivo de acceso vascular, a menos que el dispositivo fuera reciente con tiempo  $<48$  horas. (1C grado).

2. Detección de beta 1,3 D glucano (Grado 2B), detección combinada de anticuerpos manano y antimanano (2C), si está disponible y existe la posibilidad en el diagnóstico diferencial de infección por *Candida* spp como causa.

3. Realización de estudios de imagen realizados precozmente para confirmar el foco de infección (NC).

#### **D. Terapia antimicrobiana.**

1. Como objetivo terapéutico clave es la administración precoz de antimicrobianos eficaces por vía intravenosa dentro de la primera hora desde el reconocimiento del shock séptico (grado 1B) y de la sepsis grave sin shock séptico (grado 1C).

2a. La terapia anti-infecciosa empírica inicial de uno o más fármacos que tienen actividad contra todos los patógenos probables (bacteriana y/o fúngica o viral) y que penetran en las concentraciones adecuadas en los tejidos que se presumen como foco de la sepsis (grado 1B).

2b. El régimen antimicrobiano debe ser reevaluado diariamente mediante desescalamiento (grado 1B).

3. El uso de niveles bajos de procalcitonina o biomarcadores similares para ayudar al médico en la interrupción de antibióticos empíricos en pacientes que parecieron inicialmente sépticos, pero no tienen evidencia posterior de infección (grado 2C).

4a. Terapia empírica combinada para los pacientes neutropénicos con sepsis grave (Grado 2B) y para pacientes con patógenos multirresistentes difíciles de tratar como *Acinetobacter* y *Pseudomonas* spp. (Grado 2B). Para pacientes con infecciones graves asociadas a insuficiencia respiratoria y shock séptico, terapia combinada con beta lactámicos de amplio espectro y un aminoglucósido o una fluoroquinolona para la bacteriemia por *P. aeruginosa* (Grado 2B). Una combinación de beta-lactámicos y macrólidos para pacientes con shock séptico por bacteriemias de *Streptococcus pneumoniae* (Grado 2B).

4b. La terapia combinada no debe prolongarse más de 3 a 5 días. El desescalamiento hacia la monoterapia más adecuada se debe realizar tan pronto como se conozca el perfil de sensibilidad. (Grado 2B).

5. La duración del tratamiento generalmente es de 7-10 días. Prolongar la terapia más tiempo puede ser adecuado en aquellos pacientes que tienen una respuesta clínica lenta, focos de infección que no se pueden drenar, bacteriemias por *S. aureus*,

algunas infecciones micóticas y virales o deficiencias inmunológicas, incluyendo neutropenia (grado 2C).

6. Tratamiento antiviral iniciado tan pronto como sea posible en los pacientes con sepsis grave o shock séptico de origen viral (grado 2C).

7. Los agentes antimicrobianos no deberían utilizarse en pacientes con respuesta inflamatoria grave de causa no infecciosa (NC).

#### **E. Control del foco de infección.**

1. Se buscará un diagnóstico anatómico específico del foco de infección o la exclusión del mismo tan rápido como sea posible. Si es posible, la intervención sobre el foco se debe realizar en las primeras 12 hs del diagnóstico. (1C grado).

2. Cuando existe necrosis peripancreática como fuente de infección, la mejor opción es posponer la intervención quirúrgica definitiva hasta que se produce la adecuada demarcación de los tejidos viables y no viables. (grado 2B).

3. Cuando se requiere control del foco en un paciente con sepsis grave, se debe de utilizar el método disponible que suponga una menor agresión fisiológica, es decir, la vía percutánea es preferible para drenar un absceso que la intervención quirúrgica. (NC).

4. Si los dispositivos de acceso intravascular son un posible foco de sepsis grave o shock séptico, deben ser retirados inmediatamente después de canalizar otro (NC).

#### **F. Prevención de infecciones.**

1a. La descontaminación oral selectiva y la descontaminación digestiva deberían ser introducidas e investigadas como un método para reducir la incidencia de neumonía asociada al respirador. Esta medida para el control de la infección puede ser implantada en aquellos servicios o regiones donde haya demostrado ser efectiva (2B grado).

1b. El gluconato de clorhexidina oral se puede utilizar como una forma de descontaminación orofaríngea para reducir el riesgo de neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes de UCI con sepsis grave (Grado 2B).



## ANEXO 2. INDICACIONES DE EXTRACCIÓN DE HEMOCULTIVOS<sup>133</sup>.

Se recomienda realizar hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano en todo paciente con:

**Sepsis e infección de órgano o sistema (BIII).**

**Sepsis grave o shock séptico (AII).**

**Sospecha de meningitis, endocarditis, de brucelosis o de fiebre tifoidea (AII).**

**Sepsis y neutropenia o inmunosupresión relevante, o senilidad (AII).**

En *pacientes críticos* está indicada la realización de hemocultivos ante todo paciente con fiebre de nueva aparición, aunque los hallazgos clínicos no sean muy sugerentes de infección. Lo mismo se aplica a los pacientes con neutropenia posquimioterapia y con inmunodepresión significativa (p. ej., receptores de trasplante, infección por VIH con linfocitos CD4 <200 cél./ml, tratamiento con esteroides u otros inmunosupresores, y pacientes con hemopatías malignas o asplenia).

En *pacientes con neumonía* de adquisición comunitaria que ingresan en el hospital se recomienda la realización sistemática de hemocultivos.

En los *pacientes con pielonefritis aguda que ingresan* en el hospital también se recomienda la realización de hemocultivos

En *pacientes ancianos* debe considerarse la posibilidad de bacteriemia ante síntomas o signos inespecíficos como letargia, confusión, incontinencia, caídas, dolor abdominal o vómitos, aún en ausencia de fiebre, pues hasta un 15% de estos pacientes con bacteriemia puede estar afebril.



## ANEXO 3. DICTAMEN CEICA.



Informe Dictamen Favorable  
Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.I. P113/0137

30 de octubre de 2013

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 30/10/2013, Acta N° CP18/2013 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título Implementación de un sistema de alarmas informático para la detección precoz de pacientes con Sepsis Grave atendidos en un Servicio de Urgencias.**  
**Investigador Principal: José María Ferreras Amez. Hospital Royo Villanova**  
**Versión protocolo: sept/2013**

1º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el tratamiento de los datos.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Zaragoza, a 30 de octubre de 2013

Fdo:



Dña. María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)



## ANEXO 4. ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA RECOMENDADA<sup>174</sup>.

SEPSIS GRAVE/SHOCK SÉPTICO SIN FOCO CONOCIDO
<p>Carbapenémico ó piperacilina-tazobactam + amikacina ± Tratamiento SARM (linezolid o daptomicina) en pacientes de riesgo (colonización previa, origen nosocomial o sociosanitario, hemodiálisis o alta prevalencia de SARM en la comunidad) ± Tratamiento antifúngico (azoles o candinas*) en pacientes de riesgo (ingreso más de 7 días con tratamiento antimicrobiano de amplio espectro, pancreatitis grave, cirugía abdominal reciente, colonización multifocal por <i>Candida spp.</i> nutrición parenteral o diálisis).</p> <p>*En el shock séptico es de elección una equinocandina</p> <p><b>Alergia a Betalactámicos</b> Aztreonam con ciprofloxacino o tigeciclina</p>
INFECCIÓN INTRABDOMINAL GRAVE
<p><b>Comunitaria Grave y Nosocomial Postoperatoria</b> <b>Sin factores de riesgo de mala evolución:</b> Piperacilina-tazobactam ± fluconazol <b>Con factores de riesgo de mala evolución:</b> Imipenem /meropenem ± fluconazol o candina* <b>Alérgicos a Betalactámicos:</b> Tigeciclina + amikacina ± fluconazol o candina*</p>
<p><b>Nosocomial (Peritonitis Terciaria) y Necrosis Pancreática</b> Meropenem/imipenem + Linezolid o daptomicina o glicopéptido + Fluconazol o candina* <b>Alérgicos a Betalactámicos:</b> Tigeciclina + amikacina + fluconazol o candina*</p>
<p><b>FACTORES DE RIESGO DE MALA EVOLUCIÓN:</b> Tratamiento antimicrobiano inadecuado, shock séptico, inmunodepresión, malnutrición, diabetes, insuficiencia renal, EPOC, cirrosis hepática, peritonitis fecaloidea o foco de difícil drenaje, &gt; 65 años <b>FACTORES DE RIESGO PARA CUBRIR CANDIDA SPP:</b> tratamiento antimicrobiano previo prolongado, origen nosocomial, foco de difícil drenaje. * En el shock séptico es de elección una equinocandina</p>

## PIELONEFRITIS AGUDA

**Sepsis grave:** monoterapia con carbapenémico (meropenem, imipenem) o piperacilina-tazobactam. Alternativa: ampicilina + cefepime o ceftazidima

**Shock séptico:** asociar amikacina

### **Alergia a Betalactámicos:**

Amikacina + fosfomicina + antibiótico activo frente a *Enterococcus* (vancomicina, linezolid, daptomicina)

## NEUMONIA COMUNITARIA GRAVE

### **1. Ingreso hospitalario:**

Levofloxacino monoterapia o  
Cefotaxima/ceftriaxona o amoxicilina/clavulánico  
+  
Azitromicina

### **2. Asociada a Sepsis Grave:**

**De elección:** cefotaxima/ceftriaxona + azitromicina

**Segunda opción:** cefotaxima/ceftriaxona + levofloxacino

### **3. En situaciones especiales** (mayor riesgo de infecciones por GMR)

***Pseudomonas aeruginosa*** (EPOC avanzado, bronquiectasias, tratamiento antibiótico previo, corticoides):

Cefepime o meropenem o imipenem o piperacilina/tazobactam  
+  
Ciprofloxacino o amikacina

### **Sospecha de SARM**

Linezolid o vancomicina + levofloxacino

**Neumonía por aspiración** (boca séptica, ancianos, bajo nivel de conciencia) incluir un anaerobio:

Amoxicilina/clavulánico o ertapenem o clindamicina o moxifloxacino

### **NACS\*:**

Cefepime o piperacilina-tazobactam o imipenem  
o meropenem

+

Azitromicina o en 2ª opción levofloxacino

±

Linezolid o vancomicina

## NEUMONIA NOSOCOMIAL GRAVE

Ceftazidima o cefepime o imipenem o meropenem o piperacilina/tazobactam

+

Ciprofloxacino, levofloxacino o amikacina

±

Linezolid o vancomicina (si sospecha de SAMR)

***Alergia a Betalactámicos:***

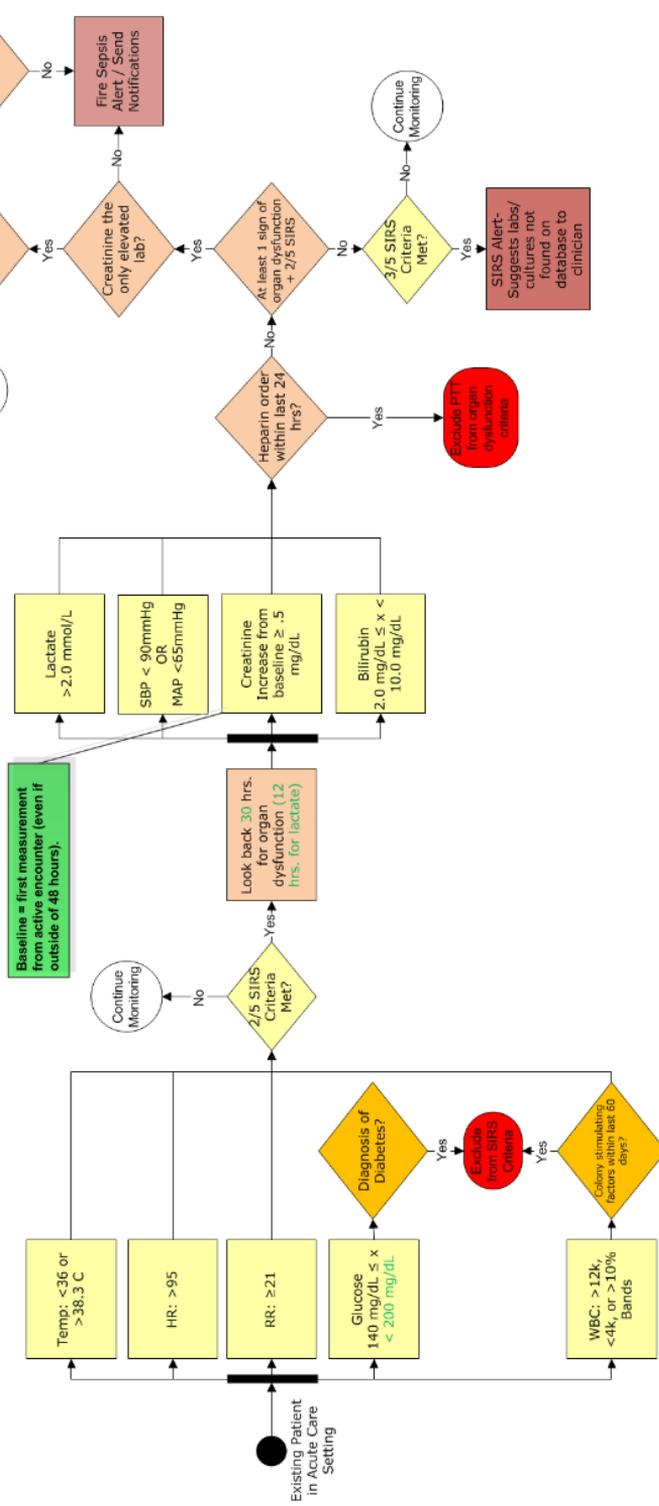
ciprofloxacino, levofloxacino + aztreonam ± amikacina

\* NACS: *Neumonía asociada a Cuidados Sanitarios*



# ANEXO 5. PROGRAMA CERNER MILLENUM® SEPSIS.

St. John Sepsis Agent – v13  
 - Bob Amland (PhD, MPA, MSSM)  
 recommendations (2012-06-14)



**DTA's Used for SIRS Criteria:**

Temperature

Heart Rate

Respiratory Rate

Glucose Lvl

Blood Glucose, Capillary

WBC

Bands

The reference values listed within the algorithm are for patients greater than or equal to 18 yrs. of age.

**DTA's Used for Organ Dysfunction:**

Lactic Acid Lvl

Systolic Blood Pressure

Mean Arterial Pressure

Creatinine level

Bilirubin, total

Platelet Count

**Labs to be suggested to clinician if not found on database within timeframe:**

Lactic Acid Lvl

Creatinine Level

Bili Total

Platelet Count

PTT

Blood Cultures

UA

## ANEXO 6. NOTA DE PRENSA.

# HERALDO.es

## El Hospital Rollo Villanova de Zaragoza, pionero en la creación de un protocolo sobre sepsis en Aragón

J. O. C. Zaragoza | 12/10/2013 a las 06:00

1 Comentarios | A<sup>-</sup> A<sup>+</sup>

El Hospital Rolo Villanova posee un sistema de alerta ante esta enfermedad, una respuesta fallida del organismo ante una infección, que puede ocasionar la muerte en pocas horas si no se actúa a tiempo.

Twitter

Recomendar

Tuenti

Menéame

+1 0

Share

Compartir

Enviar

Imprimir



El Hospital Rollo Villanova de Zaragoza. LUIJO

**Apenas una de cada diez personas ha oído alguna vez hablar de la sepsis y, sin embargo, se trata de la primera causa de muerte en enfermos hospitalizados** en nuestro país, por encima del infarto de miocardio o el cáncer: se calcula que unas 17.000 personas fallecen al año debido a esta enfermedad, que se muestra implacable en los supuestos más graves si no se ataja en las primeras horas desde que el paciente se queja de sus síntomas.

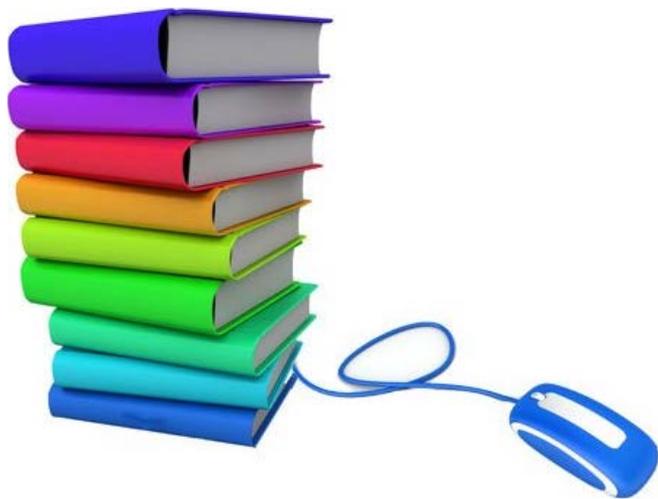
**La sepsis es, básicamente, una disfunción de nuestro organismo que puede llegar a causar la muerte.** Se trata de una **respuesta desmesurada ante cualquier infección**, inicialmente con fines defensivos pero que termina provocando lesiones que pueden culminar en un **'shock' hipotenso**

de consecuencias fatales. Aunque su casuística es compleja en extremo, la manifestación más grave se resume en una respuesta inflamatoria que **afecta a las paredes internas de los vasos sanguíneos y su consiguiente colapso**, lo que a su vez provoca una disfunción multiorgánica.

El paciente que tiene sepsis, y no lo sabe, acude a urgencias aquejado de diversos **síntomas** como una **caída en la presión arterial** (el más grave) pero también de otros como **alteración respiratoria**, del pulso cardíaco, un **cambio brusco de temperatura...**

Los médicos tampoco logran en algunas ocasiones diagnosticar la sepsis en su fase inicial, ya que esta respuesta fallida a la infección se camufla de muy diversas formas. Por ello, especialistas de diversas áreas, sobre todo de intensivistas, debaten sobre cómo organizar el diagnóstico precoz y 'leer' las pistas que ofrece el enfermo. En Aragón, **el hospital zaragozano Royo Villanova ha sido pionero en desarrollar un 'código sepsis' mediante el cual ya existe una respuesta organizada ante una serie de síntomas:** "Este programa puede aplicarse en cualquier otro hospital de nuestra Comunidad autónoma, cuando se le hace una primera prueba en urgencias al paciente y **se observan una serie de rasgos como determinada frecuencia cardíaca, temperatura corporal, alteración de la consciencia o hipotensión...** Entonces, el paciente es atendido de forma inmediata como posible enfermo de sepsis", afirma Paloma Dorado, jefa de sección de la Unidad de Cuidados Intensivos de este centro hospitalario. "La mortalidad de la sepsis, que en los casos más graves es de casi el 50%, está directamente ligada con lo que se tarda en actuar e iniciar el tratamiento en la primera hora es esencial", añade.

**Un paciente aquejado de 'shock' séptico**, esto es, una disfunción global **que se manifiesta mediante una caída de la presión arterial, podría fallecer en menos de 24 horas si no se actúa a tiempo:** "Existen tres líneas de intervención básicas: con **antibióticos**, con **soporte hemodinámico** (para restablecer el flujo sanguíneo normal) y con el control concreto del foco dentro del propio organismo", precisa.



## **10. BIBLIOGRAFÍA.**



1. Grupo para el Estudio de la Infección en Urgencias. Estudio epidemiológico de las infecciones en el Área de urgencias. *Emergencias*. 2000;12:80-9.
2. Levy MM, Fink M P, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference". *Intensive Care Med*. 2003; 29:530-8.
3. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, Honrubia T, Algora A, Bustos A, García G, Díaz-Regañón IR, de Luna RR. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med* 2007; 35: 1284-1289.
4. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, Jimenez E, Mohan A, Khan RM, Whittle J, Jacobs E, Nanchal R; from the Milwaukee Initiative in Critical Care Outcomes Research (MICCOR) Group of Investigators. Nationwide Trends of Severe Sepsis in the 21st Century (2000- 2007). *Chest* 2011; 140(5):1223-1231.
5. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. *Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction*. *N Engl J Med*, 2010. 362(23): 2155-65.
6. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy M, Martin G, Martin C, Ramsey G, Silva E, Vallet B, Vincent JL, Janes JM, Sarwat S, Williams MD. *Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry*. *Infection*, 2009. 37(3): 222-32.
7. Bateman BT, Schmidt U, Berman MF, Bittner EA. Temporal trends in the epidemiology of severe postoperative sepsis after elective surgery: a large, nationwide sample. *Anesthesiology*, 2010.112(4):917-25.
8. National Center for Health Statistics. 2001. American Cancer Society, 2001. American Heart Association. 2000.
9. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care.

Crit Care Med. 2001;29:1303-1310.

10. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348(16):1546-54.

11. Rubulota FM, Ramsay G, Parker MM, Dellinger P, Levy MM, Poeze M; on behalf of the Surviving Sepsis Campaign Steering Committee. An International survey: Public awareness and perception of sepsis. *Crit Care Med* 2009;37:167-170.

12. León C, García-Castrillo L, Moya MS, Artigas A, Morges M, Candel FJ, et al. Documento de consenso (SEMES-SEMICYUC) Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los servicios de urgencias Hospitalarios. *Emergencias*. 2007;19:260-72.

13. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112: 23-243.

14. Members of the American College of Chest Physicians. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992.

15. Martín MC, Anglés R. Avances en la fisiopatología y tratamiento del shock séptico. *Urol Inter. Invest* 1997.

16. Cerra F. The hypermetabolism organ failure complex. *World J Surg* 1987.

17. Bone RC, Balk RA, Cerra FB y cols. American collage of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992.

18. Sepsis, Sepsis Syndrome, and the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) Roger C. Bone. *JAMA*. 1995;273(2):155-156

19. Surviving Sepsis Campaign - International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 2013; 41(2): 580-637.

20. Torrabadella de Reynoso P. Tratamiento de la coagulación intravascular diseminada. Nuevos aspectos terapéuticos. En transtornos de la coagulación. Rutilán ML, Artigas A. MCR.

Barcelona 2001:101-114.

21. Torrabadella de Reynoso P, Jiménez Pérez M. Sepsis y Shock Séptico. En Rozman C (ed). Farreras-Rozman: Medicina Interna. Harcourt. Madrid , 2000:2885-2892.

22. Gutiérrez G, Palizas F y cols. Gastric intrmucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992; 339:195-199.

23. Carrasco Jimenez, MS; Paz Cruz, JA. Tratado de Emergencias. 1ª Edición; Madrid: ARAN, 2000.

24. Vincent JL. Cardiovascular alterations in septic shock. *JAC* 1998; 41 (supl. A):9-15.

25. Fink MP. Cytophathic hypoxia. *Critical Care Clinic* 2001; 17-25.

26. Fiddian-Green RG. Splanchnic ischemia and multiple organ failure in the critically ill. *Am Roy Coll Surg Engl* 1988; 70: 128-134.

27. Gutiérrez G, Palizas F y cols. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992; 339:195-199.

28. Zimmerman JJ. A question of balance. *Crit Care Med* 1999; 27: 7-8.

29. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32 (Suppl.): S451-S454

30. Fink MP. Cytophathic hypoxia. *Critical Care Clinic* 2001; 17-25.

31. Brun-Bruisson S, Meshaka P, Pinton P, Vallet B; EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in Frech intensive care unities. *Intensive Care Med* 2004; 30: 580-588.

32. Padkin A, Goldfrad C, et cols. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hours in intensive care units in England, Wales and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003; 31: 2332-2338.

33. Silva E, de Almeida M, Beltrami AC, et al. Brazilian sepsis epidemiologic study (BASES study). *Crit Care* 2004; 8:R251-R260.
34. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, Ibáñez J, Palencia E, Quintana M, de la Torre-Prados MV; for the Edusepsis Study Group. Improvement in Process of Care and Outcome After a Multicenter Severe Sepsis Educational Program in Spain. *JAMA*. 2008;299(19):2294-2303.
35. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group: GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924–926
36. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group: What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336:995–998
37. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336:1049–1051
38. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, 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* 2001; 345:1368–1377.
39. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group of Zhejiang Province: The effect of early goal-directed therapy on treatment of critical patients with severe sepsis/septic shock: A multi-center, prospective, randomized, controlled study [in Chinese]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2010; 6:331–334.
40. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al; Surviving Sepsis Campaign: The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38:367–374.
41. Bendjelid K, Romand JA: Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003; 29:352–360.
42. Malbrain ML, Deeren D, De Potter TJ: Intra-abdominal hypertension in the critically ill: It is time to pay attention. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:156–171.

43. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al: Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31:1066–1071.
44. Kortgen A, Niederprüm P, Bauer M: Implementation of an evidence-based “standard operating procedure” and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:943–949.
45. Sebat F, Johnson D, Musthafa AA, et al: A multidisciplinary community hospital program for early and rapid resuscitation of shock in nontrauma patients. *Chest* 2005; 127:1729–1743.
46. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators: Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303:739–746.
47. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al; LACTATE study group: Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:752–761.
48. Cinel I, Dellinger RP: Current treatment of severe sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2006; 8:358–365
49. Moore LJ, Jones SL, Kreiner LA, et al: Validation of a screening tool for the early identification of sepsis. *J Trauma* 2009; 66:1539–46; discussion 1546.
50. Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, et al: Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM* 2001; 94:521–526 .
51. Evaluation for Severe Sepsis Screening Tool. [Internet]. Institute for Healthcare Improvement (IHI). Cambridge, Massachusetts. [Acceso 1 Diciembre 2013]. Disponible en: <http://www.ihl.org/IHI/Topics/CriticalCare/Sepsis/Tools/EvaluationforSevereSepsisScreeningTool.htm>.
52. Evaluation for severe sepsis screening tool. [Internet]. [Acceso 1 Diciembre 2013]. Disponible en: <http://www.survivingsepsis.org/files/Tools/evaluationforseveresepsisscreeningtool.pdf>.
53. Rivers EP, Ahrens T: Improving outcomes for severe

sepsis and septic shock: Tools for early identification of at-risk patients and treatment protocol implementation. *Crit Care Clin* 2008; 24(3 Suppl):S1–4.

54. Gao F, Melody T, Daniels DF, et al: The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: A prospective observational study. *Crit Care* 2005; 9:R764–R770.

55. Schorr C: Performance improvement in the management of sepsis. *Crit Care Clin* 2009; 25:857–867.

56. Girardis M, Rinaldi L, Donno L, et al; Sopravvivere alla Sepsi Group of the Modena-University Hospital: Effects on management and outcome of severe sepsis and septic shock patients admitted to the intensive care unit after implementation of a sepsis program: A pilot study. *Crit Care* 2009; 13:R143.

57. Pestaña D, Espinosa E, Sangüesa-Molina JR, et al; REASEP Sepsis Study Group: Compliance with a sepsis bundle and its effect on intensive care unit mortality in surgical septic shock patients. *J Trauma* 2010; 69:1282–1287.

58. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Ngo K, et al; Core Sepsis Measurement Team: Developing quality measures for sepsis care in the ICU. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2007; 33:559–568.

59. Black MD, Schorr C, Levy MM: Knowledge translation and the multifaceted intervention in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2012; 40:1324–1328.

60. Suarez D, Ferrer R, Artigas A, et al; Edusepsis Study Group: Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: A prospective nation-wide study in Spain. *Intensive Care Med* 2011; 37:444–452.

61. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, et al: Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007; 35:1105–1112.

62. Levy MM, Pronovost PJ, Dellinger RP, et al: Sepsis change bundles: Converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med* 2004; 32(11 Suppl):S595–S597.

63. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, et al: The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5:35–53
64. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, et al: Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:105–109.
65. Mermel LA, Maki DG: Detection of bacteremia in adults: Consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119:270–272.
66. Giamarellos-Bourboulis EJ, Giannopoulou P, Grecka P, et al: Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the systemic inflammatory response syndrome and sepsis? *J Crit Care* 2004; 19:152–157
67. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al: Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34:1996–2003.
68. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al: Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:210–217.
69. Tenover FC: Rapid detection and identification of bacterial pathogens using novel molecular technologies: Infection control and beyond. *Clin Infect Dis* 2007; 44:418–423.
70. Klouche M, Schröder U: Rapid methods for diagnosis of bloodstream infections. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46:888–908 .
71. Tissari P, Zumla A, Tarkka E, et al: Accurate and rapid identification of bacterial species from positive blood cultures with a DNA-based microarray platform: An observational study. *Lancet* 2010; 375:224–230.
72. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH: Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3640–3645.
73. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al; Edusepsis Study Group: Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective,

multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:861–866.

74. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al; Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET): Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2011; 39:2066–2071

75. El Solh AA, Akinnusi ME, Alsawalha LN, et al: Outcome of septic shock in older adults after implementation of the sepsis “bundle”. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:272–278

76. Gurnani PK, Patel GP, Crank CW, et al: Impact of the implementation of a sepsis protocol for the management of fluid-refractory septic shock: A single-center, before-and-after study. *Clin Ther* 2010; 32:1285–1293

77. Larsen GY, Mecham N, Greenberg R: An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics* 2011; 127:e1585–e1592

78. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, et al: Bundled care for septic shock: An analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 2010; 38:668–678.

79. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, et al: The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244:379–386

80. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146–155.

81. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, et al: Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2005; 6:41–54

82. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503–535

83. Ali MZ, Goetz MB: A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24:796–809

84. Amsden GW, Ballow CH, Bertino JS: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. *In: Principles and Practice of Infectious Diseases*. Seventh edition. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp 297–307
85. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al; German Study Group Competence Network Sepsis (SepNet): Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: A randomized trial. *JAMA* 2012; 307:2390–2399
86. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al: A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010; 38:1651–1664
87. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group: Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1773–1785
88. Micek ST, Welch EC, Khan J, et al: Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: A retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1742–1748
89. Al-Hasan MN, Wilson JW, Lahr BD, et al: Beta-lactam and fluoroquinolone combination antibiotic therapy for bacteremia caused by gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1386–1394
90. Klastersky J: Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39 Suppl 1:S32–S37
91. Mier J, León EL, Castillo A, et al: Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997; 173:71–75
92. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al; Dutch Pancreatitis Study Group: A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 362:1491–1502

93. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al; German Competence Network Sepsis (SepNet): Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125–139.

94. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al: Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012; 16:R94.

95. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367:1901–1911.

96. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356:2139–2143

97. Kellum JA, M Decker J: Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29:1526–1531

98. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. Svo2 Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1025–1032.

99. 174. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717–1722.

100. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862–871.

101. Briegel J, Forst H, Haller M, et al: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723–732

102. 177. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645–650

103. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al; CORTICUS Study

Group: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111–124

104. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862–871 .

105. Briegel J, Sprung CL, Annane D, et al; CORTICUS Study Group: Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009; 35:2151–2156.

106. Weber-Carstens S, Deja M, Bercker S, et al: Impact of bolus application of low-dose hydrocortisone on glycemic control in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:730–733.

107. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340:409–417.

108. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et al: Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999; 27:2346–2350.

109. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al; EPO Critical Care Trials Group: Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2827–2835.

110. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH: Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006; 46:1279–1285

111. Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, et al; Intensive Care Study of Coagulopathy (ISOC) investigators: A national study of plasma use in critical care: Clinical indications, dose and effect on prothrombin time. *Crit Care* 2011; 15:R108

112. Warren BL, Eid A, Singer P, et al; KyberSept Trial Study Group: Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869–1878.

113. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al; American Society of Clinical Oncology: Platelet transfusion for patients with cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19:1519–1538.

114. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003; 122:10–23.

115. Resultados del estudio PROWESS SHOCK. [Internet]. FDA: Food and Drug Administration. [Acceso 1 Diciembre 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm277212.htm>.

116. Pingleton SK, Bone RC, Pingleton WW, et al: Prevention of pulmonary emboli in a respiratory intensive care unit: Efficacy of low-dose heparin. *Chest* 1981; 79:647–650.

117. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, et al: Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981; 26:115–117.

118. Gärdlund B: Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. The Heparin Prophylaxis Study Group. *Lancet* 1996; 347:1357–1361.

119. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al: A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:793–800.

120. Dahan R, Houlbert D, Caulin C, et al: Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: A randomized double-blind trial. *Haemostasis* 1986; 16:159–164.

121. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ: Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274:335–337.

122. Geerts W, Cook D, Selby R, et al: Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *J Crit Care* 2002; 17:95–104.

123. Attia J, Ray JG, Cook DJ, et al: Deep vein thrombosis

and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001; 161:1268–1279.

124. Basso N, Bagarani M, Materia A, et al: Cimetidine and antacid prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding in high risk patients. Controlled, randomized trial. *Am J Surg* 1981; 141:339–341.

125. Bresalier RS, Grendell JH, Cello JP, et al: Sucralfate suspension versus titrated antacid for the prevention of acute stress-related gastrointestinal hemorrhage in critically ill patients. *Am J Med* 1987; 83(3B):110–116 .

126. Poleski MH, Spanier AH: Cimetidine versus antacids in the prevention of stress erosions in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:107–111.

127. Stothert JC Jr, Simonowitz DA, Dellinger EP, et al: Randomized prospective evaluation of cimetidine and antacid control of gastric pH in the critically ill. *Ann Surg* 1980; 192:169–174.

128. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al: Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 330:377–38.

129. Schuster DP, Rowley H, Feinstein S, et al: Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J Med* 1984; 76:623–630.

130. Kahn JM, Doctor JN, Rubenfeld GD: Stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: Integrating evidence and judgment using a decision analysis. *Intensive Care Med* 2006; 32:1151–1158.

131. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al: Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275:308–314.

132. Marik PE, Vasu T, Hirani A, et al: Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:2222–2228.

133. Cisneros-Herreros JM et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(2):111-30.

134. Money FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md Med J* 1965; 14: 61-65.

135. Taboada P. [Internet]. Limitación del esfuerzo terapéutico y principio ético de proporcionalidad terapéutica. [Acceso 1 Diciembre 2013]. Disponible en: <http://enciclopedia.debioetica.com/index.php/todaslasvoces/146limitacióndeesfuerzoterapeutico>.

136. ATS/IDSA. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.

137. Sánchez Bermejo R, Cortés Fadrique C, Rincón Fraile B, Fernández Centeno E, Peña Cueva S, De las Heras Castro EM. El *triaje* en urgencias en los hospitales españoles. *Emergencias* 2013; 25: 66-70.

138. Schmid A, Burchardi H, Clouth J, Schneider H. Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany. *Eur J Health Econ* 2002;3:77-82.

139. Iñigo J, Sendra JM, Díaz R, Bouza C, Sarría-Santamera A. Epidemiología y costes de la sepsis grave en Madrid. Estudio de altas hospitalarias. *Med Intensiva*.2006;30:197-203.

140. Costes medios sanitarios Octubre 2010. [Internet]. Sistema sanitario de Aragón. [Acceso 1 Diciembre 2013]. Disponible en: [http://www.saludinforma.es/opencms/opencms/05\\_Datos\\_sanitarios/costes\\_sanitarios/costes\\_medios\\_sanitarios\\_octubre\\_2010.html](http://www.saludinforma.es/opencms/opencms/05_Datos_sanitarios/costes_sanitarios/costes_medios_sanitarios_octubre_2010.html).

141. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*, 2006. 34(6): 1589-96.

142. Herasevich V, Afessa B, Chute CG, Gajic O. Designing and testing computer based screening engine for severe sepsis/septic shock. *AMIA Annu Symp Proc*. 2008 Nov 6:966

143. Plataforma CELER. [Internet]. Hospital de Denia. [Acceso 1 Marzo 2014]. Disponible en: <http://www.hospitaldigital.com/2013/04/30/el-hospital-marina-salud-de-denia-presenta-su-codigo-sepsis-en-un-foro-internacional/#sthash.AT8spvY.dpuf>

144. Vosylius S, Sipylaite J, Ivaskevicius J. Determinants of outcome in elderly patients admitted to the intensive care unit Age Ageing. 2005;34:157-162.

145. Aguirre Tejedo A, Echarte Pazos JL, Mínguez Masó S, Supervía Caparrós A, Skaf Peters E, Campodarve Botet I. Implementación de un “Código Sepsis Grave” en un servicio de urgencias. *Emergencias* 2009; 21: 255-261.

146. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al: Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006; 34:1025–1032.

147. Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, et al: Translating research to clinical practice: A 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest* 2006; 129:225–23.

148. De Miguel-Yanes JM, Andueza-Lillo JA, González-Ramallo VJ, Pastor L, Muñoz J. Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the ED. *Am J Emerg Med*. 2006 Sep;24(5):553-9.

149. Revelly JP, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux MC, Berger MM, et-al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2005;33:2235-40.

150. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12:315-21.

151. Zapata M, Jaimes F. Fisiopatología, importancia y utilidad del lactato en pacientes con sepsis. *latreia*. 2010;23:278-85.

152. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, et-al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med*. 2007;33:970-7.

153. Londoño J, Luz León A, Rodríguez F, Barrera L, de la Rosa G, et al. Lactato sérico en urgencias como factor pronóstico en pacientes con sepsis sin hipotensión. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:246-51.

154. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med*. 2007;33:1892-9.

155. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et-al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*. 2009;37:1670-7.

156. Nguyen HB, Kuan WS, Batech M, Shrikhande P, Mahadevan M, Li CH, et-al. Outcome effectiveness of the severe sepsis resuscitation bundle with addition of lactate clearance as a bundle item: a multinational evaluation. *Crit Care*. 2011;15:R229.

157. Jaimes F. A literature review of the epidemiology of sepsis in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*. 2005;18:163-71.

158. Carre JE, Singer M. Cellular energetic metabolism in sepsis: the need for a systems approach. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1777:763-71.

159. B. Suberviola, A. Castellanos-Ortega, A. González-Castro, L.A. García-Astudillo y B. Fernández-Miret. Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock séptico. *Medicina Intensiva*, Volume 36, Issue 3, Pages 177-184

160. Axel Nierhaus, Stefanie Klatter, Jo Linssen, Nina M Eismann, Dominic Wichmann, Jörg Hedke, Stephan A Braune and Stefan Kluge. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis. *BMC Immunology* 2013, 14:8

161. Seller-Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Lebrón-Gallardo M, et al. Valor de la determinación de la proteína C reactiva como marcador pronóstico y de infección en pacientes críticos. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125:761-5.

162. Claeys R, Vinken S, Spapen H, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; 30: 757-62.

163. Pettilä V, Pentti J, Pettilä M, et al. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 271-5.

164. Florencia Prieto M, Pezzotto S, Kilstein J, Bagilet D. Proteína C Reactiva Como Factor Pronóstico de Mortalidad en Terapia Intensiva *MEDICRIT* 2008; 5(1):13-22.

165. Lobo SMA, Lobo FRM, Peres Bota D, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123:2043-9.
166. J. Gómez Jiménez. Urgencia, gravedad y complejidad: un constructo teórico. *Emergencias*. 2006;18:156-164.
167. Stiell I, Wells G, Vandemheen K, Clement C, Lesiuk H, Laupacis A et al The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury *The Lancet* 2001; 357 (9266): 1391-1396.
168. Charles A. Dinarello, Jeffrey A, Gelfand. Alteraciones en la temperatura corporal. Cap. 16, Principios de M. Interna, 16 edición. Editores: Harrison, Kasper, Branwald et al. 2005; 120.
169. J.V. San Martín López, J.M. Casas Rojo, O. Mateo Rodríguez, B. Frutos Pérez, A. Farfán Sedano, N. Cabello Clotet, R. Segoviano Mateo, A. Zapatero Gaviria. Fiebre en Urgencias: detección de patología grave. *Rev Clin Esp*.2008;208:130-4.
170. M.G. Clemente, T.G. Budiño, G.A. Seco, M. Santiago, M. Gutiérrez y P. Romero. Neumonía adquirida en la comunidad en el anciano. Factores pronósticos. *Arch Bronconeumol* 2002;38(2):67-71.
171. Warren D, Zack J, Cox M, Cohen M, Fraser VJ. An educational intervention to prevent catheter-associated bloodstream infections in a nonteaching, community medical center. *Crit Care Med* 2004; 31: 1959-1963.
172. Pronovost PJ, Nolan T, Zeger S, Miller M, Rubin H. How can clinicians measure safety and quality in acute care? *Lancet* 2004; 363: 1061-1067.
173. Rivers E. The outcome of patients presenting to the emergency department with severe sepsis or septic shock. *Crit Care*. 2006; 10(4): 154.
174. Barberán J, Mensa J, Fariñas C, Llinares P, Olaechea P, Palomar M. Recomendaciones del tratamiento antimicrobiano. *Rev Esp Quimioter* 2008;21(1):60-82.