



Universidad de Valladolid
FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA CELULAR, HISTOLOGÍA Y
FARMACOLOGÍA

TESIS DOCTORAL:

**FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD
EN LA SEPSIS NOSOCOMIAL**

Isabel Cristina López Mestanza

Valladolid, 2017



Universidad de Valladolid



DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA CELULAR, HISTOLOGÍA Y
FARMACOLOGÍA

**Programa Oficial de Doctorado en Investigación en Ciencias de
la Salud**

TESIS DOCTORAL:

FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD EN LA SEPSIS NOSOCOMIAL

Presentado por Dña. Isabel Cristina López Mestanza para optar al
grado de Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigido por:

Dr. Jesús Bermejo Martín y Dr. David Andaluz Ojeda



Universidad de Valladolid
FACULTAD DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS

D. JESÚS F. BERMEJO MARTÍN con D.N.I. nº 09344393E Doctor en Medicina y Cirugía, licenciado especialista en Inmunología Clínica. Investigador principal del Laboratory of Biomedical Research in Sepsis (bio.sepsis), D. DAVID ANDALUZ OJEDA con D.N.I. nº 12386569B Doctor en Medicina y Cirugía, licenciado especialista en Medicina Intensiva en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, como directores de la tesis doctoral titulada: “FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD EN LA SEPSIS NOSOCOMIAL” presentada por Dña. ISABEL CRISTINA LÓPEZ MESTANZA, alumna del Programa Oficial de Doctorado en Investigación en Ciencias de la Salud, autorizan la presentación de la misma, considerando que el trabajo reúne los requisitos de originalidad necesarios para poder ser presentado como Tesis Doctoral y que la autora ha demostrado un adecuado manejo del método científico como para poder optar al grado de Doctor por la Universidad de Valladolid.

Valladolid,.....de.....de 2017

Los Directores de la Tesis,

Dr. JF. Bermejo Martín

Dr. D. Andaluz Ojeda

Esta tesis doctoral ha contado con la colaboración de:

bio ·sepsis

σήψις

Laboratory of Biomedical Research in Sepsis
National Health System, HCUV/IECSCYL, Spain

Y ha sido realizada dentro del *Programa de Ayudas para la Intensificación de la Actividad Investigadora de la Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León* para el año 2016 (GRS 1112/A/15)

A Juan, mi persona favorita

A mis padres fuente de mi inspiración

AGRADECIMIENTOS

Es al escribir estas líneas cuando me doy cuenta que falta ya muy poco. Ha sido largo y difícil el camino. Al echar la vista atrás comprendo que tengo mucho que agradecer y a mucha gente.

A mi director de tesis, el Dr. Jesús Bermejo, a quien no me alcanzan las palabras para agradecerle todo lo que he aprendido de su contagiante pasión por la investigación. Desde que llegué al Servicio de Microbiología allá por el año 2010, fui consciente de lo que significa tener una tesis doctoral en este país y en todo momento quise que fuese él el director de mi tesis. Gracias por su tiempo, su paciencia y sus palabras de aliento.

Al Dr. David Andaluz Ojeda, gracias también por su disponibilidad, por su paciencia, su amable predisposición para resolver mis dudas y por sus palabras de ánimo.

A mi padre, que siempre ha sido mi inspiración, el espejo en el que mirarme, el, para mí, “mejor médico del mundo”. Gracias por tu ejemplo. Esas noches en vela que pasabas estudiando al hacer tu especialidad, grabaron a fuego en mi niñez que todo sacrificio tiene su recompensa. Y a ti mamá, el motor de nuestra familia siempre con palabras de ánimo. Gracias por hacerme creer que soy valiente aún en los momentos de flaqueza, gracias por enseñarme que soy fuerte y que me puedo adaptar a vivir en cualquier lugar, aunque siempre extrañándote.

A mi querido esposo Juan “*Tantos mundos, tantos siglos, tanto espacio y coincidir...*” Gracias por acompañarme en todo este camino, gracias por tu paciencia y por tu apoyo incondicional; pero sobre todo gracias por enseñarme a amar España, por formar un hogar aquí y a tu lado y regalarme una familia y un pueblo.

A mis hermanos Alan y Martín, por tantos momentos compartidos y por nuestros años de complicidad. A mis abuelos y a toda mi familia por su apoyo... también va por ustedes este trabajo.

A Ani y Lucinio y a Lili, gracias por estar siempre pendientes, por su confianza y por su apoyo desde mis queridos y diferentes hogares.

A Mily más que una amiga, una hermana. Gracias por estar allí a pesar de los años y aunque nos separe un océano.

Al servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, gracias por la acogida y por todo lo aprendido durante los 4 años que duró mi especialidad. A mis profesores y compañeros residentes, a los técnicos de microbiología y análisis, al personal administrativo, de limpieza y seguridad, muchas gracias a todos. En especial a la Dra. Elena Álvarez por compartir siempre sus conocimientos, por enseñarme que la microbiología no se queda en el laboratorio y por estar siempre pendiente de mí.

Gracias también al Servicio de Codificación y Archivo, que siempre estuvieron dispuestos a colaborar conmigo en cada una de mis peticiones de manera amable y servicial.

A las chicas del laboratorio de investigación porque siempre me hicieron sentir como en casa.

Infinitamente agradecida a todos y cada uno de los que, de una u otra forma, han formado parte de mí en esta nueva aventura que decidí emprender hace siete años. Gracias.

Cristina López

LISTA DE TABLAS

<i>Tabla 1: Programas de vigilancia de las Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (Adaptada de Pujol M y col.)</i>	34
<i>Tabla 2: Factores de riesgo independientes de mortalidad en los pacientes con infección nosocomial evaluado por una análisis de regresión logística multivariante. (Adaptada de Sheng WH y col.)</i>	39
<i>Tabla 3: Denominaciones según ACCP/SCCM 1991 (Adaptada de ACCP/SCCM)</i>	45
<i>Tabla 4: Criterios diagnósticos de Sepsis 2001(Adaptada de Levy MM y col)</i>	46
<i>Tabla 5: Defectos inmunes asociados con la edad (Adaptada de Opal SM y col.)</i>	64
<i>Tabla 6: Efecto de las comorbilidades en la sepsis y su incidencia relativa entre los pacientes sépticos. (Adaptada de Iskander KN y col.)</i>	67
<i>Tabla 7: Total de historias clínicas revisadas por códigos CIE-9 de alta hospitalaria</i>	86
<i>Tabla 8: Análisis descriptivo de los datos demográficos y antecedentes personales de los pacientes con sepsis nosocomial. Comparativa entre los que viven y fallecen</i>	101
<i>Tabla 9: Análisis descriptivo de las variables clínicas al ingreso y al diagnóstico de los pacientes con sepsis nosocomial. Comparativa entre los que viven y fallecen</i>	104
<i>Tabla 10: Análisis descriptivo de los datos analíticos al ingreso y al diagnóstico y datos microbiológicos de los pacientes con sepsis nosocomial. Comparativa entre los que viven y fallecen</i>	108
<i>Tabla 11: Análisis descriptivo de los pacientes quirúrgicos con sepsis nosocomial. Comparativa entre los que viven y fallecen</i>	110
<i>Tabla 12: Análisis descriptivo de los microorganismos identificados en los pacientes con sepsis nosocomial. Comparativa entre los que viven y fallecen</i>	111
<i>Tabla 13: Regresión de Cox univariante. Datos demográficos y antecedentes personales</i>	116
<i>Tabla 14: Regresión de Cox univariante. Variables clínicas al ingreso y al diagnóstico</i>	118
<i>Tabla 15: Regresión de Cox multivariante (método introducir)</i>	120
<i>Tabla 16: Regresión de Cox multivariante (método de Wald)</i>	121
<i>Tabla 17: Tiempo medio de supervivencia IC 95% y p-valor de la comparación de las variables analizadas mediante el análisis de Kaplan-Meier</i>	126
<i>Tabla 18: Regresión logística binaria univariante. Datos demográficos y antecedentes personales.</i>	128
<i>Tabla 19: Regresión logística binaria univariante. Variables clínicas al ingreso y al diagnóstico</i>	130
<i>Tabla 20: Regresión logística multivariante (método introducir)</i>	132
<i>Tabla 21: Regresión logística multivariante (método de Wald)</i>	133

LISTA DE TABLAS

<i>Tabla 22: Regresión logística binaria univariante para la variable linfocitos absolutos categorizada por deciles</i>	139
<i>Tabla 23: Regresión logística binaria univariante para la variable eosinófilos absolutos categorizada por deciles</i>	140
<i>Tabla 24: Regresión logística multivariante (método introducir) para el recuento de linfocitos circulantes ajustado por datos demográficos, antecedentes personales y datos clínicos al ingreso y al diagnóstico</i>	141
<i>Tabla 25: Regresión logística multivariante (método introducir) para el recuento de eosinófilos circulantes ajustado por datos demográficos, antecedentes personales y datos clínicos al ingreso y al diagnóstico</i>	142

LISTA DE ILUSTRACIONES

<i>Ilustración 1: Prevalencia de pacientes con infecciones nosocomiales adquiridas en el presente ingreso. EPINE 1990-2015.</i>	29
<i>Ilustración 2: Evolución de la localización de las infecciones nosocomiales. EPINE 1990-2015.</i>	30
<i>Ilustración 3: Porcentaje de microorganismos aislados resistentes entre los microorganismos aislados por países ECDC-EPPS 2011-2012.</i>	32
<i>Ilustración 4: Proporción relativa de las infecciones nosocomiales asociadas y no asociadas a dispositivos en los Hospitales de Carolina del Norte año 2008-2012. (Adaptada de DiBiase LM y col.)</i>	37
<i>Ilustración 5: Prevalencia de pacientes con infecciones nosocomiales adquiridas en el ingreso actual por Comunidades Autónomas EPINE-EPPS 2012.</i>	40
<i>Ilustración 6: Prevalencia de pacientes con infecciones nosocomiales adquiridas en el año 2012 en el HCUV.</i>	41
<i>Ilustración 7: Prevalencia de pacientes con infecciones nosocomiales adquiridas en el año 2012 en el HCUV por foco de infección.</i>	42
<i>Ilustración 8: Distribución porcentual de microorganismos identificados en pacientes con infecciones nosocomiales adquiridas en el año 2012 en el HCUV.</i>	42
<i>Ilustración 9: Diagnóstico actual de sepsis. (Adaptada de Vincent JL. y col.)</i>	48
<i>Ilustración 10: Curso abreviado de la definición conceptual de sepsis. (Adaptada de Kempker JA y col.)</i>	48
<i>Ilustración 11: Comparación de las tendencias epidemiológicas de la sepsis grave en EEUU entre 3 definiciones de casos. (Adaptada de Gaieski DF y col.)</i>	50
<i>Ilustración 12: Riesgo ajustado de incidencia de sepsis versus número de condiciones médicas crónicas. (Adaptada de Wang HE y col.)</i>	53
<i>Ilustración 13: Simplificando la respuesta inmune a la infección. (Adaptada de Vincent JL y col.)</i>	55
<i>Ilustración 14: Varios posibles cursos de la respuesta inmune a la sepsis grave y shock séptico a los 28 días. (Adaptada de Reinhart K y col.)</i>	58
<i>Ilustración 15: Cambios en el endotelio vascular en respuesta a los estímulos inflamatorios durante la sepsis. (Adaptada de Richard S y col.)</i>	59
<i>Ilustración 16: Evolución del proceso inflamatorio en la sepsis. (Adaptada de Reinhart K y col.)</i>	61
<i>Ilustración 17: Factores predisponentes para sepsis en personas de edad avanzada. (Adaptada de Girard TD y col.)</i>	65
<i>Ilustración 18: Modelo conceptual que describe el estado de salud crónico antes y durante la sepsis y su trayectoria durante la recuperación. (Adaptada de Yende S y col.)</i>	66
<i>Ilustración 19: Distribución de los costes en UCI dependiendo del lugar de adquisición de la SG (UCI, comunitaria, hospitalaria). (Adaptada de Brun Buisson C y col.)</i>	71
<i>Ilustración 20: Actuaciones específicas del programa Código Sepsis. Fuente Código Sepsis HCUV 2012.</i>	73

LISTA DE ILUSTRACIONES

<i>Ilustración 21: Diagrama de flujo de los pacientes con sepsis nosocomial incluidos en el estudio</i>	87
<i>Ilustración 22: Auto-analizador Sysmex XE-5000 (Roche Diagnostics®)</i>	89
<i>Ilustración 23: Espectrómetro de masas (MALDI-TOF, Bruker®) para la identificación de microorganismos</i>	90
<i>Ilustración 24: A) MicroScan WalkAway B) Paneles de identificación rápida MicroScan C) Paneles después del resultado. (Adaptada de Jiloha PK y col.)</i>	90
<i>Ilustración 25: Frecuencia de casos con sepsis nosocomial identificados por año de estudio</i>	99
<i>Ilustración 26: Distribución de pacientes por grupos de servicios donde adquieren el episodio de sepsis nosocomial</i>	102
<i>Ilustración 27: Distribución de pacientes por servicios donde adquieren el episodio de sepsis nosocomial</i>	103
<i>Ilustración 28: Foco de infección de los pacientes con sepsis nosocomial y su frecuencia (N)</i>	105
<i>Ilustración 29: Distribución porcentual del total de microorganismos identificados a nivel de género y especie</i>	113
<i>Ilustración 30: Frecuencia de microorganismos (tipo) según el foco de infección. Al menos un microorganismo en el foco de infección</i>	114
<i>Ilustración 31: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según el antecedente de patología vascular</i>	122
<i>Ilustración 32: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según el antecedente de insuficiencia renal crónica</i>	123
<i>Ilustración 33: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según el diagnóstico de sepsis grave/shock séptico</i>	124
<i>Ilustración 34: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según la cirugía al ingreso previo al diagnóstico de sepsis nosocomial</i>	125
<i>Ilustración 35: Curva COR de mortalidad hospitalaria</i>	134
<i>Ilustración 36: Curva COR para evaluar el valor predictivo del recuento absoluto de monocitos al diagnóstico en la supervivencia</i>	136
<i>Ilustración 37: Curva COR para evaluar el valor predictivo del recuento absoluto de linfocitos al diagnóstico en la supervivencia</i>	137
<i>Ilustración 38: Curva COR para evaluar el valor predictivo del recuento absoluto de neutrófilos al diagnóstico en la supervivencia</i>	137
<i>Ilustración 39: Curva COR para evaluar el valor predictivo del recuento absoluto de basófilos al diagnóstico en la supervivencia</i>	138
<i>Ilustración 40: Curva COR para evaluar el valor predictivo del recuento absoluto de eosinófilos al diagnóstico en la supervivencia</i>	138

LISTA DE ABREVIATURAS

ACCP	<i>American College of Chest Physicians/Colegio Americano de Cirujanos torácicos</i>
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
BGN	<i>Bacilo Gram Negativo</i>
BGNNF	<i>Bacilo Gram Negativo No Fermentador</i>
BLEE	<i>Betalactamasa de Espectro Extendido</i>
BRC	<i>Bacteriemia Relacionada con el Catéter</i>
CARS	<i>Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CID	<i>Coagulación Intravascular Diseminada</i>
CIE	<i>Clasificación Internacional de Enfermedades</i>
CSI	<i>Código Sepsis Intrahospitalario</i>
EARS	<i>European Antimicrobial Resistance Surveillance</i>
ECDC	<i>European Centre for Disease Control and Prevention</i>
EEUU	<i>Estados Unidos</i>
EPINE	<i>Estudio de Prevalencia de la Infección Nosocomial en España</i>
EPOC	<i>Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica</i>
EPPS	<i>European Point Prevalence Survey</i>
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
EVC	<i>Enfermedad Venosa Crónica</i>
FRAO	<i>Fracaso Renal Agudo Oligúrico</i>
FRANO	<i>Fracaso Renal Agudo No Oligúrico</i>
GIR	<i>Genes Inducibles por Ácido Retinoico</i>
HELICS	<i>Hospital in Europe Link for Infection Control Through Surveillance</i>
IN	<i>Infección Nosocomial</i>
IQ	<i>Infección Quirúrgica</i>
IRC	<i>Insuficiencia Renal Crónica</i>
ISQ	<i>Infección del Sitio Quirúrgico</i>
ITU	<i>Infección del Tracto Urinario</i>
MR	<i>Multirresistente</i>
MMR	<i>Microorganismo multirresistente</i>
NAVM	<i>Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
NOD	<i>Nucleotide-Binding Oligomerization Domain</i>
PAMPs	<i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
PCR	<i>Proteína C reactiva</i>
PCT	<i>Procalcitonina</i>
PROA	<i>Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos</i>
Pro-ADM	<i>Pro- Adrenomedulina</i>
PRR	<i>Pattern Recognition Receptor</i>
REA	<i>Reanimación</i>
RIC	<i>Rango Intercuartílico</i>

LISTA ABREVIATURAS

SACS	<i>Sepsis Asociada a Cuidados Sanitarios</i>
SC	<i>Sepsis Comunitaria</i>
SCCM	<i>Society of Critical Care Medicine Consensus Conference</i>
SG	<i>Sepsis Grave</i>
SGACS	<i>Sepsis Grave Asociada a Cuidados Sanitarios</i>
SGAUC	<i>Sepsis Grave Asociada a Unidades de Críticos</i>
SGC	<i>Sepsis Grave Comunitaria</i>
SGN	<i>Sepsis Grave Nosocomial</i>
SIRS	<i>Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica</i>
SN	<i>Sepsis Nosocomial</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SS	<i>Shock Séptico</i>
SSC	<i>Surviving Sepsis Campaign</i>
TFG	<i>Tasa de Filtrado Glomerular</i>
UC	<i>Unidad de Críticos</i>
UE	<i>Unión Europea</i>
UVI	<i>Unidad de Vigilancia Intensiva</i>

RESUMEN

Tradicionalmente, la sepsis ha sido clasificada según el lugar de su adquisición en comunitaria (fuera del ambiente hospitalario) y nosocomial (adquirida en el hospital). Esta última presenta características clínico-epidemiológicas propias, que determinan el pronóstico de los pacientes. Conocer estas características permitirá identificar el perfil de riesgo de mortalidad en los pacientes que desarrollan Sepsis Nosocomial (SN) y establecer medidas específicas de prevención, diagnóstico y tratamiento precoz. Hasta el momento se conoce poco acerca de la SN fuera de las Unidades de Críticos (UC).

El objetivo de nuestro estudio es determinar el perfil clínico de aquellos pacientes que desarrollan SN en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid así como los factores de riesgo de mortalidad a 28 días y hospitalario.

Para ello se realizó un estudio observacional retrospectivo entre los años 2011-2015, donde se analizaron los datos de todos aquellos pacientes que ingresaron por una patología no infecciosa y que adquirieron un episodio de sepsis durante su ingreso en el HCUV, en dicho período. Mediante un detallado análisis descriptivo se determinó el perfil de riesgo de estos pacientes. Posteriormente se realizó un análisis de regresión de *Cox* (mortalidad a 28 días) y un análisis de supervivencia mediante curvas de *Kaplan-Meier*. Se realizó, además, un análisis de regresión logística binaria para determinar los factores de riesgo de mortalidad hospitalaria y de forma complementaria se analizó la utilidad de las subpoblaciones leucocitarias, en el momento del diagnóstico, para predecir el pronóstico de estos pacientes.

De los 196 pacientes que desarrollaron SN durante el ingreso en el HCUV, 107 (54,6%) sobrevivieron y 89 (45,4%) fallecieron. La mediana de edad fue de 73 años RIC [68,1-71,4] con predominio del sexo masculino. Entre los antecedentes personales que presentaron estos pacientes predominaban: el antecedente de patología cardíaca, la hipertensión arterial, la dislipemia, el hábito de fumar y el cáncer. Las patologías más frecuentes al ingreso fueron la patología cardíaca en 93 casos (47,4%), seguido de la patología abdominal con

29 casos (14,8%). La mayor proporción de los pacientes (103 casos) adquirió la sepsis fuera de las UC (52,6%). El 74,5% presentaron criterios de Sepsis Grave /Shock Séptico (SG/SS) al diagnóstico. Un total de 135 pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente previo al diagnóstico de SN (68,9%).

Las comorbilidades (Insuficiencia Renal Crónica (IRC), antecedente de patología vascular), la gravedad de la sepsis y el tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico de sepsis fueron factores de riesgo independientes de mortalidad a 28 días. Los pacientes con estos factores de riesgo presentaron un tiempo medio de supervivencia menor que el resto de pacientes. Los pacientes intervenidos quirúrgicamente durante el ingreso presentaron un menor riesgo de mortalidad temprana que los pacientes ingresados por patologías médicas.

La edad, la gravedad de la sepsis, tener más de un episodio de sepsis durante el ingreso y el tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico incrementaron el riesgo de mortalidad hospitalaria. La instauración del tratamiento mediante las directrices del código sepsis resultó ser protector frente a mortalidad y el ingreso por patología cardíaca pareció proporcionar menor riesgo de mortalidad hospitalaria que el ingreso por otras patologías.

Por otro lado los pacientes con un recuento de linfocitos $\leq 563,26$ $\text{cél}/\text{mm}^3$ al diagnóstico o un recuento de eosinófilos $\leq 89,14$ $\text{cél}/\text{mm}^3$ presentaron mayor riesgo de mortalidad hospitalaria.

Nuestro trabajo identificó el perfil clínico-epidemiológico de los pacientes con SN en el HCUV: pacientes con edad avanzada, de sexo masculino y con múltiples comorbilidades al ingreso. Con éste podemos concluir que se debe realizar una monitorización específica de los pacientes con los factores de mal pronóstico descritos anteriormente, con el fin de facilitar un diagnóstico precoz y optimizar el tratamiento adecuado, permitiendo además la planificación de estrategias y la potenciación de áreas de mejora.

Nuestros resultados apoyan que el uso del recuento de subpoblaciones leucocitarias pudiera ser una herramienta útil en el pronóstico de los pacientes con SN.

Finalmente, este trabajo constituye el punto de partida para iniciar nuevos estudios sobre la SN, entendiendo a ésta, no sólo como una entidad exclusiva de las UC, sino como una patología de especial relevancia en todo el ámbito hospitalario.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	25
I.1. INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA. CONCEPTO E IMPORTANCIA Y SITUACIÓN ACTUAL.....	27
I.2. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA INFECCIÓN NOSOCOMIAL.....	33
I.2.1. Estudio de Prevalencia de la Infección Nosocomial en España (EPINE).....	35
I.2.2. Estudio de Vigilancia de la Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-UCI).....	35
I.2.3. Impacto de las Infecciones Nosocomiales.....	36
I.3. FACTORES PRONÓSTICOS EN LA INFECCIÓN NOSOCOMIAL.....	38
I.4. DESCRIPCIÓN DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES ADQUIRIDAS EN CASTILLA Y LEÓN Y EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VALLADOLID.....	40
I.5. SEPSIS: ANTIGUOS Y NUEVOS CONCEPTOS.....	43
I.5.1. Definiciones de Consenso.....	44
I.6. CONSIDERACIONES EPIDEMIOLÓGICAS Y FISIOPATOLÓGICAS DE LA SEPSIS.....	49
I.6.1. Fisiopatología de la Sepsis.....	54
I.6.2. Biomarcadores y Sepsis.....	61
I.7. FACTORES PRONÓSTICOS EN LA SEPSIS.....	63
I.7.1. Edad.....	63
I.7.2. Comorbilidades.....	65
I.7.3. Parámetro o biomarcador.....	67
I.8. SEPSIS NOSOCOMIAL.....	69
I.9. CÓDIGO SEPSIS EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID.....	72
II. HIPÓTESIS.....	75
III. OBJETIVOS.....	79
III.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	81
III.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	81
IV. MATERIAL Y MÉTODO.....	83
IV.1. ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	85
IV.2. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.....	85
IV.2.1. Población a estudio.....	86
IV.2.2. Metodología de recogida de datos.....	88
IV.3. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	91
IV.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	95
IV.5. ASPECTOS ÉTICOS Y DEONTOLÓGICOS.....	96
V. RESULTADOS.....	97
V.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	99
V.1.1. Análisis descriptivo de los pacientes quirúrgicos.....	109
V.1.2. Análisis descriptivo de los pacientes con microorganismos identificados.....	110
V.2. ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX.....	114
V.2.1. Análisis de regresión de Cox univariante de los datos demográficos, antecedentes personales y datos clínicos al ingreso y al diagnóstico.....	114
V.2.2. Análisis de regresión de Cox multivariante de los datos demográficos, antecedentes personales y datos clínicos al ingreso y al diagnóstico.....	119
V.3. CURVAS DE KAPLAN MEIER.....	122
V.3.1. Análisis gráfico de la supervivencia en pacientes con sepsis nosocomial según el antecedente de patología vascular.....	122

ÍNDICE

V.3.2. Análisis gráfico de la supervivencia en pacientes con sepsis nosocomial según el antecedente de insuficiencia renal crónica.....	123
V.3.3. Análisis gráfico de la supervivencia en pacientes con sepsis nosocomial que presentaron sepsis grave/shock séptico.....	124
V.3.4. Análisis gráfico de la supervivencia en pacientes con sepsis nosocomial intervenidos quirúrgicamente durante el ingreso y previo al diagnóstico del episodio.....	125
V.4. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA.....	127
V.4.1. Análisis de regresión logística binaria univariante de los datos demográficos, antecedentes personales y datos clínicos al ingreso y al diagnóstico.....	127
V.4.2. Análisis de regresión logística multivariante de los datos demográficos, antecedentes personales y datos clínicos al ingreso y al diagnóstico.....	131
V.5. CURVA COR.....	134
V.6. ANÁLISIS DE LAS SUBPOBLACIONES LEUCOCITARIAS Y SU IMPACTO EN LA MORTALIDAD HOSPITALARIA.....	135
V.6.1. Curvas COR para evaluar la utilidad de las subpoblaciones leucocitarias al diagnóstico en predecir la supervivencia en los pacientes con sepsis nosocomial.....	136
V.6.2. Regresión logística binaria univariante de las subpoblaciones leucocitarias al diagnóstico.....	139
V.6.3. Regresión logística multivariante para las subpoblaciones leucocitarias.....	140
VI. DISCUSIÓN.....	143
VI.1. PERFIL CLINICO EPIDEMIOLÓGICO DEL PACIENTE CON SEPSIS NOSOCOMIAL EN EL HCUV.....	145
VI.2. FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON SEPSIS NOSOCOMIAL.....	153
VI.2.1. Edad.....	153
VI.2.2. Comorbilidades Crónicas.....	154
VI.2.3. Gravedad de la sepsis.....	158
VI.2.4. Tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico.....	160
VI.2.5. Más de un episodio de sepsis.....	160
VI.2.6. Cirugía al ingreso.....	161
VI.2.7. Código Sepsis.....	162
VI.2.8. Ingreso por patología cardíaca.....	163
VI.2.9. Impacto de las subpoblaciones leucocitarias al diagnóstico.....	163
VI.3. ESTRATEGIAS DE CODIFICACIÓN EN LA SEPSIS Y SU APLICACIÓN EN LA SEPSIS NOSOCOMIAL.....	167
VI.4. LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO.....	168
VI.5. IMPACTO Y APLICACIÓN DEL ESTUDIO.....	169
VII. CONCLUSIONES.....	171
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	175
IX. RENDIMIENTO CIENTÍFICO.....	197

I. INTRODUCCIÓN

I.1. INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA. CONCEPTO E IMPORTANCIA Y SITUACIÓN ACTUAL

Las Infecciones Nosocomiales (IN) se encuentran entre las mayores complicaciones de la terapia médica moderna debido al incremento de la edad y la complejidad de los pacientes, así como a la utilización de dispositivos invasivos y al uso generalizado de antimicrobianos (1).

Este tipo de infecciones pueden ser contraídas por fuentes *endógenas* o *exógenas*. Las primeras proceden de sitios del organismo como la nariz, la piel, el tracto urogenital, la boca o el tracto gastrointestinal que se encuentran normalmente habitadas por microorganismos. A su vez dentro de este grupo se encuentra la flora *secundariamente endógena*, la cual es seleccionada por la presión antibiótica. Las fuentes exógenas proceden del entorno de los pacientes como por ejemplo de los visitantes, de los dispositivos, del personal sanitario, del ambiente hospitalario, etc. (2). *Hearbath* y col. determinaron que el 20% de las IN se debían a fuentes exógenas y que por tanto eran potencialmente prevenibles (3).

Una IN activa (por hospitalización en un centro de agudos) se define, según el “*Centers for Disease Control and Prevention*” (CDC), como una condición sistémica o localizada como resultado de una reacción adversa a la presencia de un agente infeccioso o de sus toxinas y sin evidencia de que la infección estuviera presente o se incubara en el momento del ingreso (4).

En su sentido más amplio el “*European Centre for Disease Prevention and Control*” (ECDC) (5) considera una IN activa cuando:

- El inicio de los síntomas se ha producido en el día 3 o posterior, considerando el día del ingreso igual al día 1.
- En los supuestos en los que el inicio de los síntomas se hubiera producido antes del tercer día del presente ingreso (entendido éste como el ingreso actual), la infección también se considerará nosocomial cuando:
 - ✓ El paciente ha sido ingresado con una infección activa (o desarrolla síntomas en el día 2), pero fue dado de alta de un hospital de agudos en los 2 días previos al ingreso.

- ✓ El paciente ha sido ingresado (o desarrolla síntomas en el día 2) con una infección activa en el lugar de la Intervención Quirúrgica (IQ); es decir, si se cumplen los criterios de infección del lugar de la intervención quirúrgica (IQ-Superficial, IQ-Profunda o IQ-Órgano) y el paciente fue intervenido en los 30 días previos a la aparición de la infección activa, o en el año previo si se le colocó un implante durante la intervención (mallas, prótesis...).
- ✓ El paciente ha sido ingresado (o desarrolla síntomas en el día 2) por una infección por *Clostridium difficile*, en un período de 28 días desde un alta previa de un hospital de agudos.
- ✓ El paciente ha recibido un dispositivo invasivo en los días 1 ó 2, de lo que ha resultado una infección nosocomial antes del día 3.

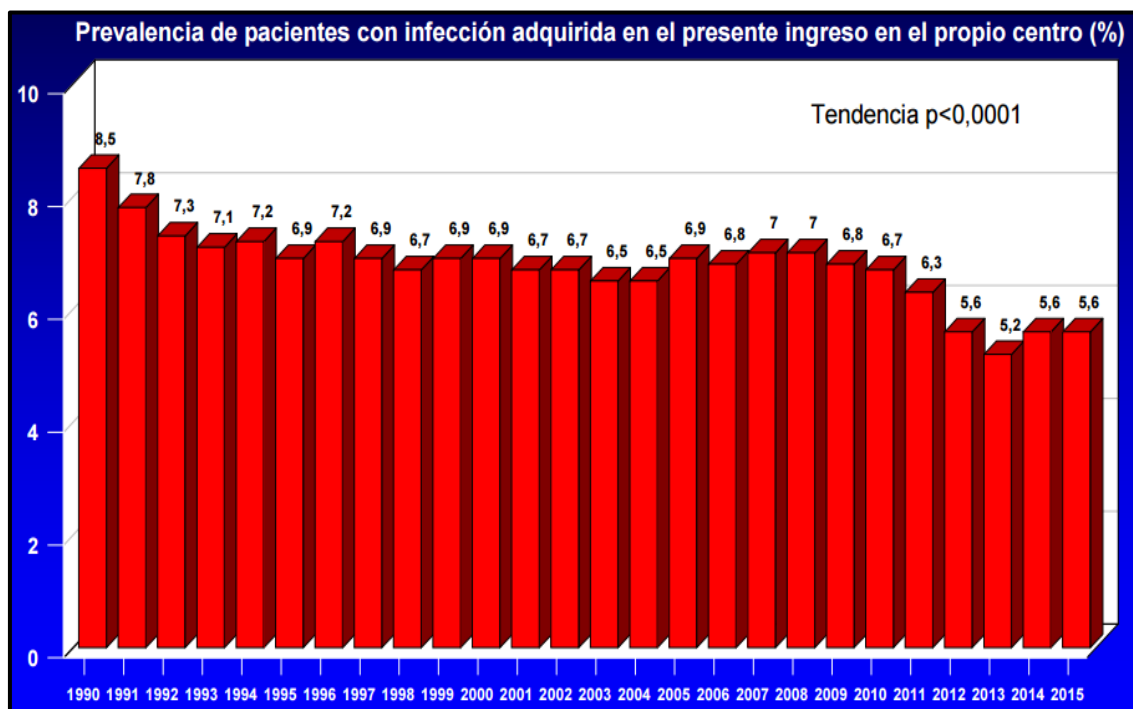
Una infección nosocomial también puede estar presente en el momento del ingreso, ya sea por una hospitalización previa en el mismo centro, o porque el paciente ha sido transferido desde otro centro (5).

Las IN pueden también ser consideradas como endémicas o epidémicas. Las infecciones endémicas son más comunes, mientras que las IN epidémicas ocurren durante un brote, definido éste, como un incremento inusual de las infecciones específicas en su nivel basal o de los microorganismos infecciosos (2).

Aproximadamente 4.100.000 personas adquirirán una IN en la Unión Europea (UE) cada año. El número de muertes ocurridas como consecuencia directa de estas infecciones, se estima que será al menos de 37.000 personas. A su vez, estas infecciones provocan una mortalidad adicional de 110.000 muertes cada año, 16.000.000 de días de hospitalización extra y un coste anual de aproximadamente 7.000 millones de euros. Además entre un 5% - 10% de todos los pacientes ingresados en hospitales desarrollarán una o más infecciones como consecuencia de su ingreso o de los distintos procedimientos diagnósticos y terapéuticos (6).

En nuestro país los datos del estudio EPINE (Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España), que se describirá con detalle posteriormente, reflejan que la prevalencia de los pacientes con IN adquirida en el propio centro en el presente ingreso, fue del 6,7% en 2010 y del 5,6% en el año 2015 (7) (**Ilustración 1**).

Ilustración 1: Prevalencia de pacientes con infecciones nosocomiales adquiridas en el presente ingreso. Fuente: Resumen EPINE 1990-2015

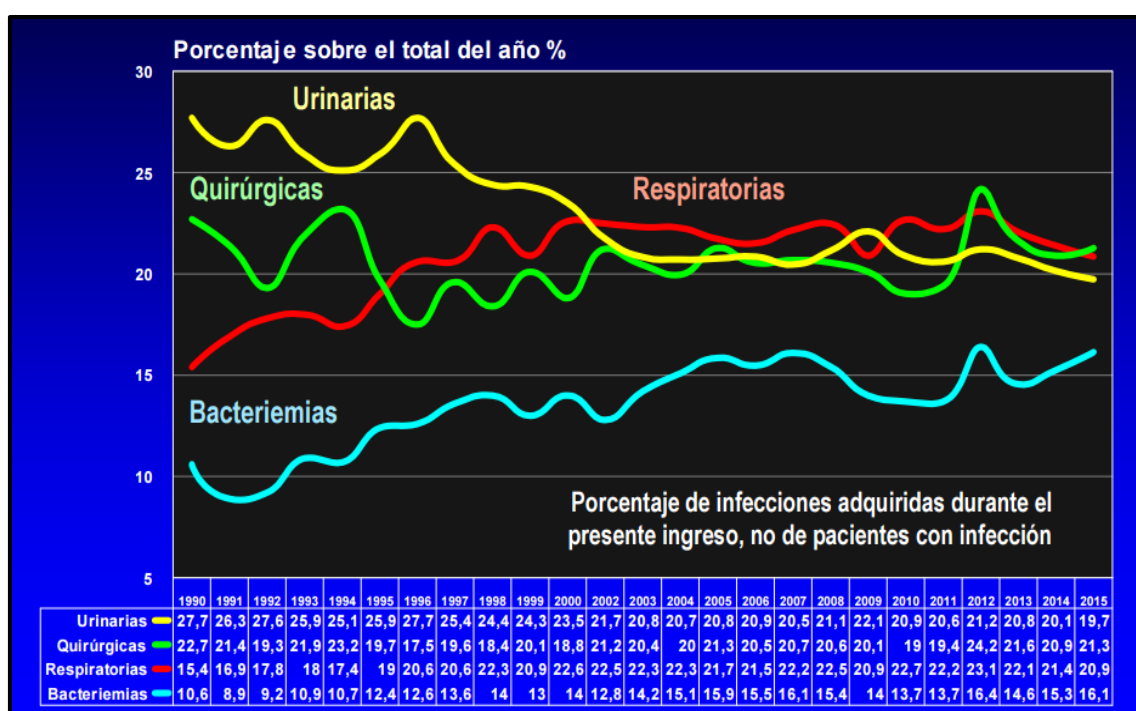


En los años 2011 - 2012 se realizó un estudio de prevalencia en más de 1.000 hospitales de 30 países de Europa. Se incluyeron un total de 231.459 pacientes. La vigilancia epidemiológica estimó que la IN es uno de los problemas más importantes de salud pública. Uno de cada 18 pacientes en un Hospital Europeo tuvo una IN y la prevalencia fue más elevada en las UCIs (Unidad de Cuidados Intensivos) donde el 19,5% de pacientes presentaban al menos una IN, siendo las IN más comunes en estas unidades las del tracto respiratorio y la Bacteriemia Primaria/Bacteriemia Relacionada con el Catéter (BRC) (8).

Con el paso de los años se ha demostrado una evolución en las localizaciones de las IN adquiridas en el ingreso actual en España. Así en el año

2010 predominaban las infecciones respiratorias (22,7%), seguidas de las urinarias (20,9%), de las infecciones en el sitio quirúrgico (ISQ) (19%) y, finalmente, de las bacteriemias (13,7%). En el año 2015 se observó una mayor proporción de las infecciones quirúrgicas seguidas de las respiratorias, urinarias y bacteriemias con 21,3%, 20,9%, 19,7% y 16,1% respectivamente (7) (Ilustración 2).

Ilustración 2: Evolución de la localización de las infecciones nosocomiales. Fuente: Resumen EPINE 1990-2015



Un grupo importante de las IN se atribuye a las infecciones asociadas a dispositivos. El concepto de dispositivo asociado sólo es utilizado en la neumonía, en la bacteriemia y en la infección del tracto urinario, siendo este “dispositivo relevante” la intubación (tubo endotraqueal), el catéter vascular y el sondaje urinario (5). Las tasas de mortalidad atribuida a estas infecciones varían de un 2,3% a un 14,4% dependiendo del tipo de infección (9).

La etiología de la IN ha experimentado una constante evolución en los últimos años aunque siguen predominando los bacilos Gram negativos tipo enterobacterias, seguidos de cocos Gram positivos y de los bacilos Gram

negativos no fermentadores. En el año 2015 a nivel de género y especie siguen predominando *Escherichia coli* con 14,3%, *Staphylococcus aureus* con 10,3%, *Pseudomonas aeruginosa* 10,1%, *Enterococcus faecalis* 6,7% y *Klebsiella pneumoniae* según el estudio EPINE (10).

En la actualidad la mayoría de las IN son causadas por microorganismos que se encuentran comúnmente en la población general y que no originan enfermedades o producen enfermedades leves en ellos. Sin embargo los pacientes hospitalizados son más vulnerables a estos microorganismos, debido a sus patologías de base, a la gravedad del cuadro agudo, a los procedimientos invasivos (sondas, catéteres...), al tratamiento antibiótico, tratamientos inmunosupresores, etc. (2).

En las últimas décadas se ha producido un dramático incremento de las tasas de IN por microorganismos multirresistentes (MMR) (11). Algunos factores de riesgo para sufrir colonización/infección por un MMR son: el uso previo de antimicrobianos, la presencia de dispositivos y las enfermedades subyacentes, entre otros (12). El uso indiscriminado de antibióticos para terapia o profilaxis (incluyendo tópica) es el mayor factor determinante de resistencias (2).

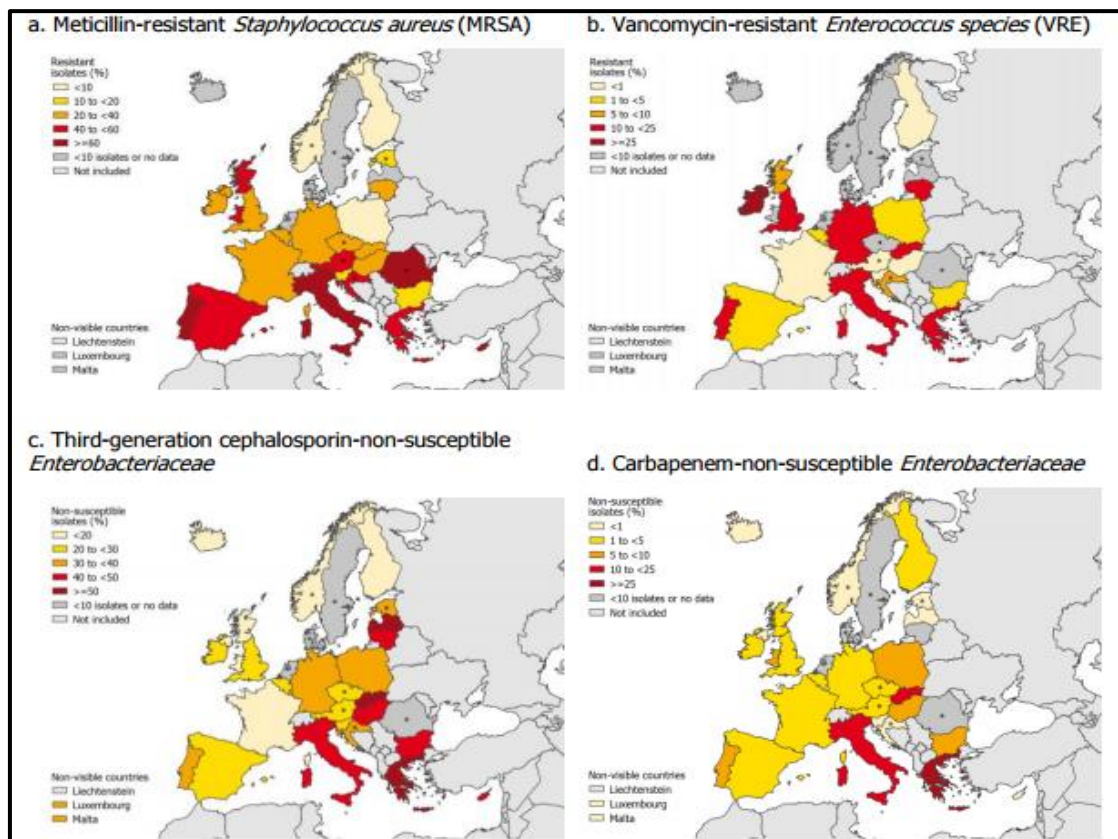
Durante la década de los 90, las nuevas pautas de la terapia antibiótica, que frecuentemente incluían el uso de varios antimicrobianos, favorecieron el incremento de los *Staphylococcus coagulasa negativos*, hongos oportunistas y gérmenes multirresistentes, así como la aparición de brotes de infección producida por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), *E. faecalis* resistente a la vancomicina, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas spp* multirresistentes o *Aspergillus spp* (13).

En el grupo de las bacterias Gram positivas, *S. aureus* resistente a la meticilina y *Enterococcus spp* resistente a la vancomicina, continúan siendo los patógenos más problemáticos. El SARM se ha mantenido estable en los últimos años, en el año 2010 representaba el 43% del total de *S. aureus* identificados en el estudio EPINE y en el 2015 representó el 40% (7).

Sin embargo, según el último informe de la “*European Antimicrobial Resistant Surveillance Network*” (EARS-Net), que incluyó a 30 países europeos, se demuestra una tendencia general al aumento de las resistencias

antimicrobianas en los microorganismos Gram negativos como *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. Al mismo tiempo la tasa de microorganismos resistentes a los carbapenémicos se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, especialmente en las Unidades de Críticos. También se presentan como una inminente amenaza las bacterias Gram negativas productoras de nuevas betalactamasas que poseen un alto nivel de resistencia a todas las clases de betalactámicos disponibles (BLEEs). Según este estudio, la prueba más alarmante del aumento de resistencias fue la proporcionada por los datos sobre la resistencia combinada (resistencia a cefalosporinas, fluorquinolonas y aminoglucósidos de 3ª generación) de *E. coli* y *K. pneumoniae* (14). En el año 2011-2012 según el informe de vigilancia de la IN en Hospitales Europeos, el 41,2% de los *S. aureus* aislados fueron SARM, el 10,2% de los *Enterococcus spp* fueron resistentes a la vancomicina mientras que el 33,4% de las enterobacterias fueron resistentes a las cefalosporinas de tercera generación y el 7,6% a los carbapenémicos (8) **(Ilustración 3)**.

Ilustración 3: Porcentaje de microorganismos aislados resistentes entre los microorganismos identificados por países. Fuente: ECDC-EPPS 2011-2012



Dentro de las estrategias para disminuir la prevalencia de MMR en los hospitales se hace hincapié en promover la implantación de los Programas de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA) (15), los cuales abogan por que tan pronto como la información microbiológica se encuentre disponible, la terapia empírica antimicrobiana debe ser adaptada para su reducción en el número y/o espectro adecuados, siempre que sea posible. Muchos médicos son reacios a desescalar el antimicrobiano si el paciente está mejorando, y este procedimiento sólo se lleva a cabo en menos del 50% de los casos, a pesar de ser un procedimiento seguro en pacientes críticos con Sepsis Grave (SG) o inmunosupresión (16) (17).

I.2. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA INFECCIÓN NOSOCOMIAL

El estudio de la IN es complejo y requiere un abordaje metodológico que permita obtener información fiable, no sesgada, representativa y comparable dentro del hospital y entre los distintos hospitales del país.

La vigilancia epidemiológica es un proceso dinámico que incluye la recogida de datos, su análisis, interpretación y difusión de los resultados. Constituye un instrumento de vital importancia para identificar, medir y analizar los problemas de salud que afectan a la población y, sobre esta base, tomar decisiones orientadas a promocionar la misma, prevenir las enfermedades o, en su defecto, controlar los problemas que se hayan presentado (1).

Históricamente fue el médico húngaro conocido como “*El padre del Control de la Infección*”, *Ignaz Semmelweis* (1818-1865), el pionero de estos programas. *Semmelweis* dedujo que existía una relación entre las prácticas realizadas en las salas de necropsia (“algún tipo de sustancia transmisible”) y la elevada mortalidad en la sala de partos asistida por los estudiantes de medicina. Por ello instauró el lavado de manos con una solución de cloruro cálcico previa a la asistencia de las parturientas, logrando así reducir las tasas de mortalidad debida a la fiebre puerperal (18). El Dr. *Semmelweis* fue el primer profesional de la salud en demostrar experimentalmente que el lavado de manos previene infecciones (19).

Otro personaje importante, contemporáneo de *Semmelweis*, fue *Florence Nightingale* (1820-1903) conocida popularmente como “*la dama de la lámpara*”. Proporcionó cuidados de enfermería a los soldados heridos en la guerra de Crimea, logrando reducir la mortalidad mediante un sistema de registro de datos. Además, según *Nightingale*, el entorno del herido podría favorecer a las infecciones y, por ello, era esencial que fuese el adecuado (luz, higiene, alimentación, etc.) (20).

Ambos personajes fueron precursores de los programas de vigilancia epidemiológica y, con la publicación de sus observaciones, contribuyeron de manera significativa a la prevención de las IN.

Hace algunos años se demostró que los hospitales con programas activos de control de la infección tenían un 32% menos de infecciones hospitalarias que los hospitales que no disponían de estos programas (21).

Los programas más importantes de vigilancia epidemiológica a nivel mundial figuran en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Programas de vigilancia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Adaptada de Pujol M y col. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013

NHSN(National Healthcare Safety Network), Estados Unidos
VICNISS (Victorian Infection Control Surveillance System), Australia
KISS (Krankenhaus Infektions Surveillance System), Alemania
NHS (National Health System), Reino Unido
RAISIN (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales), Francia
EPINE (Estudio de Prevalencia de Infección Nosocomial), España
ENVIN HELICS (Estudio de Vigilancia de Infección Nosocomial UCI), España
VINCat (Vigilancia de la Infección Nosocomial en Cataluña), Cataluña
Plan de vigilancia y control de las infecciones nosocomiales en los hospitales del Servicio Andaluz de Salud, Andalucía

En España hay una notable experiencia en estudios de prevalencia de la IN. Dada su importancia local describiremos con detalle los programas más importantes en nuestro medio:

1.2.1. Estudio de Prevalencia de la Infección Nosocomial en España (EPINE).

El *EPINE* es un estudio de corte de prevalencia anual realizado desde 1990. Fue el primer sistema de vigilancia en nuestro país, promovido por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. La participación de los hospitales es voluntaria. Inicialmente participaron 23 hospitales y, según los últimos datos en el año 2015, la participación abarcó un total de 277 hospitales (10). Se desarrolla en la primera quincena del mes de mayo durante 2 semanas, según un protocolo común que se actualiza cada año. El estudio ha desarrollado 25 indicadores de infección nosocomial cuyo objetivo es determinar las tendencias en las tasas de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles (22).

Por otro lado, la secuencia y regularidad de este estudio permite apreciar aspectos evolutivos de las infecciones que son de gran interés para el sistema de salud y los hospitales. Se usan los criterios de la infección del CDC para el diagnóstico de las infecciones (Actualización del 2008). En el año 2012 pasó a adaptarse al Protocolo Europeo de Prevalencia de la IN y el uso de antimicrobianos en Hospitales de agudos de Europa (*“European Point Prevalence Survey-EPPS”*) por iniciativa y dirección del *“European Centre for Disease Control and Prevention” (ECDC)*, que se desarrolló de forma efectiva en más de 25 países de la Unión Europea (5).

1.2.2. Estudio de Vigilancia de la Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-UCI).

Este estudio fue desarrollado por el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMYCIUC). Desde 1994 se recogen datos de las principales infecciones nosocomiales y llegan a participar en la actualidad más de 170 unidades cada año. Es un sistema dirigido a la UCI, en el que son objeto de seguimiento aquellas infecciones relacionadas directamente con factores de riesgo conocidos o que se asocian a mayor mortalidad en el paciente crítico, tales como: neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM), la infección

urinaria asociada al sondaje urinario, la bacteriemia de origen desconocido, la bacteriemia relacionada con el catéter (BRC) y la bacteriemia secundaria a otros focos (23).

La aportación de datos al proyecto europeo “*Hospital in Europe Link for Infection Control Through Surveillance*” (HELICS) hizo que el ENVIN-UCI se denominara también ENVIN_HELICS. Este programa se realiza durante 3 meses del año (abril, mayo y junio). Los datos provenientes de este estudio se han convertido durante los últimos años en referencia obligada para evaluar los esfuerzos de mejora que se vienen realizando en esta área. Otros programas derivados de este estudio son Bacteriemia Zero (24), Neumonía Zero (25) y Resistencia Zero (26).

1.2.3. Impacto de las Infecciones Nosocomiales.

Los datos en los estudios de prevalencia fuera de la UCI en algunos hospitales son escasos. En un hospital de agudos de Bélgica una gran cantidad de IN tenían lugar fuera de la UCI (87% de los pacientes infectados) (27). En un estudio longitudinal realizado en un período de 12 años después de la instauración de un programa de control de la IN, se calculó un total de 700 IN prevenidas, 40 vidas salvadas y un ahorro de 10 millones de dólares, siendo las infecciones nosocomiales fuera de UCI el 56%-57% de todas las IN cada año (28).

Umscheid y col. estudiaron las IN razonablemente prevenibles y hallaron que del 65% al 70% de los casos de bacteriemia relacionada con el catéter (BRC) y de las infecciones del tracto urinario asociadas al sondaje vesical, el 55% de las NAVM y las ISQ podrían ser prevenibles con las estrategias disponibles. La ITU (Infección del Tracto Urinario) asociada al sondaje sería la infección más prevenible y la BRC sería la infección en la que se podría prevenir el mayor número de muertes, seguida de la NAVM. Así mismo la BRC fue la infección que tuvo el mayor impacto económico (29).

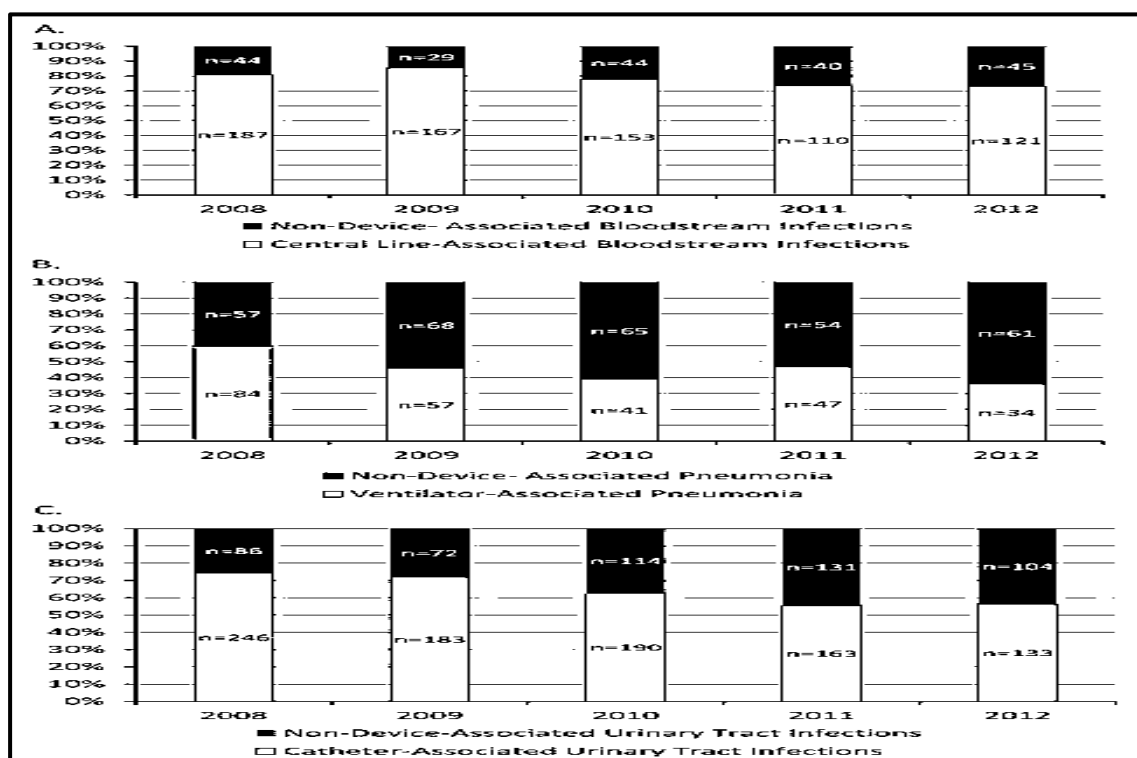
Los programas de prevención para infecciones adquiridas en los hospitales tienen ratios costo/beneficio muy positivos, de tal forma que, en

promedio, el ahorro económico de estos programas fue 11 veces superior que sus costes (30). La pérdida financiera debido a las IN incluyendo sólo costes directos se estimó aproximadamente en 7.000 millones de euros en Europa (31) y 6.500 millones de dólares en Estados Unidos (EEUU) (32). En un metanálisis publicado en *JAMA* en 2013 acerca de los costes en la IN en UCI, se demostró que la BRC tuvo los costes más elevados con 45.814 dólares, seguidos de NAVM con 40.144 dólares, ISQ con 20.785 dólares, infección por *C. difficile* con 11.285 dólares e ITU asociado a sondaje vesical con 896 dólares (33).

Sin embargo, en un estudio llevado a cabo por *DiBiase LM y col.*, en EEUU del 2008 al 2012, se observó que existía una dramática disminución de las infecciones asociadas a dispositivos debido a la aplicación de los paquetes de medidas de los protocolos de vigilancia. En el año 2012 casi el 50% de las ITU no se asociaron al sondaje y menos del 40% de las neumonías se asociaron a la ventilación mecánica (34) (**Ilustración 4**).

Ilustración 4: Proporción relativa de las infecciones nosocomiales asociadas y no asociadas a dispositivos en los Hospitales de Carolina del Norte año 2008-2012.

Adaptada de DiBiase LM y col. Infect Control Hosp Epidemiol 2014.



A: Bacteriemia no asociada a dispositivo versus bacteriemia asociada a dispositivo. B: Neumonía no asociada a dispositivo versus neumonía asociada a dispositivo. C: Infección del tracto urinario no asociado a dispositivo versus infección del tracto urinario asociado a dispositivo

En la actualidad predominan las IN no asociadas a dispositivos, por lo que se deben investigar y desarrollar guías para reducir la prevalencia e incidencia de este otro tipo de IN.

Las tasas de IN pueden variar de acuerdo al área y en función del hospital. Los hospitales terciarios presentan mayor actividad quirúrgica, mayor tasa de complejidad y una prevalencia más elevada de IN que los hospitales de menor nivel (35).

I.3. FACTORES PRONÓSTICOS EN LA INFECCIÓN NOSOCOMIAL

Las enfermedades subyacentes, la edad avanzada, la defensa dañada del huésped, el uso de dispositivos, las terapias inmunosupresoras o antimicrobianas y la colonización por microorganismos multirresistentes pueden favorecer que los pacientes hospitalizados sean susceptibles a las infecciones nosocomiales. Sin embargo si estos factores de riesgo para adquirir IN se asocian de forma significativa con la mortalidad, no está del todo claro.

Los estudios que analizaron la mortalidad entre los pacientes con infecciones nosocomiales han sido escasos (36) y específicos en su naturaleza como por ejemplo: en pacientes mayores (37), en víctimas de ictus (38), en pacientes hospitalizados en UCI (39), las adquiridas en focos específicos del organismo como: bacteremia (40), tracto respiratorio (41) o sitio quirúrgico (42), e infecciones por microorganismos multirresistentes como *SARM* (43), *BLEE* (*Betalactamasas de Espectro Extendido*) (44) y *P. aeruginosa MR* (45).

Una estrategia de detección y control temprana de la IN en los pacientes con riesgo elevado de mortalidad hospitalaria es fundamental para mejorar el cuidado y el pronóstico del paciente, así como para optimizar el uso de unos recursos que en el ámbito de la sanidad pueden ser limitados (46).

En el año 2007 *Sheng WH y col.* (47) investigaron los factores de riesgo asociados con mortalidad hospitalaria entre los pacientes con IN en el Hospital Nacional Universitario de Taiwán. Durante el período de estudio el 28,3% de los pacientes fallecieron y las IN estaban directamente relacionadas con la muerte

en el 80,5% de estos fallecimientos. Cerca de los dos tercios (67,9%) de las muertes ocurrieron dentro de las dos semanas del comienzo de la IN. En la **Tabla 2** se representan los datos significativos de todas las variables asociadas a mortalidad en el análisis multivariante. Llama la atención cómo los factores que con mayor fuerza se asocian con mortalidad en pacientes con IN fueron: la gravedad de la enfermedad, la cirrosis y la necesidad de hemodiálisis.

Tabla 2: Factores de riesgo independientes de mortalidad en los pacientes con infección nosocomial evaluado por un análisis de regresión logística multivariante.

Adaptada de Sheng WH y col. J Formos Med Assoc Taiwan 2007

Variables	p	OR	95%CI
Host factors			
Disease severity	<0.0001	8,21	4.67-15.38
Liver cirrhosis	<0.0001	5.58	2.62-11.89
Solid tumor	<0.0001	2.56	1.61-4.07
Chronic lung disease	0.003	1.99	1.27-3.12
Hospital service			
Intensive care unit	0.002	1.61	1.57-4.29
Hospital stay before NI	0.004	1004	1.00-1.01
Hospital intervention			
Hemodialysis	0.0003	5.15	2.81-13.81
Arterial line insertion	<0.0001	2.51	1.75-3.52
Urinary catheterization	<0.0001	2.36	1.67-3.32
Central venous catheterization	0.001	2.08	1.18-3.66
Site and pathogens of NI			
Bloodstream infection	<0.0001	2.75	1.88-7.04
Fungal infection	<0.0001	2.95	1.76-4.92
Multiple episodes of NI	<0.0001	2.34	1.44-2.32
Complication of NI			
Shock	<0.0001	4.25	2.24-8.13
DIC	<0.0001	2.53	1.85-3.46

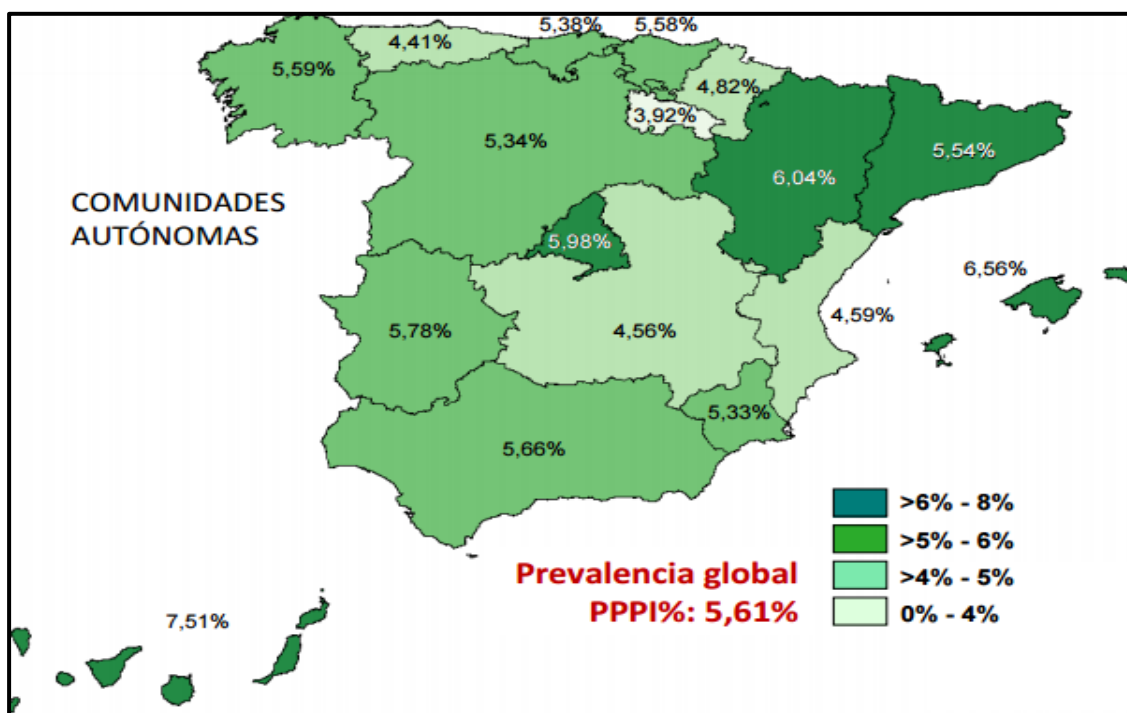
En un estudio publicado en el año 2012 estimaron que aproximadamente 3.500 muertes eran atribuidas a las IN anualmente en Francia. Entre estas aproximadamente 1.300 IN y 800 muertes eran consideradas prevenibles (48), por lo que varios autores sugirieron la creación de comisiones intrahospitalarias que auditen las muertes relacionadas con la IN para así ayudar a identificar las

circunstancias asociadas a las mismas que contribuían a la muerte y así implantar medidas preventivas específicas (48) (49).

I.4. DESCRIPCIÓN DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES ADQUIRIDAS EN CASTILLA Y LEÓN Y EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID (HCUV)

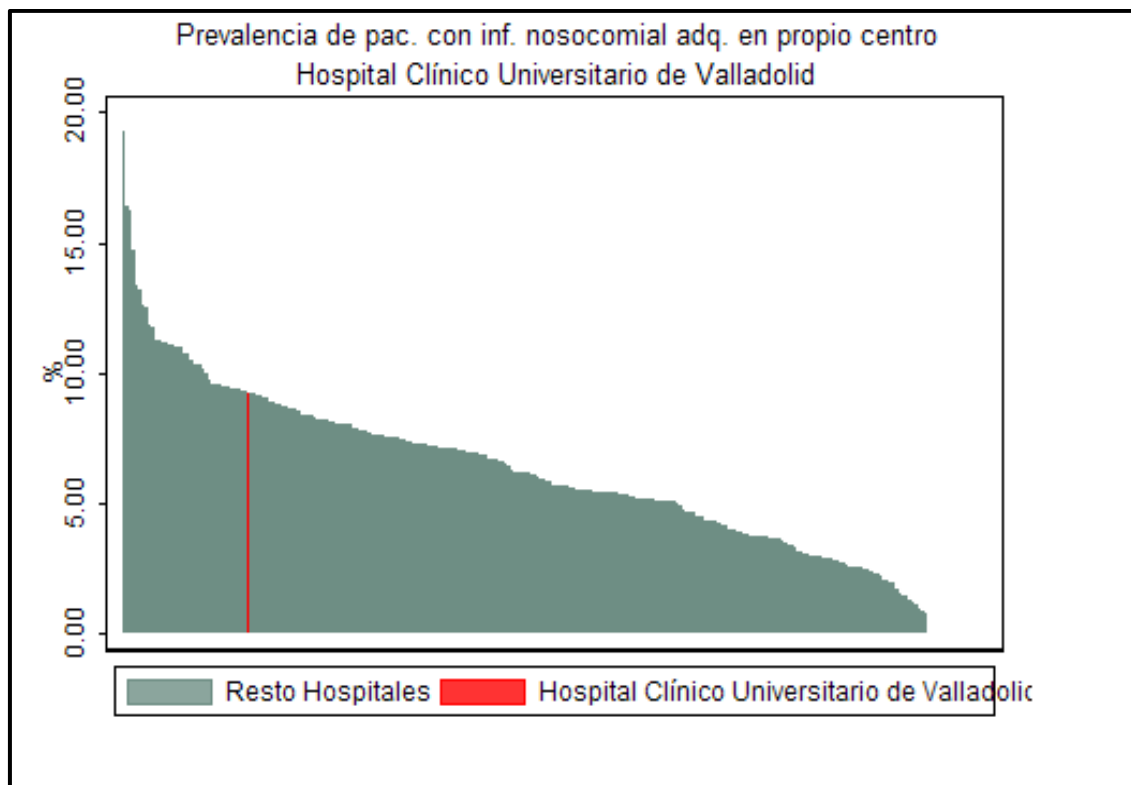
Según el estudio EPINE, la prevalencia de los pacientes con IN adquirida durante el ingreso actual en los hospitales de Castilla y León fue del 5,34% en el año 2012 (50) **(Ilustración 5)**.

Ilustración 5: Prevalencia de pacientes con infecciones nosocomiales adquiridas en el ingreso actual por Comunidades Autónomas. Fuente: EPINE-EPPS 2012



Sin embargo, en el HCUV la prevalencia de pacientes con IN en el año 2012 fue de 9,26% (IC 6,86-12,15%) **(Ilustración 6)** y, en este mismo año, la prevalencia de pacientes con IN adquiridas específicamente en el ingreso actual fue del 7,87%.

Ilustración 6: Prevalencia de pacientes con infecciones nosocomiales adquiridas en el año 2012 en el HCUV. Fuente: Servicio de Medicina Preventiva HCUV

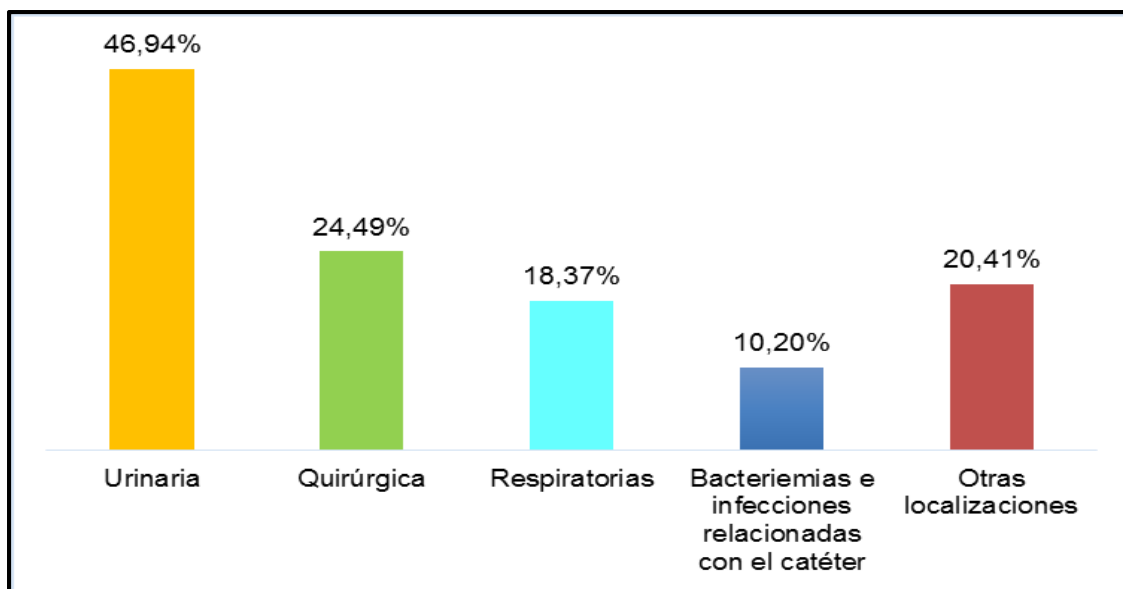


La prevalencia de pacientes con IN adquirida en el ingreso actual en el HCUV según la especialidad de la planta o unidad asistencial, fue de 40,74% en UCI, seguido de un 8,87% en áreas de especialidades médicas, de un 7,60% en áreas asistenciales de especialidades quirúrgicas y de 4,08% en áreas asistenciales mixtas.

La mediana de días desde el ingreso hasta el inicio de la IN fue de 15 días y el 46% de los pacientes con IN tenían más de 70 años.

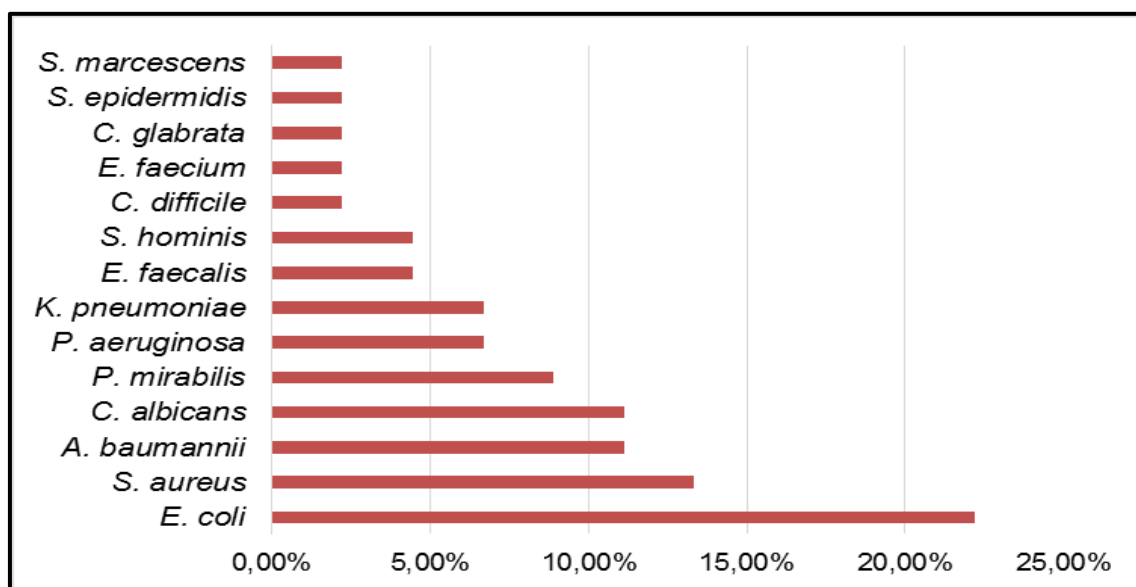
En la localización de la IN predominaron las infecciones urinarias con un 46,95%, seguido de las quirúrgicas con el 24,49%, de infecciones respiratorias con un 18,37% y de las bacteriemias e infecciones asociadas al catéter con el 10,20% y otras localizaciones en el 20,41%. **(Ilustración 7).**

Ilustración 7: Prevalencia de pacientes con infecciones nosocomiales adquiridas en el año 2012 en el HCUV por foco de infección. Fuente: Servicio de Medicina Preventiva HCUV



Los microorganismos más frecuentes fueron: *E. coli* 22,22%, seguido por *S. aureus* 13,33%, *A. baumannii* 11,11% y *C. albicans* 11,11% (51) (Ilustración 8).

Ilustración 8: Distribución porcentual de microorganismos identificados en pacientes con infecciones nosocomiales adquiridas en el año 2012 en el HCUV. Fuente: Servicio de Medicina Preventiva HCUV



I.5. SEPSIS: ANTIGUOS Y NUEVOS CONCEPTOS

La sepsis es uno de los síndromes más antiguos y esquivos en medicina. El término existe mucho antes de que se conozcan los microorganismos y la respuesta inmunológica responsables de esta fatal condición (52).

Hace aproximadamente 2.700 años, *Hipócrates* usó el término sepsis (σῆψις) para describir la descomposición o putrefacción (53). Posteriormente *Galeno* consideró que la sepsis era un evento loable, necesario para la cicatrización de las heridas (54). Tal vez la descripción más precisa de la sepsis fue dada por el filósofo *Florentino Niccolo Machiavelli* (1469-1527) quien describió la dificultad del diagnóstico y del tratamiento de la sepsis, estableciendo que en el comienzo de la enfermedad ésta es fácil de curar pero difícil de diagnosticar, y, que con el transcurso del tiempo al no ser detectada ni tratada, ésta se vuelve fácil de detectar pero difícil de curar (55).

Con la confirmación de la teoría de los gérmenes por *Semmelweis*, *Pasteur* y otros, se reconoció que los patógenos eran la única causa de sepsis. Ésta renació como una infección sistémica frecuentemente descrita como un “envenenamiento de la sangre” y que es el resultado de una invasión del huésped por organismos patógenos que posteriormente se diseminan por el torrente sanguíneo. De acuerdo con esta condición, la bacteriemia fue una condición *sine qua non* para el diagnóstico de sepsis. Por lo tanto sepsis y septicemia fueron usados indistintamente. Sin embargo en menos de la mitad de los pacientes que tienen signos y síntomas compatibles con sepsis se puede demostrar la presencia de bacteriemia (56).

Con la llegada de los antibióticos modernos, la teoría de los gérmenes no explicaba por completo la patogénesis de la sepsis: muchos pacientes con sepsis fallecían aunque se erradicara con éxito el patógeno. Los investigadores sugirieron que era el huésped y no el germen el responsable último de la patogénesis de la enfermedad (57) o que la respuesta al patógeno era al menos tan importante como el patógeno en sí mismo (58).

Como observamos, la sepsis se conoce desde hace siglos pero no se establece una definición formal hasta 1991, cuando tuvo lugar la primera

Conferencia de Consenso del Colegio Americano de Cirujanos del Tórax y de la Sociedad Americana de Medicina Crítica (59).

1.5.1. Definiciones de consenso

En 1991 el Colegio Americano de Cirujanos del Tórax (ACCP) y la Sociedad Americana de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM) realizaron una conferencia de consenso con el objetivo de proporcionar una serie de definiciones que pudieran ser aplicadas a los pacientes con sepsis (59).

Los participantes de la conferencia bajo la presidencia de *Roger Bone* MD, definieron la sepsis (Sepsis-1) como Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) más sospecha de infección, la Sepsis Grave (SG) como la sepsis asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión y el Shock Séptico (SS), como la sepsis con hipotensión arterial mantenida a pesar de una adecuada resucitación con fluidos.

El SIRS fue definido por 4 variables (**Tabla 3**). Los criterios de SIRS son tan sensibles que hasta el 90 % de los pacientes ingresados en la UCI cumplen estos criterios (60). Descifrar el rol de la infección en la patogénesis del SIRS ha sido difícil. Así, tanto la inflamación estéril (aquella presente por ejemplo en el trauma grave, en los quemados o en la pancreatitis aguda) como la infección, pueden presentar signos clínicos y analíticos y síntomas similares (61).

En el año 2001 tuvo lugar una nueva conferencia de consenso internacional (Sepsis-2) representada por la Sociedad de Medicina Crítica y Cuidados Críticos, la Sociedad Europea de Medicina Intensiva, el Colegio Americano de Cirujanos del Tórax y la Sociedad de Infección Quirúrgica (62). Los esfuerzos se enfocaron en la identificación de vías de mejora y en determinar metodologías para aumentar la precisión, la fiabilidad y /o la utilidad clínica de los criterios diagnósticos de sepsis. Se propuso una nueva lista de signos posibles de SIRS en respuesta a la infección (**Tabla 4**). Los criterios para sepsis grave no sufrieron modificaciones y se definieron los criterios para disfunción de órgano. Se indicó el uso de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) score para definir la disfunción orgánica. También se propuso una definición más

explícita para shock séptico el cual fue definido como hipotensión persistente con presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o Presión arterial media (PAM) <70 mmHg a pesar de una adecuada resucitación con fluidos (62).

Tabla 3: Denominaciones según ACCP/SCCM 1991. *Adaptada de ACCP/SCCM Consensus Conference, Crit Care Med 1992*

DENOMINACIÓN	CRITERIOS
SIRS	Temperatura >38°C o <36°C Frecuencia cardíaca > 90 latidos/min. Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min. Recuento de leucocitos > 12.000 cél/mm ³ o > 10% de formas inmaduras
SEPSIS	Al menos 2 criterios de SIRS causado por una infección conocida o sospechada
SEPSIS GRAVE	Sepsis + disfunción de órgano (incluido hipoperfusión o hipotensión causada por sepsis)
SHOCK SÉPTICO	Sepsis con hipotensión persistente o refractaria o hipoperfusión tisular a pesar de fluidoterapia adecuada
DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA	Presencia de disfunción orgánica en pacientes con patología aguda cuya homeostasis no puede ser mantenida sin intervención

Una de las limitaciones de este acuerdo era que al tratar de expandir la lista de potenciales criterios clínicos de sepsis, la especificidad se veía comprometida (61).

Tabla 4: Criterios diagnósticos de sepsis 2001. Adaptada de Levy MM y col. *Crit Care Med* 2003

Variables generales
Temperatura > 38,3°C o < 36°C Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto Frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto (en adultos) Estado mental alterado Edema importante o balance positivo de fluidos (>20ml/Kg en 24 horas) Hiperglucemia (glucosa en plasma >110 mg/dL o 7,7 mmol/l) en ausencia de diabetes
Variables inflamatorias
Recuento de leucocitos > 12.000/mm ³ , < 4.000/mm ³ o con más de 10% de formas inmaduras Proteína C Reactiva en plasma > 2 desviaciones estándar sobre el valor normal Procalcitonina en plasma > 2 desviaciones estándar sobre el valor normal
Variables hemodinámicas
Presión sistólica < 90 mmHg o Presión arterial media < 70 mm Hg Saturación de O ₂ venoso > 70% Índice cardíaco > 3.5L/min/m ²
Variables de disfunción de órganos
Presión arterial de O ₂ /Fracción inspirada de O ₂ (PaO ₂ /FIO ₂) < 300 Gasto urinario < 0,5mL/kg/h o incremento de la creatinina sérica ≥ 0,5mg/dL INR (International Normalized Ratio) > 1,5 o TTP > 60 segundos Recuento de plaquetas < 100.000/mm ³ Bilirrubina plasmática total > 4mg/dL o 70 mmol/L Íleo (ausencia de borborigmos)
Variables de perfusión tisular
Hiperlactatemia > 3 mmol/L Retardo del llenado capilar o livideces

Así, estas fueron las últimas definiciones de sepsis que se han mantenido vigentes en los últimos años.

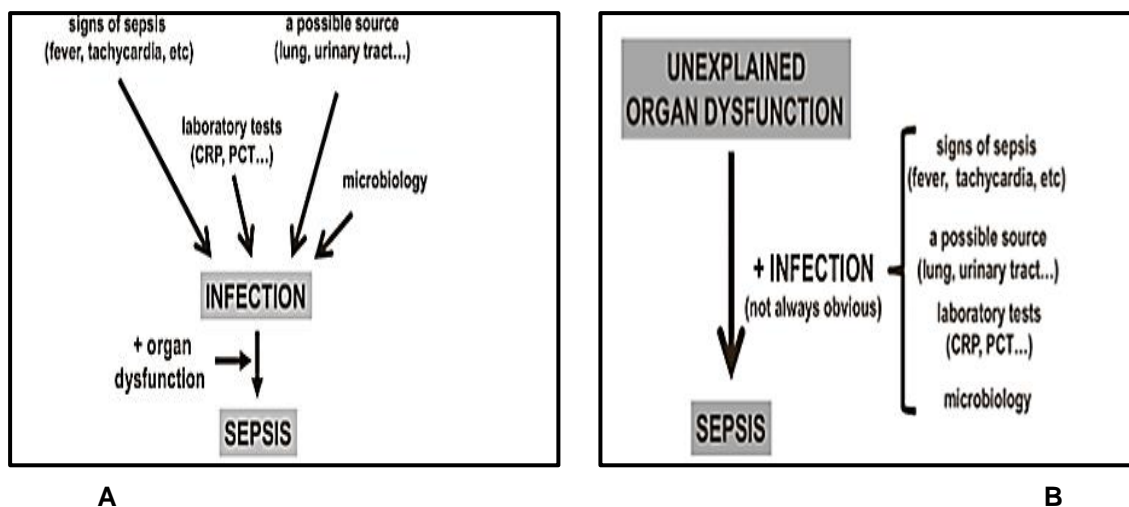
Con el objetivo de disminuir la mortalidad causada por la sepsis grave y el shock séptico, diferentes organizaciones, entre las que se encuentran la Sociedad Europea de Medicina Intensiva y Cuidados Críticos, pusieron en marcha una serie de iniciativas como las guías internacionales de la “*Campaña sobrevivir a la Sepsis*” (SSC) publicadas en 2004 tanto en *Critical care Medicine* (63) como en *Intensive Care Medicine* (64), donde se resumían las pautas de actuación clínica sobre sepsis grave y shock séptico, con la última actualización en el año 2012.

Sin embargo, un estudio reciente publicado en el *NEJM* demostró como uno de cada 8 pacientes con datos de SG/SS no tenían los dos criterios de SIRS necesarios para la definición de sepsis (65). Esto llevó a la necesidad de reexaminar las definiciones previas de sepsis, por lo que las Sociedades Europea y Americana de Medicina Intensiva, convocaron un consenso de expertos especialistas en cuidados críticos, enfermedades infecciosas, quirúrgicas y neumología entre enero del 2014 y enero del 2015, reuniéndose en cuatro oportunidades y elaborando unas nuevas definiciones de sepsis (Sepsis-3) publicadas en *JAMA* en Febrero 2016 (66).

El grupo de consenso propuso que la sepsis fuese considerada como la presencia de una disfunción de órgano que pone en peligro la vida del paciente debido a la infección, cuantificado por un incremento en el SOFA de al menos 2 puntos, para el órgano en cuestión, como resultado de la respuesta disregulada del huésped a la infección. Por su parte, el shock séptico, sería el grado más severo de la sepsis caracterizado por alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas (necesidad de vasopresores para mantener una PAM ≥ 65 mmHg y niveles de lactato sérico ≥ 2 mmol/l a pesar de una adecuada resucitación con fluidos) (66).

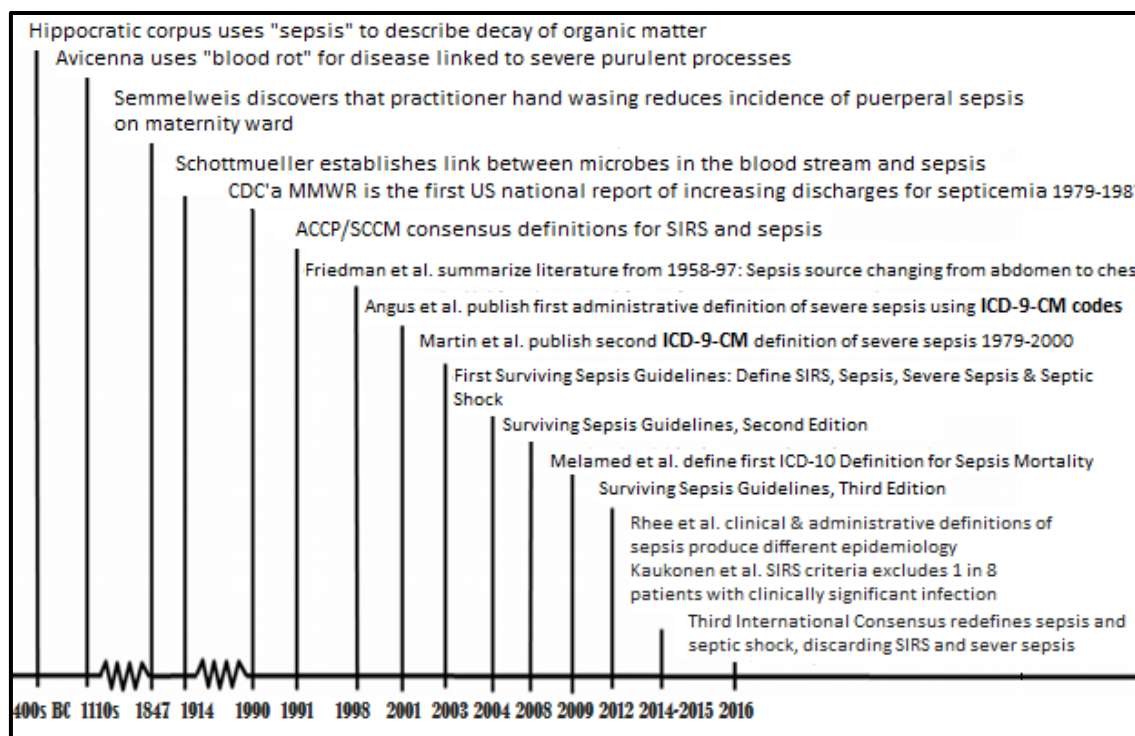
En la práctica clínica es habitual identificar la sepsis por la búsqueda de disfunción orgánica en pacientes con infección conocida. No obstante, lo más frecuente es que el paciente comience con un fallo de órgano inexplicable (hipoxemia, oliguria, trombopenia o estado mental alterado) y es entonces cuando el médico debería pensar en sepsis y rápidamente buscar un foco de infección e iniciar el tratamiento precoz (52) (67) **(Ilustración 9)**.

Ilustración 9: Diagnóstico actual de sepsis. **A:** Desde una infección identificada, **B:** Desde una disfunción aguda de órgano. *Adaptada de Vincent JL y col. PLoS Med 2016*



Un resumen de todos los avances expuestos anteriormente, puede apreciarse en la **Ilustración 10**.

Ilustración 10: Curso abreviado de la definición conceptual de sepsis. *Adaptada de Kempker JA y col. Clin Chest Med 2016*



I.6. CONSIDERACIONES EPIDEMIOLÓGICAS Y FISIOPATOLÓGICAS DE LA SEPSIS

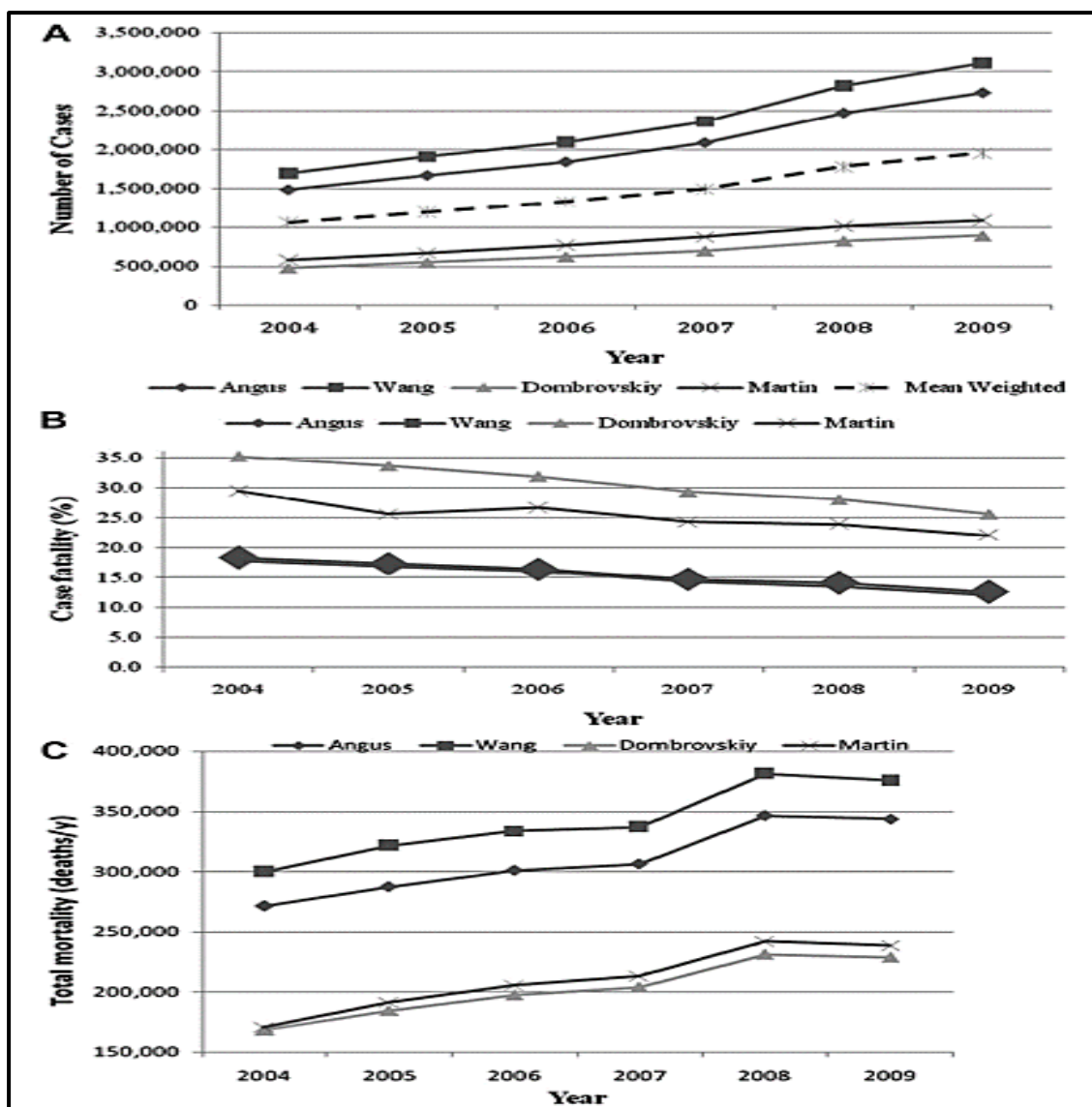
A pesar de los avances en el cuidado de los pacientes, los estudios epidemiológicos existentes sugieren que la sepsis supone una elevada carga social y económica (68).

El CDC enumeró a la septicemia como la 11ª causa más importante de muerte a nivel nacional en EEUU en el año 2014 (69), además se estimó que ésta fue la patología de mayor coste económico para los hospitales con un coste para el sistema de salud americano de 23.7 millones de dólares en el año 2013 (70). En EEUU los ingresos hospitalarios por sepsis han superado a los ingresos por infarto de miocardio e ictus (71).

En un reciente metanálisis basado en 37 estudios sobre el valor económico de la sepsis entre 2005 y 2015, se reflejó que la mediana del coste de la sepsis tratada en el hospital fue de 32.421 \$ por paciente y la mediana del coste de la sepsis tratada en la UCI fue de 27.461 \$ por paciente (72).

En otro metanálisis publicado en 2016, basado en 27 estudios de 7 países de elevada renta per cápita (incluido España) durante la última década, se evaluó la incidencia mundial y la mortalidad por sepsis y se demostró que la tasa de incidencia era de 437 casos de sepsis por 100.000 hab. /año y de 270 casos de sepsis grave por 100.000 hab. /año (incluyendo en estos el shock séptico). La mortalidad hospitalaria fue del 17% para la sepsis y del 26% para la sepsis grave durante este período. Una extrapolación tentativa de estos datos a escala mundial sugirió un estimado de 31,5 millones de casos de sepsis y 19,4 millones de casos de sepsis grave con 5,3 millones de muertes anualmente a nivel mundial. También se enfatizó en la necesidad urgente de implementar estrategias globales para medir la morbilidad y mortalidad por sepsis en países de media y baja renta per cápita (68).

Ilustración 11: Comparación de las tendencias epidemiológicas de la sepsis grave en EEUU entre 3 definiciones de caso. A) Número de casos, B) Mortalidad atribuida (%), C) Mortalidad total (Muertes / año). *Adaptada de Gaieski DF y col. Crit Care Med 2013*



Como se puede apreciar en la **Ilustración 11**, existía un llamativo incremento en la incidencia y mortalidad total de la SG. Pudiendo deberse a una población más envejecida, a un elevado número de personas con comorbilidades, al incremento en su reconocimiento, al aumento del uso de fármacos inmunomoduladores, y al uso más frecuente de los códigos, de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9/10) de la sepsis en las altas hospitalarias. Por otro lado se observó una mejora en la mortalidad atribuida a la sepsis que podría deberse a los avances en las técnicas de soporte vital en UCI, a la estandarización de protocolos de detección y de tratamiento precoces y

efectivos y a un incremento en la inclusión en los códigos de sepsis de pacientes con SIRS no sépticos y de pacientes con sepsis no grave (73). Finalmente, la mortalidad total por SG en EEUU continúa incrementándose a nivel nacional como consecuencia de un aumento en su incidencia (74).

Además el tiempo de estancia hospitalaria en los pacientes con sepsis ha disminuido con el paso de los años. En EEUU el promedio de los días de estancia se ha disminuido en 5 días entre 1979 y 2000 (75).

La mortalidad por sepsis cambia de acuerdo a la disfunción del órgano. En pacientes sin disfunción de órgano, la mortalidad fue menor del 20% (75) (76). En pacientes con SG fue del 20% - 50% (75) (77) (78) (79). Y en pacientes con SS estuvo por encima del 50% (80).

En España, los datos epidemiológicos disponibles sobre la incidencia de los casos de sepsis son escasos. En un estudio prospectivo realizado por *Esteban y col.* (79) en el año 2003, durante 122 días en pacientes mayores de 18 años y llevado a cabo en tres hospitales de Madrid, la incidencia hallada en Sepsis fue de 367 casos/100.000 personas/año, con una media de edad de 69 años y una mortalidad hospitalaria del 12,8%. En cuanto a la SG, la incidencia hallada fue de 104 casos/100.000 personas/año, con una mortalidad hospitalaria del 20,7%. En el SS, la incidencia fue de 31 casos/100.000 personas/año, con una mortalidad del 45,7%. Al mismo tiempo, en un estudio retrospectivo realizado entre 1995 y 2004 por *Andreu y col.* (81), basándose en los datos diagnósticos al alta (septicemia) de pacientes de todas las edades de 26 hospitales públicos de la Comunidad Valenciana, encontraron una incidencia de sepsis/sepsis grave de 45 - 114 casos/100.000 personas/año, con una mortalidad hospitalaria del 42,5%. En otro estudio, sobre la incidencia de sepsis grave, *Bouza y col.* (82) en base a registros de la CIE 9 en el alta hospitalaria, del 2006 al 2011, en pacientes de todas las edades, determinó que la incidencia era de 87 casos/100.000 personas/año, con una media de edad de 67,6 años y una mortalidad hospitalaria atribuida a la sepsis grave del 43%. Más recientemente, *Yébenes y col.* (83) encontraron, en base a datos administrativos del CIE 9 de todos los hospitales de agudos de Cataluña, desde 2008 a 2012 y en pacientes de todas las edades, que la incidencia de sepsis grave fue de 267 casos/100.000 personas/año con una media de 73 años y una mortalidad hospitalaria del 19,7%.

Con la disminución de las tasas de mortalidad atribuida directamente a la sepsis, la atención se ha centrado en la recuperación entre los supervivientes, ya que, anualmente, sobreviven aproximadamente 500.000 nuevos casos. No obstante, estos pacientes presentarán tasas de mortalidad hasta de un 75% a los 5 años, así como un deterioro físico y cognitivo importante (84).

Con respecto a la etiología de la sepsis, las infecciones por bacilos Gram negativos son en la actualidad los más frecuentes en estudios Españoles (79) (82). Los únicos microorganismos asociados a mortalidad hospitalaria de pacientes en UCI, fueron *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter spp.* (85), aunque en un tercio de los pacientes con SG, el microorganismo causal no pudo ser identificado (86).

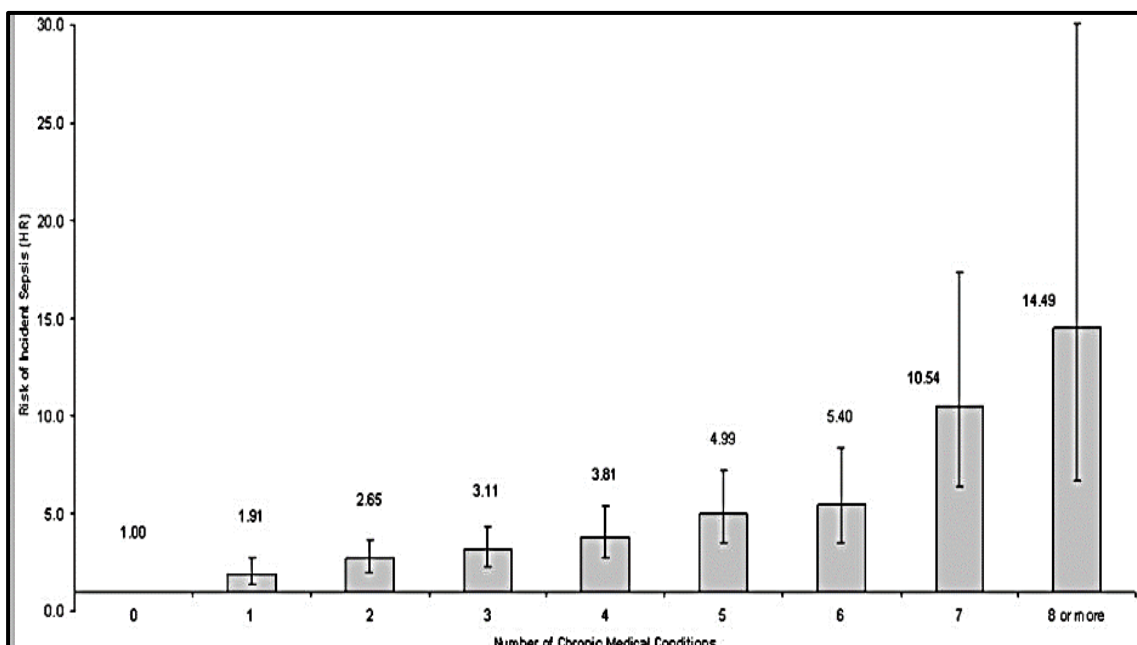
En una reciente revisión acerca del rol del foco de infección en la sepsis, se estableció que la mortalidad hospitalaria no estaba influida por el origen de la infección, a excepción de los pacientes con infección urinaria que parecían tener una tendencia a menor mortalidad, aunque sólo se analizaron pacientes con sepsis grave y shock séptico (87).

Esta aparente explosión en la sepsis está incentivando muchas iniciativas para promover su reconocimiento precoz y su mejor tratamiento, estandarizando protocolos de *screening*, paquetes de medidas y algoritmos para una mejor terapia dirigida en los hospitales (64) (88).

En un estudio de cohorte longitudinal durante un período de 4,5 años, se estudiaron a 30.239 individuos ≥ 45 años de todo EEUU incluidos inicialmente en el estudio REGARDS (Estudio de cohorte de individuos que viven en la comunidad diseñado para evaluar la variación geográfica y la mortalidad por ictus en la población de raza blanca y negra). En esta cohorte la incidencia de los episodios de sepsis estuvo asociada con: la edad avanzada ($p < 0.001$), la raza blanca ($p < 0.001$), bajo nivel educacional ($p < 0.001$), los ingresos ($p < 0.001$), hábito de fumar ($p < 0.001$), abuso de alcohol ($p = 0.02$), enfermedad pulmonar de base (HR: 2.43; 95% CI: 2.05–2.86), enfermedad arterial periférica (HR: 2.16; 95% CI: 1.58–2.95), enfermedad renal crónica (HR: 1.99; 95% CI: 1.73–2.29), infarto de miocardio (HR: 1.79; 95% CI: 1.49–2.15), diabetes (HR: 1.78; 95% CI: 1.53–2.07), ictus (HR: 1.67; 95% CI: 1.34–2.07), trombosis venosa profunda (HR:

1.63; 95% CI: 1.29–2.06), enfermedad coronaria (HR: 1.61; 95% CI: 1.38–1.87), hipertensión arterial (HR: 1.49; 95% CI: 1.29–1.74), fibrilación auricular (HR: 1.48; 95% CI: 1.21–1.81) y dislipemia (HR: 1.16; 95% CI: 1.01–1.34). Las comorbilidades crónicas se ajustaron por la edad, sexo, raza, educación, ingresos, región geográfica, abuso de alcohol y tabaquismo. Además, el riesgo de sepsis se incrementó con el número de patologías crónicas ($p < 0.001$) (**Ilustración 12**). En dicho estudio se recalcó que pocas investigaciones han conceptualizado la sepsis como una condición previsible o prevenible. Una posible explicación a esto es que las iniciativas tendían a enfocarse en el cuidado agudo de la sepsis después del comienzo de la enfermedad y no en idear estrategias de prevención. El primer paso debería ser identificar las características de los individuos con elevado riesgo de desarrollar este tipo de complicación (89). *Bermejo - Martín y col.* señalaron que en el escenario actual donde hay ausencia de tratamientos efectivos, la prevención de la sepsis sería la mejor vía para disminuir la mortalidad asociada a sus complicaciones y apuntaban que la evaluación inmunológica no estaba incluida en los exámenes de rutina en centros de atención primaria o centros socio sanitarios, ni tampoco, en pacientes ingresados en el hospital, en UC o cuando los individuos con factores de riesgo se enfrentaban a cirugías (90).

Ilustración 12: Riesgo ajustado de incidencia de sepsis versus número de condiciones médicas crónicas. Adaptada de Wang HE y col. *PIOs* one 2012



Por lo tanto, además de mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los casos de sepsis el siguiente paradigma sería enfocarse en identificar y tratar aquellos factores de riesgo pre e intra hospitalarios que pudieran favorecer la sepsis (73).

1.6.1. Fisiopatología de la sepsis.

La patogénesis de la sepsis comprende un proceso dinámico y complejo, resultando en la activación de neutrófilos, monocitos y células del endotelio vascular, desencadenando además mecanismos neuroendocrinos y activando la coagulación, el sistema del complemento y el sistema fibrinolítico. La inflamación aguda es el mecanismo central que ayuda a conectar este proceso a través del tiempo y del espacio (91). La fisiopatología de la sepsis es muy compleja, tanto así, que envuelve casi todos los tipos celulares, tejidos, órganos y sistemas (92).

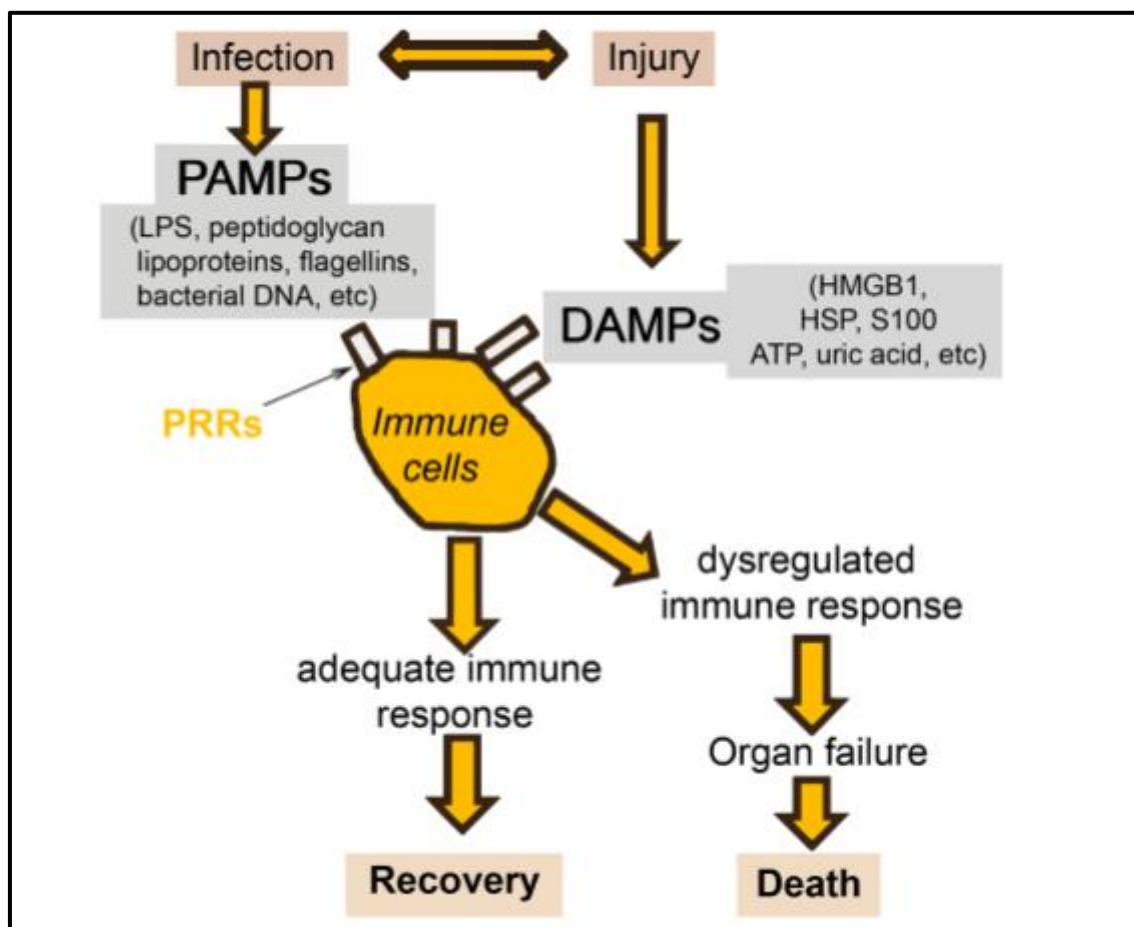
La respuesta específica en cualquier paciente depende del patógeno causal (de su carga y de su virulencia) y del huésped (de sus características genéticas y enfermedades coexistentes) con una respuesta diferencial a nivel local, regional y sistémico. La composición y dirección de la respuesta del huésped cambia en el tiempo al igual que el curso clínico (93). En general la reacción pro inflamatoria (dirigida a eliminar el patógeno invasor) es responsable del daño colateral en los tejidos, mientras que la respuesta antiinflamatoria es importante para limitar el daño local y sistémico y está implicada en la mayor susceptibilidad a las infecciones secundarias (56).

Inmunidad Innata e Inflamación.

Los patógenos activan las células inmunes a través de una interacción con receptores de reconocimiento de patrones (PRR *Pattern Recognition Receptor*), de los cuales existen cuatro clases: Receptores *Toll like*, Receptores de Lectina tipo C, Receptores tipo GIR (Genes Inducibles por ácido Retinoico) y Receptores tipo NOD (por las siglas en ingles *Nucleotide-binding oligomerization domain*), con el último grupo actuando parcialmente en proteínas complejas denominadas inflamomas (94). Los PRR reconocen estructuras que están conservadas en las especies microbianas, llamadas patrones moleculares

asociados a patógenos (PAMPs *Pathogen-Associated Molecular Patterns*), que pueden ser: lipopolisacáridos en bacterias Gram negativas, ácido lipoteicoico en bacterias Gram positivas y zymosan (β -D glucano) en hongos (95). Como resultado de este reconocimiento, se produce la activación de la transcripción de los genes inflamatorios y el inicio de la *inmunidad innata*. Estos receptores también se activan ante moléculas liberadas por las células dañadas, conocidas como patrones moleculares asociadas a daño (DAMPs *Damaged-Associated Molecular Patterns*) o Alarminas, entre las que destacan: Proteína del grupo B1 de alta movilidad, Proteína S100, RNA extracelular, DNA e histonas. Las alarminas son también liberadas durante el daño estéril como el trauma. Con lo que se demuestra que la patogénesis del fallo multiorgánico en la sepsis no es diferente de otras formas de enfermedades críticas no infecciosas (96) (97) **(Ilustración 13).**

Ilustración 13: Simplificando la respuesta inmune a la infección. Daño (via DAMPs) e Infección (via PAMPs) pueden estimular la misma reacción inflamatoria vía los receptores de reconocimiento de patrones (PRR). *Adaptada de Vincent JL and col. PloS Med 2016*



Posteriormente, la activación de estas señales lleva a la expresión de algunos genes que están envueltos en la inflamación (produciendo un incremento en la transcripción de moléculas pro inflamatorias como TNF α e IL1 β , así como citocinas antiinflamatorias como IL10) (98) y también en la *inmunidad adaptativa* y en el metabolismo celular (96).

Amplificación de la respuesta por la inmunidad adaptativa.

Los microorganismos estimulan la respuesta inmune adaptativa humoral específica y mediada por células que, a su vez, amplifica la inmunidad innata. Las células B liberan inmunoglobulinas que se unen a los microorganismos, facilitando su identificación a través de las células presentadoras de antígenos, las células *natural killer* (NK) y los neutrófilos.

Las células T se encuentran afectadas en la sepsis. Las células T *helper* (CD4+), pueden ser categorizadas como T *helper* tipo 1 (Th1) o tipo 2 (Th2). Las Th1 generalmente secretan citoquinas pro inflamatorias como: TNF α e IL1 β . Las Th2 secretan citoquinas antiinflamatorias como IL4 e IL10. El predominio de Th1 sobre Th2 o viceversa, dependerá del microorganismos infectante, de la carga de la infección y de otros factores (98) (99).

En la sepsis existe linfopenia (previa o inducida por la propia enfermedad). Esta situación afecta a todos los tipos de células T (CD4, CD8 y NK) excepto a las células T reguladoras, favoreciéndose así la inmunosupresión (100). Por otro lado las proteínas inflamatorias, zinc, selenio, vitamina C, vitamina A y vitamina E, juegan un rol clave en la respuesta inmune y, más específicamente, en la respuesta inmune adaptativa, participando durante la sepsis en la maduración y en la función de los linfocitos, por lo que es de vital importancia valorar el estado nutricional y el nivel de los micronutrientes en estos pacientes, ya que esto también influirá en su respuesta inmune ante la sepsis. En un estudio de 14 pacientes llevado a cabo en una UCI pediátrica en Brasil (101), se encontró que el recuento de linfocitos se incrementaba concomitantemente con los niveles de zinc, sugiriendo que la suplementación con micronutrientes podría ser beneficiosa para los pacientes con sepsis, puesto que los niveles de zinc podrían

estar disminuidos durante la sepsis por la proliferación de células del sistema inmune y la formación de proteínas inflamatorias.

La sepsis como proceso dinámico de respuesta inmune disregulada y alterada.

Inicialmente se pensó que los efectos adversos de la sepsis se debían a una exagerada producción de citoquinas pro-inflamatorias (“tormenta citoquímica”). Después emergió la hipótesis de que la inmunosupresión, seguida de las fases precoces de la sepsis, contribuía significativamente al fallo de órgano y a un aumento de la mortalidad (102). Actualmente, como consecuencia de este cambio conceptual, muchos investigadores consideran que la sepsis tiene dos fases y que estas fases pueden ocurrir concomitantemente: pro (SIRS) y antiinflamatoria (CARS- *Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome*), presentes ambas desde el comienzo de la sepsis (102) (103). Una mejor comprensión del papel de las respuestas pro y antiinflamatorias ayudaría a guiar los esfuerzos en las investigaciones así como en las decisiones clínicas (104).

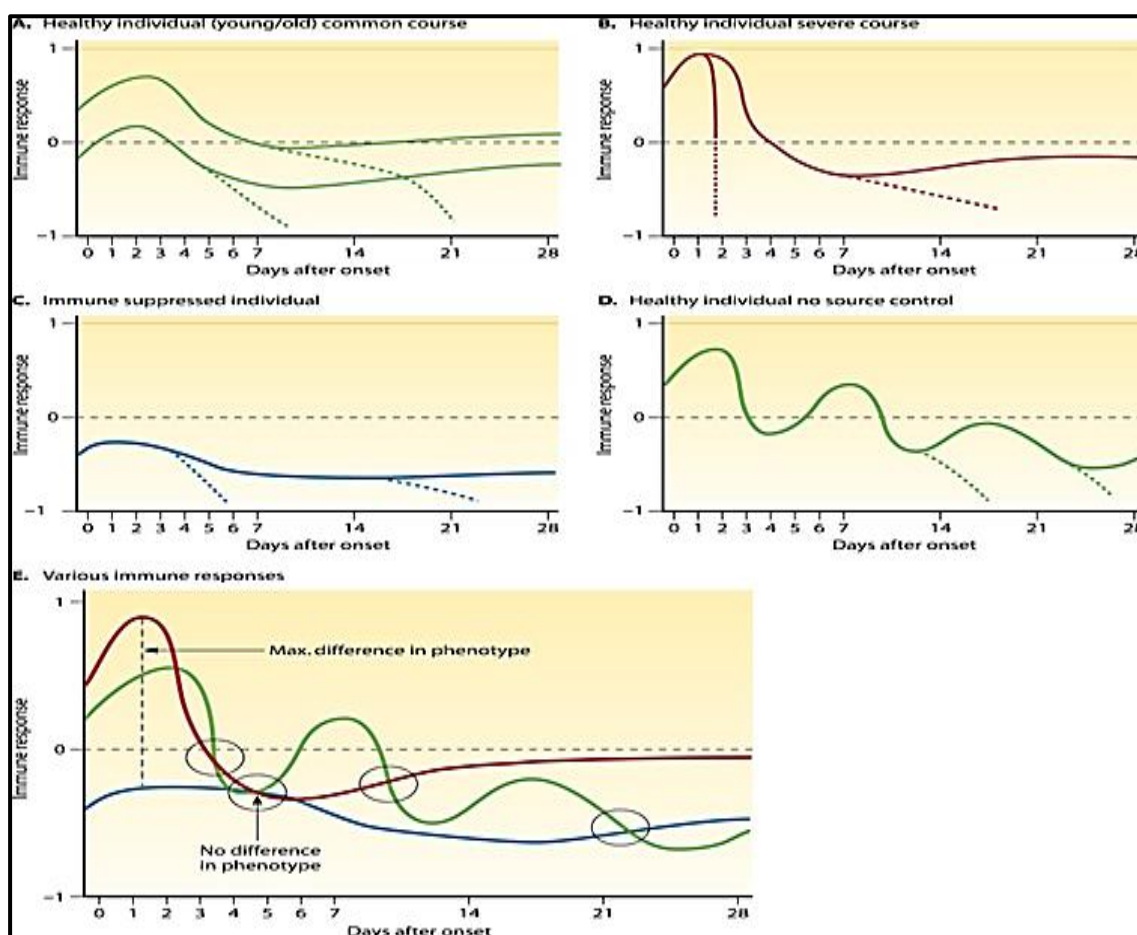
Monitorización de la Respuesta Inmune durante la Sepsis.

R.S. Hotchkiss e I.E. Karl, apuntaron la importancia de considerar el perfil individual de cada paciente con sepsis (Medicina personalizada) (105). Tal como demostraron *Reinhardt y col.* (56), la magnitud de una respuesta inflamatoria varía de paciente a paciente y, además, podría estar influida por la situación actual del individuo (desnutrición, comorbilidades, edad, etc.), por lo que el médico en la UCI se encuentra con una situación complicada.

Como vemos en la **Ilustración 14, (Figuras 2A – 2E)** existen varias posibles respuestas inflamatorias de diferentes poblaciones de pacientes. La gran mayoría de pacientes con sepsis (Figura 2A) presentaron respuestas pro y anti inflamatorias más o menos pronunciadas. Un grupo de pacientes tuvieron un curso mucho más dramático; como por ejemplo los casos similares a los síndromes de *Watherhouse - Friderichsen* (Figura 2B). En ellos, la fase anti inflamatoria no aparecía hasta poco antes de la muerte. En otros casos, existía

desde el comienzo una supresión grave de la respuesta inmune (como ocurre con los pacientes trasplantados o con terapia inmunosupresora) y no presentaban respuesta pro inflamatoria marcada (Figura 2C). En los pacientes quirúrgicos, si no se realizase el control del foco infeccioso mediante intervención, frecuentemente presentarían una fase pro-inflamatoria más intensa, seguida por inmunosupresión más y más pronunciada (Figura 2D). Cuando algunos de estos cursos (Figura 2E) se superponen, el análisis de la respuesta inflamatoria en un solo punto no puede ayudar a determinar el perfil de respuesta a la sepsis. El mismo perfil puede describir a pacientes con respuestas y resultados drásticamente distintos.

Ilustración 14: Varios posibles cursos de la respuesta inmune a la sepsis grave y shock séptico a los 28 días (A a E). Adaptada de Reinhart K y col. *Clin Microbiol Rev* 2012



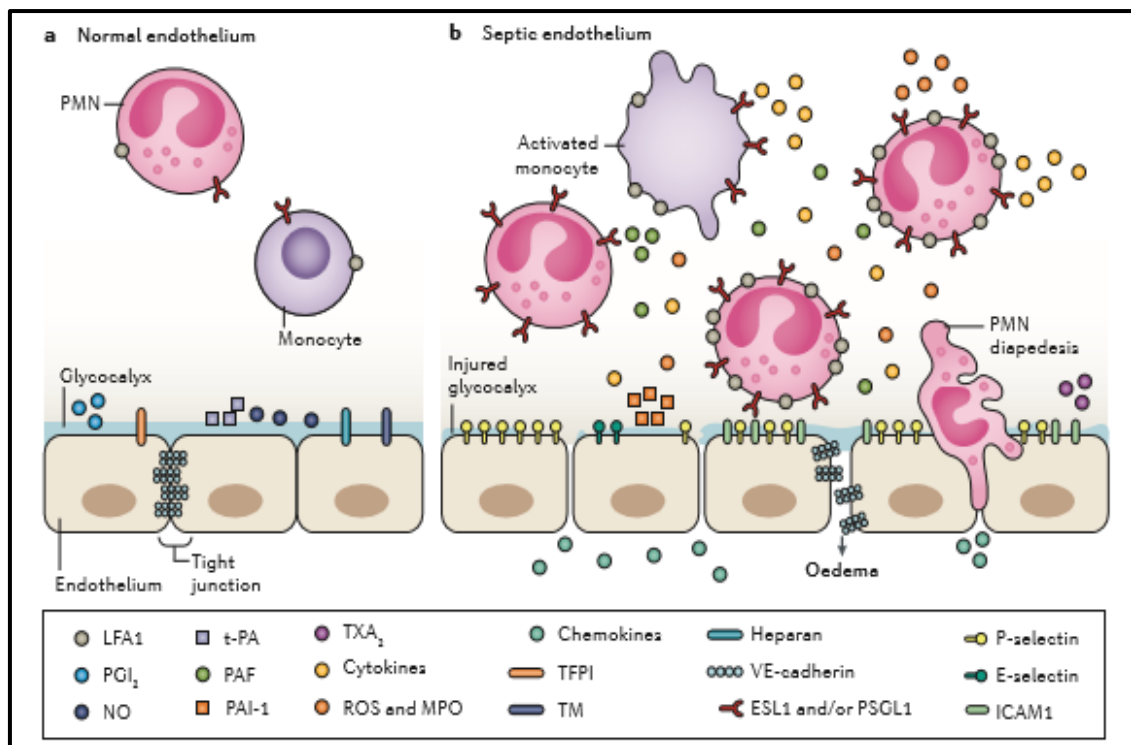
Por lo tanto, definir el estado inmunológico del paciente será crucial para el éxito de cualquier terapia inmunomoduladora. El perfil inmunológico de cada paciente permitirá individualizar el tratamiento y mejorar el diseño y la

randomización de nuevos ensayos clínicos de fármacos para la sepsis, a diferencia de los ensayos clínicos clásicos en los que un fármaco era administrado aleatoriamente sin valorar el perfil de cada paciente ni la adecuación del tratamiento (103) (96).

Sepsis y daño vascular.

La función de la barrera endotelial es un importante componente de la respuesta a la sepsis (**Ilustración 15**).

Ilustración 15: Cambios en el endotelio vascular en respuesta a los estímulos inflamatorios durante la sepsis. Adaptada de Richard S. y col. *Nature Reviews Diseases PRIMERS* 2 2016



El endotelio en su condición basal presenta un estado anticoagulante. Durante la sepsis se producen cambios en el endotelio, provocando alteraciones pro-coagulantes. Este endotelio alterado, acelera la pérdida de fluidos a través de las uniones celulares y aumenta el reclutamiento, la adhesión y la extravasación de células inflamatorias. La activación de la cascada de la

coagulación potencia la inflamación y completa el círculo vicioso en el que se incrementa la coagulopatía y se exacerba la lesión endotelial (96) (106).

Alteración del equilibrio Anti coagulante - Pro coagulante.

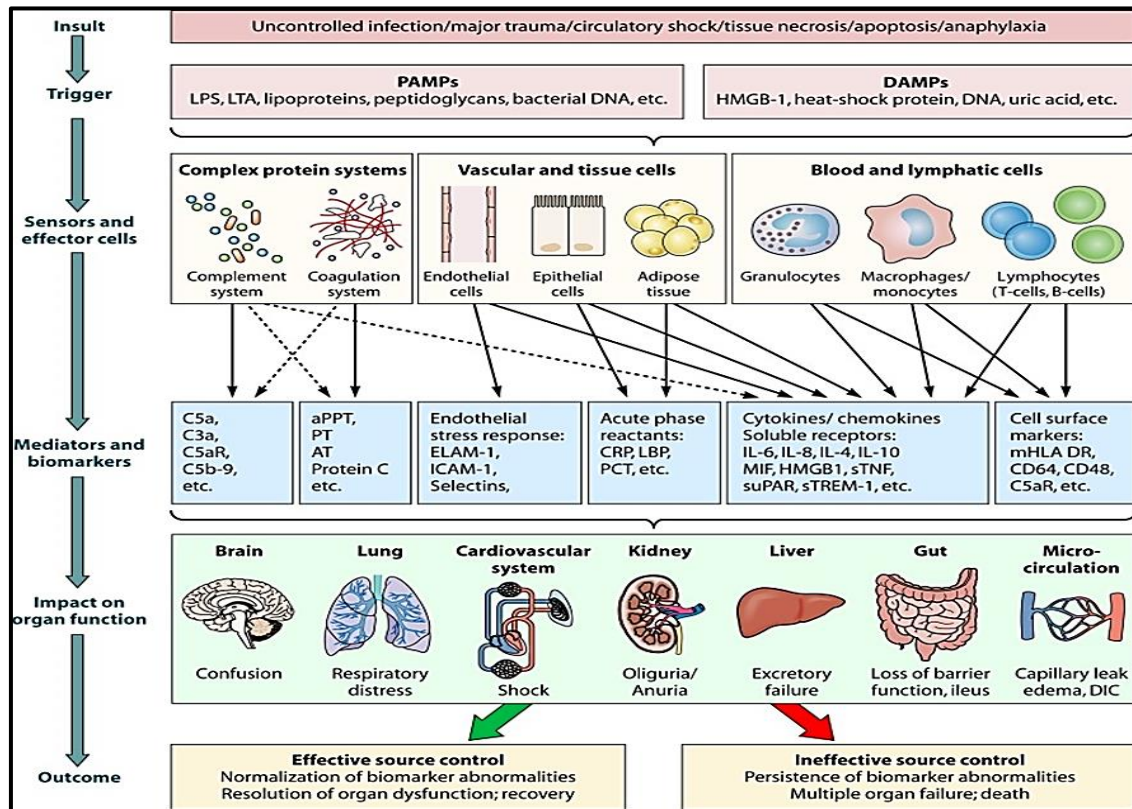
Otro aspecto importante de la sepsis es la alteración del equilibrio pro coagulante - anti coagulante, con un incremento en los factores pro coagulantes y una disminución de los factores anticoagulantes (98). En la sepsis, la propia respuesta inflamatoria origina, por un lado, que el factor tisular (glicoproteína transmembrana) genere un exceso de depósito de fibrina y, por otro, por daños en los mecanismos anticoagulantes (Sistema proteína C, Trombomodulina y Antitrombina), una inadecuada eliminación de fibrina. En conjunto, se formarán trombos micro vasculares y se amplificará el daño tisular facilitando el fallo multiorgánico (98) (107), por lo que los niveles basales de proteína C durante la sepsis han demostrado ser un predictor independiente de mortalidad (108). El 35% de los casos de sepsis grave se complica con Coagulación Intravascular Diseminada (CID) (109)

Efectos en órganos y sistemas.

La sepsis es un desorden sistémico que puede afectar a todos los órganos, probablemente debido a las citoquinas y a otros mediadores que se elevan en la circulación durante el comienzo del desorden. Los síntomas y signos que generan son variados y dependen del órgano que se afecte. Hasta seis tipos de disfunción orgánica pueden aparecer en la sepsis: neurológica (alteración del estado mental), pulmonar (hipoxemia), cardiovascular (shock), renal (oliguria y/o incremento en la concentración de creatinina), hematológica (disminución del recuento de plaquetas) y hepática (hiperbilirrubinemia) (96) **(Ilustración 16)**. Constituyendo el Síndrome de disfunción multiorgánica (SDM) definido en 1991 por la “*Consensus Conference of the American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine*” (59) como la presencia de alteraciones de la función orgánica donde la homeostasis no puede ser mantenida sin intervención. La causa más frecuente de SDM en el paciente crítico es la sepsis, siendo

además el SDM la principal causa de fallecimiento en los pacientes sépticos (110).

Ilustración 16: Evolución del proceso inflamatorio en la sepsis. Adaptada de Reinhart K y col. *Clin Microbiol Rev* 2012



1.6.2. Biomarcadores y Sepsis.

Considerando las dificultades mencionadas en el diagnóstico de la sepsis, se hace necesario disponer de biomarcadores adecuados para facilitar su diagnóstico y, con este, su tratamiento apropiado, optimizando así las oportunidades de supervivencia de los pacientes. En la actualidad más de 170 biomarcadores se han evaluado clínicamente (92), incluyendo varias citoquinas, receptores de superficie celular, factores del complemento, factores de coagulación, reactantes de fase aguda y muchos otros, pero ninguno de ellos ha demostrado una suficiente especificidad para diagnosticar la sepsis (111) (56).

Los biomarcadores en la sepsis pueden responder a tres tipos de interrogantes: ¿El paciente está infectado?, ¿Es esta infección grave?, ¿Está respondiendo el paciente adecuadamente al tratamiento? (67).

Los biomarcadores más representativos en sepsis son: la procalcitonina (PCT), la proteína C reactiva (PCR) y el lactato (111). La mayoría de los ensayos clínicos con biomarcadores se han realizado en pacientes ingresados en la UCI, mientras que los pacientes de urgencias o de otras salas hospitalarias han sido históricamente excluidos (92).

La procalcitonina es el marcador más estudiado. En un metanálisis sobre la eficacia de la procalcitonina para incluir o descartar sepsis entre los pacientes que sufren un SIRS, se obtuvo una sensibilidad y una especificidad del 77% y 79% respectivamente (112). Además se ha demostrado que la PCT es útil para decidir el inicio y el fin de la terapia antimicrobiana en el tratamiento de infecciones respiratorias agudas (113).

El lactato es un marcador de hipoperfusión tisular y un elemento clave en el manejo de la sepsis que cursa con inestabilidad hemodinámica. Ha demostrado su gran capacidad para predecir mortalidad y ha sido muy citado en las guías más relevantes (111). Actualmente biomarcadores como el fragmento de la región media de la Pro adrenomedulina (MR-Pro ADM) muestra resultados muy prometedores en el pronóstico de la sepsis (114), mientras que otros como la molécula soluble de la glicoproteína CD-14 expresada en la superficie de macrófagos y monocitos (Presepsina), ofrece un prometedor papel en el diagnóstico de la sepsis (115) (116).

No obstante, hasta la fecha, la PCR y la PCT han sido los biomarcadores más utilizados en el manejo de la infección/sepsis en Europa (111).

De cara al futuro, se ha sugerido que un panel combinado de biomarcadores (modelo homogéneo) asociado con signos clínicos (modelo heterogéneo) o scores de gravedad puede incrementar la fiabilidad del diagnóstico y del pronóstico de sepsis (117).

I.7. FACTORES PRONÓSTICOS EN LA SEPSIS

La probabilidad de sobrevivir a la sepsis depende en gran medida de la precocidad en el diagnóstico y de la instauración de un tratamiento temprano y adecuado, ya que se trata de una patología tiempo-dependiente (118) (119). Para prevenir y poder evitar un desenlace fatal en este contexto, es necesario identificar aquellos pacientes con más riesgo de mortalidad, bien en función de algún parámetro o biomarcador, o bien identificando algún factor de riesgo que nos anticipe la gravedad del proceso y, poder así, iniciar una monitorización y un tratamiento precoces (120).

Es importante determinar los factores de riesgo presentes en los pacientes con procesos sépticos y que pueden ser modificables. En un estudio llevado a cabo en pacientes intervenidos quirúrgicamente, encontraron que los bajos niveles de albúmina y hematocrito incrementaban el riesgo de shock séptico peri-operatorio, y que corrigiendo estos valores previo a la intervención quirúrgica, se podría reducir la mortalidad peri-operatoria secundaria a la sepsis (121).

Situaciones específicas como la cirugía, la edad o patologías crónicas como la diabetes, la insuficiencia renal crónica (IRC), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), etc. se asociaron a una serie de alteraciones en los diferentes componentes de la respuesta inmunológica. Estas alteraciones difíciles de caracterizar podrían alterar la respuesta del huésped a la infección, así como predisponer al paciente a desarrollar sepsis o a empeorar el pronóstico de ésta una vez que se haya establecido.

I.7.1. Edad.

La sepsis parece ser la enfermedad de las personas de edad avanzada ya que su incidencia está desproporcionadamente elevada en personas mayores. En un estudio llevado a cabo en 500 hospitales de agudos de EEUU, *Martin y col* encontraron que la edad mayor de 65 años era un factor independiente de mortalidad [OR ajustado: 2,26 (IC 2,17-2,36)]. Comparado con los pacientes jóvenes con sepsis, los pacientes mayores fallecían antes y

necesitaban más cuidados después del alta (122). Se requiere un alto índice de sospecha para diagnosticar sepsis en este grupo de población, porque el cuadro clínico inicial puede ser ambiguo e incrementar el deterioro posterior en la sepsis grave y shock séptico (123).

La razón por la que la edad está fuertemente asociada con el riesgo de contraer sepsis y con la mortalidad es probablemente multifactorial. Los pacientes mayores tienen frecuentemente déficit inmunológico previo al desarrollo de la sepsis debido a sus comorbilidades, que les hacen más susceptibles a las infecciones y a sus complicaciones (124). Por otro lado el sistema inmune en las personas mayores se encuentra en un estado de *inmunosenescencia* en el que todos los elementos de dicho sistema están alterados (125) (126) **(Tabla 5)**.

Tabla 5: Defectos inmunes asociados con la edad. Adaptada de Opal SM y col. *Clin Inf Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2005

Immune component	Deragements associated with aging
CD4 cells	Loss of T cell repertoire of naive T cells; shift from Th1 to Th2 cytokines; poor T helper cell function for B cells
CD 8 cells	Expansion of cytotoxic memory CD8 cells, T cells with reduced proliferative capacity; loss of naive CD8 cells
B cells and plasma cells	IL-6 induced expansion of B1 cells, excess low-affinity autoantibodies, reduced B2 cell function, decreased costimulatory signaling by CD4 cells; poor humoral response to neoantigens intact anamnestic responses
Neutrophils	Function and number intact but reduce superoxide generation, increased apoptosis diminished calcium flux
Monocyte/macrophages	Diminished nitric oxide and hydrogen peroxide, impaired costimulatory molecule expression; reduced bactericidal response to IFN- γ increased prostaglandin E ₂ production
Natural killer cells	Expansion of natural killer cells but some reduction in intrinsic lytic activity; decreased IFN γ production and response to IL-2 or IL-12
Natural killer T cells and γ δ T cells	These lymphocyte lines that respond to nonpeptide antigens are apparently unchanged by the aging process

También con la edad se elevan los niveles plasmáticos de fibrinógeno, el factor VII, VIII y IX así como otros factores que potencian la formación de trombos (126) (127).

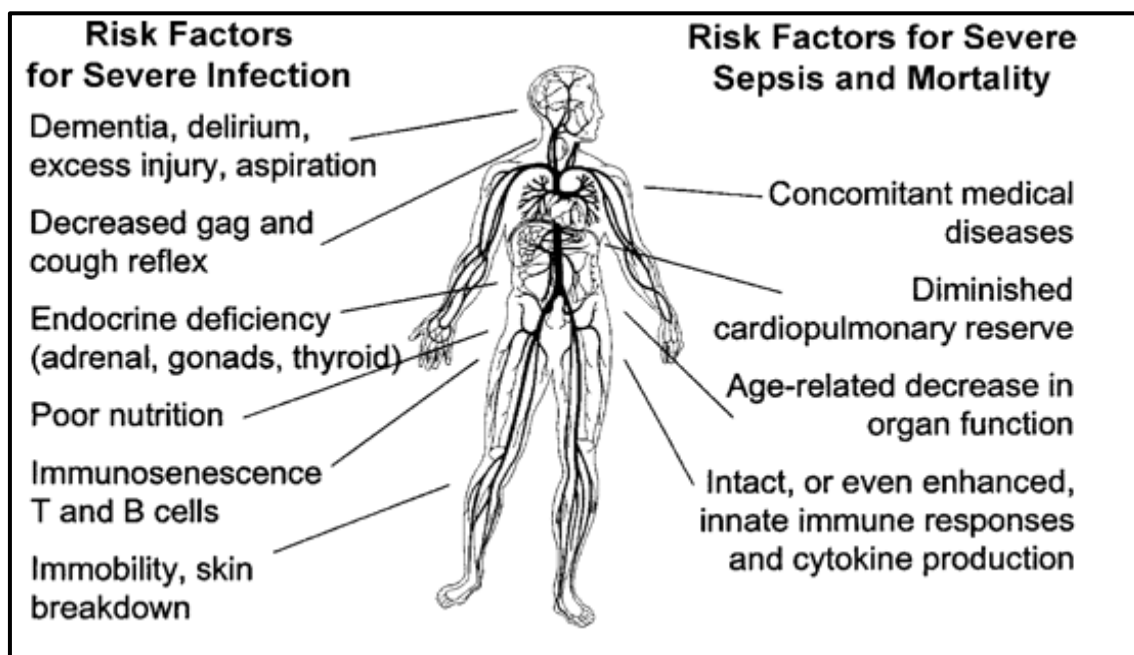
En el anciano existe una disfunción endotelial de base que es consecuencia de un incremento del estrés oxidativo y de un alto nivel de inflamación vascular. Esto incrementa la vulnerabilidad de las células de la microvasculatura a los efectos de los factores inflamatorios presentes en la circulación de los pacientes con sepsis (128).

Cuando el paciente de edad avanzada presenta sepsis, es incapaz de generar una respuesta defensiva antioxidante apropiada. Al mismo tiempo la sepsis induce disfunción endotelial que, sumada a la disfunción endotelial basal ya presente en estos pacientes, lleva a una forma particularmente grave de disfunción endotelial en ellos (129).

En la **Ilustración 17** se detallan los factores de riesgo asociados a la mortalidad por sepsis en las personas de edad avanzada (130).

Ilustración 17: Factores predisponentes para sepsis en personas de edad avanzada.

Adaptada de Girard TD y col. Clin Inf Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2005



1.7.2. Comorbilidades.

Las comorbilidades modifican tanto el proceso como las medidas terapéuticas durante el curso de la sepsis. Los factores pre-mórbidos también

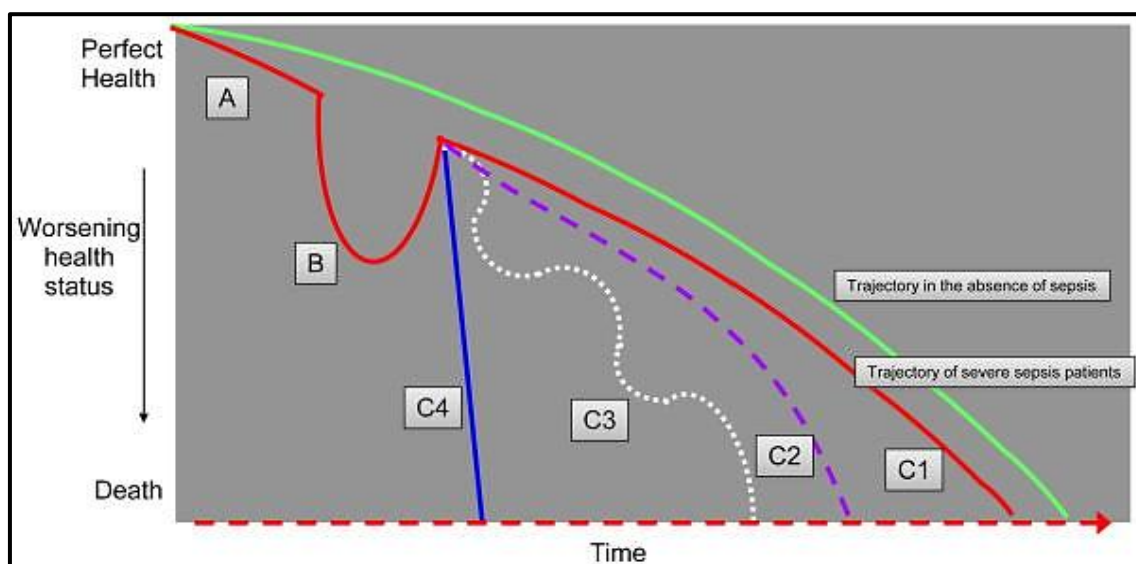
contribuyen a las diferencias en la gravedad de presentación de la enfermedad, en la función de las células inmunes y en la seguridad y efectividad de los agentes terapéuticos.

Además las comorbilidades influyen en muchos aspectos del cuidado hospitalario como el tiempo de estancia, el empleo de recursos, el desarrollo de complicaciones, los resultados quirúrgicos o la mortalidad, así como en el estado funcional, la calidad de vida al alta y los reingresos hospitalarios (131).

En un estudio retrospectivo llevado a cabo en el Hospital General de Singapur desde el 2004 al 2007, encontraron que las comorbilidades y la edad avanzada fueron algunos de los más importantes contribuyentes de mortalidad hospitalaria y de utilización de recursos en una población de pacientes sépticos (132).

En la actualidad se sugiere que existe una relación bidireccional entre la sepsis y el estado de salud crónico, es decir, el pobre estado de salud puede incrementar el riesgo de infección y, una vez que la sepsis ocurra, puede acelerar la enfermedad crónica subyacente (133) **(Ilustración 18)**.

Ilustración 18: Modelo conceptual que describe el estado de salud crónico antes y durante la sepsis y su trayectoria durante la recuperación. Adaptada de Yende S. y col. *Trends Mol Med.* 2014



A: denota la trayectoria del estado de salud previo a la sepsis. B: demuestra el estado de salud durante la fase aguda. C: demuestra la trayectoria durante la recuperación. Esto incluye que no hay cambios en la trayectoria comparado con A (C1), empeoramiento ligero y progresivo (C2), recaída (C3) y rápidamente progresivo (C4)

Los mecanismos y efectos de cada comorbilidad no están del todo claros. Tanto en la sepsis, como en las comorbilidades, la inflamación juega un rol central, en el primer caso de forma aguda y en el segundo de forma crónica. Las comorbilidades crónicas se asocian a un riesgo elevado de sepsis, porque los individuos están predispuestos a desarrollar una respuesta disfuncional o exagerada a la infección microbiana. En conclusión, la suma de ambas condiciones ensombrecerá el pronóstico (89).

En la **Tabla 6** se proporciona una lista de comorbilidades importantes que influyen en la fisiopatología de la sepsis (134).

Tabla 6: Efecto de las comorbilidades en la sepsis y su incidencia relativa entre los pacientes sépticos. *Adaptado de Iskander KN y col. Physiol Rev. 2013*

Co-Morbid Condition	Effect in Sepsis	Incidence Among Sepsis Patient,%
Diabetes mellitus	Increased risk of acute renal failure but decreased risk of acute respiratory failure (102)	23
Cancer	Chemotherapy-induced neutropenia (296)	16
Cirrhosis	Complement deficiency, impaired neutrophil function, and spontaneous bacterial peritonitis (145)	7
Chronic obstructive pulmonary disease	Significant impairment of phagocytosis in pulmonary macrophages (340)	17
End-stage renal disease	Uremia impairs innate and adaptative immune function (152)	11
HIV/AIDS	Enhanced susceptibility to bacterial pneumonia (333)	10.3

1.7.3. Parámetro o biomarcador.

Existen biomarcadores con diferentes funciones, unos sirven para el diagnóstico de enfermedades, otros para la monitorización y estratificación de las mismas y otros para establecer el pronóstico (135). Un biomarcador pronóstico proporciona información sobre la probabilidad de muerte de los pacientes no tratados y ayuda a establecer el tipo de tratamiento (136).

El recuento de las subpoblaciones leucocitarias ha demostrado tener un valor importante en la predicción de resultados en infecciones graves (137) (138), ya que, como es sabido, la sepsis induce daño en el sistema inmune y la disfunción inmune es causa primaria de mortalidad en la sepsis (139). Por tanto, si hacemos recuentos de las células inmunitarias, podremos establecer el pronóstico de los pacientes con sepsis, ya que sus variaciones, incrementos, descensos y alteraciones, constituyen uno de los principales mecanismos del proceso séptico.

Se ha demostrado que el uso de poblaciones leucocitarias como marcador pronóstico en pacientes críticos, es fácil, rápido y barato y puede ser útil en la práctica clínica especialmente en países en vías de desarrollo (140).

Múltiples condiciones asociadas a las comorbilidades crónicas (malnutrición (101), hipoalbuminemia (141), inflamación (142), tratamientos (143)), así como las comorbilidades crónicas por sí mismas, producen disfunción de la respuesta inmune (144) (89), reflejado en algunos casos por recuentos bajos de subpoblaciones leucocitarias (143), los cuales condicionarán mayor riesgo de infecciones graves y también una respuesta inmune poco efectiva. Por otro lado, muchos mecanismos fisiopatológicos inducidos propiamente por la sepsis se han asociado con un recuento bajo de subpoblaciones leucocitarias, entre ellos destacan la apoptosis (145), el secuestro de las células en los tejidos inflamatorios, la supresión de la salida de las células maduras de la médula ósea o la supresión de su producción, etc. (146).

Hallazgos importantes se han demostrado en el recuento de eosinófilos (147), linfocitos (148) y neutrófilos (149) en el pronóstico de los pacientes con sepsis.

Las terapias que inhiben la apoptosis celular han demostrado resultados prometedores en los parámetros inmunológicos y en la supervivencia de los modelos animales con daño grave (150). Hasta la fecha la IL7 recombinante humana representa una terapia interesante, ya que ésta puede bloquear específicamente la apoptosis de los linfocitos y prevenir el agotamiento de las células T (151).

Por tanto el uso de las subpoblaciones leucocitarias no sólo identificará a los pacientes con peor pronóstico, sino también a aquellos pacientes que se puedan beneficiar de estas terapias individualizando su prescripción (148).

I.8. SEPSIS NOSOCOMIAL

Tradicionalmente, la infección/sepsis ha sido clasificada según el lugar de su adquisición, en comunitaria (fuera del ambiente hospitalario) y nosocomial (adquirida en el hospital). Estos dos tipos de adquisición difieren en las características del huésped (datos demográficos, perfil de riesgo, modelos de resistencia), en los microorganismos y en los resultados (152).

Otra limitación importante es que la mayoría de los estudios epidemiológicos han usado bases de datos del alta hospitalaria (código CIE 9/CIE 10), que no permiten distinguir entre sepsis de origen comunitario y adquirida en el hospital (153) (154). Por otra parte, la confusión entre términos como infección, bacteriemia o septicemia han contribuido aún más a infra diagnosticar, desde un punto de vista epidemiológico, la infección nosocomial que evoluciona a sepsis.

Para evitar estos errores, las revisiones deberán identificar y evaluar correctamente la sepsis, diferenciando aquellas infecciones adquiridas en la comunidad, de las asociadas a cuidados sanitarios y las infecciones nosocomiales. Actualmente disponemos de dos estudios que han tenido en cuenta esta clasificación identificando desde el momento de la admisión al hospital si existía o no infección, pero ninguno de estos evaluaba los factores de riesgo específicos de mortalidad de estos pacientes (35) (155).

Por todo esto la Sepsis Nosocomial se ha descrito escasamente fuera de las UCI, ya que la mayoría de estudios se desarrollan dentro de las unidades de críticos o, si adquieren la sepsis nosocomial fuera de éstas, sólo se detallan los pacientes que recibieron tratamiento en las mismas (156) (157).

En un estudio publicado en el 2008 y llevado a cabo en varias UCI españolas, de un total de 311 pacientes tratados en estas unidades con 324

episodios de SG/SS, las infecciones adquiridas en la comunidad representaron el 51,5% de los casos, las adquiridas en la UCI el 19% y las adquiridas en otras áreas del hospital el 29,3%. Con esto podemos inferir que el 48,3% de los casos de SG tratados en UCI, en este estudio, fueron adquiridas en el hospital (tanto en las salas de hospitalización como en las UCI) (86). No obstante, una elevada proporción de pacientes con SG/SS nosocomiales no recibieron tratamiento en las unidades de críticos y, por lo tanto, no fueron considerados en los estudios por lo que la prevalencia de la sepsis de origen nosocomial estaría actualmente infraestimada.

Algunos estudios observacionales coincidían en que sólo del 10% al 30% de los pacientes se encontraban en la UCI cuando la sepsis era identificada (158) (159) (160).

Por lo tanto poco se sabe del perfil clínico-epidemiológico de los pacientes con sepsis nosocomial en los hospitales en general. En un estudio reciente se mostró que la media de coste de la sepsis nosocomial fue 38.369 € vs 8.796 € de las asociadas a cuidados sanitarios y 7.023 € de las comunitarias, teniendo, por tanto, la SN un mayor impacto económico (155).

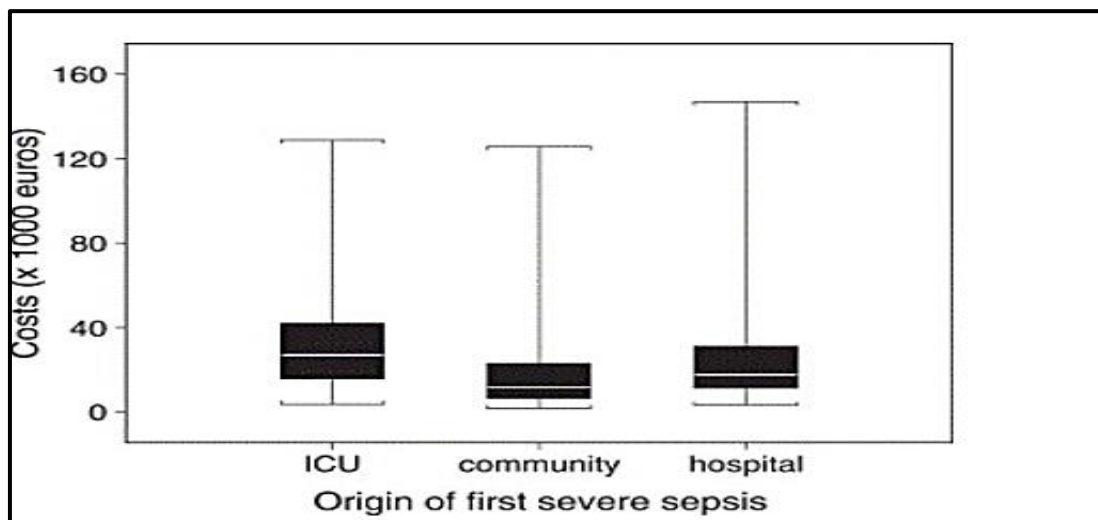
En un estudio realizado en una UCI de Arabia Saudí se determinó que la sepsis grave y el shock séptico adquirido en el hospital era la mayor causa prevenible de admisión en UCI (161).

En un estudio prospectivo realizado por *Brun Buisson C* y col. (157), se determinó que los pacientes sépticos que adquieren la sepsis en UCI consumían más recursos (hasta tres veces más) que los que ya presentaban sepsis al ingreso en ella (**Ilustración 19**), y concluyeron que este consumo de recursos estaba marcadamente influido por el tipo de adquisición y no por la gravedad de la sepsis. *Adrie y col.* en un estudio llevado a cabo en 6 UCIs llegaron a las mismas conclusiones y añadieron que la mortalidad fue dos veces más elevada en los pacientes con SG adquirida en UCI independientemente del motivo de ingreso en esta unidad (162).

Azkarate y col. encontraron que los pacientes que ingresaban en la UCI desde las plantas de hospitalización y los que desarrollaban la sepsis en la UCI, presentaban significativamente más mortalidad. Su hipótesis era que los factores

que influyen en ello fueron el carácter nosocomial de algunas infecciones y el retraso en el reconocimiento de la enfermedad, especialmente en los pacientes procedentes de las plantas de hospitalización, donde se debería intensificar la labor educativa (163).

Ilustración 19: Distribución de los costes en UCI dependiendo del lugar de adquisición de la sepsis grave (UCI, comunitaria, hospitalaria). Adaptada de Brun Buisson C y col. *Intensive Care Med* 2003



Jones y col. (35) en un estudio retrospectivo entre febrero del 2012 y enero del 2013, llevado a cabo en un centro médico académico y en 5 hospitales comunitarios de EEUU, estudiaron 5.672 pacientes, mayores de 18 años, con ingresos relacionados con sepsis, encontraron que el 83,5% de sus casos presentaban sepsis al ingreso. En cuanto a la sepsis adquirida durante la estancia hospitalaria, el 7,5% de los casos ocurrió en pacientes ingresados por una patología médica y el 8,3% restante, se dio en pacientes ingresados por patología quirúrgica, siendo esta última la más costosa, con una media de 128.296 \$ ± 298.003 \$. También concluyeron que la SN tiene más mortalidad que la sepsis comunitaria con el 14,1% frente al 38,6% en la SN médica y el 29,2% en la SN quirúrgica.

I.9. CÓDIGO SEPSIS EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

Existe evidencia científica disponible para afirmar que la aplicación precoz y dirigida de medidas diagnóstico – terapéuticas (*Bundles* o paquetes de medidas) incrementan de manera significativa la supervivencia y disminuyen tanto la estancia hospitalaria como los costes (164) (165) (166).

En un reciente metanálisis basado en 50 estudios observacionales se demostró que los programas educacionales se asociaban a un incremento del cumplimiento de los protocolos de tratamiento (*Bundles*) y a una disminución de la mortalidad [OR: 0.66 (0.61–0.72), ($p < 0.001$)]. Al mismo tiempo el estudio sugirió que los esfuerzos se debían enfocar en las salas de hospitalización, donde la adherencia a las recomendaciones era escasa y donde estas iniciativas podrían ser particularmente beneficiosas para mejorar el cuidado estándar de los pacientes con sepsis así como sus resultados (167).

En nuestro centro, se constituyó el “Grupo de trabajo multidisciplinar en Código Sepsis” en Mayo de 2011. Su objetivo era el de elaborar, proponer e implantar un plan de mejora hospitalaria en la prestación de la asistencia integral al paciente con sepsis grave y shock séptico, iniciándose oficialmente en marzo del 2012.

Entre sus miembros hay un representante de cada uno de los principales servicios implicados en la asistencia a este tipo de pacientes (médicos, quirúrgicos y servicios centrales). El carácter multidisciplinar de este proyecto incluía como elemento esencial la participación del personal de enfermería y las supervisoras de las diferentes unidades.

Dentro de sus objetivos se encontraban **(Ilustración 20)**:

- El reconocimiento y tratamiento precoz de la SG y SS mediante la puesta en marcha de una serie de intervenciones.
- Sesiones de difusión y formación.
- Elaboración de protocolos de actuación y de herramientas de ayuda informática.
- Registros en una base de datos.

Con su implantación ha disminuido la mortalidad y la estancia hospitalaria, ha mejorado la prescripción antibiótica con mayor tasa de desescalamiento y menor uso de antibióticos restringidos de pacientes en UCI (168).

Ilustración 20: Actuaciones específicas del programa Código Sepsis. Fuente: Código Sepsis HCUV 2012



En resumen, este proyecto persigue una actuación multidisciplinar y basada en la evidencia científica del manejo clínico del paciente séptico en el HCUV, con el objetivo primario de disminuir la morbimortalidad y secundariamente acortar la estancia, en UCI y hospitalaria, con el consiguiente descenso en los costes económicos (169).

Adicionalmente, para evaluar el impacto de la sepsis en un centro hospitalario deben tenerse en cuenta algunas cuestiones importantes. El HCUV, es un Hospital de Nivel 3, Centro de Referencia Autonómico y de carácter docente, por lo que en su cartera de servicios cuenta con un elevado volumen de actuaciones intervencionistas (trasplante de órganos, implante de dispositivos cardíacos, soporte de oxígeno a través de membrana extracorpórea, unidad de

ictus, oncología, etc.). Todo esto conlleva un riesgo elevado de SN “post procedimiento” e introduce diferencias de casos entre los otros hospitales de la Comunidad, que no ofrecen estos servicios, por lo que es de vital importancia conocer la epidemiología de la SN en nuestro propio centro antes de compararnos con otros.

II. HIPÓTESIS

La sepsis nosocomial presenta características clínico-epidemiológicas propias que determinan el pronóstico de los pacientes. Conocer estas características permitirá identificar el perfil de riesgo de mortalidad en pacientes con sepsis nosocomial, para en un futuro poder establecer medidas específicas de prevención, diagnóstico y tratamiento precoz de esta enfermedad.

III. OBJETIVOS

III.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con sepsis, sepsis grave y shock séptico debido a una infección nosocomial adquirida en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid y analizar los factores de riesgo de mortalidad hospitalaria y a los 28 días de ingreso en estos pacientes.

III.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Realizar un estudio retrospectivo para identificar a los pacientes con sepsis nosocomial entre los años 2011-2015.

Realizar un estudio estadístico descriptivo y de regresión para cumplir con el objetivo principal.

En base a los resultados de esta tesis, establecer el perfil de riesgo de sepsis nosocomial de mal pronóstico para poder reforzar las medidas de prevención y detección precoz de la misma en el futuro.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

IV.1. ÁMBITO DEL ESTUDIO

El Hospital Clínico Universitario de Valladolid es un hospital público, universitario y de tercer nivel. Cuenta con 717 camas, 19 quirófanos y 43 servicios clínicos, 11 de ellos quirúrgicos. Tiene un área de población asignada de aproximadamente 235.000 habitantes. Así mismo el hospital es centro de referencia en: Angiología y Cirugía Vascular, Cirugía Cardíaca, Cirugía Pediátrica, Cirugía Torácica, Cuidados Intensivos Pediátricos, Hemodinámica, Medicina Nuclear, Radioterapia, Trasplante de córnea, Trasplante Renal, Trasplante Cardíaco y Unidad de Ictus, aumentando con esto su área de referencia hasta aproximadamente 500.000 habitantes. La UCI cuenta con 11 camas (170).

IV.2. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en donde se revisaron las historias clínicas de un total de 3.902 pacientes que ingresaron en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid desde enero del 2011 hasta diciembre del 2015 y cuyo diagnóstico al alta incluían algunas de las siguientes codificaciones, según la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Novena Revisión (CIE-9): 785.82, 038.0 a 038.9, 995.90 a 995.94 sugestivos de sepsis, sepsis grave o shock séptico (**Tabla 7**). Se seleccionaron estos códigos debido a que la sepsis nosocomial no cuenta con una codificación específica establecida.

Tabla 7: Total de historias clínicas revisadas por códigos CIE-9 de alta hospitalaria	
Códigos	Total
785.52 : Shock séptico	665
995.90/995.94	1683
995.90 : SIRS (No especificado)	
995.91 : Sepsis	
995.92 : Sepsis grave	
995.93 : SIRS por un proceso infeccioso con disfunción orgánica	
995.94 : SIRS por un proceso no infeccioso con disfunción orgánica	
038.0/038.9	1554
038.0 : Septicemia por <i>Streptococcus spp</i>	
038.1 : Septicemia por <i>Staphylococcus spp</i>	
038.2 : Septicemia neumocócica	
038.3 : Septicemia por anaerobios	
038.4 : Septicemia por microorganismos gram negativos	
038.5 : Septicemia por <i>Haemophilus influenzae</i>	
038.6 : Septicemia por <i>Escherichia coli</i>	
038.7 : Septicemia por <i>Pseudomonas spp</i>	
038.8 : Septicemia por <i>Serratia spp</i>	
038.9 : Septicemia por otros microorganismos	
Total de historias clínicas	3902

IV.2.1. Población a estudio.

Del total de historias clínicas revisadas, 196 pacientes cumplían los requisitos para ser seleccionados para el diseño del estudio (**Ilustración 21**):

Criterios de Inclusión

- ✓ Pacientes adultos (≥ 18 años).
- ✓ Ingresados por una patología no infecciosa en el HCUV.
- ✓ Diagnosticados de Sepsis, Sepsis Grave o Shock Séptico (según los criterios de la Conferencia de Consenso Internacional Sepsis-2 del 2001) (62), causados por una infección nosocomial adquirida durante el ingreso actual y donde sus síntomas y signos aparecieron a partir del día 3 considerándose como día 1 el día del ingreso del paciente en el hospital, así mismo corroboramos que dichos pacientes no tenían reflejados signos ni síntomas clínicos ni

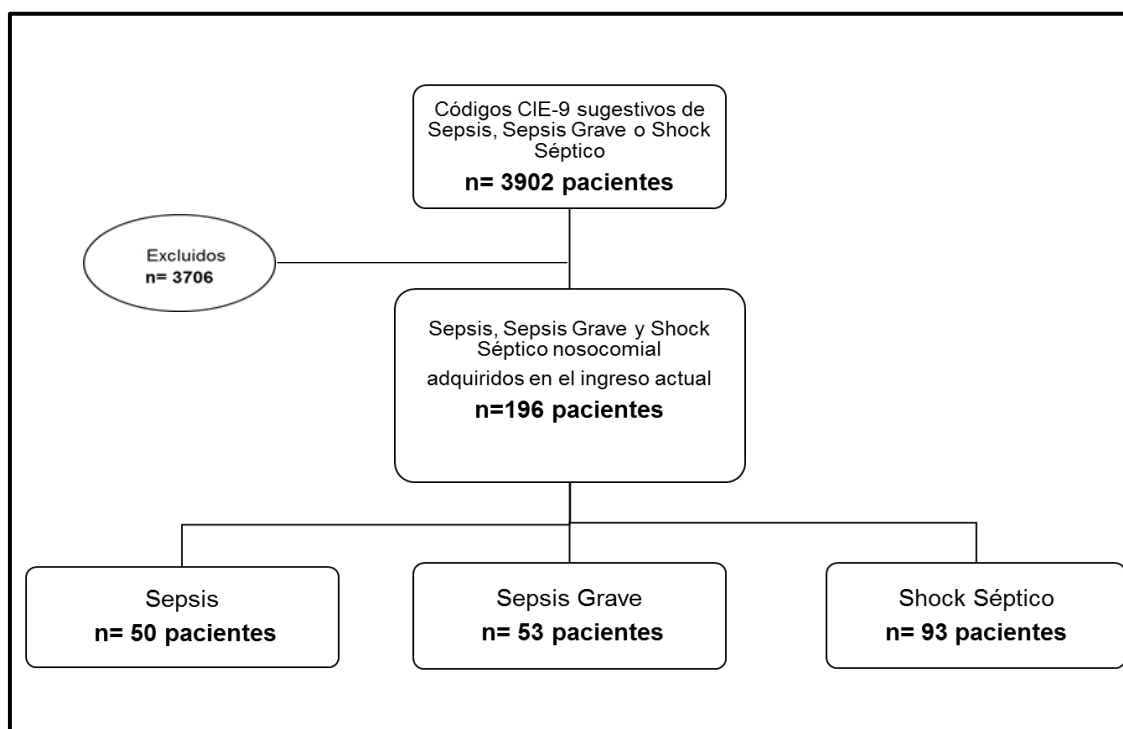
analíticos de infección/sepsis en los días 1 y 2 del ingreso, ni tratamiento antimicrobiano en los días previos al diagnóstico.

- ✓ Se recogieron datos únicamente del primer episodio de sepsis, sepsis grave o shock séptico nosocomial presentado por el paciente.

Criterios de Exclusión

- ✗ Pacientes < 18 años.
- ✗ Pacientes en parada cardíaca al ingreso.
- ✗ Pacientes diagnosticados de alguna patología infecciosa, sepsis, sepsis grave o shock séptico al ingreso.
- ✗ Pacientes diagnosticados de shock no séptico: cardiogénico, hemorrágico, anafiláctico o hipovolémico al ingreso.
- ✗ Pacientes con infecciones nosocomiales que no cumplen criterios de sepsis, sepsis grave o shock séptico.
- ✗ Pacientes con diagnóstico de alguna infección nosocomial previo al cuadro de sepsis, sepsis grave o shock séptico nosocomial.

Ilustración 21: Diagrama de flujo de los pacientes con sepsis nosocomial incluidos en el estudio.



IV.2.2. Metodología de recogida de datos.

Los números de historias clínicas correspondientes a cada paciente según las codificaciones referidas en la **Tabla 7**, fueron proporcionadas por el Servicio de Codificación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y revisadas mediante el programa de historias clínicas informatizadas del HCUV. Una vez seleccionados los pacientes incluidos en nuestro estudio dichas historias fueron revisadas manualmente.

Así mismo todos los datos en relación con el presente estudio se recolectaron en una base de datos anonimizada creada en el programa informático *IBM SPSS Statistics versión 20.0*.

Se recogieron datos reflejados en las historias clínicas correspondientes a: datos demográficos y antecedentes personales de los pacientes, datos clínicos y analíticos al ingreso y al diagnóstico, datos microbiológicos y estado final al alta (vivo o muerto). En cuanto a los datos analíticos al ingreso se recogió el primer resultado obtenido con respecto al hemograma, a la coagulación y a la bioquímica. Si en el momento del diagnóstico se tenían registradas varias peticiones de hemograma o bioquímica, se seleccionaron aquellos resultados en los que las cifras de leucocitos fuesen las más altas.

El analizador de hematología empleado en el HCUV fue el modelo *XE 5000 de Sysmex (Roche Diagnostics®)* (**Ilustración 22**), capaz de analizar mediante citometría de flujo fluorescente y enfoque hidrodinámico hasta 150 muestras por hora. Esta tecnología permite discriminar las poblaciones normales de leucocitos, eritrocitos y plaquetas de las anormales, disminuyendo así el número de pruebas manuales complementarias. Con este sistema de alta sensibilidad, incluso para volúmenes pequeños de muestra (40 μ L), se ha podido realizar el recuento diferencial de subpoblaciones leucocitarias.



Ilustración 22: Auto-analizador Sysmex XE-5000 (Roche Diagnostics®).

El análisis bioquímico se realizó con una combinación de módulos analíticos (módulos de química clínica *Cobas c 501* con módulo de ISE integrado y módulos de inmunoanálisis heterogéneo *Cobas e 601*), con un sistema común de transporte de muestras (Unidad Core - CA 150), un módulo fotométrico multicanal, selectivo para la realización de determinaciones de bioquímica e inmunoanálisis homogéneo (proteínas, fármacos, drogas de abuso). Dentro del *Cobas c 501* se incorpora la determinación de electrolitos (Na, K, Cl) por el método de potenciometría indirecta, con un sistema de pipeteo exclusivo y usando las ventajas de la agitación por ultrasonido. Para la determinación de gases en sangre se utilizó el ABL 800 FLEX (Radiometer®) y los valores de International Normalized Ratio (INR) se determinaron con el STA-R *Evolution* (Diagnostica Stago®, France).

Para el análisis microbiológico, el Servicio de Microbiología del HCUV cuenta, desde el año 2011, con una herramienta puntera en la identificación de microorganismos a partir de las colonias aisladas del cultivo convencional o de muestras directas. Este aparato, que se basa en espectrometría de masas, se denomina MALDI-TOF MS: *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time of Flight Mass Spectrometry* (Bruker Daltonics®, Germany) (**Ilustración 23**).

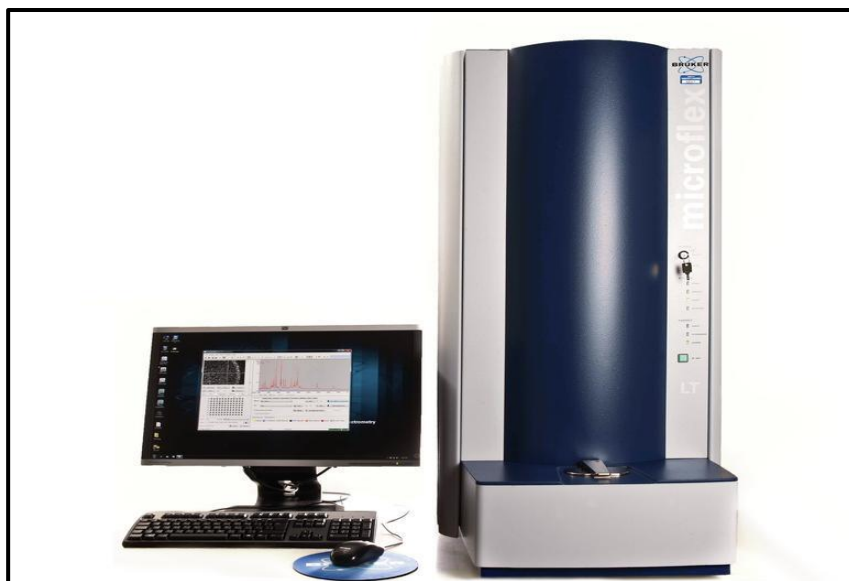


Ilustración 23: Espectrómetro de masas (*MALDI-TOF, Bruker®*) para la identificación de microorganismos.

El análisis del antibiograma se realizó con los sistemas de micro dilución automatizados: *Wider* (Soria Melguizo) y *MicroScan WalkAway* (*Siemens®*) (**Ilustración 24**) (171), este último desde el año 2013. La interpretación (Sensible, Resistente o Intermedio) de las Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI) de cada antibiótico, para cada microorganismo identificado, se realizó mediante los criterios del Comité Europeo en los Test de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST) a partir del año 2013 y previamente se utilizaron los criterios del Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI).



Ilustración 24: A) *MicroScan WalkAway*. B) Paneles de identificación rápida *MicroScan*. C) Paneles después del resultado. *Adaptada de Jiloha PK JIB 2014*

En el siguiente apartado se especifican la descripción de las variables que se recogieron de cada paciente diagnosticado de sepsis, sepsis grave y shock séptico nosocomial en nuestro estudio.

IV.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables que se recogieron de los pacientes con diagnóstico de sepsis, sepsis grave o shock séptico nosocomial fueron las siguientes:

a) Datos demográficos y antecedentes personales de los pacientes.

Dentro de los datos demográficos se incluyeron la edad y el sexo. En relación a los antecedentes personales se recogieron: la hipertensión arterial, antecedentes de patología cardíaca, antecedentes de patología vascular (entendiendo ésta como las enfermedades orgánicas y/o funcionales del sistema arterial y venoso, excluyendo el corazón, la aorta ascendente y las vasos intracraneales), antecedentes de patología cerebrovascular, dislipemia, diabetes mellitus, cáncer, obesidad, hábito de fumar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia renal crónica (IRC), diálisis, tratamiento con corticoides, consumo de alcohol, antecedente de inmunosupresión (se consideraron pacientes inmunosuprimidos los infectados de VIH, los pacientes en tratamiento con radioterapia o quimioterapia, los pacientes en tratamiento con inmunosupresores y el uso de corticoides sistémicos durante al menos 3 meses previos al ingreso), VIH, enfermedad hepática, trasplantado, institucionalizados, antecedentes de intervenciones quirúrgicas y tipo de intervención.

b) Datos clínicos al ingreso y al diagnóstico.

Dentro de este grupo se incluyeron las siguientes variables: servicio donde se adquirió la sepsis nosocomial (se atribuye el episodio a dicho servicio, si el paciente ha pasado más de 48 horas en él antes del diagnóstico del episodio), ingreso por patologías (cardíaca, vascular, neurológica, abdominal, traumatológica, hematológica, otras), sepsis con fallo de órgano (SG/SS),

pacientes tratados o no según las directrices del código sepsis, foco de infección (urinario, quirúrgico, respiratorio, bacteriemia primaria/asociada a catéter, otros focos y desconocido), infecciones asociadas a dispositivos, tipo de infecciones asociadas a dispositivos (infección respiratoria asociada a ventilación mecánica, infección urinaria asociada a sondaje, bacteriemia asociada a catéter), episodio tratado en una Unidad de Críticos (UVI (Unidad de Vigilancia Intensiva), Unidad de Reanimación, Coronarias), presentar más de un episodio de sepsis durante el ingreso, tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico de sepsis nosocomial (en días), cirugía durante el ingreso previo al diagnóstico de sepsis, tipo de cirugía al ingreso (cardíaca, vascular, general, urológica, traumatológica y otras cirugías), uso de dispositivos al diagnóstico (sonda de orina, catéter venoso central, ventilación mecánica), uso de antimicrobiano empírico en el momento del diagnóstico del episodio.

c) Datos de laboratorio al ingreso y al diagnóstico.

Dentro de los datos de laboratorio al ingreso se incluyeron: urea, creatinina, bilirrubina, glucosa, INR, plaquetas, recuento de leucocitos totales y número absoluto de monocitos, linfocitos, neutrófilos, basófilos y eosinófilos.

- *Número absoluto de neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos:*

Estas variables no se obtuvieron de forma directa y fue necesario crearlas mediante una fórmula de cálculo. El número absoluto de cada uno de los componentes de la serie blanca se calculó a partir del porcentaje de células existentes en el recuento de leucocitos totales del hemograma, como podemos apreciar en el siguiente ejemplo:

$$\text{Nº Absoluto de Neutrófilos} = \frac{\text{Nº Absoluto de leucocitos} \times \text{Porcentaje de Neutrófilos}}{100}$$

100

Los datos de laboratorio recogidos en el momento del diagnóstico de sepsis fueron los mismos que los recogidos al ingreso, añadiendo las variables específicas para el diagnóstico de sepsis o fallo de órgano como: pH, PCT, PCR y lactato.

Además se recogió el aislamiento o no de algún microorganismo asociado con el proceso infeccioso.

d) Variables secundarias.

En la cohorte general de pacientes se identificaron dos subgrupos con características particulares donde se analizaron además otro tipo de variables.

1. Pacientes intervenidos quirúrgicamente durante el ingreso previo al diagnóstico:

En este subgrupo de pacientes se recogieron otros datos como: cirugía urgente, número de días desde el ingreso hasta la intervención, tipo de cirugía (sucia o contaminada), duración de la misma (en minutos), riesgo anestésico (clasificación ASA), profilaxis antimicrobiana antes de la intervención y tipos de intervenciones quirúrgicas (cardíaca, vascular, general, urológica, traumatológica y otras).

2. Pacientes con sepsis nosocomial en los que se identificó el microorganismo causal:

En este grupo de pacientes se recogieron datos como: tipo de microorganismo (cocos Gram positivos, enterobacterias, bacilos Gram negativos no fermentadores, hongos, otros microorganismos y anaerobios), perfil de resistencia del microorganismo: SARM (*Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina, Enterobacterias BLEE (Productoras de Betalactamasa de Espectro Extendido), *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina, *Pseudomonas* spp. multirresistente (infección por *Pseudomonas* spp. con resistencia a 3 o más familias de antibióticos como carbapenémicos, cefalosporinas, piperazilina/tazobactam, quinolonas o aminoglucósidos), *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenémicos, bacterias productoras de carbapenemasas y

bacilos Gram negativos multirresistentes (BGN con resistencia a 3 o más familias de antimicrobianos no incluidos en los grupos anteriores).

En cuanto al tratamiento con antimicrobianos, se realizaron las siguientes consideraciones:

- Antibiótico empírico correcto: si al menos un antimicrobiano de los usados empíricamente era sensible en el antibiograma de los microorganismos identificados.

- Cambio de antibiótico: se consideró cuando se modificó intencionadamente el tratamiento por uno de los siguientes motivos:
 - ✓ No cubierto: si el patógeno tenía una sensibilidad disminuida o era resistente al antibiótico prescrito.
 - ✓ Resistencia durante el tratamiento: cuando tras iniciado el tratamiento persistía el microorganismo que se estaba tratando.
 - ✓ Mala evolución clínica: cuando a pesar de que el patógeno era sensible al antibiótico, la evolución clínica del paciente era mala y se decidía sustituir o asociar otro antibiótico.
 - ✓ Toxicidad: cuando el antibiótico debió sustituirse por efectos adversos en los pacientes o reacciones alérgicas.

- Desescalada: cuando teniendo los resultados del antibiograma se decidió modificar el tratamiento antibiótico, bien eligiendo otro con menor espectro y que cubría al patógeno causante de la infección, o bien suspendiendo los tratamientos asociados que no cubrían a dicho microorganismo.

- Sin cambios: no se realizó ningún cambio en la medicación una vez conocido el resultado del antibiograma.

IV.4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis descriptivo las variables cuantitativas se representaron con la mediana y el rango intercuartílico (RIC). Las variables cualitativas se representaron según su distribución de frecuencias y porcentaje en relación al total de pacientes (N, %). Al mismo tiempo, se estableció el número de pacientes que vivían o fallecían según cada variable estudiada, expresando esta proporción en relación al total de pacientes que cumplían dicha condición (N, %). La comparación entre las variables cualitativas se realizó mediante el *test Chi-cuadrado de Pearson* (χ^2); mientras que la comparación de las variables cuantitativas se realizó mediante la prueba no paramétrica *U de Mann-Whitney*.

Los datos se analizaron con el programa estadístico *IBM SPSS Statistics versión 20.0* para *Windows*.

Los valores con $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Con cada una de las variables del estudio se realizó un modelo de regresión de *Cox univariante* para predecir mortalidad a 28 días y aquellas variables que mostraron significación $p < 0,1$ en el univariante fueron introducidas en el análisis multivariante que se expresó con HR [IC 95%].

El análisis de *Cox multivariante* se realizó mediante el método “introducir”, o de forma automática mediante el método de pasos hacia adelante o “*método de Wald*”. Previamente se determinó la existencia de colinealidad entre las variables mediante el test de *Correlación de Spearman*, excluyéndose del modelo la o las variables incluidas dentro de la variable más general.

Para cada una de las variables significativas obtenidas en la *Regresión de Cox multivariante (método de Wald)* se realizó el estudio de supervivencia, analizando el tiempo de supervivencia a 28 días mediante el *test de Kaplan – Meier*, representando gráficamente las curvas de supervivencia y realizando la comparación con el test de *Logaritmo del rango*.

Posteriormente, se realizó un modelo de *regresión logística binaria univariante* para cada una de las variables con el fin de determinar los factores predictores de mortalidad hospitalaria por sepsis nosocomial, los cuales se expresaron como OR [IC 95%], considerándose significativos valores $p < 0,05$.

A continuación, se realizó un *análisis multivariante* en donde se ajustaron por cada una de las variables importantes para el análisis (aquellas que en la regresión logística binaria univariante presentaron valores de $p < 0,1$). Si las variables presentaban colinealidad se procedió según el modelo anterior, excluyéndolas.

Para evaluar la validez del modelo de regresión logística binaria multivariante, se calculó el área bajo la curva (ABC), con el intervalo de confianza del 95%. Para ello, previamente se calculó una función de probabilidad en base a las variables significativas en la regresión logística multivariante (*método Wald*).

Finalmente, con el objetivo de evaluar el impacto de las subpoblaciones leucocitarias al diagnóstico de los pacientes con SN, se calculó el área bajo la curva de cada una de ellas, para determinar su utilidad para predecir la supervivencia. Para evaluar su impacto en la mortalidad hospitalaria, se procedió a categorizar cada una de las subpoblaciones leucocitarias que presentaran ABC con $p < 0,1$ en deciles y se realizó un análisis de *regresión logística binaria univariante* con cada decil, considerándose como significativas si $p < 0,05$. Se creó un modelo de *regresión logística multivariante* para los deciles de las poblaciones leucocitarias significativas en el *análisis univariante* ajustadas por los datos demográficos, los antecedentes personales y las variables clínicas al ingreso y al diagnóstico que presentaron $p < 0,1$.

IV.5.- ASPECTOS ÉTICOS Y DEONTOLÓGICOS

La metodología del estudio fue aprobada por la Comisión de Investigación y el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

La recogida de los datos de las historias clínicas se realizó en el propio centro y toda la información del estudio fue centralizada en una base de datos anonimizada, controlada y custodiada por la investigadora principal. Los datos fueron tratados de manera confidencial y anónima, según lo dispuesto por la Ley orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD).

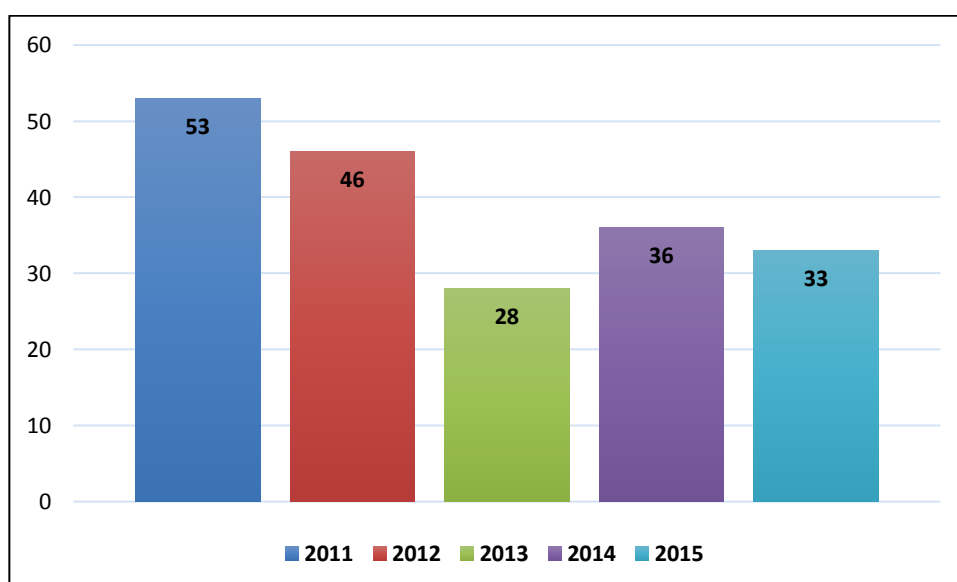
V. RESULTADOS

V.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se analizaron 196 pacientes que cumplían con los criterios diagnósticos de sepsis, sepsis grave y shock séptico de origen nosocomial. A partir de ahora, hablaremos genéricamente de sepsis nosocomial (SN). Todos estos pacientes proceden de los servicios médicos, quirúrgicos y de las unidades de críticos del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Entre los años 2011 a 2015 se identificaron una media de 39 casos por año, representados en la **Ilustración 25**

Ilustración 25: Frecuencia de casos con sepsis nosocomial identificados por año de estudio.



En las **Tablas 8, 9 y 10** se muestran los resultados de frecuencia de la población estudiada. Los resultados que se detallan corresponden a datos demográficos y antecedentes personales, datos clínicos y analíticos durante el ingreso y al diagnóstico del episodio de SN. Los resultados en las variables cualitativas se presentan con la distribución de frecuencias (N, %), mientras que las variables cuantitativas según su mediana y rango intercuartílico [RIC]. También se presentan los resultados según el evento final durante su estancia hospitalaria (supervivientes y no supervivientes), así como su proporción

respecto al total de pacientes incluidos en cada variable. Las diferencias estadísticas encontradas entre ambos grupos se representan con el **p-valor**.

De los 196 pacientes con SN (**Tabla 8**) sobrevivieron 107 (54,6%) y fallecieron 89 (45,4%). La mediana de edad del total de pacientes fue de 73 años con un RIC de [68,1 – 71,4] años. En la distribución por sexo, se observó un predominio masculino con 134 (68,4%) afectados.

En cuanto a los antecedentes personales que presentaban los pacientes con SN destacaron por su frecuencia: la patología cardíaca con 125 casos (63,8%), la hipertensión arterial con 120 casos (61,2%), la dislipemia con 113 casos (57,7%), el hábito de fumar con 90 casos (45,9%) y los pacientes con antecedentes de cáncer con 67 casos (34,2%) del total de pacientes.

Cuando se compararon los pacientes que sobrevivieron respecto a los que fallecieron durante la estancia hospitalaria, se observaron diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables: edad, antecedente de patología vascular, IRC y los pacientes con antecedentes de intervención por cirugía vascular.

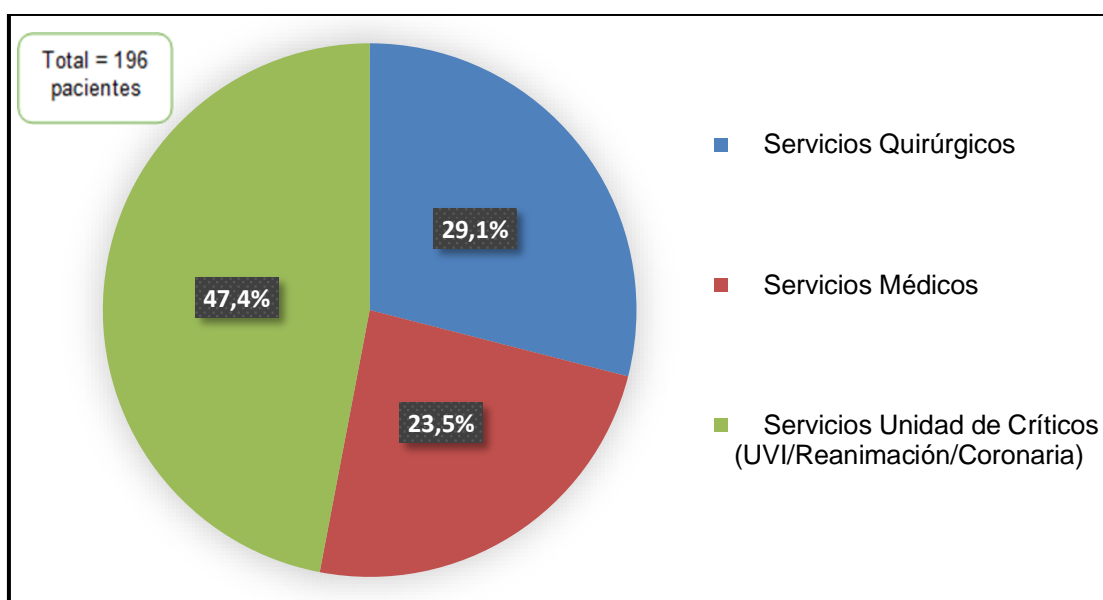
Tabla 8 : Análisis descriptivo de los datos demográficos y antecedentes personales de los pacientes con sepsis nosocomial. En función del desenlace clínico

	Total = 196	Estado final		p-valor
		Vivos = 107 (54,6%)	Muertos = 89 (45,4%)	
Características				
Edad (años)	73,0 [68,1 - 71,4]	70,0 [65,9 - 70,5]	75,0 [69,4 - 74,0]	0,032
Sexo (masculino)	134 (68,4)	67 (50,0)	67 (50,0)	NS
Antecedentes Personales				
HTA	120 (61,2)	67 (55,8)	53 (44,2)	NS
Patología cardíaca	125 (63,8)	70 (56,0)	55 (44,0)	NS
Patología vascular	53 (27,0)	21 (39,6)	32 (60,4)	0,010
Patología cerebrovascular	23 (11,7)	13 (56,5)	10 (43,5)	NS
Dislipidemia	113 (57,7)	63 (55,8)	50 (44,2)	NS
Diabetes Mellitus	55 (28,1)	30 (54,5)	25 (45,5)	NS
Cáncer	67 (34,2)	31 (46,3)	36 (53,7)	NS
Obesidad	41 (20,9)	24 (58,5)	17 (41,5)	NS
Hábito de fumar	90 (45,9)	48 (53,3)	42 (46,7)	NS
EPOC	36 (18,4)	23 (63,9)	13 (36,1)	NS
IRC	38 (19,4)	15 (39,5)	23 (60,5)	0,037
Diálisis	5 (2,6)	1 (20,0)	4 (80,0)	NS
Tratamiento con corticoides	24 (12,2)	15 (62,5)	9 (37,5)	NS
Alcohol	29 (14,8)	13 (44,8)	16 (55,2)	NS
Inmunosupresión	35 (17,9)	20 (57,1)	15 (42,9)	NS
VIH	2 (1,0)	2 (100)	0 (0,0)	NS
Enfermedad hepática	12 (6,1)	6 (50,0)	6 (50,0)	NS
Trasplantado	8 (4,1)	6 (75,0)	2 (25,0)	NS
Institucionalizados	3 (1,5)	1 (33,3)	2 (66,7)	NS
Antecedentes de intervenciones quirúrgicas	149 (76,0)	78 (52,3)	71 (47,7)	NS
Antecedentes de intervenciones quirúrgicas (tipo)				
Intervenciones cirugía cardíaca	40 (20,4)	19 (47,5)	21 (52,5)	NS
Intervenciones cirugía vascular	27 (13,8)	10 (37,0)	17 (63,0)	0,048
Intervenciones cirugía general	61 (31,1)	32 (52,5)	29 (47,5)	NS
Intervenciones cirugía urológica	22 (11,2)	15 (68,2)	7 (31,8)	NS
Intervenciones cirugía traumatológica	29 (14,8)	17 (58,6)	12 (41,4)	NS
Otras cirugías	37 (18,9)	22 (59,5)	15 (40,5)	NS

HTA: Hipertensión Arterial, EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, IRC: Insuficiencia Renal Crónica, VIH: Virus de Inmunodeficiencia Adquirida, NS: No significativo

Durante el ingreso (**Tabla 9**), entre las patologías que motivaron éste, destacaron la patología cardíaca con 93 casos (47,4%), seguido de la patología abdominal con 29 casos (14,8%), de otras patologías con 26 casos (13,3%), de la patología vascular con 19 casos (9,7%) y de la patología hematológica con 14 casos (7,1%). Las Unidades de Críticos (UVI, Reanimación y Coronarias) presentaron 93 casos (47,4%) con SN, seguidos de los servicios quirúrgicos con 57 (29,1%) y de los servicios médicos con 46 casos (23,5%) (**Ilustración 26**).

Ilustración 26: Distribución de pacientes por grupos de servicios donde adquirieron el episodio de sepsis nosocomial



En la **Ilustración 27** se detalla la proporción de pacientes por servicios en donde se adquirió la SN. En la misma se observa una mayor prevalencia en la Unidad de Reanimación con el 33% del total de casos, seguido de la Unidad de Coronarias con el 11% de los casos, de cirugía general con el 10%, cardiología con el 9% y hematología con el 8% del total de casos.

Ilustración 27: Distribución de pacientes por servicios donde adquirieron el episodio de sepsis nosocomial

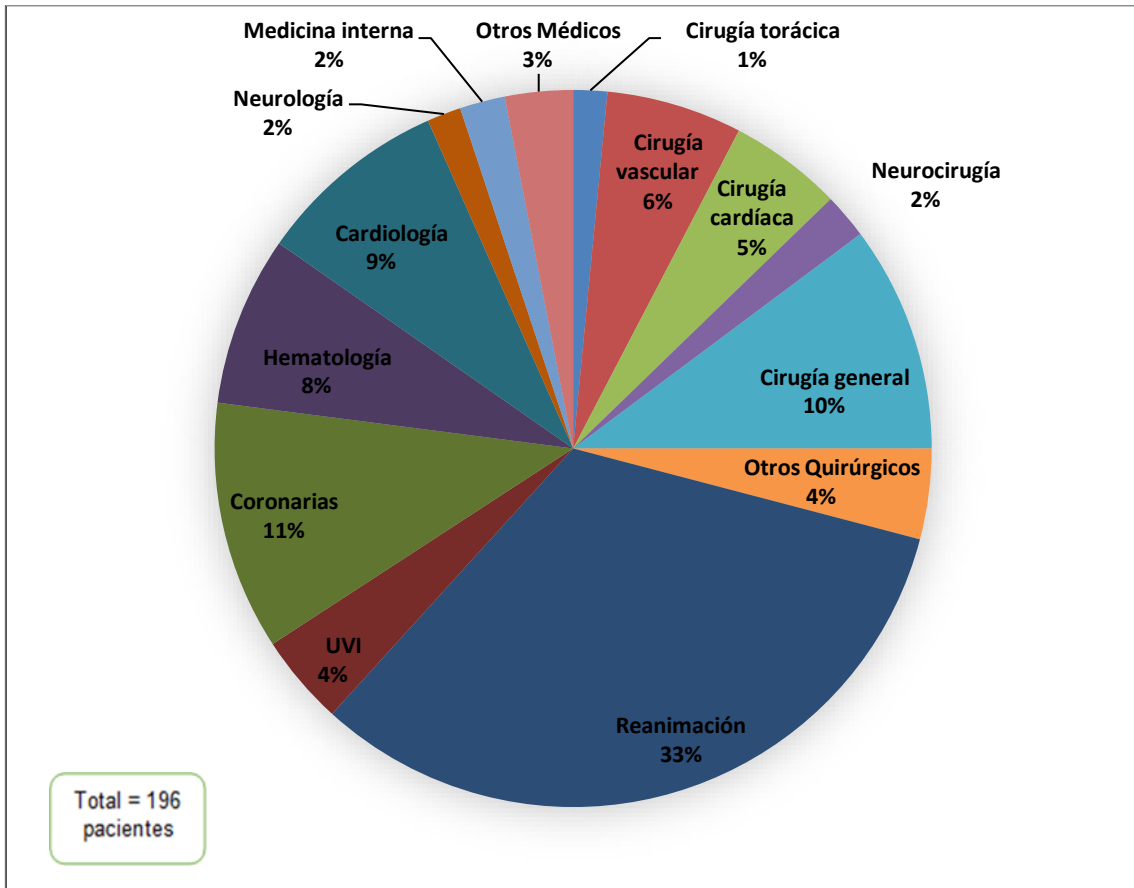


Tabla 9 : Análisis descriptivo de las variables clínicas al ingreso y al diagnóstico de los pacientes con sepsis nosocomial. En función del desenlace clínico

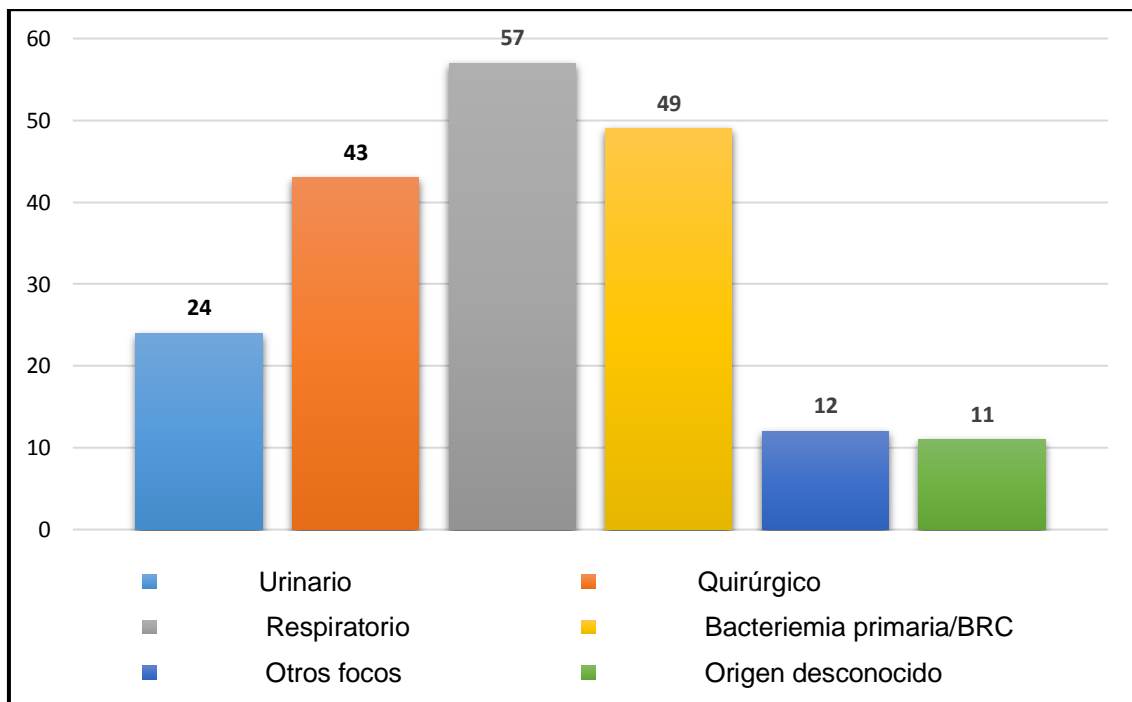
	Total = 196	Estado final		p-valor
		Vivos = 107 (54,6%)	Muertos = 89 (45,4%)	
Ingreso por patologías				
Cardíaca	93 (47,4)	59 (63,4)	34 (36,6)	0,018
Vascular	19 (9,7)	6 (31,6)	13 (68,4)	0,034
Neurológica	13 (6,6)	6 (46,2)	7 (53,8)	NS
Abdominal	29 (14,8)	15 (51,7)	14 (48,3)	NS
Traumatológica	4 (2,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	NS
Hematológica	14 (7,1)	7 (50,0)	7 (50,0)	NS
Otras	26 (13,3)	12 (46,2)	14 (53,8)	NS
Servicio responsable de adquisición				
Servicios quirúrgicos	57 (29,1)	29 (50,9)	28 (49,1)	NS
Servicios médicos	46 (23,5)	20 (43,5)	26 (56,5)	NS
Servicios unidad de críticos (UVI/Reanimación/Coronaria)	93 (47,4)	58 (62,4)	35 (37,6)	0,038
Sepsis con fallo de órgano: Sepsis grave/shock séptico	146 (74,5)	70 (47,9)	76 (52,1)	0,001
Codigo sepsis (si)	98 (50,0)	61 (62,2)	37 (37,8)	0,031
Foco de infección asumible				
Urinario	24 (12,2)	14 (58,3)	10 (41,7)	NS
Quirúrgico	43 (21,9)	21 (48,8)	22 (51,2)	NS
Respiratorio	57 (29,1)	29 (50,9)	28 (49,1)	NS
Bacteriemia primaria/BRC	49 (25,0)	34 (69,4)	15 (30,6)	0,016
Otros focos	12 (6,1)	5 (41,7)	7 (58,3)	NS
Origen desconocido	11 (5,6)	4 (36,4)	7 (63,6)	NS
Infecciones asociados a dispositivos				
Infección respiratoria asociada a ventilación mecánica	18 (9,2)	7 (38,9)	11 (61,1)	NS
Infección urinaria asociada a sondaje	18 (9,2)	12 (66,7)	6 (33,3)	NS
Bacteriemia relacionada con el catéter	23 (11,7)	15 (65,2)	8 (34,8)	NS
Episodio tratado en Unidad de Críticos				
Más de un episodio de sepsis durante el ingreso	49 (25,0)	19 (38,8)	30 (61,2)	0,010
Tiempo desde ingreso al diagnóstico (días)	10,0 [11,4 - 14,5]	9,0 [10,1 - 13,0]	10,0 [11,8 - 17,5]	NS
Cirugía al ingreso	135 (68,9)	79 (58,5)	56 (41,5)	NS
Tipo de Cirugía al ingreso				
Cirugía cardíaca	64 (32,7)	48 (75,0)	16 (25,0)	0,000
Cirugía vascular	21 (10,7)	7 (33,3)	14 (66,7)	0,038
Cirugía general	27 (13,8)	14 (51,9)	13 (48,1)	NS
Cirugía urológica	6 (3,1)	3 (50,0)	3 (50,0)	NS
Cirugía traumatológica	2 (1,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	NS
Otras cirugías	15 (7,7)	6 (40,0)	9 (60,0)	NS
Uso de dispositivos al diagnóstico				
Sonda urinaria	157 (80,9)	85 (54,1)	72 (45,9)	NS
Catéter	155 (79,9)	85 (54,8)	70 (45,2)	NS
Ventilación mecánica	87 (44,6)	46 (52,9)	41 (47,1)	NS
Antimicrobianos al diagnóstico				
Uso de antimicrobiano empírico	176 (91,2)	96 (54,5)	80 (45,5)	NS

BRC: Bacteriemia relacionada con el catéter, NS: No significativo

Durante el ingreso, presentaron sepsis con algún fallo de órgano (SG/SS) 146 pacientes (74,5%). Los pacientes atendidos bajo el protocolo del código sepsis fueron 98 (50%).

Se identificó algún foco de infección en 185 pacientes (94,4%) (**Ilustración 28**), predominando el foco respiratorio con 57 casos (29,1%) del total, seguido de la bacteriemia primaria/BRC con 49 casos (25%), el foco quirúrgico con 43 casos (21,9%) y el foco urinario con 24 casos (12,2%) fueron los siguientes en importancia.

Ilustración 28: Focos de infección de los pacientes con sepsis nosocomial y su frecuencia (N).



En 59 pacientes (30,1%), se constató infección asociada a dispositivos. Dentro de este grupo la BRC fue la más frecuente con 23 casos (11,7%) del total de pacientes, seguido de la infección respiratoria asociada a ventilación mecánica con 18 casos (9,2%) y de la infección del tracto urinario asociada a sondaje vesical, también con 18 casos (9,2%).

De los 196 pacientes, 152 (77,6%) recibieron tratamientos dentro de una Unidad de Críticos. Así mismo, un cuarto del total de casos (25%) presentó más de un episodio de sepsis durante su ingreso.

La mediana del tiempo en días desde el ingreso hasta el diagnóstico del episodio de SN, fue de 10,0 días RIC [11,4 – 14,5] (**Tabla 9**). En 135 casos (68,9%) del total de pacientes, se realizó alguna intervención quirúrgica durante el ingreso y previo al diagnóstico de SN. En 64 casos (32,7%) se realizó cirugía cardíaca. También se realizó cirugía general a 27 (13,8%) de los pacientes, mientras que en 21 pacientes (10,7%) se realizó cirugía vascular.

En cuanto al uso de dispositivos al momento del diagnóstico, la sonda urinaria estaba presente en 157 casos (80,9%), mientras que 155 casos (79,9%) portaban un catéter vascular. El uso de ventilación mecánica fue identificado en 87 casos (44,6%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los que vivieron y fallecieron por el uso de estos dispositivos.

La terapia antimicrobiana empírica al momento del diagnóstico, fue iniciada en 176 casos (91,2%).

Cuando se compararon los pacientes que sobrevivieron con respecto a los que fallecieron durante la estancia hospitalaria, se observaron diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables: ingreso por patología cardíaca, ingreso por patología vascular, SN adquiridas en unidades de críticos, sepsis con fallo de órgano, código sepsis, bacteriemia primaria/BRC como foco de infección, presentar más de un episodio de sepsis durante el ingreso y ser intervenido por cirugía cardíaca y cirugía vascular durante el ingreso.

En la **Tabla 10**, la mediana de leucocitos registrada al momento del ingreso fue de $7,9 \times 10^3$ células/mm³ y al momento del diagnóstico de la sepsis nosocomial fue de $12,9 \times 10^3$ células/mm³, no existiendo diferencias significativas entre los supervivientes y los no supervivientes. El resto del leucograma, expresado en cifras absolutas de neutrófilos, monocitos, basófilos y linfocitos, tanto al ingreso como al diagnóstico, tampoco mostraba diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Únicamente aparecían diferencias estadísticamente significativas en el valor absoluto de eosinófilos al

diagnóstico de sepsis entre vivos ($0,04 \times 10^3$ células/mm³ [0,08-0,16]) y muertos ($0,01 \times 10^3$ células/mm³ [0,04-0,10]).

Según nuestro laboratorio de referencia el 55,4% de nuestra cohorte presentó linfopenia en el momento del diagnóstico del episodio de sepsis, considerándose ésta cuando el recuento de linfocitos fue menor de 900 células/mm³.

Los pacientes no presentaron diferencias significativas en los datos bioquímicos al ingreso.

Los valores de urea al diagnóstico fueron de 66,5 mg/dL, RIC [74,5-88,8], siendo más elevados en los individuos que fallecieron con 76 mg/dL RIC [80,9-101,5] ($p=0,001$). Los valores de creatinina al diagnóstico fueron de 1,5 mg/dL, RIC [1,7-2,1], y también fueron más elevados en los que fallecieron con 1,9 mg/dL, RIC [1,9-2,4] ($p<0,001$).

Los valores de pH, PCR, PCT y lactato no se encuentran reflejados en la **Tabla 10** debido a que no se obtuvieron datos de todos los pacientes. En base a los datos disponibles, se obtuvo que la mediana del pH al diagnóstico fue de 7,4 RIC [6,9-8,6], la de la PCR fue de 186,9 mg/mL RIC [181,9-216,6], la de la PCT fue de 2,2 ng/mL RIC [5,5-13,1] y la del lactato de 20,0 mg/dL RIC [23,3-29,8], observándose diferencias estadísticamente significativas entre los que sobrevivieron y fallecieron durante la estancia hospitalaria para los valores de PCT y lactato al diagnóstico, siendo éstos más elevados en los pacientes que fallecieron.

Se identificó algún microorganismo en 150 casos (76,5%), no encontrándose diferencias significativas entre los que vivieron y fallecieron.

Tabla 10: Análisis descriptivo de los datos analíticos al ingreso y al diagnóstico y datos microbiológicos de los pacientes con sepsis nosocomial. En función del desenlace clínico

	Total = 196	Estado final		p-valor
		Vivos = 107 (54,6%)	Muertos = 89 (45,4%)	
Datos de laboratorio al ingreso				
Urea	51,0 [54,2-66,6]	46,0 [50,7-63,3]	55,0 [54,1-67,6]	NS
Creatinina	1,0 [1,2-1,5]	1,0 [1,1-1,5]	1,1 [1,2-1,5]	NS
Bilirrubina (mg/dL)	0,6 [0,7-2,3]	0,7 [0,3-2,7]	0,5 [0,4-2,5]	NS
Glicemia (mg/dL)	113,0 [121,2-136,4]	113,5 [120,4-141,3]	112,0 [115,0-137,4]	NS
INR	1,2 [1,4-1,8]	1,2 [1,3-1,5]	1,2 [1,5-2,2]	NS
Plaquetas (x10 ⁹ /mm ³)	192,0 [187,8-217,2]	194,0 [183,2-217,7]	191,0 [179,7-230,3]	NS
Leucocitos totales (x10 ⁹ /mm ³)	7,9 [8,2-9,3]	8,0 [8,2-9,9]	7,9 [7,6-9,1]	NS
Monocitos (x10 ⁹ /mm ³)	0,5 [0,5-0,7]	0,5 [0,5-0,8]	0,5 [0,5-0,8]	NS
Linfocitos (x10 ⁹ /mm ³)	1,6 [1,6-1,9]	1,7 [1,7-2,1]	1,3 [1,4-1,9]	NS
Neutrófilos (x10 ⁹ /mm ³)	5,3 [5,7-6,6]	5,2 [5,6-7,0]	5,3 [5,3-6,6]	NS
Basófilos (x10 ⁹ /mm ³)	0,03 [0,04-0,05]	0,03 [0,03-0,06]	0,03 [0,03-0,05]	NS
Eosinófilos (x10 ⁹ /mm ³)	0,1 [0,1-0,2]	0,1 [0,1-0,2]	0,1 [0,1-0,2]	NS
Datos de laboratorio al diagnóstico				
Bilirrubina (mg/dL)	1,0 [1,2-1,9]	0,8 [1,0-1,9]	1,0 [1,2-2,3]	NS
Urea (mg/dL)	66,5 [74,5-88,8]	57,5 [63,7-83,4]	76,0 [80,9-101,5]	0,001
Creatinina (mg/dL)	1,5 [1,7-2,1]	1,3 [1,4-1,9]	1,9 [1,9-2,4]	<0,001
Glicemia (mg/dL)	134,5 [135,8-154,4]	139,0 [139,1-163,5]	124,0 [126,0-151,5]	NS
INR	1,4 [1,5-1,9]	1,4 [1,4-1,9]	1,5 [1,5-2,2]	NS
Plaquetas (x10 ⁹ /mm ³)	165,5 [180,6-224,2]	172,0 [173,8-231,3]	159,0 [168,3-236,0]	NS
Leucocitos totales (x10 ⁹ /mm ³)	12,9 [12,8-15,2]	13,5 [12,8-15,9]	12,3 [11,7,1-15,4]	NS
Monocitos (x10 ⁹ /mm ³)	0,6 [0,6-0,8]	0,6 [0,6-0,8]	0,5 [0,5-0,8]	NS
Linfocitos (x10 ⁹ /mm ³)	0,8 [0,9-1,2]	0,9 [0,9-1,2]	0,8 [0,8-1,2]	NS
Neutrófilos (x10 ⁹ /mm ³)	10,9 [10,9-13,1]	11,3 [10,8-13,7]	10,5 [10,1-13,5]	NS
Basófilos (x10 ⁹ /mm ³)	0,03 [0,04-0,08]	0,03 [0,04-0,09]	0,03 [0,04-0,09]	NS
Eosinófilos (x10 ⁹ /mm ³)	0,02 [0,07-0,12]	0,04 [0,08-0,16]	0,01 [0,04-0,10]	0,024
Datos microbiológicos				
Sepsis con microorganismo	150 (76,5)	83 (55,3)	67 (44,7)	NS

INR: International Normalized Ratio, NS: No significativo

V.1.1. Análisis descriptivo de los pacientes quirúrgicos.

Analizando por separado los pacientes que precisaron intervención quirúrgica durante el ingreso y previo al desarrollo de la SN (**Tabla 11**), se observó que en 38 (28,1%) del total de estos pacientes, se realizó una intervención quirúrgica urgente. La mediana de días desde el ingreso hasta que se realizó la intervención fue de 3,0 días RIC [4,3 – 6,5]. En 31 de los 135 pacientes intervenidos (23,0%), la cirugía se clasificó como sucia/contaminada.

La duración de la cirugía tuvo una mediana de 250,0 minutos RIC [246,3 – 294,0]. La clasificación ASA del total de pacientes quirúrgicos fue de 3,0 RIC [3,0 – 3,3]. En 120 pacientes (90,2%) se realizó profilaxis antimicrobiana, observándose menor mortalidad en aquellos que recibieron dicha profilaxis (60,8% vs 39,2%; $p=0,037$).

Se realizó cirugía cardíaca en 64 pacientes (47,4%), seguido de cirugía general en 27 casos (20,0%) y de cirugía vascular en 21 casos (15,6%). Llama la atención que en este subgrupo de pacientes existía una mayor tasa de supervivientes frente a no supervivientes en los intervenidos por cirugía cardíaca (75,0% vs 25,0% $p<0,001$), mientras que en el subgrupo de pacientes intervenidos de cirugía vascular ocurría lo contrario, siendo los no supervivientes los que predominaron en los sometidos a este tipo de cirugía (33,3% vs 66,7% $p=0,011$).

Tabla 11 : Análisis descriptivo de los pacientes quirúrgicos con sepsis nosocomial. En función del desenlace clínico

	Total = 135	Estado final		p-valor
		Vivos = 79 (58,5%)	Muertos =56 (41,5)	
Cirugía urgente	38 (28,1)	22 (57,9)	16 (42,1)	NS
Nº de días prequirúrgico	3,0 [4,3-6,5]	3,0 [3,7-5,6]	2,5 [4,2-89]	NS
Cirugía sucia/contaminada	31 (23,0)	16 (51,6)	15 (48,4)	NS
Duración de la cirugía (minutos)	250,0 [246,3-294,0]	260,0 [250,1-309,5]	229,5 [216,5-296,8]	NS
Clasificación ASA	3,0 [3,0-3,3]	3,0 [3,0-3,4]	3,0 [2,7-3,4]	NS
Profilaxis quirúrgica	120 (90,2)	73 (60,8)	47 (39,2)	0,037
Tipo de Cirugía al ingreso				
Cirugía cardíaca	64 (47,4)	48 (75,0)	16 (25,0)	<0,001
Cirugía vascular	21 (15,6)	7 (33,3)	14 (66,7)	0,011
Cirugía general	27 (20,0)	14 (51,9)	13 (48,1)	NS
Cirugía urológica	6 (4,4)	3 (50,0)	3 (50,0)	NS
Cirugía traumatológica	2 (1,5)	1 (50,0)	1 (50,0)	NS
Otras cirugías	15 (11,1)	6 (40,0)	9 (60,0)	NS

ASA: American Society of Anesthesiologists, NS: No significativo

V.1.2. Análisis descriptivo de los pacientes con microorganismos identificados.

Como mencionamos anteriormente, en 150 pacientes se logró aislar algún microorganismo en el foco de infección (**Tabla 12**). Los microorganismos identificados fueron: enterobacterias en 70 pacientes (46,7%), cocos Gram positivos en 69 pacientes (46,0%), Bacilos Gram Negativos No Fermentadores (BGNNF) en 15 casos (10,0%), otros Bacilos Gram Negativos (BGN) en 3 pacientes (2,0%), anaerobios en 4 casos (2,7%) y hongos en 6 casos (4,0%). No observándose diferencias estadísticamente significativas entre vivos y muertos.

Tabla 12: Análisis descriptivo de los microorganismos identificados en los pacientes con sepsis nosocomial. En función del desenlace clínico

	Total= 150	Estado final		p-valor
		Vivos = 83 (55,3)	Muertos = 67 (44,7)	
Tipo de microorganismo*				
Cocos gram positivos	69 (46,0)	38 (55,1)	31 (44,9)	NS
Enterobacterias	70 (46,7)	43 (61,4)	27 (38,6)	NS
BGNNF	15 (10,0)	8 (53,3)	7 (46,7)	NS
Otros BGN	3 (2,0)	1 (33,3)	2 (66,7)	NS
Anaerobios	4 (2,7)	1 (25,0)	3 (75,0)	NS
Hongos	6 (4,0)	1 (16,7)	5 (83,3)	NS
Microorganismos resistentes	29 (19,2)	18 (62,1)	11 (37,9)	NS
SARM	6 (4,0)	5 (83,3)	1 (16,7)	NS
Enterobacterias BLEE	15 (10,0)	9 (60,0)	6 (40,0)	NS
Enterococo resistente a vancomicina	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	NS
Pseudomonas multirresistentes	4 (2,7)	2 (50,0)	2 (50,0)	NS
Acinetobacter spp. resistente a carbapenémicos	2 (1,3)	1 (50,0)	1 (50,0)	NS
Carbapenemasa	1 (0,7)	1 (100)	0 (0,0)	NS
Otros BGN MR	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (100)	NS
Antibioticoterapia				
Antibiótico empírico correcto	113 (75,3)	63 (55,8)	50 (44,2)	NS
Cambio de antibiótico	44 (29,3)	23 (52,3)	21 (47,7)	NS
Desescalada de antibiótico	39 (26,0)	29 (74,4)	10 (25,6)	0,005
Sin cambios	68 (45,3)	32 (47,1)	36 (52,9)	NS

*Al menos un tipo de microorganismo en el foco de infección, BGNNF: Bacilos Gram negativos no fermentadores, BGN: Bacilo Gram negativo, SARM: Staphylococcus aureus resistente a meticilina, BLEE: Betalactamasa de espectro extendido, MR: Multirresistente

Los microorganismos que presentaron algún perfil de resistencia antibiótica fueron identificados en 29 pacientes (19,2%). De ellos, los más frecuentes fueron las enterobacterias productoras de BLEE (*Betalactamasa de Espectro Extendido*) con 15 casos (10,0%), el SARM (*Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina) con 6 casos (4,0%), las *Pseudomonas spp.* multirresistentes (MR) en 4 casos (2,7%) y el *Acinetobacter spp.* resistente a carbapenémicos en 2 casos (1,3%). Sólo un paciente presentó una bacteria productora de carbapenemasa (0,7%) y otro un BGN MR (0,7%).

Al obtenerse el antibiograma se constató que el tratamiento antibiótico empírico recibido era correcto en 113 casos (75,3%). Se realizó cambio de antibiótico en 44 casos (29,3%) y se desescaló en 39 casos (26,0%),

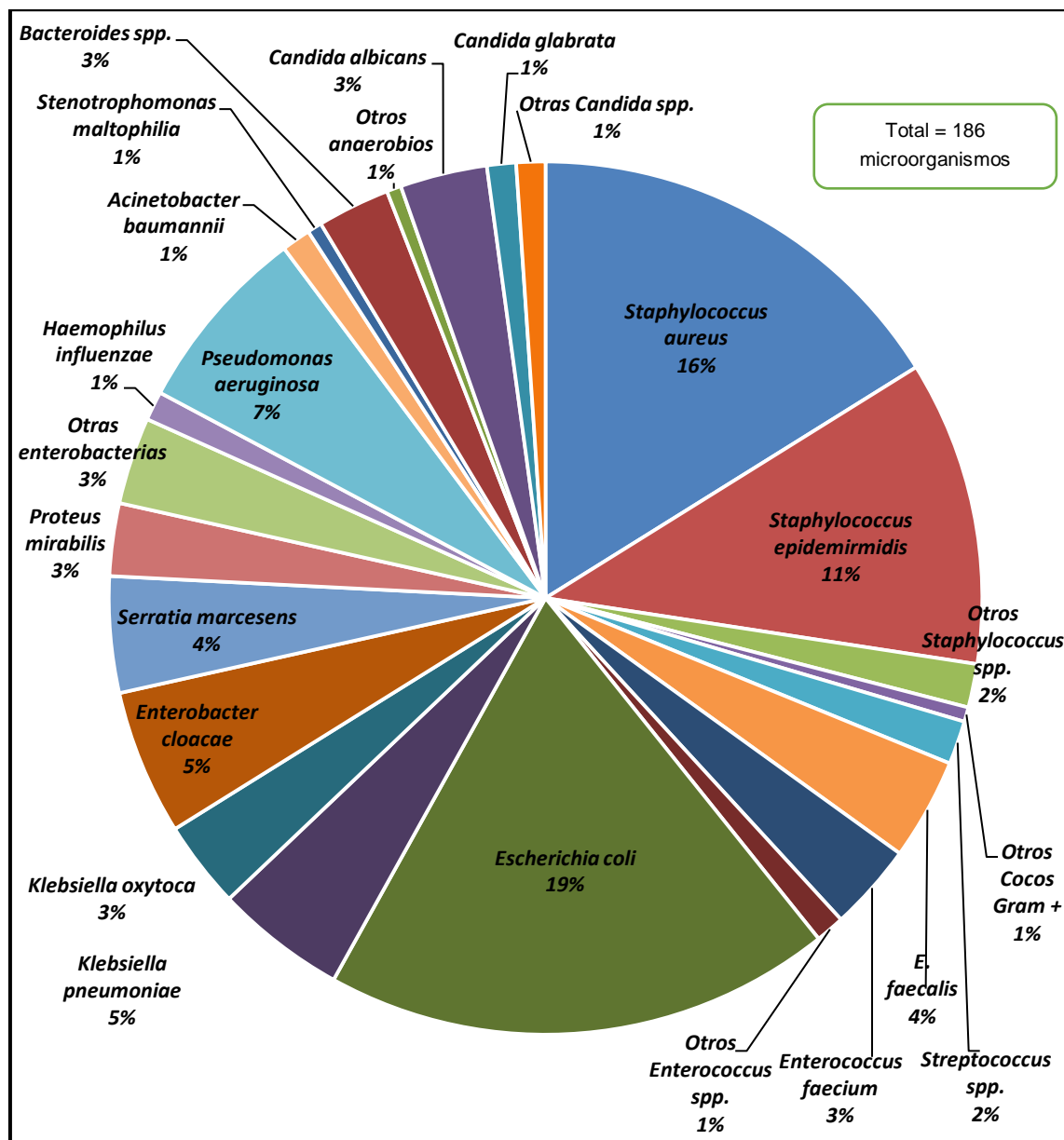
encontrándose en estos últimos diferencias estadísticamente significativas entre los que vivieron y fallecieron (74,4% vs 25,6%; $p=0,005$).

No se realizó ningún cambio de antibiótico en 68 pacientes (45,3%) una vez conocido el antibiograma.

Se lograron identificar un total de 186 microorganismos en estos 150 pacientes con cultivos positivos. En la **Ilustración 29** se refleja la distribución porcentual del total de microorganismos identificados, donde se observó un predominio de *E. coli* 19%, seguido de *S. aureus* con 16%, *S. epidermidis* 11% y *P. aeruginosa* 7% como los microorganismos más frecuentes.

Del total de microorganismos aislados, 29 cepas fueron de *S. aureus*, de éstas, 6 fueron SARM (20,7%). De un total de 15 cepas de *Klebsiella spp* identificadas, 3 de ellas (20%) tenían un perfil BLEE. De las 35 cepas de *E. coli* aisladas, 11 (31,4%) fueron BLEE. De las 10 cepas aisladas de *E. cloacae* una de ellas (10%) fue BLEE, mientras que otra de estas cepas (10%), presentaba una carbapenemasa. De las 13 cepas aisladas de *P. aeruginosa*, 4 (30,8%) de ellas fueron MR y de las cepas de *Acinetobacter baumannii* las 2 identificadas eran resistentes a carbapenémicos (100%).

Ilustración 29: Distribución porcentual del total de microorganismos identificados a nivel de género y especie



En la **Ilustración 30** se representa la frecuencia de microorganismos por cada foco de sepsis nosocomial. En el foco urinario, predominaron las enterobacterias con 20 casos. En el foco quirúrgico, prevalecieron las infecciones por cocos Gram positivos con 20 casos. En el foco respiratorio, dominaron también los cocos Gram positivos con 13 casos. En la bacteriemia primaria/BRC de nuevo, destacaron los cocos Gram positivos con 28 casos y en otros focos, predominaron las enterobacterias con 9 casos. Los focos de

infección en donde no se aislaron microorganismos fueron más frecuentes en el foco respiratorio con un total de 23 casos, seguido del foco quirúrgico con 8 casos, otros focos con 3 casos y el foco urinario con 1 caso.

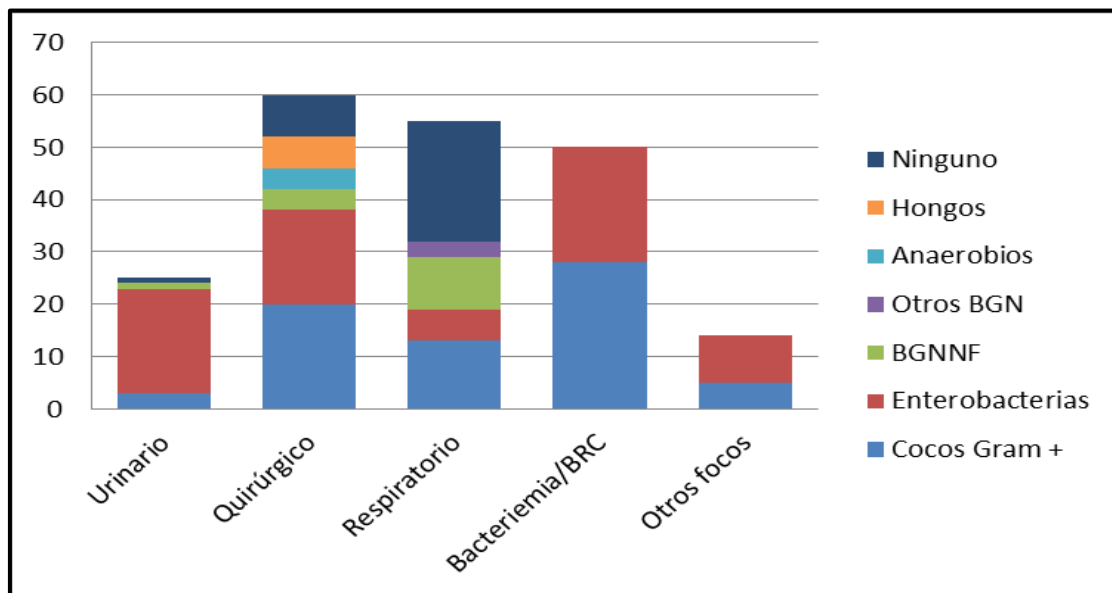


Ilustración 30: Frecuencia de microorganismos (tipo) según el foco de infección. Al menos un microorganismo en el foco de infección.

V.2. ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX

V.2.1. Análisis de regresión de Cox univariante de los datos demográficos, antecedentes personales y datos clínicos al ingreso y al diagnóstico.

Mediante un modelo de regresión de Cox univariante se analizaron todas las variables (datos demográficos, antecedentes personales, datos clínicos al ingreso y al diagnóstico) (**Tablas 13, 14**), relacionándolas con el tiempo transcurrido hasta el evento de interés que, en este caso, fue el momento del éxitus por sepsis nosocomial en los primeros 28 días desde el diagnóstico.

De esta manera se pretende conocer la magnitud y significación estadística de la influencia que tuvieron cada una de las variables sobre la supervivencia a los 28 días.

Los datos mostraron que por cada año de edad se incrementaba el riesgo de muerte a los 28 días en 1,03 veces ($p=0,027$). Los pacientes que contaban con el antecedente de una patología vascular, incrementaban su riesgo de muerte a los 28 días en 2,20 veces ($p=0,001$). En caso de presentar como antecedente IRC, el riesgo de muerte a los 28 días aumentaba en 2,04 veces ($p=0,005$). La situación era similar en los pacientes que presentaban como antecedente el haber sido intervenido quirúrgicamente de alguna patología vascular. En ellos el riesgo de muerte por sepsis nosocomial a los 28 días se incrementaba en 2,24 veces ($p=0,003$).

El resto de variables mostradas en la **Tabla 13** no presentaron significación estadística con respecto a su influencia en la mortalidad temprana por sepsis nosocomial.

Tabla 13 : Regresión de Cox univariante. Datos demográficos y antecedentes personales.

	Hazar Ratio (HR)	IC 95%		p-valor
		Superior	Inferior	
Características				
Edad (años)	1,03	1,00	1,05	0,027
Sexo (masculino)	1,34	0,81	2,22	NS
Antecedentes personales				
HTA	0,92	0,58	1,44	NS
Patología cardíaca	0,95	0,60	1,51	NS
Patología vascular	2,20	1,39	3,48	0,001
Patología cerebrovascular	1,16	0,60	2,25	NS
Dislipemia	0,86	0,55	1,35	NS
Diabetes mellitus	1,17	0,72	1,91	NS
Cáncer	1,40	0,89	2,20	NS
Obesidad	0,98	0,56	1,70	NS
Hábito de fumar	0,92	0,59	1,45	NS
EPOC	0,86	0,47	1,56	NS
IRC	2,04	1,24	3,34	0,005
Diálisis	2,73	1,00	7,47	NS
Tratamiento con corticoides	0,75	0,36	1,57	NS
Alcohol	0,95	0,50	1,80	NS
Inmunosupresión	0,78	0,42	1,45	NS
VIH	0,05	0,00	358,73	NS
Enfermedad hepática	1,59	0,69	3,67	NS
Trasplantado	0,51	0,13	2,09	NS
Institucionalizados	2,70	0,66	11,02	NS
Antec.intervenciones quirúrgicas	1,25	0,72	2,17	NS
Intervenciones quirúrgicas (tipo)				
Intervenciones cirugía cardíaca	1,20	0,70	2,06	NS
Intervenciones cirugía vascular	2,24	1,31	3,85	0,003
Intervenciones cirugía general	1,04	0,65	1,68	NS
Intervenciones cirugía urológica	0,60	0,26	1,39	NS
Intervenciones cirugía traumatológica	0,79	0,41	1,55	NS
Otras cirugías	0,91	0,51	1,63	NS

HTA: Hipertensión Arterial, EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, IRC: Insuficiencia Renal Crónica, VIH: Virus de Inmunodeficiencia Adquirida, NS: No significativo

En cuanto a las variables clínicas en el momento del ingreso y del diagnóstico (**Tabla 14**), se observó que los pacientes que ingresaron por una patología vascular tenían incrementado el riesgo de mortalidad temprana en 2,26 veces ($p=0,010$), los que ingresaron por patología cardíaca presentaron un menor riesgo de mortalidad comparados con los demás pacientes que presentaron SN.

El presentar criterios de SG o SS al momento del diagnóstico incrementaba el riesgo de muerte en 2,67 veces ($p=0,004$).

Los pacientes que fueron tratados bajo el protocolo del Código Sepsis, presentaron menor riesgo de morir a los 28 días [HR 0,63 ($p=0,046$)].

Se evidenció que por cada día de ingreso hospitalario el riesgo de mortalidad temprana se incrementaba en 1,02 veces ($p=0,014$).

En el caso de realizarse una intervención por cirugía vascular durante el ingreso, el riesgo de mortalidad temprana en pacientes que desarrollaban sepsis se incrementaba en 1,88 veces ($p=0,045$), mientras que la cirugía cardíaca parecía conferir menor riesgo de mortalidad a los 28 días [HR 0,37 ($p=0,001$)] en estos pacientes.

Tabla 14 : Regresión de Cox univariante. Variables clínicas al ingreso y al diagnóstico.

	Hazard Ratio (HR)	IC 95%		p-valor
		Superior	Inferior	
Ingreso por patologías				
Cardíaca	0,60	0,38	0,96	0,032
Vascular	2,26	1,22	4,18	0,010
Neurológica	0,93	0,37	2,29	NS
Abdominal	1,09	0,59	2,02	NS
Traumatológica	1,34	0,33	5,47	NS
Hematológica	0,86	0,35	2,13	NS
Otras	1,45	0,80	2,63	NS
Sepsis con fallo de órgano: sepsis grave/shock séptico	2,67	1,38	5,20	0,004
Código sepsis	0,63	0,40	0,99	0,046
Foco de infección				
Urinario	0,97	0,48	1,94	NS
Quirúrgico	1,49	0,90	2,46	NS
Respiratorio	0,87	0,53	1,44	NS
Bacteriemia primaria/BRC	0,61	0,34	1,08	NS
Otros focos	1,26	0,55	2,91	NS
Origen desconocido	1,67	0,73	3,85	NS
Infecciones asociadas a dispositivos				
Infección respiratoria asociada a ventilación mecánica	1,08	0,52	2,25	NS
Infección urinaria asociada a sondaje	0,81	0,35	1,87	NS
Bacteriemia relacionada con el catéter	0,81	0,39	1,69	NS
Episodio tratado en Unidad de Críticos				
Más de un episodio de sepsis durante el ingreso	1,02	0,62	1,69	NS
Tiempo desde el ingreso al diagnóstico (días)				
	1,02	1,00	1,04	0,014
Cirugía al ingreso				
	0,67	0,42	1,06	NS
Tipo de cirugía al ingreso				
Cirugía cardíaca	0,37	0,21	0,66	0,001
Cirugía vascular	1,88	1,01	3,48	0,045
Cirugía general	1,23	0,66	2,27	NS
Cirugía urológica	1,25	0,39	3,97	NS
Cirugía traumatológica	1,19	0,17	8,57	NS
Otras cirugías	1,02	0,44	2,34	NS
Uso de dispositivos				
Sonda urinaria	0,92	0,53	1,63	NS
Catéter	0,91	0,52	1,58	NS
Ventilación mecánica	1,13	0,73	1,78	NS
Antimicrobianos al diagnóstico				
Uso de antimicrobiano empírico	0,86	0,40	1,88	NS

BRC: Bacteriemia Relacionada con el Catéter, NS: No significativo.

V.2.2. Análisis de regresión de Cox multivariante de los datos demográficos, antecedentes personales y datos clínicos al ingreso y al diagnóstico.

Con el objetivo de conocer cuál era la influencia que tenían de forma simultánea los datos demográficos, los antecedentes personales y los datos clínicos al ingreso y al diagnóstico, en la supervivencia a 28 días del paciente con SN, se realizó además un modelo de regresión de Cox multivariante. Las variables seleccionadas fueron aquellas que resultaron tener en el modelo univariante un p -valor $< 0,1$, excluyéndose a los pacientes con antecedentes de intervenciones vasculares y con cirugía cardíaca y vascular al ingreso, ya que mostraban colinealidad con los pacientes con antecedentes de patología vascular y con los pacientes que ingresaban por patología cardíaca y vascular.

Para analizar la fuerza de la asociación entre los datos explicados anteriormente como factores predictores de la mortalidad temprana por sepsis nosocomial, se crearon **dos modelos** de regresión de Cox multivariante en función de:

1. Ajustar mediante el “*método introducir*” por las siguientes variables: datos demográficos, antecedentes personales y datos clínicos al ingreso y al diagnóstico de la SN.
2. Selección de forma automática de las variables del modelo realizando el método de pasos hacia adelante o *método Wald*.

A partir de estos modelos se intentó identificar qué variables se asociaban de forma independiente a la supervivencia de los pacientes estudiados.

V.2.2.1 Regresión de Cox multivariante para los datos demográficos, antecedentes personales, datos clínicos al ingreso y al diagnóstico ajustados simultáneamente mediante el “método introducir”.

En este modelo se han incluido todas las variables (datos demográficos, antecedentes personales, datos clínicos al ingreso y al diagnóstico) con $p\text{-valor} < 0,1$ en el modelo univariante. Obteniendo tras el ajuste simultáneo el siguiente modelo de regresión multivariante (**Tabla 15**).

Tabla 15 : Regresión de Cox multivariante (método introducir).

	Hazard Ratio (HR)	IC 95%		p-valor
		Superior	Inferior	
Edad	1,02	1,00	1,05	NS
Código Sepsis	0,77	0,48	1,23	NS
Antec. patología vascular	1,39	0,83	2,31	NS
IRC	1,97	1,18	3,28	0,009
Ingreso por patología cardíaca	0,58	0,33	1,01	NS
Ingreso por patología vascular	1,54	0,73	3,23	NS
SG/SS	3,60	1,73	7,52	0,001
Foco bacteriemia primaria/BRC	0,95	0,51	1,77	NS
Tiempo desde el ingreso al diagnóstico (días)	1,03	1,01	1,05	0,001
Cirugía al ingreso	0,45	0,27	0,74	0,002

IRC: Insuficiencia Renal Crónica, SG/SS: Sepsis Grave/Shock Séptico, BCR: Bacteriemia Relacionada con el Catéter, NS: No significativo

Al ajustar por edad, código sepsis, antecedente de patología vascular, insuficiencia renal crónica, patología cardíaca y vascular al ingreso, presentar SG/SS al diagnóstico, tener como foco de infección bacteriemia primaria/BRC, el tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico (días) y cirugía al ingreso antes del diagnóstico de la SN, se observó que eran factores independientes de mortalidad temprana: la IRC, que incrementó el riesgo de muerte en 1,97 veces ($p=0,009$); presentar SG/SS al diagnóstico, que incrementó el riesgo en 3,60 veces ($p=0,001$) y el tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico de SN, donde por cada día hasta el diagnóstico de la sepsis se incrementaba el riesgo de muerte en 1,03 veces ($p=0,001$).

Los pacientes intervenidos quirúrgicamente previo al diagnóstico de SN presentaron menor riesgo de mortalidad a 28 días [HR 0,45 ($p=0,002$)], que los pacientes que ingresaron por una patología médica.

V.2.2.2 Regresión de Cox multivariante por pasos hacia adelante “método de Wald” para los datos demográficos, antecedentes personales, datos clínicos al ingreso y al diagnóstico.

En este modelo, al igual que en el modelo anterior, se han incluido las variables con p -valor $<0,1$ en el modelo univariante. Tras el ajuste automático mediante el *método de Wald*, obtuvimos el siguiente modelo de regresión multivariante.

Tabla 16 : Regresión de Cox multivariante (método de Wald).

	Hazard Ratio (HR)	IC 95%		p -valor
		Superior	Inferior	
Antec. patología vascular	1,84	1,15	2,94	0,011
IRC	1,95	1,18	3,22	0,010
SG/SS	3,37	1,65	6,88	0,001
Tiempo desde el ingreso al diagnóstico (días)	1,03	1,01	1,05	0,001
Cirugía al ingreso	0,46	0,29	0,74	0,001

IRC: Insuficiencia Renal Crónica, SG/SS: Sepsis Grave/Shock Séptico

En la **Tabla 16** se observa que eran factores independientes de mortalidad temprana: el antecedente de patología vascular que incrementó el riesgo de muerte a 28 días en 1,84 veces ($p=0,011$), la IRC y la presencia de SG/SS que incrementaban el riesgo de mortalidad en 1,95 y 3,37 veces ($p=0,010$) y ($p=0,001$) respectivamente, así como también el tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico, en donde por cada día que pasaba el paciente ingresado, el riesgo de mortalidad a los 28 días se incrementaba en 1,03 veces ($p=0,001$).

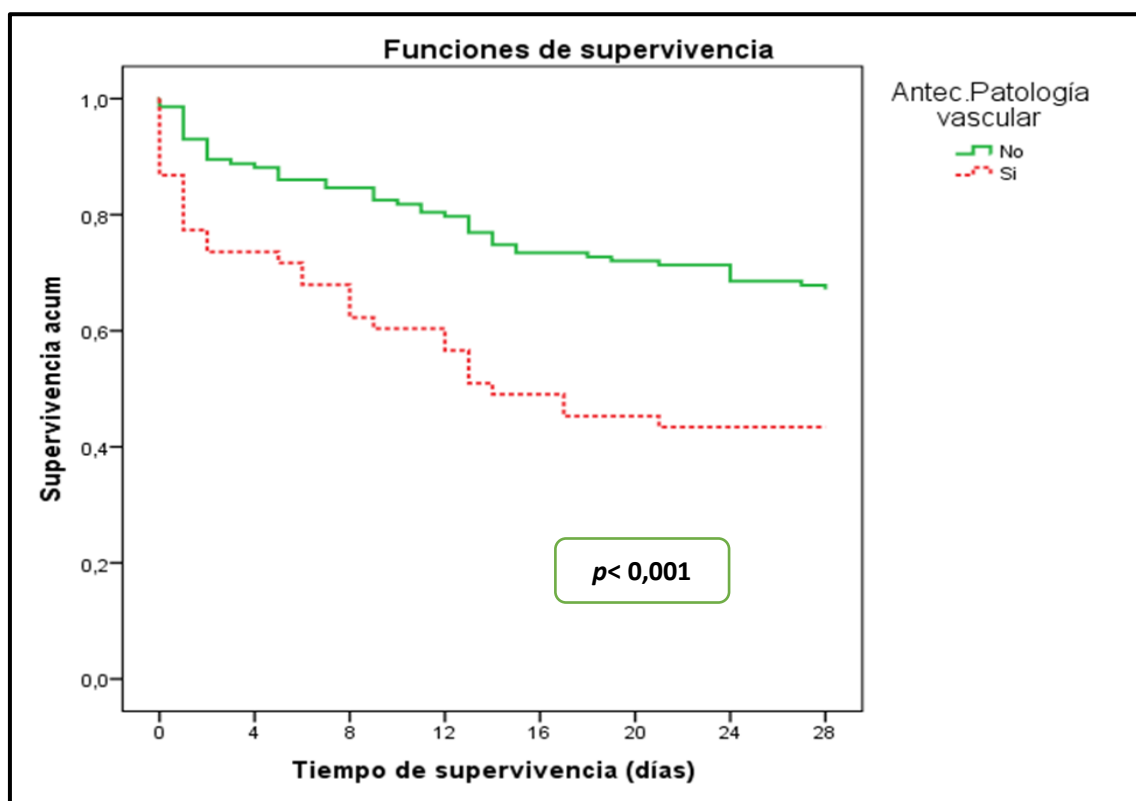
Los pacientes intervenidos quirúrgicamente previo al diagnóstico de SN presentaron menor riesgo de mortalidad a 28 días [HR 0,46 ($p=0,001$)], que los pacientes que ingresaron por una patología médica.

V.3. CURVAS DE KAPLAN-MEIER

V.3.1.- Análisis gráfico de la supervivencia en pacientes con sepsis nosocomial según el antecedente de patología vascular.

La siguiente ilustración (**Ilustración 31**) representa la mortalidad de los pacientes diagnosticados de sepsis nosocomial a los 28 días en función de si presentaban o no el antecedente de patología vascular.

Ilustración 31: Curvas de supervivencia de *Kaplan-Meier* según el antecedente de patología vascular.



Gráficamente, en las curvas de supervivencia de *Kaplan-Meier*, se muestra cómo cambia el tiempo medio de supervivencia de los pacientes con sepsis nosocomial, según presentaron o no el antecedente de patología vascular.

En la **Ilustración 31** se muestra cómo en los primeros 5 días desde el diagnóstico de SN, existe una caída de la supervivencia en los pacientes con

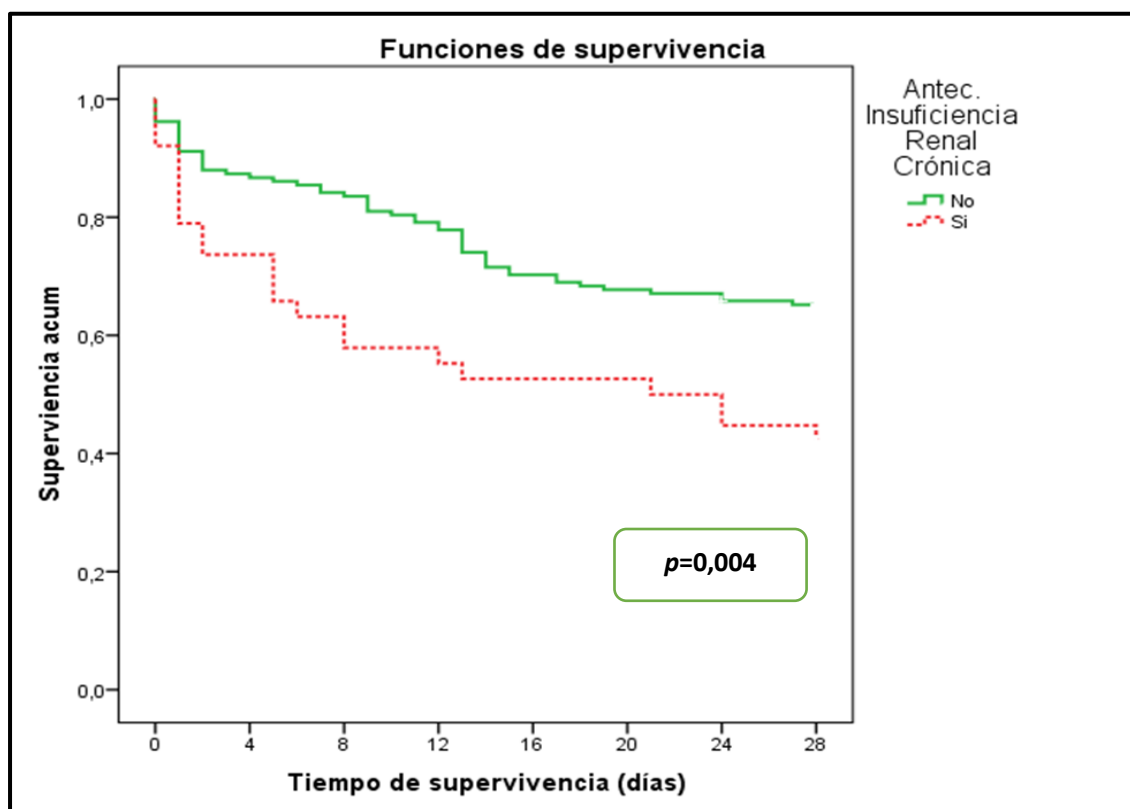
antecedente de patología vascular. Aproximadamente el 30% de los pacientes de esta cohorte fallecieron en los primeros cinco días. La mediana de supervivencia (Percentil 50) estuvo en los 14 días.

El tiempo medio de supervivencia para aquellos pacientes con antecedente de patología vascular fue de 15,8 días y para los que no presentaban este antecedente fue de 22 días ($p<0,001$), por lo que la diferencia de supervivencia entre ambos grupos fue de 6,2 días.

V.3.2.- Análisis gráfico de la supervivencia en pacientes con sepsis nosocomial según el antecedente de insuficiencia renal crónica.

La **Ilustración 32** representa la mortalidad de los pacientes diagnosticados de sepsis nosocomial a los 28 días en función de la presencia o ausencia del antecedente de insuficiencia renal crónica.

Ilustración 32: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según el antecedente de insuficiencia renal crónica.

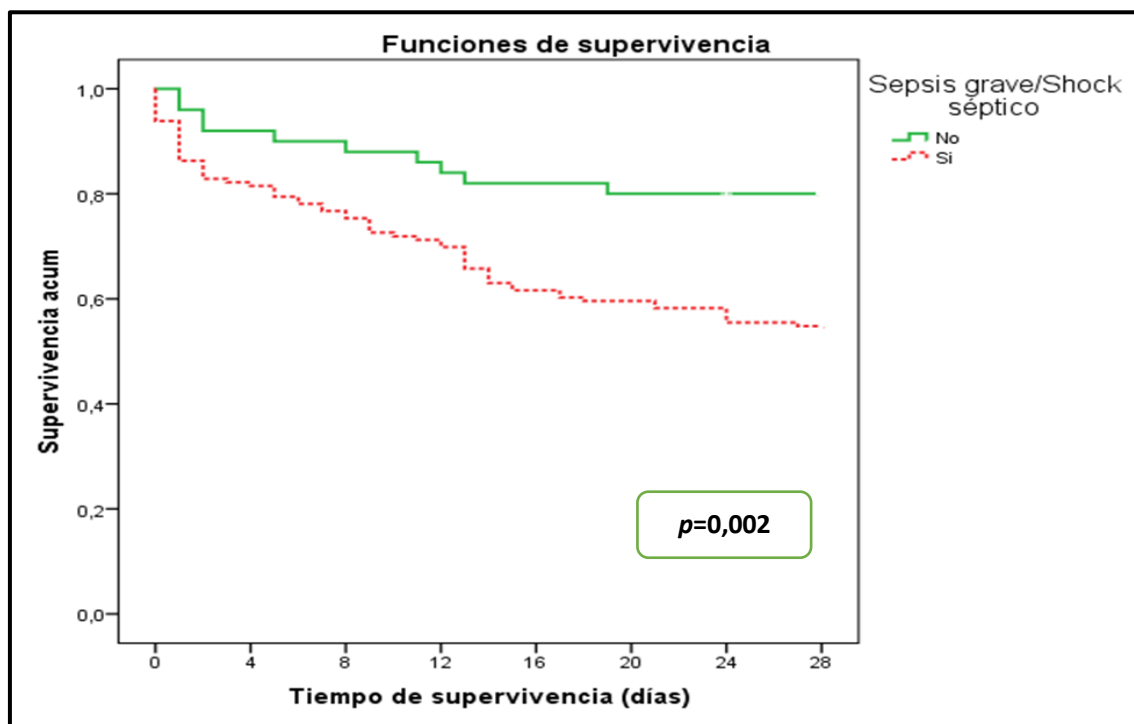


El 32,4% de los pacientes que presentaron el antecedente de IRC fallecieron en los primeros cinco días. La mediana de la supervivencia (Percentil 50) se encontraba en los 21 días. Los pacientes con antecedente de IRC tuvieron un tiempo medio de supervivencia de 16,2 días, en cambio aquellos que no presentaban este antecedente tenían un tiempo medio de supervivencia de 21,3 días ($p=0,004$), lo que supuso una diferencia media de aproximadamente 5,1 días.

V.3.3.- Análisis gráfico de la supervivencia en pacientes con sepsis nosocomial que presentaron sepsis grave / shock séptico al diagnóstico.

La supervivencia de los pacientes con sepsis nosocomial a los 28 días que presentaron SG/SS al momento del diagnóstico, se muestra en la siguiente ilustración. **(Ilustración 33)**

Ilustración 33: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según el diagnóstico de sepsis grave/shock séptico.



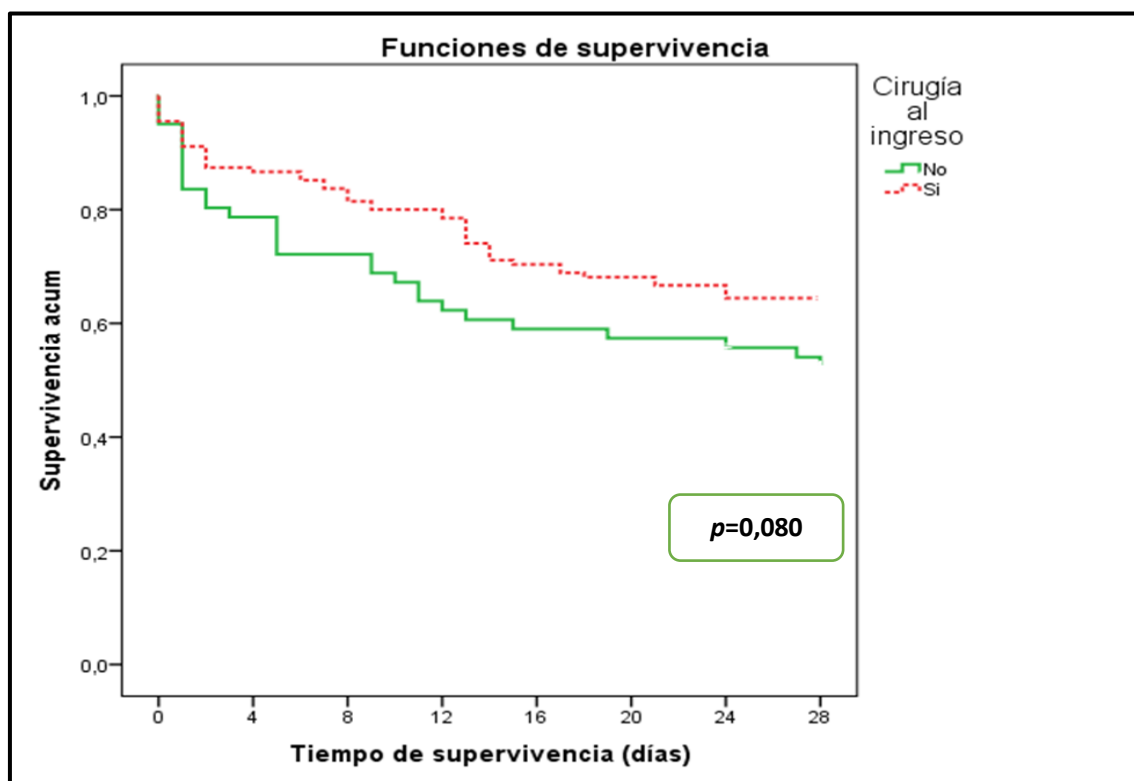
La gráfica muestra una caída de la supervivencia en las primeras 72 horas en los pacientes con SG/SS al momento del diagnóstico. El 20% de los pacientes con SG/SS han fallecido al quinto día del diagnóstico.

El tiempo medio de supervivencia para estos pacientes fue de 19,1 días frente a los 23,9 días que sobrevivieron en término medio los pacientes que no presentaban SG/SS ($p=0,002$) al diagnóstico. Estos últimos tenían un incremento del tiempo medio de supervivencia de 4,8 días.

V.3.4.- Análisis gráfico de la supervivencia en pacientes con sepsis nosocomial intervenidos quirúrgicamente durante el ingreso y previo al diagnóstico del episodio.

La supervivencia a los 28 días de los pacientes con SN que fueron intervenidos quirúrgicamente durante el ingreso y previo al diagnóstico del episodio, se muestra en la siguiente ilustración. **(Ilustración 34)**

Ilustración 34: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según la cirugía al ingreso previo al diagnóstico de sepsis nosocomial.



La gráfica muestra una mayor caída de la supervivencia en las primeras 72 horas en los pacientes que no fueron intervenidos quirúrgicamente al ingreso (patología médica) 21,3% frente a los que sí lo fueron 12,6%.

El tiempo medio de supervivencia para los pacientes intervenidos quirúrgicamente fue de 21,2 días frente a los 18,3 días que sobrevivieron en término medio los pacientes que ingresaron por una patología médica. Los pacientes intervenidos quirúrgicamente tuvieron un incremento del tiempo medio de supervivencia de 3 días, aunque no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,080$).

En la **Tabla 17** resumimos los tiempos medios de supervivencia para cada una de las variables analizadas, junto con los intervalos de confianza al 95% y el p -valor.

Tabla 17: Tiempo medio de supervivencia, IC 95% y p -valor de la comparación de las variables analizadas mediante el análisis de Kaplan- Meier.

Variables analizadas con curvas de Kaplan - Meier		Nº total pacientes	Tiempo medio de Supervivencia (días)	Intervalo de confianza al 95%		p -valor
				Límite inferior	Límite superior	
Global		196	20,3	18,8	21,8	---
Antec. patología vascular	No	143	22,0	20,4	23,6	<0,001
	Sí	53	15,8	12,6	18,9	
IRC	No	158	21,3	19,7	22,9	0,004
	Sí	38	16,2	12,3	20,1	
SG/SS	No	20	23,9	21,5	26,3	0,002
	Sí	176	19,1	17,3	20,9	
Cirugía al ingreso	No	61	18,3	15,4	21,3	NS
	Sí	135	21,2	19,5	22,9	

IRC: Insuficiencia Renal Crónica, SG/SS: Sepsis Grave/Shock Séptico

V.4. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA

V.4.1 Análisis de regresión logística binaria univariante de los datos demográficos, antecedentes personales y datos clínicos al ingreso y al diagnóstico

Mediante un modelo de regresión logística binaria univariante (**Tabla 18 y 19**) se analizaron todas las variables (datos demográficos, antecedentes personales, datos clínicos al ingreso y al diagnóstico) relacionándolas con el tiempo transcurrido hasta el evento de interés que, en este caso fue la mortalidad hospitalaria total.

Los datos mostraron que la edad incrementaba el riesgo de mortalidad hospitalaria global en 1,03 veces ($p=0,036$). El antecedente de patología vascular incrementó el riesgo de fallecer en 2,30 veces ($p=0,011$) y la IRC incrementaba el riesgo de éxitus en 2,14 veces ($p=0,040$) en los pacientes que presentaron SN durante el ingreso.

El resto de variables recogidas como datos demográficos y antecedentes personales mostradas en la **Tabla 18**, no tuvieron significación estadística respecto a su influencia en la mortalidad hospitalaria total.

Tabla 18 : Regresión logística binaria univariante. Datos demográficos y antecedentes personales.

	Odds Ratio (OR)	95,0% IC para OR		p-valor
		Inferior	Superior	
Características				
Edad (años)	1,03	1,01	1,06	0,036
Sexo (masculino)	1,82	0,98	3,38	NS
Antecedentes Personales				
HTA	0,88	0,49	1,57	NS
Patología cardíaca	0,86	0,48	1,53	NS
Patología vascular	2,30	1,21	4,38	0,011
Patología cerebrovascular	0,92	0,38	2,20	NS
Dislipemia	0,90	0,51	1,58	NS
Diabetes mellitus	1,00	0,54	1,88	NS
Cáncer	1,67	0,92	3,02	NS
Obesidad	0,82	0,41	1,64	NS
Hábito de fumar	1,10	0,63	1,93	NS
EPOC	0,63	0,30	1,32	NS
IRC	2,14	1,04	4,41	0,040
Diálisis	4,99	0,55	45,46	NS
Tratamiento con corticoides	0,69	0,29	1,66	NS
Alcohol	1,59	0,72	3,50	NS
Inmunosupresión	0,88	0,42	1,84	NS
Enfermedad hepática	1,22	0,38	3,91	NS
Trasplantados	0,39	0,08	1,97	NS
Institucionalizados	2,44	0,22	27,33	NS
Antecedentes de intervenciones quirúrgicas	1,47	0,75	2,87	NS
Intervenciones quirúrgicas (tipo)				
Intervenciones quirúrgicas cardíacas	1,43	0,71	2,87	NS
Intervenciones quirúrgicas vasculares	2,29	0,99	5,30	NS
Intervenciones de cirugía general	1,13	0,62	2,08	NS
Intervenciones de cirugía urológica	0,52	0,20	1,35	NS
Intervenciones de traumatología	0,83	0,37	1,84	NS
Otras intervenciones	0,78	0,38	1,62	NS

HTA: Hipertensión Arterial, EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, IRC: Insuficiencia Renal Crónica, NS: No significativo

En cuanto a las variables clínicas al ingreso y al momento del diagnóstico (**Tabla 19**), fueron estadísticamente significativas para el riesgo de mortalidad hospitalaria: ingresar por una patología vascular, con un aumento del riesgo de 2,88 veces ($p=0,041$). Presentar SG/SS, aumentó el riesgo de mortalidad global en 3,09 veces ($p=0,002$). Haber sido tratado con el protocolo del código sepsis, fue un factor protector de mortalidad [OR 0,54 ($p=0,032$)].

Tener más de un episodio de sepsis en el ingreso incrementaba el riesgo de mortalidad hospitalaria en 2,36 veces ($p=0,011$). También incrementaba en 2,67 veces el riesgo de muerte por sepsis nosocomial la cirugía vascular al ingreso ($p=0,044$).

Los pacientes que ingresaron por una patología cardíaca [OR 0,50 ($p=0,019$)], la bacteriemia primaria/BRC como foco de infección [OR 0,44 ($p=0,018$)] y la cirugía cardíaca al ingreso [OR 0,27 ($p<0,001$)], tenían menor riesgo de mortalidad que el resto de pacientes que presentaron SN.

El resto de las variables recogidas en la **Tabla 19** no resultaron ser estadísticamente significativas.

Tabla 19 : Regresión logística binaria univariante. Variables clínicas al ingreso y al diagnóstico

	Odds Ratio (OR)	95,0% IC para OR		p-valor
		Inferior	Superior	
Ingreso por patologías				
Cardíaca	0,50	0,28	0,89	0,019
Vascular	2,88	1,05	7,92	0,041
Neurológica	1,44	0,47	4,44	NS
Abdominal	1,15	0,52	2,52	NS
Traumatológica	1,21	0,17	8,75	NS
Hematológica	1,22	0,41	3,62	NS
Otras	1,48	0,65	3,38	NS
Sepsis con fallo de órgano: Sepsis grave/ shock séptico	3,09	1,52	6,29	0,002
Código sepsis	0,54	0,30	0,95	0,032
Foco de infección				
Urinario	0,84	0,35	2,00	NS
Quirúrgico	1,35	0,68	2,65	NS
Respiratorio	1,24	0,67	2,29	NS
Bacteriemia primaria/BRC	0,44	0,22	0,87	0,018
Otros focos	1,74	0,53	5,69	NS
Origen desconocido	2,20	0,62	7,77	NS
Infecciones asociados a dispositivos				
Infección respiratoria asociada a ventilación mecánica	2,02	0,75	5,44	NS
ITU asociado a sondaje	0,57	0,21	1,59	NS
Bacteriemia relacionada con el catéter	0,61	0,24	1,50	NS
Episodio tratado en una Unidad de Críticos				
Más de un episodio de sepsis durante el ingreso	2,36	1,21	4,57	0,011
Tiempo desde ingreso al diagnóstico (días)	1,03	1,00	1,06	NS
Cirugía al ingreso				
Tipo de cirugía al ingreso				
Cirugía cardíaca	0,27	0,14	0,52	<0,001
Cirugía vascular	2,67	1,03	6,93	0,044
Cirugía general	1,14	0,50	2,56	NS
Cirugía urológica	1,21	0,24	6,15	NS
Cirugía traumatológica	1,20	0,07	19,54	NS
Otras cirugías	1,90	0,65	5,54	NS
Uso de dispositivos				
Sonda urinaria	1,00	0,49	2,04	NS
Catéter	0,87	0,43	1,75	NS
Ventilación mecánica	1,11	0,63	1,96	NS
Antimicrobianos al diagnóstico				
Uso de antimicrobiano empírico	1,19	0,43	3,27	NS

BRC: Bacteriemia Relacionada con el Catéter, NS: No Significativo.

V.4.2 Análisis de regresión logística multivariante de los datos demográficos, antecedentes personales y datos clínicos al ingreso y al diagnóstico.

Con el objetivo de conocer cuál era la influencia que tenían de forma simultánea los datos demográficos, los antecedentes personales, las variables clínicas al ingreso y al diagnóstico en la mortalidad hospitalaria del paciente con sepsis nosocomial, se realizó un modelo de regresión logística multivariante. Las variables seleccionadas fueron aquellas con un p -valor $<0,1$ en el análisis univariante, excluyéndose a los pacientes con antecedentes de intervenciones vasculares y con cirugía cardíaca y vascular al ingreso, ya que mostraban colinealidad con los pacientes con antecedentes de patología vascular y con los pacientes que ingresaban por patología cardíaca y vascular.

Para analizar la fuerza de la asociación entre las variables significativas como factores predictores de mortalidad hospitalaria por sepsis nosocomial, se crearon dos modelos de regresión logística multivariante en función de:

1.-Ajustar mediante el “*método introducir*” por las variables: datos demográficos, antecedentes personales y datos clínicos al ingreso y al diagnóstico.

2.- Selección de forma automática de las variables realizando el método de pasos hacia adelante “*método Wald*”.

A partir de estos modelos se intentó identificar qué variables se asociaron de forma independiente a la supervivencia de los pacientes estudiados.

V.4.2.1.- Análisis de regresión logística multivariante ajustada simultáneamente mediante el “método introducir” de los datos demográficos, antecedentes personales y datos clínicos al ingreso y al diagnóstico.

En este modelo se han incluido los datos demográficos, los antecedentes personales y los datos clínicos al ingreso y al diagnóstico, que presentaban en el modelo univariante un p -valor < 0,1. Tras el ajuste mediante el “método introducir”, obtuvimos el siguiente modelo de regresión logística multivariante (Tabla 20).

Tabla 20: Regresión logística multivariante (método introducir).

	Odds Ratio (OR)	95 % IC para OR		<i>p</i> -valor
		Inferior	Superior	
Edad	1,03	1,00	1,06	NS
Sexo	1,85	0,90	3,81	NS
Código Sepsis	0,51	0,26	0,97	0,041
Antec. patología vascular	1,04	0,46	2,32	NS
Antec. cáncer	1,34	0,59	3,06	NS
IRC	2,13	0,91	5,01	NS
Ingreso por patología cardíaca	0,53	0,22	1,26	NS
Ingreso por patología vascular	1,44	0,37	5,59	NS
SG/SS	3,53	1,51	8,22	0,004
Bacteriemia primaria/BRC	0,59	0,26	1,32	NS
Más de un episodio de sepsis	2,70	1,25	5,85	0,012
Tiempo (días) desde el ingreso al diagnóstico	1,03	1,00	1,07	NS

IRC: Insuficiencia Renal Crónica, SG/SS: Sepsis Grave/Shock Séptico, BRC: Bacteriemia Relacionada con Catéter
NS: No significativo

Se introdujeron las siguientes variables: edad, sexo, tratado mediante el protocolo del Código Sepsis, antecedente de patología vascular, cáncer, IRC, ingreso por patología cardíaca, ingreso por patología vascular, SG/SS al diagnóstico, presentar como foco de infección bacteriemia primaria/BRC, más de un episodio de sepsis durante el ingreso y el tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico (días). De todas las variables introducidas, resultaron ser factores de riesgo independientes de mortalidad: SG/SS al diagnóstico [OR 3,53 ($p=0,004$)] y tener más de un episodio de sepsis [OR 2,70 ($p=0,012$)], mientras que ser tratado bajo las directrices del Código Sepsis resultó ser protector frente al riesgo de mortalidad [OR 0,51 ($p=0,041$)].

V.4.2.2.- Análisis de regresión logística multivariante mediante el “método Wald” de los datos demográficos, antecedentes personales y datos clínicos al ingreso y al diagnóstico

En este modelo se han incluido las variables con p -valor $<0,1$ en el modelo univariante, tras el ajuste automático mediante el *método de Wald*. Obteniendo el siguiente modelo de regresión multivariante (**Tabla 21**).

Tabla 21: Regresión logística multivariante (método de Wald).

	Odds Ratio (OR)	95 % IC para OR		p -valor
		Inferior	Superior	
Edad	1,04	1,01	1,07	0,008
Código Sepsis	0,51	0,27	0,96	0,038
Ingreso por patología cardíaca	0,42	0,21	0,77	0,006
SG/SS	3,82	1,73	8,43	0,001
Más de un episodio de sepsis durante el ingreso	2,61	1,24	5,52	0,012
Tiempo desde el ingreso al diagnóstico (días)	1,03	1,00	1,07	0,042

SG/SS: Sepsis Grave/Shock Séptico

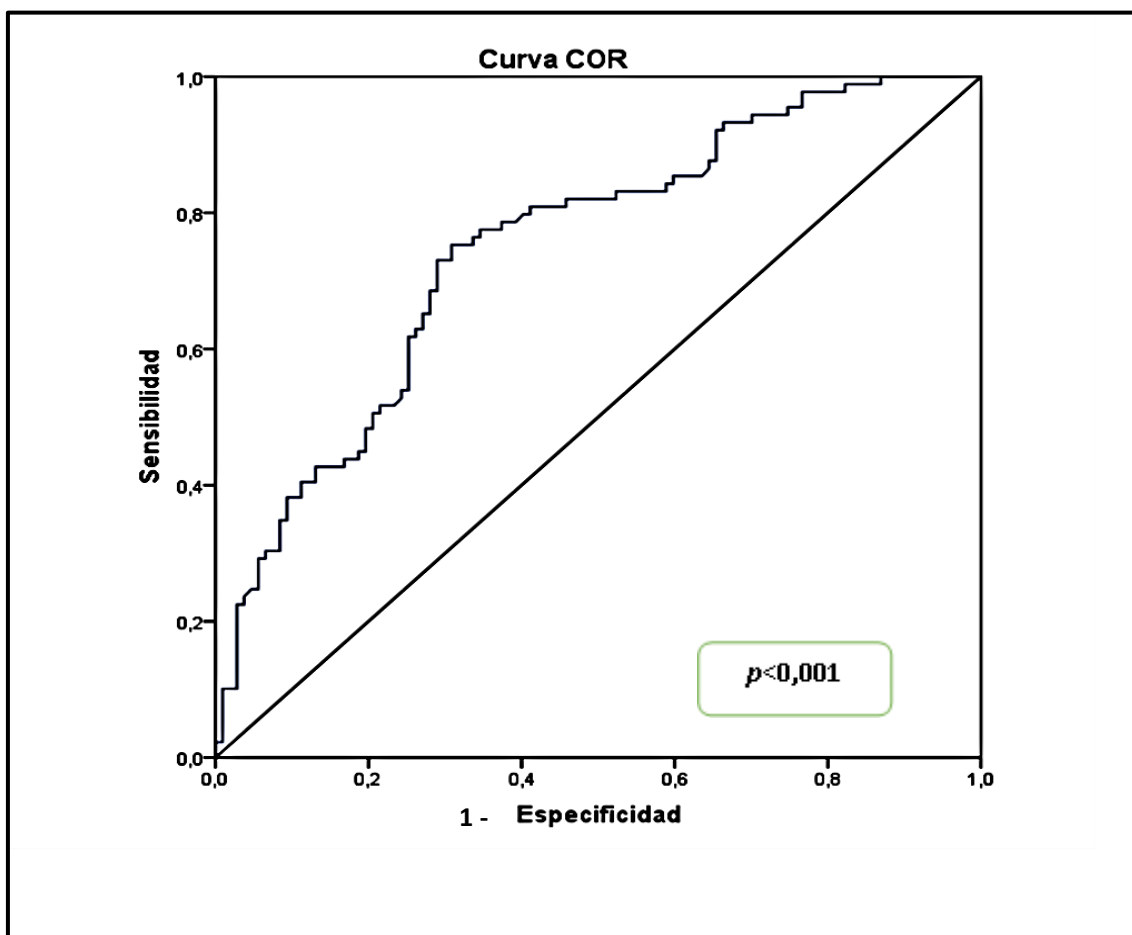
Fueron factores independientes de mortalidad hospitalaria: la edad, que incrementaba en 1,04 veces el riesgo de mortalidad hospitalaria por sepsis nosocomial por cada año ($p=0,008$), presentar SG/SS al diagnóstico, que incrementaba el riesgo de mortalidad hospitalaria en 3,82 veces ($p=0,001$), presentar más de un episodio de sepsis durante el ingreso, que incrementaba el riesgo de muerte en 2,61 veces ($p=0,012$) y, por cada día que pasaba, desde el ingreso hasta el diagnóstico, se incrementaba el riesgo de mortalidad en 1,03 veces ($p=0,042$).

Los pacientes tratados bajo el protocolo del Código Sepsis, [OR 0,51 ($p=0,038$)] presentaron menor riesgo de mortalidad hospitalaria y el ingreso por patología cardíaca pareció conferir menor riesgo de mortalidad que otras patologías al ingreso [OR 0,42 ($p=0,006$)].

V.5. CURVA COR

En base a las variables independientes de mortalidad hospitalaria, en la Regresión Logística Binaria (*método Wald*), se calculó una función de probabilidad para predecir la mortalidad en los pacientes con sepsis nosocomial. Se introdujeron las siguientes variables: edad, código sepsis, ingreso por patología cardíaca, SG/SS, más de un episodio de sepsis durante el ingreso, tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico (días). El área bajo la curva (ABC) resultante fue de 0,75 [IC 95% (0,68-0,82) ($p < 0,001$)]. Por tanto se consideró un modelo aceptable como predictor de mortalidad. **(Ilustración 35)**

Ilustración 35: Curva COR de mortalidad hospitalaria.



V.6. ANÁLISIS DE LAS SUBPOBLACIONES LEUCOCITARIAS Y SU IMPACTO EN LA MORTALIDAD HOSPITALARIA

Para conocer la utilidad de las subpoblaciones leucocitarias al diagnóstico para predecir el pronóstico de los pacientes con sepsis nosocomial se realizaron los siguientes análisis:

1.- Se calculó el área bajo la curva de cada una de las subpoblaciones leucocitarias al diagnóstico para evaluar su utilidad para predecir la supervivencia de los pacientes con SN.

2.- Cada una de las subpoblaciones leucocitarias con $ABC\ p < 0,1$ se categorizaron en deciles para conocer el punto de corte exacto y su impacto en la mortalidad hospitalaria mediante regresión logística binaria univariante.

3.- Con los resultados estadísticamente significativos del análisis por deciles, se creó un modelo multivariante mediante el “método introducir” para cada una de ellas, ajustado por las variables estadísticamente significativas con $p < 0,1$ obtenidas del análisis univariante de las variables comprendidas en los datos demográficos, antecedentes personales y datos clínicos al ingreso y al diagnóstico.

V.6.1 Curvas COR para evaluar la utilidad de las subpoblaciones leucocitarias al diagnóstico en predecir la supervivencia en los pacientes con sepsis nosocomial.

En las **Ilustraciones 36-40**, se observa el área bajo la curva de cada una de las subpoblaciones leucocitarias. Únicamente se encontraron valores estadísticamente significativos, útiles para predecir la supervivencia de los pacientes con SN, en el recuento de eosinófilos al diagnóstico (**Ilustración 40**) ABC 0,592 [RIC 0,513-0,672] ($p=0,027$). Además se encontró una ligera tendencia a la significación en el recuento de linfocitos al diagnóstico (**Ilustración 37**) con ABC 0,578 [RIC 0,496-0,660] ($p=0,060$). El resto de subpoblaciones no mostraron valores estadísticamente significativos.

Ilustración 36: Curva COR para evaluar el valor predictivo del recuento absoluto de monocitos al diagnóstico en la supervivencia.

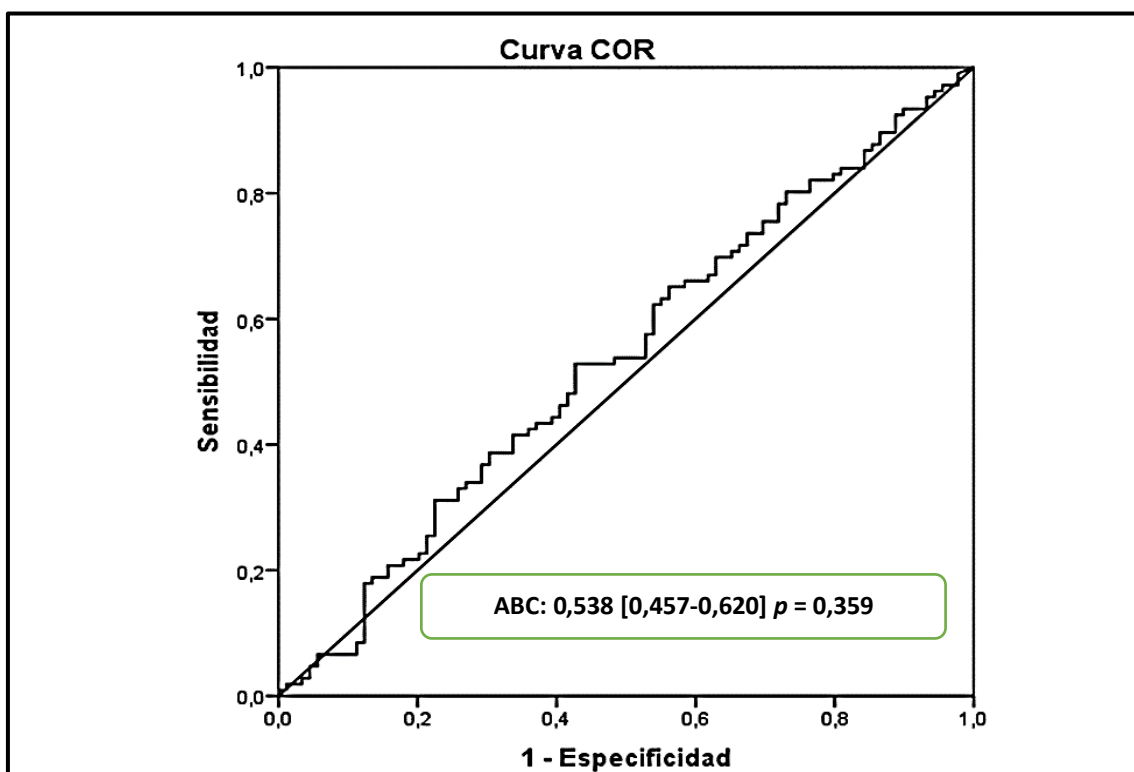


Ilustración 37: Curva COR para evaluar el valor predictivo del recuento absoluto de linfocitos al diagnóstico en la supervivencia.

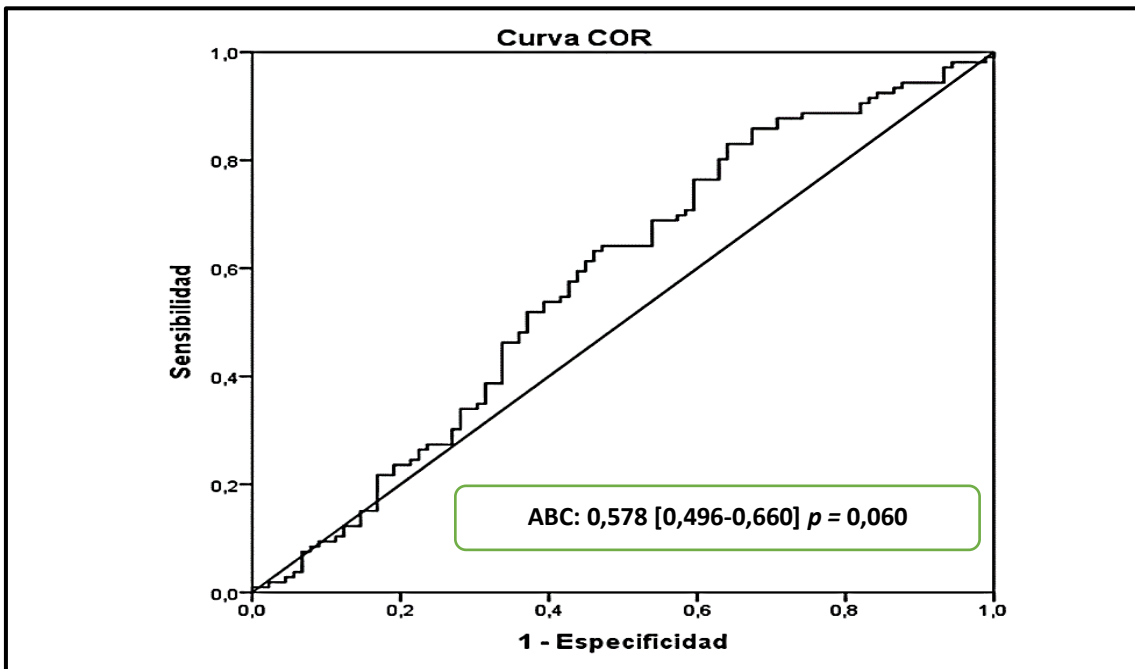


Ilustración 38: Curva COR para evaluar el valor predictivo del recuento absoluto de neutrófilos al diagnóstico en la supervivencia.

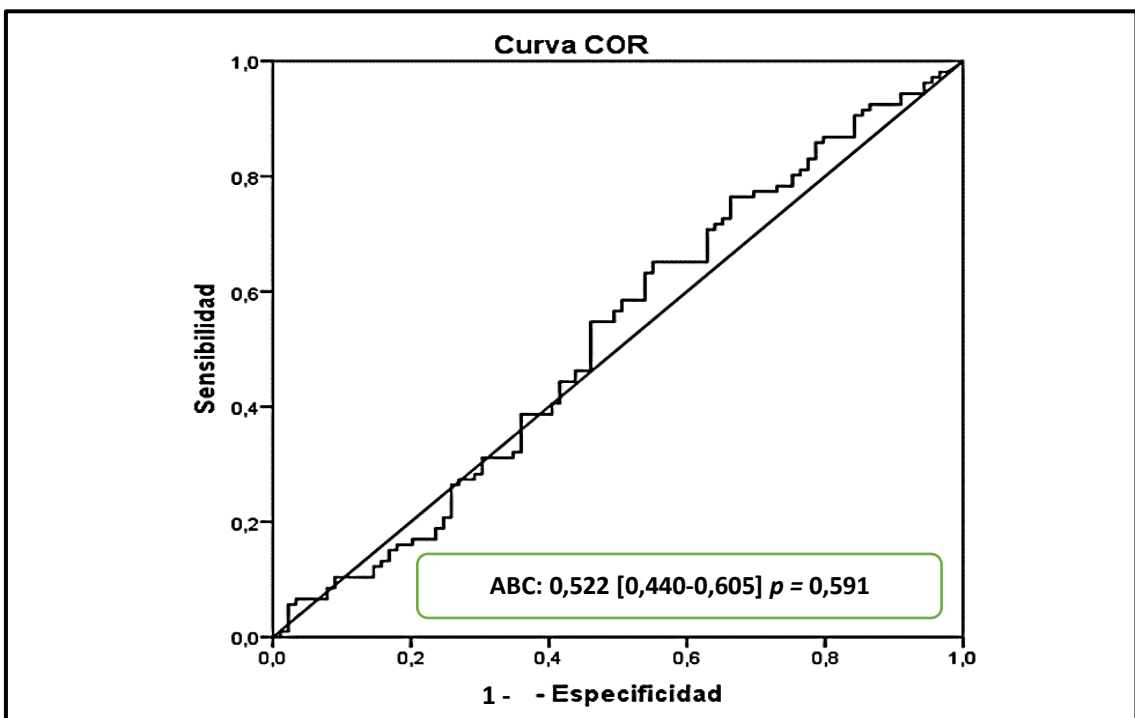


Ilustración 39: Curva COR para evaluar el valor predictivo del recuento absoluto de basófilos al diagnóstico en la supervivencia.

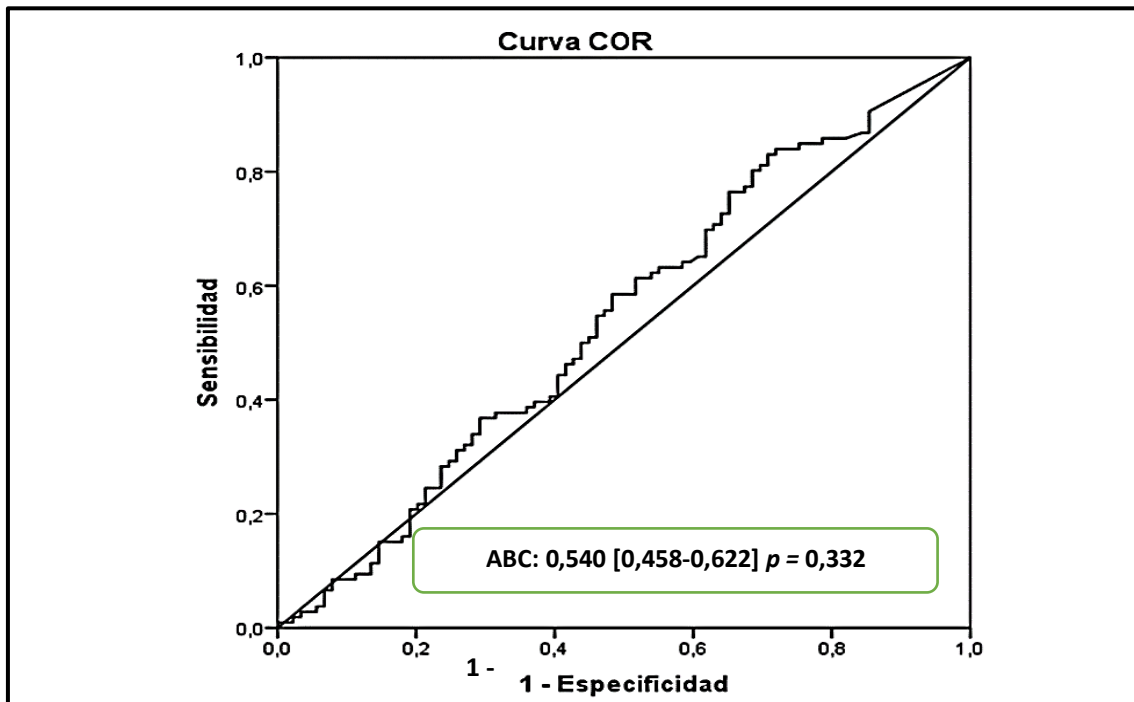
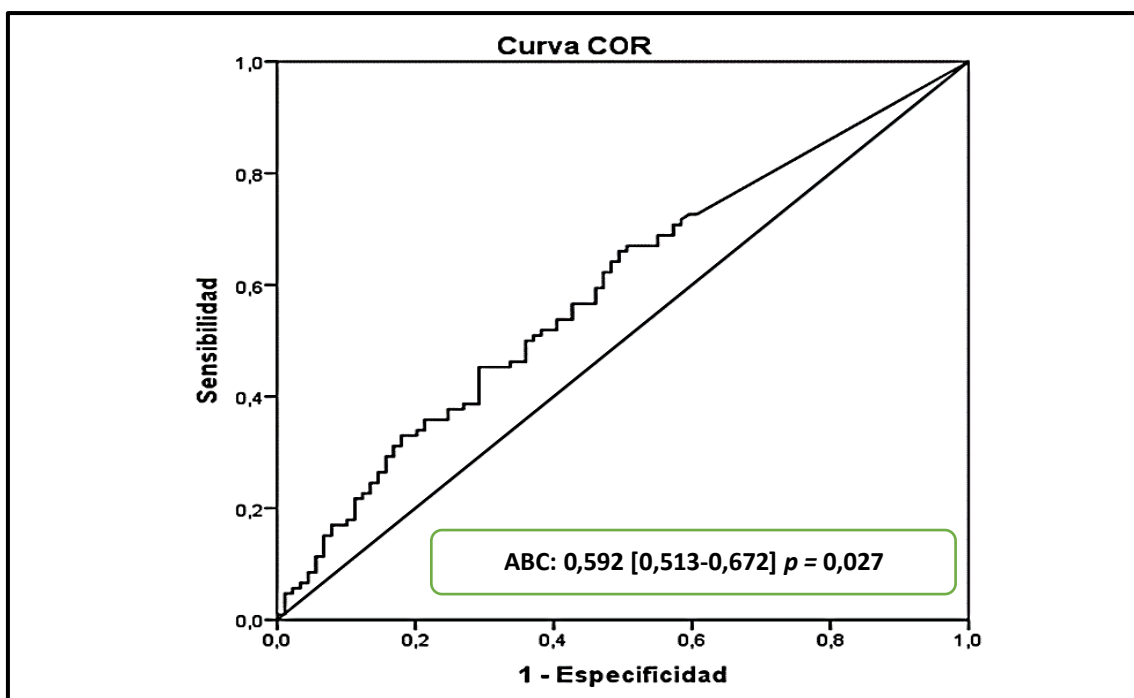


Ilustración 40: Curva COR para evaluar el valor predictivo del recuento absoluto de eosinófilos al diagnóstico en la supervivencia.



V.6.2 Regresión logística binaria univariante de las subpoblaciones leucocitarias al diagnóstico.

Cada una de las subpoblaciones leucocitarias cuya ABC presentó $p < 0,1$ (linfocitos y eosinófilos) fueron categorizadas en deciles para analizar su impacto en la mortalidad hospitalaria. Los deciles que mostraron algún valor significativo ($p < 0,05$) se reflejan en la **Tabla 22** para linfocitos y en la **Tabla 23** para eosinófilos

Tabla 22: Regresión logística binaria univariante para la variable linfocitos absolutos categorizada por deciles.

Linfocitos (células/mm ³)	Odds Ratio (OR)	95 % IC para OR		p-valor
		Inferior	Superior	
Percentil 10 ($\leq 231,38$)	2,20	0,83	5,86	NS
Percentil 20 ($\leq 369,84$)	2,95	1,41	6,18	0,004
Percentil 30 ($\leq 563,26$)	1,91	1,03	3,55	0,041
Percentil 40 ($\leq 709,16$)	1,59	0,89	2,84	NS
Percentil 50 ($\leq 830,34$)	1,69	0,95	2,98	NS
Percentil 60 ($\leq 972,87$)	1,63	0,91	2,92	NS
Percentil 70 ($\leq 1117,50$)	1,16	0,62	2,15	NS
Percentil 80 ($\leq 1494,32$)	1,26	0,62	2,58	NS
Percentil 90 ($\leq 2000,24$)	0,93	0,36	2,39	NS

En la **Tabla 22** se presenta el modelo de regresión logística binaria univariante para estimar el riesgo de mortalidad hospitalaria en función del número absoluto de linfocitos al diagnóstico del episodio de SN, categorizados en deciles. Cada percentil aparece en la tabla asociado a su punto de corte. Los resultados mostraron que el riesgo de fallecer se incrementaba en 1,91 veces cuando el conteo de linfocitos al diagnóstico era inferior a 563,26 células/mm³ (Percentil 30). Aunque el percentil 20 también presentaba significación estadística, se eligió el percentil 30 como punto de corte debido a su mayor utilidad clínica, ya que incluía a más pacientes.

Tabla 23: Regresión logística binaria univariante para la variable eosinófilos absolutos categorizada por deciles.

Eosinófilos (células/mm ³)	Odds Ratio (OR)	95 % IC para OR		p-valor
		Inferior	Superior	
Percentil 40 (≤ 12,49)	1,90	1,06	3,39	0,031
Percentil 50 (≤ 22,54)	1,69	0,95	2,98	NS
Percentil 60 (≤ 49,72)	1,63	0,91	2,91	NS
Percentil 70 (≤ 89,14)	1,92	1,02	3,64	0,043
Percentil 80 (≤ 145,55)	1,90	0,91	3,97	NS
Percentil 90 (≤ 287,52)	1,93	0,70	5,32	NS

Los resultados mostrados en la **Tabla 23** presentan el modelo de regresión logística univariante para estimar el riesgo de mortalidad hospitalaria en función del número de eosinófilos absolutos al diagnóstico de SN, categorizado por deciles. Los percentiles 10, 20 y 30 coinciden y su resultado es cero por esta razón no se muestran en la tabla. Los resultados demostraron que el riesgo de fallecer se incrementaba en 1,92 veces si el recuento de eosinófilos al diagnóstico era menor o igual a 89,14 células/mm³ (Percentil 70). El percentil 40 también presentaba significación estadística, pero se eligió el percentil 70 como punto de corte debido también a su mayor utilidad clínica, ya que incluía a más pacientes.

V.6.3 Regresión logística multivariante para las subpoblaciones leucocitarias.

Se realizó un modelo de regresión logística multivariante para linfocitos y otro para eosinófilos, eligiendo como punto de corte el que demostró significación estadística en el análisis previo. De esta manera se evitó la colinealidad entre las variables, ya que, como se demostró en otros estudios con análisis de subpoblaciones leucocitarias, estas variables estaban relacionadas estrechamente y cuando aumentaba una, también lo hacía la otra (172).

V.6.3.1 Modelo de regresión logística multivariante para el recuento de linfocitos circulantes al diagnóstico.

En este modelo se han incluido las variables estadísticamente significativas con $p < 0,1$ en el análisis de regresión logística univariante: datos demográficos y antecedentes personales, datos clínicos al ingreso y al diagnóstico y el “percentil 30” del recuento de linfocitos tras el ajuste mediante el “método introducir”, para conocer la asociación entre el recuento de linfocitos circulantes y la mortalidad hospitalaria.

Tabla 24: Regresión logística multivariante (método introducir) para el recuento de linfocitos circulantes ajustado por datos demográficos, antecedentes personales y datos clínicos al ingreso y al diagnóstico.

	Odds Ratio (OR)	95 % IC para OR		p-valor
		Inferior	Superior	
Edad	1,03	1,00	1,06	NS
Sexo	1,73	0,73	3,59	NS
Código sepsis	0,52	0,26	1,01	NS
Antec. patología vascular	1,11	0,49	2,53	NS
Antec. cáncer	1,28	0,56	2,95	NS
IRC	2,11	0,89	4,99	NS
Ingreso por patología cardíaca	0,58	0,24	1,39	NS
Ingreso por patología vascular	1,52	0,38	6,12	NS
SG/SS	3,14	1,34	7,53	0,009
Bacteriemia primaria/BRC	0,57	0,25	1,29	NS
Más de un episodio de sepsis	3,06	1,38	6,79	0,006
Tiempo (días) desde el ingreso al diagnóstico	1,04	1,00	1,08	NS
P ₃₀ Linfocitos ($\leq 563,26$ células/mm ³)	2,14	1,04	4,43	0,040

IRC: Insuficiencia Renal Crónica, SG/SS: Sepsis Grave/Shock Séptico, BRC: Bacteriemia Relacionada con Catéter

NS: No significativo

En la **Tabla 24** se refleja que independientemente de la edad, el sexo, el código sepsis, presentar antecedentes de patología vascular, cáncer, IRC, que se ingrese por una patología cardíaca o vascular, se presente SG/SS al diagnóstico, la bacteriemia como foco de infección, presentar más de un episodio de sepsis durante el ingreso y el tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico de la SN, el presentar una concentración de linfocitos circulantes al diagnóstico por debajo o igual a 563,26 células/mm³ (Percentil 30), supuso un incremento del riesgo de muerte en 2,14 veces respecto a los pacientes que tenían el recuento por encima de este percentil [OR 2,14 IC (1,04-4,43) ($p=0,040$)].

V.6.3.2 Modelo de regresión logística multivariante para el recuento de eosinófilos circulantes al diagnóstico.

La **Tabla 25** muestra el modelo obtenido al realizar el ajuste por las mismas variables utilizadas en el modelo anterior mediante el “*método introducir*”, para conocer la asociación entre el recuento de eosinófilos circulantes y la mortalidad hospitalaria.

Tabla 25: Regresión logística multivariante (método introducir) para el recuento de eosinófilos circulantes ajustado por datos demográficos, antecedentes personales y datos clínicos al ingreso y al diagnóstico.

	Odds Ratio (OR)	95 % IC para OR		p-valor
		Inferior	Superior	
Edad	1,03	1,00	1,06	NS
Sexo	1,86	0,89	3,87	NS
Código sepsis	0,53	0,27	1,03	NS
Antec. patología vascular	1,08	0,48	2,44	NS
Antec. cáncer	1,20	0,51	2,80	NS
IRC	2,02	0,85	4,77	NS
Ingreso por patología cardíaca	0,50	0,21	1,21	NS
Ingreso por patología vascular	1,50	0,37	6,15	NS
SG/SS	3,51	1,47	8,34	0,005
Bacteriemia primaria/BRC	0,62	0,27	1,41	NS
Más de un episodio de sepsis	2,88	1,31	6,31	0,008
Tiempo (días) desde el ingreso al diagnóstico	1,04	1,00	1,08	0,039
P ₇₀ Eosinófilos ($\leq 89,14$ células/mm ³)	2,35	1,09	5,04	0,028

IRC: Insuficiencia Renal Crónica, SG/SS: Sepsis Grave/Shock Séptico, BRC: Bacteriemia Relacionada con el Catéter, NS: No significativo

Tener un recuento de eosinófilos circulantes al diagnóstico menor o igual al percentil 70 ($\leq 89,14$ células/mm³) incrementó el riesgo de muerte en 2,35 veces respecto a los pacientes que presentaron cifras de eosinófilos superiores al diagnóstico de la SN, independientemente de la edad, el sexo, el código sepsis, presentar antecedentes de patología vascular, cáncer, IRC, que se ingrese por una patología cardíaca o vascular, se presente SG/SS al diagnóstico, la bacteriemia como foco de infección, presentar más de un episodio de sepsis durante el ingreso y el tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico de la sepsis nosocomial.

VI. DISCUSIÓN

VI.1. PERFIL CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DEL PACIENTE CON SEPSIS NOSOCOMIAL EN EL HCUV

La SN posee una elevada carga en la mortalidad y en los costes económicos para el Sistema Nacional de Salud. En un estudio, realizado en un consorcio de hospitales en EEUU, *Page y col.*, establecieron que la SGN (Sepsis Grave Nosocomial) representaba el 19,2% de todas las muertes por SG y el 34,9% de todos los costes por SG. Esto supuso unos 38.369 \$ por episodio, frente a los 8.796 \$ de la Sepsis Grave Asociada a Cuidados Sanitarios (SGACS) y a los 7.024 \$ de la Sepsis Grave Comunitaria (SGC). Además los pacientes con SGN tuvieron 3,22 veces más riesgo de mortalidad hospitalaria comparados con los otros tipos de adquisición (155). Por tanto, con este tipo de trabajos se pueden obtener datos de gran interés para el diseño de políticas sanitarias.

Hasta el momento, no existen trabajos en la literatura médica que analicen el perfil clínico-epidemiológico detallado, ni los factores de riesgo de mortalidad específicos en los pacientes con SN en un centro hospitalario. Existen escasos estudios, que sólo diferencian las características grupales de estos [SN, SACS (Sepsis Asociada a Cuidados Sanitarios) y SC (Sepsis Comunitaria)] (155) (35). Otros estudios únicamente tienen en cuenta las SN adquiridas en las Unidades de Críticos (173). Algunos trabajos reflejan el perfil de los pacientes con sepsis que ingresan en las Unidades de Críticos, procedentes de las salas de hospitalización, ya sea por sepsis nosocomial o por sepsis comunitaria (161) (174), y otras pequeñas series hacen referencia a grupos de infecciones individuales (neumonía asociada a ventilación e infección urinaria asociada a sondaje, etc.) (175) (176). Por tanto, no se pueden extrapolar datos sobre la SN obtenidos en las Unidades de Críticos a todo el hospital, ya que éstos estarían influidos por las características propias del paciente crítico, así como por la disponibilidad de camas en dichas unidades y también por los criterios de admisión en las mismas, los cuales varían ampliamente de unos centros a otros (79) (153).

Pocas investigaciones han conceptualizado la sepsis como una condición previsible o prevenible (89) (90). Una potencial explicación es que los protocolos actuales tienden a enfocarse en el cuidado agudo de la sepsis, después del comienzo de la enfermedad (63). Para poder idear estrategias de

prevención e intervención adecuadas, lo primero que debemos hacer es conocer las características de los individuos afectados (89). El HCUV, a través del estudio EPINE, identifica anualmente el perfil del paciente con infección nosocomial, pero no distingue la gravedad de esta infección (sepsis, sepsis grave, shock séptico).

Nuestra hipótesis de trabajo, además de describir el perfil del paciente con SN, propone identificar los factores de riesgo relacionados con la mortalidad en este grupo de pacientes. En primer lugar y debido a que se desconoce la verdadera epidemiología de la sepsis nosocomial en los hospitales, nos enfrentamos a una primera interrogante en nuestro ámbito:

¿Cuál es el perfil del paciente con sepsis nosocomial en nuestro hospital?

Ha quedado demostrado, en dos estudios recientes, que el perfil de pacientes con SN difiere del de los pacientes con SC y del de los pacientes con SACS (155) (35). Al comparar la mortalidad en la sepsis comunitaria y la sepsis nosocomial, la mortalidad es más elevada en esta última (155) (35). En nuestra cohorte la mortalidad hospitalaria alcanzó el 45,4%. En otras cohortes representaba el 19,2% (incluyendo sólo SG/SS) (155) y en otras era del 33,6% (incluyendo Sepsis, SG y SS) (35).

Tras un detallado análisis descriptivo, podemos afirmar que, en nuestra cohorte, los pacientes que ingresaron en el HCUV por una patología no infecciosa y adquirieron SN durante su ingreso, tuvieron el siguiente perfil: predominaron los varones, los pacientes de edad avanzada y que presentaban comorbilidades crónicas (patología cardíaca, HTA, dislipemia, hábito de fumar y cáncer). Esto coincide con las descripciones de los estudios consultados de los pacientes con sepsis nosocomial tratados en UCI (161) (177). Nuestros pacientes ingresaron con mayor frecuencia por una patología cardíaca o abdominal. La SN predominaba en aquellos que fueron intervenidos quirúrgicamente durante su ingreso, al igual que en el estudio de *Jones y col.*, donde más de la mitad de los pacientes que adquirieron SN durante el ingreso, ingresaron por una patología quirúrgica (total de pacientes con SN: 15,8%; 7,5% ingresaron por patología médica y 8,3% ingresaron por patología quirúrgica) (35).

En el estudio de *Page y col.*, predominaban los pacientes que ingresaban por una patología médica. Sin embargo, observaron una elevada proporción de pacientes quirúrgicos con SGN en comparación con los pacientes con SGC o con SGACS. Debido a que la SN es frecuente en los pacientes intervenidos quirúrgicamente durante el ingreso, en este trabajo se hace hincapié en optimizar la vigilancia y la monitorización continua de los signos de sepsis y en el reconocimiento temprano de la misma, para poder prevenirla mediante la implantación de medidas específicas en este grupo de pacientes (155).

La elevada proporción de pacientes sometidos a cirugía en nuestra cohorte, se debía probablemente a que nuestro hospital presenta una gran actividad quirúrgica, al ser centro de referencia en la Comunidad Autónoma para muchos servicios quirúrgicos (cirugía cardíaca, cirugía vascular, cirugía torácica...). Como se sabe el acto operatorio consiste en procedimientos anestésicos (intubación, colocación de vía central, sondaje urinario...), agresión quirúrgica (incisiones, apertura de órganos, implantes...) y monitorización intensiva (catéteres...), todos ellos procesos que aumentan el riesgo de adquirir infección nosocomial (178). De esto podemos deducir el porqué de la elevada proporción de pacientes quirúrgicos que presentaron sepsis nosocomial en nuestra cohorte. Coincidiendo con el estudio de *Jones y col.*, esta proporción fue mayor en hospitales docentes (universitarios) al igual que el nuestro, en comparación con los hospitales comunitarios ($p < 0,001$) (35).

En nuestra cohorte el 74,5% de los pacientes presentaban sepsis con fallo de órgano (SG/SS). Esto se podría explicar por la presencia de un alto número de pacientes añosos, con múltiples comorbilidades y que fueron sometidos a procedimientos invasivos, dando lugar a episodios más graves. Aunque también podría estar influenciado por el retraso en el diagnóstico/tratamiento, ya que la sepsis es una enfermedad tiempo dependiente y a mayor retraso diagnóstico implica mayor fallo orgánico.

En nuestro trabajo el 47,4% de los pacientes adquirieron la sepsis en las Unidades de Críticos, el 23,5% la adquirieron en Servicios Médicos y el 29,1% en Servicios Quirúrgicos. Hasta la fecha, este trabajo es el único que hace esta distinción en un ambiente hospitalario de manera global (en todos los servicios del hospital) y no sólo desde la perspectiva única de los pacientes que ingresan

en UCI. Gracias a esto podemos afirmar que más del 50% de las SN en nuestro hospital se adquirieron fuera de las Unidades de Críticos (UC), dato de una gran relevancia a la hora de encauzar los esfuerzos de prevención e intervención para todo el ámbito hospitalario y no sólo para dichas unidades. Creemos necesaria la realización de más trabajos que tengan en cuenta nuestra propuesta de estudio de la SN, tanto dentro como fuera de las Unidades de Críticos, para poder lograr un perfil epidemiológico completo. Así mismo, los pacientes que adquirieron la SN en las UC fueron tratados en dichas unidades, lo que no ocurrió con todos los episodios de SN adquiridos fuera de ellas.

A pesar de lo mencionado anteriormente, cabe destacar que un alto porcentaje de nuestros pacientes con SN (77,6%) fueron tratados en las Unidades de Críticos, adquiriéndose las IN tanto dentro como fuera de ellas, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los que sobrevivieron y fallecieron entre los pacientes tratados en dichas unidades.

En un estudio llevado a cabo en tres hospitales de Madrid (79), se determinó que sólo el 32% de los pacientes con SG recibieron atención en UCI sin distinguir el tipo de adquisición de la sepsis. El elevado porcentaje de tratamiento en las Unidades de Críticos de los episodios de sepsis de nuestra cohorte podría explicarse por la proporción de pacientes que adquirieron SN en dichas unidades, la gravedad de estas, la elevada cantidad de pacientes quirúrgicos y, también, porque dentro de nuestro estudio incluimos en la Unidad de Críticos a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), a la Unidad de Reanimación (REA) y a la Unidad de Coronarias.

De nuevo *Page y col.* (155) establecieron que la bacteriemia (58,7%), el foco urinario (37,9%) y el pulmonar (36,1%) fueron los focos más comunes en la SGN. En nuestra cohorte los focos predominantes fueron: el respiratorio (29,1%), la bacteriemia primaria/BRC (25,0%) y el foco quirúrgico (21,9%). Estos resultados podrían deberse a la diferencia de edad entre ambas cohortes, ya que nuestros pacientes, al ser mayores, presentaban más riesgo de infección respiratoria (como se observó en otros estudios) (122); además, nosotros incluimos todas las formas de SN (Sepsis, SG y SS). El conocer el foco de infección es fundamental en los pacientes con sepsis (63), ya que se podrá optimizar el tratamiento antimicrobiano y dirigirlo al foco de infección y realizar

un adecuado control del mismo (179) (180). En nuestra cohorte de pacientes la identificación de algún foco de infección fue posible en una gran proporción de ellos (94,4%).

Otros estudios sobre SN reflejaron proporciones más elevadas de pacientes sin foco identificado, con valores de hasta 17,87% (174) (181). La edad avanzada podría condicionar la identificación de un foco específico de infección, sin embargo, esto no presentó una limitación importante en nuestra cohorte.

Zahar y col., estudiaron 3.588 pacientes con SG que ingresaron en 12 UCI de Francia (SGC, SGN y SGAUC). En los pacientes con SGN, el tiempo desde el ingreso en el hospital hasta su ingreso en la Unidad de Críticos (diagnóstico de SGN), tuvo una mediana de 6 días para los vivos y de 7 días para los muertos ($p=0,02$), mientras que los pacientes que adquirieron la SGN en la UCI tuvieron un tiempo desde el ingreso en UCI hasta el diagnóstico de la SGN de 7 días tanto para los vivos como para los muertos (177). Cada día que pasa el paciente ingresado, aumenta el riesgo de adquirir una infección nosocomial, bien por estar sometido a intervenciones por la propia patología, o bien por la propia presión hospitalaria (2). En nuestro estudio la mediana del tiempo desde el ingreso en el hospital hasta el diagnóstico de SN (adquiridas en las salas o en las UC) fue de 10 días (9 días para los vivos y 10 días para los muertos) sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Es decir, nuestra SN se producía por infecciones nosocomiales tardías (adquiridas a partir del séptimo día de ingreso) lo cual condicionará los resultados como se explicará más adelante.

Las tasas de sepsis se están incrementando entre los pacientes mayores sometidos a cirugía durante el ingreso, mientras que la mortalidad atribuida muestra una tendencia descendente (182). Como mencionamos anteriormente, nuestro hospital tiene una alta actividad quirúrgica. El 68,9% de nuestros pacientes fueron sometidos a algún tipo de intervención quirúrgica durante su ingreso, antes del diagnóstico de SN. De éstos, el 28,1% fueron intervenidos con carácter urgente. Una de las medidas desarrolladas con el fin de rebajar la tasa de infección de la herida quirúrgica (169) se basa en la administración de antibióticos de forma profiláctica, sin extenderse más allá de veinticuatro horas tras el procedimiento quirúrgico. Con esto se ha demostrado

que disminuye la frecuencia y la gravedad de las infecciones postoperatorias, la estancia hospitalaria y los costes (183). El 90,2% de los pacientes quirúrgicos de nuestra cohorte que desarrollaron SN habían recibido profilaxis antimicrobiana previa al procedimiento quirúrgico. El 60,8% de estos pacientes sobrevivieron ($p=0,037$) mostrando un impacto positivo de este tipo de intervención.

En un estudio realizado por *Ramanathan y col.*, en un hospital universitario entre 2010 y 2013 y basándose en datos administrativos, un total de 25.522 pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, desarrollándose sepsis en el 3,38% de ellos durante su estancia hospitalaria. La incidencia de la sepsis fue elevada en pacientes sometidos a cirugía cardio-torácica (8,39%), a cirugía urgente traumatológica (7,55%) y a cirugía plástica reconstructiva (5,35%) (184). Al igual que en nuestro caso, la mayor proporción de los pacientes quirúrgicos con SN se dio en los sometidos a cirugía cardíaca (47,4%), seguido de los expuestos a cirugía general (20,0%) y de los intervenidos por cirugía vascular (15,6%). Como en el estudio anterior, la cirugía vascular se asoció a un incremento de la mortalidad en los pacientes quirúrgicos con SN.

El 91,2% de nuestros pacientes, recibieron una terapia antimicrobiana empírica. Una vez identificado el microorganismo causante de la infección nosocomial, podemos decir que el 75,3% de los pacientes tuvieron una terapia antibiótica adecuada. Un tratamiento empírico precoz y adecuado es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del paciente séptico, junto a las medidas de detección temprana, resucitación inicial y control del foco (63). Las guías actuales en el manejo de la sepsis grave, recomiendan el tratamiento antibiótico precoz y de amplio espectro, con desescalada tan pronto como sea posible (63). *Heenen y col.*, evaluaron la desescalada de antibióticos en los pacientes con SG y SS de adquisición nosocomial tratados en una Unidad de Críticos. Estos autores llegaron a la conclusión de que, a pesar de la estrecha colaboración entre intensivistas y especialistas en enfermedades infecciosas, la desescalada sólo se realizó en el 43% de los casos y que el 84% de sus pacientes con cultivo positivo fueron inicialmente tratados de forma correcta (16). Al igual que *Garnacho y col.* (185), que refirieron una desescalada del 34,9% en pacientes con SG/SS tratados en UCI, en nuestra cohorte la desescalada antibiótica sólo se realizó en el 26% de los pacientes con microorganismo identificado. Aquí

apreciamos un aspecto susceptible de mejora. No obstante, debido a que se trata de un estudio retrospectivo, desconocemos con exactitud en cuántos pacientes más pudo haberse realizado esta estrategia. Lo que sí podemos afirmar es que debemos poner énfasis en estas conductas, para evitar la multirresistencia bacteriana a los antibióticos, mediante los Programas de Optimización en el Uso de Antimicrobianos (PROA) (15). En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes en los que se desescaló el tratamiento antibiótico, sobrevivían. Esto reafirma la seguridad de esta estrategia aún en pacientes neutropénicos y debería ayudar a desterrar el temor del médico a la hora de aplicar esta medida (185).

Ya que la SN se ha estudiado más profundamente en las Unidades de Críticos, la información microbiológica de la que se dispone en la literatura está en relación con la epidemiología en estas unidades. En nuestra cohorte predominaron las infecciones por bacilos Gram negativos y específicamente por *E. coli*, tal y como se reflejaba en los estudios de *Zahar y col.*, que pese a enfocarse en una Unidad de Críticos, afirmaban que la contribución de las bacterias Gram negativas y el aislamiento de más de un microorganismo en los focos de infección, se incrementaba desde las SGC a las SGN y a las SGAUC, al igual que la proporción de pacientes con microorganismos multirresistentes, que fue del 4,0% en las SGC, del 9,6% en las SGN propiamente dichas y del 28,9% en las SGAUC (177). En nuestro trabajo se mostró una visión global de los microorganismos causantes de la SN y se aislaron microorganismos con algún perfil de resistencia en el 19,2% de nuestros casos. De estos, cabe destacar un perfil BLEE en el 31,4% de los *E. coli*, en el 20 % de las *Klebsiella spp.* y en el 10% de los *E. cloacae* aislados. El 30,8% de *P. aeruginosa* fueron multirresistentes y las 2 cepas de *A. baumannii* aisladas fueron resistentes a carbapenémicos. Proporciones similares se encontraron en otros estudios de infección nosocomial en Europa (8).

El predominio de las bacterias Gram negativas en los pacientes con SN en nuestra cohorte también podría explicarse por la mayor proporción de pacientes con edad avanzada como se ha demostrado en otros estudios (186) y por la influencia de las UC en donde los Gram negativos fueron los patógenos más frecuentes (187). Cabe resaltar la elevada proporción de pacientes con

diagnóstico microbiológico (75,6%) en nuestra cohorte, en comparación con otros estudios que no diferencian SC de SN y en donde la proporción de pacientes con identificación de algún microorganismo fueron más bajas (25,7% al 64,5%) (82) (188) (86) (80). Obtener el diagnóstico microbiológico es una parte fundamental del manejo de la sepsis; sin embargo *Phua y col.* (188), en su cohorte prospectiva de 1.001 pacientes que ingresaban con SG en UCI, refirieron una proporción de pacientes con cultivo negativo del 41,5% y con cultivo positivo del 58,5%, pero demostraron que la mortalidad hospitalaria fue baja en el grupo de pacientes con cultivo negativo, 35,9%, frente a la de los pacientes con cultivo positivo, 44,0% ($p=0,001$). En nuestra cohorte no se apreciaron diferencias significativas en la mortalidad independientemente de la presencia de cultivos positivos o negativos.

En el mismo estudio se establecía que el fallo en la identificación de microorganismos en el foco de infección pudo deberse al uso previo de antimicrobianos, a la presencia de microorganismos atípicos que escaparon a las detecciones rutinarias de laboratorio, a la defectuosa extracción de la muestra biológica o al trabajo diagnóstico incompleto. En nuestro trabajo, la elevada proporción de pacientes con diagnóstico microbiológico se podría explicar porque éstos no presentaron infecciones previas al diagnóstico de SN y, por tanto, no estaban sometidos a tratamientos antibióticos y, además el HCUV cuenta con el uso rutinario de herramientas punteras para el diagnóstico microbiológico como es el *MALDI-TOF* desde el año 2011, la detección de DNA mediante PCR, etc. También la implantación del Código Sepsis en el año 2012 pudo suponer una mejora en la calidad de la recogida de muestras, optimizando así el aislamiento de microorganismos.

Jones y col. (35), en su estudio sobre casos de sepsis que reciben tratamiento en los hospitales e incluyen tanto sepsis presente al ingreso y adquirida (médica o quirúrgica), reforzaron la necesidad de obtener más información acerca de los antecedentes del paciente y, si sobrevivían, qué les sucedía cuando se iban de alta. En base a nuestro estudio y centrándonos exclusivamente en los pacientes con SN, podemos responder que estos pacientes tenían múltiples comorbilidades antes de su ingreso y esto, determinó

probablemente su mayor riesgo de adquirir IN, provocando SN y asociándose a una mortalidad temprana.

VI.2. FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON SEPSIS NOSOCOMIAL

Hasta nuestro conocimiento, no hay en la actualidad ningún artículo publicado sobre los factores de riesgo de mortalidad en los pacientes con SN en un centro hospitalario. Muchos son los artículos que establecen factores de riesgo de mortalidad para la SG y el SS en las Unidades de Críticos (174) (177) (161). *Page y col.* y *Jones y col.*, son los únicos en describir la elevada mortalidad en los pacientes con SN, pero no profundizan en los factores de riesgo de mortalidad (155) (35). Nosotros creemos que la identificación de estos factores de riesgo nos permitirá identificar los pacientes con peor pronóstico y realizar una vigilancia intensiva, un diagnóstico y tratamiento precoz y adecuado desde el momento de su ingreso, así como establecer protocolos de *screening* y de respuesta ante la SN (189).

VI.2.1. Edad.

Martin GS y col. en un estudio observacional longitudinal, mediante datos de alta hospitalaria, en 500 hospitales de EEUU durante un período de 24 años, demostraron que la edad fue un factor crítico para determinar tanto el riesgo de padecer sepsis como el riesgo de mortalidad. La edad mayor de 65 años, demostró ser un factor de riesgo independiente de mortalidad atribuida directamente a la sepsis, en una regresión multivariante [OR 2,26 (2,17 – 2,36) ($p < 0,001$)], ajustada por género, fuente de infección, comorbilidades y gravedad de la enfermedad. También demostró que los pacientes ancianos, fallecerán antes durante la hospitalización y los supervivientes serán dados de alta con mayor probabilidad a centros de cuidados sanitarios (residencias, centros de crónicos...) (122).

En otro estudio retrospectivo llevado a cabo en Singapur, con datos administrativos entre los años 2004 y 2007 (190), se demostró que el grupo de pacientes mayores de 85 años que desarrollaron sepsis presentaban una posibilidad 8,4 veces mayor de fallecer que el subgrupo de pacientes de 18 y 54 años, así como un mayor consumo de recursos. Esto puede ser debido a causas

multifactoriales, entre ellas la inmunosenescencia, que incluye el fallo en el procesamiento de antígenos por los leucocitos, la alteración de la expresión de las citocinas inflamatorias y la vulnerabilidad de las células del endotelio microvascular (126) (125) (128). En nuestra cohorte de pacientes por cada incremento de un año de edad, el riesgo de mortalidad hospitalaria durante el ingreso se incrementaba 1,04 veces ($p=0,008$). Por tanto, en los pacientes con SN la edad fue un factor de riesgo independiente de mortalidad ajustado por código sepsis, ingreso por patología cardíaca, SG/SS, presentar más de un episodio de sepsis y el tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el diagnóstico (en días).

Gracias a los resultados de nuestro estudio podemos describir la epidemiología de la SN e identificar a los pacientes de edad avanzada (mediana de 75 años) como un grupo con elevado riesgo de mortalidad. En consecuencia, se deben realizar estrategias intensivas para la vigilancia y el diagnóstico temprano de la SN en este grupo de pacientes. La importancia de esto estriba en la dificultad del diagnóstico precoz de la sepsis en el paciente anciano, ya que, por su especial situación inmunológica, ya descrita en este trabajo, podría manifestarse de forma larvada y retrasar no sólo su diagnóstico, sino, lo que es aún más importante para la supervivencia, su tratamiento.

VI.2.2. Comorbilidades crónicas.

Las comorbilidades crónicas son comunes entre los pacientes con sepsis (89) y tienen un papel importante en la gravedad de la misma, condicionando no sólo la manera de vigilar y tratar a estos pacientes, sino también su pronóstico (191).

VI.2.2.1. Insuficiencia Renal Crónica.

En un estudio sobre la epidemiología de la SG en España llevado a cabo del 2006 al 2011, demostraron que el porcentaje de casos con IRC se ha duplicado durante el período de estudio (82). La frecuencia de infecciones en pacientes con IRC fue de 3 a 4 veces mayor que en la población en general (192). La mortalidad anual por sepsis fue de 100 a 300 veces más elevada para

pacientes en diálisis que en la población general y 20 veces mayor en los pacientes trasplantados que en ésta (193).

En un estudio retrospectivo de pacientes ingresados en UCI por shock séptico, desde enero de 2007 hasta diciembre de 2009, *Maizel y col.* (194), determinaron en el análisis multivariante ajustado por múltiples factores de confusión, que la IRC (Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m²), en pacientes no dializados, fue un factor de riesgo independiente de mortalidad tanto a los 28 días [HR 1,70 (IC 1,08 – 2,68) ($p=0,02$)] como al año [HR 1,67 (IC 1,08 – 2,57) ($p=0,02$)] y, al igual que en nuestro estudio, se evaluó sólo el primer episodio de sepsis.

Por otro lado, se conoce que múltiples mecanismos fisiológicos e inmunológicos de los pacientes con IRC (disfunción de leucocitos por la uremia, acúmulo de citoquinas proinflamatorias, disfunción plaquetaria, aterosclerosis, etc.), condicionan un mayor riesgo de sepsis y un incremento de la mortalidad (195) (196) (197).

Por ello las estrategias para prevenir las infecciones en este grupo de pacientes son de suma importancia. Algunas de estas podrían incluir la disminución del uso de catéteres innecesarios, el evitar hospitalizaciones no justificadas, profilaxis antibiótica, medidas de aislamiento, etc. (194).

En otro trabajo, *Mc Donald y col.*, evaluaron, en pacientes mayores de 65 años, diabéticos y con IRC (sin enfermedad terminal), la mortalidad a los 28 y 90 días tras el episodio de sepsis. Entre los 1.058 pacientes con sepsis del estudio, la mortalidad a los 28 y 90 días fue del 35,6% y del 44,2% respectivamente. La TFG < 30 ml/min/1,73m² supuso un marcado riesgo de mortalidad a los 28 días [RR 1,32 (IC 1,07 – 1,64)] ajustado por edad, sexo, estado socioeconómico, hábito tabáquico y comorbilidades. Finalmente, en este estudio se estableció la IRC como marcador útil de riesgo de mortalidad post-infecciosa independientemente de la edad y de las comorbilidades (198). Conclusiones similares se obtuvieron de nuestra cohorte de pacientes.

Mansur A. y col., investigaron si las comorbilidades crónicas comunes, afectaban a la mortalidad a los 90 días de los pacientes adultos con sepsis, sepsis grave y shock séptico, ingresados en una UCI quirúrgica, entre

abril del 2012 y julio del 2014. Un total de 482 pacientes fueron incluidos en el estudio. Se obtuvo que el riesgo de mortalidad a los 90 días de los pacientes con IRC era elevado [HR 2,25 ($p=0,0002$)] ajustado por edad, género, escalas APACHE y SOFA, shock séptico, tipo de infección e intervención quirúrgica reciente (199).

Nuestros datos coincidieron con los trabajos anteriormente señalados. La IRC fue un factor de riesgo independiente de mortalidad a los 28 días [HR 1,95 (IC 1,18 – 3,22) ($p=0,010$)], ajustado por antecedente de patología vascular, gravedad de la sepsis, tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico y procedimientos quirúrgicos al ingreso. Los pacientes con IRC fallecían en mayor proporción y más pronto que aquellos que no la padecían. Corroboramos también las afirmaciones de *Maizel y col.* (194) y *Mc Donald y col.* (198). Creemos que es de vital importancia vigilar estrechamente al paciente con IRC desde su ingreso y antes de que adquiera la SN, evitar los factores de riesgo de infección modificables y monitorizar de forma exhaustiva el tratamiento precoz si se desarrolla sepsis nosocomial. Siendo también necesario monitorizar estrechamente a los pacientes con IRC durante el tratamiento del episodio de sepsis, debiendo realizar un control estricto de fluidos, iones y drogas y prevenir el Fracaso Renal Agudo Oligúrico (FRAO) o Fracaso Renal Agudo No Oligúrico (FRANO).

La estimación del grado de IRC fue la principal diferencia entre nuestro estudio y algunos de los previamente mencionados. Nosotros no hemos considerado la estratificación de esta patología y aún así, nuestros datos avalaron que la IRC, en cualquiera de sus estadios, fue un factor de riesgo independiente de mortalidad a 28 días para los pacientes con sepsis nosocomial.

VI.2.2.2. Enfermedad vascular.

En la población general la enfermedad vascular implica mayor morbi-mortalidad tanto por los factores desencadenantes (edad, hábito tabáquico, HTA, dislipemia o diabetes), como por sus posibles complicaciones (isquemia, trombosis, sepsis...) (89) (200).

Se estima que más de 200 millones de personas tienen enfermedad vascular periférica a nivel mundial, con un espectro clínico que va desde estado asintomático hasta muy grave (201). El comienzo de esta enfermedad es asintomático, por lo que pasará inadvertida en la mayoría de los pacientes hasta el inicio de los síntomas (202). La Enfermedad Venosa Crónica (EVC) es la enfermedad más frecuente en el ser humano y en España presenta una prevalencia del 48,5% (203).

Lemay AC y col. encontraron, en un estudio a largo plazo, que la enfermedad vascular periférica era un factor de riesgo independiente de mortalidad en los pacientes con sepsis grave. En éste, se estudiaban pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de sepsis grave, en donde el riesgo de mortalidad en los pacientes con enfermedad vascular en un período de entre 90 y 365 días era de [HR 1,25 (IC 1,05 – 1,50) ($p < 0,001$)] y en un período de más de un año era de [HR 1,27 (IC 1,03 – 1,55) ($p < 0,001$)] (204).

Estudios recientes en la patología vascular, asociaron esta enfermedad con un perfil de citoquinas circulantes similar a la que acontece en situaciones clínicas críticas como la pancreatitis aguda, la sepsis o el cáncer (205). Este estado proinflamatorio condicionaría a los individuos con esta afección, a desarrollar una respuesta disfuncional o exagerada a una infección microbiana (142). También sabemos que el endotelio vascular es una de las principales dianas de la sepsis. En este grupo de pacientes partiríamos de un endotelio alterado basalmente y, por tanto, la sepsis condicionaría peores resultados (129)(206).

La patología vascular fue un factor de riesgo independiente de mortalidad a 28 días en nuestra cohorte de pacientes, condicionando los resultados a corto plazo. La patología vascular no fue significativa en la mortalidad hospitalaria global. Esto pudo deberse a la gravedad de esta patología previa al ingreso, que condicionó la gravedad de la sepsis y sus peores resultados a corto plazo. Por tanto, estos pacientes fallecieron antes y en mayor proporción, y no a largo plazo como en otros estudios (204).

En los estudios expuestos no se especificó el lugar de adquisición de la sepsis. De hecho, hasta nuestro conocimiento, no existen estudios

publicados en donde se identifique la patología vascular como factor de riesgo de mortalidad en la sepsis nosocomial.

Múltiples estudios reflejaron la relación de la edad con la patología vascular (207) y también con múltiples comorbilidades crónicas como la diabetes, la dislipemia, la IRC o la HTA (208) (209). En nuestro análisis la patología vascular resultó ser un factor independiente de mortalidad a 28 días en el análisis multivariante, aún después de ajustarle por múltiples variables de confusión, entre ellas alguna de las comorbilidades mencionadas y la edad.

VI.2.3. Gravedad de la sepsis

Hasta donde se conoce, la sepsis grave y el shock séptico nosocomial son las mayores causas prevenibles de admisión en UCI (161). La edad, la gravedad de la sepsis y el número de disfunciones orgánicas han sido los principales factores de riesgo de mortalidad en los pacientes con sepsis (210). Por tanto no es de extrañar que la gravedad de la sepsis condicione los resultados también en los pacientes con SN. Según los datos de la Conferencia de Consenso (2001) las tasas de mortalidad fueron: para la sepsis 10% – 20%, para la sepsis grave 20% – 50% y para el shock séptico 40% – 80% (62).

En el estudio de *Zahar y col.* (177) que se llevó a cabo en pacientes de UCI que ingresaron por SG/SS adquiridos en la comunidad, adquiridos en el hospital o adquiridos en la UCI, en el análisis multivariante, los pacientes con SS en el grupo de sepsis adquirida en el hospital presentaron un elevado riesgo de mortalidad durante su estancia en UCI [HR 1,45 (1,18-1,76) ($p=0,003$)], así como los pacientes con SS adquiridos en UCI [HR 1,28 (1,01-1,05) ($p=0,002$)], ajustados por múltiples factores de confusión, entre los que destacaba un tratamiento antimicrobiano adecuado y precoz.

En el estudio SOAP (*Sepsis Occurrence in Acute ill Patient*), el más grande desarrollado en países de Europa, se mostraba una mortalidad en la UCI del 32,3% para la SG, del 54,1% para el SS y del 65,0% para los pacientes con 4 o más fallos de órgano (80).

En nuestro estudio también encontramos que la gravedad de la sepsis, representada por el grupo de pacientes con SG/SS de adquisición nosocomial, presentó un elevado riesgo de mortalidad a 28 días. Estos pacientes fallecieron antes y en mayor proporción que los pacientes con sepsis sin fallo de órgano. También el riesgo de mortalidad hospitalaria de estos pacientes durante su ingreso fue mayor en comparación con los pacientes que sólo desarrollaban sepsis. A diferencia de la mayoría de trabajos que únicamente han estudiado los pacientes con SG/SS, en el nuestro, hemos abarcado todos los espectros de gravedad de esta enfermedad. De tal forma que el 75% de nuestros pacientes cumplieron criterios de SG/SS al diagnóstico, lo que pudo ser atribuido, en parte, a un retraso en el diagnóstico/tratamiento identificando así un área susceptible de mejora.

Existen múltiples factores, a parte de la gravedad en sí misma de la sepsis, que se relacionan con un riesgo incrementado de mortalidad. Su impacto ha ido disminuyendo gracias a la aplicación de diversas medidas de intervención precoz y de tratamiento apropiado (63). Por cada hora de retraso en el tratamiento antimicrobiano, el riesgo de mortalidad en los pacientes con SS se incrementa en aproximadamente un 10% (119). En otro estudio se ha demostrado que, aún en presencia de un tratamiento oportuno y adecuado, la gravedad de la sepsis ejercerá un impacto importante en la mortalidad, ya que la presencia de shock cuadruplica el riesgo de muerte comparado con su ausencia, aún en pacientes tratados adecuadamente (211).

En un estudio llevado a cabo en pacientes intervenidos de cirugía abdominal del 2005 al 2007 y en el seno de un programa nacional de mejora de la calidad (212), encontraron que el desarrollo de sepsis en pacientes quirúrgicos incrementó el riesgo de mortalidad a 30 días en 4 veces [OR, 3.9; 95% CI (3.5-4.3)], mientras que el desarrollo de SG/SS incrementó el riesgo de mortalidad a 30 días en casi 33 veces [OR, 32.9; 95% CI (30.9-35.1)]. La mortalidad por SG/SS excedía a la del infarto de miocardio y a la del embolismo pulmonar como complicaciones frecuentes en estos pacientes. Se ideó un *screening* rutinario para identificar precozmente a los pacientes quirúrgicos con SN en las salas de UCI quirúrgica (213). Similar a esta estrategia, hay otras intervenciones de *screening* que se han llevado a cabo en el paciente hospitalizado, no sólo en los

pacientes quirúrgicos, para la detección precoz de la sepsis mediante métodos electrónicos y con el apoyo de enfermería en la monitorización continua (189) (214).

VI.2.4. Tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico.

Se ha llegado a afirmar que tanto la hospitalización como la exposición a medicamentos durante la estancia hospitalaria se asocian a una mortalidad mayor que la atribuida a las armas de fuego (215). Por tanto deduciremos que mientras más días pase el paciente ingresado el riesgo de mortalidad asociada a la SN será mayor.

En un estudio realizado por *Sheng y col.* (47) en un grupo de pacientes con infección nosocomial (sepsis o infección), determinaron que el tiempo de estancia más prolongado antes de la IN fue un factor de riesgo independiente de mortalidad [OR 1,004 por día de estancia hospitalaria; ($p=0,004$)]. Estos resultados fueron similares a los de nuestro estudio, en donde el riesgo de mortalidad a 28 días y hospitalaria fue mayor por cada día de estancia antes del diagnóstico del episodio [HR 1,03, ($p=0,001$)] y [OR 1,03, ($p=0,042$)]. Esto pudo deberse a que por cada día de ingreso hospitalario el riesgo de mortalidad se vería incrementado no sólo por la posibilidad de adquirir una IN, sino también por las propias comorbilidades del paciente y por su patología aguda, que podría precisar de diversas técnicas invasivas, como se reflejó en otros estudios (177).

Por otro lado, cuanto más tardío sea el episodio de sepsis, la probabilidad de infección por un microorganismo multirresistente será mayor y, por ende, el riesgo de mortalidad se incrementará (1), por lo que el tiempo de adquisición de la infección desde el ingreso condicionará su etiología, patogenia, tratamiento y pronóstico (216) (2).

VI.2.5. Más de un episodio de sepsis.

Con la mejora en la supervivencia inicial de los pacientes con sepsis, el segundo episodio de una infección nosocomial después de ésta generará una sobrecarga en la morbilidad, el coste y en la mortalidad. Diversos investigadores han argumentado que estos hallazgos podrían deberse a que los pacientes,

después de un episodio de sepsis, entrarían en un estado de inmunosupresión denominado inmunoparálisis, lo que condicionaría el riesgo de desarrollar infecciones nosocomiales producidas por microorganismos no patógenos en el huésped inmunocompetente (139) (217).

Tal como se demostró en nuestro estudio, tres cuartos del total de nuestros pacientes presentaron más de un episodio de SN durante el ingreso, falleciendo el 60% de ellos. Por tanto, los pacientes que presentaron más de un episodio de SN durante el ingreso tuvieron un elevado riesgo de mortalidad hospitalaria [OR 2,61, ($p=0,012$)].

Conocer el estado inmunológico de los pacientes al ingreso podría permitir establecer una vigilancia más exhaustiva sobre los pacientes con mayor riesgo de presentar múltiples episodios de sepsis (218), siendo deseable realizar una monitorización inmunológica en estos pacientes (103).

En un estudio realizado por *Morgan y col.*, enfocados en la SGAUC por bacteriemias, identificaron una diferencia en el resultado de los pacientes entre la primera y una segunda infección. En la primera infección, la mortalidad a los 90 días de los pacientes con infección por Gram negativos era superior a la mortalidad a 90 días de los pacientes con infección por Gram positivos. En el segundo episodio, los pacientes con infecciones por Gram positivos, tenían una mayor mortalidad a los 90 días que los pacientes con infecciones por Gram negativos (219). Este aspecto podría constituir motivo de futuros estudios en nuestra cohorte.

VI.2.6. Cirugía al ingreso.

Como hemos detallado con anterioridad, en nuestro estudio una gran proporción de nuestros pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente antes del diagnóstico de sepsis. Esto indica que los pacientes quirúrgicos deberían ser definidos como un grupo de riesgo elevado para el desarrollo de SN.

Page y col. (155) destacaron que la proporción de pacientes quirúrgicos con SN fue superior a la SGC y a la SGACS. En nuestro caso, las intervenciones quirúrgicas previas al diagnóstico de SN parecían conferir menor riesgo de

mortalidad a 28 días que los pacientes no intervenidos (ingreso por patología médica), debido quizás a que una gran proporción de éstos se encontraban hospitalizados en salas de reanimación quirúrgica, donde estaban sometidos a una mayor vigilancia y *screening* (con marcadores de infección), a una terapia de resucitación precoz y adecuada y a un manejo por manos más expertas y familiarizadas con el tratamiento de esta patología (63).

Otra posible explicación es que una gran proporción de nuestros pacientes fueron sometidos a una cirugía electiva, en donde se ejerce un mejor control de las comorbilidades y se disminuye el riesgo de obtener peores resultados. En otros estudios la intervención quirúrgica supuso un incremento de la mortalidad posiblemente debido a una mayor proporción de cirugía de urgencia (184).

Vogel TR y col., en un estudio sobre tendencias en la sepsis postoperatoria, demostró una mejora de la tasa de mortalidad total en estos pacientes, probablemente por una mejora en los cuidados del paciente quirúrgico crítico, una mayor implicación de los médicos intensivistas y por nuevas estrategias en el manejo de los antimicrobianos. En este estudio señalaron, al igual que en el estudio anterior, que la sepsis y la mortalidad por ésta fueron más probables después de la cirugía urgente que de la electiva (220).

VI.2.7. Código Sepsis.

Un punto de inflexión en nuestro estudio se debe a la instauración del Código Sepsis en marzo del 2012 en el HCUV. Podemos afirmar que el 50% de nuestra cohorte se ha beneficiado de ella. Esta variable se comporta como un factor protector de mortalidad hospitalaria [OR 0,51 ($p=0,038$)], y comprende protocolos con recomendaciones diagnósticas y terapéuticas antibióticas específicas adaptadas a la microbiología local así como a los modelos de resistencia, demostrando resultados favorables (221). Mediante el cumplimiento de ciertos paquetes de medidas protocolizados, algunos estudios han demostrado efectos de mejora sobre la mortalidad (165) (166).

Recientemente se realizó un estudio comparativo en la UVI de nuestro hospital (168), donde se analizó el impacto del Código Sepsis Intrahospitalario (CSI) en el uso y consumo de antibióticos, la estancia hospitalaria y la mortalidad. Este estudio demostró que la implantación del Código Sepsis se asoció, no sólo a una mejora en la utilización del tratamiento antibiótico (incrementándose significativamente la tasa de desescalada terapéutica y disminuyendo el uso de antibióticos de uso restringido), sino también a una significativa disminución de la mortalidad (PreCS 56% vs PostCS 31% $p=0,014$). En este estudio se demostró que el riesgo de fallecer de un paciente séptico era más de tres veces superior en el período pre-CS que en el período post-CS.

Nuestros resultados en este aspecto no sólo se centraron en la UVI, por tanto podemos demostrar la efectividad de la implantación del Código Sepsis en todo el hospital para los pacientes afectados de SN. Sería necesario detallar el consumo de antimicrobianos y otras intervenciones en nuestro estudio, aunque de manera general, demostramos un efecto favorable de las estrategias de desescalada de antimicrobianos (vivos 74,4% vs muertos 25,6%), influidas tal vez por la puesta en marcha del CSI.

VI.2.8. Ingreso por patología cardíaca.

En nuestro análisis de mortalidad el ingreso por patología cardíaca confirió menor riesgo de mortalidad hospitalaria que otras patologías, quizá debido a que más de la mitad de estos pacientes ingresaron para intervenciones quirúrgicas programadas, tratándose de cirugías limpias, lo que supondría menor riesgo de infección en este grupo de pacientes.

VI.2.9. Impacto de las subpoblaciones leucocitarias al diagnóstico.

Algunos trabajos han avalado el uso del hemograma, mediante la determinación del recuento absoluto de las subpoblaciones leucocitarias, para evaluar el riesgo de mortalidad en los pacientes con sepsis.

Al estar amplia y fácilmente disponible en todos los hospitales, su beneficio se consolida aún más como valor pronóstico en la sepsis. Como

sabemos, la sepsis induce disfunción del sistema inmune, que es la primera causa de mortalidad en ella (139), por lo que el recuento de las subpoblaciones leucocitarias se puede ver afectado y le conferirá un valor pronóstico añadido.

Lo trascendente de nuestro trabajo es que, gracias a él, hemos podido determinar que al diagnóstico el 55,4% de nuestros pacientes (108 casos) se encontraban linfopénicos (linfocitos < 900 células/mm³). La mediana de linfocitos al diagnóstico fue de 800 linfocitos/mm³ y, aunque se observó en el análisis descriptivo que los pacientes que fallecieron presentaban valores más bajos que los que sobrevivieron, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Otra subpoblación destacable al diagnóstico de SN, fueron los eosinófilos. Nuestros pacientes presentaron al diagnóstico una mediana de 20 células/mm³, siendo aún más baja en los pacientes que fallecieron con 10 células/mm³, con diferencias significativas entre los que sobrevivieron y fallecieron ($p=0,024$).

Nuestros datos avalan que los pacientes que presentaban al diagnóstico recuentos de linfocitos absolutos $\leq 563,26$ células/mm³, presentaron 2,14 veces mayor riesgo de mortalidad hospitalaria. Actualmente se admite que algunas células de la respuesta inmune innata (las células dendríticas) y algunas células del sistema inmune adaptativo (los linfocitos) están disminuidas, debido a la apoptosis precoz después del comienzo de la sepsis (222) (223). Numerosos estudios identificaron una asociación entre linfopenia y un peor pronóstico en los pacientes sépticos (223) (224); además la persistencia de linfopenia en el tiempo, se asociaba con peor pronóstico (148) (225).

Chung y col. (224) estudiaron a 92 pacientes ingresados en una UCI médica por sepsis grave o shock séptico. Al ingreso, el 26,1% de los pacientes tenían linfopenia, definida como el recuento de linfocitos menor de $0,5 \times 10^3$ /mm³. Estos valores se asociaron con niveles elevados en plasma de TNF α , IL-6, IL-8 e IL-10 y se asociaron independientemente con la mortalidad a 28 días [HR ajustado 3,53 (1,48-8,42) ($p=0,004$)]. Por otro lado *T. Kung y col.* (223) demostraron que, en pacientes con sepsis grave y shock séptico ingresados en urgencias, un marcador de apoptosis de los linfocitos, el APO2.7 se expresa en

la membrana mitocondrial de éstos y, su presencia, podría estar relacionada con la activación mitocondrial y con una ruptura de la membrana mitocondrial durante la apoptosis temprana. Se ha demostrado en este estudio que los niveles de APO2.7 en los pacientes sépticos, sería un predictor útil de resultado en su ingreso en urgencias.

Los estudios anteriormente mencionados coincidieron con nuestros resultados. En nuestra cohorte se encontró una asociación entre un recuento bajo de linfocitos al diagnóstico de la sepsis ($\leq 563,26$ células/mm³) y un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria. Desconocemos si los valores bajos de linfocitos se mantenían en el tiempo condicionando el pronóstico de nuestros pacientes, como se afirmaba en otros estudios (148) (225). No obstante, creemos que podría ser una línea futura de investigación.

Se ha determinado que la linfopenia prolongada se relaciona con un incremento del riesgo de subsecuentes infecciones nosocomiales (148) (225). En nuestra cohorte sólo disponemos de recuento de linfocitos al ingreso y aparentemente no se evidenciaron recuentos bajos, aunque no podemos afirmar que, por algunas circunstancias propias del ingreso (*stress*, desnutrición, comorbilidades, cirugía, etc.), disminuyera el recuento de linfocitos en el tiempo y aumentase el riesgo de infección nosocomial en estos pacientes. Actualmente está en marcha un ensayo clínico para determinar si la linfopenia después de la cirugía se asocia con mayor riesgo de infecciones post quirúrgicas (226).

Por otro lado los recuentos de eosinófilos $\leq 89,14$ células/mm³ se asociaron a mayor mortalidad hospitalaria en los pacientes, si bien, según los valores estándares no se considera como eosinopenia, sí están por debajo de la media de los valores considerados como normales (0 – 500 células/mm³). No obstante, en los pacientes que fallecieron en nuestra cohorte sí se apreciaron valores bajos de eosinófilos (mediana de 10 células/mm³). Muchos estudios han asociado los valores bajos de eosinófilos como marcador de infección/sepsis en la práctica clínica (140) (227). Estos niveles bajos de eosinófilos en sangre periférica pueden estar asociados con: el secuestro de eosinófilos en el sitio inflamatorio, la supresión de la salida de eosinófilos maduros de la médula ósea, la supresión de su producción (146) y, además, con la acción de citoquinas

inflamatorias como TNF y reactantes de fase aguda como glucocorticoides y epinefrina (228).

Otros investigadores avalaron el recuento de eosinófilos como marcador pronóstico más que como marcador diagnóstico específico de infección (229). Actualmente la mayoría de los estudios centran sus esfuerzos en analizar el recuento de eosinófilos como marcador pronóstico en infección/sepsis (147) (137). Nuestro estudio también avala la utilidad del recuento de eosinófilos al diagnóstico como predictor de supervivencia en los pacientes con SN.

Merino y col. (147) estudiaron a 240 pacientes con sepsis grave y shock séptico y evaluaron el recuento de eosinófilos como marcador de mortalidad en estos pacientes. Encontraron que la media del recuento de eosinófilos de los pacientes que no sobrevivían era de 43 células/mm³, mientras que la de los que sobrevivían era de 168 cél/mm³ ($p < 0,001$). Sin embargo concluyeron que su utilidad como indicador pronóstico al diagnóstico parece estar limitada debido a que, al diagnóstico y durante los primeros días de hospitalización, su capacidad de predecir mortalidad fue menor (ABC 0,52 [0,45-0,60]), pero mejoró cuando se incrementaba la estancia siendo el ABC 0,81 [0,75-0,86] al alta de la UCI por lo que este test sería más útil como indicador de estabilidad clínica que como un indicador pronóstico precoz.

Por otro lado *Rodríguez-Fernández y col.* (137) evaluaron el valor predictivo del hemograma en la NAVM por *S. aureus* en 44 pacientes ingresados en UCI, demostrando que el recuento de eosinófilos totales en el momento del diagnóstico de la NAVM [HR ajustado 0,37 (0,18-0,75) ($p = 0,006$)] y el incremento de eosinófilos desde el ingreso en UCI hasta el diagnóstico [HR 0,996 (0,993-0,999) ($p = 0,010$)], fueron protectores frente a la mortalidad en los primeros 28 días de ingreso. Además demostraron que pacientes con eosinófilos < 30 células/mm³ fallecían antes, lo que apoya el papel protector del eosinófilo en las infecciones graves causadas por *S. aureus*.

Como sucede con los linfocitos, otros investigadores (230) han demostrado que la eosinopenia mantenida en el tiempo es un predictor independiente de mortalidad en pacientes con bacteriemia. Al no disponer de recuentos de eosinófilos en el seguimiento de nuestros pacientes, no podemos

corroborar esta afirmación. No obstante, nuestros datos concuerdan con los estudios previamente mencionados, encontrando valores de eosinófilos bajos en los pacientes que fallecieron y demostrando el valor pronóstico del recuento de eosinófilos, al diagnóstico, en los pacientes con sepsis nosocomial.

Con nuestros resultados demostramos que el recuento de linfocitos y eosinófilos serían buenos indicadores pronósticos de mortalidad en los pacientes con sepsis nosocomial. También corroboramos la utilidad del hemograma como una herramienta útil, rápida y barata como predictor de resultado en estos pacientes.

VI.3. ESTRATEGIAS DE CODIFICACIÓN EN LA SEPSIS Y SU APLICACIÓN EN LA SEPSIS NOSOCOMIAL

En la actualidad no existe un protocolo estandarizado para el uso de datos administrativos en el estudio de la sepsis de forma retrospectiva. Los modelos más usados son los criterios de *Martin y col.* (quienes usan códigos específicos para sepsis o septicemia) (75) y los de *Angus y col.* (que identifican la SG como infección más codificaciones de fallo de órgano, con más de 1.000 códigos en total) (153). Un estudio reciente afirmó que estos modelos seleccionaron poblaciones con elevadas tasas de mortalidad siendo muy específicos pero poco sensibles (231).

Los estudios de la SN basados en datos administrativos (códigos CIE-9 al alta hospitalaria) son muy escasos (155) (35). *Page y col.* en el año 2015, diferenciaron la SGC, la SGACS y la SGN basándose en primer lugar en los criterios de *Angus y col.* (153) y, posteriormente, en codificadores entrenados, quienes indicaban si la infección estaba presente al ingreso o aparecía durante la estancia hospitalaria. En nuestro hospital no se detallan estas especificaciones durante la codificación.

El uso de datos de codificación al alta en el estudio de la sepsis depende también de cómo codifiquen los propios médicos y de las unidades hospitalarias de codificación (232). En este estudio, se respaldó el uso de códigos específicos discriminando entre sepsis, sepsis grave o shock séptico en donde la pureza de

la muestra es esencial, por lo que usar únicamente estos códigos puede ser una excelente opción (232). En nuestro trabajo, nos hemos basado en códigos específicos y, por esto, es posible que detectemos pocos casos de SN, pero gracias a esta estrategia evitamos incluir falsos positivos de sepsis, SG o SS, como sucede con otras estrategias de uso de códigos.

En el presente trabajo no sólo nos hemos basado en los códigos CIE 9 al alta hospitalaria para diagnosticar los casos de SN, ya que de esta forma no hubiese sido posible distinguir la SC de la SN sino que después de esta preselección de casos, se realizó una revisión manual y estructurada de las historias clínicas; integrando información de las notas evolutivas de los médicos y enfermeras, de las variables fisiológicas y de laboratorio, de los partes de quirófano y de otros datos, para poder identificar con precisión a los pacientes incluidos en nuestro estudio y asegurarnos de que la infección no fuese comunitaria.

En un metanálisis reciente de *Stevenson BK y col.* (233), demostraron que las tendencias en mortalidad identificadas en los pacientes con sepsis grave participantes en ensayos clínicos, parecen ser similares a las identificadas usando datos administrativos y, por tanto, defendían el uso de datos administrativos para monitorizar las tendencias de mortalidad en los pacientes con SG.

La recolección de datos clínicos a través del análisis de grandes bases de datos (*Big data*) están a la vanguardia en la medicina, industria farmacéutica, epidemiología, etc. (234) (235) lo que permite un análisis de los datos del mundo real ("*Real World Data Analysis*"). Los datos de la práctica médica son datos heterogéneos pero pueden ser analizados retrospectivamente reflejando el escenario real en la práctica clínica gracias al "*Real World Data Analysis*". Esto nos permite caracterizar mejor a los pacientes estudiados (medicina de precisión) mejorando la capacidad de la medicina para tratar las necesidades específicas del paciente (236) (237) (238). Estas estrategias de recolección de datos se han realizado en nuestro estudio para seleccionar a los pacientes de una gran base de datos de codificaciones (CIE 9) con pacientes heterogéneos, demostrando así que nuestro trabajo está a la vanguardia en los métodos utilizados para el análisis de datos en medicina.

VI.4. LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO

Nuestro estudio cuenta con varias limitaciones. La primera de ellas es que se trata de un estudio retrospectivo, basado en datos administrativos y en un solo centro. Se necesitaría un estudio prospectivo para poder señalar con exactitud la proporción de pacientes con SN en nuestro centro, pero al menos, con los datos que tenemos, hemos esbozado el perfil y las áreas de intervenciones futuras, así como los factores de riesgo asociados con la mortalidad a 28 días y hospitalaria en pacientes con SN.

Al ser un estudio retrospectivo no podemos precisar más sobre el tratamiento precoz, ya que no contamos con datos de la hora exacta de aplicación del antimicrobiano y control de foco en todos los pacientes. Tampoco todos los pacientes fueron diagnosticados en las Unidades de Críticos donde las escalas de gravedad como APACHE y SOFA son usadas con frecuencia. Fuera de estos servicios estas escalas no son realizadas de forma habitual, por lo que no incluimos estos datos en nuestro estudio. Confiamos que con la llegada de las nuevas definiciones de sepsis (Sepsis – 3), se fomente el uso de estos marcadores (SOFA y qSOFA) ampliamente (66).

Otra limitación es la posible infraestimación de los casos de sepsis en base a una incorrecta codificación por parte de los clínicos, por lo que existirán casos que no se hayan podido detectar y, por tanto, no habrán sido incluidos en nuestro estudio o que, en el peor de los casos, no fueran diagnosticados. Además al tratarse de un estudio retrospectivo, a pesar de los esfuerzos para definir e incluir en nuestra cohorte a los pacientes con SN, puede haber algún paciente que haya podido presentar signos y síntomas de infección antes del tercer día de ingreso sin haber sido registrados y, por consiguiente, pudo haber sido erróneamente incluido en nuestro estudio.

VI.5. IMPACTO Y APLICACIÓN DEL ESTUDIO

Esta tesis establece por vez primera el perfil de los pacientes con sepsis nosocomial en el HCUV. Al mismo tiempo, se identifican a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad. La importancia de esto radica en que conocer dicho perfil nos permitirá diseñar estrategias precoces, tanto de diagnóstico como de tratamiento, así como individualizar desde el momento del ingreso su vigilancia y su seguimiento, para intentar disminuir su morbimortalidad. Además, se demuestra el impacto beneficioso que ha tenido en la mortalidad de nuestros pacientes la implantación del Código Sepsis en el ámbito hospitalario. Sugerimos que nuestro trabajo podría mejorar el Código Sepsis establecido, mediante la inclusión de medidas específicas ante las poblaciones de riesgo que hemos identificado en este estudio, debiendo individualizar los protocolos diagnóstico-terapéuticos en los pacientes con insuficiencia renal crónica y con patología vascular. También demostramos que la linfopenia al diagnóstico (linfocitos $\leq 563,26$ células/mm³) y los recuentos bajos de eosinófilos (eosinófilos $\leq 89,14$ células/mm³), son predictores independientes de mortalidad hospitalaria. Esto aporta otra herramienta más para evaluar el pronóstico de los pacientes con sepsis nosocomial y optimizar así los esfuerzos terapéuticos sobre ellos, pudiendo en un futuro validar estos resultados y también incluirlos en los protocolos para evaluar el pronóstico de los pacientes con sepsis nosocomial.

Finalmente, este trabajo constituye el punto de partida para iniciar nuevos estudios sobre sepsis nosocomial, entendiendo a ésta, no sólo exclusiva de las Unidades de Críticos, sino, como se demuestra en nuestro estudio, como un todo en el ámbito hospitalario.

VII. CONCLUSIONES

1. El perfil clínico epidemiológico del paciente con sepsis nosocomial del Hospital Clínico Universitario de Valladolid se correspondió con un paciente de edad avanzada, con predominio del sexo masculino y con múltiples comorbilidades destacando los antecedentes de patología cardíaca, hipertensión arterial, dislipemia, el hábito tabáquico y los antecedentes de neoplasias.
2. De los 3.902 pacientes analizados entre los años 2011 a 2015 se identificaron un total de 196 casos de sepsis nosocomial, con una incidencia de 39 casos por año.
3. La mitad de los pacientes con sepsis nosocomial (52,6%), adquirió la misma fuera de las Unidades de Críticos y el 68,9% de los pacientes con sepsis nosocomial presentaron un antecedente quirúrgico antes del debut de la sepsis.
4. La mediana de tiempo para el desarrollo de la sepsis nosocomial fue de 10 días desde el ingreso.
5. En nuestra cohorte, dos tercios de los pacientes que desarrollaron sepsis nosocomial presentaban criterios de sepsis grave, así como una tasa de mortalidad del 45,4%.
6. En los datos microbiológicos obtenidos de nuestro estudio predominaron las enterobacterias (46,7% de los pacientes con microorganismo identificado) y específicamente *E. coli* con un 19% del total de microorganismos identificados, seguido de los cocos Gram positivos (46,0%) y bacilos Gram negativos no fermentadores (10,0%). En el 19,2% de los pacientes se identificó algún microorganismo resistente.
7. En la población estudiada los factores de riesgo que se asociaron de forma independiente con un incremento en la mortalidad a 28 días fueron: el antecedente de patología vascular y de insuficiencia renal crónica,

- presentar sepsis grave o shock séptico al diagnóstico y el tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico del episodio.
8. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia renal crónica, patología vascular y sepsis grave/shock séptico al diagnóstico presentaron un tiempo de supervivencia menor, falleciendo más rápidamente y en mayor proporción que los pacientes que no los presentaron.
 9. Fueron factores de riesgo de mortalidad hospitalaria en la población estudiada: la edad, presentar sepsis grave/shock séptico al diagnóstico, presentar más de un episodio de sepsis durante el ingreso y el tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el diagnóstico de sepsis nosocomial.
 10. La implantación del Código Sepsis en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid en el año 2012 se ha asociado con disminución del riesgo de mortalidad hospitalaria en los pacientes con sepsis nosocomial.
 11. Más de la mitad de nuestra cohorte (55,4%) presentó linfopenia al diagnóstico, además, la linfopenia con un número absoluto de linfocitos circulantes en sangre periférica inferior o igual a $563,36 \text{ células/mm}^3$ al momento del diagnóstico de la sepsis nosocomial, se asoció con mayor riesgo de mortalidad hospitalaria.
 12. Una concentración de eosinófilos circulantes en sangre periférica inferior o igual a $89,14 \text{ células/mm}^3$ al momento del diagnóstico de la sepsis nosocomial, se asoció con mayor riesgo de mortalidad hospitalaria.
 13. Los resultados de esta tesis indican que se debería realizar una monitorización específica de signos de infección y una vigilancia microbiológica más estrecha de los pacientes que ingresan en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid con los factores de riesgo descritos en esta tesis, con el fin de disminuir la morbimortalidad asociada a la sepsis nosocomial.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Pujol M, Limón E. [General epidemiology of nosocomial infections. Surveillance systems and programs]. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. febrero de 2013;31(2):108-13.
2. ES_WHO_CDS_CSR_EPH_2002_12.pdf [Internet]. [citado 23 de octubre de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/ES_WHO_CDS_CSR_EPH_2002_12.pdf
3. Harbarth S, Sax H, Gastmeier P. The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. *J Hosp Infect*. agosto de 2003;54(4):258-266; quiz 321.
4. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. junio de 2008;36(5):309-32.
5. 0512-TED-PPS-HAI-antimicrobial-use-protocol.pdf [Internet]. [citado 23 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0512-TED-PPS-HAI-antimicrobial-use-protocol.pdf>
6. Healthcare-associated infections [Internet]. [citado 23 de octubre de 2016]. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/Pages/index.aspx
7. EPINE 1990-2015 web.pdf [Internet]. [citado 23 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE%201990-2015%20web.pdf>
8. healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-pps.pdf [Internet]. [citado 23 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-pps.pdf>
9. Al-Tawfiq JA, Tambyah PA. Healthcare associated infections (HAI) perspectives. *J Infect Public Health*. agosto de 2014;7(4):339-44.
10. EPINE-EPPS 2015 Informe Global de España Resumen.pdf [Internet]. [citado 23 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/Global/EPINE-EPPS%202015%20Informe%20Global%20de%20Espa%C3%B1a%20Resumen.pdf>
11. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de enero de 2009;48(1):1-12.
12. López-Pueyo MJ, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J. [Antibiotic multiresistance in critical care units]. *Med Intensiva Soc Esp Med Intensiva Unidades Coronarias*. febrero de 2011;35(1):41-53.

13. Huttner A, Harbarth S, Carlet J, Cosgrove S, Goossens H, Holmes A, et al. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2013;2:31.
14. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe-Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2012.
15. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. enero de 2012;30(1):22.e1-22.e23.
16. Heenen S, Jacobs F, Vincent J-L. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: why do we not de-escalate more often? *Crit Care Med*. mayo de 2012;40(5):1404-9.
17. Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun J-P, et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. *Intensive Care Med*. enero de 2014;40(1):41-9.
18. Best M, Neuhauser D. Ignaz Semmelweis and the birth of infection control. *Qual Saf Health Care*. junio de 2004;13(3):233-4.
19. Gawande A. On washing hands. *N Engl J Med*. 25 de marzo de 2004;350(13):1283-6.
20. Cook GC, Webb AJ. Reactions from the medical and nursing professions to Nightingale's «reform(s)» of nurse training in the late 19th century. *Postgrad Med J*. febrero de 2002;78(916):118-23.
21. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol*. febrero de 1985;121(2):182-205.
22. EPINE-EPPS Protocolo.pdf [Internet]. [citado 23 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE-EPPS%20Protocolo.pdf>
23. ENVIN - HELICS [Internet]. [citado 23 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/#>
24. Bacteriemia Zero [Internet]. [citado 23 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/bacteriemia-zero/Bzero.asp>
25. Neumonía Zero [Internet]. [citado 23 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/neumonia-zero/Nzero.asp>

26. Resistencia Zero [Internet]. [citado 23 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/resistencia-zero/RZero.asp>
27. Vrijens F, Hulstaert F, Devriese S, van de Sande S. Hospital-acquired infections in Belgian acute-care hospitals: an estimation of their global impact on mortality, length of stay and healthcare costs. *Epidemiol Infect.* enero de 2012;140(1):126-36.
28. Kanamori H, Weber DJ, DiBiase LM, Sickbert-Bennett EE, Brooks R, Teal L, et al. Longitudinal trends in all healthcare-associated infections through comprehensive hospital-wide surveillance and infection control measures over the past 12 years: substantial burden of healthcare-associated infections outside of intensive care units and «other» types of infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* octubre de 2015;36(10):1139-47.
29. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* febrero de 2011;32(2):101-14.
30. Arefian H, Vogel M, Kwetkat A, Hartmann M. Economic Evaluation of Interventions for Prevention of Hospital Acquired Infections: A Systematic Review. *PloS One.* 2016;11(1):e0146381.
31. 0812_SUR_Annual_Epidemiological_Report_2008.pdf [Internet]. [citado 23 de octubre de 2016]. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0812_SUR_Annual_Epidemiological_Report_2008.pdf
32. Scott_CostPaper.pdf [Internet]. [citado 23 de octubre de 2016]. Disponible en: http://www.cdc.gov/HAI/pdfs/hai/Scott_CostPaper.pdf
33. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, et al. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern Med.* 9 de diciembre de 2013;173(22):2039-46.
34. DiBiase LM, Weber DJ, Sickbert-Bennett EE, Anderson DJ, Rutala WA. The growing importance of non-device-associated healthcare-associated infections: a relative proportion and incidence study at an academic medical center, 2008-2012. *Infect Control Hosp Epidemiol.* febrero de 2014;35(2):200-2.
35. Jones SL, Ashton CM, Kiehne LB, Nicolas JC, Rose AL, Shirkey BA, et al. Outcomes and Resource Use of Sepsis-associated Stays by Presence on Admission, Severity, and Hospital Type. *Med Care.* marzo de 2016;54(3):303-10.
36. Fabbro-Peray P, Sotto A, Defez C, Cazaban M, Molinari L, Pinède M, et al. Mortality attributable to nosocomial infection: a cohort of patients with and without nosocomial infection in a French university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* marzo de 2007;28(3):265-72.

37. Avci M, Ozgenc O, Coskuner SA, Olut AI. Hospital acquired infections (HAI) in the elderly: comparison with the younger patients. *Arch Gerontol Geriatr.* febrero de 2012;54(1):247-50.
38. Ros L, García M, Prat J, González C, Gimeno C, Albert A, et al. [Predictors of nosocomial infection in acute stroke. Relation with morbimortality and outcome]. *Med Clin (Barc).* 31 de marzo de 2007;128(12):441-7.
39. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Behnke M, Rüden H. Risk factors for death due to nosocomial infection in intensive care unit patients: findings from the Krankenhaus Infektions Surveillance System. *Infect Control Hosp Epidemiol.* abril de 2007;28(4):466-72.
40. Trinh TT, Chan PA, Edwards O, Hollenbeck B, Huang B, Burdick N, et al. Peripheral venous catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* junio de 2011;32(6):579-83.
41. Díaz E, Martín-Loeches I, Vallés J. [Nosocomial pneumonia]. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* diciembre de 2013;31(10):692-8.
42. Lepelletier D, Poupelin L, Corvec S, Bourigault C, Bizouarn P, Blanloeil Y, et al. Risk factors for mortality in patients with mediastinitis after cardiac surgery. *Arch Cardiovasc Dis.* febrero de 2009;102(2):119-25.
43. Wang J-T, Wang J-L, Fang C-T, Chie W-C, Lai M-S, Lauderdale T-L, et al. Risk factors for mortality of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bloodstream infection: with investigation of the potential role of community-associated MRSA strains. *J Infect.* diciembre de 2010;61(6):449-57.
44. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* diciembre de 2004;48(12):4574-81.
45. Tumbarello M, Repetto E, Trecarichi EM, Bernardini C, De Pascale G, Parisini A, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and mortality. *Epidemiol Infect.* noviembre de 2011;139(11):1740-9.
46. Amland RC, Lyons JJ, Greene TL, Haley JM. A two-stage clinical decision support system for early recognition and stratification of patients with sepsis: an observational cohort study. *JRSM Open.* octubre de 2015;6(10):2054270415609004.
47. Sheng W-H, Wang J-T, Lin M-S, Chang S-C. Risk factors affecting in-hospital mortality in patients with nosocomial infections. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* febrero de 2007;106(2):110-8.

48. Decoster A, Grandbastien B, Demory M-F, Leclercq V, Alfandari S, Regional Network 'Review of nosocomial infection-related mortality'. A prospective study of nosocomial-infection-related mortality assessed through mortality reviews in 14 hospitals in Northern France. *J Hosp Infect.* abril de 2012;80(4):310-5.
49. Hautemanière A, Florentin A, Hartemann P, Hunter PR. Identifying possible deaths associated with nosocomial infection in a hospital by data mining. *Am J Infect Control.* marzo de 2011;39(2):118-22.
50. Resultados EPINE-EPPS 2012 Resumen (v1_1).pdf [Internet]. [citado 24 de octubre de 2016]. Disponible en: [http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/Resultados%20EPINE-EPPS%202012%20Resumen%20\(v1_1\).pdf](http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/Resultados%20EPINE-EPPS%202012%20Resumen%20(v1_1).pdf)
51. Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Estudio EPINE-2012 y Encuesta Puntual de Prevalencia en los Hospitales de Agudos de Europa (EPPS) Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
52. Vincent J-L, Mira J-P, Antonelli M. Sepsis: older and newer concepts. *Lancet Respir Med.* marzo de 2016;4(3):237-40.
53. Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis.* mayo de 1991;163(5):937-45.
54. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin.* enero de 2009;25(1):83-101, viii.
55. Maquiavelo. El príncipe. EDAF; 164 p.
56. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev.* octubre de 2012;25(4):609-34.
57. Cerra FB. The systemic septic response: multiple systems organ failure. *Crit Care Clin.* noviembre de 1985;1(3):591-607.
58. Strieter RM, Lynch JP, Basha MA, Standiford TJ, Kasahara K, Kunkel SL. Host responses in mediating sepsis and adult respiratory distress syndrome. *Semin Respir Infect.* septiembre de 1990;5(3):233-47.
59. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* junio de 1992;101(6):1644-55.
60. Sprung CL, Sakr Y, Vincent J-L, Le Gall J-R, Reinhart K, Ranieri VM, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med.* marzo de 2006;32(3):421-7.

61. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet Lond Engl*. 2 de marzo de 2013;381(9868):774-5.
62. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. abril de 2003;31(4):1250-6.
63. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. marzo de 2004;32(3):858-73.
64. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. abril de 2004;30(4):536-55.
65. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 23 de abril de 2015;372(17):1629-38.
66. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 de febrero de 2016;315(8):801-10.
67. Vincent J-L. The Clinical Challenge of Sepsis Identification and Monitoring. *PLoS Med*. mayo de 2016;13(5):e1002022.
68. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de febrero de 2016;193(3):259-72.
69. nvsr65_04.pdf [Internet]. [citado 7 de febrero de 2017]. Disponible en: https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr65/nvsr65_04.pdf
70. Torio CM, Moore BJ. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2013: Statistical Brief #204. En: Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 [citado 7 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK368492/>
71. Seymour CW, Rea TD, Kahn JM, Walkey AJ, Yealy DM, Angus DC. Severe sepsis in pre-hospital emergency care: analysis of incidence, care, and outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de diciembre de 2012;186(12):1264-71.
72. Arefian H, Heublein S, Scherag A, Brunkhorst FM, Younis MZ, Moerer O, et al. Hospital-related cost of sepsis: A systematic review. *J Infect*. 21 de noviembre de 2016;
73. Kempker JA, Martin GS. The Changing Epidemiology and Definitions of Sepsis. *Clin Chest Med*. junio de 2016;37(2):165-79.

74. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med.* mayo de 2013;41(5):1167-74.
75. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 17 de abril de 2003;348(16):1546-54.
76. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA.* 11 de enero de 1995;273(2):117-23.
77. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* abril de 2004;30(4):580-8.
78. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA.* 2 de abril de 2014;311(13):1308-16.
79. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med.* mayo de 2007;35(5):1284-9.
80. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* febrero de 2006;34(2):344-53.
81. Andreu Ballester JC, Ballester F, González Sánchez A, Almela Quilis A, Colomer Rubio E, Peñarroja Otero C. Epidemiology of sepsis in the Valencian Community (Spain), 1995-2004. *Infect Control Hosp Epidemiol.* julio de 2008;29(7):630-4.
82. Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011). *BMC Infect Dis.* 2014;14:3863.
83. Yebenes JC, Ruiz JC, Ferrer R, Artigas A, Lorencio C, Rodriguez A, et al. Trends in incidence and hospital outcomes among patients with severe sepsis in Catalonia during the 2008-2012 period [abstract 0537] *Intensive Care Med* 2014 ;40 (Suppl 1) S152.
84. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 27 de octubre de 2010;304(16):1787-94.
85. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2 de diciembre de 2009;302(21):2323-9.

86. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care Lond Engl*. 2008;12(6):R158.
87. Motzkus CA, Luckmann R. Does Infection Site Matter? A Systematic Review of Infection Site Mortality in Sepsis. *J Intensive Care Med*. 14 de febrero de 2016;
88. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 8 de noviembre de 2001;345(19):1368-77.
89. Wang HE, Shapiro NI, Griffin R, Safford MM, Judd S, Howard G. Chronic medical conditions and risk of sepsis. *PloS One*. 2012;7(10):e48307.
90. Bermejo-Martin JF, Andaluz-Ojeda D, Almansa R, Eiros JM, Tamayo E. Preventing sepsis. *Lancet Infect Dis*. noviembre de 2015;15(11):1259-60.
91. Namas R, Zamora R, Namas R, An G, Doyle J, Dick TE, et al. Sepsis: Something old, something new, and a systems view. *J Crit Care*. junio de 2012;27(3):314.e1-11.
92. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care Lond Engl*. 2010;14(1):R15.
93. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 29 de agosto de 2013;369(9):840-51.
94. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 19 de marzo de 2010;140(6):805-20.
95. Uhle F, Chousterman BG, Grützmann R, Brenner T, Weber GF. Pathogenic, immunologic, and clinical aspects of sepsis - update 2016. *Expert Rev Anti Infect Ther*. octubre de 2016;14(10):917-27.
96. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primer*. 2016;2:16046.
97. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, Tracey KJ, Vogl T, Feldmann M, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest*. agosto de 2012;122(8):2711-9.
98. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med*. 19 de octubre de 2006;355(16):1699-713.
99. Boomer JS, Green JM, Hotchkiss RS. The changing immune system in sepsis: is individualized immuno-modulatory therapy the answer? *Virulence*. 1 de enero de 2014;5(1):45-56.
100. Rimmelé T, Payen D, Cantaluppi V, Marshall J, Gomez H, Gomez A, et al. IMMUNE CELL PHENOTYPE AND FUNCTION IN SEPSIS. *Shock Augusta Ga*. marzo de 2016;45(3):282-91.

101. Manzoli TF, Delgado AF, Troster EJ, de Carvalho WB, Antunes ACB, Marques DM, et al. Lymphocyte count as a sign of immunoparalysis and its correlation with nutritional status in pediatric intensive care patients with sepsis: A pilot study. *Clin Sao Paulo Braz*. 1 de noviembre de 2016;71(11):644-9.
102. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. diciembre de 2013;13(12):862-74.
103. Almansa R, Wain J, Tamayo E, Andaluz-Ojeda D, Martin-Loeches I, Ramirez P, et al. Immunological monitoring to prevent and treat sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2013;17(1):109.
104. Franks Z, Carlisle M, Rondina MT. Current challenges in understanding immune cell functions during septic syndromes. *BMC Immunol*. 2015;16:11.
105. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 9 de enero de 2003;348(2):138-50.
106. Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and endothelial permeability. *N Engl J Med*. 12 de agosto de 2010;363(7):689-91.
107. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. agosto de 2007;20(4):345-52.
108. Shorr AF, Bernard GR, Dhainaut J-F, Russell JR, Macias WL, Nelson DR, et al. Protein C concentrations in severe sepsis: an early directional change in plasma levels predicts outcome. *Crit Care Lond Engl*. 2006;10(3):R92.
109. Okamoto K, Tamura T, Sawatsubashi Y. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care*. 2016;4:23.
110. Vincent J-L, Nelson DR, Williams MD. Is worsening multiple organ failure the cause of death in patients with severe sepsis? *Crit Care Med*. mayo de 2011;39(5):1050-5.
111. León C, Loza A. [Biomarkers in sepsis: simplifying the complexity?]. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. marzo de 2014;32(3):137-9.
112. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. mayo de 2013;13(5):426-35.
113. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Evid-Based Child Health Cochrane Rev J*. julio de 2013;8(4):1297-371.

114. Andaluz-Ojeda D, Cicuéndez R, Calvo D, Largo E, Nogales L, Muñoz MF, et al. Sustained value of proadrenomedullin as mortality predictor in severe sepsis. *J Infect.* julio de 2015;71(1):136-9.
115. Liu B, Chen Y-X, Yin Q, Zhao Y-Z, Li C-S. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care Lond Engl.* 20 de octubre de 2013;17(5):R244.
116. Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D, Lang S, Trinkmann F, Brueckmann M, et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit Care Lond Engl.* 5 de septiembre de 2014;18(5):507.
117. Mearelli F, Orso D, Fiotti N, Altamura N, Breglia A, De Nardo M, et al. Sepsis outside intensive care unit: the other side of the coin. *Infection.* febrero de 2015;43(1):1-11.
118. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med.* abril de 2010;38(4):1045-53.
119. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* junio de 2006;34(6):1589-96.
120. Pérez DV, Garcia IJ, Torne EE, García-Soler P, Murga V, Bonil V, et al. Prognostic Factors in Pediatric Sepsis Study, from the Spanish Society of Pediatric Intensive Care. *Pediatr Infect Dis J.* 20 de septiembre de 2013;
121. Arun Kumar RV, Channabasappa SM. A retrospective cohort study of perioperative prognostic factors associated with intra-abdominal sepsis. *Anesth Essays Res.* abril de 2016;10(1):50-3.
122. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med.* enero de 2006;34(1):15-21.
123. Nasa P, Juneja D, Singh O. Severe sepsis and septic shock in the elderly: An overview. *World J Crit Care Med.* 4 de febrero de 2012;1(1):23-30.
124. Miller RA. The aging immune system: primer and prospectus. *Science.* 5 de julio de 1996;273(5271):70-4.
125. De Gaudio AR, Rinaldi S, Chelazzi C, Borracchi T. Pathophysiology of sepsis in the elderly: clinical impact and therapeutic considerations. *Curr Drug Targets.* enero de 2009;10(1):60-70.
126. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de noviembre de 2005;41 Suppl 7:S504-512.

127. Sandmand M, Bruunsgaard H, Kemp K, Andersen-Ranberg K, Pedersen AN, Skinhøj P, et al. Is ageing associated with a shift in the balance between Type 1 and Type 2 cytokines in humans? *Clin Exp Immunol.* enero de 2002;127(1):107-14.
128. Tucsek Z, Gautam T, Sonntag WE, Toth P, Saito H, Salomao R, et al. Aging exacerbates microvascular endothelial damage induced by circulating factors present in the serum of septic patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* junio de 2013;68(6):652-60.
129. Coletta C, Módis K, Oláh G, Brunyánszki A, Herzig DS, Sherwood ER, et al. Endothelial dysfunction is a potential contributor to multiple organ failure and mortality in aged mice subjected to septic shock: preclinical studies in a murine model of cecal ligation and puncture. *Crit Care Lond Engl.* 2014;18(5):511.
130. Girard TD, Opal SM, Ely EW. Insights into severe sepsis in older patients: from epidemiology to evidence-based management. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de marzo de 2005;40(5):719-27.
131. Librero J, Peiró S, Ordiñana R. Chronic comorbidity and outcomes of hospital care: length of stay, mortality, and readmission at 30 and 365 days. *J Clin Epidemiol.* marzo de 1999;52(3):171-9.
132. Yang Y, Yang KS, Hsann YM, Lim V, Ong BC. The effect of comorbidity and age on hospital mortality and length of stay in patients with sepsis. *J Crit Care.* septiembre de 2010;25(3):398-405.
133. Yende S, Iwashyna TJ, Angus DC. Interplay between sepsis and chronic health. *Trends Mol Med.* abril de 2014;20(4):234-8.
134. Iskander KN, Osuchowski MF, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, Stepien D, Valentine C, et al. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiol Rev.* julio de 2013;93(3):1247-88.
135. Marshall JC, Reinhart K, International Sepsis Forum. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med.* julio de 2009;37(7):2290-8.
136. Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock Augusta Ga [Internet].* noviembre de 2013 [citado 1 de diciembre de 2016];40(5):358-65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3806047/>
137. Rodriguez-Fernandez A, Andaluz-Ojeda D, Almansa R, Justel M, Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R. Eosinophil as a protective cell in *S. aureus* ventilator-associated pneumonia. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:152943.
138. Andaluz-Ojeda D, Iglesias V, Bobillo F, Almansa R, Rico L, Gandía F, et al. Early natural killer cell counts in blood predict mortality in severe sepsis. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(5):R243.

139. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis.* marzo de 2013;13(3):260-8.
140. Abidi K, Belayachi J, Derras Y, Khayari ME, Dendane T, Madani N, et al. Eosinopenia, an early marker of increased mortality in critically ill medical patients. *Intensive Care Med.* julio de 2011;37(7):1136-42.
141. Martí J, Armadans L, Vaqué J, Segura F, Schwartz S. [Protein-calorie malnutrition and lymphocytopenia as predictors of hospital infection in the elderly]. *Med Clin (Barc).* 31 de marzo de 2001;116(12):446-50.
142. Aird WC. Endothelium as a therapeutic target in sepsis. *Curr Drug Targets.* abril de 2007;8(4):501-7.
143. Lyman GH, Rolston KVI. How we treat febrile neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy. *J Oncol Pract.* mayo de 2010;6(3):149-52.
144. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatol Oxf Engl.* enero de 2013;52(1):53-61.
145. Girardot T, Rimmelé T, Venet F, Monneret G. Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries. *Apoptosis Int J Program Cell Death.* 3 de noviembre de 2016;
146. Bass DA. Behavior of eosinophil leukocytes in acute inflammation. II. Eosinophil dynamics during acute inflammation. *J Clin Invest.* octubre de 1975;56(4):870-9.
147. Merino CA, Martínez FT, Cardemil F, Rodríguez JR. Absolute eosinophils count as a marker of mortality in patients with severe sepsis and septic shock in an intensive care unit. *J Crit Care.* agosto de 2012;27(4):394-9.
148. Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, Fuller BM, Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock Augusta Ga.* noviembre de 2014;42(5):383-91.
149. Bermejo-Martín JF, Tamayo E, Ruiz G, Andaluz-Ojeda D, Herrán-Monge R, Muriel-Bombín A, et al. Circulating neutrophil counts and mortality in septic shock. *Crit Care Lond Engl.* 14 de febrero de 2014;18(1):407.
150. Shindo Y, Unsinger J, Burnham C-A, Green JM, Hotchkiss RS. Interleukin-7 and anti-programmed cell death 1 antibody have differing effects to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Shock Augusta Ga.* abril de 2015;43(4):334-43.
151. Patil NK, Bohannon JK, Sherwood ER. Immunotherapy: A promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Pharmacol Res.* septiembre de 2016;111:688-702.

152. Tsertsvadze A, Royle P, McCarthy N. Community-onset sepsis and its public health burden: protocol of a systematic review. *Syst Rev.* 2015;4:119.
153. 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.* julio de 2001;29(7):1303-10.
154. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* junio de 2012;10(6):701-6.
155. Page DB, Donnelly JP, Wang HE. Community-, Healthcare-, and Hospital-Acquired Severe Sepsis Hospitalizations in the University HealthSystem Consortium. *Crit Care Med.* septiembre de 2015;43(9):1945-51.
156. Dabar G, Harmouche C, Salameh P, Jaber BL, Jamaledine G, Waked M, et al. Community- and healthcare-associated infections in critically ill patients: a multicenter cohort study. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* agosto de 2015;37:80-5.
157. Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, Grenier-Sennelier C, Durand-Zaleski I. The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis. *Intensive Care Med.* septiembre de 2003;29(9):1464-71.
158. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* agosto de 2014;42(8):1749-55.
159. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* febrero de 2002;28(2):108-21.
160. Rohde JM, Odden AJ, Bonham C, Kuhn L, Malani PN, Chen LM, et al. The epidemiology of acute organ system dysfunction from severe sepsis outside of the intensive care unit. *J Hosp Med.* mayo de 2013;8(5):243-7.
161. Baharoon S, Telmesani A, Tamim H, Alsafi E, Aljohani S, Mahmoud E, et al. Community- versus nosocomial-acquired severe sepsis and septic shock in patients admitted to a tertiary intensive care in Saudi Arabia, etiology and outcome. *J Infect Public Health.* octubre de 2015;8(5):418-24.
162. Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, Azoulay E, De Lassence A, Cohen Y, et al. Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *J Crit Care.* marzo de 2005;20(1):46-58.

163. Azkárate I, Choperena G, Salas E, Sebastián R, Lara G, Elósegui I, et al. Epidemiology and prognostic factors in severe sepsis/septic shock. Evolution over six years. *Med Intensiva*. febrero de 2016;40(1):18-25.
164. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, García-Astudillo LA, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J, et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med*. abril de 2010;38(4):1036-43.
165. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, Suffredini AF, O'Grady NP, Banks SM, et al. Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med*. febrero de 2010;38(2):668-78.
166. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, 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*. abril de 2007;35(4):1105-12.
167. Damiani E, Donati A, Serafini G, Rinaldi L, Adrario E, Pelaia P, et al. Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PloS One*. 2015;10(5):e0125827.
168. García-López L, Grau-Cerrato S, de Frutos-Soto A, Bobillo-Delamo F, Citores-González R, Diez-Gutierrez F, et al. Impact of the implementation of a Sepsis Code hospital protocol in antibiotic prescription and clinical outcomes in an intensive care unit. *Med Intensiva*. 19 de octubre de 2016;
169. Grupo de Trabajo Multidisciplinar en Código Sepsis HCUV. Proyecto Multidisciplinar para la Implantación de un «Código Sepsis» en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. 2012.
170. Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Contenido: Cartera de servicios) [Internet]. [citado 16 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/HCUValladolid/es/cartera-servicios>
171. Jiloha PK. In-vitro isolation and identification of pathogens causing opportunistic mycoses in India. *ResearchGate* [Internet]. 13 de agosto de 2014 [citado 20 de noviembre de 2016]; Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/264783037_In-vitro_isolation_and_identification_of_pathogens_causing_opportunistic_mycoses_in_India
172. Ruiz G. Valor del Hemograma en el Pronóstico del Shock séptico [Tesis Doctoral]. [Valladolid]: Universidad de Valladolid; 2015.
173. Rhee J-Y, Kwon KT, Ki HK, Shin SY, Jung DS, Chung D-R, et al. Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit-acquired sepsis: a comparison of the Pitt bacteremia score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems. *Shock* Augusta Ga. febrero de 2009;31(2):146-50.

174. Saravu K, Prasad M, Eshwara VK, Mukhopadhyay C. Clinico-microbiological profile and outcomes of nosocomial sepsis in an Indian tertiary care hospital--a prospective cohort study. *Pathog Glob Health*. julio de 2015;109(5):228-35.
175. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*. septiembre de 1997;11(3):609-22.
176. Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, Liapikou A, Valencia M, Saucedo LM, et al. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de diciembre de 2010;182(12):1533-9.
177. Zahar J-R, Timsit J-F, Garrouste-Orgeas M, Français A, Vesin A, Vesim A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med*. agosto de 2011;39(8):1886-95.
178. Resultados del Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE- EPPS 2012, en el contexto del: "European Prevalence Survey of Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use (EPPS)".
179. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, Dellinger EP. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*. noviembre de 2004;32(11 Suppl):S513-526.
180. Oliver ZP, Perkins J. Source Identification and Source Control. *Emerg Med Clin North Am*. febrero de 2017;35(1):43-58.
181. Khwannimit B, Bhurayanontachai R. The epidemiology of, and risk factors for, mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting. *Epidemiol Infect*. septiembre de 2009;137(9):1333-41.
182. Bouza C, López-Cuadrado T, Amate-Blanco JM. Characteristics, incidence and temporal trends of sepsis in elderly patients undergoing surgery. *Br J Surg*. enero de 2016;103(2):e73-82.
183. Soria-Aledo V, Romero Simó M, Balibrea JM, Badia JM. Recommendations of «not-to-do»: Proposals of the Spanish Association of Surgeons to the project «Commitment to quality of scientific societies». *Cirugia Espanola*. 23 de julio de 2016;
184. Ramanathan R, Leavell P, Mays C, Duane TM. Impact of Sepsis on Surgical Outcomes. *Surg Infect*. agosto de 2015;16(4):405-9.
185. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escobresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. enero de 2014;40(1):32-40.

186. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med.* enero de 2006;34(1):15-21.
187. Informe ENVIN-UCI 2015.pdf [Internet]. [citado 27 de enero de 2017]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202015.pdf>
188. Phua J, Ngerng W, See K, Tay C, Kiong T, Lim H, et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care Lond Engl.* 12 de septiembre de 2013;17(5):R202.
189. Jones SL, Ashton CM, Kiehne L, Gigliotti E, Bell-Gordon C, Disbot M, et al. Reductions in Sepsis Mortality and Costs After Design and Implementation of a Nurse-Based Early Recognition and Response Program. *Jt Comm J Qual Patient Saf Jt Comm Resour.* noviembre de 2015;41(11):483-91.
190. Yang Y, Yang KS, Hsann YM, Lim V, Ong BC. The effect of comorbidity and age on hospital mortality and length of stay in patients with sepsis. *J Crit Care.* septiembre de 2010;25(3):398-405.
191. Esper AM, Martin GS. The impact of comorbid [corrected] conditions on critical illness. *Crit Care Med.* diciembre de 2011;39(12):2728-35.
192. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* julio de 2006;13(3):199-204.
193. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int.* octubre de 2000;58(4):1758-64.
194. Maizel J, Deransy R, Dehedin B, Secq E, Zogheib E, Lewandowski E, et al. Impact of non-dialysis chronic kidney disease on survival in patients with septic shock. *BMC Nephrol.* 2013;14:77.
195. Carrero JJ, Yilmaz MI, Lindholm B, Stenvinkel P. Cytokine dysregulation in chronic kidney disease: how can we treat it? *Blood Purif.* 2008;26(3):291-9.
196. Lim WH, Kireta S, Leedham E, Russ GR, Coates PT. Uremia impairs monocyte and monocyte-derived dendritic cell function in hemodialysis patients. *Kidney Int.* noviembre de 2007;72(9):1138-48.
197. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost.* octubre de 2004;30(5):579-89.
198. McDonald HI, Nitsch D, Millett ERC, Sinclair A, Thomas SL. Are pre-existing markers of chronic kidney disease associated with short-term mortality following acute community-acquired pneumonia and sepsis? A cohort study among older people with diabetes using electronic health records. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* junio de 2015;30(6):1002-9.

199. Mansur A, Mulwande E, Steinau M, Bergmann I, Popov AF, Ghadimi M, et al. Chronic kidney disease is associated with a higher 90-day mortality than other chronic medical conditions in patients with sepsis. *Sci Rep.* 2015;5:10539.
200. Brevetti G, Schiano V, Sirico G, Giugliano G, Laurenzano E, Chiariello M. Metabolic syndrome in peripheral arterial disease: relationship with severity of peripheral circulatory insufficiency, inflammatory status, and cardiovascular comorbidity. *J Vasc Surg.* julio de 2006;44(1):101-107; discussion 107.
201. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res.* 24 de abril de 2015;116(9):1509-26.
202. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation.* 24 de noviembre de 2009;120(21):2053-61.
203. Escudero Rodríguez J-R, Fernández Quesada F, Bellmunt Montoya S. Prevalence and clinical characteristics of chronic venous disease in patients seen in primary care in Spain: results of the international study Vein Consult Program. *Cirugia Espanola.* octubre de 2014;92(8):539-46.
204. Lemay AC, Anzueto A, Restrepo MI, Mortensen EM. Predictors of long-term mortality after severe sepsis in the elderly. *Am J Med Sci.* abril de 2014;347(4):282-8.
205. Jalkanen J, Maksimow M, Hollmén M, Jalkanen S, Hakovirta H. Compared to Intermittant Claudication Critical Limb Ischemia Is Associated with Elevated Levels of Cytokines. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162353.
206. Johansen ME, Johansson PI, Ostrowski SR, Bestle MH, Hein L, Jensen ALG, et al. Profound endothelial damage predicts impending organ failure and death in sepsis. *Semin Thromb Hemost.* febrero de 2015;41(1):16-25.
207. Herrera MD, Mingorance C, Rodríguez-Rodríguez R, Alvarez de Sotomayor M. Endothelial dysfunction and aging: an update. *Ageing Res Rev.* abril de 2010;9(2):142-52.
208. Tang X, Luo Y-X, Chen H-Z, Liu D-P. Mitochondria, endothelial cell function, and vascular diseases. *Front Physiol.* 2014;5:175.
209. Calligaro KD, Veith FJ, Gupta SK, Ascer E, Dietzek AM, Franco CD, et al. A modified method for management of prosthetic graft infections involving an anastomosis to the common femoral artery. *J Vasc Surg.* abril de 1990;11(4):485-92.
210. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 1 de enero de 2014;5(1):4-11.

211. Burnham JP, Lane MA, Kollef MH. Impact of Sepsis Classification and Multidrug-Resistance Status on Outcome Among Patients Treated With Appropriate Therapy. *Crit Care Med.* agosto de 2015;43(8):1580-6.
212. Moore LJ, Moore FA, Todd SR, Jones SL, Turner KL, Bass BL. Sepsis in general surgery: the 2005-2007 national surgical quality improvement program perspective. *Arch Surg Chic Ill 1960.* julio de 2010;145(7):695-700.
213. Moore LJ, Jones SL, Kreiner LA, McKinley B, Sucher JF, Todd SR, et al. Validation of a screening tool for the early identification of sepsis. *J Trauma.* junio de 2009;66(6):1539-1546; discussion 1546-1547.
214. Jones SL, Ashton CM, Kiehne L, Gigliotti E, Bell-Gordon C, Pinn TT, et al. The Sepsis Early Recognition and Response Initiative (SERRI). *Jt Comm J Qual Patient Saf Jt Comm Resour.* marzo de 2016;42(3):122-38.
215. Shojania KG, Wald H, Gross R. Understanding medical error and improving patient safety in the inpatient setting. *Med Clin North Am.* julio de 2002;86(4):847-67.
216. Moine P, Timsit J-F, De Lassence A, Troché G, Fosse J-P, Alberti C, et al. Mortality associated with late-onset pneumonia in the intensive care unit: results of a multi-center cohort study. *Intensive Care Med.* febrero de 2002;28(2):154-63.
217. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA.* 21 de diciembre de 2011;306(23):2594-605.
218. Brawley RL, Weber DJ, Samsa GP, Rutala WA. Multiple nosocomial infections. An incidence study. *Am J Epidemiol.* octubre de 1989;130(4):769-80.
219. Morgan MP, Szakmany T, Power SG, Olaniyi P, Hall JE, Rowan K, et al. Sepsis Patients with First and Second-Hit Infections Show Different Outcomes Depending on the Causative Organism. *Front Microbiol.* 2016;7:207.
220. Vogel TR, Dombrovskiy VY, Lowry SF. Trends in postoperative sepsis: are we improving outcomes? *Surg Infect.* febrero de 2009;10(1):71-8.
221. Shorr AF, Micek ST, Welch EC, Doherty JA, Reichley RM, Kollef MH. Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay. *Crit Care Med.* enero de 2011;39(1):46-51.
222. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Schmiege RE, Hui JJ, Chang KC, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 de junio de 2001;166(11):6952-63.

223. Kung C-T, Su C-M, Chang H-W, Cheng H-H, Hsiao S-Y, Tsai T-C, et al. The prognostic value of leukocyte apoptosis in patients with severe sepsis at the emergency department. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 1 de enero de 2015;438:364-9.
224. Chung K-P, Chang H-T, Lo S-C, Chang L-Y, Lin S-Y, Cheng A, et al. Severe lymphopenia is associated with elevated plasma interleukin-15 levels and increased mortality during severe sepsis. *Shock Augusta Ga*. junio de 2015;43(6):569-75.
225. Felmet KA, Hall MW, Clark RSB, Jaffe R, Carcillo JA. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 de marzo de 2005;174(6):3765-72.
226. Assessment of Postoperative Lymphopenia as Risk Factor for Postoperative Infections - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 4 de diciembre de 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02799251>
227. Shaaban H, Daniel S, Sison R, Slim J, Perez G. Eosinopenia: Is it a good marker of sepsis in comparison to procalcitonin and C-reactive protein levels for patients admitted to a critical care unit in an urban hospital? *J Crit Care*. diciembre de 2010;25(4):570-5.
228. Bass DA, Gonwa TA, Szejda P, Cousart MS, DeChatelet LR, McCall CE. Eosinopenia of acute infection: Production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation. *J Clin Invest*. junio de 1980;65(6):1265-71.
229. Kim YH, Park HB, Kim MJ, Kim HS, Lee HS, Han YK, et al. Prognostic usefulness of eosinopenia in the pediatric intensive care unit. *J Korean Med Sci*. enero de 2013;28(1):114-9.
230. Terradas R, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P, Castells X, et al. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2012;7(8):e42860.
231. Wang HE, Addis DR, Donnelly JP, Shapiro NI, Griffin RL, Safford MM, et al. Discharge diagnoses versus medical record review in the identification of community-acquired sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2015;19:42.
232. Iwashyna TJ, Odden A, Rohde J, Bonham C, Kuhn L, Malani P, et al. Identifying patients with severe sepsis using administrative claims: patient-level validation of the angus implementation of the international consensus conference definition of severe sepsis. *Med Care*. junio de 2014;52(6):e39-43.
233. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis*. *Crit Care Med*. marzo de 2014;42(3):625-31.

234. Leyens L, Reumann M, Malats N, Brand A. Use of big data for drug development and for public and personal health and care. *Genet Epidemiol.* enero de 2017;41(1):51-60.
235. Chen Y, Guzauskas GF, Gu C, Wang BCM, Furnback WE, Xie G, et al. Precision Health Economics and Outcomes Research to Support Precision Medicine: Big Data Meets Patient Heterogeneity on the Road to Value. *J Pers Med.* 2 de noviembre de 2016;6(4).
236. McDonald L, Lambrelli D, Wasiak R, Ramagopalan SV. Real-world data in the United Kingdom: opportunities and challenges. *BMC Med.* 24 de junio de 2016;14(1):97.
237. rwe_issue_brief_final.pdf [Internet]. [citado 21 de diciembre de 2016]. Disponible en: http://www.nehi.net/writable/publication_files/file/rwe_issue_brief_final.pdf
238. real-world-evidence-a-better-life-journey-for-pharmas-payers-and-patients-codex1259.pdf [Internet]. [citado 21 de diciembre de 2016]. Disponible en: <https://www.cognizant.com/whitepapers/real-world-evidence-a-better-life-journey-for-pharmas-payers-and-patients-codex1259.pdf>

IX. RENDIMIENTO CIENTÍFICO

IX.1. Comunicación Oral:

“Contrastando las sepsis nosocomiales adquiridas en las Unidades de Críticos en un Hospital de tercer nivel con las adquiridas en el resto del hospital”

XX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, celebrado en Barcelona, del 26 al 28 de mayo de 2016

Nº de Comunicación: 825

IX.2. Comunicación Oral:

“Impacto de las comorbilidades y la gravedad de la sepsis en la supervivencia de los pacientes con sepsis nosocomial en un hospital de tercer nivel”

XX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, celebrado en Barcelona, del 26 al 28 de mayo de 2016

Nº de Comunicación: 840

IX.3. Comunicación Póster:

“Sepsis nosocomial en pacientes quirúrgicos, son las comorbilidades los mejores predictores de mortalidad temprana?”

XXXI Congreso Nacional de Cirugía, celebrado en Madrid, del 8 al 10 de noviembre de 2016

Nº de Comunicación: 716

IX.4. Comunicación Póster:

“Factores de riesgo asociados a mortalidad temprana en pacientes con sepsis nosocomial en un Hospital de tercer nivel”

XX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, celebrado en Barcelona, del 26 al 28 de mayo de 2016

Nº de Comunicación: P-428

IX.5. Comunicación Póster:

“Características clínico epidemiológicas de los pacientes quirúrgicos con sepsis nosocomial e impacto de la implantación del “Código Sepsis” en la mortalidad hospitalaria”.

XIX Congreso de la Asociación de Cirujanos de Castilla y León (ACIRCAL), celebrado en Burgos los días 8 y 9 de junio del 2017.

Nº de Comunicación: R-0131

IX.6. Comunicación Póster:

“Factores de riesgo de mortalidad temprana y tiempo medio de supervivencia en los pacientes quirúrgicos con sepsis nosocomial de un hospital terciario”

XIX Congreso de la Asociación de Cirujanos de Castilla y León (ACIRCAL), celebrado en Burgos los días 8 y 9 de junio del 2017.

Nº de Comunicación: R-0130

IX.7. Comunicación Póster:

“Valor del hemograma al diagnóstico en el pronóstico de los pacientes quirúrgicos con sepsis nosocomial”

XIX Congreso de la Asociación de Cirujanos de Castilla y León (ACIRCAL), celebrado en Burgos los días 8 y 9 de junio del 2017.

Nº de Comunicación: R-0133

IX.8. Artículo científico:

Artículo remitido para publicación en la revista "*Journal of Control Infection & Hospital Epidemiology*"

Factor de Impacto: 3.55



CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

El Presidente del Comité Organizador del **XX Congreso SEIMC 2016**, en nombre de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

CERTIFICA QUE:

C. López Mestanza, J.R. Gómez López, D. Andaluz Ojeda, J. Bermejo Martín

han realizado la presentación ORAL de la comunicación con título:

“Contrastando las sepsis nosocomiales adquiridas en las Unidades de Críticos en un Hospital de tercer nivel con las adquiridas en el resto del hospital.”

en el XX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, celebrado en Barcelona, del 26 al 28 de mayo de 2016.

Y para que conste se expide el presente certificado en Barcelona a 28 de mayo de 2016.

Dr. José María Miró Meda
Presidente del Comité Organizador



CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

El Presidente del Comité Organizador del **XX Congreso SEIMC 2016**, en nombre de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

CERTIFICA QUE:

C. López Mestanza, J.R. Gómez López, D. Andaluz Ojeda, J. Bermejo Martín

han realizado la presentación ORAL de la comunicación con título:

“Impacto de las comorbilidades y la gravedad de la sepsis en la supervivencia de los pacientes con sepsis nosocomial en un Hospital de tercer nivel ”

en el XX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, celebrado en Barcelona, del 26 al 28 de mayo de 2016.

Y para que conste se expide el presente certificado en Barcelona a 28 de mayo de 2016.

Dr. José María Miró Meda
Presidente del Comité Organizador



CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

El Presidente del Comité Organizador del **XX Congreso SEIMC 2016**, en nombre de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

CERTIFICA QUE:

C. López Mestanza, J.R. Gómez López, D. Andaluz Ojeda, J. Bermejo Martín

han realizado la presentación POSTER de la comunicación con título:

“Factores de riesgo asociados a mortalidad temprana en pacientes con sepsis nosocomial en un Hospital de tercer nivel ”



en el XX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, celebrado en Barcelona, del 26 al 28 de mayo de 2016.

Y para que conste se expide el presente certificado en Barcelona a 28 de mayo de 2016.

Dr. José María Miró Meda
Presidente del Comité Organizador

**XXXI CONGRESO NACIONAL
DE CIRUGÍA**
ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE CIRUJANOS

Madrid
7-10 noviembre
2016
Hotel Meliá Castilla



JOSÉ MARÍA JOVER NAVALÓN
Presidente del XXXI Congreso Nacional de Cirugía

y

JOSÉ VICENTE ROIG VILA
*Presidente del Comité Científico de la
Asociación Española de Cirujanos*

CERTIFICAN QUE:

I.C. López Mestanza, J.R. Gómez López, M. Toledano Trincado, P. Concejo Cutoli, M.A. Montenegro Martín, M.L. Martín Esteban, J. Bermejo Martín, J.C. Martín Del Olmo


han presentado la Comunicación tipo **PÓSTER** titulada:

SEPSIS NOSOCOMIAL EN PACIENTES QUIRÚRGICOS. SON LAS COMORBILIDADES LOS MEJORES PREDICTORES DE MORTALIDAD TEMPRANA?


en el **XXXI Congreso Nacional de Cirugía**,
celebrado en Madrid, del 8 al 10 de noviembre de 2016.

Y para que así conste a todos los efectos, firman la presente
CERTIFICACIÓN,

en Madrid, a 10 de noviembre de 2016.

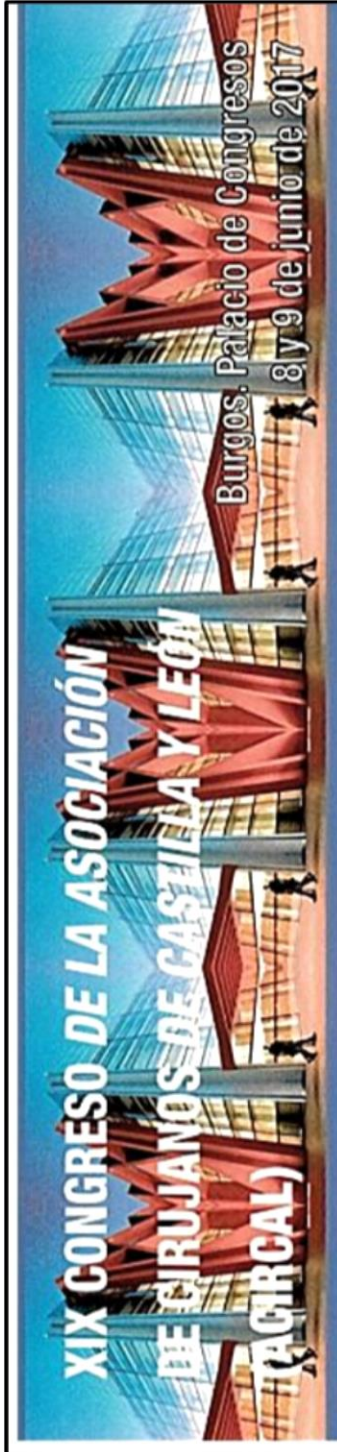


José María Jover Navalón
Presidente del Comité Organizador



José Vicente Roig Vila
Presidente del Comité Científico

P-428



El Comité Organizador certifica que

Juan Ramón Gómez López; Isabel Cristina López Mestanza; Miguel Toledano Trincado;
D./D^{na}. María Luz Martín Esteban; María Antonia Montenegro Martín; Pilar Concejo Cutoli; David
Andaluz Ojeda; Juan Carlos Martín Del Olmo; Jesús Francisco Bermejo Martín

Ha presentado una comunicación tipo **Póster** en el **XIX Congreso de la
Asociación de Cirujanos de Castilla y León**, celebrado en Burgos los días 8 y
9 de junio de 2017, con el título

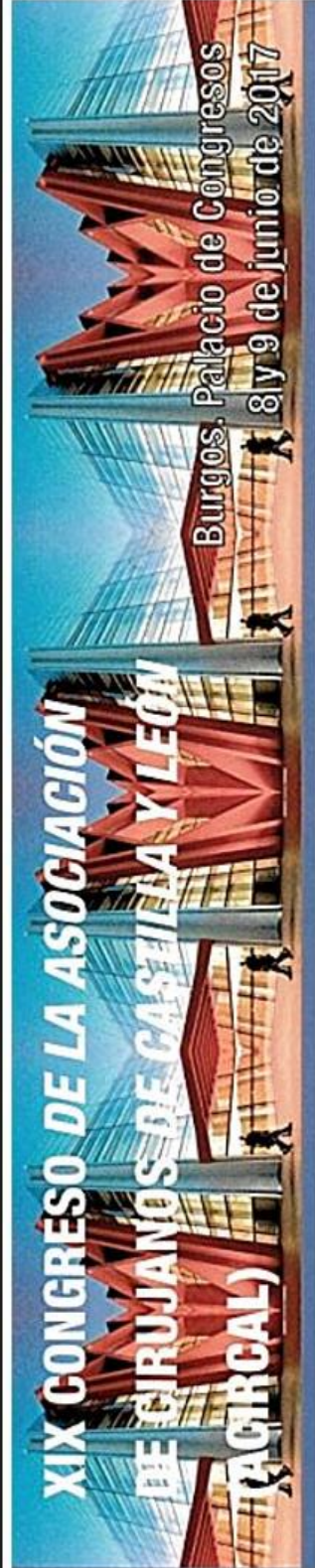
**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES QUIRÚRGICOS CON SEPSIS
NOSOCOMIAL E IMPACTO DE LA IMPLANTACIÓN DEL "CÓDIGO SEPSIS" EN LA MORTALIDAD HOSPITALARIA.**

Y para que conste, se expide el siguiente certificado en Burgos,
a 9 de junio de 2017.

Fdo: Dr. Luis Muñoz Bellvis
Presidente de la ACIRCAL

Fdo: Dr. Fco. Javier Sánchez Manuel
Presidente del XIX Congreso de la ACIRCAL

IT-013



El Comité Organizador certifica que

Juan Ramón Gómez López; Isabel Cristina López Mestanza; María Antonia Montenegro D./D^a. Martín; Pilar Concejo Cutoli; Miguel Toledano Trincado; María Luz Martín Esteban; David Andaluz Ojeda; Juan Carlos Martín Del Olmo; Jesús Francisco Bermejo Martín

Ha presentado una comunicación tipo **Póster** en el **XIX Congreso de la Asociación de Cirujanos de Castilla y León**, celebrado en Burgos los días 8 y 9 de junio de 2017, con el título

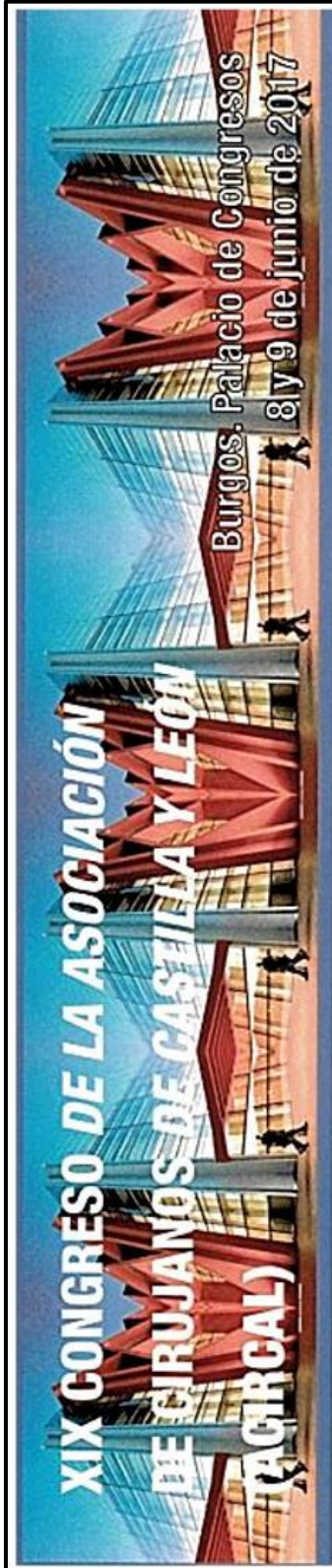
FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD TEMPRANA Y TIEMPO MEDIO DE SUPERVIVENCIA EN LOS PACIENTES QUIRÚRGICOS CON SEPSIS NOSOCOMIAL DE UN HOSPITAL TERCIARIO

Y para que conste, se expide el siguiente certificado en Burgos,
a 9 de junio de 2017.

Luis Muñoz Bellvis
Fdo: Dr. Luis Muñoz Bellvis
Presidente de la ACIRCAL

Javier Sánchez Manuel
Fdo: Dr. Fco. Javier Sánchez Manuel
Presidente del XIX Congreso de la ACIRCAL

R-0130



El Comité Organizador certifica que

Juan Ramón Gómez López; Isabel Cristina López Mestanza; Miguel Toledano Trincado;
D./D^a. María Antonia Montenegro Martín; Pilar Concejo Cutoli; María Luz Martín Esteban; David
Andaluz Ojeda; Juan Carlos Martín Del Olmo; Jesús Francisco Bermejo Martín

Ha presentado una comunicación tipo Póster en el XIX Congreso de la
Asociación de Cirujanos de Castilla y León, celebrado en Burgos los días 8 y
9 de junio de 2017, con el título

**VALOR DEL HEMOGRAMA AL DIAGNÓSTICO EN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES
QUIRÚRGICOS CON SEPSIS NOSOCOMIAL.**

Y para que conste, se expide el siguiente certificado en Burgos,
a 9 de junio de 2017.

Fdo: Dr. Luis Muñoz Bellvis
Presidente de la ACIRCAL

Fdo: Dr. Fco. Javier Sánchez Manuel
Presidente del XIX Congreso de la ACIRCAL

Infection Control and Hospital Epidemiology
Clinical factors influencing mortality risk in
hospital acquired sepsis
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Clinical factors influencing mortality risk in hospital acquired sepsis
Short Title:	Mortality risk in hospital acquired sepsis
Article Type:	Original Article
Corresponding Author:	Isabel Cristina Lopez Mestanza, M.D Hospital Clinico Universitario de Valladolid valladolid, Seleccionar Estado SPAIN
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Hospital Clinico Universitario de Valladolid
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Isabel Cristina Lopez Mestanza, M.D
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Isabel Cristina Lopez Mestanza, M.D
	David Andaluz Ojeda, PhD
	Juan Ramón Gómez López, M.D
	Jesús F. Bermejo Martín, PhD
Order of Authors Secondary Information:	

<p>Abstract:</p>	<p>Objective: to evaluate the clinical characteristics and factors associated to mortality in patients suffering from hospital acquired sepsis (HAS).</p> <p>Design: Retrospective cohort analysis.</p> <p>Methods: adult patients receiving any of the (ICD-9) codes associated with sepsis fulfilling the SEPSIS-2 definition with no infection during the first 48 hours following admission in a major Hospital in Spain from 2011 to 2015 were recruited (n=196). Risk factors of mortality were identified by using regression analysis.</p> <p>Results: HAS was characterized by the presence of factors associated to cardiovascular disease (male sex, ageing, antecedent of cardiac disease, arterial hypertension, dyslipemia, smoking habit) and cancer. The presence of vascular disease or chronic kidney disease (CKD) was associated with 28 day mortality. The time from hospital admission to the diagnosis of sepsis, and the presence of organ failure were risk factors for both 28 day and hospital mortality. Experiencing more than one episode of sepsis translated into an increased risk of hospital mortality. The "Sepsis Code" for the early identification of sepsis was protective against hospital mortality.</p> <p>Conclusions: We have identified a number of major factors associated to mortality in patients suffering from HAS. Implementation of surveillance programs for the early identification and treatment of sepsis translate into a clear benefit.</p>
-------------------------	--

Title Page

Title. Clinical factors influencing mortality risk in hospital acquired sepsis

Autors names and affiliations:

López-Mestanza Cristina, MD^a; Andaluz-Ojeda David, PhD^b; Gomez-López Juan Ramón, MD^c; Bermejo Martín Jesús F., PhD^a

^aBIO·SEPSIS (Laboratory of Biomedical Research in Sepsis), Hospital Clínico Universitario de Valladolid, SACYL, Av. Ramón y Cajal 3, 47003, Valladolid, Spain.

^bCritical Care Medicine Service, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Av. Ramón y Cajal, 3, 47003, Valladolid, Spain.

^cGeneral Surgery Service, Hospital de Medina del Campo, SACYL, Carretera de Peñaranda 24,47400 Medina del Campo-Valladolid, Spain

Corresponding autor.

López-Mestanza Cristina. Address: C/Angustias 11 4º E Valladolid CP 47003, Phone: 0034-672384022, e-mail: xtina.lopez.mestanza@hotmail.com.

Running title. Mortality risk in hospital acquired sepsis

Word count: 2780

Abstract

Objective: to evaluate the clinical characteristics and factors associated to mortality in patients suffering from hospital acquired sepsis (HAS).

Design: Retrospective cohort analysis.

Methods: adult patients receiving any of the (ICD-9) codes associated with sepsis fulfilling the SEPSIS-2 definition with no infection during the first 48 hours following admission in a major Hospital in Spain from 2011 to 2015 were recruited (n=196). Risk factors of mortality were identified by using regression analysis.

Results: HAS was characterized by the presence of factors associated to cardiovascular disease (male sex, ageing, antecedent of cardiac disease, arterial hypertension, dyslipemia, smoking habit) and cancer. The presence of vascular disease or chronic kidney disease (CKD) was associated with 28 day mortality. The time from hospital admission to the diagnosis of sepsis, and the presence of organ failure were risk factors for both 28 day and hospital mortality. Experiencing more than one episode of sepsis translated into an increased risk of hospital mortality. The “Sepsis Code” for the early identification of sepsis was protective against hospital mortality.

Conclusions: We have identified a number of major factors associated to mortality in patients suffering from HAS. Implementation of surveillance programs for the early identification and treatment of sepsis translate into a clear benefit.

Body Text

Introduction:

A tentative extrapolation of data from high-income countries suggests that 31,5 million cases of sepsis and 19,4 million cases of severe sepsis occur globally each year, with potentially 5.3 million deaths annually.¹ The overall incidence of sepsis is seemingly increasing at greater rates as well as overall mortality in spite of advances in care and new antibiotics.² To improving the growing problem of sepsis efforts should be focused on identifying prehospital and hospital risk factors. Prevent this conditions should be the cornerstone to better results.³

Traditionally, sepsis has been classified according to location of acquisition, in community (outside hospital setting) and nosocomial (hospital acquired). These forms of sepsis differ in the patient`s characteristics, causative microorganisms and outcomes.⁴ Usually, epidemiological works evaluating sepsis in hospitalized patients do not distinguish between community-acquired sepsis and hospital-acquired sepsis.^{5,6} In consequence, the specific clinical profile of the patients suffering the later condition are poorly known.

Hospital acquired sepsis has a great economic impact. The average cost of each case of Hospital acquired sepsis (38,369 \$) clearly exceed that caused by Healthcare associated sepsis (8,796 \$) or that caused by community acquired severe sepsis (7,023 \$),⁷ exhibiting also a greater mortality.^{7,8} However, nosocomial sepsis remains between the major preventable causes of admission to the Intensive Care Unit (ICU).⁹ Interestingly, this disease has been poorly studied outside of ICU settings.^{10,11}

To improve the outcome of hospital acquired sepsis, should be necessary to identify those risk factors conferring an increased risk of mortality in patients suffering from this condition, either in ICU and non ICU settings, in order to initiate early treatment.¹² The aim of this work was to determinate these factors in patients suffering from hospital acquired sepsis in a major Hospital in Spain.

Methods

Study design: Retrospective observational study evaluating the factors associated to mortality in patients suffering from hospital acquired sepsis. Data were obtained from clinical histories stored in a tertiary Universitary Hospital in Spain (Hospital Clínico Universitario de Valladolid, HCUV). The methodology of this study was approved by the Clinical Research and Ethics Committee of this Hospital. Informed consent was waived given to the observational nature of the study.

Inclusion criteria: in a first step, we identified all the patients receiving any of the (ICD-9) codes associated with sepsis (**Table 1**) in the Hospital Discharge Database of our Hospital during the observation period (2011 – 2015) (n = 3902 patients). Next, we selected from these patients only those older than 18 year old, without clinical or analytical signs of infection, anti-microbial treatment or suspected sepsis neither at admission not during the first 48 hours following it, to exclude community acquired sepsis. In the patients finally included in the study (n = 196), the presence of sepsis was confirmed under the criteria of the SEPSIS-2 definition.¹³

Data collection: A specific standard data-sheet was employed to collect the clinical data, including medical history, haematological, biochemical, and microbiological investigations. Empirical antimicrobial treatment was considered appropriate when it fitted with the result of the antibiotic susceptibility test, and the microorganism was susceptible to at least one of the administered antibiotics. Patients with human immunodeficiency virus infection and those undergoing radiotherapy or receiving immunosuppressive drugs, including chemotherapy or systemic steroids, in the last 3 months prior to the diagnosis of sepsis were considered to be immunosuppressed.

Statistical analysis: differences in demographic and clinical characteristics between survivors and non survivors were assessed using the chi-squared test for categorical variables and the Mann–Whitney U test for continuous variables. Factors associated to mortality risk during the acute phase of the disease were evaluated using uni and multivariate Cox regression analysis. Those variables yielding p -values < 0.1 in the univariate analysis were further introduced into the multivariate one using the Wald selection method. Those variables yielding significant results in the multivariate Cox regression analysis were analyzed for their impact on survival mean time using the Kaplan-Meier test + Log Rank test. Time was censored at 28 days following sepsis diagnosis for Cox and Kaplan Meier analysis. Factors associated to mortality risk including the post-acute phase of the disease (hospital mortality) were studied using uni and multivariate logistic regression analysis. Again, those variables yielding p -values < 0.1 in the univariate analysis were further introduced into the multivariate one with the Wald selection method. The data were analyzed using the statistical software IBM SPSS Statistics version 20.0 for Windows. Values with $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

Patient's clinical characteristics (Table 2 and Table 3): in our study we included 196 patients with sepsis, severe sepsis or septic shock due to hospital acquired infection. Our cohort was mostly formed by elderly male. The most common antecedents were cardiac disease, arterial hypertension, dyslipidemia smoking habit and cancer. The antecedent of vascular disease and chronic kidney disease was more frequent in non survivors. The largest proportion of patients with nosocomial sepsis came from the intensive care units (medical, surgical, cardiac ICUs) (47.4%), followed by those admitted to a Surgical Service (29.1%) and to a Medical Service (23.5%). Sepsis associated with organ failure was present in 146 patients (74.5%). Hospital mortality was of 45.4%, but it was particularly high in those patients with organ failure, who represented the 85.4% of the group of non survivors (n=76). In 2013 a "Sepsis Code" program was implemented in our Hospital. This was aimed to achieve an early diagnosis and treatment of this disease. Patients recruited previously to the implementation of the "Sepsis code" showed a significant higher mortality as compared to those recruited following its implementation (58.4% vs 43.0%, $p = 0.031$). One quarter of the patients showed more than 1 episode of sepsis during the hospitalization period. Of these patients, 61.2% did not survive. Median time from admission to diagnosis was 10 days. In those patients with available data for biomarkers, non survivors exhibited higher concentrations in plasma of procalcitonin (n = 160) and lactate (n = 154) at diagnosis.

Source of infection and microbiology (Table 3 and Table 4): the respiratory tract was the most common source of infection (29.1%), followed by bacteremia (Primary

bacteremia and catheter related bacteremia) (25.0%). Microbiological identification was positive in 76.5% of the patients. 113 patients (75.3% of patients) received appropriate antimicrobial treatment based on the antibiogram results. The most frequent microorganisms identified were: *Escherichia coli* (n=35) following by *Staphylococcus aureus* (n=29) and *Staphylococcus epidermidis* (n=21). Table 4 describes the most frequent sources for these microorganisms. Meticillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was identified in 6 patients, extended-spectrum B lactamases in gram negative bacteria were identified in 15 patients and multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* were identified in 4 and 2 patients respectively.

Regression analysis for mortality prediction

Cox regression analysis for risk of mortality at 28 days from sepsis diagnosis (Table 5): multivariable Cox regression analysis identified the [antecedent of vascular disease], [antecedent of chronic kidney disease], [sepsis with organ failure] and [time (days) from admission to sepsis diagnosis] as risk factors for mortality. In contrast, in our cohort, surgical patients had lower mortality risk at 28 days than the remaining patients considered in the analysis. Kaplan-Meier curves (**Figure 1**) showed that an [antecedent of vascular disease], [chronic kidney disease] and the [presence of sepsis accompanied by organ failure] translated into earlier mortality in the first 28 days following sepsis diagnosis.

Logistic regression analysis for risk of hospital mortality (Table 6): multivariate logistic regression analysis showed that [age (years)], [sepsis with organ failure], [more than one episode of sepsis during hospital admission] and [time (days) from admission to sepsis diagnosis] were risk factors for hospital mortality. On the other hand,

implementation of “Sepsis Code” translated into a diminished risk of dying during hospital admission. Sepsis patients admitted to the hospital due to a cardiac disease had lower mortality risk than the remaining patients recruited in our cohort.

Discussion

Our study identified the profile of patients with hospital acquired sepsis in a major Hospital in Spain. Interestingly, this profile involved the presence of factors associated to cardiovascular disease (male sex, ageing, antecedent of cardiac disease, arterial hypertension, dyslipemia, smoking habit). The antecedent of cancer was also frequent in our cohort. While cancer is a recognized factor associated to hospital acquired sepsis,^{14,15} the association of the “cardiovascular profile” with the presence of sepsis has been poorly described, existing limited available evidence from previous reports.^{9,16} Remarkably, our study identified a number of risk factors associated to acute (28 days) and post-acute mortality (hospital mortality) in those patients suffering from hospital acquired sepsis. The time from hospital admission to the diagnosis of sepsis, and the presence of organ failure were risk factors for either acute or post-acute mortality. In agreement with our results, Sheng *et al* found in a group of patients with nosocomial infection, that a long period of stay prior to infection identification was an independent risk factor of mortality.¹⁷ In turn, the presence of organ failure is a recognized predictor of poor prognosis in sepsis, as recently proposed by the Sepsis-3 consensus.¹⁸

In our study, age and experiencing more than one episode of sepsis during the hospitalization period increased the risk of hospital mortality. Multiple studies in sepsis confirm the existence of a direct association between age and mortality risk in

sepsis.^{19,20} The presence of co-morbidities and also immunosenescence could impair the response to infection in the elderly.^{21,22} Suffering further sepsis episodes could increase risk of mortality impairing general condition of a patient already deteriorated.²³

Finally, the presence of an antecedent of vascular disease or chronic kidney disease translated into an increased risk of mortality during the acute phase of the disease.

Lemay AC et al found that peripheral vascular disease is an independent risk factor for mortality in patients with severe sepsis.²⁴ Recent studies in vascular disease suggest that circulating cytokines profile is similar to critical situations such as acute pancreatitis, sepsis or cancer.²⁵ This pro-inflammatory state would condition the development of a dysfunctional or exaggerated response to a microbial infection.²⁶ The vascular endothelium is one of the main tissues altered in sepsis. An altered endothelium at the baseline could condition an impaired outcome in patients suffering from sepsis.^{27,28} In turn, it has been described that the frequency of infections in patients with CKD is 3 to 4 times higher than in general population.²⁹ In a retrospective study of patients admitted to the ICU with septic shock, CKD was found to be an independent risk factor for mortality at 28 days.³⁰ *Mansur A. et al* in sepsis patients admitted to a surgical ICU found that CKD was associated with high risk of mortality at 90 days.³¹ There are multiple physiological and immunological factors (uremia, leukocyte dysfunction, hyper-production of proinflammatory cytokines, platelet dysfunction, atherosclerosis, etc.) which could explain the increased risk of mortality observed in patients with CKD suffering from sepsis.^{32,33,34}

Surgical patients accounted for a high proportion in our study (68.9%), similar to the work of *Jones et al*, where more than a half of the patients with hospital acquired sepsis were surgical in origin.⁸ The significant presence of surgical patients in our cohort is probably related to the fact that our hospital has a large surgical activity, being a

reference center in our region for many surgeries. Surgical procedures imply invasive procedures and intensive monitoring of hospital acquired infections.³⁵ In our study, those patients who need surgery had a lower risk of acute mortality as compared with the remaining patients. This could be explained by the fact that 120 out of 135 of these patients (90.2%) received antibiotic prophylaxis before surgery, which could somehow exert a protective effect in these patients. Moreover, emergency surgery has been suggested to increase the risk of mortality in sepsis.^{36,37} Only 38 (28.1%) patients undergoing surgery suffered an emergency surgery, with most of them undergoing elective one, where the impact of co-morbidities on the prognosis of the patients are more controlled. In our analysis cardiac disease at admission behaved as a protective factor against hospital mortality. More than half of these patients underwent a controlled, scheduled surgery.

Interestingly, 52.6% of the patients in our cohort acquired sepsis in a non-ICU setting. On the basis of these results, surveillance of hospital acquired sepsis in non critically ill patients has to be taken into consideration in future plans aimed to prevent this disease.

In our cohort, 75.3% of the patients with an available antibiogram received an appropriated antibiotic treatment, being this proportion similar to other studies.^{38,39}

Gram-negative bacilli infections predominated in our study. Zahar *et al* found that Gram negative infections are more frequent in nosocomial sepsis compared to community acquired sepsis, founding the highest frequency of this kind of infections in patients admitted to the ICU.⁴⁰

About 50% of our cohort was recruited after implementation of the hospital “Sepsis Code” program. The introduction of this pilot program favored an early recognition and a quicker treatment of sepsis, which represented a protective factor against hospital

mortality. It included training programs for hospital staff, recommendations for an earlier diagnosis and patient management, specific antibiotic treatment guides adapted to local microbiology, etc. This result supports the efficiency of these kinds of programs to diminish mortality in hospital acquired sepsis. An important limitation of our work was its retrospective and uni-center nature, which precludes somehow obtaining conclusions that could be generalized. In addition, our work was developed before introduction of the SEPSIS-3 criteria for the diagnosis of this disease. Nonetheless, our results could provide interesting information to guide the design of further multicentric studies similar to ours.

We have identified here a number of major factors associated to mortality in patients suffering from hospital acquired sepsis. Our results could be helpful to design future works aimed to improve the prognosis of this disease, based on specific interventions on these factors. Our work also demonstrates that implementation of surveillance programs for the early identification and treatment of sepsis translate into a clear benefit in this disease in terms of patient's survival.

Acknowledgments

Financial support. None reported.

Potential conflicts of interest. All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

References

1. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.*2016; 193:259-72.
2. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med.*2013; 41:1167-74.
3. Kempker JA, Martin GS. The Changing Epidemiology and Definitions of Sepsis. *Clin Chest Med.*2016; 37:165-79.
4. Tsertsvadze A, Royle P, McCarthy N. Community-onset sepsis and its public health burden: protocol of a systematic review. *Syst Rev.* 2015; 4:119.
5. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.*2012; 10:701-6.
6. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.*2001; 29:1303-10.
7. Page DB, Donnelly JP, Wang HE. Community-, Healthcare-, and Hospital-Acquired Severe Sepsis Hospitalizations in the University HealthSystem Consortium. *Crit Care Med.*2015; 43:1945-51.

8. Jones SL, Ashton CM, Kiehne LB, Nicolas JC, Rose AL, Shirkey BA, et al. Outcomes and Resource Use of Sepsis-associated Stays by Presence on Admission, Severity, and Hospital Type. *Med Care*.2016; 54:303-10.
9. Baharoon S, Telmesani A, Tamim H, Alsafi E, Aljohani S, Mahmoud E, et al. Community- versus nosocomial-acquired severe sepsis and septic shock in patients admitted to a tertiary intensive care in Saudi Arabia, etiology and outcome. *J Infect Public Health*.2015; 8:418-24.
10. Mearelli F, Orso D, Fiotti N, Altamura N, Breglia A, De Nardo M, et al. Sepsis outside intensive care unit: the other side of the coin. *Infection*.2015; 43:1-11.
11. Rohde JM, Odden AJ, Bonham C, Kuhn L, Malani PN, Chen LM, et al. The epidemiology of acute organ system dysfunction from severe sepsis outside of the intensive care unit. *J Hosp Med*.2013; 8:243-7.
12. Vila Pérez D, Jordan I, Esteban E, García-Soler P, Murga V, Bonil V, et al. Prognostic Factors in Pediatric Sepsis Study, from the Spanish Society of Pediatric Intensive Care. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33:152-7.
13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*.2003; 31:1250-6.
14. Cornejo-Juárez P, Vilar-Compte D, García-Horton A, López-Velázquez M, Ñamendys-Silva S, Volkow-Fernández P. Hospital-acquired infections at an oncological intensive care cancer unit: differences between solid and hematological cancer patients. *BMC Infect Dis*.2016; 16:274.

15. Sammon JD, Klett DE, Sood A, Olugbade K, Schmid M, Kim SP, et al. Sepsis after major cancer surgery. *J Surg Res.*2015; 193:788-94.
16. Wang HE, Shapiro NI, Griffin R, Safford MM, Judd S, Howard G. Chronic medical conditions and risk of sepsis. *PloS One.* 2012; 7:e48307.
17. Sheng W-H, Wang J-T, Lin M-S, Chang S-C. Risk factors affecting in-hospital mortality in patients with nosocomial infections. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.*2007; 106:110-8.
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.*2016; 315:801-10.
19. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med.*2006; 34:15-21.
20. Yang Y, Yang KS, Hsann YM, Lim V, Ong BC. The effect of comorbidity and age on hospital mortality and length of stay in patients with sepsis. *J Crit Care.* 2010; 25:398-405.
21. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.*2005; 41 Suppl 7:S504-512.
22. De Gaudio AR, Rinaldi S, Chelazzi C, Borracchi T. Pathophysiology of sepsis in the elderly: clinical impact and therapeutic considerations. *Curr Drug Targets.*2009; 10:60-70.

23. Wang T, Derhovannessian A, De Cruz S, Belperio JA, Deng JC, Hoo GS. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes. *J Intensive Care Med.* 2014; 29:87-95.
24. Lemay AC, Anzueto A, Restrepo MI, Mortensen EM. Predictors of long-term mortality after severe sepsis in the elderly. *Am J Med Sci.*2014; 347:282-8.
25. Jalkanen J, Maksimow M, Hollmén M, Jalkanen S, Hakovirta H. Compared to Intermittant Claudication Critical Limb Ischemia Is Associated with Elevated Levels of Cytokines. *PloS One.* 2016; 11:e0162353.
26. Aird WC. Endothelium as a therapeutic target in sepsis. *Curr Drug Targets.* 2007; 8:501-7.
27. Johansen ME, Johansson PI, Ostrowski SR, Bestle MH, Hein L, Jensen ALG, et al. Profound endothelial damage predicts impending organ failure and death in sepsis. *Semin Thromb Hemost.*2015; 41:16-25.
28. Coletta C, Módis K, Oláh G, Brunyánszki A, Herzig DS, Sherwood ER, et al. Endothelial dysfunction is a potential contributor to multiple organ failure and mortality in aged mice subjected to septic shock: preclinical studies in a murine model of cecal ligation and puncture. *Crit Care Lond Engl.* 2014; 18:511.
29. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.*2006; 13:199-204.
30. Maizel J, Deransy R, Dehedin B, Secq E, Zogheib E, Lewandowski E, et al. Impact of non-dialysis chronic kidney disease on survival in patients with septic shock. *BMC Nephrol.*2013; 14:77.

31. Mansur A, Mulwande E, Steinau M, Bergmann I, Popov AF, Ghadimi M, et al. Chronic kidney disease is associated with a higher 90-day mortality than other chronic medical conditions in patients with sepsis. *Sci Rep.* 2015; 5:10539.
32. Carrero JJ, Yilmaz MI, Lindholm B, Stenvinkel P. Cytokine dysregulation in chronic kidney disease: how can we treat it? *Blood Purif.* 2008; 26:291-9.
33. Lim WH, Kireta S, Leedham E, Russ GR, Coates PT. Uremia impairs monocyte and monocyte-derived dendritic cell function in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 72:1138-48.
34. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost.* 2004; 30:579-89.
35. Sax H, Uçkay I, Balmelli C, Bernasconi E, Boubaker K, Mühlemann K, et al. Overall burden of healthcare-associated infections among surgical patients. Results of a national study. *Ann Surg.* 2011; 253:365-70.
36. Moore LJ, Moore FA, Jones SL, Xu J, Bass BL. Sepsis in general surgery: a deadly complication. *Am J Surg.* 2009; 198:868-74.
37. Vogel TR, Dombrovskiy VY, Lowry SF. Trends in postoperative sepsis: are we improving outcomes? *Surg Infect.* 2009; 10:71-8.
38. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med.* 2003; 115:529-35.

39. Yokota PKO, Marra AR, Martino MDV, Victor ES, Durão MS, Edmond MB, et al. Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock--a quality improvement study. *PloS One*. 2014; 9:e104475.

40. Zahar J-R, Timsit J-F, Garrouste-Orgeas M, Français A, Vesin A, Vesim A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med*.2011; 39:1886-95.

Figure legend:

Figure 1: Survival Curves at 28 days following sepsis diagnosis for those factors identified in the Cox regression analysis. The variable “Surgical intervention” was not represented by Kaplan Meier curves since it failed to show a significant association with survival in this analysis.

Tables:

Table 1: Description of ICD-9CM codes used for Sepsis, Severe Sepsis and Septic Shock identification.

ICD 9 CM code / Description	Patients
785.52 : Septic shock	665
995.90/995.94	1683
995.90 : SIRS (not specified)	
995.91 : Sepsis	
995.92 : Severe sepsis	
995.93 : SIRS due to infectious process with acute organ dysfunction	
995.94 : SIRS due to uninfected process with organ dysfunction	
038.0/038.9	1554
038.0 : Septicemia due to <i>Streptococcus spp.</i>	
038.1 : Septicemia due to <i>Staphylococcus spp.</i>	
038.2 : Septicemia due to pneumococcus	
038.3 : Septicemia due to anaerobes	
038.4 : Septicemia due to gram negative microorganisms	
038.5 : Septicemia due to <i>Haemophilus influenzae</i>	
038.6 : Septicemia due to <i>Escherichia coli</i>	
038.7: Septicemia due to <i>Pseudomonas spp.</i>	
038.8: Septicemia due to <i>Serratia spp.</i>	
038.9 : Septicemia due to others microorganisms	
All	3902

ICD-9-CM: International Classification of Diseases, 9th Edition, Clinical Modification;

SIRS: Systemic inflammatory response syndrome

Table 2: Demographic data and Clinical characteristics of the study population.

	Total "n" =	Survivors	Nonsurvivors	<i>p</i>
	196 patients	(n= 107)	(n = 89)	<i>value</i>
	73.0 [68.1-	70.0 [65.9-	75.0 [69.4-	
Age (Years)	71.4]	70.5]	74.0]	0.32
Sex (male)	134 (68.4)	67 (50.0)	67 (50.0)	NS
Arterial hypertension	120 (61.2)	67 (55.8)	53 (44.2)	NS
Cardiac disease	125 (63.8)	70 (56.0)	55 (44.0)	NS
Vascular disease	53 (27.0)	21 (39.6)	32 (60.4)	0,010
Cerebro-vascular disease	23 (11.7)	13 (56.5)	10 (43.5)	NS
Dyslipemia	113 (57.7)	63 (55.8)	50 (44.2)	NS
Cancer	67 (34.2)	31 (46.3)	36 (53.7)	NS
Diabetes (Type I or II)	55 (28.1)	30 (54.5)	25 (45.5)	NS
Obesity	41 (20.9)	24 (58.5)	17 (41.5)	NS
Alcohol abuse	29 (14.8)	13 (44.8)	16 (55.2)	NS
Chronic respiratory				
disease	36 (18.4)	23 (63.9)	13 (36.1)	NS
Chronic kidney disease	38 (19.4)	15 (39.5)	23 (60.5)	0.037
Corticoid treatment	24 (12.2)	15 (62.5)	9 (37.5)	NS
Immunossupresion	35 (17.9)	20 (57.1)	15 (42.9)	NS
Chronic hepatic disease	12 (6.9)	6 (50.0)	6 (50.0)	NS
Smoking habit	90 (45.9)	48 (53.3)	42 (46.7)	NS

% in the first column was calculated over the total "n" of patients; % in the "Survivors" and "Non survivors" columns was calculated over total "n" of patients in each category.

Table 3: Demographic data and Clinical characteristics of the study population.

		Total "n" = 196 patients (%)	Survivors (n= 107) (%)	Nonsurvivors (n = 89) (%)	<i>p value</i>
Disease at admission	Cardiac	93 (47.4)	59 (63.4)	34 (36.6)	0.018
	Vascular	19 (9.7)	6 (31.6)	13 (68.4)	0.034
	Neurological	13 (6.6)	6 (46.2)	7 (53.8)	NS
	Abdominal	29 (14.8)	15 (51.7)	14 (48.3)	NS
	Traumatological	4 (2.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	NS
	Hematological	14 (7.1)	7 (50.0)	7 (50.0)	NS
	Other	26 (13.3)	12 (46.2)	14 (53.8)	NS
Surgical intervention	Yes	135 (68.9)	79 (58.5)	56 (41.4)	NS
Location of sepsis acquisition	Medical Service	46 (23.5)	20 (43.5)	26 (56.5)	NS
	Surgical Service	57 (29.1)	29 (50.9)	28 (49.1)	NS
	ICU	93 (47.4)	58 (62.4)	35 (37.6)	0.038
Origin of infection	Urinary	24 (12.2)	14 (58.3)	10 (41.7)	NS
	Surgical	43 (21.9)	21 (48.8)	22 (51.2)	NS
	Respiratory	57 (29.1)	29 (50.9)	28 (49.1)	NS
	Bacteremia ^a	49 (25.0)	34 (69.4)	15 (30.6)	0.016
	Other	12 (6.1)	5 (41.7)	7 (58.3)	NS
	Unknow	11 (5.6)	4 (36.4)	7 (63.6)	NS
Sepsis episode	Device associated infection	59 (30.1)	34 (57.6)	25 (42.4)	NS
	Sepsis with organ failure	146 (74.5)	70 (47.9)	76 (52.1)	0.001

(severe sepsis/septic shock)						
	“Sepsis code” implemented	98 (50.0)	61 (62.2)	37 (37.8)	0.031	
	Treated at the ICU	152 (77.6)	84 (55.3)	68 (44.7)	NS	
	More than one episode of					
	sepsis	49 (25.0)	19 (38.8)	30 (61.2)	0.010	
	during hospital admission					
	Time (days) from admission	10.0 [11.4-	9.0 [10.1-	10.0 [11.8-	NS	
	to sepsis diagnosis	14.5]	13.0]	17.5]		
Appropriated						
	antimicrobial	Yes	113 (75.3)	63 (55.8)	50 (44.2)	NS
	treatment ^b					
		Leukocytes (x 10 ³ μl)	12.9 [12.8-	13.5 [12.8-	12.3 [11.7-	NS
			15.2]	15.9]	15.4]	
		CRP (mg/mL) ^c	186.9	190.5	176.6 [168.3-	NS
	Laboratory /		[181.9-	[179.7-	219.1]	
	Microbiology		216.6]	228.0]		
	data	Procalcitonin (ng/mL) ^c	2.2 [5.5-	1.4 [3.5-	3.0 [5.3-20.1]	0.012
			13.1]	8.6]		
		Lactate (mg/dl) ^c	20.0 [23.3-	17.5 [19.0-	23.0 [25.8-	0.006
			29.8]	26.2]	37.2]	
		Microorganism identified	150 (75.6)	83 (55.3)	67 (44.7)	NS

ICU: Intensive Care Unit (including the medical, cardiac and surgical ICUs), ^a: Primary bacteremia and catheter related bacteremia, CRP: C Reactive Protein, ^b Proportion was calculate based on those patients with antibiogram available, ^c Data not available in all patients.

Table 4: Frequencies of identified microorganisms and infection site.

Organism identified	Total “n” 186	Urinary n (%)	Surgical n (%)	Respiratory n (%)	Bacteremia n (%)	Others n (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	29	1 (3.3)	2 (6.7)	12 (43.3)	9 (30.0)	5 (16.7)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	21	—	7 (33.3)	—	14 (66.7)	—
<i>Others NCS</i>	5	1 (20.0)	—	1 (20.0)	3 (60.0)	—
<i>Streptococcus spp.</i>	3	—	3 (100)	—	—	—
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	1 (14.3)	4 (57.1)	—	2 (28.6)	—
<i>Enterococcus faecium</i>	6	—	6 (100)	—	—	—
<i>Other Enterococcus spp.</i>	2	—	2 (100)	—	—	—
<i>Klebsiella spp.</i>	15	3 (20.0)	4 (26.7)	2 (13.3)	5 (33.3)	1 (6.7)
<i>Escherichia coli</i>	35	15 (42.8)	12 (34.3)	—	5 (14.3)	3 (8.6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	10	—	3 (30.0)	—	6 (60.0)	1 (10.0)
<i>Serratia marcesens</i>	8	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	4 (50.0)	—
<i>Proteus mirabilis</i>	6	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	—

<i>Other</i>	5	1 (20.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	—
<i>enterobacteriaceae</i>						
<i>Haemophilus</i>	2	—	—	2 (100)	—	—
<i>influenzae</i>						
<i>Pseudomonas</i>	13	1 (7.7)	4 (30.8)	8 (61.5)	—	—
<i>aeruginosa</i>						
<i>Acinetobacter</i>	2	—	—	2 (100)	—	—
<i>baumannii</i>						
<i>Stenotrophomonas</i>	1	—	—	1 (100)	—	—
<i>maltophilia</i>						
<i>Bacteroides spp.</i>	4	—	4 (100)	—	—	—
<i>Fusobacterium</i>	1	—	1 (100)	—	—	—
<i>nucleatum</i>						
<i>Candida albicans</i>	7	—	6 (85.7)	1 (14.3)	—	—
<i>Other</i>	4	—	2 (50,0)	2 (50,0)	—	—
<i>Candida spp.</i> ^a						

CNS: Coagulase Negative *Staphylococcus*, ^a including: *C.glabrata*, *C. parapsilopsis*.

Table 5: Multivariate Cox regression analysis for prediction of 28-day mortality.

Variables	28 days mortality		
	HR	(95% CI)	p
Vascular disease	1.84	[1.15-2.94]	0.011
Chronic kidney disease	1.95	[1.18-3.22]	0.010
Sepsis with organ failure	3.37	[1.65-6.88]	0.001
Time (days) from admission to sepsis diagnosis	1.03	[1.01-1.05]	0.001
Surgical intervention	0.46	[0.29-0.74]	0.001

HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval

Table 6: Logistic regression analysis for prediction of hospital mortality.

Variables	Hospital mortality		
	OR	(95% CI)	<i>p</i>
Age (Years)	1.04	[1.01-1.07]	0.008
“Sepsis code” implemented	0.51	[0.27-0.96]	0.038
Cardiac disease at admission	0.42	[0.21-0.77]	0.006
Sepsis with organ failure	3.82	[1.73-8.43]	0.001
More than one episode of sepsis during hospital admission	2.61	[1.24-5.52]	0.012
Time (days) from admission to sepsis diagnosis	1.03	[1.00-1.07]	0.042

OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

