



# Pronóstico de fenotipos de sepsis obtenidos por medio de aprendizaje automatizado no supervisado en los expedientes de pacientes en medicina interna y terapia intensiva

Prediction of sepsis phenotypes obtained through unsupervised machine learning in patient records in internal medicine and intensive care

Hugo Enrique Cárdenas Castañeda,\* Juan Pablo Ramírez Hinojosa,\* Ingrid Jackeline Mandujano Samayoa,\* Jessica Isabel Merlos Rico,\* Miguel Ángel Sosa Medellín†

## RESUMEN

**Introducción:** la sepsis es un desorden complejo, el cual se entiende como un síndrome más que como una enfermedad, que ha representado un reto mismo desde el momento de definirla. Por lo tanto, los ensayos clínicos que abordan su diagnóstico, pronóstico y sobre todo tratamiento, han sido más que desafiantes y muchas veces han resultado en fracasos, pese a contar con un respaldo teórico robusto. Así, resulta evidente que la definición de sepsis es muy común y amplia para un grupo heterogéneo de pacientes que no necesariamente tienen el mismo desorden. **Objetivo:** describir el pronóstico de los diferentes fenotipos de sepsis mediante aprendizaje automatizado no supervisado y variables clínicas y bioquímicas obtenidas durante las 12 primeras horas de estancia hospitalaria, en expedientes de pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna y Terapia Intensiva del Hospital General «Dr. Manuel Gea González» durante el periodo del 1 de enero de 2022 al 31 de diciembre de 2023. **Material y métodos:** estudio observacional, analítico, retrospectivo, transversal y retrolectivo de 389 expedientes de pacientes con sepsis como causa de ingreso hospitalario, de acuerdo con el consenso SEPSIS-3. Por medio de aprendizaje automatizado no supervisado, se analizaron variables clínicas y bioquímicas a su ingreso para distinguir distintos fenotipos de sepsis. **Resultados:** de los 389 expedientes incluidos, 188 fueron categorizados como fenotipo 1 y 201 como fenotipo 2, con una robustez de 0.0696 de acuerdo con el índice de la silueta y de 0.1002459 según el índice de Dunn. Falla renal aguda se documentó en 77% (n = 144) de los pacientes en el fenotipo 1 y en 55% (n = 111) en el fenotipo 2 ( $\chi^2 = 19.649$ , p = 0.0004998). Terapia de reemplazo renal se registró en 20% (n = 37) de los casos en el fenotipo 1 y en 4% (n = 8) en el fenotipo 2 ( $\chi^2 = 23.408$ , p = 0.0004998). **Conclusión:** en expedientes de pacientes con diagnóstico de sepsis, el análisis de variables clínicas y bioquímicas accesibles durante las primeras 12 horas, da como resultado una nueva categorización de sepsis con utilidad pronóstica en lo que respecta a falla renal y necesidad de terapia de reemplazo renal.

**Palabras clave:** sepsis, fenotipos, clustering, aprendizaje automatizado no supervisado, inteligencia artificial.

## ABSTRACT

**Introduction:** sepsis is a complex disorder, understood as a syndrome rather than a disease, which has presented a challenge from the very moment of its definition. Therefore, clinical trials addressing its diagnosis, prognosis, and especially its treatment have been extremely challenging and have often resulted in failures, despite having a robust theoretical foundation. Thus, it is evident that the definition of sepsis is very common and broad, applicable to a heterogeneous group of patients who do not necessarily have the same disorder. **Objective:** to describe the prognosis of different sepsis phenotypes using unsupervised machine learning and clinical and biochemical variables obtained during the first 12 hours of hospitalization from the medical records

of patients admitted to the Internal Medicine and Intensive Care units of the «Dr. Manuel Gea González» Hospital, during the period from January 1, 2022, to December 31, 2023. **Material and methods:** this was an observational, analytical, retrospective, cross-sectional, and retrospective study of 387 patient records of individuals admitted to the hospital with sepsis, according to the SEPSIS-3 consensus. Clinical and biochemical variables at admission were analyzed using unsupervised machine learning to distinguish different sepsis phenotypes. **Results:** of the 389 records included, 188 were categorized as cluster 1 and 201 as cluster 2, with a robustness of 0.0696 according to the silhouette index and 0.1002459 according to Dunn's index. Acute kidney injury was documented in 77% (n = 144) of patients in cluster 1 and in 55% (n = 111) in cluster 2 ( $\chi^2 = 19.649$ , p = 0.0004998). Renal replacement therapy was recorded in 20% (n = 37) of cases in cluster 1 and in 4% (n = 8) in cluster 2 ( $\chi^2 = 23.408$ , p = 0.0004998). **Conclusion:** in the medical records of patients diagnosed with sepsis, the analysis of clinical and biochemical variables available during the first 12 hours results in a new sepsis categorization with prognostic utility regarding kidney injury and the need for renal replacement therapy.

**Keywords:** sepsis, phenotypes, clustering, unsupervised machine learning, artificial intelligence.

## Abreviaturas:

ALT = alanina aminotransferasa  
AST = aspartato aminotransferasa  
BUN = Blood Urea Nitrogen (nitrógeno ureico en sangre)  
INR = International Normalized Ratio (índice internacional normalizado)  
PaO<sub>2</sub> = presión parcial de oxígeno arterial  
SaO<sub>2</sub> = saturación arterial de oxígeno  
SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome Corona-Virus 2 (coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave)  
SOFA = Sequential Organ Failure Assessment (Evaluación Secuencial de Insuficiencia Orgánica)

## INTRODUCCIÓN

### Definición

La sepsis es un desorden complejo que se desarrolla como una respuesta desregulada del huésped a una infección, y está asociado con disfunción orgánica aguda con un alto riesgo de muerte. La incidencia es alta, y la condición permanece como una de las causas principales de muerte a nivel mundial. Por lo tanto, la sepsis es un importante problema de salud pública con considerables consecuencias económicas. A lo largo de los últimos 30 años, una cantidad sustancial de investigación y mejoras en los procesos clínicos han incrementado la rapidez con la que se reconoce

y trata, pero aún hay mucho camino por hacer en ese aspecto.<sup>1</sup>

En 2016, una nueva definición fue desarrollada para refinar el proceso, con un mayor enfoque en el reconocimiento de la disfunción orgánica en el contexto de una infección. La definición del Tercer Consenso Internacional para Sepsis y Choque Séptico (Sepsis-3) define la sepsis como una disfunción orgánica potencialmente mortal resultante de la respuesta desregulada del huésped a la infección y define como choque séptico a un subtipo de sepsis en el cual las anomalías circulatorias, celulares y metabólicas subyacentes son lo suficientemente profundas para incrementar el riesgo de muerte.<sup>2</sup> La escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) es utilizada para codificar el grado de disfunción orgánica. En comparación con las definiciones previas, ésta mejoró la especificidad dado que varios de los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) utilizados carecían de la misma y, además, se simplificó al descartar el término sepsis grave en el entendido que hablar de sepsis es sinónimo de gravedad.<sup>3,4</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS

El origen de la sepsis puede ser virtualmente cualquier organismo infeccioso. Por lo tanto, el rango de presentación del síndrome es muy amplio y varía considerablemente entre regiones geográficas. La incidencia verdadera de sepsis en cualquier país es desconocida. Lo reportado depende de la definición utilizada, del organismo infectante, el mecanismo de reporte y el requerimiento de soporte multiorgánico o terapia intensiva. Estos factores resultan en una marcada diferencia entre las estimaciones de los distintos puntos geográficos. La mayoría de la información sobre la incidencia de sepsis proviene de países de altos ingresos, donde 2.8 millones de muertes por año son atribuibles a la sepsis. La escala real del problema es probablemente mucho mayor que lo que se piensa dado el importante subreporte. Existe evidencia que sugiere que, al menos en Estados Unidos, la sepsis contribuye a entre un tercio y la mitad de las muertes.<sup>5</sup>

En el estudio de Martin, en el que se revisó el comportamiento de las hospitalizaciones en Estados Unidos en un lapso de 22 años, se identificó que, de 750 millones de hospitalizaciones, 10'319,418 corresponden a sepsis, con un incremento en el número de casos de sepsis de 82.7 por 100 mil habitantes en 1979 a 240.4 casos por 100 mil habitantes en 2000.<sup>6</sup> El estudio SOAP (*Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients*) informó que 30% de los ingresos a las unidades de terapia intensiva (UTI) de hospitales europeos es por sepsis, con una tasa de mortalidad de 32.2.<sup>7</sup> Recientemente, en 2020, en el estudio sobre la carga mundial de enfermedades, Rudd y asociados analizaron la información de 109 mi-

llones de registros de defunción correspondientes a los años 1990 a 2017, reportando una estimación de 48.9 millones de casos registrados de sepsis a lo largo del mundo. De estos casos, 11.0 millones de muertes están relacionadas con sepsis, lo que equivale al 19.7% de todas las defunciones a nivel global durante el periodo.<sup>8</sup>

Respecto a nuestro país, en 2009, Carrillo y su equipo realizaron un estudio multicéntrico, en unidades de terapia intensiva a lo largo del país, incluyendo 15 unidades en 24 estados de la República Mexicana y reportando que, de 40,957 internamientos anuales, 11,183 fueron por sepsis (27.3%) y la mortalidad por esta causa fue de 30.4%.<sup>9</sup> En 2020, Gorordo y su grupo hicieron lo propio, pero en salas de urgencias de todo el país; reportan que, en un solo día en 68 servicios de urgencias, se atendieron 2,379 pacientes, de los cuales 307 (12.9%) fueron diagnosticados con sepsis y 41 de ellos (13.5%) llegaron con choque séptico; la mortalidad global de estos pacientes fue de 16.93%, siendo 9.39% para los pacientes con sepsis y 65.85% para los casos con choque.<sup>10</sup>

## INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y APRENDIZAJE AUTOMATIZADO (MACHINE LEARNING)

Inteligencia artificial (IA) y aprendizaje automatizado o *machine learning* son conceptos que están relacionados, pero habitualmente es difícil vislumbrar la diferencia entre ellos. La inteligencia artificial es el concepto más amplio, cuyo objetivo es que las máquinas sean capaces de realizar tareas de la misma forma en que las haría un ser humano. En la mayoría de los casos, esto se desarrolla a través de la ejecución de reglas previamente programadas. Se definió en la Conferencia de Inteligencia Artificial de Dartmouth (1956) como «todos los aspectos de aprendizaje o cualquier otra característica de la inteligencia que, en principio, puede ser descrita con precisión de tal forma que una máquina pueda realizarla». <sup>11</sup> Ya desde principios del siglo XX tenemos algunos ejemplos de ello en pioneros como Alan Turing, quien descifró la máquina Enigma en lo que fue la primera aparición de lo que hoy llamaríamos las redes neuronales.<sup>12</sup>

Por otra parte, el aprendizaje automatizado puede considerarse como un componente primordial de la IA, y se define como «el conjunto de métodos que puede detectar patrones automáticamente en un conjunto de datos y usarlos para predecir datos futuros, o para llevar a cabo otro tipo de decisiones en entornos de incertidumbre». Existen múltiples técnicas de aprendizaje automático, dependiendo del tipo de información (información estructurada o no estructurada) y del paradigma de aprendizaje que se utilicen. La selección de la técnica que hay que aplicar dependerá, entre otros, del objetivo del modelo que se requiere construir, así como del tipo de información disponible.<sup>13,14</sup>

\* Hospital General «Dr. Manuel Gea González». México.

† Unidad Médica de Alta Especialidad No. 21, Instituto Mexicano del Seguro Social. Colegio Mexicano de Medicina Crítica. México.

Recibido: 20/09/2025. Aceptado: 20/10/2025.

**Citar como:** Cárdenas CHE, Ramírez HJP, Mandujano SJ, Merlos RJ, Sosa MMÁ. Pronóstico de fenotipos de sepsis obtenidos por medio de aprendizaje automatizado no supervisado en los expedientes de pacientes en medicina interna y terapia intensiva. Med Crit. 2026;40(1):14-24. <https://dx.doi.org/10.35366/123035>

En el caso de información no estructurada (textos enteros, sonidos, imágenes, etcétera) se puede utilizar el aprendizaje automatizado para ser analizados y procesados por un ordenador. Por mencionar algunos ejemplos de esto se destaca el procesamiento del lenguaje natural, la identificación de imágenes, el uso de redes neuronales para el reconocimiento de voz o la aplicación de cadenas de Markov para la construcción de textos en lenguaje natural (ChatGPT). Por otro lado, las técnicas que se utilizan con información estructurada, como lo son, por ejemplo, niveles de hemoglobina o puntajes en escalas pronósticas y, por ende, son de especial interés en el campo de la medicina, pueden clasificarse en función de la información utilizada para el aprendizaje en supervisado y no supervisado.<sup>14,15</sup>

En el aprendizaje automatizado supervisado la información que se quiere predecir, construir el algoritmo o por la que se quiere clasificar, está disponible en los datos utilizados para construir el modelo. Más formalmente, el objetivo del aprendizaje supervisado es entrenar una aplicación de un conjunto de variables (denominadas explicativas, características o factores) «X» en una variable *output* «y», a partir de un conjunto de datos (denominado muestra de entrenamiento). Como si se diera una serie de ejemplos a la máquina, sobre una clasificación ya existente y, sobre ésta, posteriormente construir un algoritmo para clasificar nuevos elementos sin necesidad de hacerlo manualmente en esta ocasión.<sup>16</sup>

Por su parte, el aprendizaje automatizado no supervisado, como concepto opuesto al caso anterior, no se dispone en la muestra de construcción de la información, una variable que se quiere predecir. Por tanto, en este caso no se dispone de la variable *output*. El objetivo de este tipo de problemas es encontrar patrones o relaciones en los datos. Por ello, también se conoce como *Knowledge Discovery* (proceso de identificar patrones en los datos que sean válidos, nuevos, potencialmente útiles y entendibles). Entre los modelos no supervisados junto con las técnicas de reducción de dimensionalidad, el análisis de asociación, modelos de mezcla y mapas autoorganizados, destacan las técnicas de agrupamiento. El agrupamiento o *clustering* es un modelo no supervisado que se utiliza para identificar grupos (clústeres) o patrones de observaciones similares en un conjunto de datos. Los datos en el mismo grupo son más similares entre sí, que a los datos de otros grupos. Lo anterior puede obtener por medio de distintos algoritmos entre lo que se encuentran, el K-means, agrupamiento jerárquico y análisis latente de clases, entre otros, con sus respectivas variaciones y métricas de disimilitud. Una de las técnicas más utilizadas es el método K-means, que consiste en definir un punto central de referencia de cada fenotipo (denominado centroide) y asignar a cada individuo al fenotipo del centroide más próximo en función de las distancias existentes entre los atributos de

entrada. El algoritmo parte de la fijación de k centroides aleatoriamente y, mediante un proceso iterativo, se asigna cada punto al fenotipo con el centroide más próximo, procediendo a actualizar el calor de los centroides. Este proceso termina cuando se alcanza un determinado criterio de convergencia. El agrupamiento jerárquico, mediante un dendrograma, que es un diagrama en forma de árbol donde cada nodo representa un clúster, crea una jerarquía de clústeres, ya sea agrupando datos de manera sucesiva (aglomerativo) o dividiéndolos (divisivo), esto además proporciona una representación visual de cómo los fenotipos se agrupan a diferentes niveles de similitud. Por último, el análisis latente de clases, que, si bien ciertos autores dudan al momento de catalogarlo como una técnica de *clustering*, si crea grupos de manera no supervisada, esto mediante la creación de patrones de asociación en las variables a utilizar, al encontrar la máxima verosimilitud de dichos patrones, pero que al mismo tiempo las clases o grupos sean condicionalmente independientes.<sup>16,17</sup>

#### INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN SEPSIS Y EN EL MANEJO DE INFECCIONES EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

La investigación y el desarrollo de inteligencia artificial basada en datos, el llamado aprendizaje automatizado, en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) está en su punto más alto. Tanto desde el punto de vista de la ciencia de datos como del médico, el manejo de la infección y de la sepsis es un objetivo tanto atractivo como desafiante.<sup>18,19</sup> Al momento se han realizado abordajes por medio de IA que involucran el diagnóstico de sepsis, la predicción o *forecasting* y el inicio del tratamiento como factores que impactan de manera importante la supervivencia de los pacientes.<sup>20,21</sup> En este aspecto, Borges y colaboradores han desarrollado un *software* con el nombre comercial BISEPRO, para la detección temprana de sepsis al supervisar los datos de los pacientes atendidos de manera continua y enviando una alerta en caso de encontrar datos compatibles con sepsis, pero los estudios aún están en desarrollo.<sup>22</sup>

De igual forma, se han realizado estudios para dilucidar cuestiones tan debatidas como la duración, el ajuste y suspensión del tratamiento. Aunque desde el punto de vista de la administración de antimicrobianos o *stewardship*, probablemente la distinción más difícil (pero también de gran impacto) es si el paciente realmente tiene una infección o más bien tiene una inflamación sistémica sin ninguna infección involucrada. Lamping y su grupo han demostrado que un abordaje por medio de aprendizaje automatizado, basado en bosques aleatorios, usando ocho parámetros rutinarios, supera a los marcadores disponibles para discriminar infección contra estados inflamatorios no infecciosos en niños crí-

ticamente enfermos. Cuando se hace la identificación del 100% de los casos de sepsis, el modelo categorizó correctamente al 28% como no infecciosos.<sup>23</sup>

#### FENOTIPOS O CLÚSTERES DE SEPSIS POR MEDIO DE APRENDIZAJE AUTOMATIZADO

En la particular opinión de los autores de este protocolo, pocas cosas tendrán tanto impacto en los desenlaces como el desglosar el síndrome llamado sepsis en cada una de las enfermedades que lo componen, es decir, clasificarlo para abordar de diversas maneras cada uno de los subtipos o fenotipos. No son pocos los estudios que han realizado esta categorización por medio de técnicas de aprendizaje automatizado, como lo efectuado en Israel por Sharafoddini y asociados, quienes por medio de agrupamiento jerárquico con métrica euclidiana y análisis de componentes principales sobre las mediciones continuas de los signos vitales durante las primeras 24 horas de estancia en la UCI, así como de otras variables clínicas y puntajes en escalas, obtuvieron 12 subpoblaciones de pacientes con sepsis, consideradas como robustas de acuerdo al índice de la silueta ( $> 0.75$ ) y con distinciones clínicas claras y relevantes.<sup>24</sup> También se han encontrado endotipos moleculares dentro del espectro de la enfermedad llamada sepsis. En 2017, en un estudio prospectivo, Scicluna y colegas, al analizar una cohorte de 306 pacientes y posteriormente validar en otras dos cohortes de 216 y 265 pacientes respectivamente, al obtener perfiles de expresión de ARN en muestras de sangre y analizarlos por medio de agrupamiento jerárquico, obtuvieron cuatro subgrupos (Mars 1-4) con diferencias en la mortalidad a los 28 días ( $p = 0.022$ ).<sup>25</sup> Pero al realizar abordajes con más practicidad, es entonces cuando nos encontramos que, en 2019, Geri y colaboradores, del Hospital Ambroise Pare en Francia, realizaron otro estudio fenotipificando a los pacientes con sepsis, pero en este caso mediante los hallazgos ecocardiográficos reportados en las bases de datos de 12 UCI y por medio de *clustering* jerárquico, establecieron cinco grupos diferentes en los que el perfil hemodinámico, la función cardiovascular y la respuesta a líquidos en la reanimación fueron el eje fundamental.<sup>26</sup> Dicha clasificación es, hasta el momento, una de las que mayor repercusión en el tratamiento pudiera tener, ya que aborda un punto más que en las guías de sobrevivir a la sepsis, como es la resucitación inicial; además, pudiera orientar hacia el uso temprano de vasopresores e inotrópicos. También es un punto de referencia en investigaciones en curso, como el protocolo ANDROMEDA-SHOCK 2.<sup>27</sup>

Con todo lo anterior y en el momento en el que intentamos descubrir un enfoque práctico y que pudiera ser útil en nuestro medio, es cuando encontramos a aquellas clasificaciones que utilizan variables clínicas (ante-

cedentes, puntaje en determinadas escalas, signos vitales y resultados de laboratorio) accesibles en salas de urgencias, pisos de hospitalización o unidades de terapia intensiva y que, a través de técnicas de aprendizaje automatizado no supervisado de uso extendido en las ciencias de datos (análisis latente de datos, *clustering* jerárquico y K-means), logran obtener categorías con características bien definidas y que, al parecer, tienen un valor pronóstico y posibles objetivos terapéuticos. En 2018 Gardlund y su grupo utilizaron la información de 1,696 pacientes provenientes del estudio PROWESS-Shock y por medio del análisis latente de clases de 46 variables clínicas como sexo, sitio de infección, edad o hemoglobina, entre otras, identificaron dentro de una población heterogénea, seis subfenotipos clínicamente significativos de choque séptico, cada uno con perfil típico: «choque séptico no complicado», «neumonía con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA)», «postoperado abdominal», «choque séptico grave», «neumonía con SIRA y falla orgánica múltiple» y «choque séptico tardío», concluyendo que esta división en seis clases mostró ser una aproximación con alta entropía (i.e. 0.92), lo que indica una excelente separación entre clases estimadas.<sup>28</sup> De igual manera, Zhao y asociados del Departamento de Cuidados Críticos del *People's Hospital*, en Pekín, China, junto con especialistas en la Universidad de Pittsburgh, Estados Unidos, en 2021, realizaron un análisis secundario de la base de datos del estudio PROWESS, pero utilizando 24 variables del huésped (edad, Elixhauser, leucocitos...) y tres variables microbiológicas (sitio de infección, tipo de patógeno aislado y resistencias antimicrobianas), encontrando cuatro clases, las cuales llamaron alfa, beta, gamma y delta, con diferencias en las variables basales, pero también en desenlaces relacionados con falla orgánica específica y mortalidad; además, este estudio valoró la respuesta a la proteína C activada recombinante (rhAPC) de los distintos fenotipos, encontrando una disminución en la mortalidad en los pacientes catalogados como gamma ( $p = 0.047$ ).<sup>29</sup>

Por otro lado, en 2021 Papin y colaboradores de la Universidad Diderot de París, Francia, de manera retrospectiva, analizaron la base de datos proveniente del estudio OutcomeRea, que involucró 4,050 pacientes; por medio de análisis de correspondencia múltiple y *clustering* jerárquico, al introducir 63 variables que incluían agentes microbiológicos específicos, valores de laboratorio, signos vitales, pero también respuestas del huésped como paro cardíaco al ingreso, disfunción miocárdica, hiper o hipoglucemia, identificaron seis diferentes fenotipos: «jóvenes sin comorbilidades y neumonía adquirida en la comunidad» ( $n = 1,603$ , 40%), «jóvenes sin comorbilidades admitidos por encefalitis o meningitis» ( $n = 149$ , 4%), «ancianos con EPOC admitidos por infección bronquial y nuevas fallas orgánicas» ( $n =$

243, 6%), «ancianos con múltiples fallas orgánicas y comorbilidades» (n = 1,094, 27%), «admitidos posterior a cirugía con infección nosocomial» (n = 623, 15%) y por último «jóvenes con condiciones de inmunosupresión» (n = 338, 8%). Estos fenotipos difirieron significativamente en la mortalidad temprana o tardía ( $p < 0.001$ ), incluso al ajustar a la severidad de la disfunción orgánica y al año de admisión en la UCI.<sup>30</sup> En 2022, Hu y asociados de la Universidad de Wuhan, China, usando MIMIC-IV, una base de datos en línea de acceso público realizada por el Centro Médico Beth en Israel y el Instituto Tecnológico de Massachusetts en Estados Unidos, recabaron información de 8,817 pacientes con diagnóstico de sepsis, mediante 11 variables, que los investigadores consideraron relacionadas con sepsis y que fueron obtenidas durante las primeras 24 horas de estancia intrahospitalaria, resultando dos subfenotipos al analizar mediante K-means, nombrándolas como A y B; encontraron más altos niveles de lactato, glucosa y creatinina en el subfenotipo B y, por ende, una mortalidad mucho mayor en comparación con el subfenotipo A (29.4 vs 8.5%,  $p < 0.001$ ), diferencia que fue significativa aun después de ajustar a potenciales covariables (*odds ratio* [OR] ajustado 2.214; intervalo de confianza de 95% [IC95%] 1.780-2.754,  $p < 0.001$ ).<sup>31</sup>

Pero posiblemente ninguno estudio ha tenido una muestra tan considerable, un diseño tan cuidadosamente elaborado, ni los mecanismos de validación externa como el realizado en el año 2019 por Seymour y su grupo de la Universidad de Pittsburgh con su proyecto SE-NECA (*Sepsis ENdotyping in Emergency Care*), en el que analizaron, de manera retrospectiva, en una cohorte muy amplia de pacientes (N = 20,189) procedentes de los registros médicos electrónicos de 12 hospitales comunitarios dentro del sistema académico de la Universidad de Pittsburgh, la presencia de cuatro fenotipos determinados por 29 variables entre clínicas y bioquímicas, todo esto mediante el abordaje por aprendizaje automático no supervisado (algoritmo K-means) y con diversos mecanismos para asegurar su validez y reproducibilidad en otras cohortes, así como sus implicaciones en algunos tratamientos previamente estudiados y en su momento descartados. Con esto se identificaron cuatro fenotipos entre los pacientes con sepsis, nombrados alfa, beta, gamma y delta. El fenotipo alfa era el más común (n = 6,625, 33%) e incluía a los pacientes que recibieron la menor cantidad de vasopresores. El fenotipo beta (n = 5,512, 27%) consistía en pacientes más viejos que tenían mayor cantidad de enfermedades crónicas y falla renal. Finalmente, los fenotipos «delta» (n = 2,667, 13%) y «gamma» (n = 5,385, 27%) tenían miembros con mayor «disfunción e inflamación pulmonar» y «falla hepática y choque séptico», respectivamente. Se registraron diferencias en la mortalidad, con la menor correspondió al fenotipo alfa (n = 126, 2%),

comparada con la del fenotipo beta (n = 286; 5%), el fenotipo gamma (n = 818, 15%) y el fenotipo delta (n = 852; 32%) ( $p < 0.001$ ). Pero no sólo eso, al realizar la distinción en fenotipos y emparejar con perfiles por medio de biomarcadores asociados a respuesta del huésped y no incluidos en el proceso de *clustering*, había un incremento de marcadores inflamatorios (IL-6, IL-10 y TNF) y de coagulación (trombina, antitrombina, PAI-1, dímero D) en los fenotipos delta y gamma, un aumento de los marcadores de disfunción endotelial (ICAM-1, E-selectina) en el fenotipo gamma y un incremento de marcadores de lesión renal (ILGFB-3, colágeno tipo 4, TIMP-2) en los fenotipos beta y delta.

Por último y para recalcar la utilidad de estos nuevos fenotipos, se realizó la estimación diferencial de los efectos del tratamiento por fenotipos en ensayos clínicos previamente realizados y los cuales, pese a contar con amplias bases teóricas, resultaron en desenlaces no estadísticamente significativos (ensayos ProCESS, ACCESS y PROWESS). En la población del ensayo ProCESS no se encontró diferencia estadística en lo que respecta a los resultados al aplicar un protocolo basado en metas tempranas en pacientes con sepsis; pero al realizar la distinción por fenotipos, se encontró que aquellos clasificados como fenotipo alfa, tenían un incremento de 35% de oportunidad de presentar beneficio con dicho protocolo, en contraste aquellos clasificados como fenotipo gamma, los cuales tenían un incremento de 50% en el riesgo de daño. El ensayo ACCESS en el que se estudió la respuesta a eritoran, un antagonista lipídico que bloquea la unión de los lipopolisacáridos bacterianos al receptor celular MD2-TLR4 para evitar la activación de la respuesta inflamatoria, concluyó que el uso de eritoran comparado con placebo, no resultó en reducción de la mortalidad u otros desenlaces; al realizar la distinción por fenotipos, se encontró que aquellos clasificados como gamma tenían un incremento de 29% en el riesgo de presentar daño con dicho fármaco. Por último, el ensayo PROWESS, el cual estudió la respuesta a proteína C activada recombinante o drotrecogina alfa, concluyó que la reducción de la mortalidad no fue significativa respecto a placebo en pacientes con choque séptico; al realizar la distinción en fenotipos, se encontró que aquellos con fenotipo alfa eran los menos beneficiados.<sup>32</sup>

#### VARIABLES UTILIZADAS PARA FENOTIPIFICAR A LA SEPSIS

##### Biomarcadores en sepsis

El uso de biomarcadores y sepsis está íntimamente relacionado, sobre todo al incluir dentro de su definición operacional, un puntaje concreto en la escala de SOFA, la cual se realiza con mediciones de parámetros respi-

ratorios ( $\text{PaO}_2$ ,  $\text{SaO}_2$ ), de coagulación (plaquetas), hepáticos (bilirrubinas) y renales (creatinina). Además de éstos, más de 250 biomarcadores han sido estudiados y evaluados en las últimas décadas, pero no todos son accesibles o confieren algún beneficio al usarlo, sobre todo al balancearlos con su costo. Al aproximarnos al concepto de biomarcador, como una sustancia que indica la presencia de un estado biológico sea éste fisiológico o patológico, entendemos entonces que los biomarcadores en sepsis tienen que ser aquellos relacionados tanto con la infección como con la respuesta del huésped, siendo la respuesta inadecuada del huésped a una infección la base fisiopatológica. Aquellos relacionados con la respuesta del huésped son de especial interés en sepsis, ya que el síndrome, aun siendo provocado por el mismo agente etiológico, no siempre tiene el mismo comportamiento.<sup>33</sup> En este aspecto la procalcitonina y la proteína C reactiva son los primeros que vienen a discusión. La procalcitonina es uno de los más estudiados; se incrementa rápidamente tras un estímulo inflamatorio, por lo que su empleo suena coherente en el contexto de una infección; sin embargo, muchos estudios observacionales han demostrado su poca utilidad tanto en el diagnóstico como en la predicción de sepsis, pero su elevación persistente tras el inicio de terapia antimicrobiana ha demostrado utilidad como indicador de falla en control de la infección. La proteína C reactiva, la cual es sintetizada por el hígado en respuesta a citocinas, ha demostrado su utilidad al diagnosticar precozmente, con su elevación progresiva, las infecciones adquiridas en la UCI y las infecciones intravasculares; de igual manera, su comportamiento tras la instauración de la terapia antimicrobiana puede fungir como un subrogado de la respuesta a dicho tratamiento.<sup>34</sup> Otro biomarcador que ha demostrado su utilidad en sepsis es la relación neutrófilo/linfocito; forma parte de la base fisiopatología, ya que una infección grave invariablemente aumenta la cifra de neutrófilos y disminuye la de los linfocitos, lo cual sugiere inequívocamente la alteración de la respuesta inmune del huésped, por lo que, a mayor relación habrá un peor perfil inflamatorio e inmunológico y un peor pronóstico, lo que ha sido ya corroborado en metaanálisis.<sup>35,36</sup>

##### Sepsis y comorbilidades

Como se mencionó antes, en sepsis, la respuesta del huésped a la infección es una parte fundamental, por lo que todo marcador proveniente de las condiciones preexistentes de este huésped, como las comorbilidades, son una herramienta pronóstica de gran valía. En diversos estudios, incluyendo el efectuado por Ruddel y colaboradores, se ha demostrado que, en una proporción relevante de pacientes con sepsis tratados en terapia intensiva, las comorbilidades contribuyen signi-

ficativamente a la mortalidad, y que la muerte por sepsis sin una comorbilidad relevante es un evento poco frecuente. También observaron que entre las más comunes en pacientes que terminan desarrollando sepsis se encontraban: inmunosupresión (enfermedades autoinmunes, malignidades e historia de trasplante), diabetes, enfermedad renal y falla cardíaca crónica.<sup>37</sup> Para encontrar una manera práctica y estandarizada de medir y utilizar las comorbilidades de los pacientes tratados, sobre todo en la terapia intensiva, y entre los cuales se incluyen aquellos con diagnóstico de sepsis, se han realizado diversas puntuaciones o escalas, entre las que destacan el índice de comorbilidad de Charlson y recientemente el índice de comorbilidades de Elixhauser; este último es el que ha demostrado un mayor valor predictivo para mortalidad intrahospitalaria y desarrollo de sepsis posterior a trauma.<sup>38,39</sup>

##### Eligiendo las variables a utilizar

La elección de las variables (independientes) a utilizar dentro del *clustering* o agrupamiento es un aspecto importante que repercute de manera directa en los resultados. Si bien, los estudios hasta este momento publicados no utilizan exactamente las mismas variables para realizar la categorización, éstas tienen grandes similitudes entre sí, por lo que una opción que iterativamente se ha mostrado como razonable, ha sido utilizar aquellos valores que muestran las características generales y el estado inicial del huésped (por ejemplo, edad, sexo, comorbilidades y signos vitales), variables incluidas en la definición misma de sepsis (INR, plaquetas, creatinina,  $\text{PaO}_2$ , bilirrubina, escala de coma de Glasgow, etcétera), marcadores asociados a inflamación (proteína C reactiva [PCR]), mediciones que formen parte de los modelos fisiopatológicos de la respuesta inmunológica desregulada del huésped (por ejemplo, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, relación neutrófilos/linfocitos, interleucinas 3, 6 y 10) y otros valores que, de manera general, representen el funcionamiento multiorgánico al momento de ingresar a una unidad hospitalaria (sodio, cloro, albúmina, dímero D, bicarbonato, glucosa, nitrógeno ureico en sangre [BUN], lactato, aspartato aminotransferasa [AST] y alanina aminotransferasa [ALT]), pero sobre todo con disponibilidad en los registros a explorar y que sean posible seguirse realizando a futuro en el medio estudiado, sin que esto se traduzca en un aumento significativo en los costos de atención.

Por otro lado, con el fin conocer la potencial utilidad de este nuevo abordaje, ha sido necesario elegir variables (dependientes) a describir ya una vez agrupada la población, poniendo especial énfasis en aspectos relacionados con el pronóstico como lo es la mortalidad o la estancia intrahospitalaria, pero también la presencia de fallas orgánicas específicas o la necesidad de terapias

de soporte multiorgánico que van desde el uso de vasopresores o ventilación mecánica invasiva hasta terapia de extracorpóreas como el ECMO o la hemodiafiltración. De igual manera, otras variables a considerar son aquellas que descartan que la nueva clasificación obtenida no se relacione con otras previamente conocidas y obtenidas de manera mucho más sencilla, como la que se obtendría al realizar la categorización de acuerdo con el foco infeccioso, tipo de agente microbiológico aislado o relacionada con el puntaje en escalas pronósticas como SOFA o SAPS-II, por citar algunos ejemplos. Es decir que, al comparar con estas aproximaciones más comúnmente usadas para encontrar subgrupos dentro de los pacientes con sepsis, la agrupación por medio de *machine learning* resulta en una agrupación clínica única.<sup>40</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Universo de estudio:** registros de los censos diarios de entrega de guardia de la Unidad de Terapia Intensiva y Medicina Interna del Hospital General «Dr. Manuel Gea González» (HG-MGG), de expedientes de pacientes con diagnóstico de sepsis de acuerdo con el consenso de SEPSIS-3 que estuvieron hospitalizados del 1 de enero de 2022 al 31 de diciembre de 2023.

**Tamaño de muestra:** Se incluirán un aproximado de 500 expedientes que corresponden a todos los casos identificados en el periodo de estudio.

**Tipo de muestreo:** muestreo secuencial que incluyó a todos los casos identificados durante el periodo analizado.

### Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna y Terapia Intensiva, con sepsis como causa de ingreso hospitalario, de acuerdo con el consenso de SEPSIS-3.
  - SEPSIS-3: sepsis como disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección, evidenciada como un aumento de dos o más puntos en la escala de SOFA asociado con una infección confirmada o sospechada.
- Expedientes de pacientes con edad igual o mayor a 18 años al momento del ingreso hospitalario.
- Expedientes de pacientes con registro de las 34 variables a utilizar para la clasificación en fenotipos (edad, sexo, puntaje en la escala de Elixhauser y en la escala de coma de Glasgow, antecedente de diabetes, enfermedad reumatológica, enfermedad neoplásica, infección por virus de la inmunodeficiencia humana y uso crónico de esteroides, temperatura, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, conteo de glóbulos blancos, hemoglobina, neutrófilos, linfocitos, relación neutró-

filos/linfocitos, INR, plaquetas, proteína C reactiva, creatinina, albumina, cloro, sodio, glucosa, BUN, bicarbonato, lactato, saturación de oxígeno, presión parcial de oxígeno, bilirrubina, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa) y las 10 variables relacionadas con los desenlaces (mortalidad, estancia intrahospitalaria, falla renal aguda, falla hepática aguda, falla cardíaca aguda, necesidad de vasopresores, terapia de reemplazo renal, ventilación mecánica invasiva, foco infeccioso y aislamiento microbiológico) dentro del expediente clínico, registradas durante las primeras 12 horas desde su ingreso.

### Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes con sepsis secundaria a infección por SARS-CoV-2 o influenza como causa de ingreso hospitalario.
- Expedientes de pacientes en los que el desarrollo de sepsis fue posterior a las 72 horas de estancia intrahospitalaria.
- Expedientes de pacientes a quienes, durante su estancia intrahospitalaria, el cuadro inicial de sepsis se atribuyó a infección por SARS-CoV-2 o influenza.
- Expedientes en los que se descartó el diagnóstico inicial de sepsis durante su estancia hospitalaria.
- Expedientes de pacientes que al 31 de enero de 2024 aun estén hospitalizados.
- Expedientes con información desconocida respecto a su desenlace.
- Expedientes de pacientes con alta voluntaria o traslado a otra unidad.

### Procedimiento de obtención de datos

- Se tomó la información que brindan los censos diarios realizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos (UCIA) y piso de Medicina Interna del Hospital General «Dr. Manuel Gea González» para realizar la selección de los expedientes, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. En cada uno de los expedientes seleccionados, se buscaron los datos clínicos y de laboratorio en cumplimiento a los criterios mencionados. Para complementar la búsqueda se hizo uso del sistema Modulab, así como de las bases de datos electrónicas utilizadas por el grupo de residentes de ambos servicios en las cuales se encuentran almacenados desde notas, historias clínicas, notas de ingreso y egreso, así como algunos estudios de gabinete incluidos ecocardiogramas. Todas las unidades de observación fueron capturadas junto con las 44 variables en un formato de recolección de datos.
- Los datos obtenidos se vaciaron de los formatos de recolección de datos a una hoja de cálculo de Microsoft Excel versión 16.74 (universales), y después

para el cálculo se exportaron en formato csv (*Comma Separated Values*) al programa RStudio (2021) versión 4.03. Una vez cargado el archivo csv en el programa antes mencionado, mediante los paquetes de análisis «NbClust», «factoextra», «tidyr», «tidyverse», «DBSCAN» y «cluster» se realizó su análisis estadístico utilizando las 34 variables independientes, las cuales fueron elegidas revisando aquellas generalmente disponibles en nuestro medio, asociadas con sepsis, pero que no tengan que ver directamente con el pronóstico, necesidad de soporte orgánico o que terminen por catalogar en grupos más obvios a los expedientes de pacientes. Al elegir éstas, se hicieron abordando aspectos demográficos (edad, sexo, comorbilidades y factores de inmunosupresión), signos vitales (temperatura, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica y saturación de oxígeno), marcadores de inflamación y respuesta inmunológica (leucocitos, neutrófilos, linfocitos, relación neutrófilos/linfocitos, proteína C reactiva), marcadores de falla orgánica (ALT, AST, bilirrubina total, urea, creatinina, INR y PaO<sub>2</sub>) y marcadores metabólicos (glucosa, sodio, cloro, hemoglobina, bicarbonato, lactato y albúmina). Otros como procalcitonina y dímero D no fueron incluidos dentro de estas variables, ya que la disponibilidad de éstos en los expedientes es baja.

- Para lograr el análisis de *clustering*, las variables independientes no numéricas se intercambiaron por variables numéricas; en aquellas categóricas dicotómicas que tienen que ver con la presencia o ausencia de un factor, se colocó 0 en caso de ausencia y 1 en caso de presencia; en las categóricas polinómicas, se numeraron de manera continua, iniciando por el 1. Posteriormente se estimó, con la mayor cantidad de métodos posible, mediante la función «allong», el número adecuado de clústeres, estableciendo como número mínimo 2 y máximo de 12, esto con el antecedente del máximo y mínimo de fenotipos obtenidos en estudios previos. Al tener el número adecuado de fenotipos establecidos, se realizó el agrupamiento o *clustering* con el método de K-means.
- Una vez realizado el agrupamiento se procedió a clasificar los expedientes y, a partir de ese momento, se consideró cada clúster como un fenotipo, asignándole un nombre o número. Al tener ya agrupados los expedientes de los pacientes en los distintos fenotipos, se describió, de manera general y después en cada fenotipo, el porcentaje o media de cada una de las 10 variables dependientes registradas para su posterior valoración, incluyendo mortalidad, estancia intrahospitalaria, fallas orgánicas y necesidades de soporte específicos, las cuales consideramos representan una visión general del pronóstico y por otro lado los aislamientos microbiológicos y el foco infec-

cioso, para tratar de descartar que lo anteriormente descrito no fuera únicamente determinado por las características microbiológicas.

## RESULTADOS

Se encontraron registrados 467 expedientes con diagnóstico inicial de sepsis. De éstos, se incluyeron 389 expedientes en el análisis y se excluyeron 78 (tres por tratarse de altas voluntarias, 32 por presentar desenlaces desconocidos, uno egresado por máximo beneficio, seis por contar con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 o influenza y 36 porque en el transcurso de la hospitalización se descartó el diagnóstico de sepsis).

### Descripción general

La mortalidad general fue de 22% (n = 86). El 66% presentó falla renal aguda (n = 256), 19% falla hepática aguda (n = 72), 10% falla cardíaca aguda (n = 39), 62% requirió apoyo con vasopresores (n = 240), 12% terapia de reemplazo renal (n = 45) y 47% ventilación mecánica invasiva (n = 182). La estancia intrahospitalaria promedio fue de 22.8 días, la mediana de 17 días y la desviación estándar de 19.03.

Los focos urinario y abdominal fueron los más comunes apareciendo ambos en 27% de los casos (n = 105 y n = 104, respectivamente), el foco pulmonar en 20% (n = 76), piel y tejidos blandos en 11% (n = 42), intravascular en 8% (n = 31), en sistema nervioso central en 7% (n = 29) e indeterminado en 1% (n = 2).

El aislamiento microbiológico más común correspondió *Escherichia coli* que se desarrolló en cultivos de 27% de los casos (n = 105), seguido de *Staphylococcus spp.* (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. hominis*) en 10% (n = 38), *Enterococcus spp.* (*E. faecium*, *E. avium*, *E. cancerogenus*) en 9% (n = 36), *Klebsiella spp.* (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*) en 5% (n = 18). En 4% (n = 17 y n = 14) se presentó tanto *Mycobacterium tuberculosis* como *Streptococcus spp.* (*S. pyogenes*, *S. paraanguinis*, *S. mitis*, *S. agalactiae*). *Enterobacter cloacae* y *Candida* se desarrollaron en 3% (n = 12 y n = 10). En 2% (n = 6) hubo aislamiento del virus de la varicela zóster y en 3% (n = 10) *Candida spp.* (*C. albicans*, *C. glabrata*). Por último, 9% presentó aislamiento de otros agentes (*Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacteroides fragilis*, *Burkholderia cepacia*, etcétera). Pese a esto, en 24% (n = 93) no se logró aislamiento alguno.

### Descripción por fenotipos

Al calcular la cantidad adecuada de fenotipos, se tuvo que realizar una reducción de la dimensionalidad de la matriz de datos por medio de análisis de componentes

principales, ya que ésta conducía de manera reiterada una singularidad computacional, con aparición de datos no numéricos (NaN). Al efectuar esto y mediante el paquete «NbClust» y la función «alllong», se determinó que mediante todos los índices: nueve propusieron dos fenotipos como el mejor número, cinco propusieron tres como el mejor número, uno propuso cuatro como el mejor número, uno propuso cinco como el mejor número, dos propusieron ocho como el mejor número, uno propuso 10 como el mejor número, seis propusieron 11 como el mejor número y, por último, tres propusieron 12 como el mejor número, quedando como conclusión que, de acuerdo con la regla de la mayoría, la mejor cantidad de fenotipos son dos (Figura 1).

Al realizar la categorización en dos fenotipos por medio del modelo «K-means» y con métrica euclidiana, de los 389 expedientes incluidos, 188 fueron categorizados como fenotipo 1 y 201 como fenotipo 2, con una robustez de 0.0696 de acuerdo con el índice de la silueta y de 0.1002459 según el índice de Dunn.

La mortalidad involucró a 23% (n = 44) de los pacientes en el fenotipo 1 y a 22% (n = 42) en el fenotipo 2 ( $\chi^2 = 0.355504$ , p = 0.5967).

Falla renal aguda se presentó en 77% (n = 144) de los casos en el fenotipo 1 y en 55% (n = 111) en el fenotipo 2 ( $\chi^2 = 19.649$ , p = 0.0004998).

Falla hepática aguda se registró en 18% (n = 33) en el fenotipo 1 y en 19% (n = 39) en el fenotipo 2 ( $\chi^2 = 0.22037$ , p = 0.7216).

Falla cardíaca aguda se documentó en 13% (n = 24) en el fenotipo 1 y en 7% (n = 15) en el fenotipo 2 ( $\chi^2 = 3.02$ , p = 0.08746).

El uso de vasopresores se documentó en 65% (n = 123) en el fenotipo 1 y en 58% (n = 117) en el fenotipo 2 ( $\chi^2 = 2.14$ , p = 0.1514).

Terapia de reemplazo renal se requirió en 20% (n = 37) en el fenotipo 1 y en 4% (n = 8) en el fenotipo 2 ( $\chi^2 = 23.40$ , p = 0.0004998).

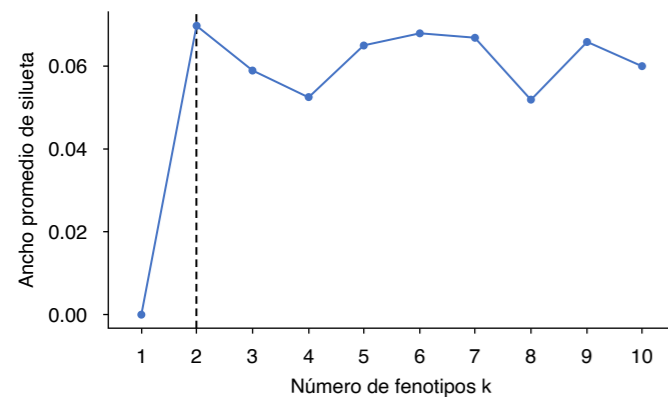


Figura 1: Cálculo del número óptimo de fenotipos por medio de índice de la silueta.

La ventilación mecánica invasiva fue empleada en 48% (n = 91) de los pacientes en el fenotipo 1 y en 45% (n = 91) en el fenotipo 2 ( $\chi^2 = 0.38$ , p = 0.5392).

Los días de estancia intrahospitalaria tuvieron una distribución anormal de acuerdo con el histograma, por lo que fueron analizados con la prueba de Kruskal-Wallis. El resultado no mostró diferencias significativas entre ambos fenotipos ( $\chi^2 = 0.11179$ , p = 0.7381).

Los focos infecciosos de acuerdo con el fenotipo o clúster se distribuyeron de la siguiente manera: dentro del fenotipo 1, fue pulmonar en 12% (n = 23), de sistema nervioso central en 2% (n = 3), urinario en 38% (n = 72), de piel y tejidos blandos en 16% (n = 30), intravascular en 6% (n = 12), no hubo focos indeterminados (0%). Dentro del fenotipo 2, el foco fue pulmonar en 26% (n = 53), de sistema nervioso central en 13% (n = 26), urinario en 16% (n = 33), de piel y tejidos blandos en 6% (n = 12), abdominal en 28% (n = 56), intravascular en 9% (n = 19) y fue indeterminado en 1% (n = 2).

La distribución de las variables independientes por fenotipo y generales se presentan en la Tabla 1.

## DISCUSIÓN

El presente estudio muestra un panorama general de las características de los pacientes con diagnóstico de sepsis en nuestra unidad. La mortalidad fue de 20%, la cual es similar a lo descrito a nivel mundial, reportada entre 15 a 25% en países de ingresos altos y por debajo de 30-40% en naciones de ingresos bajos y medios.<sup>41</sup> Nuestro estudio muestra qué porcentaje de pacientes presentan falla orgánica y cuáles ameritaron soporte orgánico en algún momento; los más comunes fueron falla renal aguda y uso de vasopresores. Además, examina las principales etiologías de sepsis, destacando la alta incidencia de focos abdominales y urinarios con un elevado porcentaje de aislamientos de *E. coli*.

Observamos que la muestra de pacientes era más que susceptible de ser categorizada en fenotipos o clústeres, y que éstos, a pesar de provenir de una muestra limitada, no tuvieron índices de robustez tan pobres. Pero al observar la distribución de las variables independientes (Tabla 1), notamos que aquellas que tuvieron una mayor diferencia entre fenotipos fueron: antecedente de diabetes mellitus tipo 2, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, leucocitos, neutrófilos, relación neutrófilos-linfocitos, proteína C reactiva, creatinina, glucosa, nitrógeno ureico y bicarbonato, por lo que no descartamos que una nueva clasificación con el mismo método pudiera llegar a ser más robusta, si se utilizaran sólo dichos valores.

Al analizar los desenlaces desfavorables (mortalidad, falla orgánica, necesidad de soporte orgánico), observamos que, en algunos casos como falla renal aguda

Tabla 1: Variables independientes generales y por fenotipo.

Parámetro	General	Fenotipo	
		1	2
Edad (días)	53.6	58.8	48.79
Femenino	168	91	77
Elixhauser (puntaje)	6.3	6.7	5.9
Glasgow (puntaje)	14.2	14.2	14.2
Diabetes	164	127	37
VIH	62	0	62
Neoplasia	24	15	9
Esteroides	19	6	13
Reumatológico (núm expedientes)	18	7	11
Temperatura (°C)	36.6	36.5	36.6
Frecuencia respiratoria (rpm)	21.2	21.1	21.2
Frecuencia cardíaca (lpm)	100.2	98.8	101.5
Tensión arterial sistólica (mmHg)	102.9	102.4	103.4
Leucocitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	14.3	19.0	9.9
Neutrófilos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	12.4	17.0	8.0
Linfocitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	1.1	1.0	1.1
Relación neutrófilos/linfocitos	19.6	26.8	12.8
Hemoglobina (g/dL)	12.1	12.0	12.3
INR	1.3	1.3	1.2
Plaquetas ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	271.1	269.6	272.5
PCR (mg/L)	19.2	25.6	13.2
Creatinina (mg/dL)	2.2	3.2	1.3
Albumina (g/dL)	3.0	2.8	3.3
Cloro (mEq/L)	99.1	97.4	100.8
Sodio (mEq/L)	132.1	130.7	133.3
Glucosa (mg/dL)	167.2	220.6	117.2
BUN (mg/dL)	41.8	56.3	28.3
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	18.0	15.5	20.3
Lactato (mmol/L)	3.0	3.6	2.4
SatO <sub>2</sub> (%)	92.9	94.0	91.9
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	89.7	88.4	91.0
Bilirrubina (mg/dL)	1.9	2.3	1.5
ALT (U/L)	56.1	48.7	63.0
AST (U/L)	82.7	72.2	92.4

ALT = alanina aminotransferasa. AST = aspartato aminotransferasa. BUN = Blood Urea Nitrogen (nitrógeno ureico en sangre). INR = International Normalized Ratio (índice internacional normalizado). PCR = proteína C reactiva. VIH = virus de inmunodeficiencia humana.

y necesidad de reemplazo renal, la nueva categorización indica una utilidad pronóstica clara y significativa; mientras que en otros, como mortalidad y falla cardíaca aguda, el valor de p no fue lo suficientemente significativo. Una muestra más grande pudiera hacer que el valor de p se muestre significativo. Todo lo contrario sucedió con la estancia intrahospitalaria, falla hepática aguda, necesidad de vasopresores y ventilación mecánica invasiva, en las cuales la nueva categorización no logró tener utilidad alguna.

Al comparar nuestros resultados con los de otros otros estudios, encontramos similitudes en lo realizado por Hu y colaboradores,<sup>31</sup> quienes también utilizaron el algoritmo «K-means» para realizar la distinción de fenotipos por medio de variables obtenidas en las primeras 24 horas. Ellos obtuvieron dos fenotipos que llamaron A y B, los cuales, en algunos aspectos, se corresponden:

el fenotipo B con nuestro fenotipo 1 y el fenotipo A con nuestro fenotipo 2. En los primeros se presentó mayor mortalidad, además de mayores niveles de creatinina, glucosa y leucocitos en ambos estudios.

Con metodología distinta, Davenport y asociados,<sup>42</sup> a través de perfiles de expresión genética aislados de leucocitos sanguíneos y sometiendo éstos a *clustering* jerárquico aglomerativo con métrica de Ward y distancia euclidiana, encontraron la presencia de dos tipos de respuesta inflamatoria a la sepsis a las que llamaron SRS1 y SRS2. Detectaron mayor mortalidad, necesidad de reemplazo renal, conteo de polimorfonucleares y mortalidad en el SRS1; este fenotipo puede equipararse con el fenotipo 1 de nuestra serie y el fenotipo B del estudio de Hu y colaboradores.

Sin embargo, aún persisten importantes limitaciones, tanto en nuestro estudio, como en el uso mismo del *machine learning* o aprendizaje automatizado como una herramienta con potencial pronóstico y un método auxiliar al pie de cama.

El uso de aprendizaje automatizado y otros tipos de inteligencia artificial todavía puede sufrir errores humanos. Estos errores pueden venir de sus desarrolladores, pero lo más importante aún es que también provienen de quienes proporcionamos la información clínica. Si esta información, no se recoge o clasifica correctamente, puede aumentar los errores y sesgos.

## CONCLUSIONES

El presente estudio demuestra que una nueva categorización por medio de aprendizaje automatizado no supervisado en casos de sepsis tiene utilidad pronóstica en lo que respecta al desarrollo de lesión renal aguda y necesidad de terapia de reemplazo renal en el transcurso de la hospitalización. También indica una posible utilidad para predecir mortalidad y falla cardíaca aguda, aunque no fue estadísticamente significativa. Por último, no resultó útil para predecir falla hepática aguda, necesidad de vasopresores, ventilación mecánica invasiva o estancia intrahospitalaria. El aprendizaje automatizado no supervisado, en conjunto con una buena clínica y adecuados recursos tecnológicos y de infraestructura, tiene el potencial de crear una medicina de precisión en lo que respecta a sepsis. Pero aún queda por validar la información con estudios prospectivos y aleatorizados de mayor tamaño.

## REFERENCIAS

- Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet Lond Engl*. 2018;392(10141):75-87.
- 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(8):801-810.

3. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775-787.
4. Marik PE. Early management of severe sepsis: concepts and controversies. *Chest*. 2014;145(6):1407-1418.
5. Ulloa L, Brunner M, Ramos L, Deitch EA. Scientific and clinical challenges in sepsis. *Curr Pharm Des*. 2009;15(16):1918-1935.
6. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546-1554.
7. Vincent JL, 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*. 2006;34(2):344-353.
8. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10219):200-211.
9. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Epidemiological study of sepsis in Mexican intensive care units. *Cir Cir*. 2009;77(4):301-308; 279-285.
10. Gorordo-Delsol LA, Merinos-Sánchez G, Estrada-Escobar RA, Medveczky-Ordoñez NI, Amezcua-Gutiérrez MA, Morales-Segura MA, et al. Sepsis and septic shock in emergency departments of Mexico: a multicenter point prevalence study. *Gac Med Mex*. 2020;156(6):486-492.
11. McCarthy J, Minsky ML, Rochester N, Shannon CE. A proposal for the Dartmouth summer research project on artificial intelligence. August 31, 1955. *AI Mag*. 2006;27:12-14.
12. Calvo J, Guzman M, Ramos D. *Machine Learning: una pieza clave en la transformación de los negocios* [Internet]. www.ibm.com. Management Solutions; 2024. Disponible en: <https://www.ibm.com/es-es/topics/unsupervised-learning>
13. McCorduck P. *Machines who think: a personal inquiry into the history and prospects of artificial intelligence*. 25th anniversary update. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2019. p. 565.
14. El Naqa I, Murphy MJ. What is machine learning? In: El Naqa I, Li R, Murphy MJ, editors. *Machine learning in radiation oncology*. Cham: Springer International Publishing; 2015. pp. 3-11.
15. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436-444.
16. Joshi S. Types of clustering algorithms in machine learning with examples. *Blogs & Updates on Data Science, Business Analytics, AI Machine Learning*. 2022.
17. Chen M. What is unsupervised learning? [Internet]. Oracle.com. Oracle; 2024. Available in: <https://www.oracle.com/mx/artificial-intelligence/machine-learning/unsupervised-learning/>
18. Komorowski M, Celi LA, Badawi O, Gordon AC, Faisal AA. The Artificial Intelligence Clinician learns optimal treatment strategies for sepsis in intensive care. *Nat Med*. 2018;24(11):1716-1720.
19. De Corte T, Van Hoecke S, De Waele J. Artificial intelligence in infection management in the ICU. *Crit Care Lond Engl*. 2022;26(1):79.
20. Fleuren LM, Klausch TLT, Zwager CL, Schoonmade LJ, Guo T, Roggeveen LF, et al. Machine learning for the prediction of sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Intensive Care Med*. 2020;46(3):383-400.
21. Islam MM, Nasrin T, Walther BA, Wu CC, Yang HC, Li YC. Prediction of sepsis patients using machine learning approach: a meta-analysis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2019;170:1-9.
22. BISEPRO: inteligencia artificial para agilizar el diagnóstico de la sepsis [Internet]. iSanidad; 2018. Disponible en: <https://isanidad.com/126725/bisepro-inteligencia-artificial-para-agilizar-el-diagnostico-de-la-sepsis/>
23. Lamping F, Jack T, Rubsamen N, Sasse M, Beerbaum P, Mikolajczyk RT, et al. Development and validation of a diagnostic model for early differentiation of sepsis and non-infectious SIRS in critically ill children - a data-driven approach using machine-learning algorithms. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):112.
24. Sharafoddini A, Dubin JA, Lee J. Identifying subpopulations of septic patients: A temporal data-driven approach. *Comput Biol Med*. 2021;130:104182.
25. Scicluna BP, van Vught LA, Zwinderman AH, Wiewel MA, Davenport EE, Burnham KL, et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(10):816-826.
26. Geri G, Vignon P, Aubry A, Fedou AL, Charron C, Silva S, et al. Cardiovascular clusters in septic shock combining clinical and echocardiographic parameters: a post hoc analysis. *Intensive Care Med*. 2019;45(5):657-667.
27. Kattan E, Bakker J, Estenssoro E, Ospina-Tascón GA, Cavalcanti AB, Backer DD, et al. Hemodynamic phenotype-based, capillary refill time-targeted resuscitation in early septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK-2 Randomized Clinical Trial study protocol. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2022;34(1):96-106.
28. Gardlund B, Dmitrieva NO, Pieper CF, Finfer S, Marshall JC, Taylor Thompson B. Six subphenotypes in septic shock: latent class analysis of the PROWESS shock study. *J Crit Care*. 2018;47:70-79.
29. Zhao H, Kennedy JN, Wang S, Brant EB, Bernard GR, DeMerle K, et al. Revising host phenotypes of sepsis using microbiology. *Front Med*. 2021;8:775511.
30. Papin G, Bailly S, Dupuis C, Ruckly S, Gainnier M, Argaud L, et al. Clinical and biological clusters of sepsis patients using hierarchical clustering. *PLoS One*. 2021;16(8):e0252793.
31. Hu C, Li Y, Wang F, Peng Z. Application of machine learning for clinical subphenotype identification in sepsis. *Infect Dis Ther*. 2022;11(5):1949-1964.
32. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CCH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA*. 2019;321(20):2003-2017.
33. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care*. 2020;24(1):287.
34. Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzolo F, Ferrer R, Huttner A, Conway Morris A, et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med*. 2023;49(2):142-153.
35. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2020;38(3):641-647.
36. Wu H, Cao T, Ji T, Luo Y, Huang J, Ma K. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prognosis and risk of death for adult sepsis patients: a meta-analysis. *Front Immunol*. 2024;15:1336456.
37. Thomas-Ruddel DO, Frohlich H, Schwarzkopf D, Bloos F, Riessen R. Sepsis and underlying comorbidities in intensive care unit patients: Analysis of the cause of death by different clinicians-a pilot study. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2024;119(2):123-128.
38. Sharma N, Schwendemann R, Endrich O, Ausserhofer D, Simon M. Comparing Charlson and Elixhauser comorbidity indices with different weightings to predict in-hospital mortality: an analysis of national inpatient data. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):13.
39. Eguia E, Cobb AN, Baker MS, Joyce C, Gilbert E, Gonzalez R, et al. Risk factors for infection and evaluation of Sepsis-3 in patients with trauma. *Am J Surg*. 2019;218(5):851-857.
40. Knaus WA, Marks RD. New phenotypes for sepsis: the promise and problem of applying machine learning and artificial intelligence in clinical research. *JAMA*. 2019;321(20):1981-1982.
41. La Via L, Sangiorgio G, Stefani S, Marino A, Nunnari G, Cocuzza S, et al. The global burden of sepsis and septic shock. *Epidemiologia (Basel)*. 2024;5(3):456-478.
42. Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J, Humburg P, Hutton P, Mills TC, et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):259-271. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00046-1.

**Patrocinios:** sin patrocinio externo.

**Conflicto de intereses:** sin conflicto de intereses.

*Correspondencia:*

**Dra. Ingrid Jackeline Mandujano Samayoa**

**E-mail:** [ingrid\\_saman@hotmail.com](mailto:ingrid_saman@hotmail.com)