



Medicent Electrón. 2021 abr.-jun.;25(2)

Artículo de Revisión

## Relación entre el diagnóstico precoz y la mortalidad por sepsis: nuevos conceptos

Relationship between early diagnosis and mortality due to sepsis: new concepts

Mabel Merlán Martínez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8581-4983>

Eliety Ferrer Aguilar<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5994-3789>

Miriam González Morel<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7297-1419>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico Arnaldo Milián Castro. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

\*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: [mabelmmz@infomed.sld.cu](mailto:mabelmmz@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** la sepsis es la respuesta desregulada del organismo ante una infección. Se reconoce por un conjunto de manifestaciones: clínicas, hemodinámicas, hematológicas, bioquímicas e inflamatorias, las cuales forman parte de una respuesta orgánica global. Se trata de una enfermedad compleja y controvertida en cuanto a: su clasificación, epidemiología, presentación, diagnóstico y tratamiento. Constituye una de las afecciones más frecuentes en los hospitales y especialmente en las UCI. Varios estudios

epidemiológicos recientes demuestran que su incidencia aumenta, y que ha superado a otras enfermedades como: el ictus, el cáncer o el infarto de miocardio, ya que, además de generar un importante consumo de recursos, presenta una elevada mortalidad, que en el caso del *shock* séptico puede alcanzar cifras cercanas al 50 %.

**Objetivo:** realizar una revisión de la evidencia disponible sobre la relación entre el diagnóstico precoz y la mortalidad por sepsis.

**Métodos:** se realizó una búsqueda sistemática de publicaciones en las bases de datos Medline, PubMed, y Elsevier; se utilizaron los términos: sepsis, *shock* séptico, sepsis grave y citoquinas.

**Resultados:** para la redacción de este artículo se seleccionaron 42 publicaciones, de un total de 111. Todos los documentos fueron revisados y se escogieron los que resultaron trascendentales para entender las características fisiopatológicas y la evolución de la sepsis; se destacó el papel fundamental del diagnóstico precoz y su relación con la mortalidad.

**DeCS:** diagnóstico precoz; infección hospitalaria/epidemiología.

## ABSTRACT

**Introduction:** sepsis is the unregulated response of the body to an infection. It is recognized by a set of clinical, hemodynamic, hematological, biochemical and inflammatory manifestations, which are part of a global organic response. It is a complex and controversial disease in terms of its classification, epidemiology, presentation, diagnosis and treatment. It is one of the most frequent conditions in hospitals and especially in ICUs. Several recent epidemiological studies show that its incidence increases, and that it has exceeded other diseases such as stroke, cancer or myocardial infarction, since, in addition to generate a significant consumption of resources, it presents a high mortality, which in the case of septic shock can reach figures close to 50%.

**Objective:** to conduct a review of the available evidence on the relationship between early diagnosis and mortality due to sepsis.

**Methods:** a systematic search of publications was carried out in Medline, PubMed, and Elsevier databases; the terms sepsis, septic shock, severe sepsis, and cytokines were used.

**Results:** 42 publications from a total of 111 were selected to write this article. All documents were reviewed and those that were transcendental were chosen for understanding the physiopathological characteristics and evolution of sepsis; the fundamental role of early diagnosis and its relationship with mortality was highlighted.

**MeSH:** early diagnosis; cross infection/epidemiology.

Recibido: 2/04/2020

Aprobado: 18/07/2020

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas han sido una causa de muerte desde que se tienen registros de mortalidad. Las evidencias disponibles sugieren que una tercera parte de la población europea y asiática falleció a causa de la denominada «muerte negra», plaga que ocurrió en la primera mitad del siglo XV. Los primeros indicios de sepsis en humanos datan de la época del emperador Shen Nung's, año 2375 AC; se encontraron referencias sobre el tratamiento herbal de la fiebre en un tratado, el cual se considera el primer informe de un intento terapéutico para tratar las infecciones farmacológicamente. En el papiro de Ebers (1500 ACE), los egipcios escribieron que existían fuerzas productoras de enfermedades designadas como whdw, originadas en el intestino, que podrían, bajo determinadas situaciones, pasar al cuerpo y producir enfermedades, cuyas manifestaciones incluían supuración y fiebre.<sup>1)</sup>



El término sepsis fue introducido por Hipócrates en el siglo IV AC como: «un proceso por el cual se descompone la carne y las heridas se infectan». <sup>(1,2)</sup> El origen del término sepsis proviene del griego *sépsis*, que significa putrefacción. <sup>(3)</sup> El primer uso del término sepsis en el contexto médico ocurrió hace 2700 años en los poemas de Homero. Hipócrates consideró la sepsis como peligrosa y dañina, capaz de producir lo que él denominó «decaimiento biológico», y describió que provocaba la auto-intoxicación por el aparato digestivo; también se refirió a algunas sustancias con propiedades antisépticas para prevenir esta situación: el vino y el vinagre por su alto contenido de alcohol.<sup>(1)</sup>

Posteriormente, varios científicos intentaron identificar qué era lo que llevaba a la sepsis. Galeno fue el iniciador de la teoría de la generación espontánea que se mantuvo hasta que en 1546 Heronymus Fracastorius introdujo la teoría del contagio por virus o «teoría de los gérmenes». A partir de este descubrimiento se comenzó a entender que existen microorganismos que se transmiten y posteriormente se multiplican en el nuevo receptor, y que estos procesos son los que causan las enfermedades. Estas teorías fueron desarrolladas 300 años después por Koch, y en 1684 Francisco Redi intentó desmentir la teoría de la generación espontánea.<sup>(1)</sup>

En el siglo XIX médicos eminentes como Iram Semmelweiss, Louis Pasteur y Robert Koch, contribuyeron a desentrañar el origen de la sepsis. El primero de ellos, a través de la observación, se percató que las embarazadas que eran atendidas por las parteras presentaban menos sepsis puerperal que las que eran atendidas por los estudiantes de Medicina o médicos que venían de sus prácticas en autopsias y no se lavaban las manos previamente. En 1846, Semmelweiss estableció la importancia del lavado de las manos para evitar la transmisión de las infecciones nosocomiales. Más adelante, en 1864, Louis Pasteur demostró claramente que para que se produjera la putrefacción era necesario la presencia de organismos vivos; finalmente refutó la teoría de la generación espontánea y planteó la «teoría de los gérmenes».<sup>(1)</sup> En el año 1867 Lister introdujo la teoría de la antisepsia pues en este momento ya se había descubierto la anestesia y se desarrollaban cirugías pero con una alta incidencia de sepsis y mortalidad. Para esta misma época



Robert Koch, quien es conocido como el padre de la microbiología actual, inició el aislamiento de los gérmenes.<sup>(1,4)</sup>

La palabra sepsis apareció por primera vez en un diccionario médico en el año 1876, definida como: la presencia de organismos formadores de pus en el torrente sanguíneo. Al mismo tiempo, se comenzó a identificar que la letalidad de la infección reflejaba mucho más que la proliferación incontrolable de los microorganismos.<sup>(4)</sup>

En el siglo XIX, Pfeiffer mostró que las enfermedades asociadas a infección experimental no requerían solamente de organismos viables y capaces de proliferar, sino que existía algún factor tóxico intrínseco del propio organismo humano responsable del síndrome clínico y acuñó el término endotoxina para describir este factor.<sup>(1,4)</sup>

En los albores del siglo XX, Alexander Fleming descubrió accidentalmente que las bacterias dejaban de crecer cuando se contaminaron con un hongo denominado *Penicillium notatum*; a partir de ahí comenzó a estudiar su efecto y desarrolló una sustancia que llamó *penicillin*, lo que dio inicio a la era antibiótica que continua en desarrollo hasta la actualidad.<sup>(1)</sup>

En la década del 30 y finales de los años 40 del siglo pasado se inició la especialidad de terapia intensiva y el descubrimiento de antibióticos cada vez más potentes, y se pensó que las infecciones podrían pasar a un segundo plano en importancia; sin embargo, aunque en los últimos años se han encontrado tratamientos antimicrobianos efectivos, si hubiera que nombrar una enfermedad entre las que se atienden en las unidades de cuidados intensivos (UCI) como la más característica, la más prevalente, y más letal, esa sería la sepsis.<sup>(5)</sup>

La historia de la infección/sepsis en el ámbito de los cuidados críticos o intensivos, está marcada por numerosos episodios. El descubrimiento de las citoquinas como mediadores de la inflamación en la década de los 80 del siglo XX, fue un adelanto muy importante para entender lo que sucede en este proceso. En estos años, a pesar de que se reconocía la presencia de mediadores como responsables de la sepsis, no existían consensos para establecer un diagnóstico y tratamiento adecuados.<sup>(4)</sup>



Ante la inexistencia de criterios diagnósticos uniformes, en el año 1991 se reunieron los principales expertos del Colegio Americano de Médicos del Tórax y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos, en una conferencia de consenso, para uniformar los criterios diagnósticos y lograr la oportuna sospecha diagnóstica; estos criterios provocaron controversia desde el momento en que fueron presentados.

Los avances en los conocimientos de la fisiopatología han demostrado que las infecciones provocan una respuesta compleja y variable del huésped, con mecanismos proinflamatorios y antinflamatorios que pueden contribuir, por un lado, a la eliminación de la infección y la recuperación de los tejidos, y por otro lado, al daño de los órganos e infecciones secundarias; la respuesta dependerá del patógeno causal (carga y virulencia), y de las características genéticas y enfermedades coexistentes del huésped.<sup>(2,4,6)</sup>

Por tanto, se puede establecer que la sepsis se conoce desde hace siglos, y que se refiere a la respuesta inflamatoria diseminada provocada por las infecciones microbianas. Sin embargo, la sepsis es un problema actual porque su frecuencia y costo del tratamiento siguen en ascenso, y por su letalidad, ya que se asocia a una tasa de muerte muy elevada (70 %). A pesar de la intensa investigación realizada durante décadas, son pocos los tratamientos que se han desarrollado porque el fundamento terapéutico es la atención de soporte inespecífica. Tanto es así, que la sepsis ha sido descrita como el «cementerio» de los descubrimientos farmacéuticos, debido a que la mayoría de los fármacos que se creían promisorios por los resultados *in vitro* y en los animales, no fueron efectivos en los seres humanos. Este fracaso para desarrollar nuevas terapias indica que el conocimiento que se tiene de la sepsis es inadecuado e insuficiente.<sup>(7)</sup>

Se considera que la sepsis es la respuesta del organismo a la infección; se reconoce por un conjunto de manifestaciones: clínicas, hemodinámicas, hematológicas, bioquímicas e inflamatorias que forman parte de una respuesta orgánica global. Aunque durante mucho tiempo los términos infección y sepsis fueron utilizados en forma alternativa, la tendencia actual es a referir el término infección a un proceso bacteriano dependiente del germen, mientras que la sepsis constituye la respuesta inmunológica del organismo ante la



presencia del agente causal.<sup>(3,8)</sup> Por tanto, la sepsis es el conjunto de reacciones, a veces calamitosas y catastróficas, desarrolladas por el humano en respuesta a la invasión de microorganismos patogénicos.

La sepsis es un síndrome difícil de definir, diagnosticar y tratar, inducido por un proceso infeccioso que cursa con alteraciones en la perfusión tisular y disfunción orgánica.<sup>(9)</sup> Usualmente, el inicio del cuadro clínico se manifiesta con alteraciones inespecíficas y sutiles de los signos vitales como taquicardia y taquipnea.<sup>(10)</sup>

En resumen, se trata de una enfermedad compleja, controvertida en cuanto a: su clasificación, epidemiología, presentación, diagnóstico y tratamiento. La sepsis constituye una de las enfermedades más frecuentes en los hospitales y especialmente en las UCI. Estudios epidemiológicos recientes demuestran que su incidencia aumenta, y que ha superado a otras enfermedades como: el ictus, el cáncer o el infarto de miocardio. Además de generar un importante consumo de recursos, esta enfermedad presenta una elevada mortalidad, que en el caso del *shock séptico* (SS) puede alcanzar cifras cercanas al 50%. Si bien hasta hace unos años la piedra angular en el tratamiento de la sepsis eran los antibióticos, en la actualidad se ha visto que la probabilidad de sobrevivir a esta agresión 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 enfermedad dependiente del tiempo.<sup>(11)</sup>

Se calcula que la prevalencia de sepsis es de más de 19 millones de casos por año; sin embargo, es muy probable que esta cifra se encuentre por debajo de la cantidad real. Se estima que entre los años 2005 y 2015 se ha incrementado en 437 casos por cada 100 000 personas al año, con un incremento similar en la sepsis grave de 148 a  $270 \times 100$  000 personas por año. Estos datos equivalen a un estimado de 31,5 millones de casos con sepsis y 19,4 millones con sepsis grave tratados en hospitales alrededor de todo el mundo en estos años. Una proporción importante de estos pacientes son tratados en las UCI, con rangos estimados de 10 % a 20 % de las admisiones en las UCI.<sup>(12)</sup>

La mortalidad estimada en los pacientes con sepsis es de 30 %, y en adultos mayores se incrementa hasta 40 %, mientras que en pacientes con SS alcanza una media de 50 %.<sup>(13)</sup>



La sepsis representa la enfermedad más prevalente en las UCI con una alta tasa de mortalidad, aproximadamente  $97 \text{ casos} \times 100\,000 \text{ habitantes anuales}$ , aunque los casos de infección no complicada representan unos  $333 \times 100\,000 \text{ habitantes anuales}$ , el 29 % se transformarán en sepsis y el 9 % en SS.

En España, más de la mitad de los casos diagnosticados de sepsis se atienden fuera de las UCI. Así, de forma global, se pueden estimar unos 45 000 casos al año de los cuales fallecen unos 13 000. El coste económico por episodio de sepsis se ha estimado en unos 10 000 euros, se constata que es muy superior al coste del IM.<sup>(9)</sup> Otros estudios destacan que en España, la incidencia de la sepsis grave es 104 por  $\times 100\,000 \text{ habitantes al año}$ , con una tasa de mortalidad del 20,5%, mientras que la incidencia de SS es del  $31 \times 100\,000 \text{ habitantes al año}$ , con una tasa de mortalidad del 45,7%.<sup>(14)</sup>

En América Latina se informan tasas de mortalidad más altas que en Europa y EE.UU, y una mayor frecuencia en la población menor de 50 años, lo que se relaciona con una mayor incidencia de factores de riesgo, y una mayor prevalencia de enfermedades infecto-contagiosas.<sup>(14)</sup> Existen datos muy limitados para evaluar la epidemiología de la sepsis en los países en vías de desarrollo, solamente un grupo heterogéneo va desde países con una renta media alta superior, como Turquía y Brasil, hasta países con renta baja como Gambia y Uganda.

Un estudio realizado en Brasil por Silva y colaboradores, citado por Tillmann<sup>(12)</sup> por espacio de un año, demostró que el 46,9 % de todos los pacientes admitidos en UCI por más de 24 horas presentaban sepsis. En México, Carrillo y colaboradores informaron una incidencia de 40 957 casos de sepsis al año, lo que indica que hay 40 casos por cada 100 000 habitantes, mientras que la mortalidad es de 30% y los costos de atención ascienden de 600 000 a 1 870 000 pesos mexicanos.<sup>(15)</sup>



## DESARROLLO

En Cuba, la sepsis constituye un problema de salud para los centros hospitalarios principalmente en las UCI. La vigilancia epidemiológica de la infección hospitalaria en Cuba en los últimos 10 años refleja una tasa global nacional entre 2,6 y 3,4 por cada 100 egresados, con un promedio anual de 50 000 infectados; el análisis por servicios muestra que los de cirugía, medicina y las UCI concentran más de 50 % de las notificaciones. La sepsis es ahora más grave que hace 20 años; la proporción de pacientes con sepsis que presentan algún fallo de órganos se ha duplicado, desde 16,8 % hasta 33,6 %, y uno de cada tres pacientes con sepsis tienen sepsis grave.<sup>(5)</sup>

En un estudio realizado en 2010 en la provincia de Villa Clara, se encontró que el 9,5% de los pacientes que ingresaron en la UTI presentaron algún episodio de sepsis grave o SS con una mortalidad global por sepsis de 58 %, con una mayor mortalidad entre los casos con sepsis grave (66,7%), mientras que el 53,1% falleció por SS. <sup>(16)</sup>

Los factores de riesgo identificados con más frecuencia son las enfermedades crónicas: VIH/Sida, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer y los pacientes tratados con agentes inmunosupresores. Entre los factores asociados con mal pronóstico se pueden mencionar: la alta carga infecciosa, la virulencia propia de cada microorganismo y la resistencia a los antibióticos.

La población más susceptible a las complicaciones infecciosas es la que se encuentra en los extremos de la vida. Además, se ha documentado mayor prevalencia en hombres de raza negra.<sup>(17)</sup>

La fisiopatología de los pacientes con sepsis grave o SS no se ha dilucidado por completo; sin embargo, se conocen varios aspectos implicados que, en conjunto, justifican parcialmente el curso clínico de los pacientes. Estos aspectos son: la respuesta del huésped a la infección, la inmunidad innata, las alteraciones de la coagulación inducidas por sepsis, los mecanismos antinflamatorios y de inmunosupresión endógenos, y finalmente, la disfunción orgánica que lleva a la muerte.<sup>(17)</sup>



La respuesta del huésped resulta compleja, y existe evidencia que sugiere que está influenciada por polimorfismos genéticos. En un intento por controlar la infección ocurre una respuesta inflamatoria importante que carece de especificidad, por lo que puede condicionar daño no solo al agente causal, sino también a los tejidos. También existen mecanismos regulatorios que disminuyen la respuesta inflamatoria cuya finalidad es limitar el daño una vez eliminado el agente causal; sin embargo, este mecanismo antinflamatorio endógeno facilita la generación de infecciones secundarias. Esta respuesta del hospedero depende de múltiples variables: la carga de patógenos, su virulencia, el estado de salud del hospedero al momento de la infección (incluidas enfermedades coexistentes) y del grado de afectación que provoca la infección en el organismo (local, regional o sistémica).<sup>(17)</sup>

La inmunidad innata juega un papel importante en la defensa del huésped y en la génesis de complicaciones derivadas de la infección, pues actúa en los primeros minutos y horas tras el daño infeccioso. Su principal propósito es coordinar una respuesta defensiva mediante la interacción de la inmunidad humoral y celular. Los patógenos interactúan con las células de defensa mediante múltiples receptores, de los cuales se han identificado cuatro clases: receptores *toll-like*, receptores de lecitina tipo C, receptores de ácido retinoico inductores del gen tipo 1 (*retinoic acid inducible gene 1-like*) y receptores unidos al nucleótido del dominio de oligomerización (*nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors*). Estos receptores reconocen diversas estructuras microbianas llamadas patrones moleculares asociados con patógenos (lipopolisacáridos en gramnegativos y peptidoglucano y ácido lipoteicoico en grampositivos). Se genera una regulación al alza en la transcripción de genes inflamatorios y un aumento de la producción de citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-1β, IL-6 y NFκβ) por parte de las células mononucleares que inducen la destrucción microbiana a través de radicales libres de oxígeno. Esta cascada proinflamatoria aumenta la gluconeogénesis y puede causar: fiebre, hipotensión, fuga capilar y depresión miocárdica que genera insuficiencia orgánica múltiple y posteriormente la muerte. Estos receptores también detectan moléculas endógenas liberadas por las células dañadas, conocidas como patrones moleculares asociados con daño o alarminas.



Las alarminas también son liberadas a la circulación después de lesiones estériles, como un traumatismo cerrado, por lo que se ha propuesto que la insuficiencia orgánica en la sepsis no difiere tanto de la producida en pacientes no infectados en estado crítico.<sup>(17,18)</sup> Una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con sepsis son las alteraciones de la coagulación que esta induce. Los receptores de proteasa activada (RPA) constituyen el lazo entre la coagulación y la inflamación. Los RPA tipo 1 están implicados en la sepsis debido a que ejercen efecto citoprotector cuando son estimulados por la proteína C o bajas dosis de trombina; sin embargo, cuando son expuestos a altas dosis de trombina o disminuye la concentración sérica de proteína C, ejercen un efecto nocivo en las células endoteliales, con lo que se libera factor tisular y este desencadena la cascada de la coagulación.

Los patrones moleculares asociados con patógenos, sobre todo los lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas, inducen la expresión de factor tisular en las células mononucleares y endoteliales, lo cual favorece la conversión de la protrombina en trombina, y esta última induce la producción de fibrina a partir de fibrinógeno. De forma simultánea, los mecanismos fibrinolíticos regulatorios se afectan cuando hay altas concentraciones de inhibidor del plasminógeno activado tipo 1, que evita la producción de plasmina a partir del plasminógeno.<sup>(19)</sup> El resultado final es la generación y depósito de coágulos de fibrina en la microvasculatura que conducen a inadecuada perfusión tisular y finalmente a insuficiencia orgánica múltiple. Las citocinas proinflamatorias (principalmente IL-1 e IL-6) promueven la expresión de factor tisular que activa el factor VII y la vía extrínseca de la coagulación, lo que lleva a la formación de trombina. La vía extrínseca está estimulada por el factor XI, hay disminución de la antitrombina III y de las proteínas C y S, lo que conduce al consumo de factores de coagulación que se manifiesta como coagulación intravascular diseminada (CID) que aumenta el riesgo de sangrado; en pacientes sépticos se incrementa el riesgo de trombosis, ya que se forma fibrina a través de trombina y por lo tanto se crean microtrombos.<sup>(17)</sup>

Se sabe que los pacientes con sepsis tienden a sufrir linfopenia, que se atribuye a apoptosis inducida en los linfocitos B y en CD4+, por mecanismos antiinflamatorios la IL-



10 puede generar que los fagocitos viren a un fenotipo antinflamatorio que promueva la reparación tisular, con lo cual se reduciría la inflamación inducida previamente por los linfocitos T. También existen mecanismos neuronales que pueden inhibir la inflamación. Este mecanismo es llamado reflejo neuroinflamatorio y es llevado a cabo por el nervio vago. El daño causado por la inflamación es transmitido por fibras aferentes del nervio vago hasta llegar al tallo cerebral. Desde este punto, se envía una señal hacia el nervio esplénico, el cual yace en el plexo celiaco, que induce liberación de norepinefrina y acetilcolina por linfocitos T CD4+ del bazo. La acetilcolina se une a receptores colinérgicos  $\alpha_7$  en los macrófagos, con lo cual se inhibe la liberación de citocinas proinflamatorias.<sup>(17)</sup>

La disfunción orgánica es atribuible a diversos daños metabólicos, entre los cuales, la hipoxia secundaria a disminución del aporte de oxígeno juega un papel clave; sobre esa base, cualquier circunstancia que disminuya el aporte de oxígeno favorecerá la hipoxia.

Las principales causas de hipoxia en los pacientes con sepsis grave y SS son: la hipotensión arterial, la reducción de la capacidad de deformación de los eritrocitos y la trombosis microvascular; esta falta de oxígeno a nivel tisular induce la producción de radicales libres, que producen daño mitocondrial con la subsecuente liberación de alarminas que activan a los neutrófilos y, en consecuencia, generan más inflamación.<sup>(17)</sup> Por efecto del óxido nitroso se produce vasodilatación por la activación de la óxido nitroso sintetasa independiente del calcio, así como por el incremento de las prostaciclinas producidas a partir de las endotoxinas y citoquinas inflamatorias, todo lo cual deriva en: hipotensión, mayor hipoperfusión y empeoramiento de la hipoxia tisular.<sup>(18)</sup>

La disfunción orgánica aguda afecta principalmente a los sistemas: respiratorio, cardiovascular y nervioso. La afección respiratoria se distingue por el síndrome de dificultad respiratoria aguda, definido como hipoxemia con infiltrados bilaterales que no pueden ser atribuibles a insuficiencia cardíaca. El daño cardiovascular se manifiesta inicialmente por hipotensión o elevadas concentraciones séricas de lactato arterial, mientras que la afectación del sistema nervioso central se evidencia por obnubilación o delirio.<sup>(17)</sup>



La afectación multiorgánica inducida por la sepsis grave o el SS es mayor en los sistemas respiratorio, cardiovascular y nervioso central, y en la función renal; sin embargo, existe una amplia gama de manifestaciones derivadas de la afectación de otros aparatos y sistemas. Entre estas manifestaciones destacan: la íleo, la coagulación intravascular diseminada, la trombocitopenia, la hipertransaminasemia, la hiperglucemia, la disfunción adrenal, el síndrome del eutiroideo enfermo, entre otras.<sup>(17)</sup>

Las anormalidades hemodinámicas llevan a un estado de hipoperfusión que se perpetúa si no es atacado inmediatamente. El perfil hemodinámico del SS se distingue en las fases iniciales por componentes de *shock* hipovolémico, cardiogénico y distributivo. En la etapa inicial del SS aumenta la fuga capilar y la capacitancia venosa que ocasionan un estado de hipovolemia efectiva con disminución del retorno venoso al corazón. El volumen intravascular decrece y disminuye el volumen sistólico, por lo que en esta fase inicial la sepsis se caracteriza por hipovolemia, taquicardia y gasto cardíaco reducido que se alivia con la administración de soluciones cristaloides por vía endovenosa.<sup>(17,18,19)</sup>

Desde la publicación en 2001 del trabajo de Rivers y colaboradores, citado por Rothman y col. Y García Cadenia y col., que demostró cómo una intervención precoz y agresiva en las seis primeras horas, guiada por determinados objetivos clínicos, disminuía la mortalidad en un 16%, se han publicado sucesivas guías y recomendaciones para el procedimiento clínico y el tratamiento de los pacientes con sepsis o SS, dirigidos a disminuir la mortalidad por sepsis; la aplicación de estas pautas ha permitido una reducción de la mortalidad de hasta un 25%.<sup>(11,20)</sup>

Aunque la mortalidad relativa de la sepsis ha disminuido, el aumento de su incidencia hace que el número absoluto de muertes por sepsis se incremente. Esta realidad llevó a desarrollar pautas de actuación que dieron lugar a la «Campaña para sobrevivir a la sepsis» (CSS) en el año 2002, que fijó como principal objetivo conseguir una reducción de la mortalidad de la sepsis grave en un 25% en 5 años.<sup>(9,21)</sup>

En 1992 se celebró el Primer Consenso de Sepsis, y esta fue aceptada como una infección que avanza y amenaza la vida al producir disfunciones orgánicas que incrementan la morbilidad y la mortalidad. Conocido como *Sepsis 1*, fue considerado el



primer consenso de sepsis y definía a la sepsis como: «la respuesta sistémica a la infección».<sup>(22)</sup>

Los criterios para definir la sepsis, según el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés), se describieron como la expresión clínica de la respuesta del huésped a la inflamación. En este contexto se consideró a la sepsis grave como la evolución de la infección desde sepsis a sepsis grave y SS, en orden creciente de gravedad; este fue el enfoque que predominó desde 1992.<sup>(23, 24)</sup>

El SIRS se definió por la presencia de al menos dos de las siguientes características: temperatura mayor de 38,3°C o menor de 36°C, frecuencia cardíaca (FC) mayor de 90 latidos por minuto, taquipnea de más de 22 respiraciones por minuto o presión parcial de oxígeno (PaCO<sub>2</sub>) menor de 32 mmHg, leucocitos por encima de 12 000 o por debajo de 4 000 o un 10% de formas jóvenes de leucocitos. La sepsis ocurre cuando el síndrome es concomitante con un foco infeccioso, ya sea probable o confirmado.<sup>(17)</sup>

Del mismo modo, este consenso establece que la sepsis conlleva otras situaciones por gravedad clínica y fisiopatológica mantenida: hipotensión inducida por sepsis, sepsis grave, SS (presión arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg o disminución de > 40 mmHg en relación con la PAS basal a pesar de resuscitación hídrica) y síndrome de disfunción de múltiples órganos (MODS, por sus siglas en inglés).<sup>(2)</sup> La sepsis grave se definía como sepsis más disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión (hiperlactatemia, oliguria, alteraciones del estado mental).<sup>(17,21)</sup>

En el año 2001, el grupo de expertos de la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos, La Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Críticos, El Colegio Americano de Médicos del Tórax y la Sociedad de Infección Quirúrgica, realizaron el consenso denominado como Sepsis 2; en este se expandió la lista de criterios diagnósticos, al agregar parámetros generales, hemodinámicos, inflamatorios y de perfusión tisular, pero no sugirieron cambios en las definiciones por ausencia de evidencia.<sup>(2, 3,21)</sup>

La definición de sepsis basada en los criterios de SIRS ha sido ampliamente criticada por su alta sensibilidad pero baja especificidad, y es que con ellos, cerca del 90% de los pacientes admitidos en las UCI cumplen con la definición de sepsis. Lai NA y

colaboradores, citado por Neira-Sánchez y Estaban Torne encontraron que los criterios de SIRS para predecir una infección confirmada microbiológicamente tienen una sensibilidad de 70,6 %, pero solo una especificidad de 37,5 %, con un valor predictivo positivo de 63,7 % y valor predictivo negativo de 45,1 %.<sup>(2,3)</sup>

Además, algunos pacientes, como los ancianos y los que toman medicamentos que afectan la frecuencia cardíaca o respiratoria, o la temperatura corporal, pueden reunir uno o más criterios de SIRS a pesar de padecer infección e insuficiencia orgánica.<sup>(23)</sup>

Kaukonen y colaboradores<sup>23</sup>, postularon que en las 24 horas siguientes al ingreso a la UCI, la presencia de dos o más criterios de SIRS tendría poca validez como constructo y no identificaría un aumento transicional, por lo demás lineal, del riesgo de muerte que cabría esperar con cada criterio adicional.

Estas hipótesis se probaron en un estudio sobre todos los ingresos a las UCI de Australia y Nueva Zelanda durante los últimos 14 años.<sup>(23)</sup> En este estudio epidemiológico, la exigencia de dos o más criterios de SIRS para el diagnóstico de sepsis grave excluyó a un grupo considerable de pacientes en la UCI con infección e insuficiencia orgánica. Estos pacientes con sepsis grave SIRS negativa tuvieron una importante mortalidad y, a lo largo de más de una década, sus características epidemiológicas y sus cambios fueron esencialmente idénticos a los de pacientes con sepsis grave SIRS positiva. Proporcionaron así evidencia empírica indirecta de que estos dos grupos de pacientes representan fenotipos separados de la misma enfermedad. Más aún, el riesgo de muerte en ambos grupos aumentó linealmente con cada criterio SIRS adicional de 0 a 4, sin un aumento transicional del riesgo con dos criterios que podría justificar este punto de corte de consenso. Los datos de este estudio desafían la validez del constructo de la regla acerca de dos o más criterios SIRS para diagnosticar o definir la sepsis grave en pacientes en la UCI.<sup>(23)</sup>

En el año 2017 se publicó la actualización de la guía de tratamiento de la sepsis y SS de la CSS. En esta ocasión hubo modificaciones importantes respecto al documento previo, elaborado en el año 2012. En primer lugar, adoptaron como propias las nuevas



definiciones de sepsis y SS surgidas a raíz del consenso internacional y que fueron publicadas bajo la denominación de *Sepsis 3*.<sup>(3,22,25, 26,27)</sup>

En el contexto de *Sepsis 3*, 2016, se definió la sepsis como «una respuesta anómala y desregulada del organismo a la infección que supone una amenaza para la supervivencia».<sup>(2)</sup> Esta nueva definición responde a la búsqueda de una nueva herramienta clínica que sustituya a los criterios de SIRS en la identificación de los pacientes con sepsis, ya que estos criterios no están presentes en todos los pacientes con infección y no necesariamente reflejan una respuesta anómala por parte del huésped que condicione una amenaza para la supervivencia, y por tanto, resultan inespecíficos. Mientras que los pacientes ingresados en la UCI se evalúan con la escala de Determinación de fallo orgánico relacionado con la sepsis (SOFA, por sus siglas en inglés), que predice la necesidad de ingreso prolongado en la UCI, el grupo de *Sepsis 3* ha desarrollado la escala SOFA rápido (qSOFA) para los pacientes fuera de las UCI, basada en: la respuesta respiratoria, el estado mental y la presión arterial sistólica.<sup>(28, 29, 30,31,32)</sup>

Por último, el grupo de trabajo define el *shock* como las anormalidades de la circulación, celulares y del metabolismo subyacente que son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Se identifica clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una tensión arterial media  $\geq 65$  mmHg, y por presentar un lactato sérico  $\geq 2$  mmol/l (18 mg/dl) en ausencia de hipovolemia. Esta situación se corresponde con tasas de mortalidad superior al 40 %.<sup>(26,31)</sup>

Giamerellos-Bourboulis y colaboradores, 2016, realizaron un estudio de cohorte en Grecia, con más de 4 000 pacientes con sepsis estudiados fuera de la UCI y en la UCI, y demostraron la validez y la sensibilidad del qSOFA para el diagnóstico precoz de la sepsis. En este estudio se compararon los criterios de SIRS y el qSOFA; este último resultó superior al primero con una diferencia estadísticamente muy significativa.<sup>(24)</sup>

La sepsis es una emergencia médica (igual que el politraumatismo, el IM o el accidente cerebrovascular); la identificación y tratamiento oportuno en las primeras horas posteriores a su aparición mejoran significativamente los resultados.<sup>(4,33)</sup>



El cambio conceptual de lo que se conoce como sepsis es el siguiente: si hasta la fecha, la sepsis era la respuesta inflamatoria del huésped a la infección, ahora se define sepsis como la disfunción orgánica que aparece por la respuesta inflamatoria. Las definiciones clásicas de sepsis y SS de 2001 se han visto recientemente modificadas, y la categoría de sepsis ha sido elevada al concepto previo de sepsis grave.<sup>(34)</sup> Este cambio enfatiza que la disfunción orgánica debe estar asociada al diagnóstico de la sepsis. Este consenso se realizó mediante el estudio de grandes bases de datos de pacientes (este es uno de sus puntos fuertes). Otro cambios sustanciales fueron que: el concepto sepsis grave desaparece, el concepto de sepsis, según los criterios aceptados entre 1991 y 2001, ahora es infección, y que se mantiene el concepto de SS (con algunos cambios en su definición).<sup>(3)</sup>

Un estudio que compara la incidencia de la sepsis basado en los nuevos conceptos de Sepsis 3 con la incidencia de la sepsis grave basada en las definiciones de 2001, encontró una incidencia similar; se identificaron 780 casos por 100 000 habitantes con las definición de Sepsis 3, y 687 casos con las viejas definiciones.<sup>(35)</sup>

Estas definiciones dan un vuelco a lo que se ha definido como sepsis desde hace 25 años. El término sepsis grave no se contempla al resultar redundante; muchos cuadros antes definidos como sepsis al cumplir los criterios de SIRS pero que no presentan fallo orgánico, ahora se entienden como cuadros infecciosos no complicados. (2,22,31,36)

La introducción del qSOFA es revolucionaria ya que es una escala sencilla de aplicar a cualquier nivel de asistencia. Permite y facilita la identificación y estratificación adecuada del riesgo de los pacientes desde el momento inicial de su llegada al servicio de urgencias, y puede reducir la demora en el inicio del tratamiento al paciente séptico.<sup>(32,36)</sup>

Andrew Rhodes y colaboradores,<sup>(37)</sup> en la actualización de la CSS de 2016, recomendaron que los hospitales y sistemas hospitalarios tengan un programa para el mejoramiento del rendimiento de sepsis, que incluye la detección de la sepsis en la enfermedad aguda en pacientes de alto riesgo.

Los esfuerzos para mejorar el rendimiento en la sepsis se asocian con mejores resultados. Estos programas deberían estar representados por múltiples profesionales y la



intervención en su desarrollo de las partes interesadas de todas las disciplinas (médicos, enfermeras, afiliados prestadores, farmacéuticos, terapeutas respiratorios, dietistas, administradores) y deben incluir: el desarrollo e implementación de protocolos, métricas específicas a evaluar, recopilación de datos y retroalimentación continua, con el fin de facilitar el mejoramiento continuo del rendimiento.

La implementación de un paquete básico de recomendaciones ha sido fundamental. Un tema objetivo común a los diversos programas es mejorar el cumplimiento de los paquetes, ya que esta acción se asocia con un aumento significativo de reducción de la mortalidad.<sup>(37)</sup>

Actualmente existen guías de procedimiento terapéutico para estandarizar el tratamiento de los pacientes y poder tener metas claras a alcanzar; sin embargo, existen múltiples puntos de controversia acerca de cuál es el tratamiento óptimo o cuáles son las variables clínicas o paracéntricas más importantes para corregir. En los últimos años, se han propuesto modificaciones en el algoritmo del tratamiento del paciente con sepsis grave o SS, y esto ha sido gracias al mejor entendimiento de la fisiopatología de esas afecciones nosológicas.<sup>(17,38)</sup>

La sepsis tiene cifras elevadas de incidencia y mortalidad, que alcanzan más del 40% sobre todo en el SS, a pesar de los esfuerzos realizados por la instauración de protocolos uniformes de actuación. Por tanto, se puede concluir que la sepsis es un proceso frecuente que presenta una elevada mortalidad y tiene un importante impacto en el consumo de recursos asistenciales.<sup>(39)</sup>

La identificación, el diagnóstico temprano, y un enfoque terapéutico adecuado desde el principio de un cuadro clínico de infección por sepsis, han demostrado ser factores pronósticos de menor mortalidad y de menor tasa de disfunción orgánica asociada.<sup>(40)</sup>

Existe suficiente evidencia científica para afirmar que la aplicación precoz y dirigida de medidas diagnóstico-terapéuticas incrementan la supervivencia y disminuyen la estancia hospitalaria y los costos sanitarios. Sin embargo, a pesar de las campañas de difusión y educacionales, el grado de cumplimiento de estas medidas es escaso en la mayoría de los entornos hospitalarios.<sup>(41)</sup>



La atención a la sepsis debe basarse en tres puntos fundamentales (de inicio simultáneo): primero, el reconocimiento precoz y la estratificación de la gravedad, segundo, el soporte y la prevención de la disfunción de órganos basada en la optimización del aporte de oxígeno tisular, y tercero, el tratamiento de la causa incluido el control del foco infeccioso.<sup>(38)</sup>

Frecuentemente, la estratificación temprana de la sepsis se hace difícil, y no se logra diferenciarla de otras condiciones agudas ya que presentan síntomas y signos similares; a lo anterior se puede sumar que la confirmación microbiológica también se dificulta, pues dos tercios de los hemocultivos pueden ser negativos, así como un tercio de todos los cultivos tomados.<sup>(11,42)</sup> Independientemente de este resultado, la aproximación al enfermo con sospecha de infección debe ser siempre clínica. La identificación precoz de las manifestaciones iniciales, y muchas veces sutiles, de las disfunciones de órganos y de la hipoperfusión, son aquellas que se deben procurar exhaustivamente en todos los enfermos con sospecha de infección, con las escalas qSOFA y SOFA.<sup>(38,43)</sup>

Si bien la nueva definición de sepsis implica la inclusión de la respuesta del huésped a una infección, ninguno de los criterios incluye juicios de infección o la demostración microbiológica, puntos que son difíciles de demostrar. Estas definiciones solo se refieren a la disfunción orgánica y su gravedad. Los nuevos criterios diagnósticos en *Sepsis 3*, para definir sepsis y SS, plantean dejar de lado el concepto de SIRS y reemplazarlo por la puntuación qSOFA y SOFA; sin embargo, la definición se considera subjetiva. Como se puede apreciar, es evidente el cambio de paradigma en torno a las definiciones para el diagnóstico de la sepsis, pues se pasó de una clasificación de criterios basada en hallazgos clínicos a una basada en fisiopatología. La nueva clasificación propuesta pretende tener correlación con el pronóstico y recoger el efecto de la sepsis en la homeostasis del organismo, con una definición clara que pueda ser utilizada en la práctica clínica y la investigación; también abre un nuevo debate que obliga al desarrollo de investigaciones que permitan validar los criterios propuestos. Los pacientes con sepsis acuden a los servicios médicos de atención primaria, emergencia, salas de hospitalización y UCI, pues esta afección requiere de una temprana sospecha diagnóstica para



administrar un tratamiento rápido, oportuno y pertinente, con criterios clínicos y de laboratorio de fácil acceso.<sup>(2)</sup>

Las sociedades científicas relacionadas con los ámbitos de la medicina intensiva han recogido las recomendaciones para el tratamiento de la sepsis, y diversas plataformas se han promovido para difundir dichas recomendaciones. Los elementos claves en el tratamiento de la sepsis se podrían resumir en: la detección precoz de los pacientes, la resucitación hemodinámica guiada por objetivos, y el enfoque agresivo del control de foco basado en la toma de muestra y la aplicación precoz de antibióticoterapia empírica.

El tratamiento óptimo debe ser dinámico; las intervenciones potenciales que dependen del tiempo de intervención han sido bien estudiadas: tratamiento antimicrobiano, resucitación dirigida a metas, ventilación mecánica invasiva y control de la glucemia. La adopción de estrategias terapéuticas propuestas por la CSS, que incluyen reperfusión tisular y control del foco infeccioso precoces, han demostrado que resultan en una reducción de la mortalidad.<sup>(10,44,45)</sup>

El tratamiento de soporte debe incluir (siempre que se requiera): apoyo ventilatorio, profilaxis antitrombótica y para evitar úlceras gástricas por estrés, nutrición, control glucémico y sedación.<sup>(17)</sup>

La detección precoz y el inicio de medidas terapéuticas son dos medidas de vital importancia. En las últimas versiones de la CSS se ha disminuido el tiempo de duración de los paquetes de medidas, que inicialmente era de seis horas, a tres, y finalmente se plantea que sean solamente de una hora. Esto implica una resucitación vigorosa y precoz para revertir los daños causados por la infección.

Recientemente, Ferrer y colaboradores<sup>(46)</sup> demostraron que las medidas de atención y tratamiento recomendadas en las primeras 6 y 24 horas por las guías únicamente se cumplían en un 10 % y un 15,7 % de los casos, respectivamente. Este hecho se tradujo en un muy discreto descenso de las cifras de mortalidad y del consumo de recursos, bastante alejado de las expectativas marcadas por la CSS. El retraso en el diagnóstico, en la reanimación inicial, en la administración de antibioterapia adecuada y en el control del foco infeccioso, son factores que elevan la incidencia de insuficiencia de órganos, de



la mortalidad, la estancia hospitalaria y el consumo de recursos. Por otra parte, el grado de cumplimiento de las medidas recomendadas para el tratamiento inicial de la sepsis es escaso. En los últimos años se han organizado diferentes centros hospitalarios y grupos multidisciplinarios de trabajo para el tratamiento integral de la sepsis.<sup>(47)</sup>

El síndrome séptico incluye una gran variedad de infecciones y una amplia gama en cuanto a gravedad clínica de la infección. Esta heterogeneidad, así como la forma de entenderlo, han llevado a múltiples diferencias y competencias entre las definiciones durante la pasada década. Las nuevas revisiones de las definiciones del síndrome han tenido una marcada resistencia por parte de la comunidad médica.<sup>(2)</sup>

## CONCLUSIONES

Si durante 25 años se analizó el problema de la sepsis desde el mismo punto de vista, y se mantenían similares índices de mortalidad, sin que hasta el momento haya sido posible detener los procesos que se desencadenan a punto de partida de la infección, vale la pena mirar el problema desde otro ángulo, y actuar inclusive antes de que aparezca esa respuesta desregulada que conlleva, de manera inevitable, al fallo múltiple de órganos y a la muerte.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and Septic Shock: A History. Crit Care Clin. 2009;25:83-101.
2. Neira-Sánchez ER, Málaga G. Sepsis-3 y las nuevas definiciones, ¿es tiempo de abandonar SIRS?. Acta Méd Peruana [internet]. 2016 [citado 21 mayo 2018];33(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en:

<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=96648717008>



3. Esteban Torné E. Revisión de las nuevas definiciones sobre la sepsis y su aplicación en Pediatría. *Rev Esp Pediatr.* 2017;73(1):22-7.
4. Marshall JC. Sepsis Definitions. *Crit Care Clin.* 2018;34:1-14.
5. Díaz Mesa A, Enríquez Suárez D, Alfonso Falcón DM, Pons Moscoso F, Geroy Gómez CJ, Macías Lombó RD. Factores asociados a mortalidad por sepsis grave en unidad de cuidados intensivos polivalente. Trienio 2009-2011. *Rev Cubana Med Intensiva Emerg [internet].* 2014 [citado 21 mayo 2018];13(2):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://www.revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/14/5>
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med.* 2012;41(2):580-637.
7. Warren L, Lee A, SS. Sepsis y permeabilidad endotelial. *N Engl J Med.* 2010;363(12).
8. Lovesio C. Patología infectológica. En: Sepsis sistémica. Buenos Aires: El Ateneo; 2008. p. 1588-624.
9. Pérez Benítez MR, Sánchez Luque JJ. Actualización de la sepsis en adultos. Código sepsis. España: Universidad Internacional de Andalucía; 2015.
10. Westphal GA, Feijó J, Silva de Andrade P, Trindade L, Suchard L, Gil Monteiro MA, et al. Estratégia de detecção precoce e redução de mortalidade na sepse grave. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2009;21(2):113-23.
11. Rothman M, Levy M, Dellinger RP, Jones SL, Fogerty RL, Voelker KG, et al. Sepsis as 2 problems: Identifying sepsis at admission and predicting onset in the hospital using an electronic medical record-based acuity score. *J Crit Care.* 2017;38:237-44.
12. Tillmann B, HW. Epidemiology and Outcomes. *Crit Care Clin.* 2018;34:15-27.
13. Pérez-González A, Almudí-Ceinos D, López del Moral O, Martín-Alfonso S, Rico-Feijoo J, López del Moral J, et al. Is mortality in elderly septic patients as high as expected? Long-term mortality in a surgical sample cohort. *Med Intens [internet].* 2019 Nov. [citado 6 dic. 2019];43(8):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.medintensiva.org/es-is-mortality-in-elderly-septic-articulo-S021056911830161X>



14. Pertuz Meza Y, Pérez Quintero C, Pabón VarelaY. Aspectos epidemiológicos de la sepsis, en unidades de cuidados intensivos Santa Marta, Colombia. DUAZARY [internet]. 2016 [citado 10 ene. 2018];13(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5608940.pdf>
15. Carrillo R. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. Cir Cir. 2009;77:301-8.
16. Santos Pérez LA, Merlán Martínez M. Predictores de mortalidad en la sepsis grave y el choque séptico. Medicent Electrón [internet]. ene.-mar. 2012 [citado 10 ene. 2018];16(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/696/715>
17. Gómez-Gómez B, Sánchez-Luna JP, Pérez-Beltrán CF, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Choque séptico. Lo que sabíamos y lo que debemos saber...Med Interna Méx [internet]. mayo-jun. 2017 [citado 10 ene. 2018];33(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-48662017000300381](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000300381)
18. Russell JA, Rush B, Boyd J. Pathophysiology of Septic Shock. Crit Care Clin. 2018;34:43-61.
19. Namita Jayaprakash, Gajic O, Frank RD, Smischney N. Elevated modified shock index in early sepsis is associated with myocardial dysfunction and mortality. J Crit Care [internet]. 2018 Feb. [citado 6 dic. 2019];43:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0883944117305683>
20. García Garmendia JL. Actualización en metodología en Medicina Intensiva. Med Intensiva. 2018;42(3):180-3.
21. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al; The Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. Intensive Care Med [internet]. 2013 Jan. 30 [citado 10 ene. 2018];39:[aprox. 64 p.]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-012-2769-8>



22. Michael C, Scott M. Defining and Diagnosing Sepsis. *Emerg Med Clin N Am.* 2017;35:1-9.
23. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med [internet].* 2015 [citado 10 ene. 2018];372:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1415236>
24. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsaganos T, Tsangaris I, Lada M, Routsi C, Sinapidis D, et al. Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. *Clin Microbiol Infection [internet].* 2017 Feb. [citado 10 ene. 2018];23(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X16305584>
25. Rhodes A, Evans LE, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of Sepsis and Septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Jan. [citado 10 ene. 2018];43:[aprox. 74 p.]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-017-4683-6%20>
26. Ko BS, Kim K, Choi SH, Kang GH, Shin TG, Jo YH, et al. Prognosis of patients excluded by the definition of septic shock based on their lactate levels after initial fluid resuscitation: a prospective multi-center observational study. *Crit Care.* 2018;22(47):2-7.
27. Singer M, DC, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, BR, Bernard GR, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801-10.
28. Jae-Uk S, Kyung Sin C, Kyeong Park H, Ryul Shim S, Lee J. Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care [internet].* Feb. 2018 [citado 5 oct. 2018];22,28:[aprox. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-018-1952-x>
29. Vincent JL, De Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of



- the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med. 1998 Nov.;26(11):1793-800.
30. Steven Q, Simpsom M. SIRS in the Time of Sepsis-3. CHEST. 2018; 153(1):34-8.
31. Songsangjinda T, Khwannimit B. Comparison of severity score models based on different sepsis definitions to predict in-hospital mortality among sepsis patients in the Intensive Care Unit. Med Intensiva. 2020;44(4):226-32.
32. Lajos Rózsaa PA, Sulyokd M, Taphee D, Bodóf I, Hardig R, Müllerb V. The evolutionary logic of sepsis Infection. Genet Evol. 2017(55):135-41.
33. Rojas G. CA, Contreras C. AR, Palacios C. OE, Aguirre S. JS. La necesidad de implementación del código sepsis en el Centro Médico Hospital ABC. An Méd Asoc Méd Hosp ABC. 2020;65(1):41-50.
34. Ferreras Amez JM, Arribas Entrala B, Sarrat Torres MA, García Noain A, Caudevilla Martínez A, Colás Oros C, et al. Evaluación de los resultados antes y después de la implantación del Código Sepsis en Aragón. Emergencias. 2017;29:154-60.
35. Mellhammar L, Wullt S, Lindberg A, Lanbeck P, Christensson B, Linder A. Sepsis Incidence: A Population-Based Study. Open Forum Infect Dis. 2016 Dec. 8;3(4):ofw207.
36. Ochoa MX. Validación de la nueva definición de sepsis en el servicio de urgencias. An Med (Méx). 2018;63(1):6-13.
37. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Antonelli M, Ferrer R. Actualización de las recomendaciones para el manejo de la sepsis y shock séptico de la «Campaña para la Supervivencia de la Sepsis». Care Med. 2017;45(3):486-552.
38. Carneiro AH, Póvoa P, Gomes JA. Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. Rev Bras Ter Intensiva. 2017;29(1):4-8.
39. Loza Vázquez A, León Gila C, León Regidor A. Nuevas alternativas terapéuticas para la sepsis grave en el paciente crítico. Med Intensiva. 2011;35(4):236-45.
40. Pérez Moreno MA, Calderón Hernanz B, Comas Díaz B, Tarradas Torras J, Borges SM. Análisis de la concordancia del tratamiento antibiótico de pacientes con sepsis grave en Urgencias. Rev Esp Quimioter. 2015;28(6):295-301.



41. García-López L, Grau-Cerrato S, De Frutos-Soto A, Bobillo-De Lamo F, Cítores-González R, Diez-Gutiérrez F, et al. Impacto de la implantación de un Código Sepsis intrahospitalario en la prescripción de antibióticos y los resultados clínicos en una unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva* [internet]. 2017 [citado 10 ene. 2018];41(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es/impacto-implantacion-un-codigo-sepsis/articulo-resumen/S0210569116301735/>
42. Tammy Ju M, Al-Mashat M, Rivas L, Sarani B. Sepsis Rapid Response Teams. *Crit Care Clin.* 2018;34:253-8.
43. Deis AS, Whiles BB, Brown AR, Satterwhite CL, Simpson SQ. Three-Hour Bundle Compliance and Outcomes in Patients With Undiagnosed Severe Sepsis. *CHEST.* 2018;153(1):39-45.
44. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department *JAMA.* 2017;317(3):301-8.
45. Shah T, Sterk E, Rech MA. Emergency department sepsis screening tool decreases time to antibiotics in patients with sepsis. *Am J Emerg Med.* 2018 Oct.;36(10):1745-8.
46. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, et al; Edusepsis Study Group. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA.* 2008 May 21;299(19):2294-303.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

