



**PPEM** Programa de Posgrado en  
Especialidades Médicas

Universidad de Costa Rica  
Sistema de Estudios de Posgrado

Título:

**Biomarcadores de utilidad clínica asociados con severidad y mortalidad en los pacientes con diagnóstico de sepsis y shock séptico en los servicios de emergencias**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudio de Posgrado en Medicina de Emergencias para optar por el posgrado y título de Especialista en Medicina de Emergencias

Sustentante:

Beatriz Araya Solano

2023

## Dedicatorias

Dedico este trabajo final de graduación a mi papá Joselito Araya Alfaro y a mi hermano José Osvaldo Araya Solano, quienes han estado al lado mío desde que tuve el sueño de convertirme en médico y me han dado su apoyo incondicional a lo largo de estos años. Ser parte del proceso de convertirnos en mejores médicos y seres humanos es nuestro principal objetivo, y mi paso por este proceso me ha permitido crecer en todos los aspectos de mi vida.

Asimismo, tengo una mención importante para toda mi familia, que, de una u otra forma, comprendieron el proceso y fueron incondicionales.

## Agradecimientos

A todos los profesores y colegas, que fueron parte de mi formación a lo largo de estos años.

A mis residentes mayores, que, hasta la actualidad, me han demostrado ser un gran apoyo y el mejor ejemplo.

A mis compañeros de residencia, los cuales fueron parte del proceso y vivieron de cerca todas las pruebas. ¡Nos convertimos en emergenciólogos parte de una “tribu”!

## Hoja de aprobación

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito para optar por el posgrado y título de Especialista en Medicina de Emergencias.

---

Doctor Jacobo Pardo Jara

**Profesor guía**

---

Doctora Krhisty Arias Mejía

**Lector**

---

Doctor Ricardo González Campos

**Coordinador del Posgrado de Medicina de Emergencias**

---

Beatriz Araya Solano

**Sustentante**

## Carta de aprobación filológica

San José, jueves 10 de agosto de 2023

Señores y señoras  
Comisión de Programa de Estudios de Posgrado en Medicina de Emergencias  
Sistemas de Estudios de Posgrado  
Universidad de Costa Rica

Estimadas personas profesoras:

Yo, **Edin Mauricio Buzano Barrantes**, cédula **502760638**, en mi condición de filólogo graduado en la Universidad de Costa Rica, certifico que leí y corregí la tesis denominada: **“BIOMARCADORES DE UTILIDAD CLÍNICA ASOCIADOS CON SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO EN LOS SERVICIOS DE EMERGENCIAS”**, el cual fue elaborado por la estudiante **Beatriz Araya Solano**, como requisito para que la citada estudiante pueda optar por el posgrado y título de **Especialista en Medicina de Emergencias**.

Se hizo la corrección del trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, concordancia, coherencia, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico, por lo tanto, desde ese punto de vista considero que está listo para ser presentado como tesis de graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad.

Dado lo anterior, certifico que el documento contiene las observaciones y correcciones solicitadas, quedando de conformidad con lo pactado.

Suscribe de ustedes cordialmente,

**EDIN MAURICIO  
BUZANO  
BARRANTES (FIRMA)**

Firmado digitalmente por  
**EDIN MAURICIO BUZANO  
BARRANTES (FIRMA)**

Fecha: 2023.08.10  
07:47:47 -06'00'

---

Lic. Edin Mauricio Buzano Barrantes  
No. de adscripción a COLYPRO **024561**

## Tabla de contenido

<i>Dedicatorias</i> .....	<i>II</i>
<i>Agradecimientos</i> .....	<i>III</i>
<i>Tabla de contenido</i> .....	<i>V</i>
<i>Resumen</i> .....	<i>VI</i>
<i>Objetivo general</i> .....	<i>VII</i>
Objetivos específicos.....	<i>VII</i>
<i>Metodología</i> .....	<i>VIII</i>
<i>Introducción</i> .....	<i>IX</i>
<i>Lista de abreviaturas</i> .....	<i>XII</i>
<i>Marco teórico</i> .....	<i>1</i>
Historia de la sepsis .....	<i>1</i>
Fisiopatología de la sepsis .....	<i>6</i>
Epidemiología de la sepsis.....	<i>9</i>
Impacto del reconocimiento temprano.....	<i>11</i>
Lactato .....	<i>14</i>
Índice de shock sistólico .....	<i>19</i>
Marcadores inflamatorios .....	<i>21</i>
Análisis de la evidencia .....	<i>25</i>
<i>Conclusiones</i> .....	<i>40</i>
<i>Recomendaciones</i> .....	<i>43</i>
<i>Bibliografía</i> .....	<i>44</i>

## Resumen

Se realizó una revisión bibliográfica enfocada en analizar la evidencia de los biomarcadores de severidad sociodemográficos, clínicos y de laboratorio, los cuales se asociaron con mortalidad o severidad en pacientes con diagnóstico de sepsis o shock séptico en los servicios de emergencias.

El shock séptico es un estado de insuficiencia circulatoria que ocurre en un subconjunto de pacientes con sepsis en quienes las anomalías circulatorias, celulares y metabólicas están asociadas con un mayor riesgo de muerte. La mayoría de la sepsis (alrededor del 70-80%) se adquiere en la comunidad, por lo tanto, los departamentos de emergencia y la atención primaria son objetivos clave para mejorar el reconocimiento y el manejo temprano.

El shock séptico es uno de los diagnósticos más frecuentes y mortales en los servicios de emergencias a nivel mundial. Las diversas manifestaciones de la sepsis dificultan el diagnóstico, incluso para los médicos experimentados. Por consiguiente, el público necesita una definición comprensible de sepsis, mientras que los profesionales de la salud requieren mejores indicaciones clínicas y enfoques de diagnóstico para facilitar la identificación más temprana y una cuantificación precisa de la carga de la sepsis.

La gran frecuencia y mortalidad que tiene el shock séptico en los servicios de emergencias inclina a hacer una revisión que permita aclarar, con bases científicas, cuáles marcadores de severidad tienen evidencia científica, además de que permitan reconocer e iniciar terapias en forma temprana para impactar en la mortalidad de los pacientes con esta patología.

Por ende, se revisan como marcadores de severidad: características sociodemográficas como edad y comorbilidades, características clínicas como el índice de shock sistólico, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, temperatura y presión arterial media, y características de laboratorio como lactato, procalcitonina y proteína c reactiva. Asimismo, se analizó si alguno de estos marcadores cuenta con evidencia de predecir un aumento en la severidad de la enfermedad o un aumento en la mortalidad.

### **Objetivo general**

1. Analizar, con base en estudios científicos, las características clínicas, variables sociodemográficas y estudios de laboratorio en los pacientes con diagnóstico de sepsis y shock séptico para predicción de severidad y mortalidad en los servicios de emergencias.

### **Objetivos específicos**

1. Describir las definiciones actualizadas de sepsis y shock séptico.
2. Describir la fisiopatología del shock séptico y alteraciones en los signos vitales de acuerdo con la fisiopatología revisada.
3. Analizar las características sociodemográficas de la población que desarrolló sepsis.
4. Caracterizar la definición de índice de shock sistólico, su historia y si tiene evidencia como marcador de severidad en sepsis.
5. Determinar qué es lactato, cómo se genera, sus vías de producción en sepsis, así como su asociación con mortalidad y severidad.
6. Describir la definición de procalcitonina y proteína c reactiva y analizar la evidencia que tienen como marcadores de severidad o mortalidad en los servicios de emergencias.
7. Desarrollar conclusiones prácticas y de utilidad con base en la literatura revisada sobre cuáles marcadores de severidad realmente podrían ayudar a tomar decisiones tempranas en los servicios de emergencias e impacten en mortalidad.



## Metodología

Se realizó una revisión en bases de datos electrónicas como: ESCOB Pubmed y Medline mediante una búsqueda bibliográfica actualizada acerca del tema en estudios clínicos o artículos pertinentes, los cuales fueron publicados entre 2008 y 2022. Los términos utilizados para la búsqueda fueron: “sepsis”, “shock séptico”, “marcadores de severidad”, “factores de riesgo”, “lactato”, “índice de shock sistólico” y “procalcitonina” en los idiomas inglés y español.

En la búsqueda, se incluyeron guías, artículos originales, revisiones bibliográficas y reportes de series de casos.

En ese sentido, se seleccionó un total de 36 artículos (en su mayoría estudios retrospectivos), dos metaanálisis y una guía clínica.

Ello tuvo la finalidad de revisar el tema, desde su historia, hasta la evidencia que tienen los marcadores de severidad y utilidad de éstos en los servicios de emergencias.

## Introducción

La sepsis es un síndrome compuesto por factores patógenos y factores del huésped (p. ej., sexo, raza y otros determinantes genéticos, edad, comorbilidades y ambiente) con características que evolucionan con el tiempo. Lo que diferencia la sepsis de una infección es su estado aberrante o desregulado como respuesta del huésped y la presencia de disfunción orgánica (Singer, et al, 2016).

En forma adicional, la sepsis es un síndrome definido como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta de la huésped desregulada a la infección (Perner, et al., 2018).

Asimismo, el shock séptico se define como el subgrupo de sepsis con hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener una presión arterial media mayor o igual a 65 mm Hg y un lactato sérico mayor de 2 mmol / L a pesar de la reanimación adecuada del volumen (Scott, 2017).

Por otra parte, la presión arterial media (PAM) es un determinante clave de la presión de llenado sistémica media, el cual, a su vez, representa el principal impulsor del retorno venoso y gasto cardiaco (GC). Por lo tanto, el aumento de la PAM generalmente produce un aumento del flujo sanguíneo tisular y aumenta el lado de suministro de la perfusión tisular. Si bien algunos tejidos, como el cerebro y los riñones, tienen la capacidad de autorregular el flujo sanguíneo, las PAM por debajo de un umbral, por lo general entendido como aproximadamente 60 mm Hg, se asocian con una disminución de la perfusión de los órganos, que sigue linealmente con la PAM.

En las pautas anteriores tomadas de la guía de la campaña para sobrevivir a la sepsis (SSC), por sus siglas en inglés, se recomendaba apuntar a un MAP de más de 65 mm Hg para la reanimación inicial. La recomendación se basó principalmente en un estudio en shock séptico que comparó pacientes a los que se les administraron vasopresores para lograr una PAM de 65 a 70 mm Hg versus un objetivo de 80 a 85 mm Hg. Dicho estudio no encontró diferencias en la mortalidad, aunque un análisis de subgrupos demostró una reducción absoluta del 10,5% en la terapia de reemplazo renal (TRR) con objetivos de PAM más altos entre pacientes con hipertensión crónica. Además, apuntar a un MAP más alto con vasopresores se asoció con un mayor riesgo de fibrilación auricular. Un metaanálisis

de dos estudios sobre este tema apoyó que los objetivos de PAM más altos no mejoraron la supervivencia en el shock séptico (Evans, et al., 2021).

El índice de shock sistólico (ISS), el cual se define como la relación entre la frecuencia cardíaca (FC) y la presión arterial sistólica (PAS), es una de esas medidas que se ha estudiado en múltiples poblaciones de pacientes. Los valores aproximados a 1.0 son indicativos de empeoramiento del estado hemodinámico y el shock. Aunque la FC y la PAS se han utilizado tradicionalmente para caracterizar el shock en estos pacientes, a menudo, parecen normales en la fase compensatoria del shock y pueden confundirse con factores como los medicamentos (Koch, et al., 2019).

Asimismo, el lactato es un metabolito crucial en los dos procesos principales productores de energía; Adenosín Trifosfato (ATP) que impulsan la vida: la glucólisis y la fosforilación oxidativa (OxPhos). Por lo tanto, cuando se requieren grandes cantidades de energía rápidamente, como en circunstancias de estrés celular, el lactato sirve como un buffer crítico que permite acelerar la glucólisis. El metabolismo de la glucosa durante la hipoxia tisular da como resultado la producción de lactato, ATP y agua (Bakker, et al., 2013).

La procalcitonina (PCT) es una prohormona de la calcitonina y, en individuos sanos, la PCT se produce en las células C de la tiroides, a partir de un péptido I relacionado con el gen de la calcitonina (CALC-1) ubicado en el cromosoma. El producto de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) se conoce como preprocalcitonina, para luego ser modificado a procalcitonina con 116 aminoácidos, y toda la PCT formada en las células C de la tiroides se convierte en calcitonina, por lo que no se libera PCT a la circulación y su nivel en sujetos sanos es muy bajo (0,05 ng mL<sup>-1</sup>). Durante la infección sistémica, la PCT se produce principalmente por dos mecanismos alternativos: la vía directa inducida por lipopolisacáridos (LPS) u otros metabolitos tóxicos de los microbios y la vía indirecta inducida por varios mediadores inflamatorios como la IL-6, el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Mierzchała, & Lipinska, 2019).

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína pentamérica sintetizada principalmente por los hepatocitos. en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de injuria tisular. La interleucina (IL) 6, la IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) causan su inducción. Además de ser un indicador de inflamación, esta proteína se encuentra

involucrada en diversas funciones inmunomoduladoras como la amplificación de la capacidad del complemento, la opsonización de bacterias y la estimulación de células fagocíticas. La PCR, como muchas proteínas de fase aguda, se encuentra normalmente en concentraciones séricas  $< 0,1-0,2$  mg/dl. Sin embargo, puede elevarse a valores entre 0,2 y 1 mg/dl debido a ciertas condiciones clínicas que cursan con un grado leve de inflamación (Prieto, et al., 2008).

## Lista de abreviaturas

- ARNm:** Ácido ribonucleico mensajero
- ATP:** Adenosín trifosfato
- AUC:** Área bajo la curva (acrónimo en inglés)
- CPK:** Creatinfosfoquinasa (acrónimo en inglés)
- EGDT:** Terapia temprana dirigida por objetivos (acrónimo en inglés)
- ERR:** Equipos de respuesta rápida (acrónimo en inglés)
- FC:** Frecuencia cardíaca
- FR:** Frecuencia respiratoria
- GC:** Gasto cardiaco
- GCS:** Glasgow (acrónimo en inglés)
- IL:** Interleucina
- ISS:** Índice de shock sistólico
- LPS:** Lipopolisacáridos
- PaCO<sub>2</sub>:** Presión arterial de dióxido de carbono
- PAD:** Presión arterial diastólica
- PAM:** Presión arterial media
- PAS:** Presión arterial sistólica
- PCR:** Proteína C reactiva
- PCT:** Procalcitonina
- RE:** Retículo endoplasmático
- SOFA:** Evaluación Secuencial de Falla de Órganos (acrónimo en inglés)
- SSC:** Campaña para sobrevivir a la sepsis (acrónimo en inglés)
- SRIS:** Respuesta inflamatoria sistémica
- SU:** Servicio de urgencias
- TNF:** Factor de necrosis tumoral alfa
- TRR:** Terapia de reemplazo renal
- UCI:** Unidad de cuidados intensivos

## Marco teórico

La sepsis es un síndrome, definido como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta de la huésped desregulada a la infección. Es un desafío de salud global que resulta en muchas muertes, sufrimiento prolongado entre los sobrevivientes y parientes, y un alto uso de recursos en los países desarrollados y países en desarrollo (Perner, et al., 2018).

## Historia de la sepsis

La palabra "sepsis" deriva del griego "shjiz", que se refiere a la "descomposición de materia animal, vegetal u orgánica en presencia de bacterias". El primer uso de "sepsis" en el contexto médico ocurrió hace más de 2700 años en los poemas de Homero. En este uso, el término "sepsis" deriva directamente de la palabra "sepo" (shpu), que significa "me pudro". El término también se encuentra en los escritos del gran médico y filósofo Hipócrates (circa 400 a. C.) en su Corpus Hippocraticum (Funk, et al., 2009).

Hipócrates fue el primero en proponer el término *sepsis*, el cual se consideró como un proceso de deterioro o descomposición de la materia orgánica. Aulus Cornelius Celsus y Galen describieron las características de la inflamación como enrojecimiento, hinchazón, fiebre, dolor y pérdida de función. En 1914, Schottmueller descubrió que la sepsis era un tipo de respuesta del sistema huésped provocada por microorganismos patógenos que pasaban por la circulación sanguínea y causaban una inflamación sistémica excesiva (Huang, et al., 2019).

Robert Koch (1843-1910), quien eventualmente sería reconocido como uno de los padres de la microbiología moderna, también estaba trabajando en la teoría de los gérmenes de la enfermedad. Consecuentemente, Koch formuló sus famosos postulados sobre la identificación de agentes infecciosos. Koch adujo que, para establecer un agente como la causa de la enfermedad:

- (1) el agente debe estar aislado del animal enfermo.
- (2) el agente debe crecer en cultivo.
- (3) la infección de un huésped sano con un cultivo positivo debe producir la enfermedad.
- (4) el mismo organismo debe recuperarse del animal recién infectado.

A Koch, también se le atribuye la demostración de que el vapor podía esterilizar instrumentos con mayor eficacia que los desinfectantes químicos de la época. Esto condujo a las primeras autoclaves quirúrgicas de Ernst Von Bergmann y Curt Schimmelbusch en 1885, un acontecimiento fundamental en el desarrollo de la cirugía aséptica moderna (Funk, et al., 2009).

Las extensas epidemias originadas en los animales de granja se extendieron a los humanos y tipificaron la edad temprana de la domesticación con resultados devastadores y predecibles. La viruela endémica del camello se convirtió en viruela humana epidémica; la peste bovina se convirtió en sarampión humano; la tuberculosis bovina se convirtió en tuberculosis humana; las formas animales de brucelosis y salmonelosis se convirtieron en brucelosis humana, fiebre tifoidea, etc., infecciones que probablemente resultaron en epidemias de enfermedades humanas. Este proceso en curso sigue siendo relevante hoy en día, como lo demuestran los ejemplos recientes de patógenos animales que ingresan a las poblaciones humanas (por ejemplo, el VIH del virus de la inmunodeficiencia simia de primates no humanos o la enfermedad respiratoria aguda grave de los gatos civeta) (Opal, 2009).

Aunque puede haber más de mil millones de especies diferentes de microorganismos en el planeta, menos de dos docenas de ellas son comúnmente responsables de infecciones en pacientes críticamente enfermos (Marshall, 2017).

Si bien las infecciones bacterianas continúan siendo el patógeno principal causante de sepsis, los virus y hongos comprenden un porcentaje significativo de etiologías de sepsis, especialmente entre pacientes inmunodeprimidos y aquellos con otras comorbilidades. En relación con las bacterias, al ser la causa más común de sepsis, se ha visto que un 62,2% de los pacientes con hemocultivos positivos tienen bacterias gram negativas y un 46,8% están infectados con bacterias gram positivas. La inmunosupresión preexistente es quizás el factor de riesgo más importante para los pacientes con sepsis. Aunque cualquier persona puede contraer sepsis, independientemente del estado de salud, los pacientes inmunosuprimidos se enfrentan a un curso de enfermedad mucho más grave (Dolin, et al., 2018).

A menudo, el desarrollo de los antibióticos modernos a menudo se atribuye al descubrimiento de la penicilina por parte de Alexander Fleming. Sin embargo, fue Paul Erlich (1845-1915) quien primero teorizó sobre la existencia de compuestos que podrían matar a estos agentes causales de infección y sepsis recién descubiertos. Los primeros trabajos de Erlich se centraron en la identificación y tinción de bacterias. Erlich teorizó que, si las bacterias fueran capaces de absorber el tinte de forma selectiva, tal vez esta propiedad permitiría la creación de una "bala mágica", como él la llamó para matar a las bacterias (Funk, et al., 2009).

Los descubrimientos de citocinas proinflamatorias, así como el factor de necrosis tumoral (Carswell y Old, 1975) y la interleucina-1 (Dinarello y colegas, 1981) fueron hitos importantes en la comprensión de la señalización y la respuesta de las células inmunitarias al encontrar señales de peligro endógenas y exógenas (Opal, 2009).

El reconocimiento de que la infección es una enfermedad transmisible provocada por la invasión de tejidos sanos por microorganismos patógenos fue producto de múltiples avances científicos en el siglo XIX. Sin embargo, a lo largo de la historia evolutiva, las interacciones dinámicas entre los microbios y sus huéspedes multicelulares han dado forma al sistema inmunitario y se han impreso en el genoma. La consecuencia es un proceso enormemente complejo, a la vez fundamental para la supervivencia y una de las principales causas de muerte en el planeta (Marshall, 2017).

Aunque el shock hipovolémico asociado con un traumatismo fue la primera forma de shock que se reconoció y estudió, a principios del siglo XX, se reconoció ampliamente que otras condiciones clínicas podrían dar lugar a una constelación similar de signos y síntomas. La sepsis como una causa distinta de shock fue inicialmente propuesta por Laennec (1831) y posteriormente apoyada por Boissier (1897). El shock séptico se consideró una forma de shock distributivo causado por la pérdida del control vasomotor que resultó en la dilatación arteriolar y venular, después de la reanimación con líquidos, caracterizado por un aumento del gasto cardíaco y con una disminución de las resistencias vasculares sistémicas (Funk, et al., 2009).

La sepsis es la máxima expresión clínica del choque deletéreo entre la respuesta inmune del huésped y los microorganismos invasores. A principios del siglo XX, las infecciones eran, la causa más común de muerte entre los estadounidenses. Asimismo, en



los primeros años del siglo XXI, el promedio de vida de los ciudadanos estadounidenses había aumentado en más de 30 años, y las infecciones ahora representan una pequeña minoría de muertes (Opal, 2009).

La primera definición formal de sepsis se produjo en 1992, cuando una conferencia de consenso definió la sepsis como la respuesta sistémica a la infección. Sobre la base de la comprensión de la sepsis en ese momento, el Comité de la Conferencia de 1992 consideró que esta respuesta sistémica a la infección era el resultado de una inflamación abrumadora y llamaron a esta respuesta el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

Sepsis se define como la presencia al menos de 2 de los 4 criterios siguientes:

- 1) Temperatura corporal superior a 38°C o inferior a 36°C.
- 2) Frecuencia cardíaca superior a 90 lpm.
- 3) Taquipnea: frecuencia respiratoria (FR) > 20 respiraciones por minuto; o hiperventilación: presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) inferior a 32 mm Hg.
- 4) Leucocitos mayores de 12.000 / mm<sup>3</sup> o menor de 4000 / mm<sup>3</sup> o mayor de 10% de neutrófilos inmaduros.

Es importante destacar que el comité enfatizó que los criterios de SRIS debían ser a la vez un cambio de la línea de base del paciente y parte de la respuesta sistémica a la presencia de un proceso infeccioso. Se destacó que la presencia de SRIS no era exclusiva de la sepsis, sino que podría estar presente en muchas otras afecciones inflamatorias, como pancreatitis, isquemia, traumatismo y lesión tisular, choque hemorrágico y lesión orgánica inmunomediada. Se llevó a cabo una segunda conferencia de definiciones de sepsis para actualizar el trabajo inicial publicado en 1992. El comité sintió que los criterios de SRIS carecían suficiente especificidad para identificar a los pacientes con sepsis. Como resultado, el comité amplió la lista de hallazgos clínicos y de laboratorio para facilitar la utilidad de los criterios para el médico de cabecera (Scott, 2017).

Sepsis 3, en el cual la Sociedad de Medicina de Cuidados Intensivos y la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos patrocinaron un grupo de trabajo de 19 miembros para actualizar las definiciones de sepsis y choque séptico. Fue publicado en febrero de 2016. Debido a una mayor comprensión de la respuesta sistémica dañina a la infección, los miembros del grupo de trabajo multidisciplinario propusieron que la sepsis ahora se defina como disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. Esto subraya la creencia actual de que

la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica no refleja necesariamente una respuesta inadecuada y desregulada del huésped, y que esta desregulación se identifica mejor por la disfunción orgánica. Para estandarizar la evaluación de la disfunción orgánica, los miembros del Grupo de Trabajo proponen que el proveedor use la puntuación de la Evaluación Secuencial de Falla de Órganos (SOFA). Los pacientes que tienen un aumento de 2 o más puntos por encima de su puntuación SOFA inicial se clasificarían como con disfunción orgánica (Scott, 2017).

Los criterios inespecíficos de SRIS continuarán ayudando en el diagnóstico general de infección. Los criterios de SRIS no indican necesariamente una respuesta desregulada y potencialmente mortal, están presentes en muchos pacientes hospitalizados, incluidos aquellos que nunca desarrollan infección y nunca incurren en resultados adversos (Singer, et al, 2016).

Los estudios han sugerido que los criterios de SRIS se utilicen para detectar la sepsis, mientras que qSOFA debe usarse solo como una herramienta de clasificación (Dugar, et al., 2020).

## **Fisiopatología de la sepsis**

La sepsis no es solo un proceso de respuesta inflamatoria sistémica o desorden inmune. En lugar de esto, envuelve cambios en la función de múltiples órganos del cuerpo. La patogénesis de la sepsis incluye desbalances en la respuesta inflamatoria, disfunción inmune, daño mitocondrial, coagulopatía, anormalidades del sistema neuroendocrino, estrés del retículo endoplasmático, autofagia y otros procesos fisiopatológicos que llevan a la disfunción de órganos (Huang, et al., 2019).

Las infecciones reflejan eventos frecuentes y típicamente autolimitados. Sin embargo, una proporción de pacientes infectados desarrollan disfunción orgánica a través de una respuesta desregulada del huésped a la infección, es decir, sepsis. Durante los últimos años, un mecanismo de defensa alternativo se puso de manifiesto: la tolerancia a las enfermedades, caracterizada principalmente por respuestas regenerativas, que permiten retener las funciones de las células y los órganos del huésped infectado sin reducir la carga de patógenos (Bauer, & Wetzker, 2020).

Cada vez, hay más pruebas de que la sepsis es un fenómeno podría interpretarse como una tolerancia incontrolada. La relación normalmente equilibrada de los efectos dañinos de los patógenos microbianos en el tejido del huésped y las respuestas de mantenimiento asociadas parecen salirse de control. La capacidad de reparación de los órganos afectados se agota cada vez más. Por consiguiente, tanto las respuestas de tolerancia, como las de resistencia fallidas contribuyen a los fenotipos de sepsis. En particular, en pacientes sépticos, se han notificado pruebas de todos los aspectos de la disfunción inmunitaria, es decir, respuestas hiperinflamatorias predominantes ("SRIS"), pacientes con características inmunoparalíticas predominantes ("CARs") y también patrones mixtos ("MARS") (Bauer, & Wetzker, 2020).

Lo más importante, desde el punto de vista fisiopatológico, es un desajuste entre la demanda y el suministro de oxígeno tisular, por lo que la necesidad celular de oxígeno supera su disponibilidad. El suministro de oxígeno depende de un gasto cardíaco adecuado (que depende de la precarga y la contractilidad), la poscarga, la oxigenación y la capacidad de transporte de oxígeno. El suministro inadecuado de oxígeno resultante del shock séptico se considera clásicamente distributivo de los efectos vasodilatadores de la endotoxina bacteriana, la deficiencia de vasopresina endógena y la regulación negativa central del tono vasomotor. Sin embargo, se ha dilucidado un componente cardiogénico secundario a la

supresión del miocardio mediada por citocinas y la alteración de la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico. Se han descrito disfunciones sistólicas y diastólicas aisladas y reversibles. No deben pasarse por alto los efectos contribuyentes en la presentación inicial de una precarga inadecuada debido a la pérdida de la integridad endotelial, el aumento de las pérdidas insensibles y el acceso deficiente a la hidratación en huéspedes ancianos o debilitados. Por último, el suministro deficiente de oxígeno es posible a pesar de la presión arterial normal o alta, y puede ocurrir una falla en el consumo de oxígeno a nivel celular a pesar del suministro adecuado. También existen mecanismos para la disfunción de órganos diana independientes del desajuste entre la demanda y el suministro de oxígeno, que incluyen trombosis microvascular, daño mitocondrial por estrés oxidativo, lesión directa por neutrófilos activados y muerte celular apoptótica (Keegan, & Wira, 2014).

Las bases fisiopatológicas, según Huang, et al. (2019), son las siguientes:

- 1) Desbalance inflamatorio: es la base más crítica de la patogénesis de la sepsis, ocurre a través de todo el proceso de la sepsis, los patógenos atraen macrófagos y producen una tormenta proinflamatoria de citocinas que activan el sistema inmune innato, se desencadena una respuesta inflamatoria tanto a los patógenos exógenos y sus componentes (lipolisacáridos) y a factores endógenos liberados por las células dañadas.
- 2) Disfunción inmune: dentro de la patogénesis de la sepsis, se incluye una disminución de los receptores de superficie celulares (HLA -DR, por sus siglas en inglés), replicación de linfocitos, muerte celular programada / apoptosis, aumento de la expresión de las moléculas anti-inflamatorias y desregulación de ligandos. La sepsis induce inmunosupresión tanto del sistema inmune innato como adaptativo.
- 3) Daño mitocondrial: la mitocondria es una de las principales micro-organelas envueltas en la producción de energía, síntesis de proteínas y catabolismo. Sin embargo, la sepsis induce daño mitocondrial o disfunción que resulta en desórdenes metabólicos, insuficiente producción de energía y estrés oxidativo, lo que da como resultado un aumento de la apoptosis de las células, lo cual lleva a desórdenes inmunes, falla multiorgánica e incluso la muerte.
- 4) Desórdenes de la coagulación: la inflamación puede inducir a reacciones de coagulación en sepsis. La activación de la coagulación bajo condiciones normales y fisiológicas se da por 3 vías críticas: la vía del sistema anticoagulante, la activación

del sistema de proteína C (APC) y el sistema de antitrombina. Durante la sepsis, las 3 vías exhiben cierto grado de alteración.

- 5) Anormalidades de la vía neuroendocrina – inmune: esta interacción es parte crucial de la respuesta del huésped durante la sepsis. El sistema nervioso central responde a la sepsis a través de 3 mecanismos: el sistema nervioso autónomo lleva a la activación de citoquinas, los mediadores inflamatorios circulantes vía el plexo coroideo y los ventrículos conectan con el sistema nervioso central y por la activación de células endoteliales a través de la barrera hematoencefálica, causando la liberación de mediadores inflamatorios.
- 6) Estrés del retículo endoplasmático: el retículo endoplasmático (RE) es una organela intracelular que está envuelta en formación proteica. Durante la sepsis, las proteínas no codificadas o mal codificadas se acumulan en el RE, alterando su homeostasis, llevando a estrés oxidativo y severos desórdenes del calcio que resultan en estrés del RE, lo cual provoca apoptosis mediada por el estrés del RE.
- 7) Autofagia: se refiere al proceso natural por el cual una sustancia citoplasmática o patógeno es atrapado por un autofagosoma, el cual luego es fusionado con un lisosoma para ser degradado. La autofagia es crítica en la sepsis como mecanismo de defensa usada por el huésped para resistir en contra de los patógenos externos y señales dañinas. Ésta juega un rol en la inducción y regulación de la respuesta celular inmune inflamatoria (Huang, et al., 2019).

La inflamación es un proceso de adaptación y protección y solo se convierte en patológico cuando la homeostasis se ve afectada hasta el punto de que la función biológica se ve afectada. Cada uno asume que la disfunción fisiológica global se refleja de manera confiable en la disfunción de 6 sistemas de órganos: respiratorio, renal, cardiovascular, gastrointestinal, neurológico y hematológico (Marshall, 2017).

El proceso de sepsis crea una reacción bifásica en el huésped: inicialmente una hiperreactividad inmunitaria, seguida de un estado de hiporreactividad debido al agotamiento inmunitario. La mayoría de las muertes por sepsis se producen durante esta segunda etapa, a menudo, por una infección secundaria. Sin embargo, la coagulopatía, la fuga endotelial, la tensión cardiovascular y la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias son características de la sepsis temprana y constituyen el principal mecanismo de daño orgánico (Dolin, et al., 2018).

## Epidemiología de la sepsis

La sepsis representa una crisis de salud global que afecta de 27 a 30 millones de personas al año, mientras que, de siete a nueve millones fallecen y una persona muere cada 3.5 segundos; además, los sobrevivientes pueden afrontar secuelas de por vida. La mortalidad reportada en distintos estudios alrededor del mundo es multifactorial y va de 20-40% dependiendo de la severidad de la enfermedad y comorbilidades del paciente (Jones, 2017).

En la literatura más actualizada, se indica que la sepsis afecta a 750 000 pacientes cada año en los Estados Unidos y es la principal causa de muerte en pacientes críticos, matando a más de 210 000 personas cada año. Alrededor del 15% de los pacientes con sepsis desarrollan shock séptico, lo cual representa alrededor del 10% de los ingresos a las unidades de cuidados intensivos (UCI) y tiene una tasa de mortalidad de más del 50% (Dugar, et al., 2020).

Estimaciones calificadas y datos epidemiológicos sitúan en la actualidad a la sepsis como una de las causas más frecuentes de muerte en general. En los países desarrollados, el número de pacientes hospitalizados con sepsis se ha duplicado en los últimos ocho años y es superior al número de pacientes hospitalizados con infarto de miocardio. Los pacientes sobrevivientes a un episodio de sepsis sufren trastornos físicos, mentales y cognitivos a largo plazo que tienen un impacto significativo en la salud, la sociedad y la economía, y siguen teniendo un mayor riesgo de muerte muchos años después del primer episodio de sepsis. El entorno hospitalario gastado por cada sistema de atención médica es enorme, alcanzando el 5.2% de todos los costos de atención médica en los países desarrollados (Horak, et al., 2029).

Cualquier persona infectada puede potencialmente desarrollar sepsis, y la incidencia de sepsis es tan alta como 1 a 2% de todos los pacientes hospitalizados. Por lo tanto, el costo del tratamiento de la sepsis también es el más alto entre todos los tratamientos de las diversas enfermedades (Huang, et al., 2019).

Las diversas manifestaciones de la sepsis dificultan el diagnóstico, incluso para los médicos experimentados. Consecuentemente, el público necesita una definición

comprensible de sepsis, mientras que los profesionales de la salud requieren mejores indicaciones clínicas y enfoques de diagnóstico para facilitar la identificación más temprana y una cuantificación precisa de la carga de la sepsis (Singer, et al, 2016).

El desarrollo de disfunción orgánica es el evento clínico más importante durante la sepsis, ya que se relaciona directamente con la mortalidad y la morbilidad. El restablecimiento de la perfusión tisular ha sido una piedra angular del rescate terapéutico temprano para pacientes con shock séptico. En múltiples estudios, se han observado disfunción microvascular y endotelial, insuficiencia autonómica y respuestas bioenergéticas y metabólicas características a nivel celular (Pool, et al., 2017).

Aunque la mortalidad por sepsis y shock séptico sigue siendo inaceptablemente alta, está disminuyendo en todo el mundo, lo que hace que los efectos a largo plazo sufridos por el creciente número de sobrevivientes sean lo suficientemente importantes como para ser etiquetados como un desastre de salud pública oculto. En comparación con los controles emparejados, los sobrevivientes sufren deterioros físicos, psicológicos y cognitivos, utilizan más recursos de atención médica y tienen más probabilidades de morir en los años posteriores a la sepsis. Los factores de riesgo para la morbilidad posterior a la sepsis probablemente incluyen un estado de salud preexistente más deficiente, la gravedad y la duración del episodio de sepsis aguda y los factores relacionados con el tratamiento, incluida la oportunidad y el daño relacionado con el tratamiento. Las estrategias para minimizar los efectos a largo plazo de la sepsis pueden no diferir de las necesarias para otros sobrevivientes de enfermedades críticas graves (Thompson, Venkatesh, & Finfer, 2019).

## **Impacto del reconocimiento temprano**

El diagnóstico temprano y el manejo adecuado son los factores más importantes que influyen en la tasa de supervivencia de la sepsis (Mierzchała, & Lipinska, 2019).

La implementación de equipos de respuesta rápida (ERR) constituye una oportunidad para la detección y tratamiento adecuado. Existen diferentes herramientas que se han empleado, con variables como signos vitales y de laboratorio, para activar el “código sepsis” con resultados alentadores en disminución de la mortalidad (Elguea, et al., 2019).

Por ende, se hace hincapié en que la sepsis puede presagiar la muerte, especialmente si no se reconoce a tiempo y no se trata con prontitud. De hecho, a pesar de los avances que incluyen vacunas, antibióticos y cuidados intensivos, la sepsis sigue siendo la principal causa de muerte por infección. Consecuentemente, se recomiendan campañas educativas generalizadas para informar mejor al público sobre esta condición letal (Singer, et al, 2016).

La necesidad de métodos de clasificación más efectivos en pacientes con sospecha de sepsis es la piedra angular no solo por la mortalidad asociada con sepsis y las tasas de letalidad, sino por el hecho de que no se ha implementado ningún sistema de clasificación que diferencie a los pacientes con sepsis de otros pacientes en riesgo en los hospitales de EE. UU. Los pacientes con sepsis pasan una media de 5 h en el servicio de urgencias tras el ingreso, el mismo tiempo que los pacientes considerados no urgentes según los métodos actuales de triage. Si bien se han hecho intentos para implementar sistemas de triage que tengan en cuenta con mayor precisión la probabilidad de sepsis para los pacientes en los departamentos de emergencia, estas herramientas de detección principalmente toman en cuenta los síntomas, es decir, los criterios de evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA) y otros métodos de identificación de sepsis, en lugar de la epidemiología y el origen patógeno potencial de la sepsis en cuestión. Se reconoce que la observación de los pacientes y la inclusión del historial del paciente en el diagnóstico de sepsis, si bien son importantes, pueden y deben ser parte de la atención estándar (Dolin, et al., 2018).



A pesar de una mayor incidencia de sepsis, la mortalidad en los últimos años ha disminuido. De hecho, las tasas de mortalidad en los 3 estudios más recientes que compararon el uso de un protocolo temprano de terapia dirigida por objetivos con la atención habitual actual oscilaron entre el 19% y el 29%. Esto se reduce notablemente de la tasa de mortalidad en más del 46% cuando se compara con el estudio original de 2001 de terapia dirigida por objetivos tempranos (Scott, 2017).

Un análisis multivariante de pacientes hospitalizados con sepsis, el predictor más fuerte de mortalidad fue la duración de la hipotensión antes de la administración de los antibióticos apropiados, con un retraso promedio de 6 horas y una disminución absoluta de la supervivencia del 7,6% por cada hora de retraso. A pesar de la importancia de los antibióticos tempranos, un estudio reciente encontró que solo el 61% de los pacientes del servicio de urgencias ingresados con un diagnóstico de sepsis recibieron antibióticos en el servicio de urgencias. Algunas instituciones han creado criterios de respuesta rápida que se basan en anomalías más extremas de los signos vitales y, por lo tanto, son más específicos. Una vez identificados los pacientes con sepsis grave o shock séptico, se pueden determinar las intervenciones y el nivel de atención apropiados utilizando una variedad de herramientas de estratificación de riesgo (Keegan, & Wira, 2014).

El éxito de tales enfoques terapéuticos tempranos depende de los resultados rápidos de las evaluaciones clínicas y de laboratorio, que generalmente incluyen temperatura corporal, frecuencia cardíaca, glucemia, frecuencia respiratoria, estado mental, glóbulos blancos, presión parcial de oxígeno en sangre arterial, creatinina y lactato (Dellinger, et al., 2013).

Los tres pasos mínimos en la evaluación clínica y el manejo de un paciente con sospecha de sepsis:

- 1) Determinar el diagnóstico de infección y su tratamiento oportuno (que incluye muestras para pruebas microbiológicas, incluidos hemocultivos, y la administración oportuna de antibióticos adecuados).
- 2) Evaluación activa de la disfunción orgánica aguda para la estratificación rápida del riesgo del paciente.
- 3) Reconocimiento y tratamiento de la hipotensión como uno de los factores pronósticos clave (es decir, administración de líquidos cristaloides balanceados y

evaluación inmediata de su efecto e interconsultar con intensivistas tempranamente) (Horak, et al., 2029).

La educación sobre sepsis se considera una intervención de bajo costo y factible, incluso en entornos de bajos recursos, ya que existen varios recursos de educación sobre sepsis en línea y publicados. Se necesitan estudios futuros para comprender mejor los efectos, la rentabilidad y el enfoque óptimo para educar a los pacientes y sus familias después de la sepsis (Evans, et al., 2021).

## Lactato

La primera descripción de lactato se origina en 1780 cuando Karl Scheele encontró lactato en la leche agria. Pasaron casi 70 años antes de que el médico y químico alemán Joseph Scherer demostrara la presencia de lactato en la sangre humana, donde Scherer analizó la sangre extraída de una mujer joven que acababa de morir de lo que ahora llamamos shock séptico. Fue Carl Folwarczny, en 1858, quien demostró la presencia de lactato en la sangre de un paciente vivo (Bakker, et al., 2013).

En 1976, Cohen y Woods dividieron la hiperlactatemia en dos categorías: acidosis láctica asociada a evidencia clínica de inadecuada oxigenación tisular (tipo A) e hiperlactatemia en la que no hay evidencia clínica de hipoxia tisular (tipo B). La hiperlactatemia tipo B se subdividió en B1, en la que la hiperlactatemia se asoció con ciertas enfermedades subyacentes, como insuficiencia hepática; B2, en el que la hiperlactatemia se debió a fármacos o toxinas, y B3, en la que la hiperlactatemia fue causada por errores congénitos del metabolismo (Suetrong, & Walley, 2016).

La concentración de lactato en sangre a menudo se mide en pacientes con sepsis particularmente, en aquellos con shock séptico. La acidosis láctica se ha interpretado tradicionalmente como un marcador biológico de hipoxia tisular debido a un suministro inadecuado de oxígeno y como un predictor de resultados adversos. El lactato no es solo un desecho metabólico que surge de la glucólisis anaeróbica. Más bien, es un importante "transportador" de energía cuya producción es desencadenada por una variedad de metabolitos incluso antes del inicio del metabolismo anaeróbico como parte de una respuesta adaptativa a un estado hipermetabólico y, en particular, durante la sepsis (Suetrong, & Walley, 2016).

Los primeros estudios en pacientes con shock séptico encontraron una relación inclinada entre las mediciones del suministro y el consumo de oxígeno en todo el cuerpo. Además, sugirieron que esto era evidencia de hipoxia tisular porque la pendiente en una relación consumo-entrega de oxígeno se encontró por debajo del punto crítico de suministro de oxígeno donde el metabolismo anaeróbico ocurre (Suetrong, & Walley, 2016).

En condiciones normales, el lactato se produce a una tasa notablemente alta de aproximadamente 1,5 mol por día; por lo tanto, el lactato no es simplemente un producto de desecho que indica un metabolismo anaeróbico. El lactato producido en un lugar puede ser utilizado como combustible preprocesado para la respiración mitocondrial por numerosos tejidos distantes o puede ser utilizado por el hígado en la gluconeogénesis. La producción normal de lactato surge principalmente del músculo esquelético; la piel, el cerebro, el intestino y los eritrocitos también contribuyen. Los pulmones pueden crear lactato durante la lesión pulmonar aguda sin hipoxia tisular y los leucocitos también generan lactato durante la fagocitosis o cuando se activan en la sepsis. En condiciones patológicas en las que el suministro de oxígeno es limitado, la generación de lactato se desarrolla en otros tejidos (Suetrong, & Walley, 2016).

El aumento de la concentración de lactato en sangre (hiperlactatemia) y la acidosis láctica (hiperlactatemia y pH sérico < 7,35) son comunes en pacientes con sepsis grave o shock séptico y se asocian con morbilidad y mortalidad significativas. En algunos pacientes, la mayor parte del lactato que se produce en los estados de shock se debe a un suministro inadecuado de oxígeno que provoca hipoxia tisular y glucólisis anaeróbica. Sin embargo, la formación de lactato durante la sepsis no está completamente relacionada con la hipoxia tisular ni es reversible al aumentar el suministro de oxígeno (Suetrong, & Walley, 2016).

El lactato es un marcador clave del estrés metabólico celular. Incluso un nivel ligeramente mayor de lactato (2.1–3.9 mmol / L) se asocia con una mayor mortalidad, por lo que el riesgo de muerte aumenta precipitadamente a niveles de lactato superiores a 4 mmol / L. Su determinación es de beneficio excepcional en otro subgrupo de pacientes sépticos con alto riesgo de un curso desfavorable, a saber, en el llamado choque oculto o críptico (Horak, et al., 2029).

El aumento del lactato durante la sepsis puede deberse a hipoxia tisular, glucólisis acelerada de un estado hiperadrenérgico, medicamentos (epinefrina, agonistas beta-2) o insuficiencia hepática. La medición del nivel de lactato es una forma objetiva de evaluar la respuesta a la reanimación, mejor que otros marcadores clínicos, y sigue siendo una parte integral de las definiciones de sepsis (Dugar, et al., 2020).

Este examen se puede realizar a través de sangre venosa periférica y no requiere extracción de sangre arterial. Los niveles de punto de atención y de laboratorio son equivalentes si las muestras se analizan en una máquina de gases en sangre, y los niveles arteriales y venosos se correlacionan fuertemente. Los estudios han evaluado el efecto del torniquete y la temperatura en los niveles de lactato. No se ha encontrado ningún efecto del tiempo del torniquete o de la temperatura ambiente si el análisis se realiza dentro de los 15 minutos posteriores a la obtención de la muestra. Es probable que las muestras obtenidas después de este período, especialmente después de 30 minutos, se vuelvan a extraer para minimizar el error. Otras evaluaciones de laboratorio, incluido un panel de electrolitos, no deben utilizarse como sustituto de los niveles de lactato. Los niveles de bicarbonato y anión gap no se correlacionan con el lactato, ya que se encuentra un nivel normal de bicarbonato en el 22,2% y un anión gap normal en el 25% de los pacientes con un nivel de lactato superior a 4,0 mmol/L (Long, & Koyfman, 2017).

La asociación del nivel de lactato con la mortalidad en pacientes con sospecha de infección y sepsis está bien establecida. Actualmente, se recomienda su uso como parte del paquete de sepsis SSC Hour-1 para aquellos pacientes con sepsis y un lactato elevado es parte de la definición Sepsis-3 de shock séptico. Se ha sugerido que el lactato también se puede usar para detectar la presencia de sepsis entre pacientes adultos indiferenciados con sospecha clínica (pero no confirmada) de sepsis. Varios estudios han evaluado el uso de lactato en este contexto (Evans, et al., 2021).

El lactato en el punto de atención es útil para la detección de sepsis con una especificidad del 82% para pacientes con sepsis confirmada para niveles de lactato 2 mmol/L. Sin embargo, las sensibilidades de aproximadamente el 30% justifican la precaución, y los proveedores de emergencia deben tener en cuenta el cuadro clínico en lugar de confiar en un valor de laboratorio. A medida en que aumentan los niveles de lactato, aumentan la gravedad de la enfermedad, el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y los requerimientos de vasopresores (Long, & Koyfman, 2017).

Los niveles intermedios de lactato de 2,0 a 3,9 mmol/L presentan un dilema, particularmente en el marco de la estabilidad hemodinámica. Los niveles de lactato entre 2 y 4 mmol/L cumplen con los criterios de los centros de servicios de Medicare y Medicaid

para sepsis grave siguiendo las pautas de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis. La literatura reciente respalda una mayor morbilidad y mortalidad con niveles de lactato en este rango, con tasas de mortalidad que oscilan entre el 3,2% y el 16,4% en pacientes sin hipotensión. Cerca de una cuarta parte de estos pacientes progresan a un shock séptico. Por lo tanto, los niveles de lactato en este rango justifican una estrecha vigilancia y un tratamiento agresivo con la administración temprana de líquidos y antimicrobianos (Long, & Koyfman, 2017).

Uno de estos marcadores establecidos para la gravedad de la sepsis es la hiperlactemia (lactato sérico  $\geq 4.0$  mmol / L). Es un criterio de entrada para los protocolos de terapia temprana dirigida por objetivos, sus siglas en inglés (EGDT) y se asocia con un riesgo significativo de mortalidad a corto plazo. El estado de shock causa hipoxia celular, lo cual lleva a metabolismo anaeróbico y aumento de la producción de lactato, así como una disminución del aclaramiento, incluso antes de que los signos vitales se vean comprometidos. Los niveles de lactato persistentemente altos se asocian con resucitación insuficiente y se ha demostrado que tienden a disminuir con resucitación exitosa (Berger, et al., 2012).

En varios estudios, se ha establecido una asociación entre el nivel de lactato y la mortalidad. Puskarich y colegas encontraron que con niveles de lactato de 2,1 mmol/L, la tasa de mortalidad fue del 14,4%, pero a niveles cercanos a los 20 mmol/L, la tasa de mortalidad fue del 39%. Independientemente de otras variables como la presión arterial y la gravedad de la enfermedad, el lactato es un predictor independiente de mortalidad. Los niveles superiores a 2 mmol/L se correlacionan con una mayor mortalidad y cumplen los criterios de sepsis grave, mientras que los niveles superiores a 4 mmol/L se correlacionan con la mortalidad por shock séptico incluso si el paciente está normotenso. Los niveles de lactato superiores a 4 mmol/L están fuertemente asociados con una mayor mortalidad, sin importar la etiología. Los pacientes que carezcan de otros criterios de sepsis con un nivel de lactato de 4,0 deben ser considerados con precaución y considerados cuidadosamente para sepsis. Se debe realizar una evaluación de otras etiologías de niveles elevados de lactato, incluido sangrado gastrointestinal, cualquier estado de shock (p. ej., cardiogénico, anafiláctico), isquemia mesentérica y etiologías toxicológicas (p. ej., sobredosis de salicilatos) (Long, & Koyfman, 2017).

Es posible que los niveles de lactato no siempre estén elevados en pacientes con shock séptico. Un estudio encontró que el 45% de los pacientes con shock séptico dependiente de vasopresores tenían un nivel de lactato inferior a 2,4 mmol/L, pero una tasa de mortalidad del 20%. Los pacientes con lactato elevado tenían tasas más altas de enfermedad hepática previa, lesión hepática aguda y bacteriemia aguda (Long, & Koyfman, 2017).

El tratamiento correcto de la acidosis láctica es tratar la causa subyacente. Por lo tanto, es fundamental tratar rápidamente la sepsis, en particular, la administración temprana y apropiada de antibióticos y el control de la fuente de infección. Igualmente, es importante la corrección simultánea del suministro inadecuado de oxígeno a todo el cuerpo en pacientes en estado de shock, impulsado de manera óptima por un protocolo de reanimación. Asimismo, es esencial considerar la producción regional de lactato en el momento de la resucitación inicial, particularmente cuando la resucitación inicial no corrige sustancial o completamente la acidosis láctica. Se debe considerar, identificar y tratar la isquemia/infarto intestinal, la isquemia de las extremidades por insuficiencia arterial o síndrome compartimental y otras fuentes tisulares. Después de la resucitación inicial, es necesario identificar contribuyentes adicionales a la hiperlactatemia en curso para identificar y tratar estas causas adicionales subyacentes (Suetrong, & Walley, 2016).

En resumen, la presencia de un nivel de lactato elevado o normal aumenta o disminuye significativamente, respectivamente, la probabilidad de un diagnóstico final de sepsis en pacientes con sospecha de sepsis. Sin embargo, el lactato por sí solo no es lo suficientemente sensible ni específico para aceptar o descartar el diagnóstico por sí solo. Es posible que las pruebas de lactato no estén fácilmente disponibles en muchos entornos con recursos limitados (Evans, et al., 2021).

### **Índice de shock sistólico**

El índice de shock sistólico (ISS) es la relación de dos variables fisiológicas que reflejan el funcionamiento integral del sistema cardiovascular. La presión arterial sistólica es un resultado de los determinantes de la función cardíaca (precarga, poscarga y contractilidad), así como la función vascular arterial y se encuentra sujeta a una regulación fisiológica a través de barorreceptores arteriales que responden a alteraciones del estado de volumen intravascular. Mientras tanto, la frecuencia cardíaca es un resultado de múltiples factores que influyen en el sistema nervioso autónomo y que determinan un balance entre el sistema simpático y parasimpático, el cual está integrado a la respuesta presora fisiológica (Diaztagle, et al., 2016).

Allgöwer y Buri introdujeron por primera vez el concepto en 1967 como un medio simple y efectivo para medir el grado de hipovolemia en estados de shock hemorrágico e infecciosos. Los estudios experimentales y clínicos han demostrado que el ISS está inversamente relacionado con los parámetros fisiológicos, como el índice cardíaco, el volumen sistólico, el trabajo sistólico del ventrículo izquierdo y la presión arterial media (Berger, et al., 2012).

En 1967, el índice de shock sistólico (ISS) proporcionó una aproximación del estado hemodinámico, más allá de los signos vitales tradicionales descritos en primer lugar. El rango normal para esta medida sin unidades es actualmente y se acepta entre 0,5 y 0,7, aunque algunas pruebas sugieren que hasta 0,9 es aceptable. La elevación del IS se ha correlacionado con la reducción de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo y el volumen circulatorio, incluso cuando la FC y la PAS se encuentran dentro de los límites normales (Koch, et al., 2019).

Un  $ISS \geq 1,0$  se ha asociado con resultados significativamente peores en pacientes con insuficiencia circulatoria aguda. Además, también se demostró que ISS indica una falla persistente de la función ventricular izquierda durante la terapia agresiva de pacientes con shock en el servicio de urgencias (Berger, et al., 2012).



El índice de shock sistólico (ISS) es un indicador rápido y útil que puede alertar a los médicos sobre posibles problemas subyacentes relacionados con sangrado oculto, hemorragia o sepsis que podrían pasarse por alto si los signos vitales, como la FC y la presión arterial sistólica (PAS), se revisaran de forma aislada. El cálculo de este índice no implica mediciones adicionales más allá de los signos vitales de rutina, y proporciona una medición adicional que potencialmente brinda una evaluación más completa e integrada del estado hemodinámico y clínico del paciente (Tseng, & Nugent, 2015).

El ISS no aparece como una variable que debe ser evaluada en pacientes con sepsis severa y shock séptico en las guías internacionales de manejo, Sin embargo, este índice se ha involucrado como parte de algoritmos propuestos para manejar a estos pacientes (Diaztagle, et al., 2016).

## **Marcadores inflamatorios**

De acuerdo con las pautas más recientes, el tratamiento de la sepsis debe personalizarse y basarse en un enfoque especificado por el uso de biomarcadores para adaptar la terapia a las necesidades de cada paciente. Las características principales de tales biomarcadores deberían ser una alta especificidad, sensibilidad y capacidad para monitorear el progreso de la sepsis. Existe una aplicación limitada de procalcitonina (PCT), proteína C reactiva (PCR) e interleucina-6 (IL-6) para alcanzar este objetivo, debido a su secreción durante procesos no infecciosos (Mierzchała, & Lipinska, 2019).

Los biomarcadores son evaluaciones de laboratorio que se utilizan para detectar y caracterizar enfermedades y mejorar la toma de decisiones clínicas. Se han utilizado numerosos marcadores de laboratorio para ayudar en la toma de decisiones, incluidos hemograma completo, troponina, creatinfosfoquinasa (CPK) por sus siglas en inglés, lactato, PCR y mioglobina. Algunos han argumentado que el uso de estos biomarcadores muestra una falta de habilidades para la historia y el examen físico, mientras que otros han argumentado que estas pruebas tienen el potencial de suplantar el examen físico y la toma de la historia. Un biomarcador confiable para la sepsis debería ayudar con un diagnóstico más temprano, mejorar la estratificación del riesgo o mejorar la toma de decisiones para el cuidado de los pacientes con sepsis (Long, & Koyfman, 2017).

### **Procalcitonina (PCT)**

La procalcitonina (PCT) es un propéptido de la calcitonina producido por el tejido endocrino en la tiroides, el tracto gastrointestinal y los pulmones, normalmente en bajas concentraciones. En las infecciones bacterianas, las toxinas y los mediadores proinflamatorios regulan al alza la producción, lo que da como resultado la producción de PCT. Las infecciones virales aumentan el interferón- $\gamma$ , que inhibe la PCT. Los niveles iniciales comienzan a aumentar dentro de las 3 a 6 horas y alcanzan su punto máximo entre las 6 y las 22 horas con una infección bacteriana. Con la resolución de la infección, los niveles suelen disminuir en un 50% por día, a diferencia de otros biomarcadores como el recuento de glóbulos blancos y la proteína C reactiva. La procalcitonina tiene varias ventajas, incluida la especificidad para la infección bacteriana, el aumento rápido con la infección bacteriana, la disminución rápida con el tratamiento de la infección y ningún deterioro en presencia de neutropenia o estados inmunosupresores. Sin embargo, otros estados inflamatorios pueden causar un aumento. Estos estados incluyen cirugía, estados

paraneoplásicos, enfermedades autoinmunes, estados de shock prolongados, enfermedades parasitarias crónicas (como la malaria), ciertos medicamentos inmunomoduladores y traumatismos mayores (Long, & Koyfman, 2017).

La PCT es la responsable del control de las concentraciones sanguíneas de calcio. En condiciones fisiológicas, la glándula tiroides produce PCT, pero, en condiciones inflamatorias, como la sepsis, prácticamente cualquier tipo de célula puede sintetizar PCT. La expresión y liberación de PCT probablemente, estén estimuladas por diferentes citoquinas y subproductos microbianos. Según los resultados de hasta 30 estudios incluidos en dos revisiones sistemáticas, la evaluación de la PCT sérica ha revelado valores de sensibilidad que van del 55% al 97% (con una sensibilidad combinada del 77%) y valores de especificidad del 55% al 93% (con una especificidad combinada del 79%) (Andriolo, et al., 2017).

Además, el rango de corte de la concentración de PCT para la confirmación de sepsis depende de los entornos clínicos, la fuente de infección y las comorbilidades (Mierzchała, & Lipinska, 2019).

Los niveles de PCT también pueden ser útiles para diagnosticar sepsis. Sin embargo, el contexto clínico y el escenario del paciente, incluida la posible fuente de infección, la gravedad de la enfermedad y la probabilidad de infección bacteriana, deben tener prioridad sobre la PCT. Es probable que una muestra de laboratorio extraída para la prueba PCT no regrese mientras el paciente está en el servicio de urgencias. Por lo tanto, si se sospecha sepsis severa o shock séptico, es imperativo que el proveedor de emergencias trate al paciente con una cobertura de amplio espectro para etiologías bacterianas. Una PCT puede beneficiar al equipo de la UCI, pero su uso en la sala de urgencias es controvertido (Long, & Koyfman, 2017).

PCT tiene potencial en la identificación de sepsis con cultivo positivo, ya que los niveles se correlacionan con la carga bacteriana y pueden tener implicaciones pronósticas. La diferenciación entre sepsis con cultivo negativo y SIRS no infeccioso se puede ayudar con PCT, con una sensibilidad del 92% para sepsis con cultivo negativo. Es poco probable

que los niveles de PCT de menos de 0,25 mg/l tengan una infección bacteriana (<1%). Se han realizado varios metaanálisis sobre la precisión diagnóstica de la PCT en la sepsis, y uno encontró una sensibilidad y especificidad del 77% y el 79%, respectivamente. La mayoría de estos estudios indican que la PCT es útil en el diagnóstico de infección documentada. Un metaanálisis de 2015 encontró que el valor de corte óptimo era 0,5 mg/l para descartar bacteriemia. Aunque la literatura sobre la terapia antibiótica guiada por PCT es alentadora, en este momento, los proveedores de emergencia no deberían usar PCT para dirigir la terapia antibiótica para pacientes con sepsis grave y shock séptico. Actualmente, la atención estándar en el tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico en el servicio de urgencias requiere la administración oportuna de antibióticos (Long, & Koyfman, 2017).

Ningún ensayo ha informado la mortalidad a largo plazo, las tasas de reingreso y los días sin hospitalización, y no se encontraron estudios relevantes sobre los costos asociados con el uso de procalcitonina (Evans, et al., 2021).

### **Proteína C reactiva (PCR)**

El nivel de PCR puede aumentar durante procesos infecciosos o no infecciosos y, a diferencia de la PCT, su síntesis hepática comienza de 6 a 8 horas después del inicio y las concentraciones máximas se alcanzan entre 36 y 50 horas después de que ha comenzado la infección. La vida media de la PCR es de 19 horas y es eliminada por el hígado (Mierzchala, & Lipinska, 2019).

Hay estudios con resultados diversos con respecto a la utilidad de la PCR como marcador pronóstico. La mayoría no ha podido demostrar una correlación entre la concentración de PCR al ingreso con la supervivencia de los pacientes<sup>1,3,9</sup>. Sin embargo, Lobo, et al. confirmaron la relación entre las concentraciones de PCR, la severidad de disfunción orgánica múltiple y la mortalidad (Prieto, et al., 2008).

Según Prieto, et al. (2008), en un estudio de cohorte retrospectivo, donde se analizó la PCR como factor pronóstico de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos. Las medias de PCR al ingreso fueron más altas en los pacientes con shock séptico y fallo multiorgánico, y también en los que ingresaron por enfermedades infecciosas. Mientras

tanto, las medias más bajas fueron las de los pacientes con enfermedades toxicológicas y neurológicas. Con respecto a mortalidad, para valores de PCR mayores que 1 mg/dl, la especificidad fue del 33,2% y la sensibilidad, del 83,6% con un valor predictivo positivo del 30,2%; para valores de PCR > 10 mg/dl, la especificidad fue del 72,3%, pero la sensibilidad tan solo fue del 50% con un valor predictivo positivo del 38,4% (Prieto, et al., 2008).

Considerando lo anterior, se puede observar que las cifras de PCR se encontraban más elevadas en personas de mayor edad. En ese sentido, se ha demostrado que las personas mayores tienen una respuesta de fase aguda alterada con un incremento más rápido de las concentraciones de PCR que los jóvenes. Esto probablemente esté influido por condiciones previas, como enfermedad coronaria, hipertensión arterial, osteoartritis, insuficiencia renal, etc., las cuales hacen que las concentraciones basales de PCR sean ligeramente mayores que las de los más jóvenes. El valor predictivo de muerte para la PCR es mayor a medida que aumentan sus concentraciones, con una especificidad del 72,3% cuando éstas superan los 10 mg/dl, tal como se evidenció en este estudio. Por ende, se debe considerar que, tanto el riesgo relativo de muerte, como la tasa de mortalidad aumentan a medida en que se incrementan los valores de PCR al ingreso de los pacientes (Prieto, et al., 2008).

**“Análisis de la evidencia de la revisión bibliográfica de los biomarcadores de utilidad clínica asociados con severidad y mortalidad en los en los pacientes con diagnóstico de sepsis y shock séptico en los servicios de emergencias” realizada por la Dra. Beatriz Araya Solano, residente de Medicina de Emergencias y el Dr. Jacobo Pardo Jara, médico asistente de Medicina de Emergencias.**

Considerando el tema de la presente investigación mencionada con anterioridad, se realizó un análisis de diferentes estudios que abordaron la temática investigada.

En Francia, se realizó un estudio titulado: “Lack of admission biomarkers clinical utility in outcomes prediction in patients suspected with infection in the emergency department”, realizado por Gornet, et al. (2021), de un único centro, retrospectivo, observacional, donde se compararon las habilidades de predicción de marcadores como: lactato, PCR, glóbulos blancos y polimorfonucleares con la PCT y, como outcomes, emplearon bacteremia, shock séptico y mortalidad.

Se utilizó una muestra de 459 pacientes, los cuales tenían más de 18 años y sospecha de infección, además de que se les había solicitado todo el panel de marcadores antes mencionados. Lo primero que llama la atención es el hecho de que son pacientes en el servicio de emergencias con sospecha de infección y debían cumplir con la solicitud de todos estos laboratorios. Por lo tanto, puede ser que muchos pacientes quedaran fuera de la muestra, además de que no se enfocaron en una población específica como definiciones de sepsis o shock séptico, sino solo pacientes en el servicio de emergencias con sospecha de infección. Por consiguiente, el análisis de los datos, de acuerdo con la presente revisión, debe ir más enfocado en los resultados con respecto a los pacientes más críticos, lo cual quiere decir los que presentaron shock séptico.

En dicho estudio, se usaron los siguientes cortes:

- PCT: 0,5 ng. mL
- PCR: 100mg.L
- Lactato: 2 mmol. L

Durante un año, se incluyeron 459 pacientes con sospecha de infección:

- Edad media de 60,4 años, siendo el 50,8% de sexo masculino.

- 364 (79,3%) fueron hospitalizados después de la visita a urgencias
- Un total de 45 (9,8%) pacientes presentaron bacteriemia
- Además, 39 (8,5%) pacientes presentaron shock séptico.
- 54 (11,8%) fallecieron durante su hospitalización (Gomet, et al., 2021).

Considerando dicha investigación, llama la atención que el porcentaje de pacientes con shock séptico es realmente bajo y la mortalidad es menor a la reportada estadísticamente en la literatura. Por lo tanto, el censo y los resultados se relacionan con una población menos enferma, lo cual se debe tener en cuenta a la hora de analizar los datos.

Los resultados del estudio fueron los siguientes:

- PCT y PCR mostraron la mejor discriminación para bacteriemia con un área bajo la curva (AUC) de 0,68 para PCT y 0,65 para PCR.
- La PCT y el lactato evidenciaron un buen poder de discriminación similar para el shock séptico, con un área bajo la curva (AUC) de 0,78 para ambos, y una pobre discriminación para la mortalidad hospitalaria con un AUC de 0,62 para PCT y 0,69 para el lactato.
- La presión arterial sistólica y la oximetría de pulso mostraron una discriminación similar para el shock séptico que la PCT o el lactato, mientras que evidenciaron una mayor discriminación para la mortalidad hospitalaria que la PCT.

El shock séptico y su relación con la mortalidad hospitalaria se asociaron a pacientes con mayor edad, menor presión arterial sistólica (PAS), menor presión arterial diastólica (PAD), menor frecuencia cardíaca, menor pulsioximetría, menor escala de coma de Glasgow (GCS), mayor PCT y mayor lactato (Gomet, et al., 2021).

Como conclusión, se estableció que los biomarcadores de admisión habituales carecían de utilidad clínica para predecir el shock séptico o la mortalidad hospitalaria. PCR y PCT son poco eficientes en la predicción de bacteriemia (Gomet, et al., 2021).

Si se tiene en cuenta lo analizado previamente sobre la población utilizada, de este estudio, es posible rescatar de este estudio que los signos vitales siguen siendo más útiles y baratos que un marcador de laboratorio para una variable tan importante como la

mortalidad. Además, la relación de la PCT y el lactato sea el mismo para discriminar shock séptico establece definitivamente al lactato como una herramienta muy barata y confiable. En este mismo estudio, se percibe que la mortalidad definitivamente se asocia con pacientes de mayor edad y que los signos vitales tienen un valor predictivo positivo en relación con variables de laboratorio.

Por otra parte, otro estudio piloto observacional prospectivo, desde el 2013 al 2024, fue realizado por Quinten, et al. (2016) y denominado: "Trends in vital signs and routine biomarkers in patients with sepsis during resuscitation in the emergency department", el cual fue hecho en un hospital de los Países Bajos. Dichos autores querían observar las tendencias en los signos vitales y los niveles de biomarcadores durante la reanimación de la sepsis en el departamento de emergencias.

El estudio se aplicó a una muestra de 99 pacientes adultos sin traumatismos con sospecha de infección y 2 o más criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica admitidos en urgencias. Se recolectaron los datos en dos tiempos diferentes: los signos vitales y niveles de biomarcadores al ingreso (T0) y a las 3 h en el SU (T1) (Quinten, et al., 2016).

En relación con los resultados, en total, se analizaron los datos de 99 pacientes:

- 63 presentaron sepsis.
- 30 sepsis severa
- 6 shock séptico
- Mortalidad hospitalaria: 5.1%
- Mortalidad a los 28 días: 3,0%

Además, la presión arterial en T0 y T1 se relacionó inversamente con la gravedad de la sepsis, ya que la presión arterial disminuyó con el aumento de la gravedad de la sepsis. Todos los signos vitales disminuyeron, excepto la saturación periférica de oxígeno, la cual sufrió un aumento. Casi todos los biomarcadores de rutina disminuyeron durante la reanimación, excepto la proteína C reactiva, las bandas, el potasio, la troponina T y la bilirrubina directa, que se mantuvieron estables. El sodio, el cloruro y la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral aumentaron ligeramente (Quinten, et al., 2016).



Con respecto a las conclusiones, los niveles de signos vitales y biomarcadores mostraron tendencias descendentes durante la reanimación, a excepción de los parámetros directamente afectados por las modalidades de tratamiento. A pesar de estas tendencias, la mayoría de los pacientes mejoraron clínicamente. Las tendencias en los signos vitales y los biomarcadores de rutina pueden ser útiles para predecir el curso clínico y la respuesta al tratamiento en pacientes con sepsis durante la reanimación temprana (Quinten, et al., 2016).

En este estudio, la población fue muy poca. Además, la cantidad de pacientes graves fue escasa. Asimismo, se puede notar la tasa de mortalidad y la heterogeneidad de la población estudiada. Sin embargo, aporta que, definitivamente, los signos vitales de ingreso son un parámetro, tanto de severidad, como para ver si nuestras intervenciones terapéuticas son efectivas y nos ayudan a derribar mitos, devolviéndonos a lo básico, rápido accesible y barato como los signos vitales en la predicción de severidad.

En Pensilvania, se llevó a cabo un estudio desde el 2005 hasta el 2009, denominado: "Risk factors for mortality despite early protocolized resuscitation for severe sepsis and septic shock in the emergency department", el cual fue realizado por Drumheller, et al. (2015), de tipo observacional, retrospectivo, cohorte en un único centro. Se incluyeron 411 pacientes adultos. La población de análisis fue en un servicio de urgencias e incluyó a pacientes con diagnóstico de sepsis grave o shock séptico elegibles para reanimación protocolizada temprana e instituyó un algoritmo de tratamiento integral basado en el estudio de Rivers, et al.

Por lo tanto, se utilizaron las definiciones antiguas de sepsis grave. Se definió como un paciente con sospecha de infección y la presencia de 2 o más criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), y evidencia de disfunción orgánica aguda. El shock séptico se definió como hipotensión arterial (presión arterial sistólica  $<90$  mm Hg) a pesar de la reanimación adecuada con líquidos (N1500 ml) o el uso de vasopresores y lactato  $\geq 4.0$  mmol/L. El propósito fue identificar los factores de riesgo asociados con la mortalidad hospitalaria entre los pacientes del servicio de urgencias (SU) con sepsis grave y shock séptico manejados con reanimación temprana protocolizada. Se utilizó la regresión multivariable para identificar los factores asociados de forma independiente con la mortalidad hospitalaria (Drumheller, et al., 2015).

Los resultados del estudio fueron los siguientes:

- La edad media fue de  $59,5 \pm 16,3$  años.
- El 57% eran hombres.
- El lactato promedio fue de 4,8 mmol/l (3,5-6,7).
- El 54% tenía cultivos positivos.
- 27% recibió vasopresores en el servicio de urgencias.

De los 411 pacientes del estudio, 203 (49%) con sepsis grave más lactato  $\geq 4,0$  mmol/L y 208 (51%) cumplían criterios para shock séptico. Trescientos seis (74%) pacientes sobrevivieron al alta hospitalaria, mientras que 105 (26%) pacientes sufrieron mortalidad intrahospitalaria (Drumheller, et al., 2015).

La edad, el cáncer activo, el estado de no reanimación al llegar al servicio de urgencias, la falta de fiebre, la hipoglucemia y la intubación se asociaron en forma independiente con una mayor mortalidad hospitalaria. El aclaramiento de lactato y la diabetes se asociaron con un menor riesgo de muerte hospitalaria. Aunque los pacientes con sepsis se presentan con mayor frecuencia febriles y con hiperglicemia como resultado de los mediadores inflamatorios circulantes y las hormonas del estrés, los resultados mostraron que la hipoglucemia y la falta de fiebre en el servicio de urgencias se asociaron con un mal resultado entre los pacientes con sepsis grave (Drumheller, et al., 2015).

Respecto de las conclusiones, se identificó una serie de factores que se asociaron con la mortalidad hospitalaria entre los pacientes de urgencias con sepsis grave o shock séptico a pesar del tratamiento con reanimación temprana protocolizada. Estos hallazgos brindan información sobre aspectos de la atención temprana de la sepsis que pueden ser objetivos para futuras intervenciones (Drumheller, et al., 2015).

En esta misma revisión, se citan 2 estudios:

- Giannazzo, et al. examinaron una serie de variables identificadas mediante la búsqueda en la literatura en una población de 90 pacientes con una mortalidad a los 28 días del 51%, de los cuales solo el 6% ingresaron en la UCI, y encontraron que la edad  $\geq 80$ , el uso de insulina, la insuficiencia renal aguda y el lactato  $\geq 5$  mmol/L se asociaron con la mortalidad.

- Sivayoham, et al. analizaron un gran conjunto de datos de variables entre 641 pacientes con sepsis en el servicio de urgencias ingresados en la UCI y encontraron que la edad, la albúmina sérica y el índice internacional normalizado fueron los factores asociados de forma independiente con la mortalidad hospitalaria en la regresión multivariable. Sin embargo, sus hallazgos se vieron limitados por una gran cantidad de datos faltantes y por la falta de detalles sobre quién recibió terapia temprana dirigida por objetivos y en qué medida se implementó (Drumheller, et al., 2015).

En el anterior estudio, se encuentra una población relacionada en mayor grado con el objetivo de la presente investigación, ya que son pacientes con diagnóstico de sepsis o shock séptico en los cuales se analizaron los factores de riesgo referentes a la mortalidad, el cual es el propósito de esta revisión.

En ese sentido, es posible analizar que el porcentaje de mortalidad sí es más similar al reportado en otros estudios. Cuando se analizan las variables independientes, nuevamente, la edad se asocia a mayor mortalidad. En este estudio, al valor del lactato de ingreso, no se le da tanta importancia porque forma parte de los criterios de inclusión, sino más bien al aclaramiento del lactato como una herramienta de sobrevida y evidencia también que los pacientes en los cuales se agotaron las hormonas contrarreguladoras (hipoglicemia y ausencia de fiebre) estaban evidentemente más enfermos.

Cuando se cita a los otros dos estudios, se critica, en el mismo artículo, la falta de estandarización de la población y que no se reanimaron según el protocolo Rivers. Aun con esto en contra, nuevamente, la edad se asocia a mortalidad, así como la hiperlactatemia.

Por otra parte, el análisis realizado en Corea, desde el 2019 hasta el 2020, por parte de Lee, et al. (2022), de tipo observacional y retrospectivo, denominado: "Clinical usefulness of biomarkers for diagnosis and prediction of prognosis in sepsis and septic shock". El objetivo de este estudio fue evaluar el papel de los biomarcadores en el diagnóstico de sepsis y shock séptico en pacientes ingresados en el servicio de urgencias. Retrospectivamente, se revisaron los registros médicos de los pacientes con diagnóstico de sepsis, utilizando la nueva definición con SOFA y que se sometieron a la medición de biomarcadores séricos, incluido el ácido láctico, la proteína C reactiva, la procalcitonina (PCT) y la presepsina (Lee, et al., 2022).

La media de pacientes fue 249, los pacientes se subdividieron en 3 grupos; no sepsis, sepsis y shock séptico de acuerdo con la nueva definición utilizando la puntuación de evaluación de falla orgánica secuencial (Lee, et al., 2022).

Los resultados del estudio fueron los siguientes:

- La edad media fue de 69,3 años.
- 55,8% de la población estudiada eran mujeres.
- Se diagnosticó sepsis en 98 (39,4%).
- Shock séptico en 35 (14,1%).

Las tasas de mortalidad a los 30 días de los grupos de sepsis sin y con shock séptico fueron del 1,6% y el 25,7%, respectivamente. La tasa de mortalidad general a los 30 días fue del 8,8%. En el análisis multivariante de Cox, un mayor nivel de ácido láctico (hazard ratio [HR], 1,328; IC 95%, 1,061–1,663,  $p = 0,013$ ), enfermedades pulmonares crónicas predisponentes (HR, 7,035; IC 95%, 1,687–29,341,  $p = 0,007$ ) y un valor elevado de SAPSIII (HR, 1,046; 95% IC, 1,015–1,078,  $P = 0,003$ ) fueron factores de riesgo independientes de mortalidad en pacientes con sepsis (Lee, et al., 2022).

En el análisis multivariable, un alto nivel de PCT fue un predictor independiente de sepsis (odds ratio [OR], 1,028; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,006–1,051;  $P = 0,011$ ). La PCT también fue un factor de riesgo independiente de shock séptico (OR, 1,043; IC 95%, 1,016–1,071,  $P = 0,02$ ). En el análisis de la curva característica operativa del receptor, el área bajo la curva de PCT para predecir sepsis y shock séptico fue de 0,691 ( $p < 0,001$ ) y 0,734 ( $p < 0,001$ ), respectivamente. En este estudio, el valor de corte óptimo de PCT para sepsis y shock séptico fue de 0,595 ng/ml (AUC = 0,691, IC del 95%: 0,623–0,759,  $P < 0,001$ ) y 9,1 ng/ml (AUC = 0,734, IC del 95%: 0,633–0,836,  $P < 0,001$ ), respectivamente. El mejor nivel de corte de la PCT fue 9,1 ng/mL con una sensibilidad del 48,6% y una especificidad del 89,3% (Lee, et al., 2022).

PCT fue un biomarcador útil para predecir sepsis y shock séptico en el servicio de urgencias. Un nivel más alto de ácido láctico, enfermedades pulmonares crónicas predisponentes y un puntaje SAPS III alto se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con sepsis. (Jae Ha Lee, 2022)

Como conclusión, la PCT fue el biomarcador más útil para predecir la sepsis y el shock séptico entre los biomarcadores en pacientes en el servicio de urgencias. En cuanto al pronóstico, un nivel alto de lactato, la enfermedad pulmonar crónica predisponente y una puntuación alta de SAPS III en el servicio de urgencias fueron factores pronósticos independientes de mortalidad (Lee, et al., 2022).

En el anterior estudio, es posible analizar una población, con criterios de inclusión más actualizados, con una tasa de mortalidad de shock séptico, que se aproxima a esperada. Llama la atención que, en este estudio al hacer distintos cortes de la PCT, si hace diferencias con respecto a la predecir shock séptico, pero confirma lo mismo que los previos y es que no predice mortalidad. En éste, nuevamente el lactato (promedio de 5.25 mmol. l) si tiene valor pronóstico de mortalidad, en este estudio agregan un nuevo dato demográfico que como lo son las enfermedades pulmonares crónicas, que se asocian a mortalidad. La edad no demostró ser estadísticamente significativa.

Otro estudio analizado se realizó en un servicio de emergencias de Corea del Sur, desde el 2007 al 2016. El estudio se denominó: "Risk factors for mortality in patients with low lactate level and septic shock" y fue realizado por Oh, et al. (2017). Es de cohorte observacional retrospectivo inscribió a 1043 pacientes, mayores de 18 años que cumplían con la definición revisada de shock séptico. Los pacientes que cumplieron con 2 o más criterios de SRIS y mostraron signos de infección fueron evaluados para ver si era elegibles, por una de las siguientes dos condiciones: a) presión arterial sistólica inicial <90 mmHg a pesar de la reanimación adecuada con líquidos, o b) nivel de lactato arterial inicial 4 mmol/L. Nuestro objetivo fue evaluar la importancia pronóstica del valor de corte para el lactato mediante la comparación de la presentación clínica y el resultado entre pacientes con shock séptico con niveles altos y bajos de lactato (Oh, et al., 2017).

En relación con los resultados, de los 1022 pacientes elegibles:

- El grupo de lactato alto incluyó a 653 (63,9%) pacientes.
- La edad media de los participantes fue de 65,7 años.
- Tasa de mortalidad total fue del 16,0%.
- 369 tenían un nivel de lactato arterial de 2 mmol/L.

La falla multiorgánica fue significativamente más frecuente en el grupo de lactato alto que en el grupo de lactato bajo. La mortalidad a los siete días (10,3 frente a 1,6%,  $p < 0,001$ ) ya los 28 días (15,6 frente a 4,9%,  $p < 0,001$ ) fueron significativamente más altas para el grupo con lactato alto que para el grupo con lactato bajo.

En dicho estudio, la mortalidad a los 28 días fue del 11,7% en todos los pacientes. Sin embargo, la tasa de mortalidad total en este estudio fue del 16,0%. Después de dividir la mortalidad total por rango de lactato, se encuentra que la mortalidad total fue del 25,6% (103/403) en el grupo de pacientes con lactato  $>4$  mmol/L, que fue significativamente mayor que la mortalidad del grupo de pacientes con lactato  $<1$  mmol/L (5,8%, 8/138,  $p < 0,001$ ).

En el análisis de subgrupos de los factores de riesgo que afectan la mortalidad en el grupo con bajo nivel de lactato, la puntuación alta en la evaluación de fisiología aguda y salud crónica II (APACHE II) ( $p < 0,003$ ), la proteína C reactiva alta ( $p < 0,034$ ) y la insuficiencia cardíaca crónica ( $p < 0,001$ ) se asociaron de forma independiente con la mortalidad a los 28 días.

Otros estudios citados en este mismo artículo son los siguientes:

Mikkelsen et al. informaron que el lactato inicial se asoció de forma independiente con la mortalidad en pacientes con sepsis grave. Por lo tanto, el lactato es un factor importante para predecir la gravedad en los pacientes con shock séptico, pero persiste la controversia con respecto al valor de corte óptimo. El nivel de lactato universalmente aceptado que representa la hipoxia tisular es de 4 mmol/L y se aplica a menudo cuando se inicia la reanimación en pacientes con shock séptico. Sin embargo, Bakker y sus colegas informaron que el lactato  $>2$  mmol/L es un predictor independiente de mortalidad en el shock séptico. En 2015, Casserly, et al. adujeron que los pacientes con lactato  $>2$  mmol/L tenían una mortalidad significativamente mayor (42,3% [IC 95%, 41,2-43,3]) en las comparaciones ajustadas por riesgo con otros subgrupos.

Como conclusiones, el estudio demuestra que el nivel de lactato arterial es un predictor diagnóstico y pronóstico muy confiable del shock séptico. La puntuación SOFA se correlacionó bien con el lactato arterial. Sin embargo, no hubo casos despreciables de mortalidad en pacientes sin hiperlactatemia. En el grupo de lactato bajo, la puntuación APACHE II alta, la PCR alta y la ICC afectaron la tasa de mortalidad de forma independiente. Se debe considerar la reevaluación del lactato arterial cuando se trata a

pacientes con sospecha de shock séptico y lactato arterial bajo, si el paciente tiene una puntuación APACHE II alta, PCR alta e insuficiencia cardíaca congestiva. Se necesitan más estudios que identifiquen otros factores predictivos para casos de shock séptico de alto riesgo sin hiperlactatemia.

En esta revisión, la cual tiene una muestra muy grande, se emplearon las definiciones previas de sepsis, sin embargo, el objetivo de evaluar el lactato como predictor de mortalidad y severidad. Esto aclara una vez más que sí lo es independientemente del corte, incluso entre más alto, más riesgo de mortalidad. Asimismo, obliga a racionalizar que hay pacientes sin hiperlactatemia que también tienen riesgo de morir y no es posible utilizar la herramienta como único parámetro discriminatorio, aunque sí demuestra ser muy útil.

Posteriormente, se analizó un metaanálisis publicado por Andriolo, et al. (2017) denominado: "The effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock", el cual tenía como objetivo: Evaluar la efectividad y la seguridad de la evaluación de la PCT sérica para reducir la mortalidad y la duración del tratamiento antimicrobiano en adultos con sepsis, sepsis grave o shock séptico. Solo se incluyeron ensayos controlados aleatorios que evaluaron las decisiones guiadas por PCT en al menos uno de los brazos de comparación para adultos (18 años de edad) con sepsis, sepsis grave o shock séptico, según definiciones internacionales. Con modelos de efectos aleatorios para los siguientes resultados primarios: mortalidad y tiempo dedicado a recibir terapia antimicrobiana en el hospital y en la unidad de cuidados intensivos (UCI), así como tiempo dedicado a la ventilación mecánica y cambio en el régimen antimicrobiano de un espectro amplio a uno más estrecho (Andriolo, et al., 2017).

Se incluyeron diez ensayos con 1215 participantes. La evidencia más actualizada, hasta octubre del 2016. Los resultados no mostraron diferencias significativas en la mortalidad en el seguimiento más largo (124/573; 21,6% frente a 152/583; 26,1%), a los 28 días (37/160; 23,1% frente a 39/156; 25%), al alta de la UCI (28/247; 11,3% frente a 25/259; 9,6%) o al alta hospitalaria (82/398; 20,6% frente a 81/407; 19,9%), respectivamente, para los grupos PCT y no PCT. Además, los investigadores no encontraron diferencias en la ventilación mecánica, la gravedad clínica, la reinfección o la duración de la terapia antimicrobiana (Andriolo, et al., 2017).

Como conclusión, la evidencia actualizada de calidad muy baja a moderada, con un poder muestral insuficiente por resultado, no respalda claramente el uso de la terapia antimicrobiana guiada por procalcitonina para minimizar la mortalidad, la ventilación

mecánica, la gravedad clínica, la reinfección o la duración de la terapia antimicrobiana de pacientes con condiciones sépticas (Andriolo, et al., 2017).

Para efectos de esta revisión, interesa observar la evidencia sobre mortalidad y, una vez más, se define, que la PCT no tiene valor predictivo con respecto a mortalidad, en este metaanálisis, que tiene una gran cantidad de pacientes e información.

Otro metaanálisis realizado en Colombia, incluyó artículos que evaluaron ISS en pacientes adultos con sepsis severa y shock séptico, entre 1966 y 2015. Dicho estudio se denominó: "Utilización del índice de shock en el manejo de pacientes con sepsis severa y choque séptico: una revisión sistemática" y fue realizado por Diaztagle, et al. (2016).

Otro aspecto para discutir son los puntos de corte utilizados en los diferentes estudios. Si bien descripciones iniciales establecieron unos valores de normalidad para el IS entre 0,5-0,77, no es claro qué puntos de corte utilizar, lo cual es evidente en los estudios identificados en los cuales se utilizaron puntos de corte de 0,7; 0,8; 1 y 1,2, aunque el punto de corte de 1 parece ser el que genera más consenso. Hay que tener en cuenta, además, que muchos pacientes que cursan con shock séptico tienen múltiples comorbilidades y reciben medicaciones tipo beta bloqueadores, por ejemplo, que interfieren en algunos de los parámetros de esta medida y limitan el potencial uso de esta herramienta. Por lo tanto, no está bien definido un punto de corte específico que pueda ser utilizado para todos los pacientes.

En relación con los resultados, se identificaron 3.901 artículos de los cuales 4 cumplieron criterios de inclusión. Los estudios fueron observacionales y utilizaron diferentes puntos de corte para el ISS (0,8-1,2). Dos artículos muestran una relación entre el aumento sostenido del ISS con la mortalidad, falla orgánica, necesidad de soporte vasopresor, hospitalización en cuidados intensivos e hiperlactatemia. Un estudio demostró la utilidad durante la prueba de líquidos para identificar a pacientes no respondedores y otro más mostró una correlación inversa con el índice de trabajo ventricular izquierdo.



Como conclusión, pocos estudios han evaluado el ISS en el contexto de pacientes con sepsis severa y choque séptico. Sus resultados sugieren que este índice puede ser útil en la predicción de resultados adversos y en definir el manejo con líquidos en este grupo de pacientes (Diaztagle, et al., 2016).

Este metaanálisis no aclara que el ISS es una herramienta útil de alarma, hay mucha controversia sobre el corte, pero lo que sí está claro es que entre más alto el valor, mayor severidad. Puede ser útil utilizarla en el triage, pero hay que entender también las variables de las cuales depende y en cuales escenarios, puede no ser útil (Berger, et al., 2012).

Otro estudio revisado se denominó: “Shock Index and Early Recognition of Sepsis in the Emergency Department: Pilot Study” y fue realizado por Berger, et al. (2012). Fue un análisis retrospectivo, cohorte de pacientes adultos, desde 2007 al 2008, en USA, con una muestra de 2524 pacientes. Se incluyeron pacientes con sospecha de infección fueron examinados para detectar: sepsis grave. Tiene la finalidad de 2 outcomes: hiperlactatemia (marcador de morbilidad) y mortalidad a los 28 días (Berger, et al., 2012).

En relación con los resultados con una muestra de 2524 pacientes, se evidencia lo siguiente:

- 290 (11,5%) pacientes presentaron hiperlactatemia
- 361 (14%) pacientes fallecieron dentro de los 28 días.
- 

Los sujetos con un ISS anormal de 0,7 o mayor (15,8%) tenían tres veces más probabilidades de presentar hiperlactatemia que aquellos con un SI normal (4,9%). El valor predictivo negativo (VPN) de un  $ISS \geq 0,7$  fue del 95%, idéntico al VPN de SRIS.

Se encontró que un ISS de  $\geq 1$  es 48% sensible y 81% específico. El ISS funciona bien como predictor de hiperlactatemia y mortalidad a los 28 días. Los sujetos con un ISS de 0,7 tuvieron 3 veces más probabilidades de tener hiperlactatemia que aquellos con un ISS menor de 0,7. De manera similar, los sujetos con un ISS de 1,0 tenían 3 veces más

probabilidades de presentar hiperlactatemia que aquellos con un ISS menor de 1,0. Las frecuencias de hiperlactemia y mortalidad a los 28 días fueron similares entre los grupos, de acuerdo con estudios previos (Berger, et al., 2012).

Este estudio muestra que los pacientes con un ISS normal (menos de 0,7) tienen un 95% de probabilidades de no presentar un marcador establecido de sepsis grave: un nivel alto de lactato. Un ISS normal puede servir como complemento para informar al médico sobre qué pacientes priorizar para recibir atención (Berger, et al., 2012).

Como conclusión, el ISS es una modalidad efectiva y sin costo en la evaluación inicial de pacientes con riesgo de sepsis. Se encontró que los pacientes que presentaban una supuesta infección y un ISS normal tenían un riesgo muy bajo (VAN alto) de sepsis grave oculta en el momento de la presentación. ISS se puede utilizar como una herramienta adicional de evaluación, una "bandera roja" para enfermedades graves; esto es particularmente útil cuando los signos vitales tradicionales parecen relativamente benignos (Berger, et al., 2012).

A partir de este estudio, se puede concluir que el ISS sirve como sistema de alarma en los pacientes indiferenciados y con sospecha de sepsis, y podría traducir su anormalidad un lactato más alto, pero no sirve como herramienta para predicción, de mortalidad, es solo una alarma útil en el triage.

Por otra parte, se consultó una revisión de artículos denominada: "Utility of the Shock Index in Patients With Sepsis" realizada por Tseng, & Nugent (2015), quienes revisaron artículos publicados entre 1990 y el 2014, y la mayoría de los estudios fueron retrospectivos y difirieron en el diseño. No fue posible realizar un metaanálisis. Los autores revisaron la literatura para determinar la utilidad del ISS en el manejo de pacientes con sepsis y en la predicción de resultados adversos en estos pacientes. El ISS tiene un rango de valores y no se ha establecido una definición uniforme de un ISS anormal. En los estudios revisados, los valores anormales de SI oscilaron entre más de 0,7 y más de 1,0 (Tseng, & Nugent, 2015).

Los niveles de lactato sérico se asocian con mortalidad y sepsis grave, independientemente de la presencia de insuficiencia orgánica y shock. Sigue siendo un predictor razonablemente bueno en los pacientes sin shock con sepsis después del ajuste de variables clínicas importantes, como la edad, la terapia temprana dirigida por objetivos, la transfusión, la insuficiencia hepática y las puntuaciones APACHE 2. El ISS tiene algunas características muy favorables, que incluyen disponibilidad, bajo costo y relevancia directa para la sepsis. Un ISS alto predice niveles elevados de lactato y presencia de criterios SIRS en pacientes con sepsis. Un ISS anormal después de la administración de fluidos puede reflejar una reanimación inadecuada y/o disfunción cardíaca en pacientes con sepsis, mientras que un ISS normal en asociación con una presión venosa central normal, predice una respuesta limitada a la reanimación adicional con líquidos en pacientes con sepsis. Este índice puede ser menos útil en pacientes geriátricos porque estos pacientes a menudo tienen comorbilidad, lo que altera las respuestas cardiovasculares a la sepsis (Tseng, & Nugent, 2015).

En esta revisión, es posible notar que, una vez más, el ISS solo se asocia con hiperlactatemia y podría ser una medida útil para evaluar nuestros intentos de reanimación. Asimismo, se hace hincapié en las variables que pueden disminuir la sensibilidad de esta herramienta.

En Malasia, se estudiaron 50 pacientes ingresados en el Centro Médico de la Universidad de Malaya entre junio de 2009 y junio de 2010 en un estudio denominado: "Value of shock index in prognosticating the short term outcome of death for patients presenting with severe sepsis and septic shock in the emergency department" realizado por Yussof, et al. (2012). Fue un estudio observacional y retrospectivo. Los pacientes fueron preseleccionados del registro de datos de admisión, que anotó el diagnóstico que contenía las palabras "sepsis", "sepsis grave" y "shock séptico". Los pacientes que comenzaron con inotrópicos de inmediato no se incluyeron en el grupo de estudio debido a la influencia potencial del inotrópico en la proporción (ISS 2) calculada. Los pacientes con shock séptico que se incluyeron fueron pacientes que no respondieron a la reanimación adecuada con líquidos dentro de las primeras 2 horas o pacientes que mostraron respuestas transitorias a los líquidos, después de lo cual se inició más tarde el soporte con presor (> 2 horas después de la llegada) (Yussof, et al., 2012).

Los resultados del estudio fueron los siguientes:

- Sepsis grave 31 (62%)
- Shock séptico fue 19 (38%)
- Sobrevivientes 23 (46%)
- Mortalidad 27 (54%)

Ellos utilizaron el (ISS 1) al ingreso al servicio de emergencias y después de 2 horas de reanimación en urgencias (ISS 2). Y los resultados demuestran que (ISS 1) tiene una alta sensibilidad (73,1%) pero poca especificidad (45,8%) para predecir la mortalidad entre los pacientes con sepsis grave y shock séptico en el servicio de urgencias, sin embargo el mejor predictor de muerte fue (ISS 2) con una sensibilidad del 80,8%, especificidad del 79,2% (Yussof, et al., 2012).

Como conclusión, el ISS 2 puede utilizarse potencialmente como un predictor fiable de muerte en pacientes que presentan shock séptico y sepsis grave en un servicio de urgencias. Estos parámetros deben analizarse más a fondo en un estudio prospectivo a mayor escala para determinar su validez (Yussof, et al., 2012).

Este estudio demostró una tasa de mortalidad muy alta, por lo tanto, se podría pensar que los pacientes estaban más críticos. El análisis iba en relación por ISS al ingreso y a las 2h, para predecir mortalidad, que sí demostraron predecirla, pero puede ser quizás por lo previo mencionado, que se encontraban más críticos. Ello deja como evidencia la utilización seriada de esta herramienta, pues quizás sirva para la toma de decisiones o para identificar pacientes que se encuentran más graves.

## Conclusiones

En este trabajo investigativo, es posible concluir que el shock séptico es un diagnóstico con alta prevalencia y mortalidad en los servicios de emergencias, al igual que globalmente. Sin embargo, hasta la actualidad, no existe una herramienta que tenga la capacidad de detectarlo tempranamente o logre ser validada para su uso. Actualmente, se siguen muchas investigaciones al respecto, como se pudo analizar, aún las bases fisiopatológicas no están del todo claras, aunque si, mejor entendidas que en el pasado, falta aún comprender ciertas variables y desechar mitos sobre el tema, que podrían ser en el futuro, las bases de reconocimiento temprano y de intervenciones terapéuticas.

Con respecto a las variables sociodemográficas, los estudios y la evidencia son poco concluyentes. No hay ningún estudio que haya analizado esta variable solo como objetivo único, pero si podemos notar, que la edad es la variable con más peso, en relación con la mortalidad en sepsis, entre mayor la edad, más severidad y mortalidad, por lo que ser adulto mayor, si parece ser un factor de riesgo. Las comorbilidades más importantes asociadas a complicaciones y severidad fueron las cardiovasculares, las enfermedades respiratorias y el cáncer activo.

Estas conclusiones se realizan a partir de muestras muy heterogéneas, con respecto a las definiciones como tal de la población estudiada en los diferentes estudios lo que quiere decir que son análisis de pacientes, tanto en estado de shock, como los que desarrollaron sepsis, pero sí son factores de riesgo que, en muchos estudios, son estadísticamente significativos. Por lo tanto, podrían tenerse en cuenta en el abordaje inicial: la edad y las comorbilidades cardiacas o respiratorias.

Con base en las variables clínicas, en definitiva, es necesario volver a las bases. Prácticamente, en todos los estudios, se vio asociada la mortalidad con la alteración de los signos vitales al ingreso, en forma principal, la PAS, PAM y la temperatura, tanto fiebre, como la ausencia de ella en un paciente críticamente enfermo, que quizás la temperatura, al ser un dato que alarma para el médico, sobre sepsis, hace que se le preste más atención a ese paciente.

Gracias a esta revisión, es posible afirmar que herramientas tan básicas, simples y accesibles como los signos vitales llegan a ser más sensibles que los estudios de laboratorios para la predicción de mortalidad. Por ende, se concluye que un análisis organizado, racional y adecuado de los signos vitales en la clasificación de los pacientes en el servicio de emergencias representa una herramienta útil, con evidencia y fácil de utilizar, la cual puede ayudar a identificar pacientes graves y, en escenarios de bajos recursos, puede tener un gran impacto y está avalado por la evidencia.

El índice de shock sistólico sigue demostrando ser una herramienta útil a la hora de clasificar pacientes y no así para predecir mortalidad. Es incluso más sensible que los signos vitales aislados en la mayoría de escenarios para alarmar al médico sobre severidad de la consulta y depende del corte utilizado, por ejemplo, el corte mayor a 1 es uno de los más utilizados en la literatura que se asocian a severidad o su utilización seriada, la comparación del ISS de ingreso con otra medición después de la reanimación (2 horas), ayuda a ver respuesta terapéutica y severidad, lo cual aumenta la sensibilidad de esta herramienta. Sin embargo, se deben entender también las variables donde pierde sensibilidad para no cometer errores como: algunos medicamentos de base, la edad, etc. Aun con esto en mente, sirve como una alarma temprana e incluso permite identificar severidad en pacientes con signos vitales, dentro de los rangos de normalidad. En ese sentido, lo que sí queda claro en conclusión con el ISS es que sirve para determinar severidad de la enfermedad únicamente y para predecir hiperlactatemia en esos pacientes, pero no para la predicción de mortalidad.

Sobre el lactato, que es una de las variables más controvertidas en la literatura, sigue siendo útil. Es incluso parte de los criterios diagnósticos de shock séptico y tiene evidencia que lo relaciona con mortalidad, sin embargo, el corte utilizado en los diferentes estudios y la poca uniformidad que tiene en la literatura crea cierto grado de confusión al respecto, pero podemos concluir, que es una herramienta útil, sencilla y accesible, que entre más elevado se encuentre mayor severidad y mortalidad traduce, por ejemplo la mayoría de estudios hablan de severidad con lactatos superiores a 2 mmol.L y mortalidad con lactatos superiores a 4 mmol.L. No obstante, es importante mencionar que, como todo laboratorio complementario, se debe utilizar de acuerdo con el contexto clínico. Se debe saber cuáles son las bases fisiológicas del mismo, así como la fisiopatología y diferentes vías de producción para poderla utilizar de una manera más acertada y más fiable.

La evidencia sobre los marcadores inflamatorios, como la procalcitonina y la proteína c reactiva, es muy clara respecto de que no predicen mortalidad. Dependiendo de los cortes utilizados para poderlas interpretar, se pueden traducir en sepsis, sin embargo, son costosas y no son mejores que el lactato. Para PCT, los cortes superiores de 9 ng. mL y para PCR superior a 100mg.L son los más sensibles para predecir sepsis. Sin embargo en los servicios de emergencias, no ayudan a tomar decisiones inmediatas. En lo que sí se tiene evidencia es que ayudan a identificar severidad, cuando se interpreta adecuadamente, en el paciente adecuado y con un valor corte que tenga evidencia. Es necesario tener en cuenta que se pueden elevar por otras enfermedades y no solo en los casos de sepsis.

Por lo tanto, se concluye que son estudios de laboratorio costosos, que aportan poco al servicio de emergencias y que se pueden usar para definir severidad o en caso de dudas diagnósticas, pero no deben retrasar el manejo de los pacientes y no deben de ser parte de ningún protocolo de reconocimiento temprano de la sepsis. Incluso, las guías del SSC no recomiendan la PCT para uso en identificación, ni como guía para uso de antibióticos.

Por último, con esta revisión, se concluye que aún hace falta mucha investigación en el tema con respecto a sepsis y shock séptico. Aún no se tienen claras muchas aristas, pero que es necesario enfocarse en las bases y en lo esencial para no perder de vista que los signos vitales y su adecuada interpretación. Éstos son nuestros mejores aliados en los servicios de emergencias y se les debe dar la importancia y el reconocimiento que merecen. Además, se debe realizar un trabajo de educación a todo el personal sobre la relevancia de dichos signos.

## Recomendaciones

1. Realizar el reconocimiento temprano de los pacientes con shock séptico y sepsis, lo cual tiene un impacto en la mortalidad y morbilidad.
2. Implementar, en los servicios de emergencias, una adecuada identificación de estos pacientes desde clasificación. Esto se podría realizar con una interpretación adecuada de los signos vitales y la implementación del índice de shock sistólico como herramienta de reconocimiento temprano.
3. Usar el lactato, pues ha demostrado tener impacto en predecir mortalidad, especialmente en si es mayor a 4mmo.L, teniendo en cuenta los tipos de hiperlactatemia y el contexto del paciente.
4. Emplear los marcadores inflamatorios como la PCR y la PCT, ya que pueden ser un complemento para ayudarnos en la identificación de estos pacientes. Sin embargo, la evidencia para los servicios de emergencias es contundente en aclarar que son costosos y no definen conductas terapéuticas.
5. Individualizar los pacientes de acuerdo con factores de riesgo, contexto clínico, signos vitales y algunos laboratorios complementarios, la cual es la forma ideal de tomar decisiones acertadas en el día a día, ya que ningún biomarcador solo ha demostrado tener evidencia suficiente para predecir mortalidad.



## Bibliografía

1. Andriolo, B., Andriolo, R., Salamao, R., & Atallah, Á. (2017). The effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. DOI: 10.1002/14651858.CD010959.
2. Bakker, J., Nijsten, M.W., & Jansen, T.C. (2013). Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Annals of Intensive Care*. <http://www.annalsofintensivecare.com/content/3/1/12>.
3. Bauer, R., & Wetzker, R. (2020). The cellular basis of organ failure in sepsis—signaling during damage and repair processes. *Med Klin Intensivmed Notfmed 2020* . 115 (Suppl 1):S4–S9. <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00673-4> .
4. Berger, T., Green, J., Horeczko, T., Hagar, Y., Garg, N., Suárez, A., Panacek, E., & Shapiro, N. (2012). Shock Index and Early Recognition of Sepsis in the Emergency Department: Pilot Study. *Western Journal of Emergency Medicine*. DOI: 10.5811/westjem.2012.8.11546.
5. Dellinger, R., Levy, M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S., Sevransky, J., Sprung, C., Douglas, I., Jaeschke, R., Osborn, S., Nunnally, M., Townsend, S., Reinhart, K., Kleinpell, R., Angus, D., Deutschman, C., Machado, F., Rubinfeld, G., Webb, S., Beale, R., Vincent, J., & Moreno, R. (2013). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine 2013;39(2):165-228*. [PUBMED: 23361625] .
6. Diaztagle, J., Gómez, W. y Plazas, M. (2016). Utilización del índice de shock en el manejo de pacientes con sepsis severa y choque séptico: una revisión sistemática. *Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acci.2016.08.005>.
7. Dolin, H., Papadimos, T., Chen, X., & Pan, Z. (2018). Characterization of Pathogenic Sepsis Etiologies and Patient Profiles: A Novel Approach to Triage and Treatment. *Microbiology Insights*. [doi.org/10.1177/1178636118825081](https://doi.org/10.1177/1178636118825081) .
8. Drumheller, B., Agarwal, A., Mikkelsen, Sante, S., Weber, A., Goyal, M., & Gaieski, D. (2015). Risk factors for mortality despite early protocolized resuscitation for severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Journal of Critical Care*. [doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.10.015](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.10.015).
9. Dugar, S., Choudhary, C., & Duggal, A. (2020). Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. [doi:10.3949/ccjm.87a.18143](https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.18143).
10. Elguea, P., González, K., Hernández, Q., Gutiérrez, G. y Flores, O. (2019). Código sepsis: sistemas de respuesta rápida. *Med Crit 2019;33(3):145-149* .
11. Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C., French, C., Machado, F., Mcintyre, L., Ostermann, M., Prescott, H., Schorr, C., Simpson, S., Wiersinga, W., Alshamsi, F., Angus, D., Arabi, Y., Azevedo, L., Beale, R., Beilman, G., Belley, E., Burry, L., Cecconi, M., Centofanti, J., Coz, A., De Wale, J., Dellinger, R., Doi, K., Du, B., Estenssoro, E., Ferrer, R., Gomersall, C., Hodgson, C., Hylander, M., Iwashyna, T., Jacob, S., Kleinpell, R., Klompas, M., Koh, Y., Kumar, A., Kwizera, A., Lobo, S., Masur, H., McGloughlin, S., Mehta, S., Mehta, Y., Mer, M., Nunnally, M., Oczkowski, S., Osborn, T., Papathanassoglou, E., Perner, A., Puskarich, M., Roberts, J., Schweickert,

- W., Seckel, M., Sevransky, J., Sprung, C., Welte, T., Zimmerman, J., & Levy, M. (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 47, 1181–1247 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506->
12. Funk, D., Parrillo, J., & Kumar, A. (2009). Sepsis and Septic Shock: A History. *Crit Care Clin.* doi:10.1016/j.ccc.2008.12.003.
  13. Gornet, M., Leroux, P., Ramont, L., De Ruffi, S., Giordano, G., Losset, X., Kanagaratnam, L., & Gennai, S., (2021). Lack of admission biomarkers clinical utility in outcomes prediction in patients suspected with infection in the emergency department. *American Journal of Emergency Medicine.* doi.org/10.1016/j.ajem.2021.03.050 .
  14. Horak, J., Martinkova, V., Radej, J., & Matejovic, M. (2019). Back to Basics: Recognition of Sepsis with New Definition. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 1838. doi:10.3390/jcm8111838.
  15. Huang, M., Cai, S., & Su, J. (2019). The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences.* doi:10.3390/ijms20215376.
  16. Jones, D. (2017). Improving in-hospital sepsis outcomes. *J Crit Care.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.04.009>.
  17. Keegan, J., & Wira, C. (2014). Early Identification and Management of Patients with Severe Sepsis and Septic Shock in the Emergency Department. *Emerg Med Clin N Am* 32 (2014) 759–776. <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2014.07.002>.
  18. Koch, E., Lovett, S., Nghiem, T., Riggs, R., & Rech, M. (2019). Shock index in the emergency department: utility and limitations. *Open Access Emergency Medicine* 2019:11 179–199.
  19. Lee, J.H., Kim, S.H., Jang, J.H., Park, J.H., Jo, K.M., No, T.H., Jang, H.L., & Lee, H.K. (2022). Clinical usefulness of biomarkers for diagnosis and prediction of prognosis in sepsis and septic shock. *Wolters Kluwer Health, Inc.* <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000031895>.
  20. Long, B., & Koyfman, A. (2017). Ready for Prime Time? Biomarkers in Sepsis. *Emerg Med Clin N.* doi.org/10.1016/j.emc.2016.09.004 .
  21. Mierzchała, M., & Lipinska, M. (2019). Sepsis diagnosis and monitoring procalcitonin as standard, but what next? *Anaesthesiol Intensive.* DOI: <https://doi.org/10.5114/ait.2019.88104>.
  22. Marshall, J. (2017). Sepsis Definitions A Work in Progress. *Crit Care Clin - (2017).* <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.004>.
  23. Oh, D., Kim, M., Jeong, W., Kim, Y., Kim, E., Song, J., Jung, I., Jeong, S., Ku, N., Choi, J., Song, Y., & Kim, J. (2017). Risk factors for mortality in patients with low lactate level and septic shock. *Elsevier Taiwan LLC.* doi.org/10.1016/j.jmii.2017.08.009.
  24. Opal, S. (2009). The Evolution of the Understanding of Sepsis, Infection, and the Host Response: A Brief History. *Crit Care Clin* 25. (2009) 637–663.
  25. Parthvi, R. (2019). Arterial lactate levels can predict mortality in sepsis. *American College of Chest Physicians.* <http://dx.doi.org/10.1016j.chest.2019.08.1442>.

26. Perner, A., Holst, L., Haase, N., Hjortrup, P., & Møller, M. (2018). Common Sense Approach to Managing Sepsis. *Crit Care Clin*, doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.009.
27. Pool, R., Gómez, H., & Kellum, J. (2017). Mechanisms of Organ Dysfunction in Sepsis. *Crit Care Clin* - (2017).http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.003.
28. Prieto, M., Kilstein, J., Bagilet, D. y Pezzoto, S. (2008). Proteína C reactiva como factor pronóstico de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2008;32(9):424-30.
29. Quinten, V., Van Meurs, M., Ter Maaten, J., & Ligtenberg, J. (2016). Trends in vital signs and routine biomarkers in patients with sepsis during resuscitation in the emergency department. *BMJ Open* 2016;6:e009718. doi:10.1136/bmjopen-2015-009718.
30. Saqer M. Althunayyana, Y. M. (2019). Shock index and modified shock index as triage screeningtools for sepsis. *Journal of Infection and Public Health*. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.05.002.
31. Scott, M. C. (2017). Defining and Diagnosing Sepsis. *Emerg Med Clin N*. http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2016.08.002.
32. Singer, M., Deutschman, C., & Seymour, C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. doi:10.1001/jama.2016.0287.
33. Suetrong, B., & Walley, K. (2016). Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic. *Contemporary Reviews in Critical Care Medicine*. doi.org/10.1378/chest.15-1703.
34. Thompson, K., Venkatesh, B., & Finfer, S. (2019). Sepsis and septic shock: current approaches to management. *Internal Medicine Journal*. doi:10.1111/imj.14199.
35. Tseng, J., & Nugent, K. (2015). Utility of the Shock Index in Patients With Sepsis. *The American Journal of the Medical Sciences*.
36. Yussof, S., Zakaria, M., Mohamed, F., Bujang, M., Lakshmanan, S., & Asaari, A. (2012). Value of shock index in prognosticating the short term outcome of death for patients presenting with severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Med J Malaysia* 2012;67(4):406–11.