



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA,
OFTALMOLOGÍA, OTORRINOLARINGOLOGÍA
Y FISIOTERAPIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

INFLUENCIA DE LOS VIRUS RESPIRATORIOS EN LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES POSTOPERADOS CON SEPSIS

PRESENTADO POR:

ÁLVARO BALONGO MOLINA

YASMINA BOURAS VILORIO

DIRIGIDO POR:

DRA. ESTEFANÍA GÓMEZ PESQUERA/

DRA. ESTHER GÓMEZ SANCHEZ

VALLADOLID 2019

INDICE

RESUMEN.....	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Conceptos.....	5
1.2. Epidemiología	7
1.3. Etiología.....	7
1.4. Biomarcadores y escalas de valoración.....	7
2. JUSTIFICACIÓN.....	8
3. OBJETIVOS	9
3.1. Objetivo principal	9
3.2. Objetivos secundarios	9
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
4.1. Población de estudio y servicio hospitalario	9
4.2. Diseño del estudio	9
4.3. Clasificación de los pacientes	9
4.4. Selección de los pacientes	10
4.5. Procedimientos realizados	10
4.6. Recogida de datos	10
4.7. Definiciones.....	11
4.8. Variables del estudio	11
4.8.1. Variable principal.....	11
4.8.2. Variables independientes.....	11
4.9. Análisis estadístico	11
5. RESULTADOS.....	12
5.1. Características de los pacientes incluidos en el estudio (tabla 1)	12
5.2. Microorganismos aislados en las muestras respiratorias (tabla 2).....	14
5.3. Curva de supervivencia	16
5.4. Análisis de regresión logística	16
6. DISCUSIÓN.....	17
7. LIMITACIONES	19
8. APLICACIÓN DE LOS RESULTADOS Y FUTUROS ESTUDIOS	20
9. CONCLUSIONES	20
10. BIBLIOGRAFÍA.....	21
11. ANEXOS.....	23

RESUMEN

Introducción

En los últimos años se ha producido un alarmante incremento de las infecciones respiratorias de origen vírico, constituyendo una de las patologías más prevalentes a nivel mundial. Sin embargo, en el paciente séptico postoperado se desconoce cuál es su incidencia real. Por este motivo, el objetivo principal de este estudio es conocer la incidencia e implicación de las infecciones respiratorias víricas en la mortalidad del paciente séptico.

Material y métodos

Se diseñó un estudio retrospectivo observacional en el que se incluyeron a todos los pacientes postoperados mayores de 18 años, con sospecha de sepsis durante su ingreso en la Unidad de Reanimación Postquirúrgica. Las muestras respiratorias se recogieron mediante la realización de lavado bronco-alveolar o lavado nasofaríngeo y se analizó la presencia de virus mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los datos fueron analizados utilizando un análisis de regresión logística considerando un p -valor $< 0,05$ estadísticamente significativo.

Resultados

De los 145 pacientes incluidos en el estudio, el 28,9% presentó al menos una muestra positiva para virus respiratorios. Los virus aislados con mayor frecuencia fueron los enterovirus y rinovirus (35,7%). Los pacientes con muestra respiratoria positiva presentaron, en comparación con el grupo con muestra negativa, una tasa de mortalidad mayor al día 90 (50% vs 32%) del postoperatorio.

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier reveló un Log-rank= 4,25 ($p = 0,039$). El análisis de regresión logística mostró que una muestra positiva para virus respiratorio es un factor de riesgo independiente de mortalidad a los 90 días (OR 6,755; $p < 0,001$).

Conclusiones

Los virus respiratorios están presentes en 1 de cada 4 pacientes con sepsis postoperatoria. Asimismo, su presencia constituye un factor de riesgo independiente de mortalidad a los 90 días del postoperatorio.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Conceptos:

En la **Primera Conferencia Internacional de Consenso** para las definiciones de Sepsis y Shock Séptico, celebrada en 1991 por los miembros de la *American College of Chest Physicians* y la *Society of Critical Care Medicine* (1), se estableció la primera definición de sepsis como la “*presencia de una Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) asociada a infección documentada, clínica y/o microbiológicamente*”. El SIRS se definió como una respuesta inflamatoria generalizada del organismo ante determinados estímulos, cuya presencia puede obedecer a causas infecciosas o no; definiéndose por la presencia de al menos dos de los siguientes criterios:

- Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$.
- Frecuencia cardíaca >90 lpm.
- Frecuencia respiratoria >20 rpm o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg.
- Concentración de leucocitos $>12000/\text{mm}^3$ o $<4000/\text{mm}^3$ o $>10\%$ células en cayado.

En la **Segunda Conferencia de Consenso**, celebrada en 2001 (2), se ampliaron los criterios clínicos para el diagnóstico de la sepsis incluyendo una extensa lista de *ítems*, pero contenían algunos muy inespecíficos.

En el año 2016, se publicó la **Tercera Conferencia** en la que se establecieron una serie de cambios respecto a las anteriores (tabla 1), tales como:

- **La desaparición de los criterios de SIRS** de la definición de sepsis: aunque pueden seguir siendo útiles para el diagnóstico de infección, se da menor importancia a criterios únicamente de respuesta inflamatoria ya que no necesariamente indican una respuesta alterada.
- **La desaparición del concepto de sepsis grave**, por parecer redundante.
- La valoración del paciente séptico mediante la **escala SOFA** (*Sequential Sepsis-Related Organ Failure Assessment* o *Sepsis-related Organ Failure Assessment*).
- La Introducción de un nuevo concepto, el denominado **quick SOFA** o qSOFA.
- La situación del **shock séptico** pasa a tener diferencias sustanciales. Ahora se asocia a la necesidad de mantener una presión arterial media (PAM) igual o mayor a 65 mmHg con la necesidad de valores de lactato iguales o superiores a 2 mmol/L, a pesar de una adecuada reposición volémica.

Tabla 1. Conferencias de Consenso de la Definición de Sepsis 2001 vs 2016		
	2001	2016
SEPSIS	<p>SIRS + Sospecha de infección</p>	<p>INFECCIÓN sospechada o documentada + 2 o 3 de los criterios del qSOFA: Hipotensión (PAS < 100 mmHg) Glasgow ≤ 13 Taquipnea (≥ 22 rpm) o Aumento del score SOFA en dos o más puntos</p>
SEPSIS GRAVE	<p>SEPSIS + PAS < 90mmHg o PAM < 65 mmHg INR > 1,5 o ratio TTPA > 60 s Bilirrubina > 34 µmol/L Diuresis < 0,5 ml/kg/h durante 2 h Creatinina >177 µmol/L Plaquetas < 100 x 10⁹/L SpO₂ < 90%</p>	<hr/>
SHOCK SÉPTICO	<p>SEPSIS + Hipotensión a pesar de una adecuada reanimación con líquidos</p>	<p>SEPSIS + Vasopresores para mantener PAM ≥ 65 mmHg + Lactato > 2 mmol/L a pesar de una adecuada reanimación con líquidos</p>
<p>PAS, presión arterial sistólica; PAM, presión arterial media; SpO₂, saturación parcial de oxígeno.</p>		

1.2. Epidemiología:

A pesar de los recientes avances en el diagnóstico y manejo de la sepsis, sigue siendo una patología que genera una gran carga asistencial a nivel hospitalario. En España no se disponen de muchos estudios epidemiológicos acerca de la sepsis. En un trabajo realizado en Madrid (3), se vio que la incidencia de sepsis era de 36/100.000 personas/año, siendo la mortalidad del 12,8%; la incidencia de sepsis grave fue de 104/100.000 personas/año con una mortalidad de 20,7%; y, el shock séptico presentó una incidencia de 31/100.000 personas/año con una mortalidad del 45,7%.

1.3. Etiología:

La causa más frecuente de sepsis es la infección bacteriana. Sin embargo, es importante destacar que se producen aproximadamente 200 millones de neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) por causa vírica cada año (4). Los virus que más se han asociado al desarrollo de una NAC son los siguientes: influenza-virus, virus sincitial respiratorio, parainfluenzavirus, rinovirus, adenovirus, coronavirus y metapneumovirus humano (5).

1.4. Biomarcadores y escalas de valoración:

Para la evaluación del paciente séptico, se han investigado un gran número de biomarcadores siendo los más utilizados, por haber demostrado una mayor eficacia, la procalcitonina (PCT), la proteína C reactiva (PCR) y el lactato. La hiperlactacidemia es un marcador de hipoxemia tisular, útil en la evaluación inicial del paciente séptico y buen predictor de mortalidad. La PCT es el marcador más estudiado y se ha demostrado que su elevación en plasma se asocia con infección bacteriana y sepsis (6).

Además, en la valoración del paciente séptico se tienen en cuenta diversas escalas:

- La escala **SOFA** (Anexo I) es un sistema de valoración del paciente séptico que consta de 6 ítems y cada uno evalúa una función orgánica, puntuándolas de 0 a 4. Una puntuación mayor o igual a 2 implica un riesgo de mortalidad del 10% en la población general (7).
- Asimismo, en relación con la anterior aparece un nuevo concepto denominado **quick SOFA** (qSOFA) que consta únicamente de 3 ítems y que se puede realizar a pie de cama del paciente. La escala qSOFA considera los siguientes ítems: Glasgow <13, PAS ≤100mmHg y frecuencia respiratoria >22 rpm. La presencia de 2 o más puntos en el qSOFA permite detectar los pacientes con sospecha de infección y con evolución posiblemente desfavorable (8).
- Score APACHE II (del inglés, *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*) es un sistema de clasificación de severidad o gravedad que se realiza en las primeras 24 horas

del ingreso del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos. Consta de 12 *ítems* a los que se da una puntuación de 0 a 4. A mayor puntuación, mayor severidad de la enfermedad y más riesgo de muerte (Anexo II).

2. JUSTIFICACIÓN

La sepsis es una patología grave que puede conducir a fallo multiorgánico, e incluso a la muerte. Dentro del ambiente hospitalario el riesgo de adquirir infecciones que pueden evolucionar a un estado séptico del paciente se ve favorecido por diversos factores; como la práctica frecuente de técnicas diagnósticas y terapéuticas invasivas, población con compromiso inmunológico, uso de antibióticos de amplio espectro y estancias prolongadas, entre otros.

En la última década, la tasa de incidencia mundial de sepsis ha sido de 437 casos por 100.000 habitantes y año, y la mortalidad del 17%, llegando a superar el 26% en los casos de shock séptico (9).

Las infecciones víricas del tracto respiratorio son una de las patologías más prevalentes a nivel mundial y, aunque pueden progresar a neumonía, tradicionalmente no se les había considerado como responsables de insuficiencia respiratoria en pacientes críticos. En este sentido, en los últimos años se está asistiendo a un incremento en la incidencia de infecciones respiratorias de origen vírico en las unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, en pacientes que desarrollan sepsis postoperatoria, se carece de datos acerca de la incidencia y del papel de los virus respiratorios en la patogenia y el pronóstico de la enfermedad.

Basándonos en los datos previos sobre pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y en los trastornos de la inmunidad innata y adaptativa que se producen en la sepsis, pensamos que los virus podrían desempeñar un papel importante en la mortalidad hospitalaria.

Por esta razón, el objetivo de este estudio es determinar el impacto que tienen las infecciones respiratorias víricas en los pacientes sépticos postoperados ingresados en la Unidad de Reanimación (REA), así como definir su incidencia y describir la epidemiología.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal:

Determinar la mortalidad hospitalaria asociada a infección respiratoria vírica en el paciente séptico postoperado, comparándola con pacientes no infectados, a los 28 y 90 días del postoperatorio.

3.2. Objetivos secundarios:

Determinar la incidencia de infección respiratoria por virus en el paciente crítico; describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con y sin muestras respiratorias positivas para virus; y determinar la incidencia de coinfección bacteriana.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Población de estudio y servicio hospitalario:

El estudio se ha realizado en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (España), centro médico de nivel terciario que cuenta con un total de 800 camas. El Servicio de Anestesiología y Reanimación cuenta con un total de 22 camas en la Unidad de Reanimación Postquirúrgica (REA). Desde enero de 2017 a noviembre de 2018, todos los pacientes postquirúrgicos ingresados en la Unidad de Reanimación y con sospecha de sepsis durante su estancia fueron incluidos en el estudio.

4.2. Diseño del estudio:

Se diseñó un estudio retrospectivo observacional en el que se incluyeron 145 pacientes. El protocolo de estudio fue aprobado previamente por la Comisión de Investigación y Ética del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se cumplieron los principios de la declaración de Helsinki.

4.3. Clasificación de los pacientes:

Los pacientes incluidos en el estudio fueron divididos en dos grupos:

- Pacientes con muestra positiva para virus respiratorios.
- Pacientes con muestra negativa para virus respiratorios.

4.4. Selección de los pacientes:

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos.
- Intervenidos de cirugía mayor (cirugía cardíaca, cirugía abdominal, cirugía vascular y otras).
- Sospecha o confirmación de sepsis durante el ingreso en REA.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Enfermedad proliferativa hematológica.
- Trasplantados de órgano sólido o de precursores hematopoyéticos.
- Muestra respiratoria insuficiente para la determinación virológica.

4.5. Procedimientos realizados:

Se recogieron muestras respiratorias de todos los pacientes ingresados en REA con sospecha de sepsis. Además, se tomaron muestras de hemocultivos de los catéteres canalizados y de otras localizaciones, para determinar la presencia de infección bacteriana o fúngica. La gravedad de la enfermedad fue evaluada el día del diagnóstico de sepsis mediante las escalas SOFA y APACHE II.

La medición de PCT en plasma se realizó mediante inmunoensayo por electroquimioluminiscencia en un analizador químico (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Meylan, France); límite de detección 0,02 ng/mL. La PCR fue medida mediante ensayo inmunoturbidimétrico mejorado de partículas (e501 Module Analyzer, Roche Diagnostics); límite de detección 0,15 mg/dL.

Para el diagnóstico de virus respiratorios, las muestras de los pacientes conectados a ventilación mecánica fueron extraídas mediante lavado bronco-alveolar (BAL) y las muestras de pacientes que se encontraban en ventilación espontánea fueron tomadas mediante hisopos nasofaríngeos. La determinación del tipo de virus se llevó a cabo mediante una técnica molecular comercial basada en la reacción en cadena de la polimerasa asociada a hibridación.

Ningún paciente recibió fármacos antivirales antes o después de la determinación de virus.

4.6. Recogida de datos:

De forma retrospectiva se recogieron los datos de todos los pacientes incluidos en el estudio (Anexo III).

4.7. Definiciones:

Sepsis: se definió como un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica de causa infecciosa.

Shock séptico: fue definido como la presencia de sepsis + hipotensión (presión arterial sistólica < 90mmHg) que no responde a la administración de fluidos, precisando la administración de fármacos inotrópicos o vasopresores.

4.8. Variables del estudio:

4.8.1. Variable principal:

La mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis postquirúrgica y muestra positiva para virus respiratorios.

4.8.2. Variables independientes:

Se definieron como variables independientes: edad, sexo, comorbilidad asociada, tratamiento con inmunosupresores, tipo de cirugía, tipo de infección, valores analíticos (PCT, PCR, creatinina, pH y lactato arterial), valor de SOFA y APACHE II, tiempo de conexión a ventilación mecánica, infección del sitio quirúrgico, tiempo total de estancia en REA y hospital.

4.9. Análisis estadístico:

La prueba de Kolmogorov-Smirnov fue utilizada para comprobar que los datos seguían una distribución normal. Los datos se presentaron como proporciones o medianas con rangos intercuartílicos. Las variables cuantitativas y cualitativas fueron expresadas como media \pm desviación estándar o como la mediana (rango) y el porcentaje (intervalo de confianza al 95%) respectivamente. Las variables categóricas fueron comparadas mediante el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, cuando correspondía. Las variables cuantitativas fueron comparadas mediante el test *t* de Student o el test Mann-Whitney para variables no paramétricas cuando correspondía. Los intervalos de confianza de porcentajes fueron basados en la aproximación normal. Con el fin de evaluar el impacto de los virus respiratorios en la mortalidad, construimos la curva de Kaplan-Meier. El análisis de regresión logística multivariante fue usado para identificar factores de riesgo independientes. Las variables con una posible relación con la mortalidad o con *p*-valor inferior a 0,05 en el análisis univariante, fueron introducidas en el análisis multivariante. Los resultados se resumieron como odds ratio ajustadas (aOR) e intervalos de confianza (IC) al 95%. La calibración del modelo se realizó con el test de Hosmer-Lemeshow. El nivel de significación se estableció en *p* < 0,05. El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS 24.0.

5. RESULTADOS

5.1. Características de los pacientes incluidos en el estudio (tabla 2):

Durante el periodo de estudio, ingresaron 2320 pacientes en la Unidad de Reanimación Posquirúrgica. Se tomaron muestras para la determinación de virus respiratorios en 150 pacientes con sospecha de sepsis. Se excluyeron 5 pacientes debido a que la muestra para el análisis de virus resultó insuficiente, por lo que finalmente fueron incluidos 145 pacientes.

De los 145 pacientes incluidos en el estudio, el 28,9% (42/145) presentó al menos una muestra positiva para virus respiratorio. Los pacientes con virus respiratorio positivo, en comparación con los pacientes con muestra negativa, presentaron una mayor incidencia de shock séptico (80,5% vs 62,7%, $p = 0,040$) y valores de pH arterial más bajos en el postoperatorio ($7,3 \pm 0,1$ vs $7,4 \pm 0,1$, $p = 0,029$). Asimismo, presentaron una mayor incidencia de mortalidad al día 90 del postoperatorio (50% vs 32%, $p = 0,042$).

En la tabla 2, se describen las características clínicas y demográficas de los pacientes con y sin muestra positiva para virus respiratorio.

Tabla 2. Características basales de los pacientes con y sin muestra positiva para virus respiratorios			
Variable	Virus-muestra positiva (n=42)	Virus-muestra negativa (n=103)	P valor
Edad (años)	69.1±12.8	69.8±12.4	0.770
Sexo	39	106	0.823
Hombre	25 (64.1%)	66 (62.3%)	
Mujer	14 (35.9%)	40 (37.7%)	
Comorbilidad			
Alcoholismo	4 (9.8%)	7 (6.7%)	0.568
Fumador	11 (26.8%)	40 (38.5%)	0.150
Dislipemia	21 (52.5%)	37 (35.2%)	0.217
Diabetes mellitus	15 (35.7%)	22 (21.4%)	0.074
Hipertensión arterial	32 (78%)	65 (62.5%)	0.097
Insuficiencia renal crónica	4 (9.5%)	16 (15.5%)	0.406
Enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC/asma)	9 (21.4%)	27 (26.2%)	0.284
Accidente cerebrovascular (ACV)	9 (21.4%)	13 (12.6%)	0.175
Hepatopatía	3 (7.1%)	12 (11.7%)	0.432
Neoplasia maligna	8 (19%)	18 (17.5%)	0.764

Inmunosupresores	9 (21.4)	13 (12.6)	0.857
Tipo de intervención			0.413
Cirugía cardiaca	18 (45%)	58 (58.6%)	
Cirugía abdominal	14 (35%)	32 (32.3%)	
Cirugía vascular	3 (7.5%)	4 (4%)	
Otras cirugías	5 (11.9%)	5 (4.8%)	
Postoperatorio			
APACHE II	15 [13-19]	15 [12-17.25]	0.159
SOFA al ingreso	7 [4-9]	8 [6-10.75]	0.241
Creatinina (mg/dl)	2.24 [0.79-3.35]	1.57 [1.14-2.93]	0.698
Procalcitonina (ng/ml)	8.7 [0.37-20.54]	6.08 [0.80-35.5]	0.602
Proteína C reactiva (mg/dl)	202 [123-364]	286.5 [165.72-330.97]	0.086
Lactato (mmol/l)	1.90 [1.19-3.69]	3.01 [1.75-4.83]	0.444
pH arterial	7.3±0.1	7.4±0.1	0.029
Neumonía adquirida en el hospital	7 (16.6%)	32 (31.1%)	0.104
Bacteriemia	14 (33.3%)	47 (44.3%)	0.254
Catéter	4 (9.5%)	14 (13.2%)	0,777
Infección del sitio quirúrgico	14 (33.3%)	52 (50.9)	0,060
Shock séptico	33 (80.5%)	64 (62.7%)	0.040
Ventilación mecánica > 48 h	21 (52.5%)	54 (52.9%)	0.962
Transfusión	23 (54.8%)	62 (60.2%)	0.547
Tiempo total de estancia en REA	14.3±12.8	12.8±10.3	0.465
Tiempo total de estancia en el hospital	38.7±37.9	40.5±47.9	0.832
Mortalidad al día 28	17 (40.5%)	32 (31.1%)	0.277
Mortalidad al día 90	21 (50.0%)	33 (32.0%)	0.042

Todas las variables son expresadas como la media ± desviación estándar y en número (porcentaje). Las variables cuantitativas son expresadas como la mediana con el rango intercuartílico (IQR=[Q1-Q3]) cuando correspondía. Se consideraron significativas las diferencias con una $p \leq 0,05$. Abreviaturas: APACHE II= del inglés *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; SOFA= del inglés *sequential organ failure assessment*; REA= unidad de reanimación.

5.2. Microorganismos aislados en las muestras respiratorias (tabla 3):

En los 42 pacientes con muestra positiva para virus respiratorios, se identificaron un total de 48 virus. Se observó coinfección vírica en 6 pacientes. En términos generales, los enterovirus y rinovirus fueron los virus aislados con mayor frecuencia (35,7%), seguido de bocavirus (28,6%), metapneumovirus (11,9%), parainfluenza 3 (9,5%), A:H1N1 influenza (7,1%), A:H3 influenza (4,8%), adenovirus (4,8%), virus sincitial respiratorio (4,8%), coronavirus HKU (4,8%) y coronavirus OC4 (2,4%).

Se observó coinfección bacteriana en el 19% (8/42) de los pacientes con muestra positiva para virus respiratorios, aislándose: *Escherichia coli* (4,8%), *Streptococcus pneumoniae/agalactiae* (4,8%), *Enterobacter Cloacae* (2,4%), *Pseudomona aeruginosa* (2,4%), *Staphylococcus aureus* (2,4%), y *Enterococcus faecalis* (2,4%).

Se observó colonización por *Candida* en el 16,7% de los pacientes aislándose: *Candida albicans* en el 11,9%, *Candida tropicalis* en el 2,4% y *Candida africana* en el 2,4%.

En la tabla 3, se muestra la distribución de todos los patógenos identificados.

Tabla 3. Descripción de los microorganismos aislados en las muestras respiratorias		
Microorganismos	Muestra positiva para virus (n=42)	Muestra negativa para virus (n=103)
Virus		
<i>Enterovirus/Rhinovirus</i>	15 (35,7%)	
<i>Bocavirus</i>	12 (28,6%)	
<i>Metapneumovirus humano</i>	5 (11,9%)	
<i>Parainfluenza</i>	4 (9,5%)	
<i>Influenza</i>	5 (11.9%)	
<i>Influenza A: H1N1</i>	3	
<i>Influenza A:H3</i>	2	
<i>Adenovirus</i>	2 (4,8%)	
<i>Virus sincitial respiratorio</i>	2 (4,8%)	
<i>Coronavirus</i>	3 (7.2%)	
<i>Coronavirus HKU</i>	2	
<i>Coronavirus OC4</i>	1	
Total	48	
Bacilos Gram negativos		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 (0%)	5 (4,9%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 (0%)	1 (1%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (2,4%)	4 (3,9%)
<i>Escherichia coli</i>	2 (4,8%)	2 (1,9%)
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	1 (2,4%)	2 (1,9%)
<i>Morganella morganii</i>	0 (0%)	1 (1%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	0 (0%)	7 (6,8%)
<i>Serratia marcescens</i>	0 (0%)	2 (1,9%)
<i>Proteus mirabilis</i>	0 (0%)	1 (1%9)

<i>Citrobacter freundii</i>		
Cocos Gram positivos		
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (2,4%)	5 (4,9%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (2,4%)	2 (1,9%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
Otros <i>Staphilococcus</i>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>/agalactiae</i>	2 (4,8%)	0 (0%)
Anaerobios		
<i>Bacteroides spp.</i>		
Total	8	32
Hongos		
<i>Candida albicans</i>	5 (11,9%)	6 (5,8%)
Otras <i>Candida</i>	2 (4,8%)	4 (3,9%)
Total	7	10

Todas las variables son expresadas como la media \pm desviación estándar y en número (porcentaje).

Teniendo en cuenta las estaciones del año, la incidencia con la que se aislaron los virus respiratorios fue mayor en invierno (35,7%) seguido de otoño (28,6%), verano (21,4%) y, con menor incidencia, primavera (14,3%) (Figura 1).

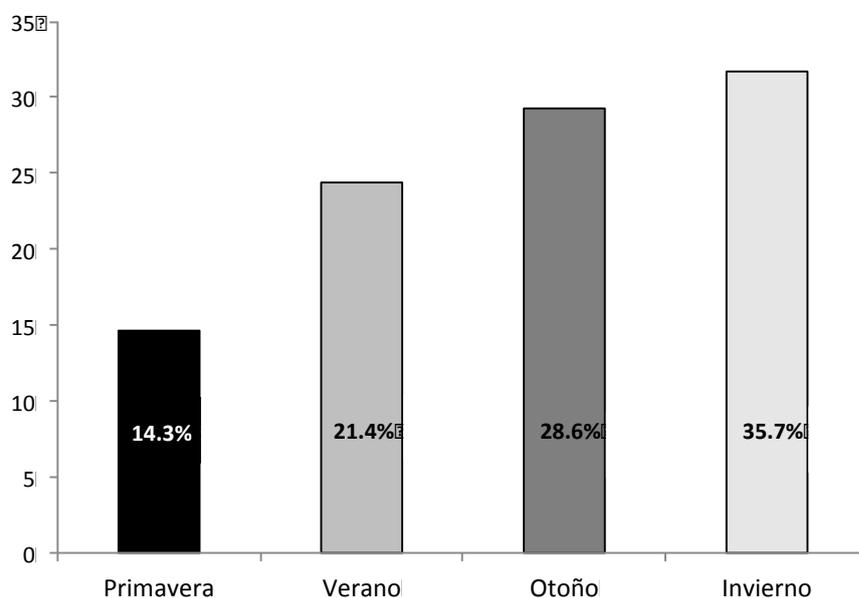


Figura 1. Incidencia estacional de los virus respiratorios.

5.3. Curva de supervivencia:

Las curvas de Kaplan-Meier muestran la supervivencia de los pacientes con muestra positiva para virus comparándolos con el grupo con muestra negativa. La comparación de las curvas de supervivencia entre ambos grupos se realizó con el Test del Logaritmo del Rango (Log Rank), obteniendo un Log Rank= 4.25; p= 0.039. (Figura 2). Así, los pacientes con muestra respiratoria negativa sobreviven 4,25 veces más que los del grupo con muestra positiva.

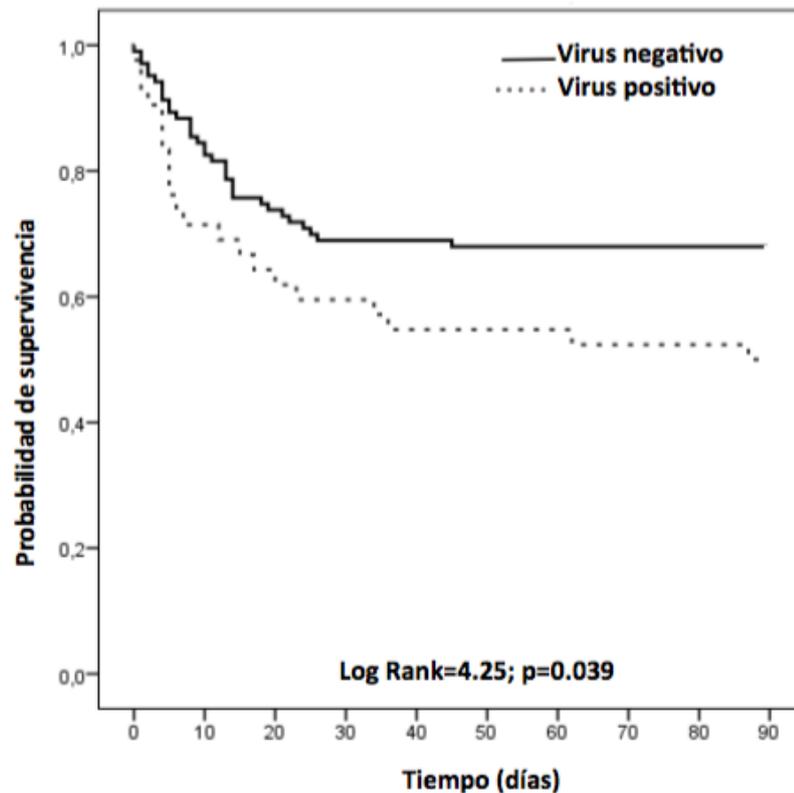


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia de los pacientes con y sin muestra positiva para virus respiratorios.

5.4. Análisis de regresión logística:

El análisis de regresión logística (tabla 4) confirmó que la muestra de virus respiratoria positiva (OR 6.755, IC 95% 2.165-21.079; p <0.001) es un factor de riesgo independiente para la mortalidad a los 90 días.

En este análisis, se consideraron como variables de ajuste: SOFA (OR 1.416, IC 95% 1.175-1.707; p 0.000), transfusión (OR 2.977, CI 95% 1.037-8.550; p <0.043), diabetes mellitus (OR 2.417, CI 95 % 0.876-6.668; p <0.088) y lactato (OR 1.403, IC 95% 1.075-1.830; p <0.013).

Tabla 4. Análisis de regresión logística de mortalidad a los 90 días						
	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	p-valor	OR	IC 95%	p-valor
Muestra virus positiva	2.232	1.074-0.640	0.031	6.755	2.165-21.079	0.001
SOFA	1.377	1.197-1.584	0.000	1.416	1.175-1.707	0.000
Diabetes mellitus	2.222	1.037-4.763	0.040	2.417	0.876-6.668	0.088
Transfusión	2.444	1.198-4.988	0.014	2.977	1.037-8.550	0.043
Lactato (mmol/L)	1.160	1.017-1.324	0.027	1.403	1.075-1.830	0.013
Constante				0.003		0.000
OR, odds ratio; IC 95% intervalo de confianza; <i>Hosmer-Lemeshow</i> $\chi^2=12.66$; $p=0.124$						

6. DISCUSIÓN

Este estudio se diseñó con el objetivo de identificar la relación entre la presencia de virus respiratorios en pacientes sépticos postquirúrgicos y el aumento de la mortalidad hospitalaria al día 28 y 90, siendo los hallazgos más relevantes:

1. La incidencia de muestras positivas para virus respiratorios en pacientes sépticos ingresados en la unidad de reanimación fue del 28,9%.
2. Los virus aislados con mayor frecuencia fueron enterovirus y rinovirus.
3. La tasa de mortalidad al día 90 del postoperatorio fue mayor en los pacientes con muestra positiva para virus.
4. La presencia de virus respiratorio es factor de riesgo independiente de mortalidad a los 90 días del postoperatorio.

En los últimos años, se han conseguido avances significativos en el conocimiento de la epidemiología y fisiopatología de la sepsis. Se han llevado a cabo importantes estudios epidemiológicos que han dejado clara la elevada incidencia y letalidad de la sepsis. En Europa, hay una incidencia estimada de 240-400 casos/100.000 habitantes y año y sigue en crecimiento. A pesar de los últimos avances en el tratamiento, la sepsis tiene una alta tasa de mortalidad, que va desde el 15% al 60% en el caso del shock séptico. En Estados Unidos, se ha estimado que en los últimos 20 años la incidencia de la sepsis ha aumentado a un ritmo del 8,7% anual y en Europa se manejan cifras similares (9), (10). A pesar de las mejoras terapéuticas introducidas en los últimos años, que han reducido la letalidad de la sepsis, su

cada vez mayor incidencia hace que el número de fallecimientos por esta enfermedad esté aumentando.

No hay en la literatura estudios que analicen específicamente la incidencia de infecciones respiratorias por virus en pacientes ingresados en UCI con sepsis postquirúrgica. En pacientes ingresados en UCI con diagnóstico de neumonía nosocomial, se ha observado una incidencia de infección vírica entre el 22,5% y 32% de los pacientes; y, en caso de pacientes que permanecen en ventilación mecánica durante más de 48 horas, se observa una prevalencia del 22% (11). Resultados concordantes se describen en nuestro estudio con un 28,9% de pacientes con muestra positiva para virus respiratorios. Hemos demostrado que la prevalencia máxima de muestras positivas para virus respiratorios se observa en las estaciones de otoño e invierno, que constituye el período vírico endémico; estos datos coinciden con los de otros autores (12). Además, puede indicar que la infección vírica adquirida en el hospital coincide con la propagación de la infección vírica en la comunidad.

Nuestros resultados, con respecto a la proporción y la naturaleza de los virus respiratorios hallados, no son consistentes con los encontrados en la literatura. Hong *et al.* (11) en su estudio unicéntrico de 262 pacientes con neumonía grave adquirida en el hospital, identificaron virus respiratorios con predominio del virus sincitial respiratorio (VSR) y parainfluenzavirus (27,1%), rinovirus (25,4%) e influenza virus (16,9%). Nuestro estudio revela que los virus aislados más frecuentemente en las muestras respiratorias fueron: enterovirus/rinovirus (35,7%), bocavirus (28,6%) y metapneumovirus humano (11,9%), mucho menos frecuente que otros virus analizados. El rinovirus ha sido comúnmente considerado como la causa del resfriado común. La evidencia creciente indica que el rinovirus puede estar asociado a enfermedades del tracto respiratorio inferior en adultos (13). Sin embargo, su papel como patógeno respiratorio importante continúa siendo objeto de debate.

En nuestro estudio, observamos una mayor tasa de aislamiento de bocavirus humano (HBoV) que alcanza el 28,6%, mucho más alto que en otros estudios (14), (15). El HBoV es un nuevo virus que pertenece al grupo de los parvovirus. El HBoV se ha asociado con enfermedades respiratorias y gastroenteritis en niños, aunque también puede afectar a los adultos. Un hecho importante es que se detecta en muestras respiratorias en pacientes asintomáticos y aún no se ha podido aclarar el papel patógeno de este agente.

Nuestro trabajo revela que en 34 de 42 pacientes (81%), los virus respiratorios se hallaron de forma aislada, sin síntomas pulmonares sospechosos de neumonía. Varios estudios han reportado el aislamiento de rinovirus y bocavirus en pacientes sin ningún síntoma (16). Además, 8 de 42 pacientes (19%) con virus, presentaban coinfección con bacterias, y de los 40 pacientes con neumonía bacteriana, 8 (20%) presentaban coinfección con virus. Estos resultados tienen tasas de coinfección más bajas que en otros estudios (5), (17), (18) donde

los virus son más comunes y con tasas más altas de coinfección bacteriana de 30 a 40%. La asociación entre el influenzavirus y la neumonía bacteriana se conoce desde hace muchos años (19). Los patógenos más comunes en estos casos son los microorganismos Gram positivos. Sin embargo, la importancia de la coinfección bacteriana y virus respiratorios más allá del virus influenza, en pacientes de UCI aún no está clara.

En los últimos años, las enfermedades víricas han sido objeto de numerosas investigaciones en pacientes críticos ingresados en la UCI y, una de las razones de este aumento, es la disponibilidad de pruebas diagnósticas virológicas eficientes y rápidas. Sin embargo, la patogenicidad de los virus aislados en el tracto respiratorio inferior en pacientes con neumonía sigue siendo controvertida. De hecho, algunos informes anteriores han demostrado que las coinfecciones bacterianas-víricas se asociaron con una enfermedad clínica más grave, medida por el índice de gravedad de la neumonía y/o estancias hospitalarias más largas, aunque otros estudios no encontraron tales asociaciones (17).

La mayoría de los estudios no han podido demostrar que la presencia de virus respiratorios sea un factor de riesgo para la mortalidad. Choi *et al.* (20) no observaron diferencias significativas en el índice de mortalidad a los 28 días en pacientes con infección bacteriana única (25,5%), infección viral única (26,5%) y coinfección vírica-bacteriana (33,3%) ($p = 0,82$). En el estudio de Hong *et al.*, (11) a pesar de los altos índices de neumonía severa de estos pacientes, su tasa de mortalidad fue similar a la de los pacientes sin coinfección bacteriana. La mortalidad a los 28 días de los pacientes con infecciones bacterianas, infecciones víricas y coinfecciones bacterianas-víricas fue de 29,5% (46/156), 35,6% (21/59) y 19% (4/21) ($p = 0.321$), respectivamente. En contraposición, en nuestro estudio observamos que la presencia de una muestra respiratoria positiva para virus es un factor de riesgo independiente para la mortalidad. Nuestro estudio es diferente porque se realiza con pacientes postquirúrgicos en los que la mayoría se ha demostrado shock séptico (80%) lo cual explica la alta tasa de mortalidad.

7. LIMITACIONES

Existen algunas limitaciones que deben ser expuestas:

- El estudio se realizó en un solo centro, lo que limita la generalización de nuestros resultados.
- Se consideraron los virus respiratorios como un grupo patógeno homogéneo con el objetivo de evitar la interpretación excesiva de los datos.

8. APLICACIÓN DE LOS RESULTADOS Y FUTUROS ESTUDIOS

Este estudio nos advierte sobre la importancia de las infecciones por virus respiratorios en pacientes postquirúrgicos, pero es necesario realizar un estudio multicéntrico para obtener una conclusión más sólida; y si se confirma, los futuros estudios deberían centrarse en evaluar el impacto de la terapia antiviral empírica temprana en pacientes en la REA. Además, considerando que el principal factor responsable de la transmisión de infecciones virales en la UCI parece ser un entrenamiento inadecuado o la falta de control de los procedimientos, debemos poner especial énfasis en las medidas de control de infecciones, que deben incluir precauciones con el aire, gotas y contacto. Los desinfectantes son muy activos contra muchos virus.

9. CONCLUSIONES

De acuerdo con los objetivos planteados en el presente trabajo de fin de grado y conforme a los resultados obtenidos, llegamos a las siguientes conclusiones con respecto a la población estudiada:

1. Se han aislado virus en las muestras respiratorias en uno de cada cuatro pacientes con sospecha de sepsis ingresados en la Unidad de Reanimación Postquirúrgica.
2. Cuatro de cada cinco pacientes no presentaron síntomas respiratorios.
3. La presencia de muestra positiva para virus respiratorio es un factor de riesgo independiente de mortalidad hospitalaria al día 90.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-6.
3. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1284-9.
4. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet Lond Engl*. 2011;377(9773):1264-75.
5. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010;50(2):202-9.
6. León C, Loza A. [Biomarkers in sepsis: simplifying the complexity?]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(3):137-9.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
8. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-74.
9. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;193(3):259-72.
10. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546-54.
11. Hong H-L, Hong S-B, Ko G-B, Huh JW, Sung H, Do K-H, et al. Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. *PloS One*. 2014;9(4):e95865.
12. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet Lond Engl*. 2003;361(9351):51-9.
13. Heymann PW, Platts-Mills TAE, Johnston SL. Role of viral infections, atopy and antiviral immunity in the etiology of wheezing exacerbations among children and young adults. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(11 Suppl):S217-222, discussion S220-221.
14. Ghietto LM, Cámara A, Cámara J, Adamo MP. High frequency of human bocavirus 1 DNA in infants and adults with lower acute respiratory infection. *J Med Microbiol*. 2012;61(Pt 4):548-51.
15. Schlaberg R, Ampofo K, Tardif KD, Stockmann C, Simmon KE, Hymas W, et al. Human Bocavirus Capsid Messenger RNA Detection in Children With Pneumonia. *J Infect Dis*. 2017;216(6):688-96.

16. Byington CL, Ampofo K, Stockmann C, Adler FR, Herbener A, Miller T, et al. Community Surveillance of Respiratory Viruses Among Families in the Utah Better Identification of Germs-Longitudinal Viral Epidemiology (BIG-LoVE) Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2015;61(8):1217-24.
17. Damasio GAC, Pereira LA, Moreira SDR, Duarte dos Santos CN, Dalla-Costa LM, Raboni SM. Does virus-bacteria coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection? *J Med Virol.* 2015;87(9):1456-61.
18. Kao K-C, Chiu L-C, Hung C-Y, Chang C-H, Yang C-T, Huang C-C, et al. Coinfection and Mortality in Pneumonia-Related Acute Respiratory Distress Syndrome Patients with Bronchoalveolar Lavage: A Prospective Observational Study. *Shock Augusta Ga.* 2017;47(5):615-20.
19. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA.* 2013;309(3):275-82.
20. Choi S-H, Hong S-B, Ko G-B, Lee Y, Park HJ, Park S-Y, et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(4):325-32.

11. ANEXOS

ANEXO I

Escala APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II)

APACHE II.

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	≥40.9	39–40.9			36–38.4		32–33.9	30–31.9	≤30
Presión arterial media	≥159	130–159	110–129		70–109		50–69		≤50
Frecuencia cardiaca	≥179	140–179	110–129		70–109		55–69	40–54	≤40
Frecuencia respiratoria	≥49	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		<6
Oxigenación: Si FiO ₂ ≥ 0,5 (AaDO ₂) Si FiO ₂ < 0,5 (paO ₂)	≥499		200–349		<200 >70	61–70		56–60	<56
pH arterial	≥7.69								<7.15
Na plasmático (mmol/l)	≥179	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤111
K plasmático (mmol/l)	≥6.9	6.0–6.9		5.5–5.9	3.5–5.4		2.5–2.9		<2.5
Creatinina* (mg/dl)	≥3.4	2–3.4	1.5–1.9		0.6–1.4		<0.6		
Hematocrito (%)	≥59.9		50–59.9	46–49.9	30–45.9		20–29.9		<20
Leucocitos (x 1000)	≥39,9		20–39,9	15–19,9	3–14,9		1–2,9		<1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
Edad	Puntuación	Enfermedad crónica		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos edad (C)		Puntos enfermedad previa (D)	
≤44	0	Posoperatorio programado	2						
45-54	2	Posoperatorio urgente o médico	5	Total Puntos APACHE II (A + B + C + D)					
55-64	3	Enfermedad crónica <i>Hepática:</i> cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático <i>Cardiovascular:</i> disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA) <i>Respiratorio:</i> EPOC grave, con hipercapnia, eritrocitosis o hipertensión arterial pulmonar <i>Renal:</i> diálisis crónica <i>Inmunocomprometido:</i> tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas							

*Creatinina: doble puntuación si FRA

ANEXO II

Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

Sistema	0	1	2	3	4
Respiratorio: PaO₂/FiO₂	≥400	<400	<300	<200 con soporte respiratorio	<100 con soporte respiratorio
Renal: Creatinina (mg/dL) Gasto urinario (mL/día)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 <500	>5,0 <200
Cardiovascular: PAM (mmHg)	≥70	<70	Dopamina < 5 o dobutamina (cualquier dosis)*	Dopamina 5,1-15 o epinefrina ≤ 0,1 o norepinefrina ≤ 0,1*	Dopamina >15 o epinefrina > 0,1 o norepinefrina > 0,1*
Sistema nervioso central: Escala Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Hígado: Bilirrubina (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Coagulación: Plaquetas (10³/μL)	≥150	<150	<100	<50	<20

PaO₂: Presión arterial de oxígeno; FiO₂: Fracción inspiratoria de oxígeno; PAM: Presión arterial media
Dosis de catecolaminas en μg/kg/min durante al menos 1 hora
Adaptado de Singer et al.

ANEXO III

Recogida de datos

Datos demográficos	Edad, sexo, fecha de nacimiento, peso, talla
Fechas	Ingreso en hospital, fecha de diagnóstico, ingreso en REA, alta en REA, fecha de intubación, fecha de extubación, alta de hospital, fecha de exitus (día 28 y día 90), fecha de intervención quirúrgica
Comorbilidad asociada	Alcoholismo, tabaquismo, dislipemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hepatopatía, obesidad, neoplasia maligna, ictus, cardiopatía, inmunocomprometido
Tratamiento	Hormonas tiroideas, estatinas, betabloqueantes, corticoides, inmunosupresores
Intervención quirúrgica	Especialidad quirúrgica, tipo de cirugía (urgente o programada)
Postoperatorio	APACHE II, SOFA, creatinina, PCT, PCR, lactato arterial, pH arterial, neumonía nosocomial, bacteriemia, infección del catéter, infección del sitio quirúrgico, shock séptico, ventilación mecánica más de 48 h, transfusión
Microorganismos aislados en las muestras respiratorias	Virus, bacterias y hongos