



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA,
OFTALMOLOGÍA, OTORRINOLARINGOLOGÍA
Y FISIOTERAPIA.

TESIS DOCTORAL

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS EN ESPAÑA EN EL SIGLO XXI Y LA INFLUENCIA DE
FACTORES AMBIENTALES**

Presentada por Ainhoa Sánchez López para optar al Grado de Doctor por la
Universidad de Valladolid

Dirigida por:

DR. D. EDUARDO TAMAYO GÓMEZ

DR. D. SALVADOR RESINO GARCÍA

DR. D. LUIS ALEJANDRO ÁLVARO MECA

VALLADOLID 2020



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA,
OFTALMOLOGÍA, OTORRINOLARINGOLOGÍA
Y FISIOTERAPIA.

TESIS DOCTORAL

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS EN ESPAÑA EN EL SIGLO XXI Y LA INFLUENCIA DE
FACTORES AMBIENTALES**

AINHOA SÁNCHEZ LÓPEZ

VALLADOLID 2020



Universidad de Valladolid

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

(Art. 2.1. c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

D. Eduardo Tamayo Gómez, con D.N.I. nº 13087744-L, catedrático de Anestesiología del Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, como director de la Tesis Doctoral titulada “Epidemiología de la sepsis en España en el siglo XXI y la influencia de factores ambientales”, presentada por Dña. Ainhoa Sánchez López, alumno del programa “Investigación en Ciencias de la Salud”, impartido por el Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología, autoriza la presentación de la misma, considerando que la estructura y ejecución de este trabajo se ajusta a los objetivos propuestos inicialmente en su redacción y por ello puede ser presentada como trabajo original para la obtención del Título de Doctor.

Valladolid, 29 de diciembre de 2020

El Director de la Tesis
TAMAYO GÓMEZ
EDUARDO -
13088744L
Firmado digitalmente por TAMAYO GOMEZ
EDUARDO - 13088744L
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES,
serialNumber=IDCES-13088744L,
givenName=EDUARDO, sn=TAMAYO GOMEZ,
cn=TAMAYO GOMEZ EDUARDO - 13088744L
D. Dr. D. Eduardo Tamayo Gómez

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DEL DOCTORADO



Universidad de Valladolid

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

(Art. 2.1. c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

D. Salvador Resino García, con D.N.I. nº 50.058.888 - D, Científico Titular de OPIs del Centro Nacional de Microbiología del Instituto Carlos III, como director de la Tesis Doctoral titulada “Epidemiología de la sepsis en España en el siglo XXI y la influencia de factores ambientales”, presentada por Dña. Ainhoa Sánchez López, alumno del programa “Investigación en Ciencias de la Salud”, impartido por el Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología, autoriza la presentación de la misma, considerando que la estructura y ejecución de este trabajo se ajusta a los objetivos propuestos inicialmente en su redacción y por ello puede ser presentada como trabajo original para la obtención del Título de Doctor.

Majadahonda, 30 de noviembre de 2020

El Director de la Tesis

Firmado digitalmente por
SALVADOR|RESINO|GARCIA
Fecha: 2020.11.30 09:59:05
+01'00'

Fdo. Dr. D. Salvador Resino García

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DEL DOCTORADO



Universidad de Valladolid

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

(Art. 2.1. c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

Dr. Luis Alejandro Álvaro Meca con D.N.I. nº 02.267.085 - K, profesor contratado Doctor del departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad Rey Juan Carlos, como director de la Tesis Doctoral titulada "Epidemiología de la sepsis en España en el siglo XXI y la influencia de factores ambientales", presentada por Dña. Ainhoa Sánchez López, alumno del programa "Investigación en Ciencias de la Salud", impartido por el Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología, autoriza la presentación de la misma, considerando que la estructura y ejecución de este trabajo se ajusta a los objetivos propuestos inicialmente en su redacción y por ello puede ser presentada como trabajo original para la obtención del Título de Doctor.

Alcorcón, 01 de Diciembre de 2020

El director de la Tesis

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'L. A. Meca', written over a light blue horizontal line.

Fdo. Dr. D. Luis Alejandro Álvaro Meca

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DEL DOCTORADO

A mis padres, Amelia y Jose.

A mi hermana, Nerea.

A mi marido, Álex.

Y a mi hijo, Óliver.

“En algún lugar, algo increíble está esperando a ser descubierto”.

Carl Sagan

AGRADECIMIENTOS

Es mucha la gente a la que debo agradecer haber podido escribir estas líneas, y no sólo por este trabajo, si no el haber llegado hasta aquí. En primer lugar, agradecer a mis compañeros, tanto adjuntos como residentes del servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, por todo lo que me han enseñado y todo lo vivido.

Gracias también a mis nuevos compañeros del Hospital General de la Defensa Gómez Ulla, por su amistad, su apoyo incondicional y su buen hacer. Durante la residencia pensamos que hemos aprendido todo, pero al terminar nos damos cuenta de todo lo que no sabemos y todo lo que nos queda por conocer.

Al Dr. Eduardo Tamayo Gómez, ya hoy catedrático de Anestesiología de la Universidad de Valladolid, agradecerle sus ganas de investigar, su interés, paciencia y ayuda tanto en lo profesional como en lo personal.

Al Dr. Salvador Resino García y el Dr. Alejandro Álvaro Meca, por ayudarme a poder llevar a cabo este interesante trabajo, por su infinita paciencia, ambos maravillosos investigadores y docentes, sin ellos no hubiera sido posible.

A mis amigos, esos que siempre están en los momentos buenos pero que nunca fallan en los peores momentos, y por mucha que sea la distancia física entre nosotros siempre se sienten cerca: Ana, Alfonso, Cristina, Isabel, Inés. A mis residentes tanto mayores como pequeños, por hacer de la residencia un trayecto con mil historias que contar.

Me gustaría también hacer mención especial a todos los pacientes que han participado en ambos estudios, ya que sin ellos la investigación habría sido imposible.

Y por último, dar las gracias a las personas más importantes de mi vida, aunque nunca será suficiente por todo lo que han hecho, hacen y harán por mi. A mis padres, por enseñarme todo lo que soy en la vida, por ser el mejor ejemplo en el que fijarse día a día, por vuestro amor incondicional, no se que haría sin vosotros. A mi hermana, mi mejor regalo, gracias por hacerme mejor persona y ser un espejo para ti, es un orgullo enorme. A mis yayos, por todo lo que me han enseñado y me han hecho sentir a lo largo de mi vida. A mi tía Sonia por ser esa hermana mayor que no tengo. A mi suegra Ana por

estar siempre cerca. Y por último a los pilares de mi vida, a mi marido Álex, mi mejor casualidad y mi suerte, gracias por cuidarme, aguantarme, por estar siempre a la altura de las circunstancias, y por darme lo más maravilloso del mundo, nuestra gran revolución, Óliver.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	XXII
ÍNDICE DE TABLAS.....	XXVI
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XXVIII
RESUMEN	XXXI
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Reseña histórica	2
1.2. Epidemiología.....	8
1.3. Definiciones.....	11
1.3.1. Definición Sepsis I (1992)	11
1.3.2. Definición Sepsis II (2001).....	12
1.3.3. Definición sepsis III (2016).....	13
1.4. Escalas de gravedad.....	15
1.4.1. Escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).	16
1.4.2. Quick SOFA (qSOFA)	17
1.4.3. National Early Warning Score (NEWS).....	18
1.4.4. Logistic Organ Dysfunction System: LODS.....	20
1.5. Fisiopatología	21
1.5.1. Factores predisponentes a la infección.	22
1.5.2. Respuesta inmunitaria frente a la infección.....	23
1.5.3. Lesión vascular, alteración de coagulación y efectos sobre órganos y sistemas.....	27
1.6. Diagnóstico	31
1.6.1. Diagnóstico microbiológico	32
1.6.2. Biomarcadores.....	32
1.6.3. Estudios de imagen.....	35
1.7. Manejo terapéutico	35

1.8. Factores ambientales y sepsis.....	41
2. JUSTIFICACIÓN	45
3. HIPÓTESIS.....	49
4. OBJETIVOS.....	51
4.1. Objetivos generales	52
4.2. Objetivos específicos	52
5. MATERIAL Y MÉTODOS	53
5.1. Diseño del estudio.....	54
5.2. Fuentes de datos.	54
5.3. Declaración de Ética	55
5.4. Población del estudio.	55
5.5. Factores y variables del estudio	56
5.6. Análisis estadístico.	56
6. RESULTADOS	59
6.1. Tendencia epidemiológica de la sepsis (2000-2013).	60
6.1.1. Características de los pacientes: Epidemiología de la sepsis.....	60
6.1.2. Frecuencia de sepsis y muerte relacionada con sepsis.	63
6.1.3. Tasas relacionadas con sepsis.	64
6.1.4. Tasas nacionales específicas por edad.....	65
6.1.5. Gastos de recursos hospitalarios relacionados con sepsis.	67
6.1.6. Gastos nacionales de recursos hospitalarios por edad.....	70
6.1.7. Diferencias regionales de la epidemiología de la sepsis en España.....	72
6.2. Factores ambientales y neumonía relacionada con la sepsis.....	75
6.2.1. Características de la población.....	75
6.2.2. Impacto de los factores ambientales en los ingresos hospitalarios.....	78
6.2.3. Impacto de los contaminantes del aire ambiente en las admisiones hospitalarias...82	
7. DISCUSIÓN	84
7.1. Tendencia epidemiológica de la sepsis (2000-2013).	85

7.1.1.	Fortaleza y limitaciones del estudio de epidemiología de la sepsis.....	87
7.2.	Factores ambientales y neumonía relacionada con la sepsis.....	89
7.2.1.	Limitaciones del estudio de contaminación ambiental.....	91
8.	CONCLUSIONES.....	92
8.1.	Tendencia epidemiológica de la sepsis (2000-2013).	93
8.2.	Factores ambientales y neumonía relacionada con la sepsis.....	93
9.	BIBLIOGRAFÍA	94
10.	ANEXOS	108

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

a.C: Antes de Cristo.

ACCP: American College of Chest Physicians.

AEMET: Agencia Estatal de Meteorología.

ATS: American Thoracic Society.

BGN: Bacilos gramnegativos.

BPS: Declaraciones de mejores prácticas.

CARS: Síndrome de Respuesta Antinflamatoria Compensadora.

CCI: Índice de comorbilidad de Charlson.

CFR: Tasa de letalidad o proporción de pacientes que fallecieron.

CID: Coagulación Intravascular Diseminada.

CMBD: Conjunto mínimo de datos básicos.

CO: Monóxido de carbono.

COV: Compuestos orgánicos volátiles.

CSS: Campaña Sobrevivir a la Sepsis.

DAMP: Patrones Moleculares Asociados al Daño.

DEMH: Duración de estancia media hospitalaria.

DS: Desviaciones estándar.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

ERO: Especies reactivas de oxígeno.

GRD: Grupo Relacionados por el Diagnóstico.

MEWS: Modified Early Warning System.

NAAI: Neumonía asociada a ancianos institucionalizados.

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad.

NAH: Neumonía adquirida en el hospital.

NAV: Neumonía asociada al ventilador.

NEWS: National Early Warning Score.

NO₂: Dióxido de nitrógeno.

NO_x: Óxidos de nitrógeno.

OR: Odds ratio.

O₃: Ozono.

PAM: Presión arterial media.

PAMP: Patrones Moleculares Asociados a Patógenos.

PaO₂: Presión arterial de oxígeno.

PCR: Proteína C reactiva.

PCT: Procalcitonina.

PEWS: Warning Early Systems Pediatrics.

PM₁₀: Partículas de hasta 10 µm de tamaño.

PRR: Receptores de Patrones Solubles.

qSOFA: quick SOFA.

RAGE: Receptor of advanced glycation end products.

RPM: Respiraciones por minuto.

SaO₂: Saturación arterial de oxígeno periférico.

SCCM: Society of Critical Care Medicine.

SDMO: Síndrome de Disfunción Multiorgánica.

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.

SIS: Surgical Infection Society.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score.

SO₂: Dióxido de azufre.

TLR: Toll-like receptors.

TNF: Factor de Necrosis Tumoral.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Escala SOFA.

Tabla 2. Escala NEWS.

Tabla 3. Sistema LODS.

Tabla 4. Recomendaciones y sus grados de evidencia en las Guías CSS de 2016.

Tabla 5. Recomendaciones fuertes establecidas como BPS, sin graduación asociada de la evidencia disponible, en la Guía CSS 2016.

Tabla 6A. Características epidemiológicas y clínicas de pacientes con sepsis del 2000 al 2013.

Tabla 6B. Características epidemiológicas y clínicas de muertes relacionadas con sepsis del 2000 al 2013.

Tabla 7. Tendencia de la incidencia de sepsis y la mortalidad relacionada con la sepsis en las regiones españolas (Comunidades Autónomas) de 2000 a 2013.

Tabla 8. Resumen de las características epidemiológicas y clínicas de pacientes mayores de 17 años con sepsis y neumonía severas en España en 2013.

Tabla 9. Resumen de asociaciones entre factores ambientales e ingresos hospitalarios por neumonía relacionada con sepsis en España en 2013.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Papiro de Ebers.

Figura 2. Ignaz Semmelweis.

Figura 3. Hugo Schottmüller.

Figura 4. Roger Bone.

Figura 5. Esquema infección, SIRS y Sepsis.

Figura 6. Escala q SOFA.

Figura 7. PAMPs y DAMPs.

Figura 8. Respuesta inmune innata y adaptativa.

Figura 9. Lesión del endotelio vascular producido por la sepsis.

Figura 10. Resumen fisiopatología de la sepsis.

Figura 11. Elevación biomarcadores en el tiempo.

Figura 12. Tendencias del porcentaje de pacientes con sepsis y porcentaje de fallecimientos relacionadas con sepsis entre todos los ingresos y muertes hospitalarias.

Figura 13. Incidencia de la sepsis ajustada por la población general.

Figura 14. Mortalidad relacionada con sepsis ajustada por la población general.

Figura 15. Tasa de letalidad o proporción de muertes entre pacientes hospitalizados con sepsis.

Figura 16A. Incidencia específica por edad para sepsis en España (2000-2013) estratificadas por períodos calendario.

Figura 16B. Mortalidad relacionada con sepsis específica por edad en España (2000-2013) estratificadas por períodos calendario.

Figura 17. Tasa de letalidad o proporción de muertes entre pacientes hospitalizados con sepsis específica por edad en España (2000-2013) estratificadas por períodos calendario.

Figura 18. Evolución de la duración de estancia media hospitalaria (DEMH) por paciente con sepsis en España entre 2000 y 2013.

Figura 19. Evolución del coste de la estancia hospitalaria por pacientes con sepsis en España entre 2000 y 2013.

Figura 20. Evolución del coste y la duración de la estancia media hospitalaria para pacientes con sepsis en España entre 2000 y 2013. Coste total promedio.

Figura 21. Gastos de recursos hospitalarios específicos por edad en España desde 2000 hasta 2013 estratificados por períodos calendario. Duración promedio de la estancia hospitalaria (DEMH) por paciente.

Figura 22. Gastos de recursos hospitalarios específicos por edad en España desde 2000 hasta 2013 estratificados por períodos calendario. Coste promedio por paciente.

Figura 23. Gastos de recursos hospitalarios específicos por edad en España desde 2000 hasta 2013 estratificados por períodos calendario. Coste total promedio.

Figura 24. Población estudio asociación factores ambientales y neumonía relacionada con sepsis.

Figura 25. Análisis multivariante entre factores climáticos e ingresos hospitalarios por neumonía relacionada con sepsis, estratificados por edad (≤ 5 , 5-17, 18-44, 45-64 y ≥ 65 años).

Figura 26. Análisis multivariante entre contaminantes del aire ambiente e ingresos hospitalarios por neumonía relacionada con sepsis, estratificados por edad (≤ 5 , 5-17, 18-44, 45-64 y ≥ 65 años).

RESUMEN

Introducción

La sepsis se define como una disfunción orgánica causada por una respuesta desregulada del huésped ante una infección que amenaza la vida del individuo, representando un importante problema sanitario y económico a nivel mundial, por lo que es considerada uno de los mayores retos en la medicina actual. Los objetivos de este trabajo fueron: i) analizar las tendencias epidemiológicas de los ingresos hospitalarios por sepsis, los fallecimientos y los gastos relacionados con la sepsis durante el siglo XXI en España, y ii) evaluar el impacto de la exposición a corto plazo a los factores ambientales sobre los ingresos de pacientes con neumonía relacionada con sepsis.

Material y métodos

En el primer objetivo se realizó un estudio retrospectivo con todos los ingresos hospitalarios por sepsis en hospitales públicos españoles desde el 2000 hasta el 2013. Los datos se obtuvieron de registros en el Conjunto mínimo de datos básicos (CMBD). Las variables de resultado fueron ingresos por sepsis, fallecimientos, duración de la estancia hospitalaria y costes asociados a la sepsis. El período de estudio se dividió en tres períodos de calendario (2000 - 2004, 2005 - 2009 y 2010 - 2013). En el segundo objetivo, se llevó a cabo un estudio retrospectivo de casos cruzados bidireccional con pacientes correspondientes al año 2013. Los datos de los pacientes se obtuvieron del CMBD y los factores ambientales de la Agencia Estatal de Meteorología (AEMET) de España. La regresión logística condicional fue utilizada para evaluar la asociación entre factores ambientales (temperatura, humedad relativa, NO₂, SO₂, O₃, CO y PM₁₀,) y los ingresos por neumonía relacionada con la sepsis.

Resultados

Para el primer estudio, se incluyeron un total de 2.646.445 pacientes con sepsis, de los cuales 485.685 fallecieron (18,4 %). La incidencia de sepsis (casos por 1.000 habitantes), aumentó de 3,30 (2000 - 2004), a 4,28 (2005 - 2009), y a 4,45 (2010 - 2013) ($p < 0.001$).

La tasa de mortalidad por sepsis (muertes por cada 10.000 habitantes), aumentó de 6,34 (2000 - 2004), a 7,88 (2005 - 2009), y a 7,89 (2010 - 2013) ($p < 0.001$). La tasa de letalidad, o proporción de pacientes con sepsis que fallecieron, disminuyó de 19,1 % (2000 - 2004), a 18,4 % (2005 - 2009), y a 17,9 % (2010 - 2013) ($p < 0.001$). La duración de estancia media hospitalaria, cuantificada en días, disminuyó de 15,9 (2000 - 2004), a 15,7 (2005 - 2009), y a 14,5 (2010 - 2013) ($p < 0.001$). Los costes hospitalarios, tanto por paciente como en total, aumentaron de 2000 a 2011, y posteriormente disminuyeron. En el segundo estudio, el CMBD registró un total de 3.262.758 ingresos hospitalarios en 2013, de los cuales 253.467 fueron pacientes con sepsis. Entre ellos, hallamos 67.443 ingresos de pacientes que también tenían neumonía relacionada con sepsis y código postal. Se encontró una asociación inversa [Odds ratio ajustado (aOR) < 1] entre la temperatura y los ingresos por neumonía relacionada con la sepsis. Además, la exposición a niveles altos de humedad relativa, NO₂, SO₂, O₃, PM₁₀ y CO se asociaron directamente (valores de aOR > 1) con un mayor riesgo de hospitalización. Por otro lado, la modificación del efecto de la contaminación del aire en los ingresos hospitalarios por neumonía relacionada con la sepsis fue más prominente con el aumento edad, principalmente en pacientes de 65 años o más.

Conclusiones

La sepsis ha supuesto una carga creciente en el sistema sanitario público español durante el siglo XXI, tanto en términos de ingresos hospitalarios y muertes, como en los costes. Sin embargo, la incidencia y la mortalidad parecieron estabilizarse en 2010 - 2013. Además, hubo una disminución significativa en la estancia media hospitalaria en 2010 - 2013 y una disminución en los costes hospitalarios después de 2011 posiblemente por el impacto de la crisis económica. Por otro lado, se encontró que la exposición a corto plazo a factores ambientales (temperatura, humedad relativa, NO₂, SO₂, O₃, CO y PM₁₀) se asoció con un mayor riesgo de ingresos hospitalarios por neumonía relacionada con sepsis, apoyando el papel de los factores ambientales en la monitorización del riesgo de hospitalización por neumonía relacionada con la sepsis. Todos estos hallazgos podrían ayudar a planificar y ajustar adecuadamente los recursos de salud.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Reseña histórica

El término sepsis proviene del griego [σηψις] y se utilizaba para nombrar la descomposición de material orgánico vegetal o animal ^[1]. Antiguamente las grandes epidemias se creía que eran debidas a espíritus malignos y seres demoniacos ^[2]. La primera referencia escrita de la sepsis data de 1600 a. C y se encontró en 1862 en Luxor, Egipto. Era una copia de un escrito datado en el año 3000 a.C. siendo este considerado el tratado quirúrgico más antiguo hasta la fecha ^[3]. En el papiro de Ebers (**Figura 1**) datado en el año 1400 a.C., describe la sepsis como una “fuerza enfermante” (“*whdw*”, pronunciada como “*ukhedu*”) localizando el origen en el intestino y que, bajo ciertas circunstancias, “puede pasar al cuerpo y producir enfermedad”, entre cuyas manifestaciones estarían la supuración y la fiebre. Además, se detallan distintos métodos quirúrgicos como la extracción de pus de las heridas para impedir la progresión de la infección ^[2].

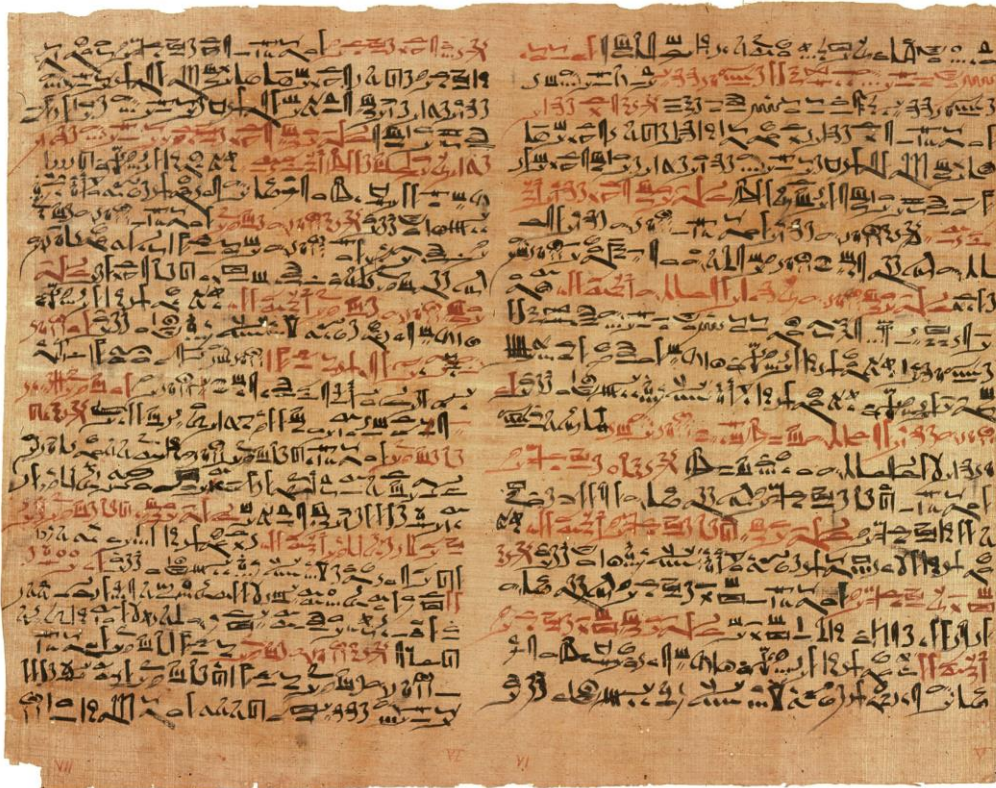


Figura 1. Papiro de Ebers. Imagen extraída de <https://sobreegipto.com/2011/05/18/el-papiro-ebers-registro-de-la-medicina-egipcia/>

Estos conocimientos fueron adoptados por médicos griegos formados en Egipto, como Herófilo (335 a.C.- 280 a.C.) y Erasístrato (340a.C.- 250 a.C.). El concepto de sepsis se generalizó tanto que hasta Homero hace referencia al término en uno de sus poemas de la *Ilíada* ^[4].

Hipócrates (460-377 a. C) propuso la teoría de que el ser humano está formado por cuatro humores fundamentales (aire, agua, fuego y tierra), que representaban los cuatro elementos. El equilibrio de estos cuatro humores componía la salud del individuo, conocido por el término de Eucrasia ^[5]. Observó que cuando se extraía sangre de un individuo con fiebre, esta era más oscura de lo normal. Hoy se explica por el aumento de la velocidad de sedimentación y de los reactantes de fase aguda, produciéndose una disminución de la saturación de oxígeno ^[6, 7]. Para los médicos Hipocráticos había dos conceptos, "*sepsis*" que equivalía a descomposición (proceso dañino) y "*pepsis*" que se correspondía a la maduración, fermentación y curación de la herida (proceso beneficioso). Dentro de este contexto se empezaron a emplear medidas de asepsia básicas como hervir agua para limpiar las heridas ^[8].

El imperio romano utilizó las mismas teorías y remedios griegos, añadiendo alguno nuevo como el nitrato de plata ^[2]. Galeno (131 - 200 a. C.) introdujo el concepto "*Pus bonum et laudabile*", lo que significa que el pus era beneficioso y que el cierre por segunda intención de las heridas era mejor ^[9].

Tras los romanos, llegaron los árabes, Avicena, también conocido como Ibn Sina, (980 - 1037), observó que la septicemia se acompañaba en la mayoría de las ocasiones de fiebre. Durante la Edad Media, no hubo grandes avances ya que se retomó la teoría de que de la enfermedad se debía a fuerzas oscuras y al pecado mientras que la curación era gracias a lo divino. Los barberos o cirujanos era los encargados del tratamiento de la sepsis ^[5].

Con todos los acontecimientos bélicos que acontecieron a lo largo de estos años, se produjeron importantes avances quirúrgicos. Ambroise Paré (1509-1590), observó que las heridas producidas en el campo de batalla tenían una mejor evolución si además de cauterizar dicha herida añadía al tratamiento Turpentina y aceite de rosas ^[10]. En las

primeras horas tras un trauma, la causa principal de muerte era el shock, ya fuese hipovolémico o cualquier otro shock que no tenga sangrado activo. Hoy en día se sabe que el shock es secundario a la inflamación con repercusión sistémica y que puede causar disfunción multiorgánica, aun sin haber indicios de infección ^[11]. Actualmente la respuesta inflamatoria continúa siendo un gran problema, tanto por el compromiso sistémico como por la predisposición a la infección ^[12, 13].

Fracastoro (1478 - 1553) describe por primera vez el término contagio en el libro *“De Contagione et Contagiosis Morbis et Eorum Curatione”*. En 1752 John Pringle (1740 - 1780) teorizó sobre que las infecciones nosocomiales eran debidas al contagio de otros seres vivos.

En el siglo XIX, Dominic Jean Larrey (1766 - 1842), cirujano de Napoleón Bonaparte, propuso la amputación como primera opción terapéutica, hasta ese momento la amputación era el último escalón terapéutico ^[14]. Con esta medida, consiguió disminuir la mortalidad en el campo de batalla.

El obstetra austriaco Ignaz Semmelweis (1818 - 1865) (**Figura 2**), observó que al realizar autopsias sin guantes y posteriormente atender partos sin tomar medidas higiénicas se generaba sepsis puerperal, con la simple medida del lavado de manos disminuyó de un 16% a un 3% la mortalidad puerperal ^[15-17].

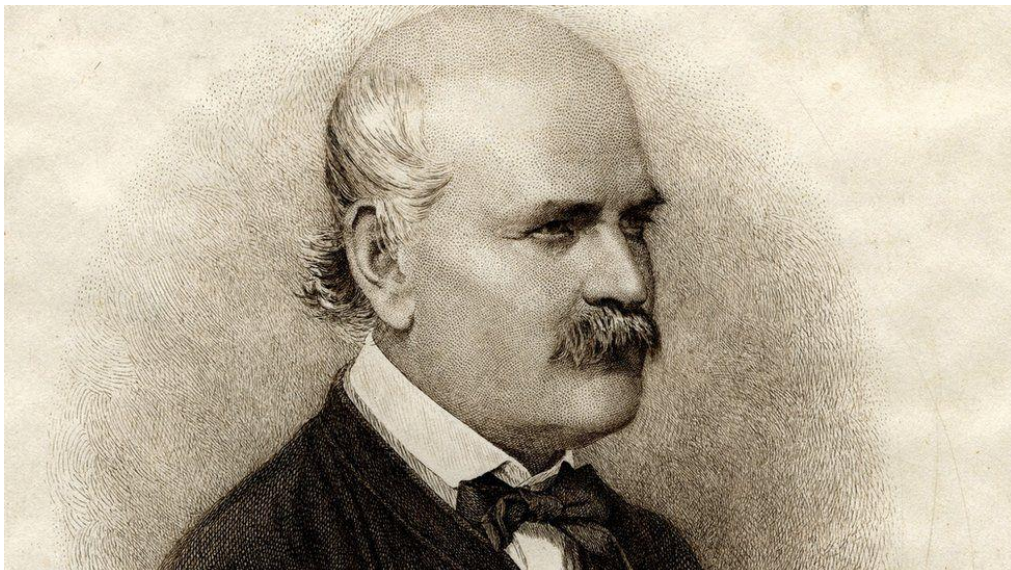


Figura 2. Ignaz Semmelweis. Imagen extraída de <https://www.bbc.com/mundo/noticias-49653058>

Louis Pasteur (1822-1895), bacteriólogo francés, aisló estreptococos en pacientes sépticos, y comenzó a plantear la posibilidad de que los contagios se dieran a través de los microorganismos ^[18].

Edwin Klebs (1834-1913), uno de los ayudantes principales de Virchow, encontró diversas bacterias en un gran número de muestras que procedían de autopsias. Fue el primer científico que atribuyó a estas la etiología de la sepsis ^[19].

Robert Koch (1843 – 1910), médico y microbiólogo alemán describió los postulados de infectividad y transmisibilidad dando paso a una nueva concepción de las enfermedades infecciosas. Hasta entonces se tenía la teoría de que las infecciones se producían por “generación espontánea”, a partir de este momento se reconoce que los vehículos transmisores de estas enfermedades son organismos unicelulares ^[20].

A finales del siglo XIX, Richard Pfeiffer (1846-1921), pediatra y bacteriólogo alemán, demostró en 1892 que las infecciones asociadas a las manifestaciones de la enfermedad no requerían de microorganismos viables ni capaces de multiplicarse. Propuso la teoría de que el germen producía un “factor tóxico”, que denominó endotoxina, aunque no fue capaz de explicar la patogenia de la sepsis. En 1893 William Coley, cirujano neoyorkino sugirió que el microorganismo podía desencadenar ciertas respuestas en el huésped y ser éstas las responsables de las manifestaciones observadas ^[21].

Sir William Osler (1849-1919) fue el primero que observó que el exitus producido por una infección sistémica, era resultado de una respuesta exagerada y desordenada del huésped inducida por el patógeno ^[21].

En 1914 Hugo Schottmüller (**Figura 3**) sentó las bases para la definición actual de la sepsis, afirmando que la infección era la piedra angular de esta enfermedad, la primera definición que se estableció fue: "La septicemia se desarrolla a partir de un foco de bacterias patógenas, que de manera constante o periódicamente, invade el torrente sanguíneo causando diversos síntomas. Años después Lewis Thomas describió que era la propia respuesta del organismo la que estaba involucrada en el cuadro séptico ^[22].



Figura 3. Hugo Schottmüller. Imagen extraída de National Library of Medicine (<https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-101428026-img>)

Alexander Fleming (1881 - 1955) descubre fortuitamente en 1929 el primer antimicrobiano, la Penicilina, hecho que revolucionó la forma de tratar las infecciones. Debido a su descubrimiento Fleming ganó el premio nobel en 1945 ^[23].

A mediados del siglo XX, Carswell y su equipo en 1975 aislaron una sustancia producida por la activación de macrófagos, monocitos y linfocitos después de la exposición a la endotoxina, el conocido “Factor de necrosis tumoral” (TNF) responsable de la clínica de la sepsis. Naciendo así la necesidad no sólo de encontrar el tratamiento de la sepsis, sino también de entender su fisiopatología ^[21].

A finales del XX, gracias a los avances tecnológicos y difusión de las investigaciones y literatura médica, se pudieron unificar criterios y hacerse eco del importante problema que generaba la sepsis a nivel mundial. En la Conferencia de Consenso de 1991, Roger Bone (**Figura 4**) y sus compañeros consiguieron fijar un esquema conceptual sobre la sepsis que sirvió para conocer mejor la historia natural de la enfermedad ^[24].

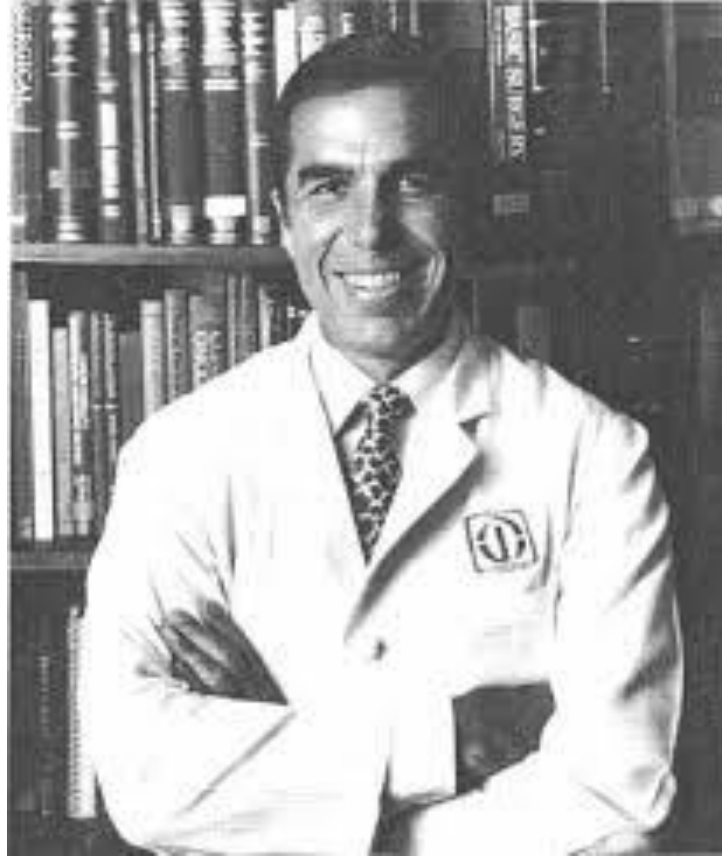


Figura 4. Roger Bone. Imagen extraída de Marshall et al. [25].

La elevada incidencia, mortalidad y morbilidad que conlleva esta patología, y dado que nos faltaban muchos conocimientos sobre su epidemiología, fisiopatología y nuevas modalidades terapéuticas hicieron que en el año 2002 se iniciara la “Campaña Sobreviviendo a la sepsis (CSS)” (Surviving Sepsis Campaign), una campaña promovida por tres de las más prestigiosas sociedades científicas, cuyo objetivo fue crear guías universalmente aceptadas para el manejo de la sepsis y así disminuir la morbimortalidad. En 2004 se crearon las “Guías de la supervivencia a la sepsis” en las que se reunía en un solo documento toda la evidencia científica disponible hasta ese momento sobre el tratamiento de la sepsis. Sucesivamente en 2008, 2012 y 2016 estas guías han sido actualizadas. En estas guías se desarrollaron paquetes de medidas de actuación (bundles) para llevar a cabo en un periodo estimado de tiempo, estos periodos se han ido actualizando a lo largo de los años [26].

1.2. Epidemiología

La sepsis es considerada uno de los mayores retos en la medicina, ya que es una de las principales causas de ingreso y mortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) debido a múltiples factores, entre los que destacan el envejecimiento poblacional, el aumento de procedimientos quirúrgicos e invasivos realizados y las patologías asociadas con inmunodepresión [27-30].

Por todo ello, la sepsis representa un grave problema de salud en nuestro medio, debido a la elevada morbimortalidad que produce, siendo preciso y necesario un diagnóstico y tratamiento precoz [27]. Además, la carga socioeconómica que genera para el sistema nacional de salud es cada vez mayor debido al incremento progresivo de su prevalencia e incidencia [27, 31, 32].

La sepsis afecta a millones de personas alrededor del mundo y es la principal causa de muerte en UCIs [27, 33, 34]. Aproximadamente un 3% de los pacientes hospitalizados son diagnosticados de sepsis, de ellos el 50% requerirán servicios de cuidados intensivos [27]. La sepsis aparece entre el 6% y el 30% de los pacientes de la UCI, con una variación sustancial debido a la heterogeneidad entre diferentes UCIs, ya que pueden ser quirúrgicas o médicas, siendo las segundas potencialmente más proclives para tratar pacientes sépticos [27, 32, 35]. Los estudios realizados en la mayoría de los países desarrollados, observan un incremento de la incidencia y mortalidad a lo largo del tiempo en cuanto a la sepsis se refiere [28, 32, 36]. Un laborioso estudio realizado durante veinte años en los Estados Unidos por Angus et al. [27] observó un aumento en la incidencia en pacientes hospitalizados por sepsis de aproximadamente un 8,7 % por año. Actualmente se calcula que hay 1.000.000 de casos de sepsis al año en pacientes hospitalizados en EE. UU. [28]. Diversos estudios llevados a cabo en Australia y Nueva Zelanda demuestran que el incremento de la incidencia de la sepsis se debe al aumento de la población a nivel mundial [27, 37, 38]. En España la incidencia global por sepsis fue de 86,97 casos por cada 100.000 habitantes. Hubo un aumento significativo de la incidencia desde el 2006 al 2011, siendo de 63,91 casos/100.000 habitantes en 2006 pasando a 112,11 casos /100.000 habitantes en 2011 [39]. En la mayoría de los países desarrollados,

la incidencia de sepsis se ha identificado entre 50 y 100 casos por cada 100.000 personas [40].

Se desconoce cuál es la incidencia de sepsis en países en vías de desarrollo, pero se presupone que debido a que las enfermedades infecciosas son la principal causa de la sepsis, ésta tiene una importancia similar o incluso mayor en estas áreas del mundo.

En España, el estudio realizado por Bouza et al. [39] del 2006 al 2011, la media de edad de la sepsis es de 65 años, el 66 % ocurre en mayores de 65 años y de ellos el 58% son varones. Alrededor del 67 % de los casos se acompañaba de comorbilidades subyacentes como, cáncer no metastásico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca crónica y enfermedad renal crónica. La comorbilidad era del 12% en menores de 18 años, del 65 % en pacientes de 18 a 64 años y por encima de los 65 años la comorbilidad se encontraba en torno a un 75 %. La gran mayoría se debía a diagnósticos médicos, identificando sólo un 26 % de los casos con diagnósticos quirúrgicos. En cuanto a la disfunción orgánica un 54 % presento fallo en un órgano, el 26% en dos órganos y un 20 % en tres o más órganos. La disfunción orgánica más frecuente fue la respiratoria con un 51 % de los casos, cardiovascular con 45 % y renal con 40 % [39, 41].

Hay numerosos factores que influyen en el incremento de la incidencia de la sepsis, sabemos desde hace varios años que la edad es un factor importante de riesgo, al igual que las diferentes comorbilidades, como Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Diabetes Mellitus, patología oncológica, etc., afectando todas ellas directamente al sistema inmune [28]. En los últimos años se han identificado factores como la raza, origen étnico y género que también aumentan el riesgo de desarrollar sepsis. El género masculino tiene mayor riesgo de desarrollar sepsis independientemente de la edad. Las razas no caucásicas también presentan mayor amenaza de desarrollar sepsis en comparación con la raza caucásica [28, 42, 43].

Los pacientes que presentan disfunción orgánica son los que tienen mayor riesgo de complicaciones y una mayor mortalidad, generando un elevado consumo de recursos hospitalarios y costes económicos [31, 32]. En EE. UU. se estima que el coste por tratar a un paciente séptico oscila entre los 20.000 – 50.000 dólares, esta variabilidad de coste

se relaciona con la edad, comorbilidades, severidad de la sepsis, necesidad de tratamiento en UCI, requerimiento de procedimientos quirúrgicos, etc. [27, 39, 44-47]. El coste hospitalario total en Estados Unidos debido a la sepsis se estima que es en torno a 16 – 25 billones de dólares anuales [27, 44]. Mientras que en la Unión Europea se calcula en 7,6 billones de euros [27]. En España se cuantificó que los gastos anuales podrían estar alrededor de los 345 millones de euros, un estudio realizado en la Comunidad de Madrid estimó el gasto anual por sepsis en 70 millones de euros. Los costes generados por la sepsis suponen unos 10.000 euros por episodio. Esta cifra es más baja que la estimada en Estados Unidos (34.000 euros por caso) u otros países europeos (de 23.000 - 29.000 euros por caso). En este estudio también se observó como el coste en los pacientes que fallecen es de 11.199,9 euros, mientras que en los pacientes que sobreviven es de 9.494,1 euros [41].

La sepsis es una de las principales causas de muerte en pacientes hospitalizados, corresponde a 1 de cada 5 ingresos en UCI y es la primera causa de muerte en UCIs no cardíacas [47]. En el caso de sepsis, la mortalidad ronda el 30 % - 50 %, mientras que en presencia de shock séptico la cifra se dispara a cifras mayores del 50 – 60 % [36].

La tasa de mortalidad en pacientes hospitalizados por sepsis ha disminuido en los últimos años, en EE. UU la mortalidad en 2008 era de aproximadamente un 22% y en 2012 las cifras descendieron al 17 % [29]. La tasa global de mortalidad por sepsis en España del 2006 al 2011 fue de 37,1 casos por cada 100.000 habitantes, siendo mayor en hombres que en mujeres, en 2006 encontramos 43,15 casos por cada 100.000 habitantes frente a 31,26 casos por cada 100.000 habitantes en 2011 [39].

El incremento de incidencia de la sepsis tanto a nivel nacional como mundial hicieron que los distintos grupos de trabajo aunaran sus esfuerzos para mejorar la prevención, reconocimiento precoz, diagnóstico, tratamiento y manejo de la sepsis. En 2004 se desarrolló la “Campaña Sobreviviendo a la Sepsis (CSS)” (Surviving Sepsis Campaign) que promovió la creación de guías y prácticas clínicas mejoradas cuyo objetivo era reducir la mortalidad de la sepsis a nivel global. Gracias a estas medidas a pesar del incremento de la incidencia de la sepsis, la tasa de mortalidad disminuyó significativamente en los

países desarrollados [28, 32, 39]. Sin embargo, a día de hoy, la tasa de sepsis en España supera a la tasa de insuficiencia cardíaca, cáncer de mama, cáncer de colon y VIH [41, 47].

1.3. Definiciones

A lo largo de los años, hemos ido adquiriendo mayor conocimiento sobre la fisiopatología de la sepsis, utilizando cada vez más herramientas para poder fijar definiciones más exactas.

1.3.1. Definición Sepsis I (1992)

En 1991 en la conferencia SCCM-ACCP, Roger Bone y su equipo [24] consiguieron dar la primera definición de sepsis consensuada. Se habían adquirido importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis, consiguiendo entender la biología celular, bioquímica, inmunología, funciones orgánicas, etc. Todo esto contribuyó a un mejor manejo de la sepsis y por ende conseguir variar su epidemiología [48]. Se establecieron las siguientes definiciones [24, 48] (**Figura 5**):

- Síndrome de respuesta sistémica inflamatoria (SIRS) corresponde a una diversa variedad de síntomas: temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto (rpm) o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg, recuento leucocitario > 12.000 células/ml o < 4.000 células/ml o $> 10\%$ de células inmaduras en sangre periférica.
- Sepsis es la respuesta sistémica del organismo a una infección, que se manifiesta con dos o más criterios del SIRS.
- Sepsis grave la describieron como la asociación de sepsis y disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. La hipoperfusión o perfusión anormal puede incluir, pero no obligatoriamente acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental.
- Shock séptico se definió como sepsis con hipotensión a pesar de una adecuada reanimación con reposición de fluidos, con presencia de perfusión anormal que

podía incluir, pero no necesariamente acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental.

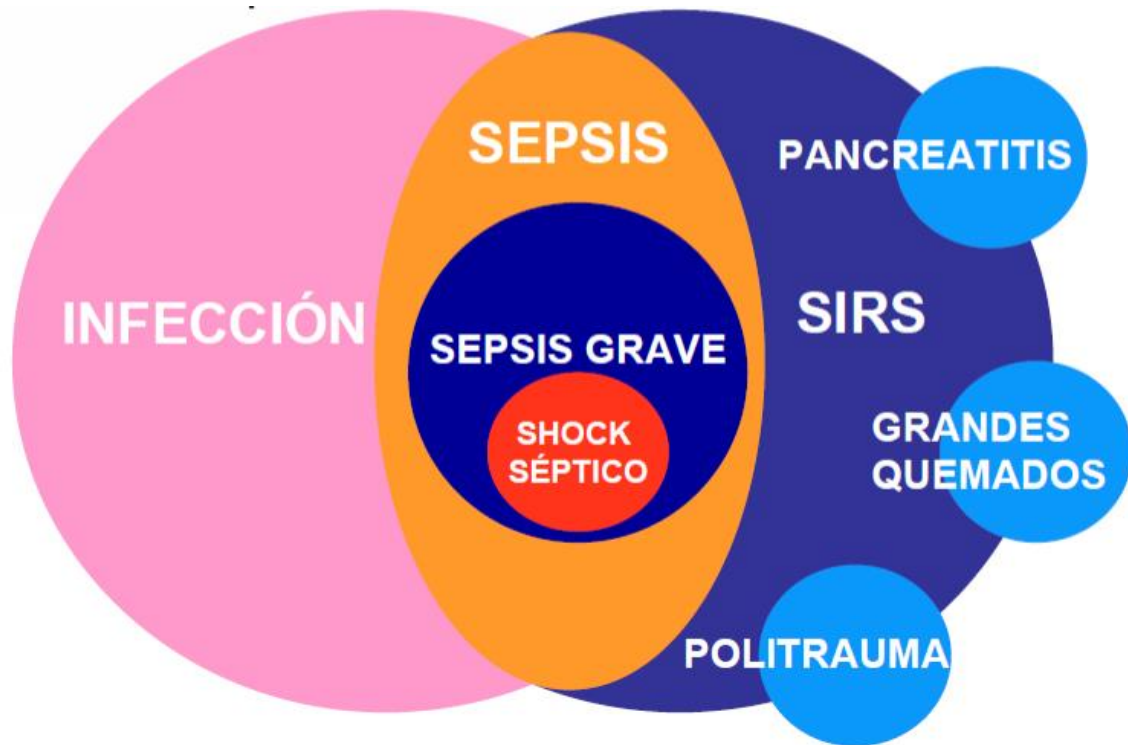


Figura 5. Esquema infección, SIRS y Sepsis. Imagen adaptada de Delano et al. [49].

1.3.2. Definición Sepsis II (2001)

En el año 2001, el grupo de expertos del Society of Critical Care Medicine (SCCM), la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), la American College of Chest Physicians (ACCP), la American Thoracic Society (ATS), y la Surgical Infection Society (SIS), recomendaron que las definiciones establecidas en 1991 de sepsis, sepsis severa y shock séptico deberían mantenerse, se establecieron criterios diagnósticos, aumentando parámetros generales, parámetros hemodinámicos, parámetros inflamatorios y parámetros de perfusión tisular, pero no provocó cambios en las definiciones al no haber evidencias importantes. Por un lado, permitieron estandarizar tratamientos y crear guías de práctica clínica, consiguiendo así disminuir en cierta medida la mortalidad [48, 50-52]

Definieron sepsis como una respuesta multifacética a un agente infeccioso que puede ser amplificado por factores endógenos. Estableciendo el diagnóstico ante la identificación o sospecha de alguno de los siguientes parámetros [48]:

- Parámetros generales: fiebre $> 38^{\circ} \text{C}$, hipotermia $< 36^{\circ} \text{C}$, frecuencia cardiaca > 90 latidos por minuto o 2 desviaciones estándar (DS) por encima del valor normal para la edad, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto, alteración del estado mental, edema significativo o balance de fluidos positivo ($> 20 \text{ ml/kg/ 24 horas}$), glucemia $> 110 \text{ mg/dl}$ en ausencia de diabetes.

- Parámetros inflamatorios: recuento leucocitario > 12.000 células/ml o < 4.000 células/ml o $> 10\%$ de células inmaduras en sangre periférica, Proteína C reactiva en plasma > 2 DS sobre el valor normal, Procalcitonina en plasma > 2 DS sobre el valor normal.

- Parámetros hemodinámicos: hipotensión arterial (PAS $< 90 \text{ mmHg}$, PAM $< 70 \text{ mmHg}$ o disminución PAS $> 40 \text{ mmHg}$ en adultos o < 2 DS debajo de lo normal para la edad), saturación venosa mixta de oxígeno $> 70\%$, índice cardíaco $> 3,5 \text{ L/min/m}^2$.

- Parámetros de disfunción orgánica: hipoxemia arterial (PaO₂/ FiO₂ < 300), oliguria aguda (gasto urinario $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ o 45 mm/L por lo menos 2 horas), incremento de Creatinina $\geq 0,5 \text{ mg/dL}$, anormalidades de la coagulación: INR $> 1,5$ o TTP activado > 60 segundos, íleo (ausencia de ruidos hidroaéreos), trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100.000/\mu\text{L}$), hiperbilirrubinemia (Bilirrubina total en plasma $> 4 \text{ mg/dL}$).

- Parámetros de perfusión tisular: hiperlactacidemia ($> 3 \text{ mmol/L}$), disminución del llenado capilar o moteado.

1.3.3. Definición sepsis III (2016)

La definición de sepsis basada en los criterios de SIRS ha sido ampliamente criticada por su alta sensibilidad, ya que, aproximadamente el 90% de los pacientes admitidos a una UCI cumplen con la definición de sepsis [48, 53-55].

Sin embargo, estos criterios tienen una baja especificidad, en el estudio de Lai NA et al.^[55], demostró que los criterios de SIRS para predecir una infección confirmada microbiológicamente tienen una sensibilidad de 70,6%, una especificidad de 37,5%, un valor predictivo positivo de 63,7% y un valor predictivo negativo de 45,1%. Esta baja especificidad se atribuye a que esta definición incluye una respuesta inflamatoria sistémica que se presenta en diversas patologías infecciosas y no infecciosas.

La sepsis, en su nueva y última definición se describe como, disfunción orgánica causada por una respuesta desregulada del huésped ante una infección que amenaza la vida del individuo^[48, 53]. Existe una activación temprana de mediadores pro y antiinflamatorios dañando así los propios órganos y tejidos, provocando alteraciones no inmunológicas (cardiovascular, neuronal, hormonal, metabólica y de coagulación). En el tercer consenso celebrado, se especificó la necesidad de incluir criterios de disfunción orgánica, los cuales se evalúan de manera cuantitativa por medio de la Sequential Organ Failure Assessment Score (Escala SOFA)^[48], donde si el paciente cumple con dos o más criterios se considera que cursa con disfunción orgánica. Si a esta última se le suma que el paciente está infectado, se diagnostica sepsis. Sin embargo, la puntuación del SOFA necesita parámetros de laboratorio que podrían retrasar el diagnóstico y el tratamiento inmediato de la infección, por este motivo se crea el quick SOFA (qSOFA)^[48] como una estrategia de detección rápida, sencilla y temprana para el paciente que probablemente cursa con sepsis, en la cual se toman únicamente tres variables clínicas simples de medir. Los pacientes que cursan con sepsis presentan un riesgo de muerte de aproximadamente un 10%.^[48, 50-52, 56, 57].

Desaparece el concepto de sepsis grave, se asume que cualquier tipo de sepsis ya es grave por sí misma. Por lo tanto, ya no se tiene en cuenta en la clasificación de sepsis. También desaparecen los criterios de SIRS de la definición de la sepsis, aunque estos pueden seguir siendo útiles para el diagnóstico de infección, pero con una importancia mucho menor, ya que no indican necesariamente una respuesta alterada y amenazante para la vida del paciente^[50-53].

Shock séptico se establece en los pacientes en los que a pesar de la reanimación con líquidos persiste hipotensión arterial y requieren de drogas vasoactivas para mantener

la presión arterial media (PAM) de 65 mmHg y además se observa un nivel de Lactato sérico > 2 mmol/L (18 mg/dl). La mortalidad en estos pacientes ronda un 40% [48, 50-52, 56, 57].

Fracaso multiorgánico es el síndrome clínico caracterizado por la disfunción fisiológica progresiva y potencialmente reversible de dos o más órganos o sistema de órganos que es inducida por una variedad de lesiones agudas, incluyendo por supuesto, la sepsis. Se puede evaluar cuantitativamente con la escala SOFA [48, 50-52, 56, 57].

1.4. Escalas de gravedad

Como hemos mencionado anteriormente es de vital importancia realizar una detección precoz y establecer cuanto antes el diagnóstico de sepsis para poder elegir la estrategia terapéutica más eficaz [27].

Debido a que en el momento actual la nueva definición de los criterios de sepsis se basa en escalas diagnósticas, es de sumo interés que estas escalas sean sencillas y fiables para realizar un diagnóstico precoz. Además, tienen el propósito de estimar de forma rápida la gravedad del paciente para poder centrarnos en aquellos que presenten un mayor compromiso vital [27].

Para ello, en las últimas décadas se han desarrollado sistemas de estratificación de utilidad clínica, que permiten a los pacientes con un proceso patológico clasificarlos en relación al riesgo que tienen de presentar un efecto adverso, así como su potencial para iniciar y responder a un tratamiento.

Estas escalas son muy utilizadas en la práctica clínica habitual. Existen una gran variedad de escalas pronósticas, de ellas las más extendidas son: National Early Warning Score (NEWS), escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), quick SOFA (qSOFA) y escala LODS (Logistic Organ Dysfunction System) [58].

A continuación, se describirán las cuatro más frecuentemente utilizadas:

1.4.1. Escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

La escala SOFA se originó durante el consenso de la European Society of Intensive Care Medicine en 1994, inicialmente se describió como Sepsis related Organ Failure Assessment pero fue revisado en 1996 y 1998 tomando entonces las siglas del significado actual, Sequential Organ Failure Assessment. La escala SOFA mide parámetros sencillos referentes a la función de seis órganos para calcular el grado de fallo orgánico y de esta manera poder establecer el nivel de gravedad ^[59]. Cada órgano analizado posee una puntuación de 0 (normal) a 4 (anómalo), proporcionando por tanto una puntuación diaria de entre 0 y 24 puntos. El objetivo del SOFA es crear un score simple, fiable, continuo, y fácil de obtener. Estas mediciones deben calcularse 24 horas después del ingreso en UCI y repetirse cada 48 horas. La media y las puntuaciones más altas son aquellos con mayor capacidad predictiva de mortalidad. Es un buen indicador pronóstico durante los primeros días de ingreso. Un aumento en la puntuación SOFA durante las primeras 48 horas de ingreso en UCI, es predictor de una tasa de mortalidad del 50% ^[48, 50-52, 56, 57, 59] **(Tabla 1)**.

Tabla 1. Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment). Adaptado de SEMES (<https://www.semes.org/wp-content/uploads/2020/01/Los-Nuevos-Criterios-De-Sepsis.pdf>).

SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)					
Criterio	0	+1	+2	+3	+4
Respiración PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) o SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221– 301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
Cardiovascular Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamina a <5 /Dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis >15/Epinefrina > 0,1 /Norepinefrina a > 0,1
Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o Flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5,0 <200

PaO₂: presión arterial de oxígeno; FIO₂: fracción de oxígeno inspirado; SaO₂, Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; a). PaO₂/ FIO₂ es relación utilizada preferentemente, pero si no está disponible usaremos la SaO₂/FIO₂; b). Medicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

En el estudio de Seymour et al. ^[59] determinaron que la escala SOFA, en los casos de sospecha de infección en UCI, tiene una mayor validez predictiva que los criterios de SIRS. De esta forma, una puntuación mayor o igual a 2 sobre el valor SOFA basal pasa a ser un criterio de mortalidad importante (dependiendo del estado basal del paciente, entre 2 y 25 veces más mortalidad que aquellos con un cambio menor de 2 puntos en esta escala).

1.4.2. Quick SOFA (qSOFA)

Este score incluye exclusivamente criterios clínicos, estos son fáciles y rápidamente medibles en cualquier nivel asistencial, lo que permite facilitar la identificación y estratificación adecuada del riesgo de los pacientes desde el primer momento, consiguiendo disminuir la demora en el inicio del manejo apropiado del paciente séptico ^[48, 50-52, 56, 57].

Los criterios clínicos del qSOFA son **(Figura 6)**:

- Alteración del nivel de conciencia, definido como una puntuación en la escala de Glasgow ≤ 13 .
- Tensión arterial sistólica ≤ 100 mmHg.
- Frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm.

En el estudio Seymour et al. ^[59] determinaron que la escala qSOFA fuera del área de cuidados críticos tiene un valor predictivo superior a la escala de SOFA para detectar los casos sospechosos de infección.



Figura 6. Escala q SOFA. Imagen extraída de <https://anestesiario.org/2016/conferencia-internacional-de-consenso-en-sepsis-y-shock-septicoy-van-tres-2/>

1.4.3. National Early Warning Score (NEWS)

Los Early Warning Scores son herramientas clínicas diseñadas para alertar al personal médico sobre el deterioro clínico del paciente, se pueden aplicar a distintas patologías, aunque en el caso de la sepsis se consideran muy útiles. Desde su introducción hace 10 años, ha ido ganando popularidad. Aunque el sistema más conocido es el Royal College of Physicians National Early Warning Score (NEWS), hay otros sistemas disponibles como, el Modified Early Warning System (MEWS) o el Warning Early Systems Pediatrics (PEWS). Aunque los resultados son prometedores, todavía hay que ampliar su estudio en profundidad y así poder aplicar a cada población particular el mejor sistema ^[60].

La escala EWS, se basa en siete parámetros clínicos ^[60] (**Tabla 2**):

- Frecuencia respiratoria
- Saturación de oxígeno
- Suplemento de oxígeno
- Temperatura
- Tensión arterial sistólica
- Frecuencia cardíaca

- Nivel de conciencia, que se clasifica en:
 - Alerta: el paciente está completamente despierto, pero no necesariamente orientado, abrirá espontáneamente los ojos, responderá a la voz y tendrá la función motora intacta.
 - Voz: el paciente responde de algún modo (a través de los ojos, la voz o el movimiento) la respuesta puede ser tan pequeña como un gemido o un ligero movimiento de las extremidades.
 - Dolor: el paciente responde (nuevamente, a través de los ojos, la voz o el movimiento) después de producir algún estímulo doloroso.
 - No responde: el paciente no proporciona respuesta ocular, de voz o motora ni a la voz ni al dolor.

Se evalúan los parámetros obteniendo una puntuación por cada uno, esta puntuación va de 0 a 20 puntos. Se consideran de “bajo riesgo” con ≤ 4 puntos, “riesgo intermedio” de 5 a 6 puntos, o si un parámetro puntúa con 3 puntos. Si la puntuación es ≥ 7 estaríamos ante un caso de “alto riesgo”, en este último supuesto sería necesario tener monitorizado al paciente de manera continua en la UCI. Kellet y Murray ^[61] observaron que a pesar de que la puntuación estuviera por debajo de 7 puntos los pacientes ingresados con una puntuación de 0 a 2 que elevan su puntuación ≥ 3 puntos poseían una mortalidad diez veces mayor.

Se comprobó que esta escala tiene una aceptable potencia discriminativa y además sólo incluye parámetros clínicos, por lo tanto, puede realizarse tanto en el ámbito extrahospitalario como en los servicios de urgencias. Además, las escalas derivadas de EWS como National Early Warning Score (NEWS) o Modified Early Warning Score (MEWS) presentan mejores resultados en cuanto a predicción de gravedad y mortalidad entre pacientes con sospecha de infección que la escala qSOFA ^[58].

Tabla 2. Escala NEWS. Imagen extraída de CEBM (<https://www.cebm.net/covid-19/should-we-use-the-news-or-news2-score-when-assessing-patients-with-possible-covid-19-in-primary-care/>)

Physiological Parameters	3	2	1	0	1	2	3
Respiration Rate (BPM)	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
Oxygen Saturations (%)	≤91	92-93	94-95	≥96			
Any Supplemental Oxygen		Yes		No			
Temperature (°C)	≤35		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1	
Systolic Blood Pressure (mmHg)	≤90	19-100	101-110	111-219			≥220
Heart Rate (BPM)	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Level of Consciousness				A			V, P or U

1.4.4. Logistic Organ Dysfunction System: LODS

Es un sistema de evaluación similar en cierto modo a los anteriormente explicados, desarrollado para diseñar un método objetivo para evaluar la disfunción orgánica. En este caso con una formulación logística, se utilizan ecuaciones exponenciales sobre un algoritmo calculado a base de la puntuación obtenida. La escala LODS (**Tabla 3**), contiene parámetros analíticos, y tienen la limitación de que no se pueden usar en entornos extrahospitalarios, por lo cual su validez para el diagnóstico precoz se ve disminuida ^[58].

Fue elaborado por Le Gall y su grupo en 1996, mediante el estudio en 137 UCIs, tanto médicas como quirúrgicas, de 12 países. Excluyendo pacientes quemados y con patología cardíaca tanto médica como quirúrgica ^[63].

Los valores de puntuación van de 0-5 puntos. Las variables se representan con órganos que van de más a menos peso en la expresión de las probabilidades de mortalidad del paciente. Así los de mayor peso son, el sistema cardiológico, neurológico y renal, que se

evalúan hasta 5 puntos mientras que el sistema hematológico y el pulmonar podrían recibir como máximo 3 puntos y el hepático 1 punto en su peor situación. Se utiliza dentro de las primeras 24 horas de ingreso en UCI, con al menos una medida de las constantes empleadas. Si no pueden ser medidas, se deben utilizar los valores normales. Si existen varias medidas, se debe utilizar el peor valor. El sistema LOD tiene en cuenta tanto la gravedad relativa entre los sistemas de órganos como el nivel de gravedad dentro de un sistema de órganos.

Tabla 3. Sistema LODS. Imagen extraída de Heldwein et al. [62].

Organ system	Parameter	5	3	1	0	1	3	5
Neurologic	GCS	3-5	6-8	9-13	14-15	-	-	-
Cardiologic	HR (beats/min)	< 30	-	-	30-139	140	-	-
		or		and		or		
	SBP (mmHg)	< 40	40-69	70-89	90-239	240-269	≥270	-
Renal	Urea nitrogen (mmol/l) (g/l)	-	-	-	<6 <0.36	6-9.9 0.36-0.59	10-19.9 0.60-1.19	≥20 ≥ 1.20
		and		or		or		
	Creatinine (μmol/l) (mg/dl)	-	-	-	<106 <1.20	106-140 1.20-1.59	≥141 ≥1.60	-
		and		or				
	Urine output (l)	<0.5	0.5-0.74	-	0.75-9.99	-	≥10	
Pulmonary	PaO ₂ mmHg/FiO ₂ (on MV or CPAP)		<150	≥150	no MV no CPAP	-	-	-
	PaO ₂ kPa/FiO ₂	-	<19.9	≥19.9	no IPAP	-	-	-
Hematologic	Leukocytes (x 10 ⁹ /l)	-	<1.0	1.0-2.4	2.5-49.9	≥50.0	-	-
		or		and				
	Platelets (10 ⁹ /l)	-	-	-	<50	≥50		
Hepatic	Bilirubin (μmol/l) (mg/dl)	-	-	-	<34.2 <2.0	≥34.2 ≥2.0	-	-
		and		or				
	PTtime (secs) above standard (%)	-	-	-	≤3	>3	-	-
		and		or				
				<25	25			

GCS: Glasgow coma scale; SBP: systolic blood pressure; HR: heart rate; PT: prothrombin

1.5. Fisiopatología

La fisiopatología de la sepsis es compleja e involucra múltiples aspectos de la interacción entre los microorganismos infectantes y el huésped (múltiples tipos celulares, tejidos, órganos y sistemas) [64]. La sepsis es considerada una respuesta inflamatoria aguda desordenada, no resolutive y finalmente deletérea que se pone en marcha cuando el huésped con factores predisponentes sufre una infección o invasión por un microorganismo patógeno con capacidad para activar dichos mecanismos [65]. En

condiciones normales, estos patógenos, son reconocidos por los receptores de las células del sistema inmunitario del huésped. La respuesta específica en cualquier paciente depende del patógeno causal (de su carga y de su virulencia) y del huésped (de sus características genéticas y de enfermedades coexistentes) con una respuesta diferencial a nivel local, regional y sistémico. La composición y dirección de la respuesta del huésped cambia en el tiempo al igual que el curso clínico ^[66]. Una respuesta eficiente puede erradicar al agente etiológico con mayor o menor daño colateral inflamatorio local y/o sistémico, sin embargo, su alteración conlleva la posibilidad de inducir un daño relevante al propio huésped y permitir la progresión y/o cronificación de la infección. En general la reacción proinflamatoria (dirigida a eliminar el patógeno invasor) es responsable del daño colateral en los tejidos, mientras que la respuesta antiinflamatoria es importante para limitar el daño local y sistémico, estando esta implicada en una mayor susceptibilidad a las infecciones secundarias ^[67].

1.5.1. Factores predisponentes a la infección.

Existen diversos factores que influyen en la capacidad defensiva del huésped frente a los agentes infecciosos, estos incluyen elementos estructurales y funcionales relacionados con la dotación genética y edad del huésped, su estado nutricional, la función de sus distintos órganos, y componentes neuroendocrinos que modulan el sistema inmune. Cualquier alteración en los mecanismos de defensa facilita la infección: alteración de piel y mucosas, canalización de vías endovenosas, procedimientos intravasculares, intervenciones quirúrgicas, etc., todo esto facilita la entrada de gérmenes en el organismo. Por otra parte, la disminución del número de Neutrófilos o alteración de su función y la deficiencia de componentes del complemento facilita la infección por parte de gérmenes que son destruidos por fagocitosis, o alteración en la producción de anticuerpos. La alteración cuantitativa y funcional de Linfocitos T y de células citotóxicas facilitan la infección de gérmenes intracelulares, algunas veces son de carácter congénito y otras adquirido, entre estas últimas destacan insuficiencia hepática o renal, neoplasias, Diabetes Mellitus o desnutrición. No podemos olvidar que numerosos fármacos tienen actividad inmunosupresora como los utilizados para el

control de rechazo de órganos trasplantados, tratamientos oncológicos y autoinmunes. El estado de inmunodeficiencia también puede ser debido a otras iatrogenias inducidas por procesos anestésicos y quirúrgicos, radioterapia, transfusiones sanguíneas, etc. Por último, la presencia de lugares con medidas higiénicas deficientes, ingresos hospitalarios o estancias en zonas geográficas con diferentes características epidemiológicas también favorecen las exposiciones a agentes potencialmente patológicos [68].

1.5.2. Respuesta inmunitaria frente a la infección

Dentro de la respuesta inmunitaria distinguimos la innata y la adaptativa. La respuesta innata se inicia tras la penetración del microorganismo produciéndose la activación de péptidos antimicrobianos (Defensinas, Catelicidinas, etc.), sistema del complemento, sistema de Cinininas y se produce la interacción con las diferentes células fagocitarias (Neutrófilos, Monocitos, Macrófagos y Células Dendríticas) [68].

Estas interacciones se producen por la expresión en los microorganismos patógenos de distintos tipos de estructuras moleculares denominados Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Podemos encontrar diferentes PAMPs (**Figura 7**): lipopolisacáridos en bacterias Gram negativas, ácido lipoteicoico en bacterias Gram positivas y zymosan (β -D glucano) en hongos [69]. Los PAMP son reconocidos por los Receptores de patrones solubles (PRR) que están situados en las células de respuesta inmunitaria innata o inflamatoria. Se han descrito varias familias de PRR [70]:

- Lecitinas tipo C receptoras, reconocen carbohidratos en superficies celulares, así como proteínas glicosiladas presentes en la superficie de patógenos, sangre y tejido intersticial. Funcionan como receptores al servicio de la fagocitosis. También sirven como moléculas de adhesión intercelular, comportándose como ligandos de integrinas.
- Receptores tipo Toll, una de las familias más estudiadas son los Toll-like receptors (TLR). Presentes en la membrana citoplasmática y en diversas organelas, son proteínas transmembrana cuya principal función es poner en marcha la cascada de señalización intracelular. Los TLR están presentes en

Macrófagos, Mastocitos, Linfocitos T y B, en células endoteliales y en células de del parénquima de diferentes órganos. Los principales ligandos de los TLR son estructuras habituales en las bacterias como peptidoglicanos, lipopéptidos o lipopolisacáridos (endotoxinas bacterianas) o proteínas como la Flagelina. Los TLR situadas en membranas de vesículas intracelulares reconocen RNA virales o secuencias de DNA bacteriano.

- Receptor of advanced glycation end products (RAGE), es un receptor de membrana presente en células hematopoyéticas y parenquimatosas, pertenece al grupo de las inmunoglobulinas.
- Receptores citosólicos NLR (NOD like receptors), cuando interaccionan sus ligandos se forman oligómeros de NLR. Los distintos NLR tienen diferentes funciones según el tipo de dominio efector: APAF 1, forma el Apoptosoma, posibilitando la activación de la Caspasa-9 y poniendo en marcha la ruta endógena de apoptosis dependiente de Caspasas; NOD1 y NOD 2, detectan peptidoglicanos bacterianos, su oligomerización pone en marcha la activación de las MAP-quinasas y NF- κ B, produciendo citoquinas proinflamatorias y la facilitación de la presentación a antígenos; por último, los NLR forman plataformas moleculares denominadas Inflamasomas, cuando las proteínas NLRP3 localizan alguno de sus ligandos se asocian con proteínas adaptadoras, capacitando la unión con la Procaspasa-1, activando la Caspasa activa-1. Esta proteasa actúa sobre las formas inactivas de pro-IL-1 β y pro-IL-18 y las activa, produciendo efectos proinflamatorios.
- Receptores citosólicos RLH helicasas tipo RIG, son sensores citoplasmáticos de RNA viral de doble cadena que complementan la labor de TLR-3. Su activación desencadena la activación de NF- κ B e IRF3/7, los cuales cooperan en la inducción de Interferones de tipo I con marcada actividad viral.

Cuando se produce la interacción entre el PAMP y los distintos PRR genera una señal que induce la activación celular, secretando Citocinas proinflamatorias e inmunoreguladoras, Interferón y Quimioquinas que regulan el tipo, intensidad y duración de la respuesta inflamatoria; contribuyendo al desarrollo de la respuesta adaptativa [68].

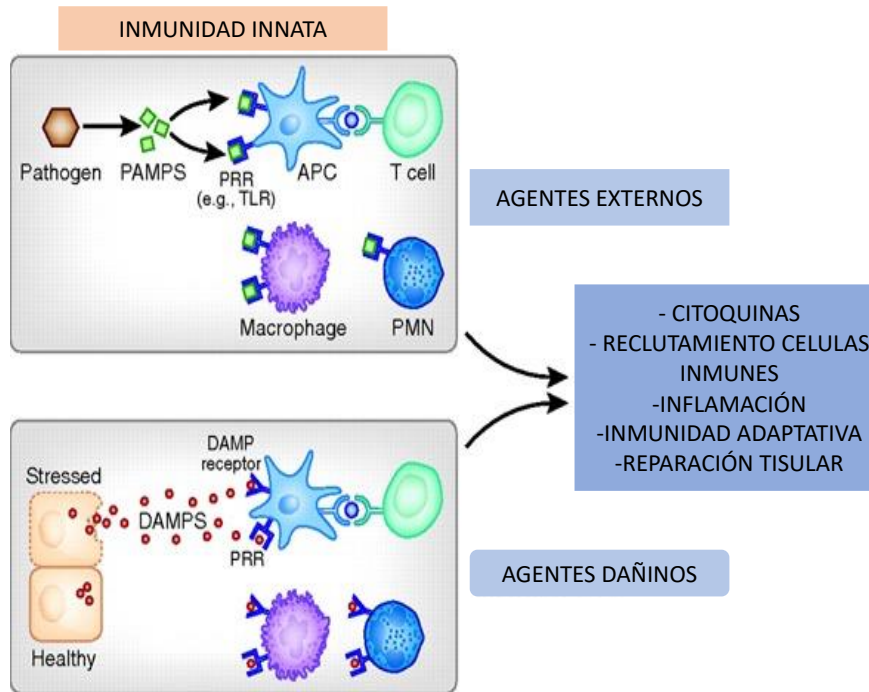


Figura 7. Modelo de PAMPs y DAMPs durante las infecciones. Imagen extraída de Rosin et al. [71].

La respuesta adaptativa humoral específica se desencadena al ser detectados los antígenos de los microorganismos por los Linfocitos T y las inmunoglobulinas de los Linfocitos B (**Figura 8**).

Las Células Dendríticas y Monocitos realizan una presentación antigénica a los Linfocitos T helper activándolos. Las células T helper (CD4+), pueden ser categorizadas como T helper tipo 1 (Th1) o tipo 2 (Th2). Las Th1 generalmente secretan citoquinas proinflamatorias como: $TNF\alpha$ e $IL1\beta$. Las Th2 secretan citoquinas antiinflamatorias como $IL4$ e $IL10$. El predominio de Th1 sobre Th2 o viceversa, dependerá del microorganismo infectante, de la carga de la infección y de otros factores [72].

La expansión clonal de Linfocitos T helper contribuye a la proliferación y maduración de Linfocitos T citotóxicos que producen lisis de las células infectadas, además activan Linfocitos B que secretan inmunoglobulinas que bloquean al microorganismo y sus productos patogénicos, activando el sistema de complemento que favorece su opsonización y fagocitosis. Las Citoquinas producidas interfieren en la regulación de la

respuesta inflamatoria, ya que son las responsables mediante su acción en el endotelio y a nivel mitocondrial, de la vasoplejia asociada al cuadro séptico, así como las dificultades para el aprovechamiento del oxígeno aportado [68]. Las Citoquinas más importantes destacadas en la sepsis son:

- Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), los estímulos para la liberación de este mediador incluyen los PAMP, la fracción C5a del complemento, La IL1 y el mismo TNF α . Tiene capacidad procoagulante y estimula la liberación de otras Citoquinas. Sus niveles plasmáticos aumentan precozmente durante la sepsis y disminuyen después de unas horas.
- Interleuquina 6 (IL 6), no induce por sí sola las características del SRIS, a diferencia del TNF α , su concentración plasmática se mantiene elevada a lo largo del proceso séptico. Provoca la producción hepática de reactantes de fase aguda e interviene en la diferenciación de Linfocitos B, la activación de Linfocitos T y la liberación de Factor tisular.

En la sepsis existe linfopenia (previa o inducida por la propia enfermedad). Esta situación afecta a todos los tipos de células T (CD4, CD8 y NK) excepto a las células T reguladoras, favoreciéndose así la inmunosupresión [73].

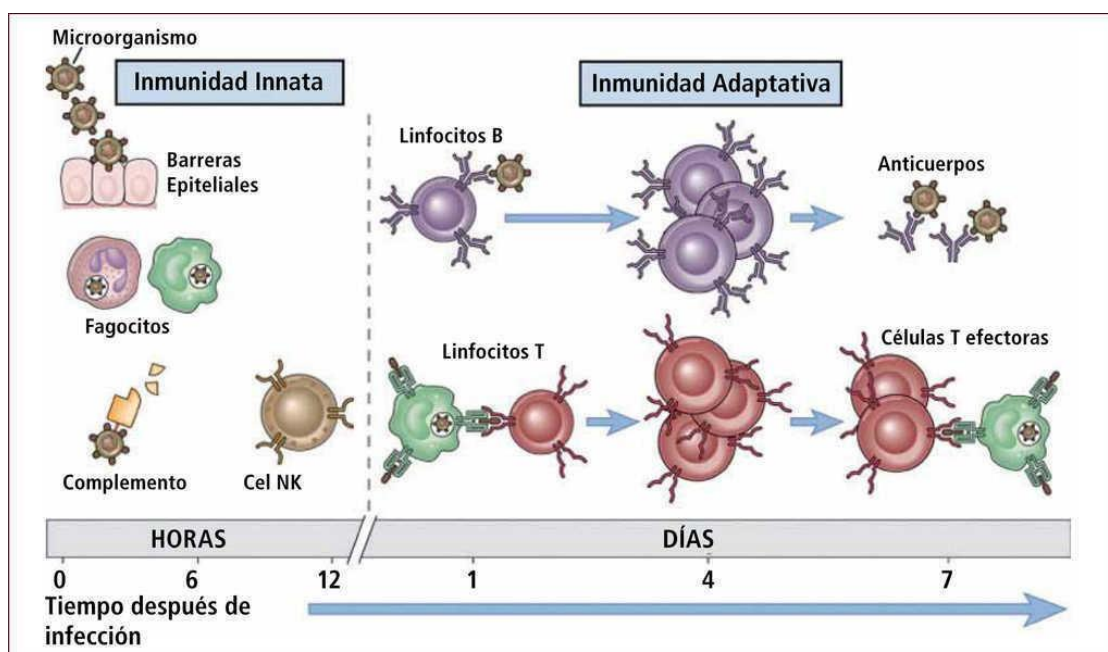


Figura 8. Respuesta inmune innata y adaptativa. Imagen extraída de Abbas et al [74].

Al mismo tiempo que se activan estos mecanismos, se inician mecanismos antiinflamatorios compensatorios que buscan frenar y controlar la respuesta inflamatoria. Cuando estos mecanismos compensatorios o inhibitorios fallan, se produce un exceso de actividad citotóxica y apoptosis que expone patrones moleculares asociados a daño celular denominados Patrones moleculares asociados al daño (DAMP) o Alarminas, entre las que destacan: Proteína del grupo B1 de alta movilidad, Proteína S100, RNA extracelular, DNA e Histonas. Las Alarminas son también liberadas durante el daño estéril como el trauma. Con lo que se demuestra que la patogénesis del fallo multiorgánico en la sepsis no es diferente de otras formas de enfermedades críticas no infecciosas [75, 76]. Los DAMP son reconocidos por los mismos receptores, retroalimentando y perpetuando una respuesta inflamatoria inadecuada.

Todo este conjunto de eventos genera una respuesta inflamatoria que puede controlar la infección, pero paradójicamente la respuesta inflamatoria del huésped también es el sustrato de los cambios fisiopatológicos en la sepsis.

1.5.3. Lesión vascular, alteración de coagulación y efectos sobre órganos y sistemas.

El primer cambio que se percibe como reacción a la actuación del agente causante de la inflamación, es de carácter vascular. Varios de los mediadores comentados tienen efectos vasoactivos, promoviendo la vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular (**Figura 9**). El endotelio vascular en condiciones normales presenta un estado anticoagulante. Sin embargo, en la sepsis se produce un cambio en el endotelio, provocando un desequilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes, a favor de los procoagulantes [72], de esta manera se acelera la pérdida de fluidos a través de las uniones celulares, aumentando el reclutamiento, la adhesión y la extravasación de células inflamatorias. La activación de la cascada de coagulación potencia la inflamación y completa el círculo vicioso en el que se incrementa la coagulopatía y se exacerba la lesión endotelial [75, 77].

La propia respuesta inflamatoria participa en la activación de la coagulación mediada por el Factor tisular (glicoproteína transmembrana) generando, por un lado, un exceso de depósito de fibrina, y por otro se produce una disminución de Trombomodulina y de receptores de Proteína C activada y de Antitrombina, que tiene como consecuencia la inadecuada eliminación de fibrina [6, 72]. En pacientes con sepsis encontramos coagulación intravascular diseminada (CID) en un 35% de los casos [78]. Esto genera, en primer lugar, un estado protrombótico con formación de coágulos en la microcirculación, amplificándose el daño tisular y comprometiendo la oxigenación tisular a pesar de que el gasto cardiaco siga mantenido, provocando una disfunción mitocondrial y una alteración del aporte y consumo de oxígeno a nivel celular. En segundo lugar, y como consecuencia de todo lo anterior, aparecen hemorragias por consumo de factores de coagulación y plaquetopenia [79].

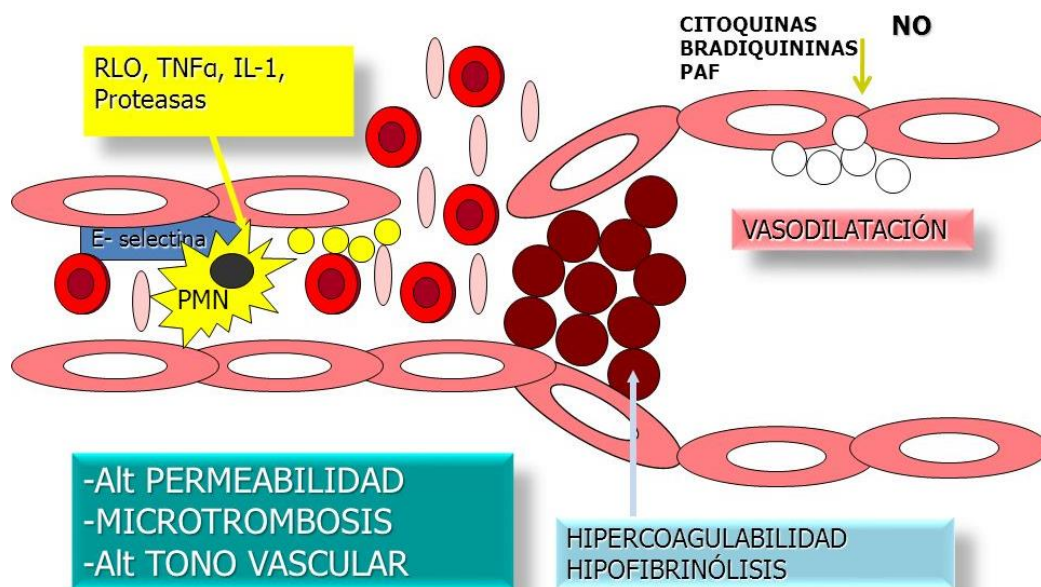


Figura 9. Lesión del endotelio vascular producido por la sepsis. Imagen extraída de <https://slideplayer.es/slide/7103653/>

Todo este proceso inflamatorio generado en respuesta al cuadro séptico es seguido de una respuesta antiinflamatoria, conocida como Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora (CARS) o inmunoparálisis. Sus objetivos son múltiples, el primero de ellos es inhibir la expresión de los genes que codifican la producción de citoquinas proinflamatorias (sobre todo IL 1 y TNF α), en segundo lugar, inhibir la presentación

antigénica y por último disminuir la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), también conocidos como radicales libres producidos por el oxígeno. Todo esto se lleva a cabo gracias a la producción de Interleuquinas antiinflamatorias, sobre todo IL 4, IL 10, IL 13, el antagonista del receptor de la IL 1 (IL 1ra) y TGF β . La aparición de estas Interleuquinas durante el CARS provoca la desactivación de los Monocitos, la entrada en un periodo de anergia de los Linfocitos T y la aparición de fenómenos de apoptosis celular, sobre todo de células endoteliales ^[68].

Todo este desorden sistémico afecta a diferentes órganos. Los signos y síntomas clínicos son inespecíficos, varían entre los distintos individuos y pueden superponerse a las enfermedades subyacentes. Las distintas manifestaciones clínicas que podemos encontrar son ^[75, 79]:

- Cardiovasculares y hemodinámicas: disminución de resistencias vasculares periféricas con aumento de frecuencia cardiaca y del gasto cardiaco secundariamente. TAS < 100 mmHg o TAM < 65 mmHg. Hasta en un 25% de los casos se puede afectar la fracción de eyección izquierda y la función diastólica. El perfil hemodinámico del shock séptico se caracteriza por compartir rasgos de los siguientes modelos de shock:
 - Hipovolémico, por pérdida del llenado cardíaco, bien sea por extravasación capilar (hipovolemia absoluta) y/o por vasodilatación (hipovolemia relativa).
 - Cardiogénico, motivado por una disminución de la capacidad contráctil.
 - Obstructivo, ocasionado por el aumento de las resistencias vasculares (especialmente pulmonares).
 - Distributivo, debido a la hipoperfusión tisular a pesar de un gasto cardíaco normal o aumentado, por cambios tanto a nivel macrovascular (descenso del flujo sanguíneo esplácnico) como microvascular (establecimiento de regiones con shunt).
 - Citotóxico, originado por la incapacidad celular para utilizar oxígeno a pesar de un aporte adecuado.
- Pulmonares y respiratorias: trabajo respiratorio, frecuencia respiratoria > 22 rpm, alteración en la relación ventilación/perfusión, hipoxemia grave arterial (PAFI < 300) y Síndrome de distress respiratorio agudo.

- Neurológicas: Glasgow < 15, desorientación, agitación, síndrome confusional. La presentación más común es encefalopatía sin alteración electroencefalográfica focales. Si encontramos una disfunción multiorgánica precoz es frecuente observar afectación del sistema nervioso periférico.
- Fiebre: es frecuente pero no constante. Es más frecuente en edades extremas, alcohólicos, urémicos y sepsis por bacilos gramnegativos (BGN).
- Renales: oliguria, aumento de la concentración de Creatinina e hiperazoemia. El daño renal puede producirse por distintos mecanismos: necrosis tubular aguda, glomerulonefritis, necrosis cortical, nefritis intersticial, lesión secundaria a fármacos.
- Hematológicas: es frecuente encontrar leucocitosis con neutrofilia. La leucopenia se asocia con peor pronóstico. La trombocitopenia es un hallazgo muy frecuente, también se asocia con la CID, y con aumento del tiempo de Protrombina y de Dímeros D e hipofibrinogenemia. Clínicamente se manifiesta con fenómenos hemorrágicos (piel, mucosas, tracto digestivo, acceso venosos y arteriales), así como trombóticos a nivel de la microcirculación.
- Digestivas: la principal anomalía es la ictericia colestásica, encontramos aumento de Bilirrubina, Fosfatasa alcalina y Transaminasas. El fallo hepático agudo es raro, pero se asocia a un peor pronóstico. Podemos encontrar náuseas, vómitos, diarrea, íleo y hemorragia digestiva por úlceras de estrés.
- Endocrino-metabólicas: hiperlactacidemia acompañada o no de acidosis metabólica, hiperlipidemia, aceleración del catabolismo proteico, hipoalbuminemia e hiperglucemia. La asociación de hipoglucemia junto a hipotensión refractaria a drogas vasoactivas nos indicaría una insuficiencia suprarrenal. Podemos encontrar también hipotiroidismo e hipopituitarismo relativos.

Todo esto puede desembocar en un Síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), definido como trastornos graves de funcionamiento de dos o más órganos que impiden la posibilidad de mantener la homeostasia sistémica sin intervención terapéutica. La causa más frecuente de SDMO en el paciente crítico es la sepsis, siendo además el SDMO la principal causa de fallecimiento en los pacientes sépticos ^[80] **(Figura 10)**.

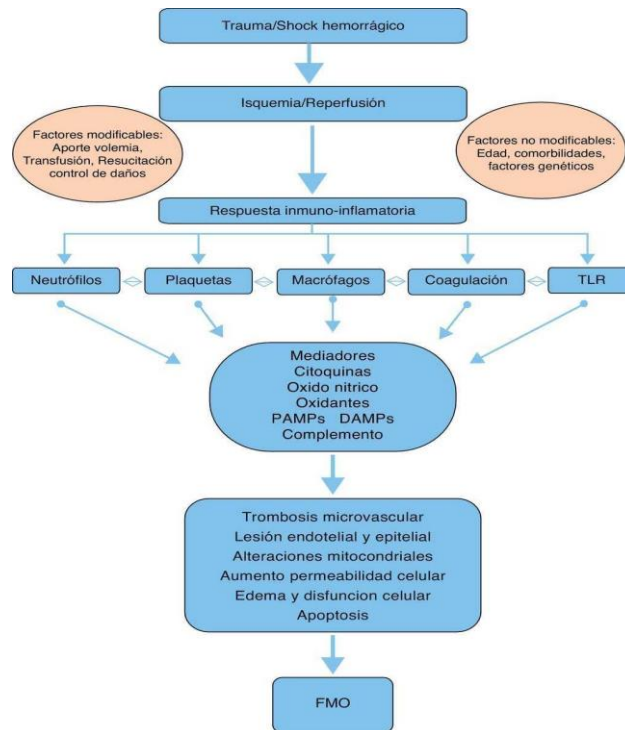


Figura 10. Resumen fisiopatología de la sepsis. Imagen extraída de Llompart-Pou et al. [81].

1.6. Diagnóstico

La sepsis puede presentarse de manera sutil, con mínimas alteraciones de signos vitales y pruebas de laboratorio. Por esta razón, la sepsis pasa inadvertida en numerosas ocasiones en su fase más temprana y potencialmente tratable. Los criterios para la definición de la sepsis se eligieron para ser sensibles, pero no específicos, y así detectar cualquier posible infección potencialmente mortal de una manera precoz. En la actualidad no existe un test que permita confirmar el diagnóstico de sepsis, sino que el diagnóstico de esta se realiza por la suma de varios criterios clínicos y analíticos [56, 57].

Por eso para realizar un diagnóstico de sepsis debemos tener en cuenta: primero, los signos y síntomas de infección, su posible origen o foco de infección y factores de riesgo del paciente, ya que tener sospecha o confirmación de una infección es clave para el diagnóstico de sepsis. Segundo, los probables factores de riesgo del paciente y por último los signos de disfunción orgánica, ya que se eleva notablemente la mortalidad.

Para todo esto utilizamos las distintas escalas de gravedad comentadas anteriormente, especialmente la Escala SOFA y la qSOFA.

1.6.1. Diagnóstico microbiológico

Ante la sospecha de un paciente con un cuadro clínico compatible con sepsis, hay que sospechar la presencia de bacteriemia. Está indicado extraer cultivos antes de iniciar terapia antibiótica, siempre y cuando la extracción de estos no suponga una demora de más de 45 minutos. Obtener unos cultivos adecuados es fundamental para confirmar la infección y a sus patógenos responsables, y de esta manera poder reducir el espectro antibiótico una vez obtenido el antibiograma. Se aconseja extraer al menos 2 conjuntos de hemocultivos (aerobios y anaerobios) donde uno sea recogido por vía percutánea periférica y otro por dispositivos vasculares de más de 48 horas del momento de su inserción [56, 57, 79].

Por otro lado, es aconsejable obtener distintas muestras de cultivos según la sospecha del foco infeccioso como orina, líquido cefalorraquídeo, heridas, secreciones respiratorias y otros fluidos corporales [56, 57, 79].

1.6.2. Biomarcadores

Los biomarcadores son moléculas medibles en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyos niveles indican si un proceso es normal o patológico, y además sirve para monitorizar la respuesta al tratamiento. El biomarcador ideal debería ser fácil de medir, de bajo coste y con una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de una enfermedad, además de aportar información adicional a la valoración clínica (**Figura 11**).

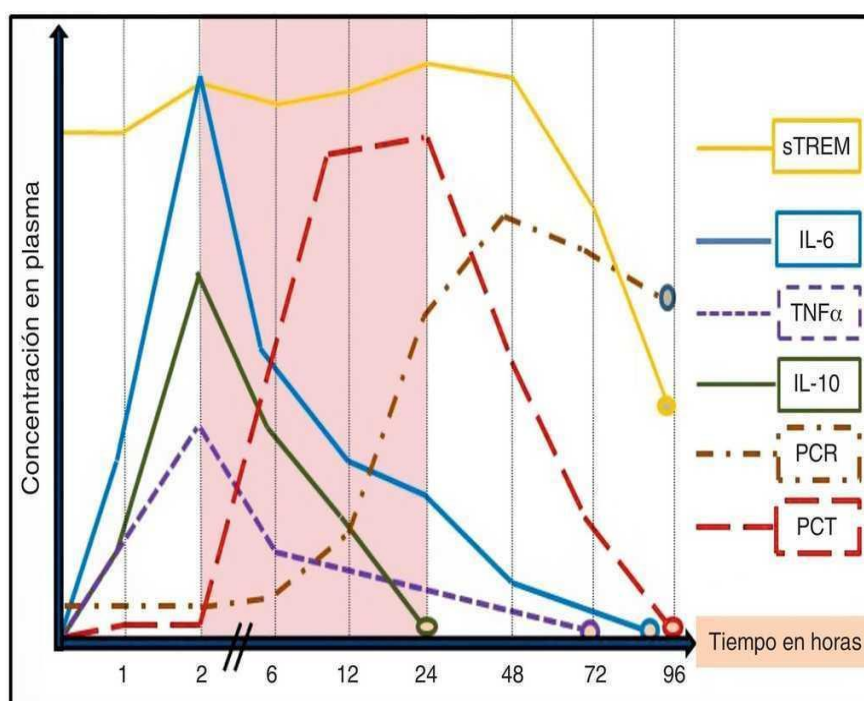
En la última década se han intentado determinar distintos marcadores y biomarcadores que ayuden a la identificación de la sepsis y la diferenciación de esta con otras infecciones [56, 57]. Existen múltiples biomarcadores que actúan como reactantes de fase aguda, de forma que un aumento en su concentración implica un estado inflamatorio y

de daño tisular. Los más relevantes son Proteína C Reactiva (PCR), la Procalcitonina (PCT), Ácido láctico y Proadenomodulina [56, 57, 79, 83].

- PCR, sintetizado principalmente en los hepatocitos, incrementándose significativamente en respuesta a la inflamación y/o infección mediada por la estimulación de Citoquinas. Actúa uniéndose a los polisacáridos de las bacterias y parásitos, permitiendo la activación de la vía clásica del complemento en presencia de calcio. En diversos estudios se ha concluido que es un biomarcador simple y valioso para el diagnóstico de sepsis e infección, a la vez que para monitorización en la respuesta del tratamiento. Sin embargo, no puede usarse como único método diagnóstico, para valores de corte de PCR de 50 mg/l tiene una especificidad baja, aproximadamente del 75 % y una sensibilidad del 98,5%. Otras situaciones como trauma, cirugías, quemados, enfermedades del sistema inmune, cáncer, etc., también pueden elevar la PCR [56, 57, 84, 85].
- PCT, es un precursor de la calcitonina. En individuos sanos la transcripción del gen CALC-1 está restringida a las células neuroendocrinas del pulmón y células claras de la glándula tiroides, siendo los niveles < a 0,05 ng/ml. Sin embargo, en pacientes con infección (sobre todo bacteriana) la expresión de este gen está aumentada y la liberación de PCT se puede observar en la mayoría de las células del cuerpo. Comienza a elevarse a las 2 - 4 horas del inicio del cuadro séptico, con un pico de máxima liberación a las 24 horas y una vida media de 20 - 36 horas, manteniéndose elevada hasta la resolución del proceso. Diferentes estudios, entre ellos el de Uzzan et al [86] describen que la PCT es mejor que la PCR en la identificación de la sepsis. Generalmente se usa como valor de referencia de la PCT > 0,5 ng/ml para referirse a sepsis con una sensibilidad del 76 % y una especificidad del 70 %, además de un alto valor predictivo negativo para descartar la enfermedad. También cabe destacar que un aumento de PCT está asociado a la presencia de disfunción orgánica y shock séptico. La disminución de niveles de PCT también es utilizada para monitorizar la evolución de la enfermedad, así como finalizar la administración de antibióticos utilizados en su tratamiento [56, 57, 79, 83].
- Ácido láctico, es un marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular derivado del metabolismo anaerobio. Su elevación es frecuente en el caso de sepsis o shock

séptico (aunque también puede elevarse en otras patologías). Es fundamental su determinación en fases iniciales de la sepsis, sobre todo en las 2 primeras horas, para estratificar el riesgo. Esta descrito como predictor de gravedad, mala evolución y mortalidad, especialmente por encima de 2 mmol/L. Su disminución en las primeras 24 horas se relaciona con una mejoría pronóstica.

- Proadenomodulina, está siendo estudiada especialmente como factor pronóstico en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Se ha relacionado con la gravedad y mortalidad de la sepsis, siendo el biomarcador con mayor poder pronóstico de mortalidad, también se ha vinculado con el diagnóstico diferencial de infección bacteriana frente a la vírica. Aumenta en situación de estrés celular, por lo que se eleva en otras enfermedades [87].
- Otros como la IL 6, IL 8 y IL 10 se han relacionado con el diagnóstico de sepsis e infección bacteriana y con la gravedad de esta, es útil en pacientes neutropénicos. La IL 12 se ha relacionado con infección bacteriana y sepsis en población pediátrica. El receptor de superficie expresado en células mieloides sTERM 1 se ha relacionado con la gravedad y mortalidad de sepsis y shock séptico [87].



- **Figura 11.** Elevación biomarcadores en el tiempo. Imagen extraída de Julian-Jimenez et al. [82].

1.6.3. Estudios de imagen

Es recomendable realizarlos lo antes posible (en las 12 primeras horas) de cara a identificar o excluir el diagnóstico de focos anatómicos específicos de infección. El estudio de elección dependerá de la infección sospechada. Las más utilizadas suelen ser la ecografía “a pie de cama” en pacientes inestables y la tomografía computarizada (TC) en pacientes estables debido a su velocidad en la adquisición de imágenes [79, 83].

1.7. Manejo terapéutico

La sepsis es una enfermedad tiempo-dependiente, por lo que es primordial establecer protocolos de diagnóstico y de tratamiento para aplicarlos de forma precoz, y así prevenir la aparición de disfunción o fallo multiorgánico y de esta manera disminuir la mortalidad [79].

Cuando hablamos del manejo o tratamiento de estos pacientes sépticos, es necesario hacer referencia a la ya mencionada “Campaña Sobrevivir a la Sepsis (CSS)”, de la cual se han publicado varias guías desde 2004, estas se revisan cada 4 años, para obtener la mejor evidencia disponible. La última actualización se emitió en 2016, se reunieron 55 expertos, representantes de 25 sociedades científicas diferentes, agrupando una serie de recomendaciones consensuadas por dichos expertos. En la última actualización aunaron hasta un total de 89 recomendaciones, estas están estructuradas por apartados de atención (reanimación inicial, fluidoterapia, tratamiento antibiótico, control glucémico, nutrición, ventilación mecánica, etc.) y que son clasificadas en “recomendaciones débiles” o “recomendaciones sólidas”, cada una de las cuales se acompañan de su correspondiente grado de evidencia según la metodología GRADE (desde “elevada” a “muy baja”), en función del tipo y calidad de los estudios en los que están basadas. Ciertamente, que son pocas las propuestas que alcanzan un fuerte grado de recomendación junto a una calidad de evidencia alta. Junto a ellas, aparecen una serie de “Declaraciones de mejores prácticas (BPS)”, que también representan recomendaciones fuertes, pero con dificultades para establecer el grado de evidencia disponible mediante la metodología GRADE [83].

A pesar de que no todas las sociedades científicas avalan la calidad de evidencia de todas las propuestas realizadas, es indudable que estas 89 recomendaciones nos ayudan a tomar conciencia de la importancia de tratar correctamente a estos enfermos y de hacerlo precozmente.

Las guías de la SSC han creado unos paquetes de medidas que, realizadas en su conjunto, obtienen mayor beneficio que realizadas por separado, denominadas “ Bundles ”. En la última actualización emitida en el año 2018 estos paquetes de medidas son modificados respecto a los anteriores, anteriormente existían “ Bundles ” que tenían que ser realizados durante las 3 y 6 primeras horas de la detección de sepsis, sin embargo, ahora estas medidas se han agrupado y tienen que ser llevadas a cabo en la primera hora de detección del cuadro. Esta nueva actualización refleja la clínica al pie de cama de pacientes gravemente enfermos con sepsis o shock séptico, con la intención explícita de comenzar la resucitación y el tratamiento de inmediato. A continuación, enumeramos dichas medidas [59, 83, 88].

- Obtención de hemocultivos previos a la administración de los antibióticos, ya que la esterilización de muestras puede ocurrir minutos después de haber administrado un antibiótico que sea apropiado, se debe llevar a cabo en los primeros 45 minutos desde la sospecha del diagnóstico^[79].
- Medición de Lactato sérico (y subsiguientes mediciones cada 2 - 4 horas si éste es > 2 mmol/L) para detección de hipoperfusión.
- Administración de antibióticos de amplio espectro en la primera hora de atención sanitaria. Debe incluir uno o más fármacos que demuestren actividad contra los patógenos probables y que penetren en concentraciones adecuadas en el foco de la infección. Dicho régimen antimicrobiano debe ser evaluado diariamente para lograr un desescalonamiento adecuado basado en la respuesta del paciente y de los cultivos extraídos, y de esta forma elegir el o los antibióticos adecuados para resolver la infección, prevenir el desarrollo de resistencia antimicrobiana y evitar la toxicidad [56, 57, 83].
- Inicio de fluidoterapia, la resucitación temprana efectiva con líquidos es crucial para la estabilización de la hipoperfusión tisular. Debe llevarse a cabo en todo paciente que presente hipoperfusión tisular inducida por sepsis, es decir,

hipotensión que persiste después de sobrecarga inicial de líquidos o concentración de Lactato en sangre > 4 mmol/L. Habrá que realizar una administración rápida de 30 ml/kg de peso de cristaloides intravenoso, esta debe completarse dentro de las 3 horas posteriores al reconocimiento del cuadro [56, 57, 83].

Desde hace varias décadas se han realizado múltiples estudios que han querido comparar el uso de cristaloides con coloides en la reanimación inicial, la conclusión general en estos estudios es que no hay diferencia importante en la mortalidad al utilizar cualquiera de ellos. Sin embargo, en el ensayo CRYSTMAS, se observó que no hay diferencias significativas en la mortalidad a los 28 días pero que la mortalidad a los 90 días era menor en pacientes que recibían coloides, esto demuestra que hay que seguir investigando en esta línea [89-91]. Otro tema controvertido y muy estudiado es el uso de albumina y solución salina en la reanimación del paciente séptico, en estudios llevados a cabo por Finfer et al. y Vincent et al. se demostró que no hubo diferencia en cuanto a usar uno u otro, lo cual podemos determinar que son equivalentes a la hora de reponer volumen [92, 93]. Esto nos lleva a plantear que no sólo es importante la reanimación con volumen sino también el inicio temprano de vasopresores o inotrópicos [94].

- Administración de vasopresores en aquellos casos en que persista la hipotensión (definida como PAM < 65 mmHg) durante o tras la administración del bolo de cristaloides a través de un catéter de acceso central para poder monitorizar la presión venosa central y poderla mantener entre 8 - 12 mmHg y una saturación venosa central de oxígeno >70 %. Inicialmente administraremos Noradrenalina como primera opción, también disponemos de Vasopresina y Dobutamina, indicada en presencia de disfunción miocárdica [56, 57, 94].

A continuación, se adjuntan las recomendaciones consensuadas en la última CSS del 2016 [83].

Tabla 4. Recomendaciones y sus grados de evidencia en las Guías CSS de 2016.

APARTADOS EN LOS QUE SE INCLUYEN RECOMENDACIONES FUERTES	CON EVIDENCIA ELEVADA	CON EVIDENCIA MODERADA
REANIMACIÓN INICIAL		*Objetivo de PAM inicial de 65 mmHg en aquellos pacientes que requieran vasopresores.
TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO		*Inicio del tratamiento antibiótico intravenoso tan pronto como sea posible tras confirmar la sepsis (máximo, 1 hora). * Tratamiento antibiótico de amplio espectro con el fin de cubrir los patógenos probables No se recomienda la politerapia de manera habitual en pacientes con neutropenia y/o bacteriemia.
RESUCITACIÓN VOLÉMICA	* No utilizar almidones hidroxietílicos para el reemplazo de volemia.	* Uso de cristaloides como el líquido de elección.
USO DE VASOACTIVOS	* No utilizar dosis bajas de Dopamina con el propósito de realizar “protección renal”.	* Noradrenalina , vasopresor de elección.
USO DE HEMODERIVADOS	* Transfusión de concentrados de hematíes en adultos sólo cuando los niveles de Hemoglobina sean inferiores a 7 g/dl , salvo circunstancias especiales (isquemia miocárdica, hipoxemia grave o presencia de hemorragia aguda.	* No se recomienda el uso de eritropoyetina para el tratamiento de la anemia de estos pacientes.
DEFINICIÓN DE LOS OBJETIVOS DE LA ATENCIÓN		* Incorporar objetivos de atención al tratamiento y planificación para la atención al final de la vida con los principios establecidos por la atención paliativa cuando corresponda.
PROFILAXIS DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA		*Se recomienda la profilaxis farmacológica (con heparina no fraccionada o, preferiblemente con Heparina Bajo Peso Molecular) en ausencia de contraindicaciones por otros motivos.
USO DE ANTICOAGULANTES		* No se recomienda el uso de antitrombina como tratamiento etiológico de la sepsis/shock séptico.
VENTILACIÓN MECÁNICA	* Ajuste del volumen corriente a un objetivo de 6 ml/kg de peso ideal en aquellos casos de	* Límite superior de presiones meseta de 30 cmH2O en pacientes con SDRA asociado a la sepsis.

	<p>Síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) asociado a la sepsis. *No utilizar de forma habitual el catéter de Swan-Ganz en pacientes con SDRA inducido por la sepsis. *Realización de pruebas de ventilación espontánea en aquellos pacientes que puedan estar listos para su desconexión gradual del ventilador.</p>	<p>*Uso de PEEP elevadas en pacientes con SDRA asociado que sea moderado o grave. *Uso de ventilación en posición prono para aquellos pacientes con SDRA asociado y una relación pO₂/FiO₂ < 150. *No utilizar modos de ventilación oscilatoria de alta frecuencia en pacientes con SDRA inducido por la sepsis. *Estrategia conservadora de administración de fluidos en pacientes con SDRA asociado y que no tengan evidencia de hipoperfusión tisular. *No utilizar βagonistas para el tratamiento del SDRA asociado, en ausencia de broncoespasmo. *Uso de protocolos de desconexión gradual del ventilador en aquellos pacientes con SDRA asociado y que puedan tolerar dicha desconexión.</p>
<p>CONTROL GLUCÉMICO</p>	<p>*Realizar un enfoque protocolizado para el control glucémico mediante el uso de Insulina cuando dos mediciones de glucemia consecutivas sean > 180 mg/dl, manteniendo este valor también como valor máximo aceptable una vez iniciado el protocolo de tratamiento.</p>	
<p>NUTRICIÓN</p>		<p>*No se recomienda la nutrición parenteral (sola o combinada con enteral) si el paciente puede recibir alimentación enteral. *No se recomienda la nutrición parenteral (sola o combinada) en los primeros 7 días de instauración de la sepsis/shock séptico. *No se recomienda el uso de selenio ni de glutamina suplementarios como tratamiento de la sepsis/shock séptico.</p>

Tabla 5. Recomendaciones fuertes establecidas como BPS, sin graduación asociada de la evidencia disponible, en la Guía CSS 2016.

APARTADOS	BPS
REANIMACIÓN INICIAL	<p>*Iniciar el tratamiento y la reanimación inmediatamente.</p> <p>*Tras la reanimación inicial con líquidos, mantener la fluidoterapia según indique la reevaluación frecuente del estado hemodinámico que deberá incluir exploración clínica, y determinación de variables (frecuencia cardíaca, presión arterial, SaO₂, frecuencia respiratoria, temperatura, ritmo de diuresis), bien sea mediante monitorización invasiva o no invasiva.</p> <p>*Evaluación de otras variables hemodinámicas que permitan determinar el tipo de shock, cuando la exploración clínica no lleve a un claro diagnóstico.</p>
DETECCIÓN SISTÉMICA DE LA SEPSIS	<p>*Se recomienda la existencia de programas hospitalarios que permitan la detección sistémica de sepsis en los pacientes críticos y de alto riesgo.</p>
DIAGNÓSTICO	<p>*Obtención de cultivos microbiológicos de rutina que sean adecuados según el foco sospechado (incluidos hemocultivos) antes del comienzo del tratamiento antibiótico (siempre que ello no demore sustancialmente la administración de este).</p>
TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	<p>*Evaluación diaria de la posible reducción del espectro antibiótico.</p> <p>*Reducción del espectro del tratamiento antibiótico pautado empíricamente una vez identificado el patógeno y su antibiograma.</p> <p>*Interrupción de pautas de politerapia antibiótica que se hayan podido elegir al inicio de un shock séptico en cuanto lo permita la mejoría clínica o la evidente resolución de la enfermedad.</p> <p>*No realizar profilaxis antibióticas sistémicas prolongadas en pacientes que presenten estados inflamatorios que no sea de origen infeccioso.</p> <p>*Optimizar estrategias de administración que asienten sobre las bases de la farmacocinética/farmacodinámica.</p>
CONTROL DEL FOCO	<p>*Realizar las pruebas diagnósticas necesarias encaminadas a identificar o excluir el diagnóstico de focos anatómicos específicos, e implementar las medidas necesarias para su control una vez hecho este diagnóstico.</p> <p>*Extracción de dispositivos de acceso vascular que actúen como fuente.</p>
RESUCITACIÓN VOLÉMICA	<p>*Realización pruebas de “carga líquida” (Fluid challenge) tras haber realizado la fluidoterapia inicial, que puedan guiar la necesidad de mayor administración de líquidos siempre que los factores hemodinámicos sigan mostrando mejoría.</p>
SEDOANALGESIA	<p>*Minimizar pautas de sedación continua o intermitente en pacientes ventilados, con el objeto de lograr criterios de valoración que permitan un ajuste específico de dosis.</p>
CONTROL GLUCÉMICO	<p>*Monitorizar glucemias cada 1 o 2 horas hasta que estén estable dichos valores y las tasas de infusión de insulina. Posteriormente, cada 4 horas.</p> <p>*Tener precaución con los valores obtenidos mediante medición de la glucemia capilar, por poder mantenerse alejados de la glucemia plasmática real.</p>
PROFILAXIS DE ÚLCERA GASTRODUODENAL AGUDA	<p>*No se recomienda en pacientes sin factores de riesgo para presentar hemorragia gastrointestinal.</p>

1.8. Factores ambientales y sepsis

Como hemos explicado a lo largo de este trabajo la sepsis afecta a millones de personas en todo el mundo, siendo la principal causa de muerte en UCIs ^[27, 33, 34], además genera una carga económica significativa, ya que los pacientes sépticos requieren un alto gasto en recursos hospitalarios ^[31, 32]. Las infecciones del tracto respiratorio, especialmente la neumonía, en la cual radican el mayor número de casos, suponen un motivo importante de morbimortalidad en el mundo, principalmente en pacientes adultos ^[95]. El tipo de organismo que causa la sepsis grave es un determinante importante del resultado. Los microorganismos Gram positivos como causa de sepsis, han incrementado su frecuencia con el tiempo y ahora son más comunes que las infecciones por Gram negativos ^[33]. Es probable que la incidencia de neumonía este aumentando en países desarrollados debido al envejecimiento de la población ^[95]. La incidencia de sepsis es mayor en niños menores de cinco años y personas mayores de 65 años, particularmente en la población mayor de 80 años ^[96]. Como sugieren numerosos estudios las infecciones agudas empeoran las enfermedades crónicas preexistentes o dan lugar a nuevas enfermedades crónicas. Las personas de más edad, varones, de raza negra y enfermedades crónicas ya presentes son particularmente propensas a desarrollar sepsis grave ^[33, 97]. Los principales factores de riesgo asociados para desarrollar neumonía son enfermedad metabólica, enfermedad cardiovascular y diabetes ^[98].

En España, la tasa anual de neumonía por ingreso hospitalario es de 6,27 casos por 1.000 habitantes, y la incidencia de neumonía es de 4,63 por cada 1.000 personas al año. Esta aumenta progresivamente con la edad, estimando un 23,74 por cada 1.000 personas al año en pacientes mayores de 90 años ^[97, 98].

Uno de los factores relevantes en el desarrollo de la neumonía es la estacionalidad ya que los ingresos hospitalarios en los meses fríos son más frecuentes que en los meses cálidos ^[99-101]. Sin embargo, es difícil de definir el impacto de la estacionalidad en el riesgo de neumonía, ya que existen múltiples factores que pueden influir como ^[102]:

- Existe una fuerte asociación entre las variaciones estacionales en los niveles de vitamina D y la incidencia de diversas enfermedades infecciosas. La evidencia epidemiológica sugiere que la variabilidad estacional se debe al efecto de que

principalmente las personas en invierno están con mayor frecuencia en interiores y usan más ropa, por lo que exponen menos superficie de piel a la luz solar. Además, la cantidad de luz ultravioleta que llega a cualquier sujeto en la superficie de la tierra varía con la estación y la latitud, particularmente en invierno.

- La variabilidad estacional en la función del sistema inmune humano, ya que los factores estacionales y ambientales son cambiantes, como la temperatura, la luz solar, la lluvia, el viento y la humedad. Todo ello tiene un vínculo directo con el creciente número de enfermedades infecciosas y causan una variación en el sistema inmune.
- La Melatonina es una hormona asociada a los ritmos circadianos y estacionales, y su síntesis está regulada por el ciclo ambiental de luz y oscuridad. Tiene función inmunomoduladora y participa en la regulación celular y humoral.
- La infectividad del patógeno fuera del huésped depende de una serie de factores que incluyen la temperatura, la humedad, la deshidratación y la luz ultravioleta. La temperatura tiene el mayor efecto, ya que la velocidad de la mayoría de los procesos químicos y físicos depende de ella.
- La actividad humana se reduce con el inicio del frío, la gente pasa la mayor parte del tiempo en lugares interiores, por lo tanto, la ventilación inadecuada en lugares públicos con una gran confluencia y sistemas de tránsito urbano puede aumentar la exposición a patógenos transmitidos por el aire. Además, una humedad relativa más alta también puede afectar la estabilidad de las gotitas transportadas por el aire en las que los patógenos se transmiten de persona a persona.

Otro factor a tener en cuenta es la contaminación del aire ambiente, ya que es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La contaminación del aire se ha convertido en una preocupación creciente en los últimos años, debido al aumento de la contaminación aguda del aire en muchas ciudades de todo el mundo ^[103]. La exposición a corto plazo a la contaminación ambiental está vinculada con una mayor tasa de ingresos hospitalarios por neumonía y otras patologías respiratorias.

Los principales contaminantes del aire ambiente son ^[104-109]:

- El material particulado contaminante del aire incluye una mezcla compleja de una gran variedad de pequeñas partículas de sólidos, líquidos o sólidos y líquidos, tanto orgánicos como inorgánicos, naturales y antropogénicos, de composición variable suspendidos en el aire. El material particulado se emite directamente (material particulado primario) o se forma en la atmósfera a través de conversiones gas a sólido (material particulado secundario). Su composición puede incluir nitratos, sulfatos, metales, carbono elemental, compuestos orgánicos y compuestos biológicos. El origen del material particulado es muy variado e incluye procesos de combustión de material sólido y líquido, actividades agrícolas e industriales, tráfico de vehículos, erosión de suelo, erosión de vías caminos y carreteras, abrasión de llantas y frenos, volcanes, incendios forestales, tormentas de arena, y partículas originadas de organismos vivos incluyendo polen y microorganismos y restos de ellos, entre muchos otros. Debido a su tamaño, esas partículas pueden estar suspendidas en el aire por periodos prolongados de tiempo (incluso meses) y pueden ser transportadas a grandes distancias de su punto de origen. El viento y las condiciones atmosféricas pueden hacer que la concentración de partículas en el aire ambiental varíe día a día e incluso hora a hora. En general, y para propósitos de contaminación ambiental y efectos a la salud, el material particulado se clasifica de acuerdo a su tamaño expresado en micrómetros. Desde el punto de vista toxicológico, no todos los tamaños de partículas son igualmente tóxicos y la diferencias en toxicidad, además de su composición, son debidas mayormente al tamaño de partícula.
- El monóxido de carbono (CO) es un gas incoloro e inodoro emitido por procesos de combustión. Este lo encontramos particularmente en las zonas urbanas, la mayoría de las emisiones de CO en el aire ambiente provienen de fuentes móviles.
- El dióxido de nitrógeno (NO₂) es parte de un grupo de gases altamente reactivos conocidos como "Óxidos de nitrógeno (NO_x).". El NO₂ se forma rápidamente de

las emisiones de distintos vehículos y centrales eléctricas. Además, contribuye a la formación de ozono troposférico y la contaminación de partículas finas.

- El dióxido de azufre (SO₂) es parte de un grupo de gases altamente reactivos conocidos como óxidos de sulfuro. Proviene de la combustión de combustibles fósiles en las centrales eléctricas e instalaciones industriales.
- Ozono a nivel del suelo: la capa de ozono "malo" no se emite directamente al aire, sino que es creada por reacciones químicas entre óxidos de nitrógeno (NO_x) y compuestos orgánicos volátiles (COV) en presencia de luz solar. Las emisiones de instalaciones industriales y centrales eléctricas, combustión de vehículos, los vapores de la gasolina y los solventes químicos son algunas de las principales fuentes de emisiones de NO_x y COV.

Se han relacionado todos estos contaminantes del aire, Dióxido de nitrógeno (NO₂), Ozono (O₃), Dióxido de azufre (SO₂), Monóxido de carbono (CO) y partículas de hasta 10 µm de tamaño (PM₁₀) con el diagnóstico de neumonía y con otras enfermedades respiratorias ^[104-109].

La exposición a niveles elevados de contaminación en el aire se asocia con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con sepsis, esta asociación es más fuerte en pacientes con neumonía. Sin embargo, estas asociaciones entre la contaminación del aire ambiente y la neumonía no siempre son uniformes, ya que hay artículos que encuentran asociaciones significativas para un contaminante específico del aire y otros informes que no lo encuentran. En este momento no disponemos de demasiada información, por lo que es necesario investigar más para comprender la relación entre la contaminación ambiental y la sepsis causada por neumonía ^[110].

2. JUSTIFICACIÓN

La sepsis se define como una disfunción orgánica causada por una respuesta inadecuada del huésped ante una infección que amenaza la vida del individuo [48, 53]. Es considerada uno de los mayores retos en la medicina, ya que es una de las principales causas de ingreso y mortalidad en la UCI debido a múltiples factores, entre los que destacan el envejecimiento poblacional, el aumento de procedimientos quirúrgicos e invasivos realizados y enfermedades que presentan inmunodepresión [27-29, 111].

La sepsis ha representado un importante problema sanitario y económico a nivel mundial en las últimas décadas [27, 112, 113]. Gracias a los avances tecnológicos y difusión de investigaciones médicas, en 1991 en la Conferencia de Consenso de la Sepsis, Roger Bone y otros expertos unificaron criterios y fijaron un esquema conceptual de la sepsis que ayudó a mejorar el conocimiento de la historia natural de esta enfermedad [114, 115].

Dada la elevada incidencia, mortalidad y morbilidad que conlleva esta patología, en el año 2002 se inició la “Campaña Sobrevivir a la Sepsis (CSS)”, cuyo objetivo era crear guías universalmente aceptadas y actualizadas periódicamente con la mejor evidencia científica para el manejo de la sepsis, y así disminuir la morbimortalidad [116]. Gracias a estas medidas, a pesar del incremento de la incidencia de la sepsis, la tasa de letalidad (muertes entre los enfermos) disminuyó significativamente en los países desarrollados [28, 113, 117]. Sin embargo, la incidencia de sepsis es mayor que la de insuficiencia cardíaca, cáncer de mama, cáncer de colon y VIH [47].

Los estudios realizados en la mayoría de los países desarrollados muestran el incremento de la incidencia y mortalidad a lo largo del tiempo en cuanto a la sepsis se refiere [28, 113, 118]. Datos previos muestran que la incidencia global por sepsis en España fue 86,97 casos por cada 100.000 habitantes, con un aumento significativo de la incidencia entre 2006 al 2011, siendo de 63,91 casos por cada 100.000 habitantes en 2006 y pasando a 112,11 casos por cada 100.000 habitantes en 2011 [117]. En EE. UU. Angus et al. [27] llevaron un laborioso estudio donde estimaban que la incidencia de la sepsis en pacientes hospitalizados era de un 8,7 % al año, actualmente se calcula que hay 1.000.000 de casos de sepsis al año en pacientes hospitalizados en EE. UU [28]. Como demuestran diversos estudios realizados en Australia y Nueva Zelanda, este incremento de incidencia se debe al aumento general de la edad en la población mundial [37, 38].

Todo esto conlleva un elevado consumo de recursos hospitalarios y costes económicos [112, 113]. En EE. UU, se estima que el coste por tratar a un paciente séptico oscila entre 20.000 - 50.000 dólares [27, 45, 119]. El total de costes hospitalarios en EE. UU. debido a la sepsis estaría en torno a 16 - 25 billones de dólares anuales [27, 119], mientras que en la Unión Europea es aproximadamente de 7,6 billones de euros [27]. En España se calcula que los gastos anuales podrían estar alrededor de los 345 millones de euros [41]. En un estudio realizado en la Comunidad de Madrid, se estimó el gasto anual por sepsis en 70 millones de euros. También se observó como el coste en los pacientes fallecidos era de 11.199,9 euros, cifra muy superior a la de los pacientes que sobrevivían, que era de 9.494,1 euros [41].

La sepsis es una de las principales causas de muerte en pacientes hospitalizados [47]. En el caso de sepsis, la tasa de letalidad ronda el 30 % - 50 %, mientras que en presencia de shock séptico, la cifra se dispara a valores mayores del 50 – 60 % [118]. La tasa de letalidad en pacientes hospitalizados por sepsis ha disminuido en los últimos años. En EE. UU, la tasa de letalidad en 2008 era de aproximadamente un 22 % y en 2012 las cifras descendieron al 17 % [29]. La tasa global de mortalidad por sepsis en España del 2006 al 2011 fue de 37,1 casos por cada 100.000 habitantes [117].

Una de las principales causas de sepsis es la neumonía, por lo tanto, es un motivo importante de morbimortalidad en el mundo, principalmente en pacientes adultos [95]. Es probable que la incidencia de neumonía esté aumentando en países desarrollados debido al envejecimiento de la población [95]. En España, la tasa anual de neumonía por ingreso hospitalario es de 6,27 casos por 1.000 habitantes, y la incidencia de neumonía es de 4,63 por cada 1.000 personas al año [97, 98]. Esta tasa aumenta progresivamente con la edad, estimando un 23,74 por cada 1.000 personas al año en pacientes mayores de 90 años [97, 98].

El clima es un factor relevante en el desarrollo de la neumonía [102] ya que las temperaturas bajas y la humedad elevada se relacionan con un mayor riesgo de neumonía [100, 120-125]. Sin embargo, su impacto en el riesgo de neumonía es difícil de definir, ya que múltiples factores pueden influir en él, como los niveles de vitamina D,

la función del sistema inmunológico, la infectividad de patógenos y la actividad humana, entre otros.

Por otro lado, la contaminación del aire ambiente es otro factor importante en el desarrollo de la neumonía, ya que es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo ^[103]. La exposición a corto plazo a la contaminación ambiental está vinculada con una mayor tasa de ingresos hospitalarios por neumonía ^[105-109, 126]. Se han relacionado contaminantes del aire como dióxido de nitrógeno (NO₂), ozono (O₃), dióxido de azufre (SO₂), monóxido de carbono (CO) y partículas de hasta 10 µm de tamaño (PM₁₀) con el diagnóstico de neumonía ^[105-109, 126]. Sin embargo, estas asociaciones entre factores ambientales y neumonía no siempre son uniformes, ya que se han realizado estudios que han encontrado asociaciones significativas para un factor ambiental específico y otros artículos que no lo encuentran. Además, hasta donde sabemos, hay poca información sobre los factores ambientales y la neumonía relacionada con la sepsis ^[127].

En nuestra opinión, teniendo en cuenta lo expuesto con anterioridad, consideramos que sería útil hacer un balance de la epidemiología, incidencia, mortalidad y costes económicos que la sepsis ha generado en España a principios del siglo XXI, así como analizar los factores ambientales asociados con los ingresos hospitalarios por neumonía relacionada con la sepsis en España. Esta información puede ser útil para evaluar las acciones tomadas en los últimos años y mejorar el manejo clínico de estos pacientes.

3. HIPÓTESIS

La sepsis se considera uno de los mayores retos en la medicina. Actualmente representa un importante problema sanitario y económico a nivel mundial.

Conocer la tendencia epidemiológica de la sepsis en los primeros años del siglo XXI puede ayudar a valorar la eficacia de las medidas tomadas para manejar clínicamente la sepsis a nivel hospitalario, así como conocer su evolución en los próximos años. Además, la neumonía es una de las principales causas de sepsis y los factores ambientales (climáticos y de contaminación del aire) pueden haber sido determinantes en los ingresos hospitalarios. Conocer estos datos nos permitirá poder plantear mejores estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento precoz.

Por lo tanto, consideramos que la epidemiología de la sepsis en el inicio del siglo XXI ha podido sufrir ciertas modificaciones en comparación con otros estudios realizados anteriormente, siendo estas variaciones de la epidemiología afectadas por los distintos factores climáticos y de contaminación del aire.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivos generales

- Determinar la tendencia epidemiológica de la sepsis en España entre el 2000 y el 2013.
- Evaluar la influencia de los factores ambientales sobre los ingresos hospitalarios por neumonía relacionada con la sepsis.

4.2. Objetivos específicos

- Determinar la incidencia y mortalidad de sepsis en España entre el año 2000 y el año 2013, y así, poder valorar y comparar el cambio de tendencia de la enfermedad con el resto de los países.
- Evaluar la tasa de letalidad de la sepsis en España, con el fin de valorar las estrategias enfocadas al diagnóstico y al tratamiento de la enfermedad en este periodo (2000 - 2013).
- Evaluar cómo influye la edad de los pacientes en la incidencia, mortalidad y tasa de letalidad de la sepsis en España en el periodo estudiado (2000 – 2013).
- Evaluar la estancia media hospitalaria de los pacientes con sepsis en España (2000 - 2013), una medida indirecta de la eficacia del manejo clínico de los pacientes y de los costes hospitalarios.
- Evaluar los costes hospitalarios directos relacionados con la sepsis en España (2000 - 2013).
- Evaluar la influencia de la exposición a corto plazo de los factores ambientales (climáticos y de contaminación del aire) sobre los ingresos hospitalarios por neumonía relacionada con la sepsis.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio.

En el primer trabajo se realizó un estudio retrospectivo de todas las hospitalizaciones relacionadas con la sepsis en la geografía española, en el cual se incluyeron todos los pacientes ingresados y diagnosticados de sepsis entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2013.

En un segundo estudio retrospectivo analizamos la influencia de los factores ambientales sobre la sepsis, se seleccionaron enfermos con sepsis y neumonía entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2013.

5.2. Fuentes de datos.

Los datos se obtuvieron de registros en el conjunto mínimo de datos básicos (CMBD) del Sistema Nacional de Vigilancia de Datos Hospitalarios en España, proporcionado por el Ministerio de Salud, Consumo y Bienestar Social español. El CMBD también es conocido como registro nacional de altas hospitalarias. El CMBD es la base de datos más grande e importante de datos clínicos y administrativos, la cual proporciona información valiosa sobre múltiples aspectos relacionados con la asistencia sanitaria. La calidad de los datos del CMBD fue asegurada por el Ministerio de Salud, Consumo y Bienestar Social español, estableciendo protocolos para el registro de datos y auditorías periódicas.

El CMBD se creó en 1987, aunque en ese momento sólo proporcionaba datos de pacientes ingresados en hospitales del Sistema Nacional de Salud (SNS). Desde 2005, el CMBD también contiene datos del sector privado. Se estima que posee una cobertura aproximada de un 97,7 % de los ingresos en hospitales públicos y del 25 % de los ingresos en hospitales privados en España ^[128].

El CMBD proporciona números encriptados para la identificación de pacientes, el género, fecha de nacimiento, fechas de ingreso y alta hospitalaria, centros médicos que brindan los servicios sanitarios, los códigos de diagnóstico y los procedimientos según la clasificación internacional de enfermedades 9ª edición; Modificación Clínica (CIE-9-MC), así como los resultados después del alta y el resultado al alta ^[129]. El CMBD está regulado

por la ley, explica los requerimientos necesarios para que las instituciones utilicen los datos personales relacionados con la salud.

Los datos ambientales para el segundo estudio realizado se extrajeron de la Agencia Estatal de Meteorología (<http://www.aemet.es/>). Para cada estación meteorológica, tuvimos la geolocalización (latitud, longitud y altitud) y los datos diarios de los factores ambientales: climáticos (temperatura (°C) y humedad relativa (%)) y contaminantes del aire ambiental (SO₂ (µg/m³), CO (µg/m³), NO₂ (µg/m³), O₃ (µg/m³), PM₁₀ (µg/m³)). Los factores ambientales de cada paciente se obtuvieron utilizando la estación meteorológica más cercana a su código postal.

5.3. Declaración de Ética

Los datos fueron tratados con total confidencialidad según la legislación española de protección de datos. Tanto el Ministerio de Salud, Consumo y Bienestar Social español como el Comité de Ética en Investigación (Comité de Ética de la Investigación y Bienestar Animal) del Instituto de Salud Carlos III de Madrid, confirmó que nuestro estudio cumplía con todas las consideraciones éticas de acuerdo con la legislación española vigente, aprobando ambos estudios. Dada la naturaleza anónima y obligatoria de los datos, el consentimiento informado no fue requerido ni necesario.

5.4. Población del estudio.

El primer estudio está constituido por 2.646.445 pacientes diagnosticados de sepsis en diferentes hospitales del territorio español durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2013.

Para el segundo estudio se registraron un total de 3.262.758 ingresos hospitalarios en España durante 2013, de los cuales 253.467 fueron pacientes con sepsis. Entre ellos, encontramos 67.443 ingresos hospitalarios de pacientes que también fueron diagnosticados de neumonía relacionada con sepsis.

5.5. Factores y variables del estudio

En el primer estudio, la sepsis se definió por la presencia de un diagnóstico asociado a infección y otro diagnóstico de disfunción orgánica de acuerdo con los criterios de Angus et al. [27], utilizando códigos ICD-9-CM (**Anexo - Apéndice 1**). El algoritmo de Angus et al. [27] se utilizó para definir la sepsis en informes anteriores [27, 130-132] y coincide con la definición actual de sepsis [53]. Los códigos ICD-9-CM también se usaron para identificar el foco de infección que provocaba la sepsis (**Anexo - Apéndice 1**). El principal factor de estudio fue el tiempo, este se dividió en años y posteriormente se agrupó en tres períodos de tiempo (2000 - 2004, 2005 - 2009 y 2010 - 2013) relacionados con los protocolos de la campaña de supervivencia de sepsis (<http://www.survivingsepsis.org/>). Las primeras pautas de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis se publicaron en 2004 [116], con el objetivo declarado de reducir la mortalidad por sepsis en un 25 % en 5 años. Las variables principales fueron la aparición de sepsis (ingreso hospitalario con infección más disfunción orgánica) y muerte en pacientes con sepsis. En segundo lugar, los resultados revelaron la duración media de la estancia hospitalaria y el coste relacionado con la sepsis.

En el segundo estudio, el estado clínico de cada paciente fue también definido por los códigos ICD-9-CM. Seleccionamos aquellos pacientes que tenían sepsis y neumonía. Para la sepsis, seleccionamos todos los ingresos hospitalarios con infecciones bacterianas o fúngicas (códigos ICD-9-CM utilizados por Angus et al. [27]) y un diagnóstico de disfunción orgánica aguda (códigos ICD-9-CM utilizado por Angus et al. [27], Shen et al. [131] y Dombrovskiy et al. [133]) (**Anexo - Apéndice 1**). Luego, seleccionamos aquellos pacientes que tenían neumonía (códigos ICD-9-CM: 480.x, 481.x, 482.x, 483.x, 484.x, 485.x, 486.x, 487.0). Los diagnósticos clínicos se realizaron utilizando procedimientos estándar en cada hospital del Sistema Nacional de Salud español.

5.6. Análisis estadístico.

En el primer estudio sobre la tendencia epidemiológica de la sepsis en España, el porcentaje de sepsis se estimó como la proporción entre el número de casos

diagnosticados de sepsis y el número de ingresos hospitalarios. El porcentaje de muertes relacionadas con sepsis en el hospital se definió como, la proporción entre el número de muertes de pacientes sépticos y el número total de muertes en el hospital. Además, la tasa de letalidad (o CFR del inglés: Case Fatality Rate) se estimó como la proporción entre el número de muertes de pacientes sépticos y el número de pacientes hospitalizados con sepsis. La incidencia de sepsis se estimó como el número de eventos por cada 1.000 personas en la población española. La mortalidad por sepsis se definió como el número de muertes por cada 10.000 personas en la población española. La incidencia y la mortalidad se estandarizaron por edad mediante el método directo utilizando como referencia de población a toda la población en España (Instituto Nacional de Estadística; <http://www.ine.es/>). Por tanto, el número de eventos se utilizó como numerador y el número de personas en riesgo por grupo de edad como denominador. También calculamos las probabilidades de muerte relacionada con la sepsis en el hospital según el período de calendario, mediante el uso de modelos de regresión logística que se ajustaron por edad, sexo y el índice de comorbilidad de Charlson (CCI; **Anexo - Apéndice 1**)^[134].

La duración de estancia media hospitalaria (DEMH) se obtuvo como la diferencia en días entre la fecha de ingreso al hospital y la fecha de alta o muerte. El día de ingreso hospitalario se consideró como el día 0. El alta el mismo día del ingreso se consideró como ingreso de 1 día. Los costes se calcularon utilizando el Grupo Relacionados por el Diagnóstico (GRD), que representa una entidad médico-económica en relación con un conjunto de enfermedades que requieren recursos de gestión análogos^[128]. Los datos GRD se extrajeron del CMBD. Todos los costes mostrados se ajustaron por el incremento de la inflación para el mismo período en España. Las tendencias temporales por períodos de tiempo se evaluaron utilizando la distribución de Poisson o ANOVA según corresponda.

En el segundo estudio llevado a cabo sobre los factores ambientales y la neumonía relacionada con sepsis, se utilizó el diseño de casos-cruzados bidireccional para evaluar la asociación entre la exposición a corto plazo de factores ambientales (temperatura, humedad relativa, NO₂, SO₂, O₃, CO y PM₁₀) y el ingreso hospitalario por neumonía relacionada con sepsis. Con este diseño, cada individuo sirve como su control, y todos

los factores de confusión invariantes en el tiempo se ajustan inherentemente ^[135]. En este estudio, se consideraron dos puntos de control antes del ingreso hospitalario (una semana y dos semanas) para comparar la exposición de los pacientes con el momento del ingreso hospitalario. Luego, se utilizó la regresión logística condicional para evaluar la asociación entre las variables ambientales y el ingreso hospitalario. Esta prueba nos da el odds ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95 % (IC del 95%) calculado por el método exacto.

Aquí, la probabilidad de un ingreso hospitalario depende de la variación de la variable ambiental en la fecha de hospitalización y del valor de esa variable ambiental cuando el paciente estaba ingresado (tiempo de control a una semana y dos semanas antes del ingreso al hospital). El estado de exposición se codifica como "1" en el momento del ingreso al hospital y se codifica como "0" en el momento de control, y solo los pacientes con variaciones en los niveles de exposición ambiental son informativas ^[136]. Por tanto, un $OR > 1$ indica un mayor riesgo cuando el factor ambiental analizado aumenta durante el periodo evaluado (valores elevados en el momento del ingreso hospitalario); mientras que un $OR < 1$ indica mayor riesgo cuando el factor ambiental analizado disminuye durante el periodo de estudio (valores bajos en el momento del ingreso hospitalario).

El análisis estadístico fue estratificado por edad (≤ 5 , 5 - 17, 18 - 44, 45 - 64, y ≥ 65 años). El análisis estadístico se realizó utilizando modelos univariantes para cada uno de los factores ambientales y modelos multivariantes para todos los factores ambientales juntos. Excepto para la temperatura, el resto de las variables se transformaron logarítmicamente (\log_2), porque muchos valores de OR tendían a 1, lo que dificultaba su interpretación. Además, el logaritmo en base 2 puede interpretarse como un OR asociado con una duplicación del predictor.

Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico R, versión 3.2.2 (GNU General Public License) ^[137]. Todas las pruebas realizadas fueron de dos colas, con valores de $p < 0,05$ considerados estadísticamente significativos.

6. RESULTADOS

6.1. Tendencia epidemiológica de la sepsis (2000-2013).

6.1.1. Características de los pacientes: Epidemiología de la sepsis.

La **Tabla 6** muestra las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con sepsis y pacientes fallecidos entre 2000 y 2013 en España. El total de pacientes registrados con sepsis fueron 2.646.445 (**Tabla 6A**), de los cuales 485.685 (18.4 %) fallecieron (**Tabla 6B**). La mayoría de los pacientes eran hombres con afecciones médicas y un Índice de comorbilidad de Charlson (CCI) por encima de 2. Los órganos afectados con mayor frecuencia eran respiratorio y renal. En cuanto a la evolución de 2000 - 2004 a 2010 - 2013, el porcentaje de hombres y pacientes que tenían disfunción e infección del sistema respiratorio disminuyeron significativamente ($p < 0.001$), mientras que la edad, CCI, disfunción e infección del sistema renal, número y porcentaje de disfunción orgánica aguda aumentaron significativamente ($p < 0.001$) (**Tabla 6**).

Tabla 6A. Características epidemiológicas y clínicas de pacientes con sepsis del 2000 al 2013.

	Periodo completo	2000 – 2004	2005 – 2009	2010 – 2013
Número de pacientes	2.646.445	686.062	984.207	976.176
Género (Masculino)	1.695.167 (64,1%)	458.453 (66,82%)	637.428 (64,77%)	599.286 (61,39%)
Edad (Años)	69,7 (20,0)	68,2 (19,8)	69,4 (20,1)	71 (20)
Criterio médico (vs. criterio quirúrgico)	2.312.446 (87,4%)	600.138 (87,48%)	860.081 (87,39%)	852.227 (87,3%)
Índice de Charlson	2,38 (2,15)	2,1 (2)	2,4 (2,1)	2,6 (2,3)
Nº de disfunción orgánica aguda				
Media	1,3 (0,6)	1,2 (0,5)	1,2 (0,6)	1,3 (0,7)
1	2.137.412 (80,76%)	587.681 (85,66%)	802.906 (81,58%)	746.555 (76,48%)

Resultados

2	378.431 (14,30%)	76.217 (11,11%)	135.002 (13,72%)	167.212 (17,13%)
>2	130.872 (4,95%)	22.164 (3,23%)	46.299 (4,7%)	62.409 (6,39%)
Disfunción orgánica aguda				
Cardiovascular	270.390 (10,2%)	59.983 (8,74%)	99.886 (10,15%)	110.521 (11,32%)
Hematológica	138.943 (5,3%)	27.850 (4,06%)	48.487 (4,93%)	62.606 (6,41%)
Hepática	79.577 (3%)	20.643 (3,01%)	30.405 (3,09%)	28.529 (2,92%)
Metabólica	143.684 (5,4%)	24.273 (3,54%)	50.643 (5,15%)	68.768 (7,04%)
Neurológica	113.885 (4,3%)	31.578 (4,6%)	40.561 (4,12%)	41.746 (4,28%)
Renal	658.149 (24,9%)	127.662 (18,61%)	221.451 (22,5%)	309.036 (31,66%)
Respiratoria	1.926.562 (72,8%)	520.799 (75,91%)	735.912 (74,77%)	669.851 (68,62%)
Lugar de la infección				
Sistema Nervioso Central	19.342 (0,7%)	5.716 (0,83%)	7.387 (0,75%)	6.239 (0,64%)
Sistema Circulatorio	11.560 (0,4%)	2.812 (0,41%)	4.229 (0,43%)	4.519 (0,46%)
Sistema Digestivo	238.578 (9%)	5.9591 (8,69%)	86.877 (8,83%)	92.110 (9,44%)
Sistema Genitourinario	506.124 (19,1%)	10.2125 (14,89%)	175.486 (17,83%)	228.513 (23,41%)
Sistema Respiratorio	1.583.486 (59,8%)	469.245 (68,4%)	594.592 (60,41%)	519.649 (53,23%)

Tabla 6B. Características epidemiológicas y clínicas de muertes relacionadas con sepsis del 2000 al 2013.

Número de pacientes	485.685	130.927	181.008	173.750
Género (masculino)	297.245 (61,2%)	82.713 (63,17%)	111.552 (61,63%)	102.980 (59,27%)
Edad (años)	74,2 (15,9)	72,1 (16,6)	74 (16,1)	75,9 (15,1)
Criterio médico (vs. criterio quirúrgico)	381.972 (78,6%)	100.069 (76,43%)	141.779 (78,33%)	140.124 (80,65%)
Índice de Charlson	2,92 (2,57)	2,6 (2,4)	2,9 (2,6)	3,1 (2,7)
Nº de disfunción orgánica aguda				
Media	1,64 (0,91)	1,5 (0,8)	1,6 (0,9)	1,7 (1)
1	283.418 (58,4%)	83.968 (64,13%)	106.277 (58,71%)	93.173 (53,62%)
2	125.631 (25,9%)	31.803 (24,29%)	46.427 (25,65%)	47.401 (27,28%)
>2	76.636 (15,8%)	15.156 (11,58%)	28.304 (15,64%)	33.176 (19,09%)
Disfunción orgánica aguda				
Cardiovascular	13.5996 (28%)	3.5533 (27,14%)	50.943 (28,14%)	49.520 (28,5%)
Hematológica	36.600 (7,5%)	8.115 (6,2%)	13.189 (7,29%)	15.296 (8,8%)
Hepática	27.507 (5,7%)	6.148 (4,7%)	10.676 (5,9%)	10.683 (6,15%)
Metabólica	39.646 (8,2%)	6.827 (5,21%)	14.196 (7,84%)	18.623 (10,72%)
Neurológica	26.414 (5,4%)	7.104 (5,43%)	9.528 (5,26%)	9.782 (5,63%)
Renal	17.9575 (37%)	39.769 (30,37%)	6.4127 (35,43%)	75.679 (43,56%)

Resultados

Respiratoria	35.0234 (72,1%)	9.4372 (72,08%)	13.2677 (73,3%)	12.3185 (70,9%)
Lugar de la infección				
Sistema Nervioso Central	4.809 (1%)	1.580 (1,21%)	1.814 (1%)	1.415 (0,81%)
Sistema Circulatorio	4.376 (0,9%)	1.120 (0,86%)	1.608 (0,89%)	1.648 (0,95%)
Sistema Digestivo	67.565 (13,9%)	18.937 (14,46%)	25.380 (14,02%)	23.248 (13,38%)
Sistema Genitourinario	91.702 (18,9%)	19.976 (15,26%)	33.065 (18,27%)	38.661 (22,25%)
Sistema Respiratorio	25.2718 (52%)	75.801 (57,9%)	95.289 (52,64%)	81.628 (46,98%)

Los valores se expresan como número absoluto (porcentaje) y media (desviación estándar).

6.1.2. Frecuencia de sepsis y muerte relacionada con sepsis.

El porcentaje de ingresos hospitalarios por sepsis aumentó del 3,6 % en 2000 al 5,8 % en 2013. El porcentaje de muertes hospitalarias relacionadas con la sepsis también se incrementó, del 18,7 % en 2000 al 29 % en 2013 (**Figura 12**).

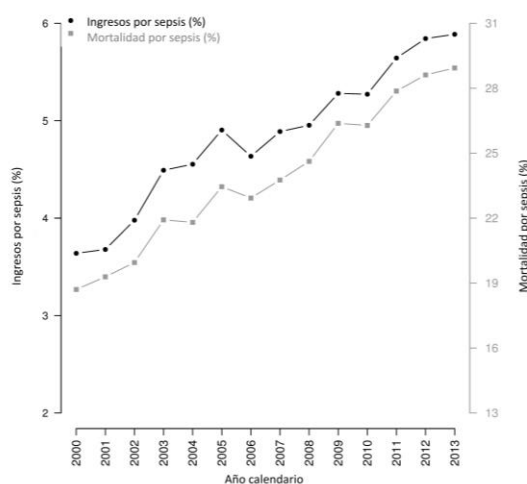


Figura 12. Tendencias del porcentaje de pacientes con sepsis y porcentaje de fallecimientos relacionados con sepsis entre todos los ingresos y muertes hospitalarias.

6.1.3. Tasas relacionadas con sepsis.

La incidencia de sepsis (eventos por 1.000 habitantes) aumentó del 2,9 en 2000 a 4,8 en 2013 ($p < 0.001$) (**Figura 13**). Cuando el seguimiento se estratificó por períodos de calendario, se observó una tendencia ascendente significativa de 3,30 (2000 - 2004) a 4,28 (2005 - 2009) y a 4,45 (2010 - 2013) ($p < 0.001$).

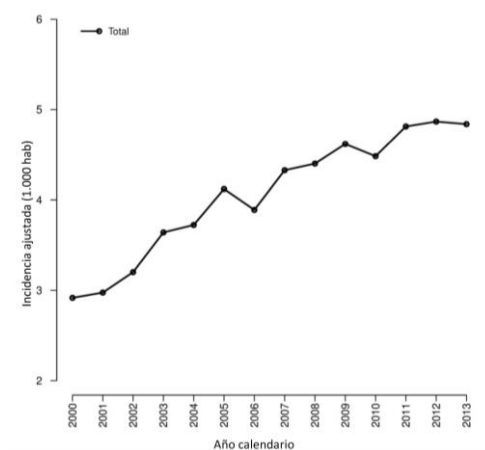


Figura 13. Incidencia de la sepsis ajustada por la población general.

La mortalidad por sepsis (muertes por cada 10.000 habitantes) aumentó de 5,6 en 2000 a 8,3 en 2013 ($p < 0.001$) (**Figura 14**). Cuando el seguimiento se estratificó por períodos de calendario, se observó una tendencia ascendente significativa de 6,34 (2000 - 2004) a 7,88 (2005 - 2009) a 7,89 (2010 - 2013) ($p < 0.001$).

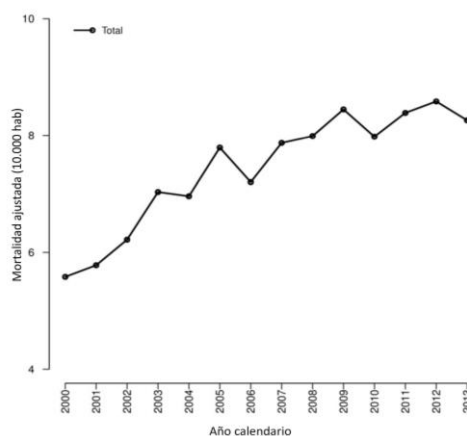


Figura 14. Mortalidad relacionada con sepsis ajustada por la población general.

La tasa de letalidad (CFR) disminuyó de 19,0 % en 2000 a 17,5 % en 2013 ($p < 0.001$) (**Figura 15**). Cuando el seguimiento se estratificó por períodos calendario, se observó una tendencia descendente significativa de 19,1 % (2000 - 2004) a 18,4 % (2005 - 2009) y a 17,9 % (2010 - 2013) ($p < 0.001$).

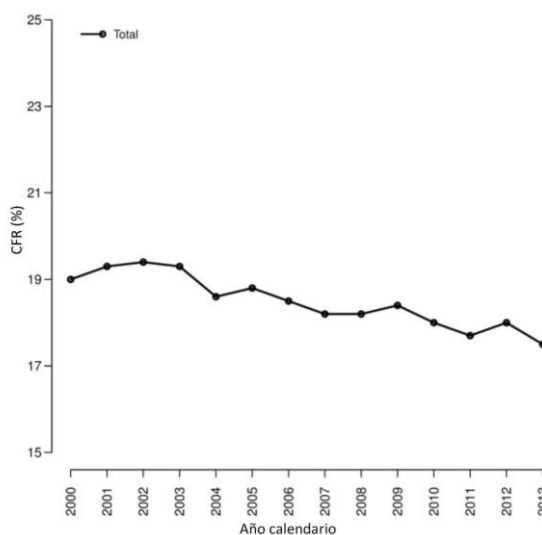


Figura 15. Tasa de letalidad o proporción de muertes entre pacientes hospitalizados con sepsis.

La probabilidad de muerte en comparación con 2000 - 2003 disminuyó en 2004-2009 [Odds ratio ajustado (aOR) de 0,90 (95 % del intervalo de confianza (IC 95%) = 0,89 - 0,91)] y 2010 - 2013 [aOR = 0,81 (IC 95% = 0,80-0,82)].

6.1.4. Tasas nacionales específicas por edad.

La incidencia y la mortalidad por sepsis aumentaron en la edad adulta tardía (de 50 a 59 años), se incrementaron bruscamente en ancianos (mayores de 65 años) y alcanzaron los valores más altos en los ancianos de más de 85 años. Las tendencias en incidencia y mortalidad fueron diferentes según los períodos calendario después de los 65 años con los valores más altos, aunque bastante similares, en 2005 - 2009 y 2010 - 2013 (**Figura 16A-16B**).

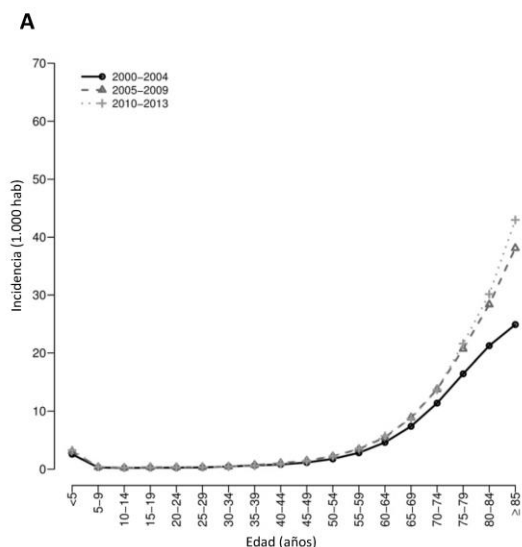


Figura 16A. Incidencia específica por edad para sepsis en España (2000-2013) estratificadas por períodos calendario.

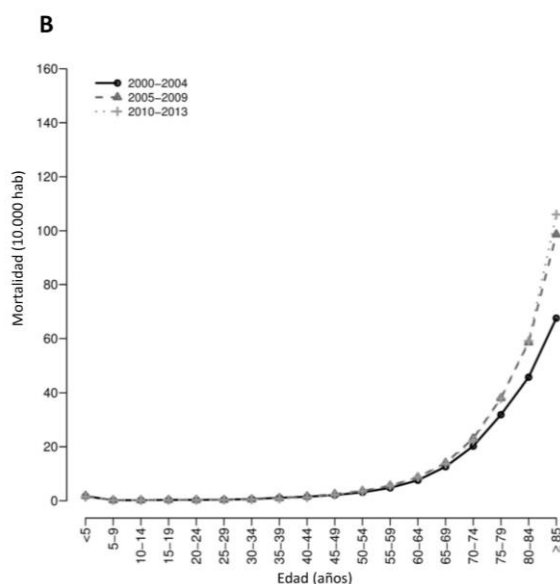


Figura 16B. Mortalidad relacionada con sepsis específica por edad en España (2000 - 2013) estratificadas por períodos calendario.

La tasa de letalidad o CFR aumentó del 7.2 % en niños a valores superiores al 20 % en pacientes de 45-49 años, pero se encontró una meseta entre las edades de 45-49 años y 60-64 años, ya que los valores disminuyeron o permanecieron constantes. Después de los 65 años, el CFR aumentó rápidamente a valores cercanos al 30 % en los pacientes con más de 85 años. Los

valores más bajos se encontraron en 2005 - 2009 y 2010 - 2013 para todos los grupos de edad, con valores muy similares (**Figura 17**).

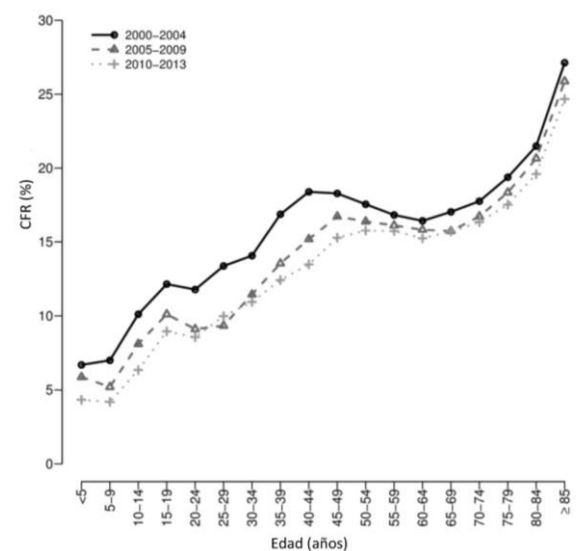


Figura 17. Tasa de letalidad o proporción de muertes entre pacientes hospitalizados con sepsis específica por edad en España (2000-2013) estratificadas por períodos calendario.

6.1.5. Gastos de recursos hospitalarios relacionados con sepsis.

El promedio de la duración de estancia media hospitalaria (DEMH) fue de 15,3 días durante todo el período de estudio. Los valores de DEMH fueron más bajos en los pacientes que sobrevivieron que en los que fallecieron (15,1 días vs. 16,4 días; $p < 0.001$), en la de origen médico que en la de origen quirúrgico (12,2 días vs. 37,9 días; $p < 0.001$), y en pacientes con disfunción orgánica < 2 que en pacientes con disfunción orgánica ≥ 2 (14,0 días vs. 21,1 días; $p < 0.001$). Además, la DEMH disminuyó de 15,7 días en 2000 a 14,0 días en 2013, particularmente después de 2008 (**Figura 18**). Cuando el seguimiento se estratificó por períodos calendario, se observó una tendencia descendente significativa en DEMH de 15,9 días (2000 - 2004) a 15,7 días (2005 - 2009) a 14,5 días (2010 - 2013) ($p < 0.001$).

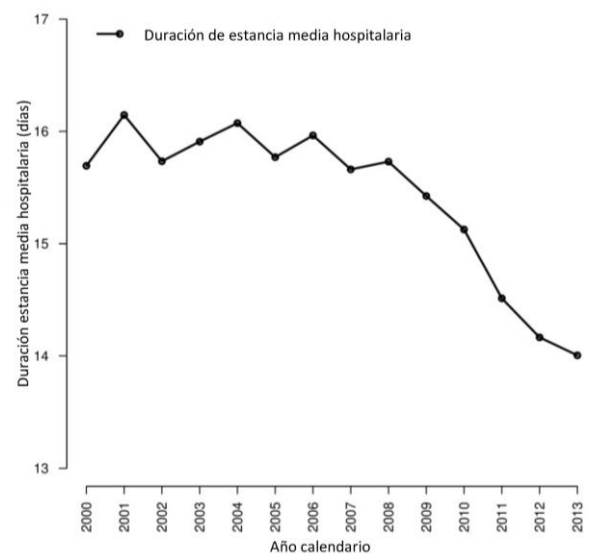


Figura 18. Evolución de la duración de estancia media hospitalaria (DEMH) por paciente con sepsis en España entre 2000 y 2013.

El coste hospitalario promedio por paciente (en euros) fue de 9.090 € durante todo el período de estudio. El coste promedio fue menor en los pacientes que sobrevivieron que en los que fallecieron (8.423 € frente a 10.219 €; $p < 0,001$), en la de origen médico que en la de origen quirúrgico (5.334 € frente a 32.854 €; $p < 0,001$), y en pacientes con disfunción orgánica < 2 que en pacientes con disfunción orgánica ≥ 2 (7.307 € frente a 15.120 €; $p < 0,001$). Además, el coste hospitalario promedio por paciente aumentó de 5.533 € en el año 2000 a más de 10.000 € después de 2010, pero se evidencia una disminución después de 2011 (**Figura 19**). Cuando el seguimiento se estratificó por períodos calendario, se observó una tendencia significativa al alza en el coste promedio de 6.991 € (2000 - 2004) a 9,096 € (2005 - 2009) a 10.029 € (2010 - 2013) ($p < 0.001$).

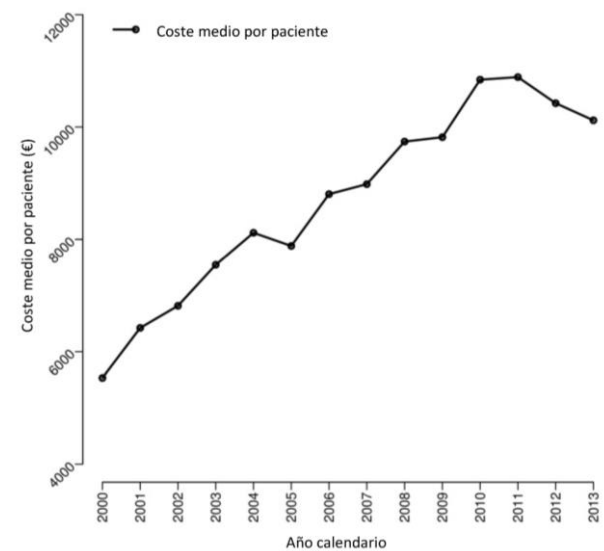


Figura 19. Evolución del coste de la estancia hospitalaria por pacientes con sepsis en España entre 2000 y 2013.

El coste nacional total por hospitalización debido a sepsis aumentó de 652 millones de euros en el año 2000 a más de 2.500 millones después de 2010, pero con una clara disminución después de 2011 (**Figura 20**).

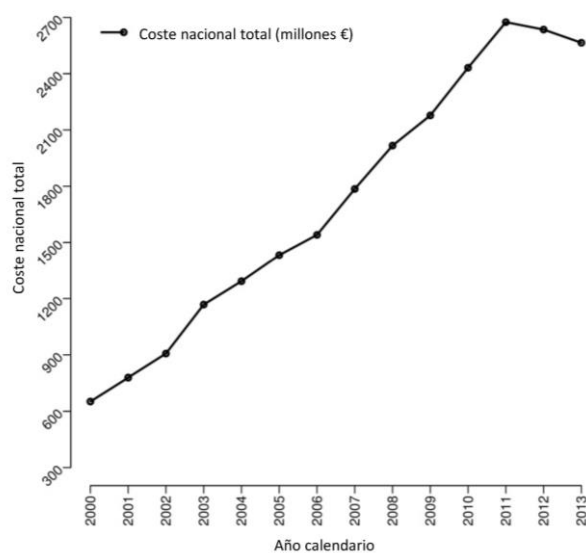


Figura 20. Evolución del coste y la duración de la estancia media hospitalaria para pacientes con sepsis en España entre 2000 y 2013. Coste total promedio.

6.1.6. Gastos nacionales de recursos hospitalarios por edad.

La DEMH fue elevada en bebés y niños menores de 5 años (21,8 días), disminuyó rápidamente en niños de edad entre 5 y 9 años (13,2 días), aumentó bruscamente en pacientes en la edad adulta temprana entre los 20 y 24 años (25,3 días), y disminuyó bruscamente para los ancianos mayores de 85 años (11,1 días). Los valores más bajos de DEMH se encontraron en 2010 - 2013, con una clara disminución de DEMH para pacientes entre 15 y 54 años (**Figura 21**).

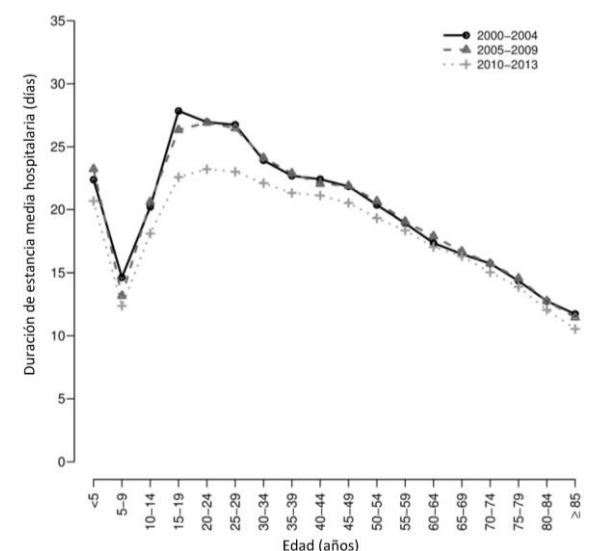


Figura 21. Gastos de recursos hospitalarios específicos por edad en España desde 2000 hasta 2013 estratificados por períodos calendario. Duración promedio de la estancia hospitalaria (DEMH) por paciente.

El coste hospitalario promedio por paciente fue alto en lactantes y niños menores de 5 años, disminuyó rápidamente en niños de 5 a 9 años, aumentó bruscamente en pacientes en la edad adulta temprana (20 - 24 años), y disminuyó bruscamente en ancianos mayores de 85 años. Por períodos calendario, 2005 - 2009 marcó un aumento significativo en el gasto, que se superó en 2010 - 2013 para pacientes entre 24 y 79 años (**Figura 22**).

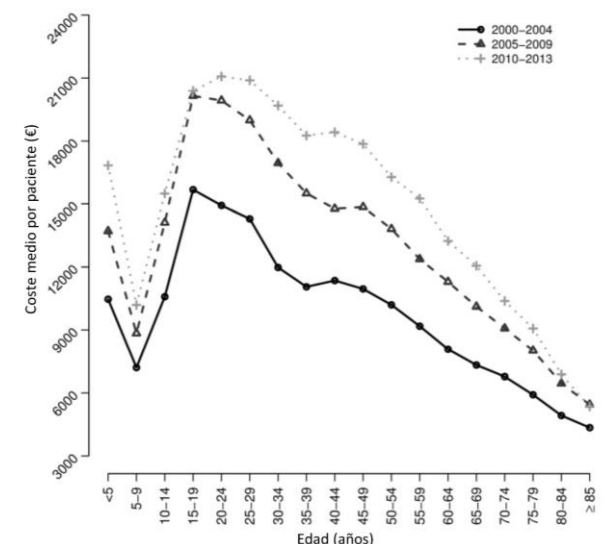


Figura 22. Gastos de recursos hospitalarios específicos por edad en España desde 2000 hasta 2013 estratificados por períodos calendario. Coste promedio por paciente.

El coste nacional total fue alto en lactantes y niños menores de 5 años, disminuyó rápidamente en niños de 5 a 9 años, aumentó gradualmente hasta pacientes de edad avanzada de 70 a 79 años y disminuyó bruscamente en ancianos mayores de 80 años. Por períodos de calendario, los valores más altos se encontraron en los últimos dos períodos calendario (2005 - 2009 y 2010 - 2013), especialmente en pacientes mayores de 50 años durante el período 2010-2013 (Figura 23).

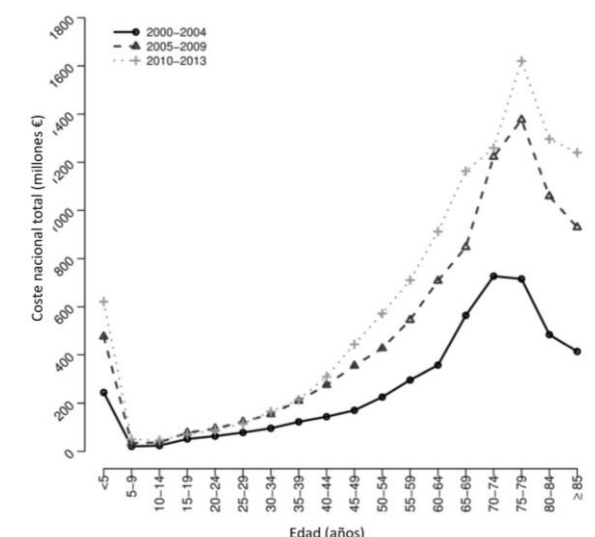


Figura 23. Gastos de recursos hospitalarios específicos por edad en España desde 2000 hasta 2013 estratificados por períodos calendario. Coste total promedio.

6.1.7. Diferencias regionales de la epidemiología de la sepsis en España.

Los valores de incidencia de sepsis y mortalidad relacionada con sepsis no fueron uniformes en las distintas comunidades autónomas de España ($p < 0,001$; **Tabla 7**). Cuando el seguimiento se estratificó por períodos de calendario (**Tabla 7**), los valores de incidencia de sepsis aumentaron significativamente en todas las regiones, excepto Cantabria. Además, los valores de mortalidad aumentaron significativamente en todas las regiones, excepto Cantabria, Ceuta y La Rioja (**Tabla 7**).

Resultados

Tabla 7. Tendencia de la incidencia de sepsis y la mortalidad relacionada con la sepsis en las regiones españolas (Comunidades Autónomas) de 2000 a 2013.

Regiones	Incidencia (eventos por 1.000 habitantes)				Mortalidad (muertes por cada 10.000 habitantes)			
	2000 - 2004	2005 - 2009	2010 - 2013	p-value	2000 - 2004	2005 - 2009	2010 - 2013	p-value
Andalucía	2.53 (2.52; 2.55)	3.47 (3.45; 3.49)	3.42 (3.4; 3.43)	<0.001	5.8 (5.72; 5.88)	7.75 (7.67; 7.84)	7.89 (7.81; 7.98)	<0.001
Aragón	4 (3.95; 4.05)	4.76 (4.71; 4.82)	4.67 (4.62; 4.73)	<0.001	9.39 (9.14; 9.63)	10.46 (10.21; 10.71)	10.49 (10.25; 10.74)	<0.001
Asturias	3.95 (3.9; 4.01)	4.77 (4.71; 4.83)	5.44 (5.38; 5.5)	<0.001	7.1 (6.87; 7.32)	8.33 (8.09; 8.58)	10.27 (9.99; 10.54)	<0.001
Islas Baleares	3.21 (3.16; 3.26)	4.38 (4.33; 4.44)	4.52 (4.46; 4.58)	<0.001	5.49 (5.27; 5.7)	6.63 (6.41; 6.86)	6.6 (6.39; 6.82)	<0.001
País Vasco	3.26 (3.23; 3.3)	4.67 (4.62; 4.71)	5.09 (5.05; 5.13)	<0.001	5.54 (5.4; 5.68)	7.13 (6.97; 7.29)	7.94 (7.78; 8.11)	<0.001
Islas Canarias	1.35 (1.33; 1.37)	2.07 (2.04; 2.09)	2.21 (2.19; 2.24)	<0.001	3.34 (3.22; 3.46)	4.94 (4.8; 5.08)	4.97 (4.83; 5.1)	<0.001
Cantabria	4.13 (4.06; 4.21)	4.18 (4.1; 4.25)	4.16 (4.09; 4.23)	0.616	8.22 (7.87; 8.56)	9.32 (8.97; 9.68)	8.65 (8.32; 8.99)	0.096
Castilla-La Mancha	4.13 (4.09; 4.18)	5.5 (5.45; 5.55)	5.66 (5.62; 5.71)	<0.001	6.32 (6.15; 6.48)	8.97 (8.79; 9.16)	9.84 (9.64; 10.03)	<0.001
Castilla y León	4.22 (4.19; 4.26)	6.01 (5.97; 6.05)	6.36 (6.32; 6.41)	<0.001	8.63 (8.47; 8.8)	11.6 (11.41; 11.79)	12.05 (11.86; 12.24)	<0.001
Cataluña	3.86 (3.84; 3.88)	5.14 (5.12; 5.17)	5.59 (5.56; 5.61)	<0.001	6.31 (6.22; 6.4)	8 (7.91; 8.1)	8.11 (8.02; 8.21)	<0.001
Ceuta	2.06 (1.91; 2.2)	3.47 (3.28; 3.66)	2.63 (2.47; 2.79)	<0.001	5.32 (4.56; 6.08)	6.76 (5.91; 7.61)	6.21 (5.43; 7)	0.132
Extremadura	3.03 (2.98; 3.08)	3.9 (3.85; 3.96)	4.66 (4.6; 4.72)	<0.001	5.64 (5.44; 5.84)	8.17 (7.93; 8.41)	9.09 (8.83; 9.34)	<0.001
Galicia	4.4 (4.37; 4.44)	5.55 (5.51; 5.59)	5.87 (5.83; 5.91)	<0.001	8.36 (8.2; 8.51)	10.45 (10.28; 10.62)	10.88 (10.71; 11.06)	<0.001

Resultados

La Rioja	4.38 (4.27; 4.49)	4.85 (4.74; 4.96)	4.62 (4.52; 4.73)	0.003	6.47 (6.05; 6.9)	6.23 (5.83; 6.62)	6.65 (6.25; 7.06)	0.514
Madrid	3.86 (3.84; 3.89)	5.06 (5.04; 5.09)	5.67 (5.64; 5.7)	<0.001	7.17 (7.07; 7.27)	8.57 (8.47; 8.68)	8.94 (8.84; 9.05)	<0.001
Murcia	2.75 (2.71; 2.79)	3.35 (3.3; 3.39)	3.77 (3.73; 3.82)	<0.001	5.61 (5.42; 5.79)	6.6 (6.41; 6.79)	7.14 (6.95; 7.33)	<0.001
Melilla	2.59 (2.42; 2.77)	3.13 (2.94; 3.32)	3.07 (2.9; 3.25)	<0.001	5.27 (4.49; 6.05)	8.6 (7.61; 9.58)	8.75 (7.81; 9.69)	<0.001
Navarra	2.78 (2.72; 2.84)	3.93 (3.86; 4)	3.72 (3.65; 3.79)	<0.001	4.51 (4.26; 4.76)	7.15 (6.85; 7.46)	6.84 (6.55; 7.13)	<0.001
Comunidad Valenciana	2.28 (2.26; 2.3)	3.23 (3.2; 3.25)	3.79 (3.76; 3.81)	<0.001	4.74 (4.64; 4.83)	6.49 (6.39; 6.6)	7.39 (7.28; 7.5)	<0.001
p-valor	<0.001	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001	

Los valores se expresaron como tasa (IC del 95%).

6.2. Factores ambientales y neumonía relacionada con la sepsis.

6.2.1. Características de la población.

Se registraron un total de 3.262.758 ingresos hospitalarios en el CMBD español durante 2013, de los cuales 253.467 fueron pacientes diagnosticados de sepsis. Entre ellos, encontramos 67.443 ingresos hospitalarios de pacientes que también tenían neumonía relacionada con sepsis (**Figura 24**). Todos los pacientes seleccionados tenían información del código postal en el CMBD.

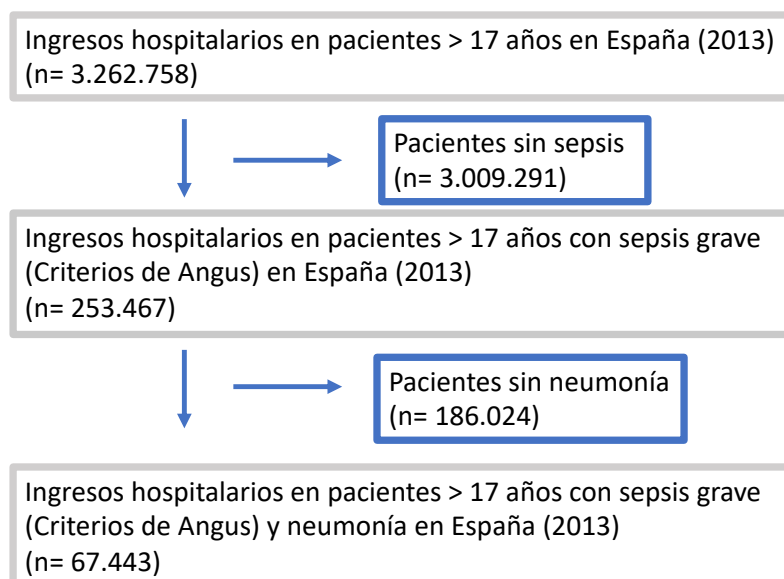


Figura 24. Población estudio asociación factores ambientales y neumonía relacionada con sepsis.

La **Tabla 8** muestra las características clínicas y epidemiológicas de todos los pacientes incluidos en este estudio estratificados por edad. En general, la edad media fue de 72,3 años. La mayoría de los pacientes eran hombres (62,2 %) con una estancia hospitalaria de 13 días y un índice de Charlson de 2,4. El número medio de disfunción orgánica fue de 1,35, la disfunción orgánica y el sitio de infección más frecuente fue el sistema respiratorio (82 % y 99,9 %, respectivamente). Las bacterias específicas que se

encontraron con mayor frecuencia fueron *Staphylococcus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas*.

Tabla 8. Resumen de las características epidemiológicas y clínicas de pacientes mayores de 17 años con sepsis y neumonía severas en España en 2013.

	Total	<5 años	5-17 años	18-44 años	45-64 años	>65 años
Número	67.443	2.261	587	2.756	9.977	5.1862
Género (masculino)	41.934 (62,2%)	1.191 (52,7%)	316 (53,8%)	1.734 (62,9%)	6.832 (68,5%)	31.861 (61,4%)
Edad (años)	72,29 (20,19)	1,68 (1,56)	10,2 (3,47)	35,7 (6,91)	56,23 (5,65)	81,11 (7,86)
Abuso de sustancias						
Drogas	7.920 (11,7%)	1 (0%)	3 (0,5%)	955 (34,7%)	3.278 (32,9%)	3.683 (7,1%)
Alcohol	1.732 (2,6%)	ND	ND	79 (2,9%)	768 (7,7%)	885 (1,7%)
Tabaco	6.819 (10,1%)	ND	2 (0,3%)	804 (29,2%)	2.895 (29%)	3.118 (6%)
Ingreso urgente	64.526 (95,7%)	2.147 (95%)	555 (94,5%)	2.567 (93,1%)	9.260 (92,8%)	49.997 (96,4%)
DMEH (días)	13,1 (17,08)	10,37 (20,63)	12,81 (19,55)	18,02 (32,97)	17,69 (23,24)	12,08 (13,71)
Índice Charlson	2,4 (2,19)	0,17 (0,63)	0,66 (1,04)	1,12 (1,65)	2,38 (2,52)	2,59 (2,12)
Criterio quirúrgico	4.979 (7,4%)	83 (3,7%)	54 (9,2%)	397 (14,4%)	1.446 (14,5%)	2.999 (5,8%)
Fallecimientos en el hospital	14.011 (20,8%)	43 (1,9%)	33 (5,6%)	332 (12%)	1.832 (18,4%)	11.771 (22,7%)
No. Disfunción orgánica aguda						
Media	1,35 (0,68)	1,1 (0,37)	1,24 (0,62)	1,41 (0,79)	1,47 (0,86)	1,34 (0,65)
1	49.871 (73,9%)	2.088 (92,3%)	490 (83,5%)	2.018 (73,2%)	6.957 (69,7%)	38.318 (73,9%)
2	12.940 (19,2%)	131 (5,8%)	66 (11,2%)	479 (17,4%)	1.877 (18,8%)	10.387 (20%)
>2	4.632 (6,9%)	42 (1,9%)	31 (5,3%)	259 (9,4%)	1.143 (11,5%)	3.157 (6,1%)

Resultados

Disfunción orgánica aguda

Cardiovascular	6.053 (9%)	61 (2,7%)	46 (7,8%)	389 (14,1%)	1.546 (15,5%)	4.011 (7,7%)
Hematológica	3.919 (5,8%)	72 (3,2%)	55 (9,4%)	308 (11,2%)	921 (9,2%)	2.563 (4,9%)
Hepática	1.164 (1,7%)	5 (0,2%)	8 (1,4%)	114 (4,1%)	463 (4,6%)	574 (1,1%)
Neurológica	2.183 (3,2%)	88 (3,9%)	31 (5,3%)	164 (6%)	435 (4,4%)	1.465 (2,8%)
Renal	18.548 (27,5%)	46 (2%)	42 (7,2%)	505 (18,3%)	2.335 (23,4%)	15.620 (30,1%)
Respiratorio	55.273 (82%)	2.094 (92,6%)	509 (86,7%)	2.247 (81,5%)	8.310 (83,3%)	42.113 (81,2%)
Metabólico	4.058 (6%)	118 (5,2%)	37 (6,3%)	149 (5,4%)	698 (7%)	3.056 (5,9%)

Lugar de la infección

Sistema Respiratorio	67.377 (99,9%)	2.252 (99,6%)	ND	2.744 (99,6%)	9.960 (99,8%)	51.834 (99,9%)
Sistema Digestivo	2.113 (3,1%)	37 (1,6%)	11 (1,9%)	127 (4,6%)	668 (6,7%)	1.270 (2,4%)
Sistema Genitourinario	5.490 (8,1%)	26 (1,1%)	16 (2,7%)	146 (5,3%)	613 (6,1%)	4.689 (9%)

Bacterias específicas (*)

Grampositivo (+)	3.723 (5,5%)	83 (3,7%)	40 (6,8%)	282 (10,2%)	965 (9,7%)	2.353 (4,5%)
<i>Staphylococccs</i>	2.407 (3,6%)	48 (2,1%)	32 (5,5%)	155 (5,6%)	605 (6,1%)	1.567 (3%)
<i>S. aureus</i>	1.646 (2,4%)	21 (0,9%)	18 (3,1%)	109 (4%)	396 (4%)	1.102 (2,1%)
<i>Streptococcus</i>	1.388 (2,1%)	36 (1,6%)	10 (1,7%)	133 (4,8%)	379 (3,8%)	830 (1,6%)
<i>Enterococcus</i>	669 (1%)	8 (0,4%)	1 (0,2%)	35 (1,3%)	135 (1,4%)	490 (0,9%)
Gramnegativo (-)	6.175 (9,2%)	125 (5,5%)	35 (6%)	319 (11,6%)	1.246 (12,5%)	4.450 (8,6%)
Gramnegativo NOS	51 (0,1%)	ND	ND	5 (0,2%)	11 (0,1%)	35 (0,1%)

Resultados

<i>Escherichia coli</i>	2.234 (3,3%)	29 (1,3%)	3 (0,5%)	81 (2,9%)	332 (3,3%)	1.789 (3,4%)
<i>Pseudomonas</i>	2.330 (3,5%)	52 (2,3%)	21 (3,6%)	132 (4,8%)	511 (5,1%)	1.614 (3,1%)
<i>Klebsiella</i>	995 (1,5%)	21 (0,9%)	6 (1%)	77 (2,8%)	255 (2,6%)	636 (1,2%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	183 (0,3%)	25 (1,1%)	3 (0,5%)	8 (0,3%)	40 (0,4%)	107 (0,2%)
<i>Serratia</i>	25 (0%)	ND	2 (0,3%)	2 (0,1%)	8 (0,1%)	13 (0%)

Los valores se expresan como número absoluto (porcentaje) y media (desviación estándar). ND, no disponible. (*) Bacterias específicas (sin incluir las desconocidas).

6.2.2. Impacto de los factores ambientales en los ingresos hospitalarios.

La asociación entre los factores climáticos y los ingresos hospitalarios por neumonía relacionada con la sepsis mediante el uso de análisis multivariante (modelo ajustado) se presenta en la **Figura 25** (análisis univariante en la **Tabla 9**). Los niveles de temperatura se asociaron significativamente con los ingresos hospitalarios por neumonía relacionada con la sepsis en el período de control de una semana (estratos de 45 - 65 años y \geq 65 años) y dos semanas (estrato de \geq 65 años) (**Figura 25A**). Los valores de OR ajustados (aOR) fueron inferiores a 1. En el caso de la humedad relativa (%), encontramos asociaciones significativas con los ingresos hospitalarios en el período de control de una semana (estratos de 45 - 65 años y \geq 65 años) y de dos semanas (estratos de 18 - 44 años, 45 - 65 años y \geq 65 años) (**Figura 25B**). Los valores de aOR fueron superiores a 1.

Resultados

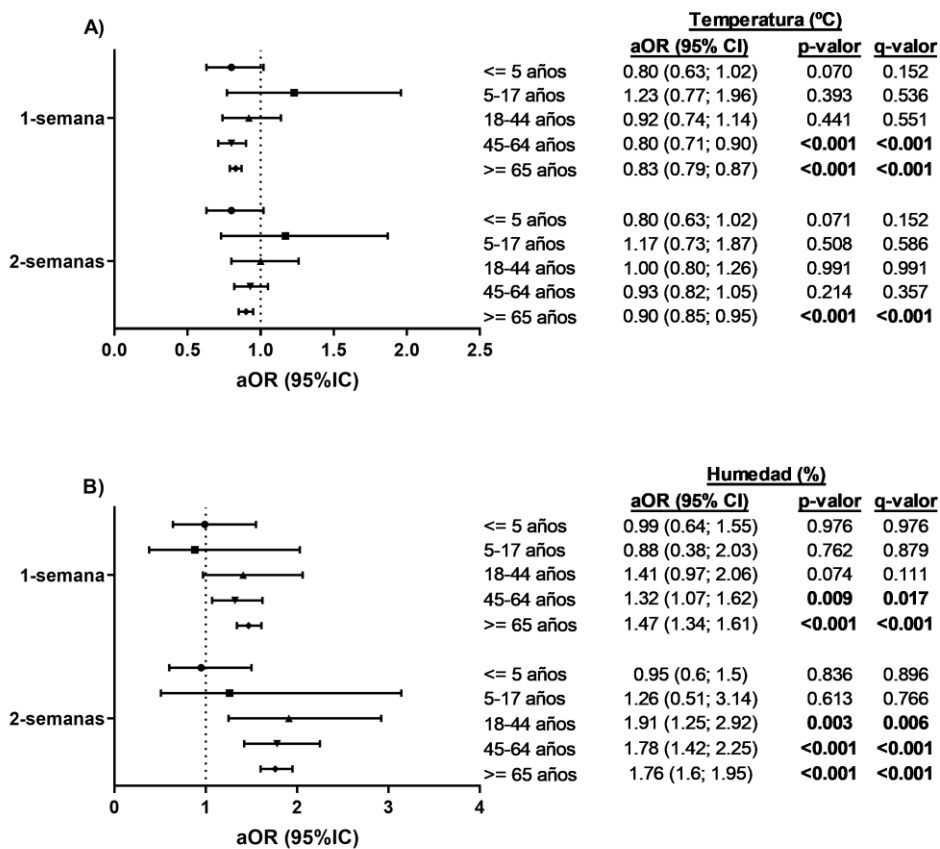


Figura 25. Análisis multivariante entre factores climáticos e ingresos hospitalarios por neumonía relacionada con sepsis, estratificados por edad (≤5, 5-17, 18-44, 45-64 y ≥65 años). Los p-valores p se corrigieron para pruebas múltiples (q-valores) utilizando la tasa de descubrimiento falso (FDR) con el procedimiento de Benjamini y Hochberg.

Resultados

Tabla 9. Resumen de asociaciones entre factores ambientales e ingresos hospitalarios por neumonía relacionada con sepsis en España en 2013.

	1-semana			2-semanas		
	OR (95% IC)	p-valor	q- valor	OR (95% IC)	p-valor	q- valor
Temperatura (°C)						
≤ 5 años	0.93 (0.75; 1.16)	0.518	0.777	1.01 (0.81; 1.24)	0.962	0.962
5-17 años	1.4 (0.93; 2.11)	0.107	0.229	1.26 (0.84; 1.88)	0.259	0.486
18-44 años	0.99 (0.82; 1.21)	0.956	0.962	1.09 (0.9; 1.33)	0.361	0.602
45-64 años	0.9 (0.81; 1)	0.046	0.115	1 (0.91; 1.11)	0.942	0.962
≥ 65 años	0.93 (0.89; 0.97)	0.001	0.005	1 (0.96; 1.05)	0.909	0.962
Humedad (%)						
≤ 5 años	0.9 (0.59; 1.36)	0.605	0.641	0.9 (0.59; 1.39)	0.641	0.641
5-17 años	0.66 (0.3; 1.45)	0.304	0.415	1.23 (0.53; 2.84)	0.633	0.641
18-44 años	1.54 (1.07; 2.2)	0.019	0.032	1.92 (1.3; 2.85)	0.001	0.003
45-64 años	1.37 (1.12; 1.66)	0.002	0.004	1.78 (1.43; 2.2)	<0.001	<0.001
≥ 65 años	1.53 (1.4; 1.67)	<0.001	<0.001	1.82 (1.66; 2)	<0.001	<0.001
NO2 (µg/m3)						
≤ 5 años	1.28 (1.07; 1.52)	0.007	0.010	1.32 (1.11; 1.57)	0.001	0.002
5-17 años	1.15 (0.84; 1.58)	0.377	0.377	1.15 (0.86; 1.53)	0.349	0.374
18-44 años	1.41 (1.21; 1.65)	<0.001	0.000	1.44 (1.24; 1.67)	<0.001	0.000
45-64 años	1.34 (1.24; 1.45)	<0.001	0.000	1.35 (1.26; 1.46)	<0.001	0.000
≥ 65 años	1.32 (1.27; 1.36)	<0.001	0.000	1.34 (1.29; 1.38)	<0.001	0.000
SO2 (µg/m3)						
≤ 5 años	1.12 (1.1; 1.15)	<0.001	<0.001	1.1 (1.07; 1.12)	<0.001	<0.001
5-17 años	1.13 (1.08; 1.19)	<0.001	<0.001	1.12 (1.07; 1.18)	<0.001	<0.001
18-44 años	1.12 (1.09; 1.14)	<0.001	<0.001	1.11 (1.09; 1.14)	<0.001	<0.001
45-64 años	1.1 (1.08; 1.11)	<0.001	<0.001	1.1 (1.09; 1.12)	<0.001	<0.001
≥ 65 años	1.1 (1.1; 1.11)	<0.001	<0.001	1.1 (1.1; 1.11)	<0.001	<0.001

Resultados

O₃ (µg/m³)						
≤ 5 años	1.12 (1.01; 1.23)	0.025	0.031	1.13 (1.03; 1.23)	0.008	0.013
5-17 años	1.23 (1.05; 1.43)	0.010	0.015	1.13 (1; 1.28)	0.050	0.054
18-44 años	1.07 (1.01; 1.13)	0.020	0.027	1.14 (1.06; 1.22)	<0.001	<0.001
45-64 años	1.13 (1.09; 1.17)	<0.001	<0.001	1.09 (1.05; 1.13)	<0.001	<0.001
≥ 65 años	1.07 (1.06; 1.09)	<0.001	<0.001	1.08 (1.07; 1.1)	<0.001	<0.001
PM₁₀ (µg/m³)						
≤ 5 años	1.14 (0.98; 1.33)	0.087	0.093	1.33 (1.15; 1.54)	<0.001	<0.001
5-17 años	1.39 (1.01; 1.92)	0.045	0.052	1.42 (1.05; 1.92)	0.023	0.029
18-44 años	1.34 (1.16; 1.54)	<0.001	<0.001	1.51 (1.3; 1.74)	<0.001	<0.001
45-64 años	1.33 (1.23; 1.43)	<0.001	<0.001	1.42 (1.32; 1.53)	<0.001	<0.001
≥ 65 años	1.37 (1.32; 1.41)	<0.001	<0.001	1.41 (1.36; 1.45)	<0.001	<0.001
CO (µg/m³)						
≤ 5 años	1.25 (1.04; 1.49)	0.016	0.024	1.17 (0.99; 1.38)	0.072	0.098
5-17 años	1 (0.73; 1.38)	0.982	0.982	0.98 (0.72; 1.33)	0.888	0.951
18-44 años	1.32 (1.15; 1.53)	<0.001	<0.001	1.24 (1.08; 1.42)	0.002	0.004
45-64 años	1.22 (1.13; 1.32)	<0.001	<0.001	1.22 (1.14; 1.31)	<0.001	<0.001
≥ 65 años	1.25 (1.21; 1.29)	<0.001	<0.001	1.25 (1.21; 1.29)	<0.001	<0.001

Estadísticas: Los p-valores se corrigieron para pruebas múltiples (p-valores) utilizando la tasa de descubrimiento falso (FDR) con el procedimiento de Benjamini y Hochberg (n = 10 modelos de herencia, comparaciones múltiples). **Abreviaturas:** OR, odds ratio; 95% IC, 95% del intervalo de confianza, µ, micro; m, metro; NO₂, dióxido de nitrógeno; SO₂, dióxido de sulfuro; O₃, ozono; PM₁₀, partículas de hasta 10 µm de tamaño; CO: monóxido de carbono.

6.2.3. Impacto de los contaminantes del aire ambiente en las admisiones hospitalarias.

La **Figura 26** muestra la asociación entre los contaminantes del aire ambiente y las admisiones hospitalarias por neumonía relacionada con la sepsis mediante el uso de análisis multivariante (análisis univariante en la **Tabla 9**). Los niveles de NO₂ se asociaron significativamente con los ingresos hospitalarios en el período control de una semana y dos semanas (estratos de 18 - 44 años, 45 - 65 años y ≥ 65 años) (**Figura 26A**). En el caso del SO₂, encontramos asociaciones significativas con los ingresos hospitalarios en todos los períodos control y todos los estratos de edad (**Figura 26B**). También encontramos que los niveles de O₃ se asociaron significativamente con los ingresos hospitalarios en el período control de una semana (todos los estratos de edad) y dos semanas (todos los estratos de edad, excepto el estrato de 5 - 17 años) (**Figura 26C**). Los niveles de PM₁₀ se asociaron significativamente con los ingresos hospitalarios en el período control de una semana (estratos de 18 - 44 años, 45 - 65 años y ≥ 65 años) y dos semanas (todos los estratos de edad, excepto el estrato de 5-17 años) (**Figura 26D**). Finalmente, los niveles de CO se asociaron significativamente con los ingresos hospitalarios en el período control de una semana (estrato de ≥ 65 años) y dos semanas (estrato de ≥ 65 años) (**Figura 26E**). En general, los valores de aOR significativos para los contaminantes del aire ambiente (NO₂, SO₂, O₃, PM₁₀, CO) fueron superiores a 1.

Resultados

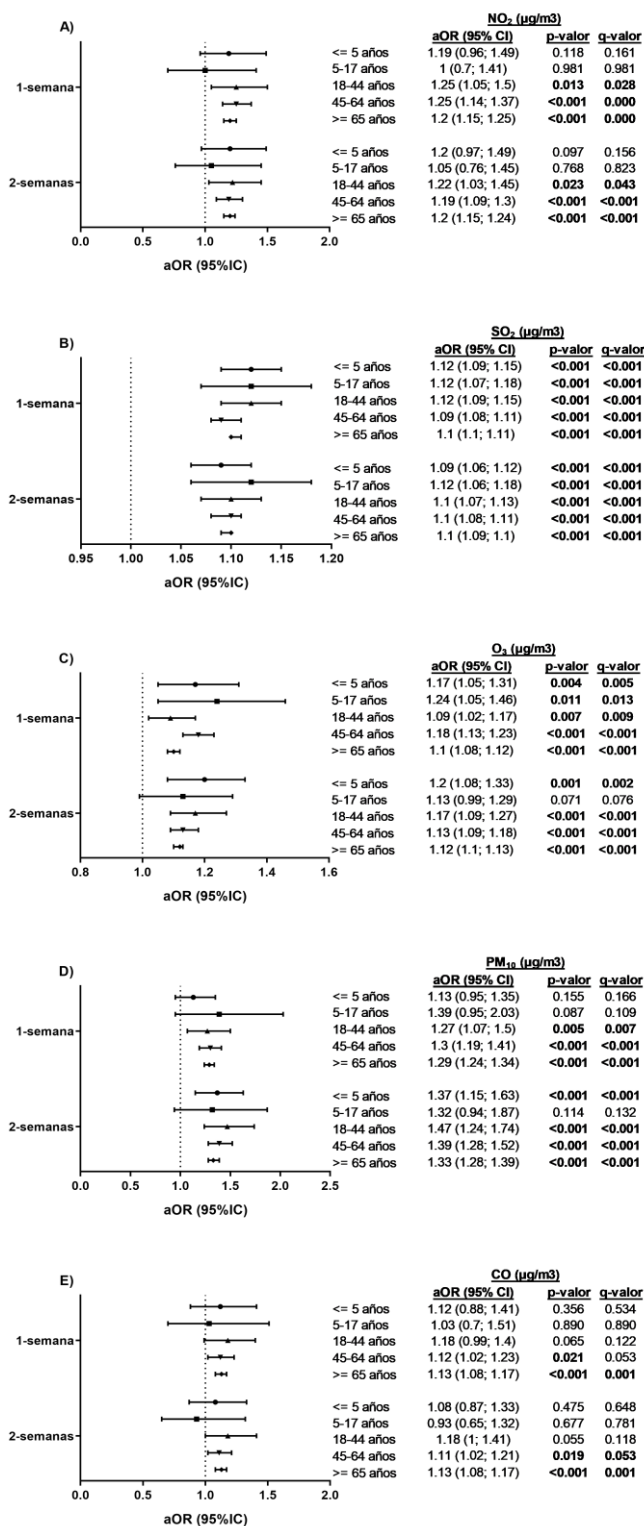


Figura 26. Análisis multivariante entre contaminantes del aire ambiente e ingresos hospitalarios por neumonía relacionada con sepsis, estratificados por edad (≤5, 5-17, 18-44, 45-64 y ≥65 años). Los p-valores p se corrigieron para pruebas múltiples (q-valores) utilizando la tasa de descubrimiento falso (FDR) con el procedimiento de Benjamini y Hochberg.

7. DISCUSIÓN

7.1. Tendencia epidemiológica de la sepsis (2000-2013).

El porcentaje de sepsis y muertes relacionadas con la sepsis en el hospital, con respecto a las hospitalizaciones y muertes generales, aumentó de 2000 a 2013. Las tasas ajustadas de incidencia y mortalidad también se incrementaron. Estudios anteriores han demostrado esta tendencia, independientemente del algoritmo utilizado para determinar el diagnóstico de sepsis a partir de los códigos ICD-9 [27, 28, 117, 119, 131, 133]. Además, en nuestro estudio, la sepsis y las muertes relacionadas con la sepsis ocurrieron con mayor frecuencia en personas mayores, que también tenían más comorbilidad y desarrollaron una mayor tasa de disfunción orgánica aguda, probablemente debido al proceso natural de envejecimiento y un aumento de la gravedad de la enfermedad. Estas tendencias pueden deberse al incremento de la edad de la población en España, una mayor comorbilidad, un mayor uso de procedimientos invasivos y fármacos inmunosupresores, e infecciones nosocomiales generalmente asociadas con microorganismos resistentes [34, 113]. Sin embargo, no debemos excluir un posible sesgo debido a una mayor conciencia de la gravedad de la sepsis [138]. Además, la introducción y mejora de la gestión de los códigos ICD-9 puede facilitar su codificación en los registros médicos [139]. Es decir, a medida que tenemos más presente el diagnóstico de sepsis, las prácticas de codificación se vuelven más inclusivas [140]. Por lo tanto, si se incluyera un número cada vez mayor de pacientes menos enfermos como pacientes con sepsis, la incidencia de sepsis podría haber aumentado. Sin embargo, no hemos podido evaluar esta hipótesis a través del CMBD y no tenemos acceso a las puntuaciones de gravedad de la enfermedad como SOFA o APACHE para ajustar el análisis.

La tasa de letalidad, o CFR, de la sepsis disminuyó a lo largo de los 14 años del estudio (2000 - 2013), coincidiendo con la tendencia decreciente general observada en estudios previos [132]. Aunque el porcentaje de disminución del CFR sea pequeño, puede considerarse notable, dado el incremento de la edad poblacional, la morbilidad y la gravedad de la enfermedad. Esta tendencia a la baja también puede atribuirse a la mejora en los cuidados intensivos y a la Campaña de Sobrevivir a la Sepsis. [116], que han dado lugar a una mayor conciencia de la sepsis con el tiempo. Sin embargo, como mencionamos anteriormente, no debemos excluir el posible sesgo debido a la mayor concienciación en cuanto a la gravedad de la sepsis [138]. Al igual que variables

estudiadas, si un número cada vez mayor de pacientes menos enfermos son diagnosticados con sepsis, la CFR disminuiría.

En general, en nuestro estudio, las variaciones en incidencia, mortalidad y CFR parecen ser menores en comparación con estudios previos [27, 28, 117, 119, 131-133]. Además, la incidencia, la mortalidad y los cambios en la CFR disminuyeron en el último período calendario (2010 - 2013), lo que podría indicar que están estabilizándose, entrando en un periodo de meseta. De hecho, independientemente de la significación estadística, las diferencias entre los dos últimos períodos calendario (2004 - 2009 frente a 2010 - 2013) son muy bajas y prácticamente inexistentes. Esta desaceleración también se observó cuando la incidencia, la mortalidad y la CFR se analizaron por estratos de edad. Los valores más altos se encontraron en pacientes mayores de 65 años, especialmente en ancianos mayores de 85 años, pero estas tasas fueron similares entre 2005 - 2009 y 2010 - 2013 dentro de cada grupo de edad.

La duración de la estancia media hospitalaria (DEMH) por año o período calendario es útil desde el punto de vista de los costes sanitarios. La reducción de DEMH conlleva un retorno más rápido a la vida normal, una reducción de costes hospitalarios y recursos sanitarios. Estudios anteriores muestran valores de DEMH antes del año 2000 de 17 a 30 días, mientras que a partir del año 2000 estos se reducen de 9 a 15 días de estancia media hospitalaria [27, 28, 118, 119, 141]. En nuestro estudio, los valores de DEMH del 2000 al 2008, eran aproximadamente de 16 días. Sin embargo, a partir del 2008 estos fueron decreciendo hasta llegar a una DEMH de 14 días en el 2013. La tendencia de DEMH no fue coherente con la tendencia del CFR durante el período de estudio, ya que los valores de DEMH mostraron una tendencia plana en los dos primeros períodos calendario (2000 - 2004 y 2005 - 2009) y disminuyendo posteriormente en 2010 - 2013; mientras que los valores de CFR mostraron una suave tendencia descendente durante todo el período de estudio (2000 - 2013). Además, la tendencia de DEMH tampoco fue congruente con el aumento de los costes hospitalarios, tanto por paciente como en total. Aunque, también debemos destacar que la tendencia en la DEMH es decreciente, particularmente importante en el contexto de pacientes con mayor edad, mayor comorbilidad y mayor fracaso multiorgánico. La disminución en los costes que se observa después de 2011, podría deberse a la crisis económica [142-144], pero tampoco deberíamos descartar el

impacto de otro factor importante, como la mayor adherencia a las pautas de tratamiento propuestas en la Campaña de sobrevivir a la Sepsis, ya que estas iniciativas clínicas se han desarrollado en los últimos años en España, promoviendo la mejor práctica clínica en el tratamiento de la sepsis ^[47].

Cuando se realizó el análisis por grupos de edad, los valores más altos de DEMH y coste hospitalario por paciente se encontraron en niños (< 5 años), adolescentes (15 - 19 años) y adultos (20 - 59 años). Por tanto, las tendencias de DEMH y coste hospitalario por paciente fueron bastante similares. Los pacientes con una mayor DEMH representaron mayor gasto hospitalario. En conjunto, los valores más altos de coste sanitario nacional total se encontraron en pacientes de edad avanzada (70 - 79 años), porque fueron los pacientes que presentaban mayor incidencia de sepsis. Además, también es importante tener en cuenta que el impacto de los períodos de calendario en los valores de DEMH, medida en días, sólo fue evidente en el último período de calendario (2010 - 2013), principalmente en pacientes con edades comprendidas entre 15 y 35 años, ya que desde los dos primeros períodos tenía valores muy similares; mientras que los costes hospitalarios (por paciente y total) alcanzaron un aumento sustancial en 2005 - 2009, y fueron aún mayores en 2010 - 2013.

7.1.1. Fortaleza y limitaciones del estudio de epidemiología de la sepsis.

Uno de los puntos fuertes de este estudio es que se analizaron datos a nivel nacional, ya que nuestro estudio captura las hospitalizaciones por sepsis en España a través del CMBD, que contiene información epidemiológica y clínica (códigos ICD-9) que puede ser de gran utilidad para valorar la tendencia epidemiológica de la sepsis y la planificación de los recursos sanitarios ^[118, 132]. Nuestro estudio se realizó de acuerdo con los criterios de Angus ^[27], uno de algoritmos más conocidas y altamente citadas para definir sepsis a través de códigos ICD-9 ^[111]. De hecho, es importante señalar también que el criterio de Angus et al. ^[27] coincide con la definición actual de sepsis ^[53]. En nuestro estudio, nuestras cifras son similares a los datos reportados en otros artículos que utilizan el algoritmo "Angus" ^[27, 131, 132]. Un estudio reciente ha comparado el algoritmo "Angus"

con el algoritmo "Martin" ^[145], el cual seleccionó casos de sepsis en función de la presencia de un código ICD-9-CM para infección y disfunción orgánica aguda. El enfoque "Angus" tuvo una sensibilidad baja - moderada del 50,3 % y un valor predictivo positivo del 70,7 %, mientras que el algoritmo "Martin" tuvo una sensibilidad muy baja del 16,8 % pero un valor predictivo positivo alto del 97,6 % ^[145]. Por tanto, el algoritmo "Angus" puede captar más casos de sepsis que el algoritmo "Martin", pero aun así, sigue estando infraestimado el número de casos ^[145]. Además, las tendencias de mortalidad obtenidas utilizando datos administrativos parecen ser similares a las identificadas en los participantes en ensayos clínicos, y respaldan el uso de datos de ICD-9 para monitorear la tendencia de la mortalidad en pacientes con sepsis ^[132].

También hay que reconocer la existencia de posibles limitaciones en la interpretación de nuestros datos, las cuales están relacionadas con el uso de datos del CMBD. En primer lugar, este estudio fue retrospectivo y se utilizó una base de datos administrativa, afectando a la adquisición de algunos datos clínicos relevantes como las escalas pronósticas (Child-Pugh, MELD, SOFA o qSOFA) que no están disponible en los registros de CMBD. Además, no sabemos el motivo de la admisión de estos pacientes y si estos pacientes fueron ingresados debido a sepsis o la sepsis fue adquirida en el hospital antes de la muerte. En segundo lugar, debido al uso de datos del CMBD, la inexactitud en la diferenciación de la etiología de las enfermedades y la notificación de disfunción orgánica podrían haber generado un sesgo de confusión. En este contexto, la agrupación de los códigos ICD-9-CM en comorbilidades, disfunción orgánica y sitio de infección **(Anexo - Apéndice 1)** puede haber sido el mejor enfoque para resolver este problema, considerando que no hemos utilizado el código CIE-9 995.9x (sepsis o sepsis severa) ni 785.52 (shock séptico) debido a que estos códigos son altamente problemáticos. Además, no tenemos datos de la potencial precisión del CMBD español para el diagnóstico de sepsis, lo que podría ser una limitación significativa. En tercer lugar, los datos de CMBD son anónimos y es imposible identificar si un paciente ha sido hospitalizado más de una vez en diferentes hospitales. Esto puede haber causado una ligera sobreestimación de las tasas de incidencia y mortalidad, ya que alrededor de un tercio de los pacientes que sobreviven a su primer episodio de sepsis pueden desarrollar otro episodio posterior ^[131]. En cuarto lugar, el sistema GRD fue el único método viable

para calcular los costes de la sepsis a través del CMBD. El GRD puede no ser un método preciso para determinar los costes, particularmente en pacientes de UCI, porque diferentes condiciones en el GRD pueden tener costes muy variables y los diferentes niveles de intensidad de la atención no pueden distinguirse (sin ajuste) dentro de un GRD. Sin embargo, el sistema GRD está disponible fácilmente y proporciona una metodología uniforme para obtener una cuantificación de la actividad hospitalaria, que podría aplicarse a todos los hospitales de un Sistema Nacional de Salud. En quinto lugar, en cuanto a la población de referencia, la población en España puede variar en cuanto al número de habitantes extranjeros que pueden desarrollar sepsis y ser tratados en un hospital público. Además, los hospitales privados también pueden atender a una mayor proporción de pacientes sépticos. Sin embargo, no teníamos datos de estas dos variables y no se pudieron considerar para el análisis.

7.2. Factores ambientales y neumonía relacionada con la sepsis.

Los factores climáticos tienen un impacto en el riesgo de neumonía ^[102]. Estudios anteriores han demostrado que las temperaturas más bajas y la humedad más alta son factores de riesgo significativos para la neumonía ^[100, 120-125]. En esta memoria, se encontró una asociación inversa ($ORa < 1$) entre la temperatura y los ingresos hospitalarios por neumonía relacionada con la sepsis, lo que indica que valores más bajos de temperatura al ingreso aumentaron el riesgo de hospitalización. Por el contrario, se encontró una asociación directa ($ORa > 1$) entre la humedad y los ingresos hospitalarios por neumonía relacionada con sepsis, lo que sugiere que valores más altos de humedad relativa al ingreso aumentaron el riesgo de neumonía relacionada con sepsis. En general, la infectividad de cualquier patógeno fuera del huésped depende de muchos factores ambientales, como la humedad, la temperatura, la deshidratación y la luz ultravioleta ^[146]. De todos estos, la temperatura parece ser la más relevante, ya que la mayoría de los procesos químicos y físicos dependen de ella ^[146]. Además, algunos patógenos son más estables con humedad alta, porque ésta estabiliza las gotas en el aire, transportando los patógenos entre personas ^[102]. Por tanto, el inicio de la

neumonía puede ser impulsado por cambios ambientales estacionales que influyen directamente en la abundancia, supervivencia o virulencia de patógenos ^[147].

En esta memoria, también encontramos una asociación directa (aOR > 1) entre la exposición a corto plazo a contaminantes del aire exterior (NO₂, SO₂, O₃, CO y PM₁₀) y los ingresos hospitalarios por neumonía relacionada con la sepsis. Esto indica que valores más altos de los contaminantes del aire al ingreso fueron factores de riesgo significativos de neumonía relacionada con la sepsis. Nuestros datos están en concordancia con informes publicados anteriormente sobre exposición a contaminantes del aire ambiente y neumonía ^[105-109, 126, 148-150]. La exposición a la contaminación del aire se asocia con una función pulmonar deteriorada, mayor respuesta proinflamatoria, mayor respuesta inmune de Linfocitos Th2 y Th17, y una menor respuesta inmune a los patógenos ^[151, 152]. Estos contaminantes del aire ambiente utilizados causan estrés oxidativo en las células pulmonares y deterioran la defensa celular y el sistema inmune ^[151], aumentando la susceptibilidad a la infección ^[152, 153].

La neumonía es una de las principales causas de sepsis y es común en adultos mayores ^[95]. Nuestros hallazgos muestran que el riesgo de ingresos hospitalarios por neumonía relacionada con la sepsis después de la exposición a corto plazo a contaminantes del aire ambiente aumenta con la edad, particularmente en pacientes de edad avanzada. Durante el envejecimiento, hay una disminución progresiva de la función corporal, lo que conduce a una mayor fragilidad y vulnerabilidad de los sujetos de edad avanzada ^[154], disminuyendo las funciones biológicas del pulmón, lo que puede contribuir a una mayor susceptibilidad a los contaminantes del aire y un mayor riesgo de neumonía ^[155]. Además, las personas mayores de 65 años son las que tienen un mayor riesgo de desarrollar sepsis ^[96]. Durante la sepsis, la respuesta inmune del huésped está desregulada ^[156], lo que conduce a una inflamación incontrolada y disfunción orgánica potencialmente mortal ^[53]. También debe tenerse en cuenta que la exposición a corto plazo a SO₂, O₃ y PM₁₀ se asoció con un mayor riesgo de ingreso hospitalario por neumonía relacionada con la sepsis en menores de 18 años, particularmente en niños menores de cinco años. El niño pequeño tiene un sistema inmunológico en proceso de maduración y está en riesgo de contraer muchas infecciones ^[154]. En este sentido, los

niños menores de cinco años en los países desarrollados también tienen un mayor riesgo de tener neumonía ^[157] y sepsis ^[96].

7.2.1. Limitaciones del estudio de contaminación ambiental.

Las limitaciones de este segundo estudio están relacionadas con el uso del CMBD. En primer lugar, no tenemos información clínica relevante necesaria para interpretar completamente la enfermedad, como la causa del ingreso hospitalario, los tratamientos, las escalas pronósticas (SOFA, APACHE), naturaleza de la neumonía (neumonía adquirida en la comunidad (NAC), neumonía adquirida en el hospital (NAH), neumonía asociada al ventilador (NAV) y neumonía asociada a ancianos institucionalizados (NAAI)). Sin embargo, se utilizó un diseño casos cruzados en el que cada individuo es su control, minimizando el impacto de la ausencia de variables críticas en el análisis estadístico. En segundo lugar, no hemos evaluado la precisión del CMBD español para el diagnóstico de neumonía, lo que podría causar un sesgo de confusión. Por un lado, utilizamos el algoritmo "Angus" para evaluar la sepsis en el CMBD ^[27], pero no utilizamos los códigos ICD-9-CM para la sepsis (995.9x) ni el shock séptico (785.52). Por otro lado, no conocíamos el tipo de neumonía (NAC, NAH, NAV, NAAI), aunque la NAC es la más frecuente en los estudios epidemiológicos. En tercer lugar, no teníamos datos sobre la calidad del aire interior, pero como se mencionó anteriormente, cada individuo es su control, lo que minimiza su impacto en el análisis estadístico. En cuarto lugar, no teníamos datos de PM_{2.5}, aunque se ha informado una alta correlación entre PM₁₀ y PM_{2.5} ^[158, 159]. Por último, no se estudió el mecanismo de acción de los factores ambientales (temperatura, humedad relativa, NO₂, SO₂, O₃, CO y PM₁₀) que pueden estar activos en estos procesos. Sin embargo, la evidencia previamente reportada es consistente con nuestros hallazgos sobre la asociación entre estos factores ambientales y el ingreso hospitalario por neumonía relacionada con sepsis.

8. CONCLUSIONES

8.1. Tendencia epidemiológica de la sepsis (2000-2013).

- Las tasas de incidencia y mortalidad por sepsis aumentaron significativamente en la mayoría de Comunidades Autónomas españolas durante el principio del siglo XXI (2000 - 2013), cuando se estratificaron por periodo calendario.
- La tasa de letalidad de la sepsis disminuyó suavemente a lo largo de los 14 años del estudio (2000-2013).
- La edad de los pacientes fue un factor clave para explicar la epidemiología de la sepsis. La incidencia, mortalidad y tasa de letalidad aumentaron con la edad, siendo más elevada en los ancianos.
- La duración de estancia media hospitalaria se mantuvo estable durante los dos primeros periodos de calendario, pero posteriormente, se produjo una disminución significativa en el 2010 - 2013.
- El gasto sanitario (por paciente y total) debido a la sepsis se incrementó de 2000 a 2011, y posteriormente descendió.
- En resumen, la sepsis ha sido una carga considerable para el sistema de salud público español durante el principio del siglo XXI (2000-2013).

8.2. Factores ambientales y neumonía relacionada con la sepsis.

- La exposición a corto plazo a factores ambientales (temperatura, humedad relativa, NO₂, SO₂, O₃, CO y PM₁₀) se asoció con un mayor riesgo de ingresos hospitalarios por neumonía relacionada con la sepsis.
- La temperatura más baja y los valores elevados de humedad relativa, NO₂, SO₂, O₃, CO y PM₁₀ el día del ingreso con respecto a los dos puntos de control (1 y 2 semanas) fueron los factores desencadenantes.
- El impacto de los factores ambientales varió según los estratos de edad (≤ 5 , 5-17, 18-44, 45-64 y ≥ 65 años), siendo más prominentes entre los pacientes de 65 años o más.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive Care Med* 2006; 32(12):2077.
2. Broughton G, 2nd, Janis JE, Attinger CE. A brief history of wound care. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(7 Suppl):6S-11S.
3. Vargas A, Lopez M, Lillo C, Vargas MJ. [The Edwin Smith papyrus in the history of medicine]. *Rev Med Chil* 2012; 140(10):1357-1362.
4. Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis* 1991; 163(5):937-945.
5. Orfanos CE. From Hippocrates to modern medicine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21(6):852-858.
6. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20(4):345-352.
7. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England journal of medicine* 1999; 340(6):448-454.
8. Forrest RD. Early history of wound treatment. *J R Soc Med* 1982; 75(3):198-205.
9. Thurston AJ. Of blood, inflammation and gunshot wounds: the history of the control of sepsis. *Aust N Z J Surg* 2000; 70(12):855-861.
10. Markatos K, Tzivra A, Tsoutsos S, Tsourouflis G, Karamanou M, Androutsos G. Ambroise Pare (1510-1590) and His Innovative Work on the Treatment of War Injuries. *Surg Innov* 2018; 25(2):183-186.
11. Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury* 2007; 38(12):1336-1345.
12. Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury* 2005; 36(6):691-709.
13. Bosmann M, Ward PA. The inflammatory response in sepsis. *Trends Immunol* 2013; 34(3):129-136.
14. Helling TS, McNabney WK. The role of amputation in the management of battlefield casualties: a history of two millennia. *J Trauma* 2000; 49(5):930-939.
15. De Costa CM. "The contagiousness of childbed fever": a short history of puerperal sepsis and its treatment. *Med J Aust* 2002; 177(11-12):668-671.
16. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin* 2009; 25(1):83-101, viii.

17. Baron RM, Baron MJ, Perrella MA. Pathobiology of sepsis: are we still asking the same questions? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34(2):129-134.
18. Debre P. [Louis Pasteur and Claude Bernard: about a posthumous controversy]. *Biol Aujourd'hui* 2017; 211(2):161-164.
19. Kohler W, Mochmann H. [Edwin Klebs (1834-1913), pathologist and forerunner of bacteriology. In memory of the 75th anniversary of his death]. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 1988; 82(20):1037-1042.
20. Ross LN, Woodward JF. Koch's postulates: An interventionist perspective. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci* 2016; 59:35-46.
21. Opal SM. The evolution of the understanding of sepsis, infection, and the host response: a brief history. *Crit Care Clin* 2009; 25(4):637-663, vii.
22. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(10):776-787.
23. Rosengart MR. Critical care medicine: landmarks and legends. *Surg Clin North Am* 2006; 86(6):1305-1321.
24. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101(6):1644-1655.
25. Marshall JC. In Memoriam: Roger C. Bone, M.D. *Sepsis* 1997; 1(1):7-10.
26. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39(2):165-228.
27. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine* 2001; 29(7):1303-1310.
28. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine* 2003; 348(16):1546-1554.
29. Stoller J, Halpin L, Weis M, Aplin B, Qu W, Georgescu C, et al. Epidemiology of severe sepsis: 2008-2012. *J Crit Care* 2016; 31(1):58-62.
30. Jolley RJ, Sawka KJ, Yergens DW, Quan H, Jette N, Doig CJ. Validity of administrative data in recording sepsis: a systematic review. *Crit Care* 2015; 19:139.

31. Chalupka AN, Talmor D. The economics of sepsis. *Crit Care Clin* 2012; 28(1):57-76, vi.
32. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10(6):701-706.
33. Collaborators GBDCoD. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392(10159):1736-1788.
34. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014; 5(1):4-11.
35. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical care medicine* 2006; 34(2):344-353.
36. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 2013; 41(5):1167-1174.
37. Sundararajan V, Macisaac CM, Presneill JJ, Cade JF, Visvanathan K. Epidemiology of sepsis in Victoria, Australia. *Critical care medicine* 2005; 33(1):71-80.
38. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30(4):589-596.
39. Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011). *BMC Infect Dis* 2014; 14:3863.
40. Danai P, Martin GS. Epidemiology of sepsis: recent advances. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7(5):329-334.
41. Inigo J, Sendra JM, Diaz R, Bouza C, Sarria-Santamera A. [Epidemiology and costs of severe sepsis in Madrid. A hospital discharge study]. *Med Intensiva* 2006; 30(5):197-203.
42. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Critical care medicine* 2006; 34(10):2576-2582.
43. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, Peck-Palmer OM, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA* 2010; 303(24):2495-2503.

44. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. What is the best method for estimating the burden of severe sepsis in the United States? *J Crit Care* 2012; 27(4):414 e411-419.
45. Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, Grenier-Sennelier C, Durand-Zaleski I. The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis. *Intensive Care Med* 2003; 29(9):1464-1471.
46. Moerer O, Plock E, Mgbor U, Schmid A, Schneider H, Wischnewsky MB, et al. A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. *Crit Care* 2007; 11(3):R69.
47. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, Gonzalez-Diaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 2008; 299(19):2294-2303.
48. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med* 2019; 7:2050312119835043.
49. Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev* 2016; 274(1):330-353.
50. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8):775-787.
51. Rello J, Valenzuela-Sanchez F, Ruiz-Rodriguez M, Moyano S. Sepsis: A Review of Advances in Management. *Adv Ther* 2017; 34(11):2393-2411.
52. Dias FS. Sepsis definitions. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017; 29(4):520-521.
53. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8):801-810.
54. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, Ranieri VM, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med* 2006; 32(3):421-427.
55. Lai NA, Kruger P. The predictive ability of a weighted systemic inflammatory response syndrome score for microbiologically confirmed infection in hospitalised patients with suspected sepsis. *Crit Care Resusc* 2011; 13(3):146-150.
56. Makic MBF, Bridges E. CE: Managing Sepsis and Septic Shock: Current Guidelines and Definitions. *Am J Nurs* 2018; 118(2):34-39.

57. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet* 2018; 392(10141):75-87.
58. Redondo-Gonzalez A, Varela-Patino M, Alvarez-Manzanares J, Oliva-Ramos JR, Lopez-Izquierdo R, Ramos-Sanchez C, et al. [Assessment of the severity scores in patients included in a sepsis code in an Emergency Department]. *Rev Esp Quimioter* 2018; 31(4):316-322.
59. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *The New England journal of medicine* 2017; 376(23):2235-2244.
60. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(7):906-911.
61. Kellett J, Murray A. How to follow the NEWS. *Acute Med* 2014; 13(3):104-107.
62. Heldwein MB, Badreldin AM, Doerr F, Lehmann T, Bayer O, Doerst T, et al. Logistic Organ Dysfunction Score (LODS): a reliable postoperative risk management score also in cardiac surgical patients? *J Cardiothorac Surg* 2011; 6:110.
63. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA* 1996; 276(10):802-810.
64. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010; 14(1):R15.
65. Namas R, Zamora R, Namas R, An G, Doyle J, Dick TE, et al. Sepsis: Something old, something new, and a systems view. *J Crit Care* 2012; 27(3):314 e311-311.
66. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine* 2013; 369(9):840-851.
67. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25(4):609-634.
68. García-Conde J, Merino Sánchez J, González Macías J. *Patología General*. Editorial Marban 2014:1056.
69. Uhle F, Chousterman BG, Grutzmann R, Brenner T, Weber GF. Pathogenic, immunologic, and clinical aspects of sepsis - update 2016. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016; 14(10):917-927.

70. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; 140(6):805-820.
71. Rosin DL, Okusa MD. Dangers within: DAMP responses to damage and cell death in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(3):416-425.
72. Russell JA. Management of sepsis. *The New England journal of medicine* 2006; 355(16):1699-1713.
73. Rimmelé T, Payen D, Cantaluppi V, Marshall J, Gomez H, Gomez A, et al. Immune Cell Phenotype and Function in Sepsis. *Shock* 2016; 45(3):282-291.
74. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. Elsevier 2018; 9ª edición:576.
75. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16046.
76. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, Tracey KJ, Vogl T, Feldmann M, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest* 2012; 122(8):2711-2719.
77. Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and endothelial permeability. *The New England journal of medicine* 2010; 363(7):689-691.
78. Okamoto K, Tamura T, Sawatsubashi Y. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care* 2016; 4:23.
79. Suarez Pita D, Vargas Romero JC, Salas Jarque J, Losada Galván I, de Miguel Campo B, Catalán Martín PM, et al. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica*. Hospital Universitario 12 de Octubre. Merck Sharp & Dohme de España (MSD) 2017; 8ª edición:1410.
80. Vincent JL, Nelson DR, Williams MD. Is worsening multiple organ failure the cause of death in patients with severe sepsis? *Critical care medicine* 2011; 39(5):1050-1055.
81. Llompарт-Pou JA, Talayero M, Homar J, Royo C, Grupo de trabajo de Trauma y Neurointensivismo de S. Multiorgan failure in the serious trauma patient. *Med Intensiva* 2014; 38(7):455-462.
82. Julian-Jimenez A, Candel-Gonzalez FJ, Gonzalez Del Castillo J. [Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32(3):177-190.
83. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43(3):304-377.

84. Riedel S, Carroll KC. Laboratory detection of sepsis: biomarkers and molecular approaches. *Clin Lab Med* 2013; 33(3):413-437.
85. Povoia P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28(3):235-243.
86. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine* 2006; 34(7):1996-2003.
87. Julian-Jimenez A, Gonzalez Del Castillo J, Candel FJ. Usefulness and prognostic value of biomarkers in patients with community-acquired pneumonia in the emergency department. *Med Clin (Barc)* 2017; 148(11):501-510.
88. Freund Y, Khoury A, Mockel M, Karamercan M, Dodt C, Leach R, et al. European Society of Emergency Medicine position paper on the 1-hour sepsis bundle of the Surviving Sepsis Campaign: expression of concern. *Eur J Emerg Med* 2019; 26(4):232-233.
89. Phillips DP, Kaynar AM, Kellum JA, Gomez H. Crystalloids vs. colloids: KO at the twelfth round? *Crit Care* 2013; 17(3):319.
90. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012; 16(3):R94.
91. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declere AD, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013; 310(17):1809-1817.
92. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *The New England journal of medicine* 2004; 350(22):2247-2256.
93. Vincent JL, Gottin L. Type of fluid in severe sepsis and septic shock. *Minerva Anesthesiol* 2011; 77(12):1190-1196.
94. Ellender TJ, Skinner JC. The use of vasopressors and inotropes in the emergency medical treatment of shock. *Emerg Med Clin North Am* 2008; 26(3):759-786, ix.
95. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2015; 386(9998):1097-1108.
96. Alvaro-Meca A, Jimenez-Sousa MA, Micheloud D, Sanchez-Lopez A, Heredia-Rodriguez M, Tamayo E, et al. Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century

(2000-2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain. *Popul Health Metr* 2018; 16(1):4.

97. Gil-Prieto R, Garcia-Garcia L, Alvaro-Meca A, Mendez C, Garcia A, de Miguel AG. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). *Vaccine* 2011; 29(3):412-416.

98. Rivero-Calle I, Pardo-Seco J, Aldaz P, Vargas DA, Mascaros E, Redondo E, et al. Incidence and risk factor prevalence of community-acquired pneumonia in adults in primary care in Spain (NEUMO-ES-RISK project). *BMC Infect Dis* 2016; 16(1):645.

99. Zhang Y, Ding Z, Xiang Q, Wang W, Huang L, Mao F. Short-term effects of ambient PM1 and PM2.5 air pollution on hospital admission for respiratory diseases: Case-crossover evidence from Shenzhen, China. *Int J Hyg Environ Health* 2020; 224:113418.

100. Qiu H, Sun S, Tang R, Chan KP, Tian L. Pneumonia Hospitalization Risk in the Elderly Attributable to Cold and Hot Temperatures in Hong Kong, China. *American journal of epidemiology* 2016; 184(8):555-569.

101. Beninca E, van Boven M, Hagens T, van der Hoek W. Space-time analysis of pneumonia hospitalisations in the Netherlands. *PLoS One* 2017; 12(7):e0180797.

102. Fares A. Factors influencing the seasonal patterns of infectious diseases. *International journal of preventive medicine* 2013; 4(2):128-132.

103. WHO. Ambient air pollution: A global assessment of exposure and burden of disease. In. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.

104. Nhung NTT, Schindler C, Dien TM, Probst-Hensch N, Perez L, Kunzli N. Corrigendum to "Acute effects of ambient air pollution on lower respiratory infections in Hanoi children: An eight-year time series study" [*Environ. Int.* 110 (2018) 139-148]. *Environment international* 2018; 119:240.

105. Cheng CY, Cheng SY, Chen CC, Pan HY, Wu KH, Cheng FJ. Ambient air pollution is associated with pediatric pneumonia: a time-stratified case-crossover study in an urban area. *Environ Health* 2019; 18(1):77.

106. Mokoena KK, Ethan CJ, Yu Y, Shale K, Liu F. Ambient air pollution and respiratory mortality in Xi'an, China: a time-series analysis. *Respir Res* 2019; 20(1):139.

107. Nhung NTT, Amini H, Schindler C, Kutlar Joss M, Dien TM, Probst-Hensch N, et al. Short-term association between ambient air pollution and pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis of time-series and case-crossover studies. *Environ Pollut* 2017; 230:1000-1008.

108. Bergmann S, Li B, Pilot E, Chen R, Wang B, Yang J. Effect modification of the short-term effects of air pollution on morbidity by season: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ* 2020; 716:136985.
109. Tian Y, Liu H, Wu Y, Si Y, Li M, Wu Y, et al. Ambient particulate matter pollution and adult hospital admissions for pneumonia in urban China: A national time series analysis for 2014 through 2017. *PLoS Med* 2019; 16(12):e1003010.
110. Rush B, Wiskar K, Fruhstorfer C, Celi LA, Walley KR. The Impact of Chronic Ozone and Particulate Air Pollution on Mortality in Patients With Sepsis Across the United States. *Journal of intensive care medicine* 2020; 35(10):1002-1007.
111. Jolley RJ, Sawka KJ, Yergens DW, Quan H, Jette N, Doig CJ. Validity of administrative data in recording sepsis: a systematic review. *Critical Care* 2015; 19:139.
112. Chalupka AN, Talmor D. The economics of sepsis. *Critical care clinics* 2012; 28(1):57-76, vi.
113. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert review of anti-infective therapy* 2012; 10(6):701-706.
114. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical care medicine* 1992; 20(6):864-874.
115. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29(4):530-538.
116. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive care medicine* 2004; 30(4):536-555.
117. Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011). *BMC infectious diseases* 2014; 14:3863.
118. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Critical care medicine* 2013; 41(5):1167-1174.
119. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Critical care medicine* 2012; 40(3):754-761.

120. Huh K, Hong J, Jung J. Association of meteorological factors and atmospheric particulate matter with the incidence of pneumonia: an ecological study. *Clin Microbiol Infect* 2020.
121. Lam HCY, Chan EYY, Goggins WB, 3rd. Short-term Association Between Meteorological Factors and Childhood Pneumonia Hospitalization in Hong Kong: A Time-series Study. *Epidemiology* 2019; 30 Suppl 1:S107-S114.
122. Adegboye OA, McBryde ES, Eisen DP. Epidemiological analysis of association between lagged meteorological variables and pneumonia in wet-dry tropical North Australia, 2006-2016. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2019.
123. Chowdhury FR, Ibrahim QSU, Bari MS, Alam MMJ, Dunachie SJ, Rodriguez-Morales AJ, et al. The association between temperature, rainfall and humidity with common climate-sensitive infectious diseases in Bangladesh. *PLoS One* 2018; 13(6):e0199579.
124. Bunker A, Wildenhain J, Vandenberg A, Henschke N, Rocklov J, Hajat S, et al. Effects of Air Temperature on Climate-Sensitive Mortality and Morbidity Outcomes in the Elderly; a Systematic Review and Meta-analysis of Epidemiological Evidence. *EBioMedicine* 2016; 6:258-268.
125. Sun S, Laden F, Hart JE, Qiu H, Wang Y, Wong CM, et al. Seasonal temperature variability and emergency hospital admissions for respiratory diseases: a population-based cohort study. *Thorax* 2018; 73(10):951-958.
126. Nhung NTT, Schindler C, Dien TM, Probst-Hensch N, Perez L, Kunzli N. Acute effects of ambient air pollution on lower respiratory infections in Hanoi children: An eight-year time series study. *Environment international* 2018; 110:139-148.
127. Rush B, Wiskar K, Fruhstorfer C, Celi LA, Walley KR. The Impact of Chronic Ozone and Particulate Air Pollution on Mortality in Patients With Sepsis Across the United States. *Journal of intensive care medicine* 2018:885066618804497.
128. Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. Registro de Actividad de Atención Especializada. RAE-CMBD [<https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>] In; 2016.
129. Alkaline Software Inc. The Web's Free 2014 Medical Coding Reference. 2010 ICD-9-CM Diagnosis Codes. In; 2017.
130. Medrano J, Alvaro-Meca A, Boyer A, Jimenez-Sousa MA, Resino S. Mortality of patients infected with HIV in the intensive care unit (2005 through 2010): significant role of chronic hepatitis C and severe sepsis. *Crit Care* 2014; 18(4):475.
131. Shen HN, Lu CL, Yang HH. Epidemiologic trend of severe sepsis in Taiwan from 1997 through 2006. *Chest* 2010; 138(2):298-304.

132. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis*. *Crit Care Med* 2014; 42(3):625-631.
133. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Critical care medicine* 2007; 35(5):1244-1250.
134. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of clinical epidemiology* 1994; 47(11):1245-1251.
135. Carracedo-Martinez E, Taracido M, Tobias A, Saez M, Figueiras A. Case-crossover analysis of air pollution health effects: a systematic review of methodology and application. *Environmental health perspectives* 2010; 118(8):1173-1182.
136. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of hepatology* 2006; 45(4):529-538.
137. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. In. Vienna, Austria; 2012. pp. ISBN 3-900051-900007-900050. Available from <http://www.stat.uni-muenchen.de/~bayesx/bayesx.html>.
138. Dellinger RP. The Surviving Sepsis Campaign: Where have we been and where are we going? *Cleveland Clinic journal of medicine* 2015; 82(4):237-244.
139. Wilhelms SB, Huss FR, Granath G, Sjoberg F. Assessment of incidence of severe sepsis in Sweden using different ways of abstracting International Classification of Diseases codes: difficulties with methods and interpretation of results. *Critical care medicine* 2010; 38(6):1442-1449.
140. Iwashyna TJ, Angus DC. Declining case fatality rates for severe sepsis: good data bring good news with ambiguous implications. *JAMA* 2014; 311(13):1295-1297.
141. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest* 2011; 140(5):1223-1231.
142. Legido-Quigley H, Karanikolos M, Hernandez-Plaza S, de Freitas C, Bernardo L, Padilla B, et al. Effects of the financial crisis and Troika austerity measures on health and health care access in Portugal. *Health policy* 2016; 120(7):833-839.
143. Correia T, Dussault G, Pontes C. The impact of the financial crisis on human resources for health policies in three southern-Europe countries. *Health policy* 2015; 119(12):1600-1605.

144. Pereira PL, Casanova AP, Sanz-Barbero B. A "Before and After" in the Use of Emergency Services in Spain? The Impact of the Economic Crisis. *International journal of health services : planning, administration, evaluation* 2016; 46(3):430-447.
145. Iwashyna TJ, Odden A, Rohde J, Bonham C, Kuhn L, Malani P, et al. Identifying patients with severe sepsis using administrative claims: patient-level validation of the angus implementation of the international consensus conference definition of severe sepsis. *Medical care* 2014; 52(6):e39-43.
146. Sinclair R, Boone SA, Greenberg D, Keim P, Gerba CP. Persistence of category A select agents in the environment. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74(3):555-563.
147. Fisman DN. Seasonality of infectious diseases. *Annu Rev Public Health* 2007; 28:127-143.
148. Chen CH, Wu CD, Chiang HC, Chu D, Lee KY, Lin WY, et al. The effects of fine and coarse particulate matter on lung function among the elderly. *Sci Rep* 2019; 9(1):14790.
149. Pothirat C, Chaiwong W, Liwsrisakun C, Bumroongkit C, Deesomchok A, Theerakittikul T, et al. Acute effects of air pollutants on daily mortality and hospitalizations due to cardiovascular and respiratory diseases. *J Thorac Dis* 2019; 11(7):3070-3083.
150. Yorifuji T, Suzuki E, Kashima S. Hourly differences in air pollution and risk of respiratory disease in the elderly: a time-stratified case-crossover study. *Environ Health* 2014; 13:67.
151. Laumbach RJ, Kipen HM. Respiratory health effects of air pollution: update on biomass smoke and traffic pollution. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2012; 129(1):3-11; quiz 12-13.
152. Glencross DA, Ho TR, Camina N, Hawrylowicz CM, Pfeffer PE. Air pollution and its effects on the immune system. *Free Radic Biol Med* 2020.
153. Shears RK, Jacques LC, Naylor G, Miyashita L, Khandaker S, Lebre F, et al. Exposure to diesel exhaust particles increases susceptibility to invasive pneumococcal disease. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2020.
154. Simoni M, Baldacci S, Maio S, Cerrai S, Sarno G, Viegi G. Adverse effects of outdoor pollution in the elderly. *J Thorac Dis* 2015; 7(1):34-45.
155. Ribeiro Junior G, de Souza Xavier Costa N, Belotti L, Dos Santos Alemany AA, Amato-Lourenco LF, da Cunha PG, et al. Diesel exhaust exposure intensifies inflammatory and structural changes associated with lung aging in mice. *Ecotoxicol Environ Saf* 2019; 170:314-323.

156. Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, Skirecki T, Winkler MS, Lachmann G, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *The Lancet Infectious diseases* 2019; 19(12):e422-e436.
157. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379(9832):2151-2161.
158. Zhou X, Cao Z, Ma Y, Wang L, Wu R, Wang W. Concentrations, correlations and chemical species of PM_{2.5}/PM₁₀ based on published data in China: Potential implications for the revised particulate standard. *Chemosphere* 2016; 144:518-526.
159. Janssen NA, Fischer P, Marra M, Ameling C, Cassee FR. Short-term effects of PM_{2.5}, PM₁₀ and PM_{2.5-10} on daily mortality in The Netherlands. *Sci Total Environ* 2013; 463-464:20-26.
160. Gustot T, Felleiter P, Pickkers P, Sakr Y, Rello J, Velissaris D, et al. Impact of infection on the prognosis of critically ill cirrhotic patients: results from a large worldwide study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2014; 34(10):1496-1503.
161. Wang HE, Shapiro NI, Angus DC, Yealy DM. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. *Critical care medicine* 2007; 35(8):1928-1936.
162. Ani C, Farshidpanah S, Bellinghausen Stewart A, Nguyen HB. Variations in organism-specific severe sepsis mortality in the United States: 1999-2008. *Critical care medicine* 2015; 43(1):65-77.
163. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns AC, Adams DH, Egorova NN. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. *JAMA* 2017; 317(16):1652-1660.

10. ANEXOS

Apéndice 1. Resumen de la codificación ICD-9-CM utilizada en esta memoria.

Description	Diagnosis codes (index or prior admissions)
Abuse of alcohol and drugs	
Abuse of drugs	292.x, 304.x, 305.x, and 965.0x
Abuse of alcohol	305.0,303.0,303.9,291.0,291.1,291.2,291.3,291.4,291.5,291.8,291.9,571.0,571.1,571.2,571.3,425.5,535.3,357.5,265.2, V11.3,790.3,980.0
Abuse of tobacco	305.1, V15.82
Conditions influencing health status	
Surgical conditions	V42, V45
Trauma	E880* to E929*, E950 to E999*
Charlson comorbidities [160]	
Myocardial infarction	410.x, 412.x
Congestive heart failure	428.x
Peripheral vascular disease	443.9, 441.x, 785.4, V43.4, Procedure 38.48
Cerebrovascular disease	430.x–438.x
Dementia	290.x
Chronic pulmonary disease	490.x–505.x, 506.4
Rheumatic disease	710.0, 710.1, 710.4, 714.0–714.2, 714.81, 725.x
Peptic ulcer disease	531.x–534.x

Mild liver disease	571.2, 571.4–571.6
Diabetes without chronic complication	250.0–250.3, 250.7
Diabetes with chronic complication	250.4–250.6
Hemiplegia or paraplegia	344.1, 342.x
Renal disease	582.x, 583–583.7, 585.x, 586.x, 588.x
Any malignancy, including lymphoma and leukemia, except malignant neoplasm of skin	140.x–172.x, 174.x.–195.8, 200.x–208.x
Moderate or severe liver disease	456.0–456.21, 572.2–572.8
Metastatic solid tumor	196.x–199.1
AIDS/HIV	042.x–044.x

Pneumonia

Viral pneumonia	480.x
Pneumococcal pneumonia	481.x
Other bacterial pneumonia	482.x

Pneumonia 483.x
due to other
specified
organism

Pneumonia 484.x
in infectious
diseases
classified
elsewhere

Bronchopne 485.x
umonia
organism
unspecified

Pneumonia 486.x
organism
unspecified

Influenza 487.0
with
pneumonia

Organ failure [27,
131, 133]

Cardiovascul 427.5, 458.0, 458.8, 458.9, 785.5, 796.3
ar

Hematologic 286.2, 286.6, 286.9, 287.3, 287.4, 287.5, 790.92

Hepatic 570, 572.2, 573.3, 573.4

Neurologic 293, 348.1, 348.3, 780.01, 780.09, 89.14

Renal 580, 580.0, 580.4, 580.8, 580.81, 580.89, 580.9, 584, 584.5, 584.6, 584.7, 584.8, 584.9,
586, 39.95

Respiratory 518.5, 518.8, 786.03, 799.1, 786.09, 96.7, 96.71, 96.72, 96.04, 93.90

Metabolic 276.2

Site of infection
[42, 161]

Nervous 013, 036, 091.81, 098.82, 320, 321, 321.1, 324, 325, 360, 376, 380.14, 383

Circulatory 093, 098.83 – 098.84, 036.4, 391.2, 420.99, 421

Respiratory 010.1, 011, 012, 018, 031.0, 032, 034, 098.6, 112.4, 114.0, 114.2, 115.15, 115.05,
115.95, 117.5, 117.3, 136.3, 461, 462, 463, 464, 465, 475, 480, 481, 482, 483, 485,
486, 487.0, 491.21, 494, 510, 513

Digestive	001, 002, 003, 004, 005, 008, 008.1, 008.2, 008.3, 008.4, 008.5, 009, 014, 129, 522.5, 522.7, 526.4, 527.3, 528.3, 540, 541, 542, 562.01, 562.03, 562.11, 562.13, 566, 567, 569.5, 569.61, 569.83, 572, 572.1, 575
Genitourinary	016, 098.17, 112.2, 590, 599, 601, 604, 614, 615, 616.3, 616.4
Pregnancy	634, 635, 636, 637, 638, 639, 646.6, 658.4, 670, 675.1
Skin, soft tissue, or bone	003.24, 015, 017, 031.1, 035, 036.82, 040.0, 095.5, 098.5, 681, 682, 683, 685, 686, 711, 728.86, 730
Other	790.7, 958.3, 996.6, 998.5, 999.3
Angus algorithm: bacterial and fungal codes ^[27]	001, 002, 003, 004, 005, 008.0, 008.1, 008.2, 008.3, 008.4, 008.5, 009, 013, 018, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 098, 100, 101, 112.0, 112.4, 112.5, 112.8, 114, 115, 116, 117, 118, 320, 321.0, 321.1, 324, 325, 360.0, 376.0, 380.14, 383.0, 420.99, 421, 461, 462, 463, 464, 465, 475, 481, 482, 485, 486, 491.21, 494, 510, 513, 522.5, 522.7, 526.4, 527.3, 528.3, 540, 541, 542, 562.01, 562.03, 562.11, 562.13, 566, 567, 569.5, 569.61, 569.83, 572.0, 572.1, 575.0, 590, 599.0, 601, 604, 614, 615, 616.3, 616.4, 634.0, 635.0, 636.0, 637.0, 638.0, 639.0, 646.6, 658.4, 670, 675.1, 681, 682, 683, 685.0, 686, 711.0, 728.86, 730, 790.7, 958.3, 996.6, 998.5, 999.3
Organism-specific that cause severe sepsis ^[162, 163]	
Gram-positive (+)	038.1, 038.10, 038.11, 038.12, 038.19, 041.1, 041.11, 041.12, 041.10, 041.19, 482.41, and 482.42
	038.0, 038.2, 041.0, 041.00, 041.01, 041.02, 041.03, 041.05, 041.09 and 041.2
<i>Staphylococcus</i>	038.1, 038.10, 038.11, 038.12, 038.19, 041.1, 041.11, 041.12, 041.10, 041.19, 482.41, and 482.42
<i>Staphylococcus aureus</i>	038.11, 038.12, 041.11, 041.12, 482.41, and 482.42
Streptococcus	038.0, 038.2, 041.0, 041.00, 041.01, 041.02, 041.03, 041.05, 041.09 and 041.2
<i>Enterococcus</i>	041.04
Gram-negative (-)	008.0, 008.00, 008.01, 008.02, 008.03, 008.04, 008.42, 008.09, 038.4, 038.40, 038.41, 038.42, 038.43, 038.44, 038.49, 041.3, 041.4, 041.5, 041.6, 041.7, 041.85, V01.83, 482.1, 482.0, 482.82,
<i>Gram-negative NOS</i>	038.40
<i>Escherichia coli</i>	008.0, 008.00, 008.01, 008.02, 008.03, 008.04, 008.09, 038.42, 041.4, 482.82, V01.83
<i>Pseudomonas</i>	008.42, 038.43, 041.7, 482.1


<i>Klebsiella</i>	041.3, 482.0
<i>Haemophilus influenzae</i>	038.41, 041.5, 482.2
<i>Serratia</i>	038.44

RESEARCH

Open Access



Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000–2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain

Alejandro Álvaro-Meca¹, María A. Jiménez-Sousa², Dariela Micheloud³, Ainhoa Sánchez-Lopez⁴,
María Heredia-Rodríguez⁴, Eduardo Tamayo^{4†}, Salvador Resino^{2*†}  on behalf of the Group of Biomedical
Research in Critical Care Medicine (BioCritic)

Abstract

Background: Sepsis has represented a substantial health care and economic burden worldwide during the previous several decades. Our aim was to analyze the epidemiological trends of hospital admissions, deaths, hospital resource expenditures, and associated costs related to sepsis during the twenty-first century in Spain.

Methods: We performed a retrospective study of all sepsis-related hospitalizations in Spanish public hospitals from 2000 to 2013. Data were obtained from records in the Minimum Basic Data Set. The outcome variables were sepsis, death, length of hospital stay (LOHS), and sepsis-associated costs. The study period was divided into three calendar periods (2000–2004, 2005–2009, and 2010–2013).

Results: Overall, 2,646,445 patients with sepsis were included, 485,685 of whom had died (18.4%). The incidence of sepsis (events per 1000 population) increased from 3.30 (2000–2004) to 4.28 (2005–2009) to 4.45 (2010–2013) ($p < 0.001$). The mortality rates from sepsis (deaths per 10,000 population) increased from 6.34 (2000–2004) to 7.88 (2005–2009) to 7.89 (2010–2013) ($p < 0.001$). The case fatality rate (CFR) or proportion of patients with sepsis who died decreased from 19.1% (2000–2004) to 18.4% (2005–2009) to 17.9% (2010–2013) ($p < 0.001$). The LOHS (days) decreased from 15.9 (2000–2004) to 15.7 (2005–2009) to 14.5 (2010–2013) ($p < 0.001$). Total and per patient hospital costs increased from 2000 to 2011, and then decreased by the impact of the economic crisis.

Conclusions: Sepsis has caused an increasing burden in terms of hospital admission, deaths, and costs in the Spanish public health system during the twenty-first century, but the incidence and mortality seemed to stabilize in 2010–2013. Moreover, there was a significant decrease in LOHS in 2010–2013 and a decline in hospital costs after 2011.

Keywords: Sepsis, Mortality, Case fatality rate, Epidemiology, Cost, Hospital resources, Length of hospital stay

Background

Sepsis is a life-threatening dysfunction of the organs caused by a dysregulated host response to infection. It is the primary cause of death from infection, especially if it is not recognized and treated promptly [1]. Sepsis has represented a substantial health care and economic

burden worldwide during the last decades for several reasons [2, 3]. Firstly, sepsis affects millions of people around the world each year and is the main cause of death among critically ill patients [4–6]. The incidence of sepsis varies across the world. The incidence of severe sepsis has been estimated at around 300 cases per 100,000 population in the United States, and half of these patients are treated in the intensive care unit (ICU) [4]. The incidence of severe sepsis in Sweden in 2005 was 430 per 100,000 population [7]. Additionally, in clinical cohort studies in ICUs, the incidence of sepsis

* Correspondence: sresino@sciii.es

†Equal contributors

²Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



is 11.8% in Australia and New Zealand [8], 14.6% in France [9], 27.1% in the United Kingdom [10], and 30% in the SOAP study [5], which included 198 European ICUs. In most developed countries, sepsis has progressively increased during the last decades [6]. Secondly, patients with sepsis tend to require high resource expenditure in the hospital and the costs of sepsis are quite substantial [2, 3]. The estimated cost per episode in the US is between \$20,000 and \$50,000; however, the level of cost is related to age, severity of illness, intensive care unit admission, and number of unscheduled surgical procedures, among others [4, 11–14]. The total sepsis-related cost in the US has been estimated at \$16 to \$25 billion annually [4, 11]. However, there is growing evidence on the impact of the economic crisis on hospital care utilization after 2008 [15–17], but there is little information about the impact of the economic crisis on critical care utilization.

The rise in sepsis rates has promoted national and global efforts to improve awareness, early recognition, diagnosis, and management [18]. The Surviving Sepsis Campaign was developed in 2004 to promote guidelines and performance-improvement practices with the objective of reducing deaths from sepsis worldwide [19]. This has meant that despite the increase in sepsis incidence, the case fatality rate (CFR) has significantly decreased in most developed countries [2, 20–24]. However, the CFR remains higher than for heart failure and other important pathologies such as breast cancer, colon cancer, and AIDS [25]. Despite these data, there is limited information on the epidemiology of sepsis in Europe in the twenty-first century [7, 24, 26].

The aim of this study was to analyze the epidemiological trends of hospital admissions, deaths, hospital resource expenditures, and associated costs related to sepsis from 2000 to 2013 in Spain.

Methods

Study design and data source

We carried out a nationwide population-based retrospective study of all hospitalizations involving sepsis in Spanish public hospitals between January 1, 2000 and December 31, 2013.

Data were obtained from records in the Minimum Basic Data Set (MBDS) of the National Surveillance System for Hospital Data in Spain, provided by the Ministry of Health Social Services and Equality (MSSSI). The MBDS is a clinical and administrative database containing clinical information recorded at the time of hospital discharge, which has an estimated coverage of 92% of hospital discharges registered in hospitals in Spain (84.14% from public hospitals and 15.86% from private hospitals) [27]. The MBDS includes up to 14 discharge diagnoses and up to 20 procedures performed during the

hospital stay. The MBDS provides encrypted patient identification numbers (the identification of individual patients is not possible in the MBDS), gender, date of birth, dates of hospital admission and discharge, medical institutions providing the services, the diagnosis and procedure codes according to the *International Classification of Diseases 9th Revision, Clinical Modification* (ICD-9-CM), as well as the outcome at discharge [28]. The Spanish MSSSI sets standards for record-keeping and performs periodic audits on the MBDS.

The data were treated with full confidentiality according to Spanish legislation. The MBDS is regulated by law explaining how institutions are required to utilize health-related personal data. The MSSSI of Spain confirmed that our study fulfilled all ethical considerations according to Spanish legislation. Thus, given the anonymous and mandatory nature of the data, informed consent was not required or necessary.

Study variables

Sepsis was defined as the presence of an infection-associated diagnosis and organ dysfunction according to the criteria of Angus et al. [4] and adapted by other authors. We selected all acute-care hospitalizations with ICD-9-CM codes for both bacterial or fungal infections (ICD-9-CM codes used by Angus et al. [4]; see Additional file 1: Table S1) and a diagnosis of acute organ dysfunction (ICD-9-CM codes used by Angus et al. [4], Dombrovskiy et al. [20], and Shen et al. [29]; see Additional file 1: Table S2).

The main study factor was time, which was divided into calendar years and into three calendar periods (2000–2004, 2005–2009, and 2010–2013) related to protocols from the Surviving Sepsis Campaign (<http://www.survivingsepsis.org/>). The first guideline of the Surviving Sepsis Campaign was published in 2004 [19] with the stated goal of reducing mortality from sepsis by 25% in five years.

The main outcomes were the onset of sepsis (hospital admission with infection plus organ dysfunction) and death in patients with sepsis. The minor outcomes were the length of hospital stay (LOHS) and the costs related to sepsis.

Statistical analyses

The percentage of sepsis was estimated as the proportion of hospital admissions that were diagnosed cases of sepsis. The percentage of in-hospital sepsis-related deaths was defined as the proportion of overall in-hospital deaths that were of septic patients. The CFR was estimated as the proportion of hospitalized patients with sepsis that died. The incidence of sepsis was defined as number of events per 1000 persons in the population. The mortality of sepsis was defined as

number of deaths per 10,000 persons in the population. The incidence and mortality were standardized by age by direct method using as population reference the whole population in Spain (National Statistics Institute; <http://www.ine.es/>). Thus, the number of events was used as numerator and the denominator was the number of persons at risk by age group. We also calculated the odds for in-hospital sepsis-related death according to calendar period by using logistic regression models, which were adjusted by age, sex, and Charlson co-morbidity index (CCI; see Additional file 1: Table S4) [30].

The LOHS was obtained as the difference in days between the date of hospital admission and date of discharge or death. The day of hospital admission was considered to be day 0. Discharge on the same day was considered to be a one day stay. Costs were calculated using Diagnosis-Related Groups (DRG), which represents a medical-economic entity concerning a set of diseases requiring analogous management resources [27]. DRG data were extracted from the MBDS. All costs shown are adjusted for the increment of inflation for the same period in Spain.

Temporal trends by calendar periods were evaluated using Poisson distribution or ANOVA as appropriate.

All analyses were performed using the R statistical package, version 3.2.2 (GNU General Public License) [31]. All tests were two-tailed, with p -values of < 0.05 considered statistically significant.

Results

Patients' characteristics

Table 1 shows the epidemiological and clinical characteristics of patients with sepsis. On the whole, 2,646,445 patients had sepsis from 2000 to 2013 in Spain (Table 1A), of whom 485,685 died (18.4%) (Table 1B). Most of the patients were men with medical conditions and CCI above 2. The organs most commonly affected were of the respiratory and renal systems. The percentages that were men, and that had dysfunction and infection of the respiratory system decreased significantly from 2000–2004 to 2010–2013 ($p < 0.001$), while the age, CCI, dysfunction and infection of the renal system, and number and percentage of acute organ dysfunction increased significantly from 2000–2004 to 2010–2013 ($p < 0.001$) (Table 1 A & B).

Frequency of sepsis and sepsis-related death

The percentage of hospital admissions due to sepsis increased from 3.6% in 2000 to 5.8% in 2013 (Fig. 1). The percentage of in-hospital sepsis-related deaths also increased, from 18.7% in 2000 to 29% in 2013 (Fig. 1).

Sepsis-related rates

The incidence of sepsis (events per 1000 population) increased from 2.9 in 2000 to 4.8 in 2013 ($p < 0.001$) (Fig. 2a). When the follow-up was stratified by calendar periods, a significant upward trend was observed from 3.30 (2000–2004) to 4.28 (2005–2009) to 4.45 (2010–2013) ($p < 0.001$). Mortality due to sepsis (deaths per 10,000 population) increased from 5.6 in 2000 to 8.3 in 2013 ($p < 0.001$) (Fig. 2b). When stratified by calendar periods, a significant upward trend was observed from 6.34 (2000–2004) to 7.88 (2005–2009) to 7.89 (2010–2013) ($p < 0.001$). Moreover, the CFR (proportion of patients with sepsis who died) decreased from 19.0% in 2000 to 17.5% in 2013 ($p < 0.001$) (Fig. 2c). When stratified by calendar periods, a significant downward trend in CFR was observed from 19.1% (2000–2004) to 18.4% (2005–2009) to 17.9% (2010–2013) ($p < 0.001$). Additionally, the likelihood of death when compared to 2000–2003 decreased in 2004–2009 [adjusted odds ratio (aOR) of 0.90 (95% confidence interval (95% CI): 0.89, 0.91)] and 2010–2013 [aOR = 0.81 (95% CI: 0.80, 0.82)].

National age-specific rates

The incidence and mortality of sepsis increased in late adulthood (aged 50–59 years), increased sharply in the elderly (aged > 65 years), and reach the highest values in the elderly over 85 (Fig. 3a–b). The trends in incidence and mortality were different according to calendar periods after age 65 with the highest values, although quite similar, in 2005–2009 and 2010–2013 (Fig. 3a–b). Moreover, the CFR increased from 7.2% in children to values above 20% in patients aged 45–49 years, but a break in the upward trend was found between ages 45–49 years and 60–64 years, since the values decreased or remained constant. Above age 65, the CFR increased quickly to values close to 30% by age 85 (Fig. 3c). The lowest values were found in 2005–2009 and 2010–2013 for all age groups, with very similar values (Fig. 3c).

Hospital resource expenditure related to sepsis

The average LOHS was 15.3 days during the whole study period. The LOS values were lower in survivors than in non-survivors (15.1 vs. 16.4; $p < 0.001$), in medical condition than in surgical condition (12.2 vs. 37.9; $p < 0.001$), and in patients with organ dysfunction < 2 than in patients with organ dysfunction ≥ 2 (14.0 vs. 21.1; $p < 0.001$). Furthermore, the LOHS decreased from 15.7 in 2000 to 14.0 in 2013, particularly after 2008 (Fig. 4a). When the follow-up was stratified by calendar periods, a significant downward trend in LOHS was observed from 15.9 (2000–2004) to 15.7 (2005–2009) to 14.5 (2010–2013) ($p < 0.001$).

The average hospital cost per patient was 9090€ during whole study period. The average cost was lower in survivors than in non-survivors (8423€ vs. 10,219€; $p < 0.001$), in

Table 1 Epidemiological and clinical characteristics of patients with sepsis in Spain from 2000 to 2013

	Entire period	2000–2004	2005–2009	2010–2013
<i>A) Patients with sepsis</i>				
No. of patients	2,646,445	686,062	984,207	976,176
Gender (male)	1,695,167 (64.1%)	458,453 (66.82%)	637,428 (64.77%)	599,286 (61.39%)
Age (years)	69.7 (20.0)	68.2 (19.8)	69.4 (20.1)	71 (20)
Medical condition (vs. Surgical condition)	2,312,446 (87.4%)	600,138 (87.48%)	860,081 (87.39%)	852,227 (87.3%)
Charlson index	2.38 (2.15)	2.1 (2)	2.4 (2.1)	2.6 (2.3)
Number of acute organ dysfunction				
Average	1.3 (0.6)	1.2 (0.5)	1.2 (0.6)	1.3 (0.7)
1 Acute organ dysfunction	2,137,412 (80.76%)	587,681 (85.66%)	802,906 (81.58%)	746,555 (76.48%)
2 Acute organ dysfunction	378,431 (14.30%)	76,217 (11.11%)	135,002 (13.72%)	167,212 (17.13%)
> 2 Acute organ dysfunction	130,872 (4.95%)	22,164 (3.23%)	46,299 (4.7%)	62,409 (6.39%)
Acute organ dysfunction				
Cardiovascular	270,390 (10.2%)	59,983 (8.74%)	99,886 (10.15%)	110,521 (11.32%)
Hematologic	138,943 (5.3%)	27,850 (4.06%)	48,487 (4.93%)	62,606 (6.41%)
Hepatic	79,577 (3%)	20,643 (3.01%)	30,405 (3.09%)	28,529 (2.92%)
Metabolic	143,684 (5.4%)	24,273 (3.54%)	50,643 (5.15%)	68,768 (7.04%)
Neurologic	113,885 (4.3%)	31,578 (4.6%)	40,561 (4.12%)	41,746 (4.28%)
Renal	658,149 (24.9%)	127,662 (18.61%)	221,451 (22.5%)	309,036 (31.66%)
Respiratory	1,926,562 (72.8%)	520,799 (75.91%)	735,912 (74.77%)	669,851 (68.62%)
Site of infection				
Central nervous system	19,342 (0.7%)	5716 (0.83%)	7387 (0.75%)	6239 (0.64%)
Circulatory	11,560 (0.4%)	2812 (0.41%)	4229 (0.43%)	4519 (0.46%)
Digestive	238,578 (9%)	59,591 (8.69%)	86,877 (8.83%)	92,110 (9.44%)
Genitourinary	506,124 (19.1%)	102,125 (14.89%)	175,486 (17.83%)	228,513 (23.41%)
Respiratory	1,583,486 (59.8%)	469,245 (68.4%)	594,592 (60.41%)	519,649 (53.23%)
<i>B) Sepsis-related deaths</i>				
No. of patients	485,685	130,927	181,008	173,750
Gender (male)	297,245 (61.2%)	82,713 (63.17%)	111,552 (61.63%)	102,980 (59.27%)
Age (years)	74.19 (15.95)	72.1 (16.6)	74 (16.1)	75.9 (15.1)
Medical condition (vs. Surgical condition)	381,972 (78.6%)	100,069 (76.43%)	141,779 (78.33%)	140,124 (80.65%)
Charlson index	2.92 (2.57)	2.6 (2.4)	2.9 (2.6)	3.1 (2.7)
Number of acute organ dysfunction				
Average	1.64 (0.91)	1.5 (0.8)	1.6 (0.9)	1.7 (1)
1 Acute organ dysfunction	283,418 (58.4%)	83,968 (64.13%)	106,277 (58.71%)	93,173 (53.62%)
2 Acute organ dysfunction	125,631 (25.9%)	31,803 (24.29%)	46,427 (25.65%)	47,401 (27.28%)
> 2 Acute organ dysfunction	76,636 (15.8%)	15,156 (11.58%)	28,304 (15.64%)	33,176 (19.09%)
Acute organ dysfunction				
Cardiovascular	135,996 (28%)	35,533 (27.14%)	50,943 (28.14%)	49,520 (28.5%)
Hematologic	36,600 (7.5%)	8115 (6.2%)	13,189 (7.29%)	15,296 (8.8%)
Hepatic	27,507 (5.7%)	6148 (4.7%)	10,676 (5.9%)	10,683 (6.15%)
Metabolic	39,646 (8.2%)	6827 (5.21%)	14,196 (7.84%)	18,623 (10.72%)
Neurologic	26,414 (5.4%)	7104 (5.43%)	9528 (5.26%)	9782 (5.63%)
Renal	179,575 (37%)	39,769 (30.37%)	64,127 (35.43%)	75,679 (43.56%)
Respiratory	350,234 (72.1%)	94,372 (72.08%)	132,677 (73.3%)	123,185 (70.9%)

Table 1 Epidemiological and clinical characteristics of patients with sepsis in Spain from 2000 to 2013 (*Continued*)

	Entire period	2000–2004	2005–2009	2010–2013
Site of infection				
Central nervous system	4809 (1%)	1580 (1.21%)	1814 (1%)	1415 (0.81%)
Circulatory	4376 (0.9%)	1120 (0.86%)	1608 (0.89%)	1648 (0.95%)
Digestive	67,565 (13.9%)	18,937 (14.46%)	25,380 (14.02%)	23,248 (13.38%)
Genitourinary	91,702 (18.9%)	19,976 (15.26%)	33,065 (18.27%)	38,661 (22.25%)
Respiratory	252,718 (52%)	75,801 (57.9%)	95,289 (52.64%)	81,628 (46.98%)

Values are expressed as absolute number (percentage) and mean (standard deviation)

medical condition than in surgical condition (5334€ vs. 32,854€; $p < 0.001$), and in patients with organ dysfunction < 2 than in patients with organ dysfunction ≥ 2 (7307€ vs. 15,120€; $p < 0.001$). Furthermore, the average hospital cost per patient increased from 5533€ in 2000 to above 10,000€ after 2010, but then decreased after 2011 (Fig. 4b). When stratified by calendar periods, a significant upward trend in average cost was observed from 6991€ (2000–2004) to 9096€ (2005–2009) to 10,029€ (2010–2013) ($p < 0.001$). Moreover, the total national annual cost of hospitalization due to sepsis increased from 652 M euros in 2000 to over 2500 M after 2010, but with a decrease after 2011 (Fig. 4c).

National age-specific hospital resource expenditure related to sepsis

The LOHS was high in infants and children under age 5 (LOHS 21.8), decreased quickly in slightly older children

(age 5–9 years; LOHS 13.2), increased sharply for patients in early adulthood (age 20–24 yrs.; LOHS 25.3), and decreased sharply for the elderly (age 85 years; LOHS 11.1) (Fig. 5a). The lowest LOHS values were found in 2010–2013, with a clear decrease in LOHS for patients between age 15 and 54 (Fig. 5a).

The average hospital cost per patient was high in infants and children under age 5, decreased quickly in children age 5–9 years, increased sharply for patients in early adulthood (age 20–24 years), and decreased sharply for the elderly over 85 (Fig. 5b). By calendar periods, 2005–2009 marked a significant increase in spending, which was surpassed in 2010–2013 for patients between age 24 and 79 (Fig. 5b).

The total national cost was high in infants and children under 5, decreased quickly in children age 5–9 years, increased gradually until elderly patients age

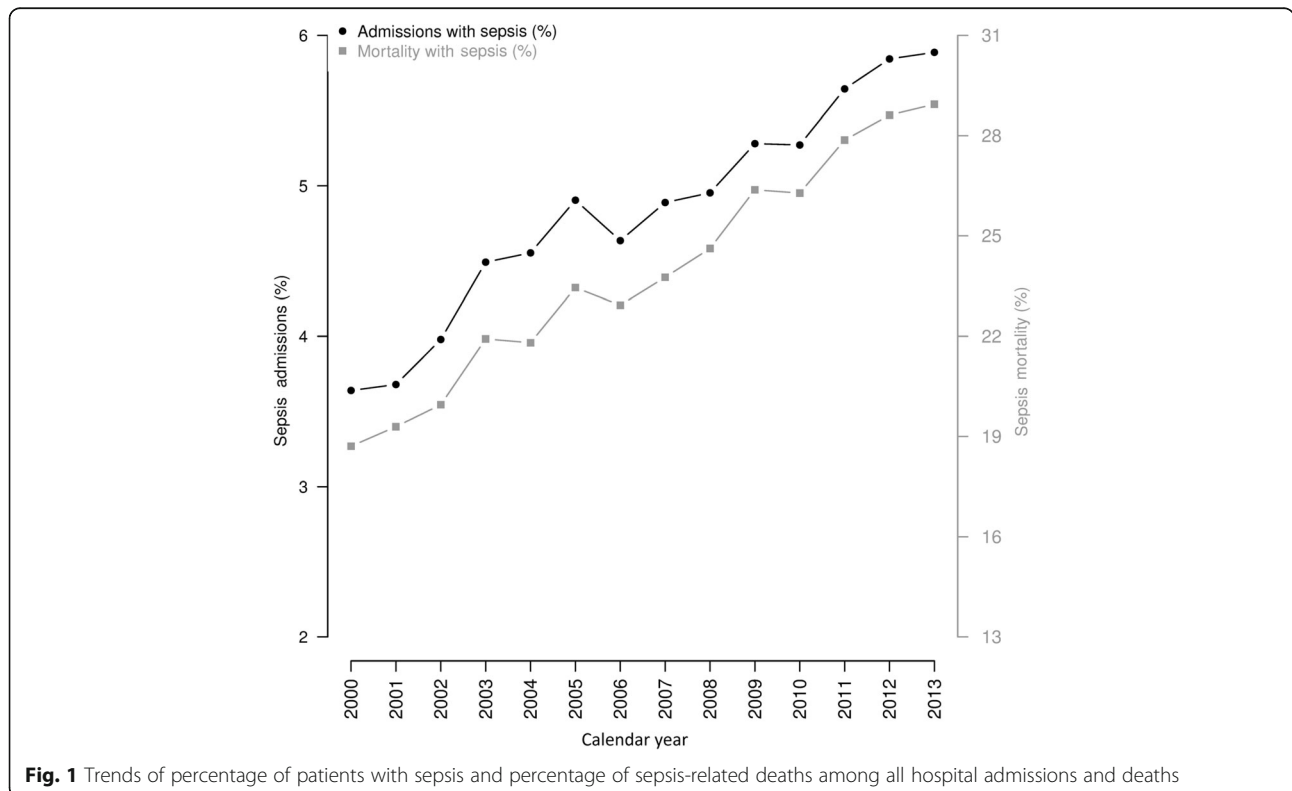
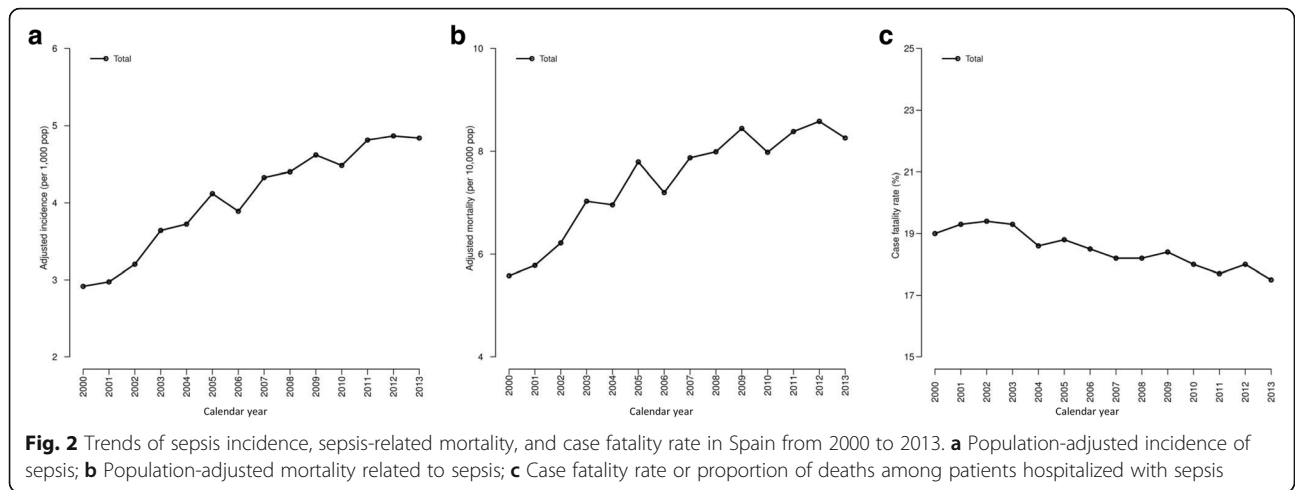


Fig. 1 Trends of percentage of patients with sepsis and percentage of sepsis-related deaths among all hospital admissions and deaths



70–79 years, and decreased sharply in the elderly over 80 (Fig. 5c). By calendar periods, the highest values were found in the last two calendar periods (2005–2009 and 2010–2013), especially in patients over 50 during the period 2010–2013 (Fig. 5c).

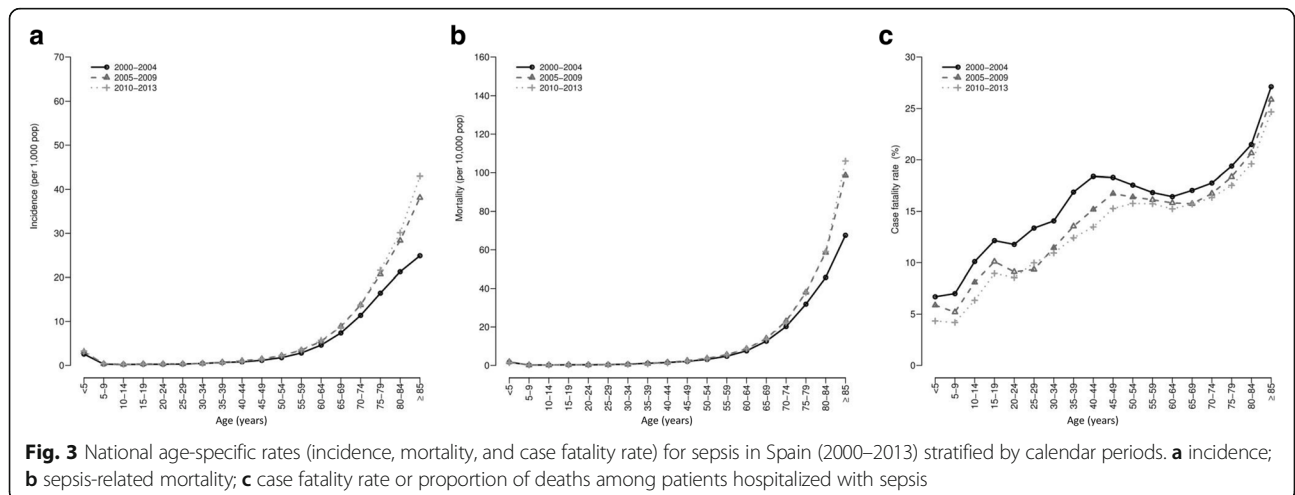
Regional differences of sepsis epidemiology in Spain

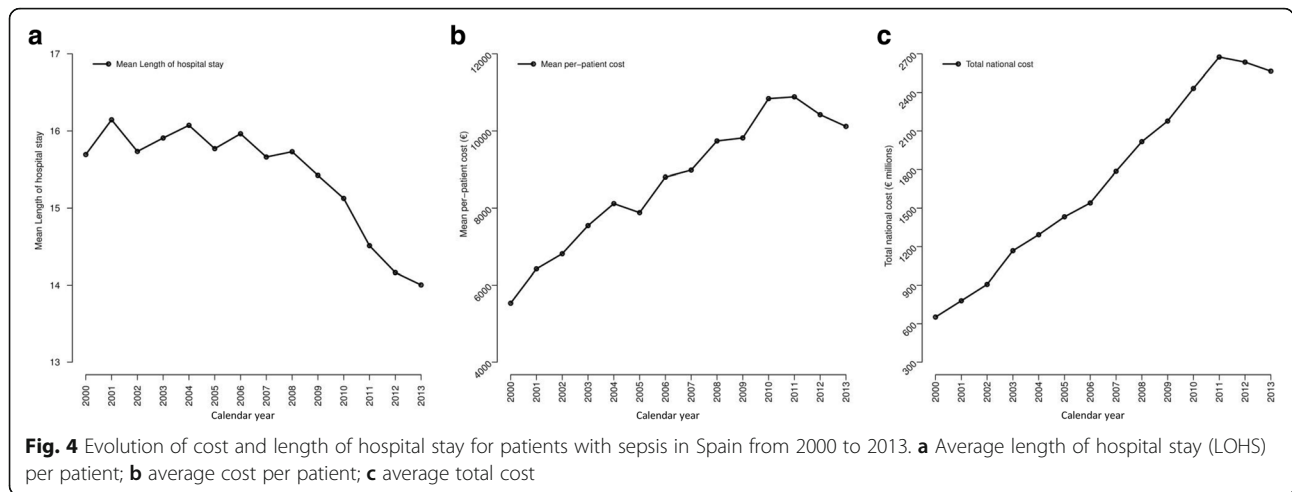
Values of sepsis incidence and sepsis-related mortality were not uniform throughout the various regions (autonomous communities) of Spain ($p < 0.001$; Table 2). When the follow-up was stratified by calendar periods (Table 2), values of sepsis incidence increased significantly in all regions except Cantabria, and values of mortality increased significantly in all regions except Cantabria, Ceuta, and La Rioja (Table 2).

Discussion

Our research shows the growing burden of sepsis during the early twenty-first century in Spain. In this study, the percentage of sepsis cases and in-hospital sepsis-related

deaths, with respect to overall hospital admissions and deaths, increased from 2000 to 2013. The adjusted rates of incidence and mortality also increased, and although their values were not uniform across regions in Spain, these rate values increased significantly in most regions when the follow-up was stratified by calendar periods. Prior studies have also demonstrated this trend, regardless of the algorithm used to determine the diagnosis of sepsis from the ICD-9 codes [4, 11, 20, 21, 24, 29]. Additionally, in our findings, sepsis and sepsis-related deaths occurred more frequently in older people, who also had more comorbidity and developed a higher rate of acute organ failure, likely due to the natural process of aging and an accompanying increase in disease severity. These trends may be due to the increasing age of the Spanish population, greater comorbidity, greater use of invasive procedures and immunosuppressive drugs, and nosocomial infections generally associated with resistant microorganisms [2, 6]. However, we should not exclude a possible bias due to a greater





awareness of the severity of sepsis [18]. Furthermore, the introduction and improvement of the management of ICD-9 codes may have facilitated coding in medical records similar to MBDS [7]. Namely, as awareness of sepsis has increased during the last decade, the coding practices might have become more inclusive [32]. Thereby, if an increasing number of less sick patients were included as patients with sepsis, the incidence of sepsis could have increased. However, we have not been able to evaluate this hypothesis via the MBDS and we do not have access to severity of illness scores such as SOFA or APACHE for adjusting the analysis.

We found that the CFR of sepsis decreased during the 14-year study period, consistent with the overall decreasing trend observed in prior studies [33]. Although small in percentage, the decline in CFR may be considered remarkable given the increases in age, morbidity, and severity of illness. In addition to the above-mentioned comments, this downward trend may also be attributable to general improvements in intensive care and the Surviving Sepsis

Campaign [19] that have resulted in an increased awareness of sepsis over time. However, we should not exclude possible bias due to a greater awareness of the severity of sepsis [18], as mentioned above. As with other metrics, if an increasing number of less sick patients were diagnosed with sepsis, the CFR could decrease.

Overall, the variations in incidence, mortality, and CFR in our study seem to be lower in comparison to prior studies [4, 11, 20, 21, 24, 29, 33]. In addition, incidence, mortality, and CFR changes are diminished in the last calendar period (2010–2013), which could indicate that they are reaching a plateau. In fact, regardless of statistical significance, the differences between the last two calendar periods (2004–2009 vs. 2010–2013) are very low and virtually nonexistent. This slowdown was also observed when incidence, mortality, and CFR were analyzed by age strata. The highest values were found in elderly over 65, especially in patients over 85, but these rates were quite similar between 2005 and 2009 and 2010–2013 within each age group.

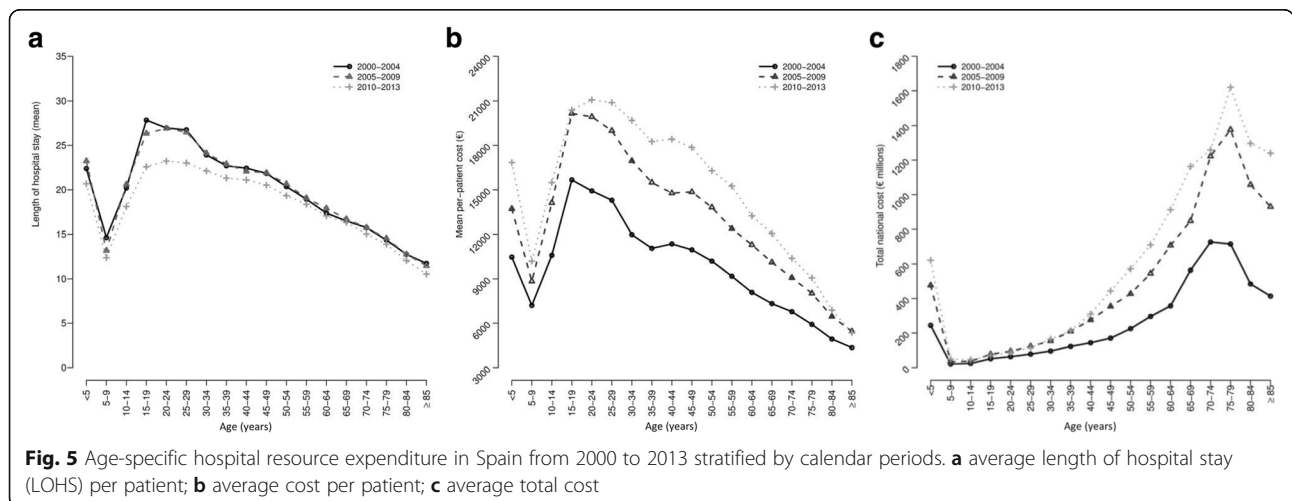


Table 2 Trends of sepsis incidence and sepsis-related mortality across Spanish regions (autonomous communities) from 2000 to 2013

Regions	Incidence (events per 1000 population)			Mortality (deaths per 10,000 population)			p-value
	2000–2004	2005–2009	2010–2013	2000–2004	2005–2009	2010–2013	
Andalusia	2.53 (2.52; 2.55)	3.47 (3.45; 3.49)	3.42 (3.4; 3.43)	5.8 (5.72; 5.88)	7.75 (7.67; 7.84)	7.89 (7.81; 7.98)	< 0.001
Aragon	4 (3.95; 4.05)	4.76 (4.71; 4.82)	4.67 (4.62; 4.73)	9.39 (9.14; 9.63)	10.46 (10.21; 10.71)	10.49 (10.25; 10.74)	< 0.001
Asturias	3.95 (3.9; 4.01)	4.77 (4.71; 4.83)	5.44 (5.38; 5.5)	7.1 (6.87; 7.32)	8.33 (8.09; 8.58)	10.27 (9.99; 10.54)	< 0.001
Balearic Islands	3.21 (3.16; 3.26)	4.38 (4.33; 4.44)	4.52 (4.46; 4.58)	5.49 (5.27; 5.7)	6.63 (6.41; 6.86)	6.6 (6.39; 6.82)	< 0.001
Basque country	3.26 (3.23; 3.3)	4.67 (4.62; 4.71)	5.09 (5.05; 5.13)	5.54 (5.4; 5.68)	7.13 (6.97; 7.29)	7.94 (7.78; 8.11)	< 0.001
Canary Islands	1.35 (1.33; 1.37)	2.07 (2.04; 2.09)	2.21 (2.19; 2.24)	3.34 (3.22; 3.46)	4.94 (4.8; 5.08)	4.97 (4.83; 5.1)	< 0.001
Cantabria	4.13 (4.06; 4.21)	4.18 (4.1; 4.25)	4.16 (4.09; 4.23)	8.22 (7.87; 8.56)	9.32 (8.97; 9.68)	8.65 (8.32; 8.99)	0.096
Castile-La Mancha	4.13 (4.09; 4.18)	5.5 (5.45; 5.55)	5.66 (5.62; 5.71)	6.32 (6.15; 6.48)	8.97 (8.79; 9.16)	9.84 (9.64; 10.03)	< 0.001
Castille and Leon	4.22 (4.19; 4.26)	6.01 (5.97; 6.05)	6.36 (6.32; 6.41)	8.63 (8.47; 8.8)	11.6 (11.41; 11.79)	12.05 (11.86; 12.24)	< 0.001
Catalonia	3.86 (3.84; 3.88)	5.14 (5.12; 5.17)	5.59 (5.56; 5.61)	6.31 (6.22; 6.4)	8 (7.91; 8.1)	8.11 (8.02; 8.21)	< 0.001
Ceuta	2.06 (1.91; 2.2)	3.47 (3.28; 3.66)	2.63 (2.47; 2.79)	5.32 (4.56; 6.08)	6.76 (5.91; 7.61)	6.21 (5.43; 7)	0.132
Extremadura	3.03 (2.98; 3.08)	3.9 (3.85; 3.96)	4.66 (4.6; 4.72)	5.64 (5.44; 5.84)	8.17 (7.93; 8.41)	9.09 (8.83; 9.34)	< 0.001
Galicia	4.4 (4.37; 4.44)	5.55 (5.51; 5.59)	5.87 (5.83; 5.91)	8.36 (8.2; 8.51)	10.45 (10.28; 10.62)	10.88 (10.71; 11.06)	< 0.001
La Rioja	4.38 (4.27; 4.49)	4.85 (4.74; 4.96)	4.62 (4.52; 4.73)	6.47 (6.05; 6.9)	6.23 (5.83; 6.62)	6.65 (6.25; 7.06)	0.514
Madrid	3.86 (3.84; 3.89)	5.06 (5.04; 5.09)	5.67 (5.64; 5.7)	7.17 (7.07; 7.27)	8.57 (8.47; 8.68)	8.94 (8.84; 9.05)	< 0.001
Murcia	2.75 (2.71; 2.79)	3.35 (3.3; 3.39)	3.77 (3.73; 3.82)	5.61 (5.42; 5.79)	6.6 (6.41; 6.79)	7.14 (6.95; 7.33)	< 0.001
Mellilla	2.59 (2.42; 2.77)	3.13 (2.94; 3.32)	3.07 (2.9; 3.25)	5.27 (4.49; 6.05)	8.6 (7.61; 9.58)	8.75 (7.81; 9.69)	< 0.001
Navarre	2.78 (2.72; 2.84)	3.93 (3.86; 4)	3.72 (3.65; 3.79)	4.51 (4.26; 4.76)	7.15 (6.85; 7.46)	6.84 (6.55; 7.13)	< 0.001
Valencian community	2.28 (2.26; 2.3)	3.23 (3.2; 3.25)	3.79 (3.76; 3.81)	4.74 (4.64; 4.83)	6.49 (6.39; 6.6)	7.39 (7.28; 7.5)	< 0.001
p-value	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

Values were expressed as rate (95% CI)

The average LOHS per calendar year or period is useful from the point of view of costs. The reduction in LOHS implies a faster recovery and a reduction of costs and hospital resources. However, patients may also be discharged with high degrees of disability, and perhaps, not even going home but to a nursing facility. Previous studies have showed values of LOHS between 17 and 30 days before 2000, and 9–15 days after 2000 [4, 11, 21, 22, 34]. In our study, LOHS values were close to 16 days during the first years of the century, but following 2008 decreased to about 14 by 2013. The LOHS trend was not consistent with the trend of CFR during the study period, since the LOHS values showed a flat trend in the first two calendar periods (2000–2004 and 2005–2009) and decreased in 2010–2013; whereas the CFR values showed a smooth downward trend during the entire study period (2000–2013). In addition, the trend of LOHS was also not consistent with the increase of hospital costs (per patient and total). However, we must also highlight that the decreasing trend in LOHS is particularly important in the context of higher age, comorbidities, and organ failures in patients. This decrease in costs that is observed after 2011 could be due to the economic crisis [15–17], but nor should we rule out the impact of other factors such as greater adherence to treatment guidelines [25]. For example, educational clinical initiatives promoting best practices in the management of sepsis have been developed in recent years in Spain [25].

When analysis by age strata was carried out, the highest values of LOHS and hospital cost per patient were found in children (< 5 years), teenagers (15–19 years) and adults (aged 20–59 years). Thus, the trends of LOHS and hospital cost per patient were quite similar, and patients with higher LOHS accounted for more hospital spending. On aggregate, the highest values of total national cost were found in elderly patients (aged 70–79 years), because they were the most numerous sepsis patients. It is also important to note that the impact of calendar periods on values of LOHS was only evident in the last period (2010–2013), mainly in patients ranging from 15 to 35 years in age, since the first two periods had very similar values; while the hospital costs (per patient and total) reached a substantial increase in 2005–2009, and was even higher in 2010–2013.

One of the strengths of this study is that it analyzed nationwide data. Our study captures acute-care hospitalizations for sepsis in Spain via MBDS and ICD-9 codes, which is well-established in sepsis epidemiology for assessing its trends and the need for preventive and therapeutic care and for service planning [22, 33]. Our study was performed according to a similar criterion as what was used by Angus et al. [4], and was only modified to update the codes of acute

organ dysfunction with ICD-9-CM codes used by Dombrovskiy et al. [20] and Shen et al. [29]. The Angus criteria [4] is one of the most well-known and highly cited implementations of an ICD-coded case definition for sepsis [35]. Indeed, it is important to also note that the criteria of Angus et al. [4] coincides with the current definition of sepsis [1]. In our study, our figures are similar to data reported in other articles that utilize the “Angus” algorithm [4, 29, 33]. A recent study has compared the “Angus” algorithm to the “Martin” algorithm [36], which selected sepsis cases based on the presence of an ICD-9-CM code for infection and acute organ dysfunction. The “Angus” approach has a moderate to low sensitivity of 50.3% and a positive predictive value of 70.7%, whereas the “Martin” algorithm has a very low sensitivity of 16.8% but a high positive predictive value of 97.6% [36]. Thus, the “Angus” algorithm may capture more sepsis cases than the “Martin” algorithm, and even so, it is still underestimating the number of cases [36]. Additionally, the mortality trends identified using administrative data seem to be similar to those identified in clinical trial participants, and support the use of ICD-9 data, integrated into the “Angus” algorithm, to monitor mortality trends in patients with sepsis [33].

We should note the existence of a paper on a very similar topic using the same dataset and another similar criterion of Angus et al. [24]. Incidence and mortality rate values in our article were higher than in the Bouza et al. article, whereas CFR values were higher in their article [24]. However, the trend of incidence, mortality, and CFR were similar in both studies. Moreover, our analysis covers a broader period of time (2000–2013), which includes the years in which the impact of the economic crisis was stronger, as well as an analysis of hospital resource expenditures and associated costs related to sepsis. These two details result in different findings and conclusions than those described in the Bouza’s article [24].

We must also acknowledge other possible limitations of our study. Firstly, this study was retrospective using administrative databases, and thus, the acquisition of some clinical data (community acquired or nosocomial nature of sepsis, or prognostic scores such as Child-Pugh, MELD, SOFA, or CLIF-SOFA) was unavailable from the MBDS records. Furthermore, we do not know the reason for admission of these patients and if these patients were admitted due to sepsis or acquired sepsis in the hospital prior to death. Secondly, due to the use of the administrative databases, the inaccuracy in differentiating the etiology of the diseases and the reporting of organ dysfunction could have caused a confusion bias. For example, we found an unexpected high incidence of urinary infection and low incidence of cardiovascular dysfunction, possibly due to a bias in

diagnosis reporting due to the fact that it may be more reliable to report urinary infection than cardiovascular dysfunction versus other sources. In this context, grouping of ICD-9-CM codes into comorbidities, organ dysfunction, and site of infection (Additional file 1: Tables S1-S4) may have been the best approach to solve this issue, considering that we have not used the ICD-9 code 995.9x (sepsis or severe sepsis) nor 785.52 (septic shock) due to these codes being highly problematic. Furthermore, we did not have data of the potential accuracy of the Spanish MBDS for sepsis-related diagnoses, which could be a significant limitation. Thirdly, MBDS data are anonymous, and it is impossible to identify whether a patient has been hospitalized more than once in different hospitals. This may have caused a slight overestimation of incidence and mortality rates since around one-third of the patients surviving their first episode of sepsis may develop other subsequent episodes [29]. Fourthly, the DRG system was the only viable method to calculate sepsis costs via the MBDS. DRGs may not be a precise method for determining costs, particularly in ICU patients, because different conditions in a DRG may have widely varying costs and different levels of intensity of care cannot (without adjustment) be distinguished within a DRG. However, the DRG system is readily available and provides a uniform methodology to get a common currency of hospital activity, which might be applied to all hospitals of a National Health System. Fifthly, in regard to the referral population, the population in Spain may vary as to the number of foreign habitants that may develop sepsis and be treated in a public hospital. Besides, private hospitals may also attend a larger proportion of septic patients. However, we did not have data of these two variables and they could not be considered for the analysis.

Conclusions

Our data show that sepsis has been an increasing burden (hospital admission, deaths, and costs) in the Spanish public health system during the early twenty-first century (2000–2013), but incidence and mortality seem to have stabilized in the last calendar period (2010–2013). Moreover, there was also a significant decrease in LOHS values in 2010–2013, accompanied by a decrease in the hospital costs per patient and total national costs for sepsis after 2011. These conclusions would benefit from further attempts to corroborate these findings.

Additional file

Additional file 1: SUPPLEMENTARY DIGITAL CONTENT (Tables S1-S4).

Table S1. International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) codes for bacterial and fungal infections. **Table S2.** International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical

Modification (ICD-9-CM) codes for acute organ dysfunction. **Table S3.** International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) codes used to identify the source of infection causing sepsis.

Table S4. International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) coding algorithms for Charlson comorbidities. (DOCX 51 kb)

Abbreviations

AOR: Adjusted odds ratio; CCI: Charlson co-morbidity index; CFR: Case fatality rate; DRG: Diagnosis-Related Groups; ICD-9-CM: International Classification of Diseases 9th Revision, Clinical Modification; ICU: intensive care unit; LOHS: Length of hospital stay; MBDS: Minimum Basic Data Set; MSSSI: Ministry of Health Social Services and Equality; SDC: Supplementary Digital Content

Acknowledgements

We would like to thank the “Subdirección General del Instituto de Información Sanitaria (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)” for providing the information on which this study was based.

Funding

This research has been supported by Instituto de Salud Carlos III (grant numbers PI14CIII/00011 to SR, PI12/00019 to AAM, and PI15/01451 to ET), and “Gerencia de Salud, Consejería de Sanidad, Junta de Castilla y León” [grant number 773/A/13 to ET]. MAJS is supported by a contract of “Instituto de Salud Carlos III” (grant number CD13/00013).

Availability of data and materials

All relevant data are within the paper and Supporting Information files. For additional information, interested readers can contact Dr. Alejandro Alvaro Meca at alejandro.alvaro@urjc.es

Authors’ contributions

AAM participated in the study concept, design, statistical analysis, and drafting of the manuscript. ASL, MAJS, and DM participated in the drafting of the manuscript and performed critical revisions for intellectual content. ET and SR conceived of the study, participated in its design and coordination, and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Authors’ information

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

This study involves the use of patient medical data from the Spanish Minimum Basic Data Set (MBDS), which is hosted by the Ministry of Health Social Services and Equality (MSSSI). The MBDS is regulated by Spanish law, which explains how institutions are required to utilize health-related personal data. The data were treated with full confidentiality according to Spanish legislation. The MSSSI evaluated the protocol of our investigation and considered it to meet all ethical aspects according to Spanish legislation. Given the anonymous and mandatory nature of the dataset, it was not necessary to obtain informed consent. Furthermore, our study was approved by the Research Ethic Committee (Comité de Ética de la Investigación y de Bienestar Animal) of the Instituto de Salud Carlos III (Madrid, Spain).

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors do not have any commercial or other association that might pose a conflict of interest.

Publisher’s Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, Spain. ²Unidad

de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, Spain. ³Servicio de Urgencias, Hospital General Universitario “Gregorio Marañón”, Madrid, Spain. ⁴Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain.

Received: 27 August 2016 Accepted: 23 January 2018

Published online: 12 February 2018

References

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10.
- Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti-Infect Ther*. 2012;10(6):701–6.
- Chalupka AN, Talmor D. The economics of sepsis. *Crit Care Clin*. 2012;28(1):57–76. vi
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303–10.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344–53.
- Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4–11.
- Wilhelms SB, Huss FR, Granath G, Sjöberg F. Assessment of incidence of severe sepsis in Sweden using different ways of abstracting international classification of diseases codes: difficulties with methods and interpretation of results. *Crit Care Med*. 2010;38(6):1442–9.
- Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004;30(4):589–96.
- Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, Group ES. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004;30(4):580–8.
- Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med*. 2003;31(9):2332–8.
- Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med*. 2012;40(3):754–61.
- Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, Grenier-Sennelier C, Durand-Zaleski I. The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis. *Intensive Care Med*. 2003;29(9):1464–71.
- Moerer O, Plock E, Mgbor U, Schmid A, Schneider H, Wischniewsky MB, Burchardi H. A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. *Crit Care*. 2007;11(3):R69.
- Schmid A, Pugin J, Chevrolet JC, Marsch S, Ludwig S, Stocker R, Finfern H. Burden of illness imposed by severe sepsis in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2004;134(7–8):97–102.
- Legido-Quigley H, Karanikolos M, Hernandez-Plaza S, De Freitas C, Bernardo L, Padilla B, Sa Machado R, Diaz-Ordaz K, Stuckler D, McKee M. Effects of the financial crisis and troika austerity measures on health and health care access in Portugal. *Health Policy*. 2016;120(7):833–9.
- Correia T, Dussault G, Pontes C. The impact of the financial crisis on human resources for health policies in three southern-Europe countries. *Health Policy*. 2015;119(12):1600–5.
- Pereira PL, Casanova AP, Sanz-Barbero B. A “before and after” in the use of emergency Services in Spain? The impact of the economic crisis. *Int J Health Serv*. 2016;46(3):430–47.
- Dellinger RP. The surviving sepsis campaign: where have we been and where are we going? *Cleve Clin J Med*. 2015;82(4):237–44.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2004;30(4):536–55.
- Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1244–50.
- 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.
- Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2013;41(5):1167–74.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250–6.
- Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006–2011). *BMC Infect Dis*. 2014;14:3863.
- Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, Gonzalez-Diaz G, Garnacho-Montero J, Ibanez J, Palencia E, Quintana M, De la Torre-Prados MV, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA*. 2008;299(19):2294–303.
- McPherson D, Griffiths C, Williams M, Baker A, Klodowski E, Jacobson B, Donaldson L. Sepsis-associated mortality in England: an analysis of multiple cause of death data from 2001 to 2010. *BMJ Open*. 2013;3(8).
- Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación: Registro de Actividad de Atención Especializada. RA8-CMBD. 2016. <https://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>.
- 2010 ICD-9-CM Diagnosis Codes. <http://www.icd9data.com/>.
- Shen HN, Lu CL, Yang HH. Epidemiologic trend of severe sepsis in Taiwan from 1997 through 2006. *Chest*. 2010;138(2):298–304.
- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11):1245–51.
- R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna; 2012. ISBN 3-900051-900007-900050. Available from <http://www.R-project.org/>.
- Iwashyna TJ, Angus DC. Declining case fatality rates for severe sepsis: good data bring good news with ambiguous implications. *JAMA*. 2014;311(13):1295–7.
- Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis*. *Crit Care Med*. 2014;42(3):625–31.
- Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, Jimenez E, Mohan A, Khan RA, Whittle J, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000–2007). *Chest*. 2011;140(5):1223–31.
- Jolley RJ, Sawka KJ, Yergens DW, Quan H, Jette N, Doig CJ. Validity of administrative data in recording sepsis: a systematic review. *Crit Care*. 2015;19:139.
- Iwashyna TJ, Odden A, Rohde J, Bonham C, Kuhn L, Malani P, Chen L, Flanders S. Identifying patients with severe sepsis using administrative claims: patient-level validation of the angus implementation of the international consensus conference definition of severe sepsis. *Med Care*. 2014;52(6):e39–43.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit





Environmental factors are associated with hospital admissions for sepsis-related pneumonia: A bidirectional case-crossover design

Alejandro Álvaro-Meca^{a,*,1}, Ainhoa Sánchez-López^{b,c,1}, Rosa Resino^d, Eduardo Tamayo^{b,c}, Salvador Resino^{c,e,1,*}

^a Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Ciencias de La Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, Spain

^b Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain

^c Grupo de Biomedicina en Cuidados Críticos (BioCritic), Spain

^d Departamento de Geografía Humana, Facultad de Geografía e Historia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

^e Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Environment
Pneumonia
Sepsis
Epidemiology
Age
ICD-9-CM

ABSTRACT

Objective: Pneumonia is a common cause of morbidity and sepsis worldwide, mainly in the elderly. We evaluated the impact of short-term exposure to environmental factors on hospital admissions for sepsis-related pneumonia in a nationwide study in Spain.

Methods: We conducted a bidirectional case-crossover study in patients who had sepsis-related pneumonia in 2013. Data were obtained from the Minimum Basic Data Set (MBDS) and the State Meteorological Agency (AEMET) of Spain. Conditional logistic regressions were used to evaluate the association between environmental factors (temperature, relative humidity, NO₂, SO₂, O₃, PM₁₀, and CO) and hospital admissions with sepsis-related pneumonia.

Results: A total of 3,262,758 hospital admissions were recorded in the MBDS, of which, 253,467 were patients with sepsis. Among those, 67,443 had sepsis-related pneumonia and zip code information. We found inverse associations [adjusted odds ratio (aOR) values < 1] between short-term exposure to temperature and hospital admissions for sepsis-related pneumonia. Moreover, short-term exposure to higher levels of relative humidity, NO₂, SO₂, O₃, PM₁₀, and CO were directly associated (aOR values > 1) with a higher risk of hospital admissions for sepsis-related pneumonia. Overall, the impact of environmental factors was more prominent with increasing age, mainly among the elderly aged 65 or over.

Conclusion: Short-term exposure to environmental factors (temperature, relative humidity, NO₂, SO₂, O₃, CO, and PM₁₀) was associated with a higher risk of hospital admissions for sepsis-related pneumonia. Our findings support the role of environmental factors in monitoring the risk of hospital admissions for sepsis-related pneumonia and can help plan and prepare public health resources.

1. Introduction

Pneumonia is one of the most common causes of morbidity and mortality worldwide, mainly in older adults (Prina et al., 2015). The burden of pneumonia in developed countries is likely to increase due to the aging population (Prina et al., 2015). In Spain, the annual incidence of pneumonia is 4.63 per 1000 persons/year, which increased progressively with age (23.74 per 1000 persons/year in patients older than 90 years) (Gil-Prieto et al., 2011; Rivero-Calle et al., 2016). Moreover,

pneumonia is one of the leading causes of sepsis. Sepsis is a dysregulated host response to an infection, which causes life-threatening organ dysfunction (Singer et al., 2016). Sepsis affects millions of people worldwide as the leading cause of death in critical care patients (Collaborators, 2018; Mayr et al., 2014), and it causes a significant economic burden because septic patients require a high expense in hospital resources (Chalupka and Talmor, 2012; Martin, 2012). The incidence of sepsis is higher in children younger than five and people older than 65 (Alvaro-Meca et al., 2018). During the last decades, sepsis diagnosis and

* Corresponding author. Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, Spain.

** Corresponding author.

E-mail addresses: alejandro.alvaro@urjc.es (A. Álvaro-Meca), sresino@isciii.es (S. Resino).

¹ Both authors have contributed equally to this work.

its management have improved (Dellinger, 2015), reducing sepsis lethality in most developed countries (Ferrer et al., 2008; Gaijeski et al., 2013; Martin, 2012).

Climatic factors are relevant factors in the development of pneumonia (Fares, 2013) since lower temperatures and higher humidity are related to a higher risk of pneumonia (Adegboye, 2019; Bunker et al., 2016; Chowdhury et al., 2018; Huh, 2020; Lam et al., 2019; Qiu et al., 2016; Sun et al., 2018). However, their impact on the risk of pneumonia is difficult to define, since multiple factors can influence it, such as vitamin D levels, immune system function, pathogen infectivity, and human activity, among others. Moreover, ambient air pollution is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide (WHO, 2016). Short-term exposure to ambient air pollution is linked to an increased rate of hospital admissions for pneumonia (Bergmann et al., 2020; Cheng et al., 2019; Mokoena et al., 2019; Nhung et al., 2017, 2018; Tian et al., 2019). Specifically, a relationship between air contaminants (nitrogen dioxide (NO₂), ozone (O₃), sulfur dioxide (SO₂), carbon monoxide (CO), and particulate matter up to 10 µm in size (PM₁₀)) and pneumonia have been reported (Bergmann et al., 2020; Cheng et al., 2019; Mokoena et al., 2019; Nhung et al., 2017, 2018; Tian et al., 2019). However, these associations between environmental factors and pneumonia are not always uniform, since there have been studies that have found significant associations for a specific environmental factor and other reports that do not find it. Besides, to our knowledge, there is little information regarding environmental factors and sepsis-related pneumonia (Rush et al., 2018).

1.1. Objective

We aimed to assess whether exposure to environmental factors is related to hospital admissions for sepsis-related pneumonia in a study conducted nationwide in Spain.

2. Materials and methods

2.1. Study population

We carried out a bidirectional case-crossover (CCO) study in patients who had sepsis-related pneumonia between January 1, 2013, and December 31, 2013, in Spain. Data were obtained from the Spanish Minimum Basic Data Set (MBDS) of the Ministry of Health, Consumption, and Social Welfare (MHCSW).

2.2. Data source

The MBDS is an administrative database that provided clinical information at hospital discharge. The data were recorded according to the *International Classification of Diseases, 9th ed, Clinical Modification* (ICD-9-CM). The MBDS includes around 14 discharge diagnoses and 20 procedures completed in the hospital stay. The MBDS also provided epidemiological data (gender, date of birth, date of hospital admission and discharge, and hospital providing the services, among others). Besides, around 70% of the records in MBDS have zip code information.

The Spanish MDDBS covers about 92% of all hospitals, 84.14% of public hospitals, and 15.86% of private hospitals (Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación, 2016). The data quality of the MDDBS was ensured by the Spanish MHCSW, establishing protocols for recording data and periodic audits. Patient identifications were encrypted and anonymized.

2.3. Ethics statement

The signed informed consent of patients was not necessarily due to the MBDS information is mandatory and an anonymous dataset. The data were treated with full confidentiality according to Spanish legislation. The MHCSW and the Research Ethics Committee (Comité de Ética

de la Investigación y de Bienestar Animal) of the Instituto de Salud Carlos III (Madrid, Spain) approved our study.

2.4. Environmental data

The State Meteorological Agency (<http://www.aemet.es/>) provided environmental data. The number of stations in Spain was 880, which were distributed throughout the national territory (European Environment Agency, 2014). Data of air quality information reported complies with the regulations of the European Environment Agency, which also collects primary validated assessment data (European Environment Agency, 2018).

For each meteorological station, we had the geolocation of the weather stations (latitude, longitude, and altitude) and daily data of the environmental factors: climatic [temperature (°C) and relative humidity (%)] and ambient air pollutants [SO₂ (µg/m³), CO (µg/m³), NO₂ (µg/m³), O₃ (µg/m³), PM₁₀ (µg/m³)]. Environmental factors of each patient were obtained using the nearest meteorological station to the zip code.

2.5. ICD-9-CM codes and outcome variables

ICD-9-CM codes defined the clinical status of each patient (see Supplementary Table 1). We selected those patients who had sepsis (presence of bacterial or fungal infections and organ dysfunction) from all hospital admissions with ICD-9-CM codes of bacterial or fungal infections (Angus et al., 2001) and diagnosis of acute organ dysfunction (Angus et al., 2001; Dombrovskiy et al., 2007; Shen et al., 2010) (see Supplementary Table 1). Next, we selected those patients who had pneumonia (ICD-9-CM codes: 480.x, 481.x, 482.x, 483.x, 484.x, 485.x, 486.x, 487.0). The diagnoses were made using standard procedures in each hospital of the Spanish National Health System.

The clinical outcome was sepsis-related pneumonia, which was defined with the ICD-9-CM codes of the two clinical events defined above, sepsis and pneumonia. First, all patients with sepsis were selected, and from this group of patients, all patients with pneumonia were selected (Fig. 1).

2.6. Statistical analysis

A bidirectional CCO design was used to evaluate the effect of short-term exposure to environmental factors (temperature, relative humidity, NO₂, SO₂, O₃, CO, and PM₁₀) on hospital admissions for sepsis-related pneumonia. With this design, each individual serves as their control, and all time-invariant confounders are inherently adjusted

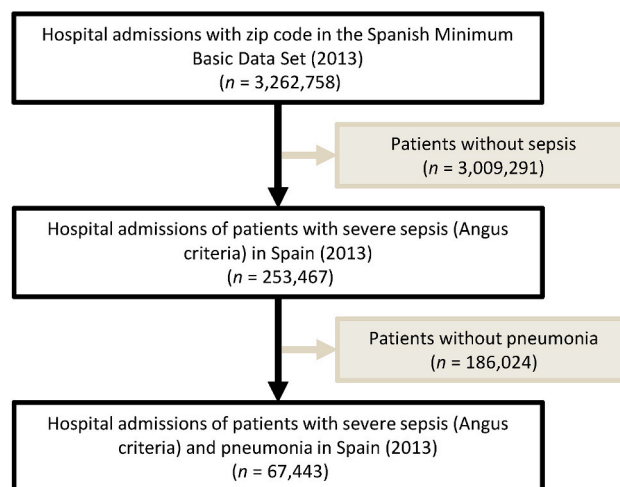


Fig. 1. Flow chart for the selection of patients with hospital admission for sepsis-related pneumonia in Spain (2013).

(Carracedo-Martínez et al., 2010). Besides, in this bidirectional CCO design, two short periods before and after the hospital admission (one-week and two-weeks) were considered as control points to compare the exposure of patients at the time of hospital admission (baseline). Next, we used conditional logistic regression for assessing the association between environmental variables and the outcome variable. This test gives us the odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95%CI) calculated by the exact method. Here, the likelihoods of a clinical event depend on the variation of the level of an environmental variable on the date of hospitalization and the value of that environment variable at the control time (one week and two weeks). The exposure status is encoded as “1” at the time of hospital admission and encoded as “0” at the control time, and only patents with variations in environmental exposure levels are informative (Perz et al., 2006). Thus, an OR >1 indicates higher risk when the analyzed factor increased during the hazard periods (inflated at the time of hospital admission); whereas an OR <1 shows higher risk when the analyzed factor decreased during the hazard periods (diminished at the time of hospital admission).

We performed the statistical analysis stratified by age (<5, 5–17, 18–44, 45–64, and ≥65 years). We used univariant models for each of the environmental factors and multivariant models for all factors together. All environmental factors, except for temperature, were log₂-transformed because many OR values tended to 1, which made their interpretation difficult. Besides, the logarithm to base 2 may be interpreted as an OR associated with a doubling of the predictor.

Statistical analysis was carried out by the R statistical package version 3.5.2 (GNU General Public License) (The R Core Team, 2011). All tests were two-tailed with p-values <0.05 considered significant. The

false discovery rate, with the Benjamini and Hochberg procedure, was used for the correction of multiple testing.

3. Results

3.1. Population characteristics

A total of 3,262,758 hospital admissions were recorded in the Spanish MBDS during 2013, of which 253,467 were patients with sepsis. Among them, we found 67,443 hospital admissions of patients who also had sepsis-related pneumonia (Fig. 1). All selected patients had zip code information in the MBDS.

Table 1 shows the clinical and epidemiological characteristics of all the patients included in the study stratified by age. Overall, the mean age was 72.3 years and 62.2% were men. The hospital stay was 13 days and the Charlson index was 2.4. The mean number of acute failures was 1.35, and 82% had acute dysfunction of the respiratory system (Table 1). The specific bacterial strains most frequently found were *Staphylococcus*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas*.

3.2. Impact of climatic conditions on hospital admissions

The association between climatic factors and hospital admissions for sepsis-related pneumonia by using multivariate models is presented in Fig. 2 (univariate models in Supplementary Table 2). Temperature levels were significantly associated with hospital admissions in the control period of one-week (strata of 45–65 years and ≥65 years) and two-week (stratum of ≥65 years) (Fig. 2A). The adjusted odds ratio (aOR) values

Table 1
Summary of the epidemiological and clinical characteristics of patients who had a hospital admission for sepsis-related pneumonia in Spain (2013).

Description	All patients	<5 years	5–17 years	18–44 years	45–64 years	>65 years
No.	67443	2261	587	2756	9977	51862
Gender (male)	41934 (62.2%)	1191 (52.7%)	316 (53.8%)	1734 (62.9%)	6832 (68.5%)	31861 (61.4%)
Age (years)	72.29 (20.19)	1.68 (1.56)	10.2 (3.47)	35.7 (6.91)	56.23 (5.65)	81.11 (7.86)
Substances of abuse						
Drugs	7920 (11.7%)	1 (0%)	3 (0.5%)	955 (34.7%)	3278 (32.9%)	3683 (7.1%)
Alcohol	1732 (2.6%)	NA	NA	79 (2.9%)	768 (7.7%)	885 (1.7%)
Tobacco	6819 (10.1%)	NA	2 (0.3%)	804 (29.2%)	2895 (29%)	3118 (6%)
Urgent admission	64526 (95.7%)	2147 (95%)	555 (94.5%)	2567 (93.1%)	9260 (92.8%)	49997 (96.4%)
Length of stay (days)	13.1 (17.08)	10.37 (20.63)	12.81 (19.55)	18.02 (32.97)	17.69 (23.24)	12.08 (13.71)
Charlson index	2.4 (2.19)	0.17 (0.63)	0.66 (1.04)	1.12 (1.65)	2.38 (2.52)	2.59 (2.12)
Surgical condition	4979 (7.4%)	83 (3.7%)	54 (9.2%)	397 (14.4%)	1446 (14.5%)	2999 (5.8%)
In-hospital death	14011 (20.8%)	43 (1.9%)	33 (5.6%)	332 (12%)	1832 (18.4%)	11771 (22.7%)
Acute organ dysfunction						
Average	1.35 (0.68)	1.1 (0.37)	1.24 (0.62)	1.41 (0.79)	1.47 (0.86)	1.34 (0.65)
1	49871 (73.9%)	2088 (92.3%)	490 (83.5%)	2018 (73.2%)	6957 (69.7%)	38318 (73.9%)
2	12940 (19.2%)	131 (5.8%)	66 (11.2%)	479 (17.4%)	1877 (18.8%)	10387 (20%)
>2	4632 (6.9%)	42 (1.9%)	31 (5.3%)	259 (9.4%)	1143 (11.5%)	3157 (6.1%)
Acute organ dysfunction						
Cardiovascular	6053 (9%)	61 (2.7%)	46 (7.8%)	389 (14.1%)	1546 (15.5%)	4011 (7.7%)
Hematologic	3919 (5.8%)	72 (3.2%)	55 (9.4%)	308 (11.2%)	921 (9.2%)	2563 (4.9%)
Hepatic	1164 (1.7%)	5 (0.2%)	8 (1.4%)	114 (4.1%)	463 (4.6%)	574 (1.1%)
Neurologic	2183 (3.2%)	88 (3.9%)	31 (5.3%)	164 (6%)	435 (4.4%)	1465 (2.8%)
Renal	18548 (27.5%)	46 (2%)	42 (7.2%)	505 (18.3%)	2335 (23.4%)	15620 (30.1%)
Respiratory	55273 (82%)	2094 (92.6%)	509 (86.7%)	2247 (81.5%)	8310 (83.3%)	42113 (81.2%)
Metabolic	4058 (6%)	118 (5.2%)	37 (6.3%)	149 (5.4%)	698 (7%)	3056 (5.9%)
Specific bacteria (*)						
Gram-positive (+)	3723 (5.5%)	83 (3.7%)	40 (6.8%)	282 (10.2%)	965 (9.7%)	2353 (4.5%)
<i>Staphylococcus</i>	2407 (3.6%)	48 (2.1%)	32 (5.5%)	155 (5.6%)	605 (6.1%)	1567 (3%)
<i>S. aureus</i>	1646 (2.4%)	21 (0.9%)	18 (3.1%)	109 (4%)	396 (4%)	1102 (2.1%)
<i>Streptococcus</i>	1388 (2.1%)	36 (1.6%)	10 (1.7%)	133 (4.8%)	379 (3.8%)	830 (1.6%)
<i>Enterococcus</i>	669 (1%)	8 (0.4%)	1 (0.2%)	35 (1.3%)	135 (1.4%)	490 (0.9%)
Gram-negative (-)	6175 (9.2%)	125 (5.5%)	35 (6%)	319 (11.6%)	1246 (12.5%)	4450 (8.6%)
Gram-negative NOS	51 (0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (0.2%)	11 (0.1%)	35 (0.1%)
<i>Escherichia coli</i>	2234 (3.3%)	29 (1.3%)	3 (0.5%)	81 (2.9%)	332 (3.3%)	1789 (3.4%)
<i>Pseudomonas</i>	2330 (3.5%)	52 (2.3%)	21 (3.6%)	132 (4.8%)	511 (5.1%)	1614 (3.1%)
<i>Klebsiella</i>	995 (1.5%)	21 (0.9%)	6 (1%)	77 (2.8%)	255 (2.6%)	636 (1.2%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	183 (0.3%)	25 (1.1%)	3 (0.5%)	8 (0.3%)	40 (0.4%)	107 (0.2%)
<i>Serratia</i>	25 (0%)	0 (0%)	2 (0.3%)	2 (0.1%)	8 (0.1%)	13 (0%)

Values are expressed as absolute number (percentage) and mean (standard deviation). NA, not available. (*), Specific bacteria (not including unknown).

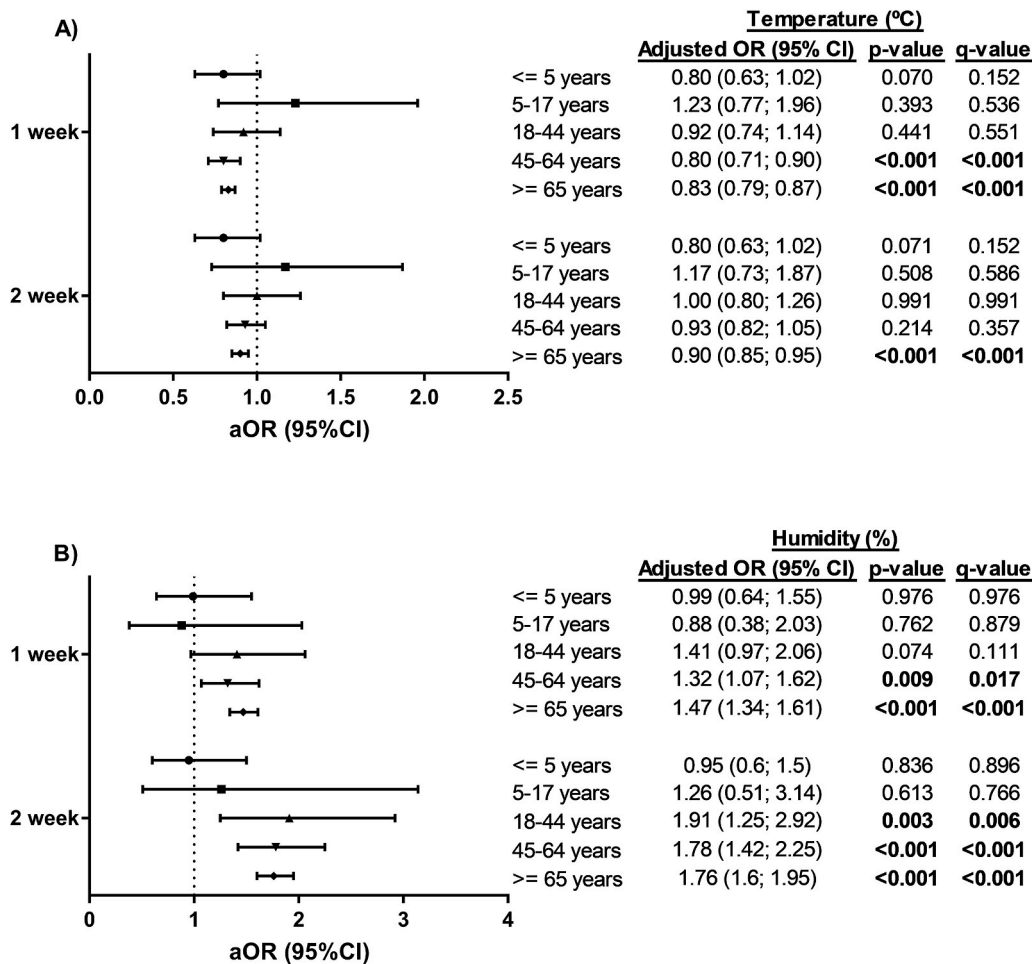


Fig. 2. Multivariate analysis between climatic factors (temperature and relative humidity) and hospital admissions for sepsis-related pneumonia, stratified by age (≤5, 5–17, 18–44, 45–64, and ≥65 years). Statistic: Statistical analysis was performed by conditional logistic regression considering three control timepoints (one-week and two-weeks). P-values were corrected for multiple testing (q-values) using the false discovery rate (FDR) with Benjamini and Hochberg procedure (n = 10 inheritance models, multiple comparisons). Abbreviations: aOR, adjusted odds ratio; 95% CI, 95% of the confidence interval.

were less than 1. In the case of the relative humidity (%), we found significant associations with hospital admissions in the control period of one-week (strata of 45–65 years and ≥65 years) and two-week (strata of 18–44 years, 45–65 years, and ≥65 years) (Fig. 2B). The aOR values were greater than 1.

3.3. Impact of ambient air contaminants on hospital admissions

Fig. 3 shows the association between ambient air contaminants and hospital admissions for sepsis-related pneumonia by using multivariate models (univariate models in Supplementary Table 3). NO₂ levels were significantly associated with hospital admissions in the control period for one-week (strata of 18–44 years, 45–65 years, and ≥65 years) and two-week (strata of 18–44 years, 45–65 years, and ≥65 years) (Fig. 2A). In the case of SO₂, we found significant associations with hospital admissions in all control periods and all age strata (Fig. 2B). We found O₃ levels were also significantly associated with hospital admissions in the control period for one-week (all age strata) and two-week (all age strata, except strata of 5–17 years) (Fig. 2C). PM₁₀ levels were significantly associated with hospital admissions in the control period for one-week (strata of 18–44 years, 45–65 years, and ≥65 years) and two-week (all age strata, except strata of 5–17 years) (Fig. 2D). Finally, CO levels were significantly associated with hospital admissions in the control period for one-week (stratum of ≥65 years) and two-week (stratum of ≥65 years) (Fig. 2E). Overall, the significant aOR values for ambient air contaminants (NO₂, SO₂, O₃, CO, and PM₁₀) were greater than 1.

4. Discussion

In this study, we found significant associations between short-term exposure to environmental factors (temperature, relative humidity, NO₂, SO₂, O₃, CO, and PM₁₀) and hospital admissions for sepsis-related pneumonia. These associations varied according to age strata (≤5, 5–17, 18–44, 45–64, and ≥65 years), being more prominent with increasing age, mainly among the elderly aged 65 or over.

Climatic factors have an impact on the risk of pneumonia (Fares, 2013). Previous studies have shown that lower temperatures and higher humidity are a significant risk factor for pneumonia (Adegboye, 2019; Bunker et al., 2016; Chowdhury et al., 2018; Huh, 2020; Lam et al., 2019; Qiu et al., 2016; Sun et al., 2018). In our study, we found an inverse association (aOR <1) between temperature and hospital admissions for sepsis-related pneumonia, indicating that lower values of temperature at baseline increased the risk of the outcome variable. Conversely, we found a direct association (aOR >1) between temperature and hospital admissions for sepsis-related pneumonia, suggesting that higher values of relative humidity at baseline increased the risk of sepsis-related pneumonia. Overall, the infectivity of any pathogen outside the host depends on many environmental factors, including humidity, temperature, dehydration, and ultraviolet light (Sinclair et al., 2008). Of all these, the temperature seems to be the most important because most chemical and physical processes are affected by it (Sinclair et al., 2008). Some pathogens are most stable in high-humidity conditions, which stabilize airborne droplets that can carry pathogens that are transmitted from person to person (Fares, 2013). Thus, the onset of pneumonia can be driven by environmental changes that directly influence pathogen abundance, survival, or virulence (Fisman, 2007).

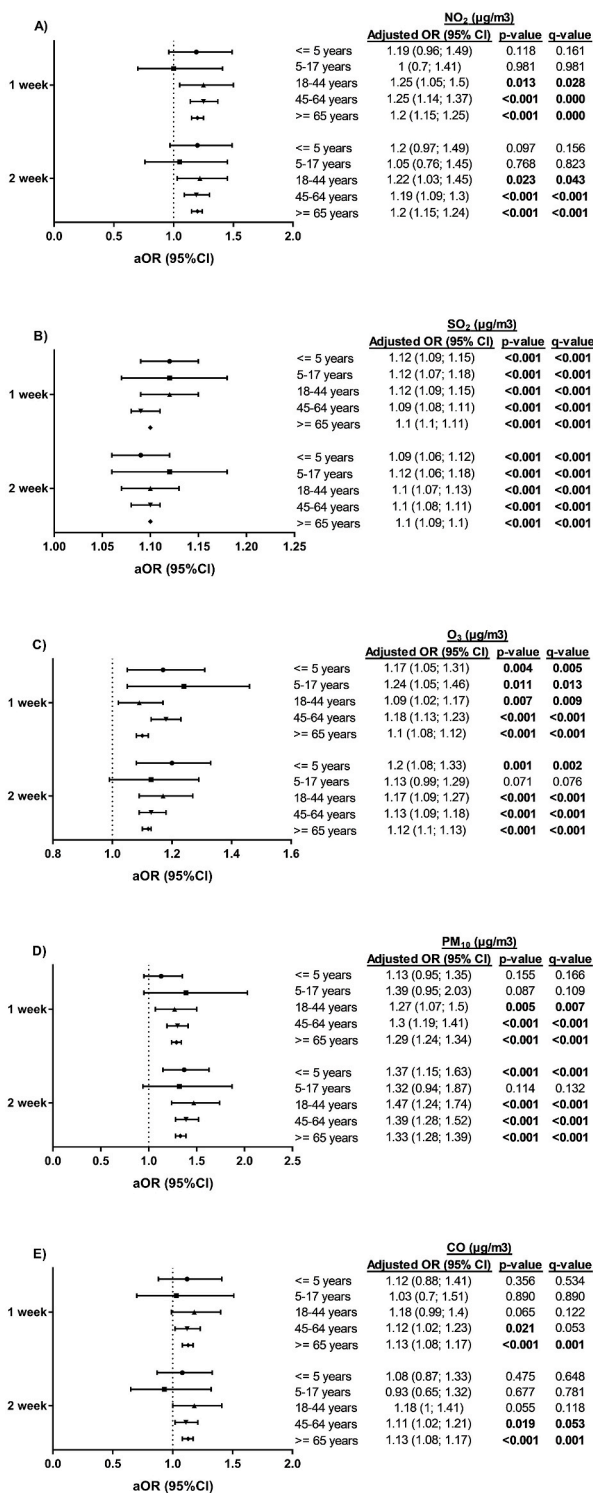


Fig. 3. Multivariate analysis between ambient air pollutants (NO₂, SO₂, O₃, CO, and PM₁₀) and hospital admissions for sepsis-related pneumonia, stratified by age (<=5, 5-17, 18-44, 45-64, and >=65 years). Statistic: Statistical analysis was performed by conditional logistic regression considering three control time-points (one-week and two-weeks). P-values were corrected for multiple testing (q-values) using the false discovery rate (FDR) with Benjamini and Hochberg procedure (n = 10 inheritance models, multiple comparisons). Abbreviations: aOR, adjusted odds ratio; 95% CI, 95% of the confidence interval; NO₂, nitrogen dioxide; SO₂, sulfur dioxide; O₃, ozone; CO, carbon monoxide; PM₁₀, particulate matter up to 10 µm in size.

In our study, we also found a direct association (aOR >1) between short-term exposure to outdoor air contaminants (NO₂, SO₂, O₃, CO, and PM₁₀) and hospital admissions for sepsis-related pneumonia, indicating that higher values of air contaminants are at baseline significant risk factors of sepsis-related pneumonia. Our data are in concordance with previously published reports on exposure to ambient air contaminants and pneumonia (Bergmann et al., 2020; Chen et al., 2019; Cheng et al., 2019; Mokoena et al., 2019; Nhung et al., 2017, 2018; Pothirat et al., 2019; Tian et al., 2019; Yorifuji et al., 2014). The exposure to air pollution is associated with lower lung function, increased pro-inflammatory response, increased Th₂ and Th₁₇ immune response, and decreased pulmonary immune response to pathogens (Glencross, 2020; Laumbach and Kipen, 2012). The ambient air contaminants analyzed cause oxidative stress in lung cells and impair cellular defense and the immune system (Laumbach and Kipen, 2012), increasing susceptibility to infection (Glencross, 2020; Shears, 2020).

Pneumonia is one of the leading causes of sepsis and is common in older adults (Prina et al., 2015). Our findings show that the risk of hospital admission for sepsis-related pneumonia after short-term exposure to environmental factors increased with age, particularly in elderly patients. During aging, there is a progressive decrease in body function, which leads to greater fragility and vulnerability of elderly subjects (Simoni et al., 2015) who have decreased lung function, which may contribute to higher susceptibility to air pollution and increased risk of pneumonia (Ribeiro Junior et al., 2019). Besides, people over 65 are those at increased risk of developing sepsis (Alvaro-Meca et al., 2018). During sepsis, the host immune response is dysregulated (Rubio et al., 2019), leading to uncontrolled inflammation and life-threatening organ dysfunction (Singer et al., 2016). It should also be noted that short-term exposure to SO₂, O₃, and PM₁₀ were associated with increased risk of hospital admission for sepsis-related pneumonia in those under 18 years of age, particularly in children under five years old. The young child has a maturing immune system and is at risk for many infections (Simoni et al., 2015). In this regard, children under five years of age in developing countries have also a higher risk of having pneumonia (Liu et al., 2012) and sepsis (Alvaro-Meca et al., 2018).

4.1. Limitations of the study

We performed a retrospective study using the Spanish MBDS (administrative database), which carries a series of limitations: (i) We do not have relevant clinical information necessary to fully interpret the disease, such as the cause of hospital admission, treatments, prognostic scores (Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)), nature of pneumonia (community-acquired pneumonia (CAP), hospital-acquired pneumonia (HAP), ventilator-associated pneumonia (VAP), and nursing home-associated pneumonia (NHAP)), among others. However, we used a bidirectional case-crossover design. In this design, each individual serves as its control minimizing the impact of the absence of critical variables in the statistical analysis. (ii) We have not evaluated the accuracy of the Spanish MBDS for pneumonia diagnosis, which could cause a confusion bias. On the one hand, we used the "Angus" algorithm to assess sepsis in the MBDS (Singer et al., 2001), but we did not use the ICD-9-CM codes for sepsis (995.9x) nor septic shock (785.52) because they are very troublesome. On the other hand, we did not know the type of pneumonia (CAP, HAP, VAP, and NHAP), although CAP is the most frequently found in epidemiological studies. (iii) We did not have data about indoor air quality, but as mentioned before, each individual serves as its control, which reduces their possible influence through the statistical analysis. (iv) We did not have data of PM_{2.5}, although a high correlation between PM₁₀ and PM_{2.5} have been reported (Janssen et al., 2013; Zhou et al., 2016). (v) Finally, we did not study the mechanism of action related to environmental factors (temperature, relative humidity, NO₂, SO₂, O₃, CO, and PM₁₀) that may be active in these processes. However, the previously reported evidence is consistent with our

findings on the association between these environmental factors and hospital admission for sepsis-related pneumonia.

5. Conclusions

Short-term exposure to environmental factors (temperature, relative humidity, NO₂, SO₂, O₃, CO, and PM₁₀) was associated with a higher risk of hospital admissions for sepsis-related pneumonia. Our findings support the role of environmental factors in monitoring the risk of hospital admissions for sepsis-related pneumonia and can help plan and prepare public health resources.

List of abbreviations

Hospital admission (HA)
 Nitrogen dioxide (NO₂)
 Ozone (O₃)
 Sulfur dioxide (SO₂)
 Carbon monoxide (CO)
 Particulate matter up to 10 µm in size (PM₁₀)
 Minimum Basic Data Set (MBDS)
 Ministry of Health, Consumption, and Social Welfare (MHCSW)
 International Classification of Diseases, 9th ed, Clinical Modification (ICD-9-CM)
 Odds ratio (OR)
 95% confidence interval (95%CI)
 Adjusted odds ratio (aOR)
 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)
 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)
 Community-acquired pneumonia (CAP)
 Hospital-acquired pneumonia (HAP)
 Ventilator-associated pneumonia (VAP)
 Nursing home-associated pneumonia (NHAP)

Ethics approval and consent to participate

This study involves the use of patient medical data from the Spanish Minimum Basic Data Set (MBDS) of the Ministry of Health, Consumption, and Social Welfare (MHCSW). The signed informed consent of patients was not necessary due to the MBDS information is mandatory and an anonymous dataset. The data were treated with full confidentiality according to Spanish legislation. The MHCSW and the Research Ethics Committee (Comité de Ética de la Investigación y de Bienestar Animal) of the Instituto de Salud Carlos III (Madrid, Spain) approved our study.

Consent for publication

Not applicable.

Availability of data and material

All relevant data are contained in the paper and Supporting Information files. For additional information, interested readers can contact Dr. Alejandro Alvaro Meca at alejandro.alvaro@urjc.es.

The MDDBS dataset is the property of the Ministry of Health, Consumption, and Social Welfare. The environmental data is the property of the State Meteorological Agency from Spain. In both cases, any researcher can request the data related to this article.

Funding

This research has been supported by Instituto de Salud Carlos III [grant # PI15/01451 to ET], “Gerencia de Salud, Consejería de Sanidad, Junta de Castilla y Leon” [grant # 773/A/13 to ET], and PFIZER [grant number CT25-ESP01-01 to SR].

Authors' contributions

Alejandro ÁLVARO-MECA: Conceptualization, Formal analysis, Investigation, Resources, Visualization. Ainhoa SÁNCHEZ-LÓPEZ: Investigation, Writing - review & editing. Rosa RESINO: Writing - review & editing. Eduardo TAMAYO: Funding acquisition, Supervision, Visualization, Writing - review & editing. Salvador RESINO: Conceptualization, Funding acquisition, Investigation, Resources, Visualization, Writing - original draft, Writing - review & editing.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

We wish to thank: a) the Spanish Ministry of Health and Social Policy for providing the records of the Minimum Basic Data Set (MBDS); b) the State Meteorological Agency -AEMET (<http://www.aemet.es/>) for providing daily environmental data; c) Dr. Asunción Díaz for constructive review of the manuscript.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110102>.

Authors' information (optional)

Not applicable.

References

- Adegoybe, O.A., et al., 2019. Epidemiological analysis of association between lagged meteorological variables and pneumonia in wet-dry tropical North Australia, 2006–2016. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 30, 448–458.
- Álvarez-Meca, A., et al., 2018. Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000–2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain. *Popul. Health Metrics* 16, 4.
- Angus, D.C., et al., 2001. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit. Care Med.* 29, 1303–1310.
- The R Core Team, R., 2011. *A Language and Environment for Statistical Computing*. the R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Bergmann, S., et al., 2020. Effect modification of the short-term effects of air pollution on morbidity by season: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Total Environ.* 716, 136985.
- Bunker, A., et al., 2016. Effects of air temperature on climate-sensitive mortality and morbidity outcomes in the elderly; a systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence. *EBioMedicine* 6, 258–268.
- Carracedo-Martínez, E., et al., 2010. Case-crossover analysis of air pollution health effects: a systematic review of methodology and application. *Environ. Health Perspect.* 118, 1173–1182.
- Chalupka, A.N., Talmor, D., 2012. The economics of sepsis. *Crit. Care Clin.* 28, 57–76.
- Chen, C.H., et al., 2019. The effects of fine and coarse particulate matter on lung function among the elderly. *Sci. Rep.* 9, 14790.
- Cheng, C.Y., et al., 2019. Ambient air pollution is associated with pediatric pneumonia: a time-stratified case-crossover study in an urban area. *Environ. Health* 18, 77.
- Chowdhury, F.R., et al., 2018. The association between temperature, rainfall and humidity with common climate-sensitive infectious diseases in Bangladesh. *PLoS One* 13, e0199579.
- Collaborators, G.B.D., 2018. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 392, 1736–1788.
- Dellinger, R.P., 2015. The Surviving Sepsis Campaign: where have we been and where are we going? *Cleve. Clin. J. Med.* 82, 237–244.
- Dombrovskiy, V.Y., et al., 2007. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit. Care Med.* 35, 1244–1250.
- European Environment Agency, 2014. *AirBase - the European air Quality Database*. European Environment Information and Observation Network (Eionet), Copenhagen, Denmark.

- European Environment Agency, 2018. Air Quality E-Reporting (AQ E-Reporting). European Environment Information and Observation Network (Eionet), Copenhagen, Denmark.
- Fares, A., 2013. Factors influencing the seasonal patterns of infectious diseases. *Int. J. Prev. Med.* 4, 128–132.
- Ferrer, R., et al., 2008. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *J. Am. Med. Assoc.* 299, 2294–2303.
- Fisman, D.N., 2007. Seasonality of infectious diseases. *Annu. Rev. Publ. Health* 28, 127–143.
- Gaieski, D.F., et al., 2013. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit. Care Med.* 41, 1167–1174.
- Gil-Prieto, R., et al., 2011. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003–2007). *Vaccine* 29, 412–416.
- Glencross, D.A., et al., 2020. Air pollution and its effects on the immune system. *Free Radic. Biol. Med.* 151, 56–68.
- Huh, K., et al., 2020. Association of meteorological factors and atmospheric particulate matter with the incidence of pneumonia: an ecological study. *Clin. Microbiol. Infect.* In press.
- Janssen, N.A., et al., 2013. Short-term effects of PM_{2.5}, PM₁₀ and PM_{2.5-10} on daily mortality in The Netherlands. *Sci. Total Environ.* 463–464, 20–26.
- Lam, H.C.Y., et al., 2019. Short-term association between meteorological factors and childhood pneumonia hospitalization in Hong Kong: a time-series study. *Epidemiology* 30 (Suppl. 1), S107–S114.
- Laumbach, R.J., Kipen, H.M., 2012. Respiratory health effects of air pollution: update on biomass smoke and traffic pollution. *J. Allergy Clin. Immunol.* 129, 3–11.
- Liu, L., et al., 2012. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 379, 2151–2161.
- Martin, G.S., 2012. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev. Anti-infect. Ther.* 10, 701–706.
- Mayr, F.B., et al., 2014. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 5, 4–11.
- Mokoena, K.K., et al., 2019. Ambient air pollution and respiratory mortality in Xi'an, China: a time-series analysis. *Respir. Res.* 20, 139.
- Nhung, N.T.T., et al., 2017. Short-term association between ambient air pollution and pneumonia in children: a systematic review and meta-analysis of time-series and case-crossover studies. *Environ. Pollut.* 230, 1000–1008.
- Nhung, N.T.T., et al., 2018. Acute effects of ambient air pollution on lower respiratory infections in Hanoi children: an eight-year time series study. *Environ. Int.* 110, 139–148.
- Perz, J.F., et al., 2006. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J. Hepatol.* 45, 529–538.
- Pothirat, C., et al., 2019. Acute effects of air pollutants on daily mortality and hospitalizations due to cardiovascular and respiratory diseases. *J. Thorac. Dis.* 11, 3070–3083.
- Prina, E., et al., 2015. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 386, 1097–1108.
- Qiu, H., et al., 2016. Pneumonia hospitalization risk in the elderly attributable to cold and hot temperatures in Hong Kong, China. *Am. J. Epidemiol.* 184, 555–569.
- Ribeiro Junior, G., et al., 2019. Diesel exhaust exposure intensifies inflammatory and structural changes associated with lung aging in mice. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 170, 314–323.
- Rivero-Calle, I., et al., 2016. Incidence and risk factor prevalence of community-acquired pneumonia in adults in primary care in Spain (NEUMO-ES-RISK project). *BMC Infect. Dis.* 16, 645.
- Rubio, I., et al., 2019. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect. Dis.* 19, e422–e436.
- Rush, B., et al., 2018. The impact of chronic ozone and particulate air pollution on mortality in patients with sepsis across the United States. *J. Intensive Care Med.* 885066618804497.
- Shears, R.K., et al., 2020. Exposure to diesel exhaust particles increases susceptibility to invasive pneumococcal disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 145, 1272–1284 e6.
- Shen, H.N., et al., 2010. Epidemiologic trend of severe sepsis in Taiwan from 1997 through 2006. *Chest* 138, 298–304.
- Simoni, M., et al., 2015. Adverse effects of outdoor pollution in the elderly. *J. Thorac. Dis.* 7, 34–45.
- Sinclair, R., et al., 2008. Persistence of category A select agents in the environment. *Appl. Environ. Microbiol.* 74, 555–563.
- Singer, M., et al., 2016. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *J. Am. Med. Assoc.* 315, 801–810.
- Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación, Registro de Actividad de Atención Especializada. RAE-CMBD, 2016. <https://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>.
- Sun, S., et al., 2018. Seasonal temperature variability and emergency hospital admissions for respiratory diseases: a population-based cohort study. *Thorax* 73, 951–958.
- Tian, Y., et al., 2019. Ambient particulate matter pollution and adult hospital admissions for pneumonia in urban China: a national time series analysis for 2014 through 2017. *PLoS Med.* 16, e1003010.
- WHO, 2016. Ambient air Pollution: A Global assessment of Exposure and Burden of Disease. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- Yorifuji, T., et al., 2014. Hourly differences in air pollution and risk of respiratory disease in the elderly: a time-stratified case-crossover study. *Environ. Health* 13, 67.
- Zhou, X., et al., 2016. Concentrations, correlations and chemical species of PM_{2.5}/PM₁₀ based on published data in China: potential implications for the revised particulate standard. *Chemosphere* 144, 518–526.