



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

¿Es importante la determinación de virus respiratorios en pacientes sépticos postoperatorios?: Un estudio observacional preliminar previo a la pandemia de SARS-CoV2

Presentada por Sara Balbás Álvarez para optar al grado de

Doctor/a por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dr. D. Eduardo Tamayo Gómez

Dra. Dña. María Heredia Rodríguez

Dra. Dña. Esther Gómez Sánchez



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA,
OFTALMOLOGÍA, OTORRINOLARINGOLOGÍA
Y FISIOTERAPIA

TESIS DOCTORAL

¿Es importante la determinación de virus respiratorios en pacientes sépticos postoperatorios?: Un estudio observacional preliminar previo a la pandemia de SARS-CoV2

SARA BALBÁS ÁLVAREZ

VALLADOLID 2022

A mis padres, José Antonio y Julia.

A mis hermanas, Laura y Natalia.

A mi marido, Javier.

Y a mi hijo, Beltrán.

“Nada en la vida es para ser temido, es sólo para ser comprendido. Ahora es el momento de entender más, de modo que podamos temer menos.”

Marie Curie (1867-1934)

AGRADECIMIENTOS

Tal y como siempre me han dicho mis padres, es de bien nacido ser agradecido y es mucha la gente a la que debo agradecer haber podido escribir estas líneas. 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 que hemos vivido juntos.

Al Dr. Eduardo Tamayo Gómez, compañero y ya hoy catedrático de Anestesiología de la Universidad de Valladolid, agradecerle sus ganas de investigar, su interés, su paciencia y su ayuda.

A la Dra. María Heredia por su infinita paciencia. Su ayuda ha sido fundamental para poder presentar hoy este trabajo. Gran investigadora, docente y compañera.

A mis amigas, las que siempre están en los buenos momentos y que nunca faltan en los malos. Por mucha que sea la distancia física entre nosotras siempre las siento cerca: Marta, Natalia, Fátima y Patricia. 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 el estudio, igual que al equipo de enfermería de la unidad de Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, ya que sin ellos la investigación y la recogida de muestras habría sido imposible.

Y para finalizar, dar las gracias a las personas más importantes de mi vida, mi familia. Nunca podré agradecer lo suficiente todo lo que han hecho, hacen y harán por mí. A mis padres, mi mejor ejemplo a seguir, por enseñarme todo lo que soy en la vida, por vuestro amor y dedicación incondicional, no sé qué haría sin vosotros. A mi hermana Laura, el mejor regalo que me han dado mis padres, gracias por hacerme mejor persona. A mi hermana Natalia, siempre tan generosa con todos. Y por último a los pilares de mi vida, mi marido Javier, mi mejor amigo y compañero de vida, gracias por cuidarme, apoyarme, estar siempre a la altura de las circunstancias, y sobre todo, gracias por darme lo más maravilloso de este mundo, a nuestro hijo, Beltrán.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INDICE DE ABREVIATURAS.....	XII
ÍNDICE DE TABLAS	XV
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XVI
RESUMEN.....	XVIII
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Sepsis: Reseña Histórica	2
1.2. Sepsis: Patogenia y Epidemiología	12
1.3. Sepsis. Definiciones	13
1.3.1. Definición de Sepsis 1992	14
1.3.2. Definición de Sepsis 2001	15
1.3.3. Definición de Sepsis 2016	16
1.4. Fisiopatología de la sepsis	19
1.4.1. Factores predisponentes a la infección	20
1.5. Infecciones víricas	21
1.5.1. Historia y evolución de los virus	21
1.5.2. Definición, clasificación y estructura de los virus	25
1.5.3. Generalidades	27
1.5.3.1. Mecanismo de infección	27
1.5.3.2. Propagación de los virus	27
1.5.3.3. Defensas contra los virus	28
1.5.4. Virus respiratorios	28
1.5.4.1. Epidemiología y patogenia de las infecciones víricas respiratorias	28
1.5.4.2. Diagnóstico de las infecciones víricas respiratorias	30
1.5.4.3. Tratamiento de las infecciones víricas respiratorias	38
1.5.4.4. Coinfecciones de virus respiratorios con bacterias	40

1.6.	Virus respiratorios emergentes. COVID-19	43
1.6.1.	Agente etiológico	43
1.6.2.	Manifestaciones clínicas y tratamiento	44
1.6.3.	Transmisión	45
1.6.4.	Fisiopatología	46
1.6.5.	Diagnóstico	49
2.	JUSTIFICACIÓN	51
3.	HIPÓTESIS DE TRABAJO	54
4.	OBJETIVOS	56
5.	MATERIAL Y MÉTODOS	58
5.1.	Diseño del estudio y selección de pacientes	59
5.2.	Recogida de datos	60
5.3.	Definiciones	60
5.4.	Cuantificación de Procalcitonina y Proteína-C reactiva	61
5.5.	Evaluación virológica	61
5.6.	Análisis estadístico	62
6.	RESULTADOS	64
6.1.	Características de los pacientes sépticos	65
6.2.	Muestras respiratorias	70
6.3.	Análisis del punto de operación óptimo de linfocitos y plaquetas	75
6.4.	Factores relacionados con la infección por virus	75
6.5.	Mortalidad en los pacientes con aislamiento de virus en muestras respiratorias	75
7.	DISCUSIÓN	79
7.1.	Prevalencia de virus en muestras respiratorias	80
7.2.	Comorbilidades asociadas con la presencia de virus	83
7.3.	Coinfección de virus respiratorios con bacterias y hongos	85
7.4.	Mortalidad asociada al aislamiento de virus	86
7.5.	Limitaciones	88
7.6.	Aplicación de los resultados	88

7.7.	Futuros estudios	88
8.	CONCLUSIONES	90
9.	BIBLIOGRAFÍA	92
10.	ANEXO	113

10.1. Comunicación en congreso: "Influencia de los virus respiratorios sobre la mortalidad en el paciente séptico."

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

a.C: antes de Cristo

ACCP: American College of Chest Physicians

ACE-2: enzima convertidora de angiotensina 2

ADN: ácido desoxirribonucleico

ANF: aspirado nasofaríngeo

APACHE: Scale and Chronic Health Evaluation

ARN: ácido ribonucleico

ATM: amplificación mediada por transcripción

ATS: American Thoracic Society

BAL: lavado bronco alveolar

CDC: Centros para el control y prevención de enfermedades

CMV: citomegalovirus

CRP: proteína – C reactiva

CRS: síndrome de liberación de citoquinas

CSS: campaña sobreviviendo a la sepsis

DS: desviación estándar

EE.UU: Estados Unidos

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ESICM: European Society of Intensive Care Medicine

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno

GM-CSF: factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos

HNF: hisopo nasofaríngeo

HSV: virus herpes simplex

IC: índice cardíaco

ICT: test de inmunocromatografía

IF: inmunofluorescencia

IL: interleucina

INF: interferón

INR: ratio internacional normalizado

IRA: insuficiencia respiratoria aguda

lpm: latidos por minuto

MCP1: proteína quimiotáctica de monocitos 1

MERS: síndrome respiratorio de Oriente Medio

NAC: neumonía adquirida en la comunidad

NOD: dominio de oligomerización nuclear

NOIs: reactivos intermediarios de nitrógeno

OMS: organización mundial de la salud

OOP: punto de operación óptimo

PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono

PAM: presión arterial media

PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos

PaO₂: presión arterial de oxígeno

PAS: presión arterial sistólica

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PCT: procalcitonina

qSOFA: quick sequential organ failure assessment

RAT: prueba de antígenos

ROIs: reactivos intermediarios de oxígeno

rpm: respiraciones por minuto

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa

RVh: rinovirus

SARS: síndrome respiratorio agudo grave

SCCM: Society of Critical Care Medicine

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo

SIS: Surgical Infection Society

SOFA: sequential organ failure assessment

SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

TAAN: técnicas de amplificación de ácidos nucleicos

TDA: técnicas de amplificación de antígenos

TLR: receptor tipo Toll

TNF: factor de necrosis tumoral

TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada

UCI: unidad de cuidados intensivos

VRS: virus respiratorio sincitial

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Escala SOFA

Tabla 2: Métodos diagnósticos de virus respiratorios

Tabla 3-A; 3-B y 3-C: Características de los pacientes, variables intra y postoperatorias

Tabla 4-A; 4-B; 4-C y 4-D: Virus, bacterias y hongos encontrados en las muestras respiratorias

Tabla 5: Análisis de regresión logística

Tabla 6-A; 6-B; 6-C y 6-D: Características de los supervivientes y de los fallecidos en el grupo de virus respiratorios positivos

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Papiro de Ebers

Figura 2: Ignaz Semmelweis

Figura 3: Edwin Klebs

Figura 4: Robert Koch

Figura 5: Richard Pfeiffer

Figura 6: William Coley

Figura 7: William Osler

Figura 8: Hugo Schottmüller

Figura 9: Alexander Fleming

Figura 10: Roger Bone

Figura 11: Infección, SIRS y sepsis

Figura 12: Escala qSOFA

Figura 13: Louis Pasteur

Figura 14: Edward Jenner

Figura 15: Dmitry Ivanovski

Figura 16: Martinus Willen Beijerinck

Figura 17: Estructura de un virus

Figura 18: Patogenia de infecciones víricas respiratorias

Figura 19: Aspirado nasofaríngeo (ANF)

Figura 20: Hisopado nasofaríngeo (HNF)

Figura 21: Lavado nasal

Figura 22: Lavado broncoalveolar (BAL)

Figura 23: Inmunofluorescencia virus de la gripe A

Figura 24: Inmunofluorescencia virus respiratorio sincitial

Figura 25: Receptor TLR

Figura 26: Imagen del Covid-19 visto al microscopio

Figura 27: Imagen de embrión humano

Figura 28: Ciclo celular del SARS-CoV2

Figura 29: Curvas de supervivencia de Kaplan Meier

RESUMEN

Introducción

La sepsis representa un problema de salud preocupante a nivel mundial, ya que presenta una alta tasa de incidencia de 50-300 casos por 100.000 habitantes por año y una tasa de mortalidad de hasta el 50-60% cuando se asocia a shock. Es una de las principales causas de ingreso de urgencia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y también una de las principales causas de mortalidad durante el postoperatorio en estas unidades especiales.

Tradicionalmente se ha considerado que las bacterias son los únicos microorganismos infecciosos involucrados en la sepsis, prestándose cada vez más atención a los hongos; sin embargo, hasta la aparición de la pandemia del síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 (SARS-COV-2), los virus no solían considerarse agentes infecciosos implicados en la sepsis.

Los objetivos de este estudio son determinar la prevalencia de virus respiratorios en pacientes sépticos postoperatorios no trasplantados, los factores asociados a su presencia y su relación con la mortalidad.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional reclutando un total de 223 pacientes sépticos postquirúrgicos no trasplantados ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) posquirúrgica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, centro de tercer nivel del Servicio Nacional de Salud español, antes de la pandemia por SARS-COV-2.

El día 1 del diagnóstico de sepsis se realizó un lavado broncoalveolar en pacientes intubados y un hisopado de nasofaringe posterior en los no intubados para detectar la presencia de virus respiratorios mediante una técnica basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La muestra estudiada se dividió en dos grupos según la presencia o ausencia de virus respiratorios.

Se recogieron datos demográficos, comorbilidad, la cirugía realizada, datos clínicos y de laboratorio de las primeras 24 horas después del diagnóstico de sepsis, Evaluación Secuencial de Fallo Orgánica (SOFA) y Puntuación de Evaluación de Fisiología Aguda y Salud Crónica II (APACHE II), fuente de infección, microorganismos aislados, duración de la ventilación mecánica, estancia en UCI y hospitalaria y mortalidad a los 28 días.

Resultados

Se aislaron virus respiratorios en el 28,7% de los pacientes, siendo rinovirus/enterovirus los más frecuentes. La mortalidad a los 28 días no fue significativamente diferente entre los grupos con virus positivos y con virus negativos. El análisis de regresión logística reveló que las probabilidades de un resultado positivo de PCR eran 3,76 más altas cuando el recuento de linfocitos era $\leq 928/\mu\text{l}$. Asimismo, el recuento de plaquetas (OR 4,27, $p=0,01$) y la presencia de HTA como comorbilidad (OR 2,69, $p=0,025$) se asociaron con una prueba PCR positiva.

Conclusiones

Es frecuente la detección de virus respiratorios mediante la técnica PCR en muestras respiratorias de pacientes sépticos postoperatorios no trasplantados. Los recuentos de linfocitos y plaquetas el primer día del diagnóstico de sepsis, así como la hipertensión comórbida se relacionan con un resultado positivo, aunque no se asocia con un aumento de la mortalidad a los 28 días.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Sepsis. Reseña Histórica

El término sepsis tiene un origen griego [σηψις] y era utilizado para nombrar la descomposición de material orgánico vegetal o animal ^[1]. En la antigüedad se creía que las grandes epidemias eran debidas a espíritus malignos y demonios ^[2]. Es en el año 1600 a.C. (antes de Cristo) cuando se encuentra la primera referencia escrita sobre sepsis; concretamente en 1862 en Luxor, Egipto. Era una copia de un escrito fechado en el año 3000 a.C. y es considerado el tratado quirúrgico registrado más antiguo ^[3]. El papiro de Ebers (Figura 1) datado en el año 1400 a.C., describe la sepsis como una “fuerza enfermante”, localiza el origen en el intestino y, en algunas circunstancias, “puede pasar al cuerpo y producir enfermedad”. La supuración y la fiebre estarían entre sus manifestaciones. Además, para impedir la progresión de la infección se detallan distintos métodos quirúrgicos como la extracción de pus de las heridas ^[2].



Figura 1. Papiro de Ebers. Imagen extraída de (<https://sobreegipto.com/2011/05/18/el-papiro-ebers-registro-de-la-medicina-egipcia/>) el 19/02/2021.

Herófilo (335 a.C.- 280 a.C.) y Erasiato (340 a.C.- 250 a.C.), médicos griegos formados en Egipto, adoptaron estos conocimientos. El concepto de sepsis se generalizó tanto que hasta Homero habla de ésta en uno de sus poemas de la Ilíada ^[4].

La teoría de que el ser humano está formado por cuatro humores fundamentales (aire, agua, fuego y tierra), fue propuesta por Hipócrates. Del equilibrio de estos cuatro humores dependía la salud del individuo, conocido por el término de Eucrasia ^[5]. Se dio cuenta de que al extraer sangre de un individuo con fiebre, ésta era más oscura de lo normal. La explicación a este hecho, a día de hoy, se encuentra en el aumento de la velocidad de sedimentación y de los reactantes de fase aguda, que producen una disminución de la saturación de oxígeno ^[6,7]. Los médicos Hipocráticos distinguían 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). En este contexto se empezaron a emplear medidas de asepsia básicas como hervir agua para la limpieza de las heridas ^[8].

Las mismas teorías y remedios griegos fueron utilizados por el imperio romano añadiendo alguno nuevo como el nitrato de plata [2]. El concepto “*Pus bonum et laudabile*” fue introducido por Galeno (131 – 200 a.C.). Significa que el pus era beneficioso y que el cierre por segunda intención de las heridas era mejor ^[9].

Los árabes llegaron después de los romanos. Uno de ellos conocido como Ibn Sina, (980 - 1037), observó que la septicemia se acompañaba de fiebre en la mayoría de las ocasiones. Durante la Edad Media no hubo grandes avances. Volvió la teoría de que las fuerzas oscuras y el pecado producían la enfermedad mientras que la curación llegaba gracias a lo divino. El tratamiento de la sepsis se llevaba a cabo por barberos o cirujanos ^[5].

Los numerosos episodios bélicos que acontecieron a lo largo de estos años estuvieron acompañados de importantes avances quirúrgicos. Se observó que las heridas producidas en el campo de batalla tenían una mejor evolución si además de cauterizar la herida se añadía turpentina y aceite de rosas al tratamiento ^[10]. En las primeras horas después de un trauma, la causa principal de muerte era el shock, ya fuese hipovolémico o cualquier otro tipo de shock que no tenga sangrado activo.

Hoy en día sabemos que el shock es secundario a una respuesta inflamatoria con repercusión sistémica, pudiendo llegar incluso a causar disfunción multiorgánica aún sin haber indicios de infección ^[11]. Esta respuesta inflamatoria continúa siendo un gran problema en la actualidad, tanto por el compromiso sistémico como por la predisposición a la infección ^[12,13].

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

En el siglo XIX, cirujanos de la época como Dominic Jean Larrey (1766 - 1842), propusieron la amputación como primera opción terapéutica, cuando hasta ese momento la amputación era el último escalón terapéutico ^[14]. De esta manera se consiguió disminuir la mortalidad en el campo de batalla.

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

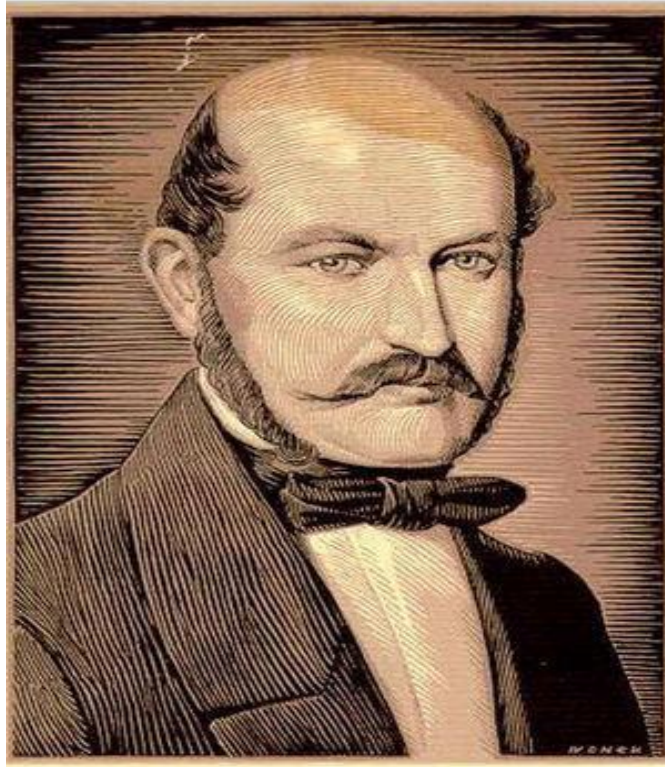


Figura 2. Ignaz Semmelweis. Imagen extraída de una publicación en Elsevier; Vol. 27, Núm. 8. Septiembre 2008.

El bacteriólogo francés Louis Pasteur (1822 - 1895), planteó la posibilidad de que los contagios se dieran a través de los microorganismos tras aislar estreptococos en los pacientes sépticos ^[18].

Edwin Klebs (1834 - 1913) (Figura 3), ayudante de Virchow, fue el primer científico que atribuyó a las bacterias la etiología de la sepsis ^[19] tras encontrar estos microorganismos en un gran número de muestras que procedían de autopsias.



Figura 3. Edwin Klebs. Imagen extraída de (<https://www.biografiasyvidas.com/biografia/k/klebs.htm>) el 04/03/2021.

Los postulados de infectividad y transmisibilidad fueron descritos por el microbiólogo francés Robert Koch (1843 – 1910) (Figura 4), lo que supuso una nueva concepción de las enfermedades infecciosas. A partir de este momento se reconoce que los vehículos transmisores de las enfermedades son organismos unicelulares ^[20] y se abandona la teoría de que las infecciones se producían por generación espontánea.



Figura 4. Robert Koch. Imagen extraída de la Revista de Medicina Clínica Vol.2, Núm. 3, Septiembre 2018.

A finales del siglo XIX, el pediatra y bacteriólogo alemán Richard Pfeiffer (1846 - 1921) (Figura 5), propuso la teoría de que el germen producía un “factor tóxico”, que llamó endotoxina; pero no fue capaz de explicar la patogenia de la sepsis. En 1893 William Coley (Figura 6), cirujano neoyorkino sugirió que el microorganismo podía desencadenar ciertas respuestas en el huésped y ser éstas las responsables de las manifestaciones observadas ^[21].



Figura 5. Richard Pfeiffer. Imagen extraída de la revista Infection Vol.36, Núm 4. 2008.



Figura 6. William Coley. Imagen extraída de (<https://www.cancermonthly.com/doctors/dr-william-coley-father-immunotherapy/>) el 21/08/2021.

El primero en observar que el éxitus causado por una infección sistémica era debido a una respuesta exagerada y desordenada del huésped inducida por el patógeno ^[21] fue Sir William Osler (1849-1919) (Figura 7).



Figura 7. William Osler. Imagen extraída de la revista *Journal of the American Medical Association*. 1901;36(24):1673-9.

Las bases para la definición actual de la sepsis aparecen en 1914 con Hugo Schottmüller (Figura 8), afirmando que la infección era la piedra angular de esta enfermedad. La primera definición 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". Lewis Thomas describe años después que es la propia respuesta del organismo la que se involucra en el cuadro séptico ^[22].



Figura 8. Hugo Schottmüller. Imagen extraída de *National Library of Medicine*.

En 1929 se descubre de manera fortuita y de la mano de Alexander Fleming (1881 – 1955) (Figura 9) el primer antimicrobiano, la penicilina, hecho que revolucionó la forma de tratar las infecciones. Este descubrimiento hace a Fleming ganar el premio Nobel en 1945 ^[23].

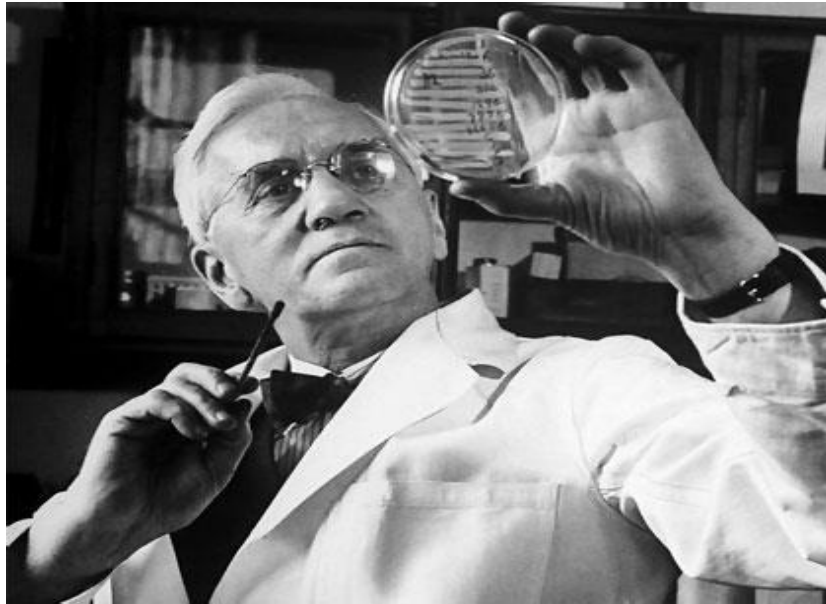


Figura 9. Alexander Fleming. Imagen extraída del artículo: Fleming A. 1929. On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium*, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Brit J Exp Path* 10: 226-236.

En 1975 Carswell y su equipo aislaron una sustancia conocida como “Factor de necrosis tumoral” (TNF), responsable de la clínica que ocasiona la sepsis. Esta es producida por la activación de macrófagos, monocitos y linfocitos después de la exposición a la endotoxina. Nace así la necesidad de entender la fisiopatología de la sepsis y no sólo de encontrar su tratamiento ^[21].

Gracias a los avances de la tecnología, de las investigaciones y de la literatura médica, a finales del siglo XX se unificaron criterios tras hacerse eco del importante problema que generaba la sepsis a nivel mundial. En 1991 se celebra la Conferencia de Consenso, donde Roger Bone (Figura 10) y sus compañeros establecieron un esquema conceptual sobre la sepsis que sirvió para conocer mejor la historia natural de la enfermedad ^[24].

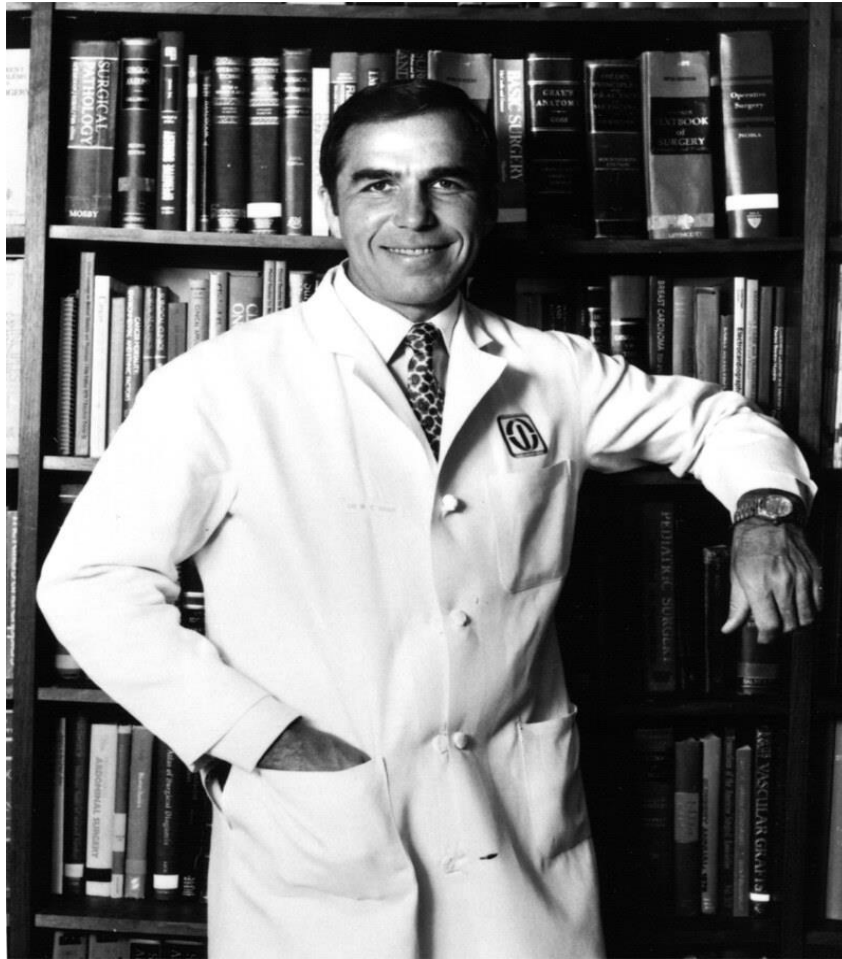


Figura 10. Roger Bone. Imagen extraída de Marshall et al ^[25].

A finales del siglo XX todavía nos faltaban muchos conocimientos sobre la epidemiología, fisiopatología y el tratamiento de la sepsis. Lo que sí se confirmaba era la elevada incidencia, mortalidad y morbilidad que conlleva esta patología. Todo ello hizo que en el año 2002 se iniciara la CSS, “Campana Sobreviviendo a la Sepsis” (*Surviving Sepsis Campaign*), promovida por tres prestigiosas sociedades científicas. El objetivo fue crear guías aceptadas de forma universal para el manejo de la sepsis y así disminuir la morbi- mortalidad. Dos años después, 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. Estas guías fueron actualizadas en los años 2008, 2012 y 2016. Se van desarrollando una serie de medidas de actuación (*bundles*) para llevar a cabo en un periodo estimado de tiempo, los cuales se han ido actualizando con el paso de los años ^[26].

1.2. Sepsis. Patogenia y Epidemiología

La sepsis representa un problema grave de salud en nuestro medio debido a la elevada morbimortalidad que produce, lo que hace necesario un diagnóstico y tratamiento precoz ^[27]. El impacto socioeconómico que genera para el sistema nacional de salud es cada vez mayor debido al incremento progresivo en su prevalencia e incidencia ^[27,31,32].

Consideramos a la sepsis como uno de los mayores retos de la medicina. 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].

La sepsis afecta a millones de personas en el mundo y es la principal causa de muerte en las UCIs ^[27,33,34]. Alrededor de un 3 % de los pacientes hospitalizados son diagnosticados de sepsis, de ellos el 50 % necesitarán tratamiento de cuidados intensivos ^[27]. La sepsis aparece entre el 6 % y el 30 % de los pacientes de la UCI, esta variabilidad se debe a la heterogeneidad entre diferentes UCIs, ya que pueden ser médicas o quirúrgicas, siendo las primeras 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]. En concreto, el estudio realizado en los Estados Unidos (EE. UU) por Angus et al. ^[27] durante veinte años observó un aumento en la incidencia en pacientes hospitalizados por sepsis de aproximadamente un 8,7 % por año. En la actualidad 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].

Durante los últimos años ha existido un aumento continuo y preocupante de las infecciones, los síndromes sépticos y la resistencia bacteriana. Dentro del ambiente

hospitalario el riesgo de adquirir infecciones que puedan evolucionar a un estado séptico del paciente se ve favorecido por diversos factores; como la práctica frecuente de técnicas diagnósticas y terapéuticas de tipo invasivas, población con compromiso inmunológico, uso de antibióticos de amplio espectro y estancias prolongadas, entre otros. En la última década la tasa de incidencia mundial de sepsis ha sido de entre 50-300 casos por 100000 habitantes y año y; la mortalidad del 17% llegando al 50-60% en los casos de shock séptico ^[40-42].

La incidencia de sepsis en los países en vías de desarrollo se desconoce; pero se cree que ésta tiene una importancia similar o incluso mayor en estas áreas del mundo, debido a que las enfermedades infecciosas son la principal causa de la sepsis ^[43].

La sepsis es uno de los síndromes más antiguos y elusivos de la medicina. Hipócrates afirmó que la sepsis era el proceso por el cual la carne se pudre, los pantanos generan aires y las heridas se infectan. Con la confirmación de germen según la teoría de Semmelweis, Pasteur y otros, la sepsis fue considerada como una infección sistémica, a menudo descrita como "envenenamiento de la sangre", y se asumió que era el resultado de la invasión del huésped por organismos patógenos que luego se propagaban en el torrente sanguíneo. Sin embargo, con la llegada de los antibióticos modernos, la teoría de los gérmenes no explicó completamente la patogenia de la sepsis; ya que muchos pacientes con sepsis murieron a pesar de la erradicación exitosa del patógeno incitador. Por lo tanto, los investigadores sugirieron que el huésped también está involucrado en la patogenia de la sepsis ^[43].

1.3. Sepsis. Definiciones

Con el paso de los años, gracias al mayor conocimiento sobre la fisiopatología de la sepsis, se han podido desarrollar definiciones más exactas.

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock, en sus nuevas definiciones, plantea que la sepsis se debe definir como una disfunción orgánica, mortal en potencia, causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. Desaparece el concepto de sepsis grave y pierden valor los criterios de síndrome de

respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) para identificar la sepsis. La disfunción orgánica se puede representar por el aumento de dos puntos o más en el score *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). El shock séptico se debe definir como un subgrupo de sepsis en el que profundas alteraciones circulatorias, a nivel celular y metabólico se asocian a mayor riesgo de mortalidad que la sepsis sola. Los pacientes en shock séptico necesitan fármacos vasopresores para mantener una presión arterial media de 65 mmHg o más y presentan cifras de lactato superiores a 2 mmol/l (>18mg/dl) en ausencia de hipovolemia [44].

1.3.1. Definición de Sepsis 1992

La primera definición consensuada de sepsis se da en 1991 en la conferencia de la *Society of Critical Care Medicine - American College of Chest Physicians* (SCCM-ACCP), propuesta por Roger Bone y su equipo [24]. Gracias a los avances adquiridos en el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis, se había conseguido un mejor manejo de ésta y, por ende, también se consigue variar su epidemiología [45]. Se establecieron las siguientes definiciones [24,45] (Figura 11):

- SIRS se refiere a una diversa variedad de síntomas: temperatura $> 38^{\circ} \text{C}$ o $< 36^{\circ} \text{C}$, frecuencia cardiaca > 90 latidos por minuto (lpm), frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto (rpm) o presión arterial de dióxido de carbono, $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg, recuento leucocitario > 12.000 células/ml o < 4.000 células/ml o $> 10\%$ de células inmaduras en sangre periférica.
- Por sepsis se entiende la respuesta sistémica del organismo ante una infección, que se va a manifestar con dos o más criterios del SIRS.
- La sepsis grave es descrita como una asociación de sepsis y disfunción orgánica, hipotensión o hipoperfusión. La hipoperfusión puede ir acompañada, pero no de manera obligatoria, de acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental.
- El shock séptico se definió como sepsis con hipotensión a pesar de una correcta reanimación con reposición de fluidos, con presencia de hipoperfusión que podía incluir, pero no necesariamente, acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental.

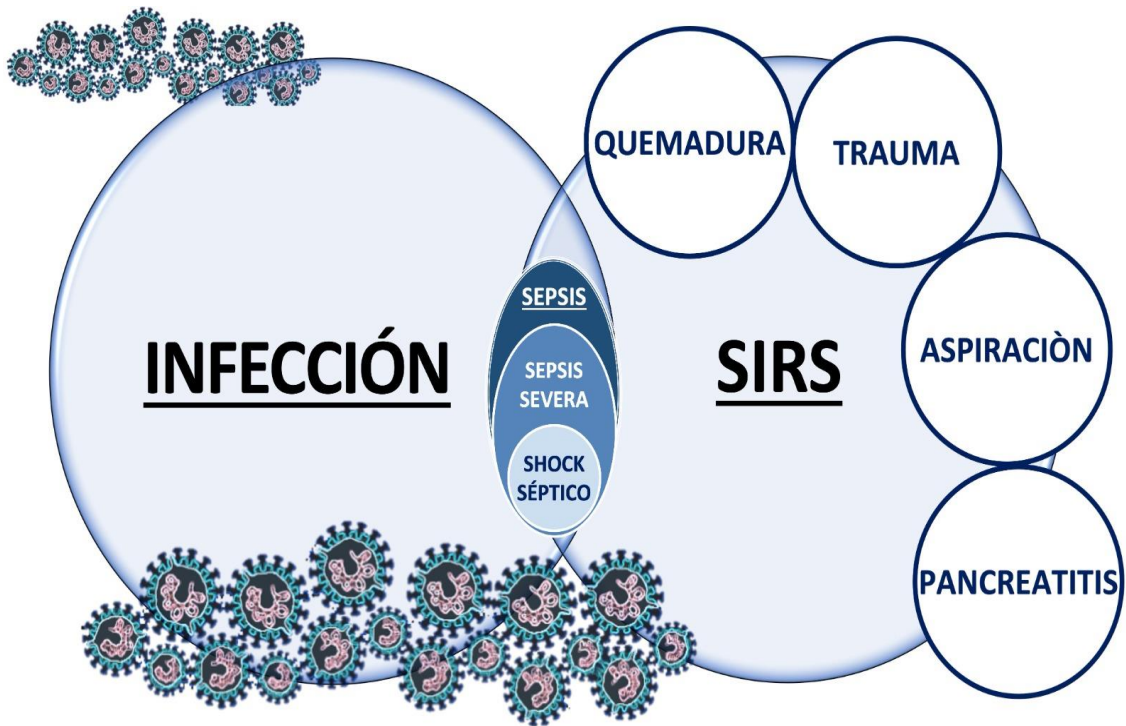


Figura 11. Infección, SIRS y sepsis.

1.3.2. Definición de Sepsis 2001

Durante este año 2001, diferentes grupos y sociedades de expertos como el *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 seguir manteniendo las definiciones establecidas en 1991 de sepsis, sepsis severa y shock séptico. A pesar de esto, se establecieron criterios diagnósticos teniendo en cuenta parámetros generales, hemodinámicos, inflamatorios y de perfusión tisular, pero no hubo cambios en las definiciones al no haber evidencias importantes. Todo ello permitió estandarizar tratamientos y crear guías de práctica clínica, consiguiendo así disminuir en cierta medida la mortalidad ^[45, 46-48].

Definieron la sepsis como una respuesta multifacética a un agente infeccioso, existiendo factores endógenos con capacidad de amplificarla. El diagnóstico se establece con la identificación o sospecha de alguno de los siguientes parámetros ^[45]:

- Parámetros generales: fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$, hipotermia $< 36^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardiaca > 90 lpm o 2 desviaciones estándar (DS) por encima del valor normal para la edad, frecuencia respiratoria > 30 rpm, alteración del estado mental, edema significativo o balance de fluidos positivo (> 20 ml/kg/ 24 horas), glucemia > 110 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 (presión arterial sistólica, PAS < 90 mmHg, presión arterial media, PAM < 70 mmHg o disminución PAS > 40 mmHg en adultos o < 2 DS debajo de lo normal para la edad), saturación venosa mixta de oxígeno $< 70\%$, índice cardíaco IC $< 3,5$ L/min/m².
- Parámetros de disfunción orgánica: hipoxemia arterial (PaO₂/ FiO₂ < 300), oliguria aguda (gasto urinario $< 0,5$ ml/kg/h o 45 mm/L por lo menos 2 horas), incremento de creatinina $\geq 0,5$ mg/dL, anormalidades de la coagulación: INR $> 1,5$ o tiempo trombotoplastina parcial activado (TTPa) > 60 segundos, íleo (ausencia de ruidos hidroaéreos), trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100.000/\mu\text{L}$), hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma > 4 mg/dL).
- Parámetros de perfusión tisular: hiperlactacidemia (> 3 mmol/L), disminución del relleno capilar o moteado.

1.3.3. Definición de Sepsis 2016

Si tenemos en cuenta la definición de sepsis basada en los criterios de SIRS, aproximadamente el 90 % de los pacientes admitidos en una UCI van a cumplir con estos criterios ^[45, 49-51], lo que ha supuesto que esta definición haya sido ampliamente criticada por su alta sensibilidad.

Por el contrario, la especificidad de estos criterios es baja tal y como concluye el estudio de Lai NA et al. ^[51], en el que se 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 %. La baja especificidad es debida a que esta definición incluye una respuesta inflamatoria sistémica que se presenta tanto en patologías infecciosas como no infecciosas.

La nueva y última definición de sepsis la describe como una disfunción orgánica causada por una respuesta desregulada del huésped ante una infección que amenaza la vida del individuo ^[45, 49]. Se van a activar de forma precoz una serie de mediadores pro y antiinflamatorios que van a dañar los propios órganos y tejidos, provocando alteraciones a nivel cardiovascular, neuronal, hormonal, metabólico y de la coagulación. En el tercer consenso celebrado, se especificó la necesidad de incluir criterios de disfunción orgánica, evaluados de manera cuantitativa a través de la *Sequential Organ Failure Assessment Score* (Escala SOFA) (Tabla 1) ^[45]. Cuando el paciente cumple con dos o más criterios se considera que presenta disfunción orgánica. Si a esta última se le añade que el paciente está infectado, se diagnóstica sepsis. La puntuación del SOFA necesita parámetros de laboratorio que podrían retrasar el diagnóstico y el tratamiento inmediato de la infección. Este hecho hace que se cree una escala SOFA modificada, conocida como el *quick SOFA* (qSOFA), (Figura 12) en la cual se toman únicamente tres variables clínicas simples de medir ^[45, 47-49, 52, 53]. Se considera una estrategia de detección rápida, sencilla y temprana para el paciente que probablemente cursa con sepsis.

El concepto de sepsis grave desaparece, ya que se asume que cualquier tipo de sepsis es grave por sí misma. También desaparecen los criterios de SIRS de la definición de la sepsis, aunque van a 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 ^[47-50].

El shock séptico se diagnostica en los pacientes en los que a pesar de una correcta resucitación con fluidos persiste hipotensión arterial y requieren de drogas vasoactivas para mantener la PAM de 65 mmHg. También se observa un nivel de lactato sérico > 2 mmol/L (18 mg/dl). La mortalidad en estos pacientes está en torno a un 40% ^[45, 47-49, 52, 53].

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 [45, 47-49, 52, 53].

Tabla 1. Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment). Tabla extraída de la Revista de Medicina Intensiva y Emergencias, Vol. 19, Núm.2, 2020.

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, cuando no está disponible usaremos la SaO₂/FIO₂; b). Medicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como µg/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

qSOFA

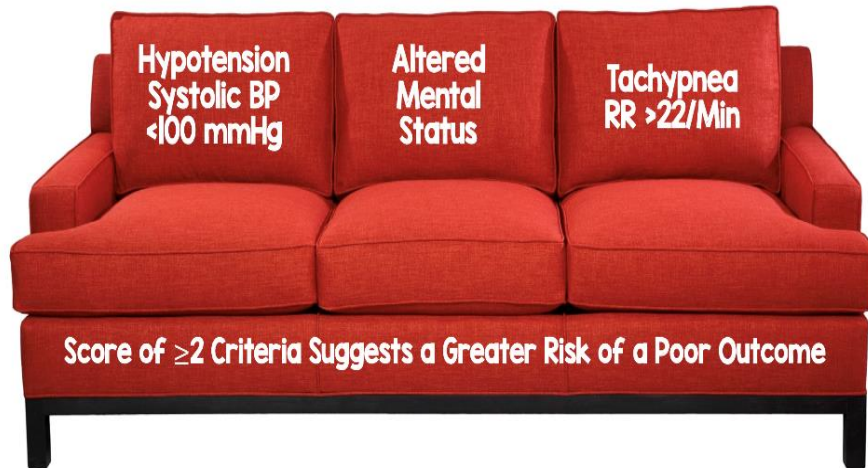


Figura 12. Escala qSOFA. Imagen extraída de Intensive Care Med. 2017; 43:304-77

1.4. Fisiopatología de la sepsis

La compleja fisiopatología de la sepsis va a involucrar múltiples aspectos de la interacción que se produce entre los microorganismos infectantes y el huésped (diferentes tipos celulares, órganos, tejidos y sistemas) ^[54]. La sepsis es considerada una respuesta inflamatoria aguda desordenada, ineficaz y en último término perjudicial, que se pone en marcha cuando el huésped con factores predisponentes sufre una infección o invasión por un patógeno que tiene capacidad para activar dichos mecanismos ^[55]. En una situación de normalidad, estos patógenos, son reconocidos por los receptores de las células del sistema inmunitario del huésped. La respuesta específica en cualquier paciente va a depender tanto del patógeno causal (de su carga y de su virulencia) como del huésped (características genéticas y de enfermedades coexistentes) con una

respuesta diferente a nivel local, regional y sistémico. La composición y dirección que sigue la respuesta del huésped cambia a lo largo del tiempo al igual que la clínica ^[56]. Una respuesta eficiente puede erradicar al agente etiológico produciendo un mayor o menor daño colateral inflamatorio a nivel local y/o sistémico, sin embargo, su alteración conlleva la posibilidad de ocasionar un daño importante 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 la responsable de los daños colaterales en los tejidos, por el contrario, la respuesta antiinflamatoria es importante para limitar el daño local y sistémico, estando ésta implicada en una mayor susceptibilidad a las infecciones secundarias ^[57].

1.4.1. Factores predisponentes a la infección

La capacidad defensiva del huésped frente a una infección está influida por diferentes factores, entre ellos se incluyen elementos estructurales y funcionales relacionados con la dotación genética y edad del huésped, su estado nutricional, la función de sus órganos y de los componentes neuroendocrinos que modulan el sistema inmune ^[56-58]. Cualquier alteración en los mecanismos defensivos facilita la infección: alteración cutánea y de mucosas, canalización de vías endovenosas, procedimientos intravasculares, cirugías, etc., todo esto facilita la entrada de gérmenes en el organismo. Por otro lado, la disminución en el número o alteración funcional de neutrófilos y el déficit de factores del complemento facilita la infección por parte de gérmenes que son destruidos por fagocitosis. Si existe una alteración cuantitativa y/o funcional de linfocitos T y de células citotóxicas se favorece la infección por parte de gérmenes intracelulares, las cuales algunas veces son de carácter congénito y otras adquirido. Entre estas últimas destacan insuficiencia hepática o renal, neoplasias, Diabetes Mellitus o desnutrición ^[58]. Hay que recordar y tener en cuenta que numerosos fármacos tienen actividad inmunosupresora como los utilizados para el control de rechazo de órganos trasplantados, tratamientos oncológicos y autoinmunes. Diferentes procesos anestésicos y quirúrgicos, la radioterapia, las transfusiones sanguíneas, etc, pueden ocasionar de manera iatrogénica un estado de inmunodeficiencia. Por último, la presencia de lugares con un déficit en las medidas higiénicas, los ingresos hospitalarios o estancias en zonas

geográficas con diferentes características epidemiológicas también favorecen las exposiciones a agentes potencialmente patológicos ^[58].

1.5. Infecciones víricas

1.5.1. Historia y evolución de los virus

El estudio científico de los virus y de las infecciones que estos causan comenzó a finales del siglo XIX. A pesar de que Louis Pasteur (Figura 13) y Edward Jenner (Figura 14) desarrollaron las primeras vacunas para proteger a los humanos contra las infecciones virales, ellos no sabían que los virus existían ^[59-61].



Figura 13. Louis Pasteur 1822-1895. Imagen extraída de la revista Investigación y Ciencia. Enero 2019.

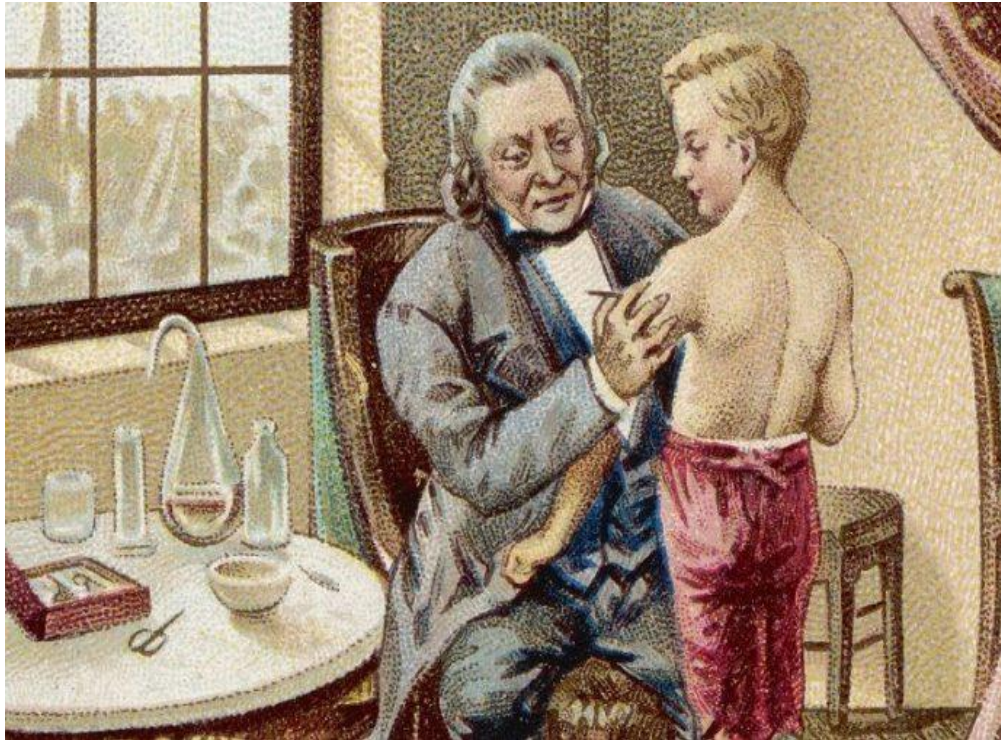


Figura 14. Edward Jenner 1749-1823, Imagen extraída de (<https://es.blastingnews.com/ciencia/2018/05>) el 17/09/2021.

La primera evidencia de la existencia de los virus se tuvo gracias a experimentos realizados que involucraban filtros con poros lo suficientemente pequeños para retener bacterias. En 1892, Dmitry Ivanovski (Figura 15) usó uno de estos filtros para mostrar que la savia de una planta de tabaco enferma permanecía contagiosa para la planta de tabaco sana a pesar de ser filtrada. Martinus Beijerinck (Figura 16) nombró a la filtrada e infecciosa sustancia un "virus" y su descubrimiento se considera que fue el inicio de la virología ^[59, 60]. El descubrimiento subsecuente y la caracterización parcial de los bacteriófagos (virus que infectan y se replican en las bacterias) hecho por Felix d'Herelle fue el catalizador de la especialidad de virología, y para los inicios del siglo XX diversos virus fueron descubiertos ^[60].



Figura 15. Dmitry Ivanovski 1864-1920. Primer científico en describir las características de una entidad acelular que denominó virus en 1892. Imagen extraída de (Dmitri Iosifovich Ivanovski (1864-1920) (asm.org) el 17/09/2021.



Figura 16. Martinus Willen Beijerinck 1851-1931. Uno de los fundadores de la virología. Imagen extraída de la revista Journal of Applied Virology 2 (3):4. Julio 2013.

El conocimiento acerca de los bacteriófagos incrementó en los años cuarenta. Durante los años cincuenta, los químicos Hershey y Chase hicieron importantes descubrimientos en el proceso de replicación del ácido desoxirribonucleico (ADN) durante sus estudios enfocados en un bacteriófago nombrado T2. Hershey, Chase y Delbrück fueron galardonados en 1969 con el premio Nobel de fisiología o medicina por "sus descubrimientos respecto al mecanismo de replicación y la estructura genética de los virus" [59].

A finales del siglo XIX, se categorizaron los virus en términos de su infectividad, su habilidad para ser filtrado y los requisitos que debe tener el huésped. Durante el término del siglo XIX, se creía que los virus solo crecían en plantas y animales, sin embargo en 1906, Ross Granville Harrison (1870–1959) inventó un método para crecer tejido en linfas, y en 1913 E. Steinhardt, C. Israeli y R.A. Lambert usaron este método para crecer un virus vacuna en fragmentos de tejido corneal de conejillos de indias. En los años cincuenta el poliovirus fue desarrollado en grandes proporciones para la producción de vacunas. Entre los años de 1941 y 1942, George Hirst (1909–94) desarrolló un ensayo basado en la hemaglutinación para cuantificar una gran variedad de virus, así como anticuerpos específicos en suero [59 - 61].

La segunda mitad del siglo XX fue la era dorada en el descubrimiento de virus y la mayor parte de los 2,000 virus reconocidos en especies de animales, plantas y bacterias fueron descubiertos durante estos años. En los años cincuenta, los adelantos en el aislamiento de virus y métodos de detección resultaron en el descubrimiento de varios virus humanos importantes incluyendo el virus varicela-zóster, el virus *paramyxoviridae*, el cual incluía el virus de sarampión, el virus sincital respiratorio y los rinovirus que causan el resfriado común [59, 60]. En los años sesenta más virus fueron descubiertos. En 1963, el virus de hepatitis B fue descubierto por Baruch Blumberg (b. 1925), y en 1965, Howard Temin (1934–1994) describió el primer retrovirus. La transcriptasa inversa, la enzima clave que usan los retrovirus para traducir su ácido ribonucleico (ARN) en ADN, fue primeramente descrita en 1970, de manera independiente por Howard Temin y David Baltimore (b. 1938). Esto fue importante para el desarrollo de los antivirales; clave en el momento crucial de la historia de las infecciones virales. Nuevos virus y cepas de virus fueron descubiertas en cada década de la segunda mitad del siglo XX. Se ha continuado con estos

descubrimientos en el siglo XXI dado que nuevas enfermedades virales como el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y el henipavirus han surgido. A pesar de los logros alcanzados por los científicos en los pasados 100 años, los virus siguen presentando nuevas amenazas y desafíos ^[59,60].

1.5.2. Definición, clasificación y estructura de los virus

Los virus son los parásitos más pequeños, en general miden entre 0,02 y 0,3 micrómetros, aunque recientemente se han descubierto virus de hasta 1 μm de longitud, como los megavirus y pandoravirus. Los virus dependen completamente de las células donde habitan (bacterianas, vegetales o animales) para reproducirse. Son macromoléculas inertes en el medio externo y agentes activos dentro de la célula, donde comandan el genoma del huésped en su beneficio. La propiedad distintiva de los virus es su organización estructural y composición genómica simple, aunque presentan formas y tamaños muy variados ^[62].

Esencialmente, la estructura (Figura 17) de los virus está conformada por la integración de dos tipos de macromoléculas: ácido nucleico y proteínas, las que se organizan espacialmente formando las partículas virales ^[62].

El ácido nucleico es la estructura química fundamental en la que reside la continuidad genética de los virus. De acuerdo con el postulado de Lwof únicamente serán considerados virus, aquellos agentes infecciosos cuya partícula elemental contenga un sólo tipo de ácido nucleico, pudiendo ser del tipo ARN o ADN. Hay que destacar que los únicos organismos existentes en la naturaleza cuyo genoma está formado sólo de ARN son los virus ^[63].

No se ha podido demostrar que una partícula viral pueda, por sí sola, tomar, utilizar o almacenar energía química mediante fenómenos compatibles con la respiración ni tampoco sintetizar proteínas. Resulta evidente entonces que la estructura simple de los virus determina que para su multiplicación sean absolutamente dependientes de un huésped, de ahí surge su parasitismo absoluto ^[62].

Los virus se clasifican principalmente a partir de la naturaleza y la estructura de su genoma y de su método de replicación. Por lo tanto, hay virus de DNA y virus de RNA;

cada tipo puede tener su material genético en forma de cadenas simples o dobles. Los virus de DNA generalmente se replican en el núcleo de la célula huésped, y los virus de RNA lo suelen hacer en el citoplasma. Sin embargo, ciertos virus de RNA llamados retrovirus utilizan un método de replicación muy diferente [62-64].

Debido a que la transcripción del RNA no involucra los mismos mecanismos de comprobación de errores que la transcripción del DNA, los virus de RNA, en particular los retrovirus, son particularmente propensos a las mutaciones [63].

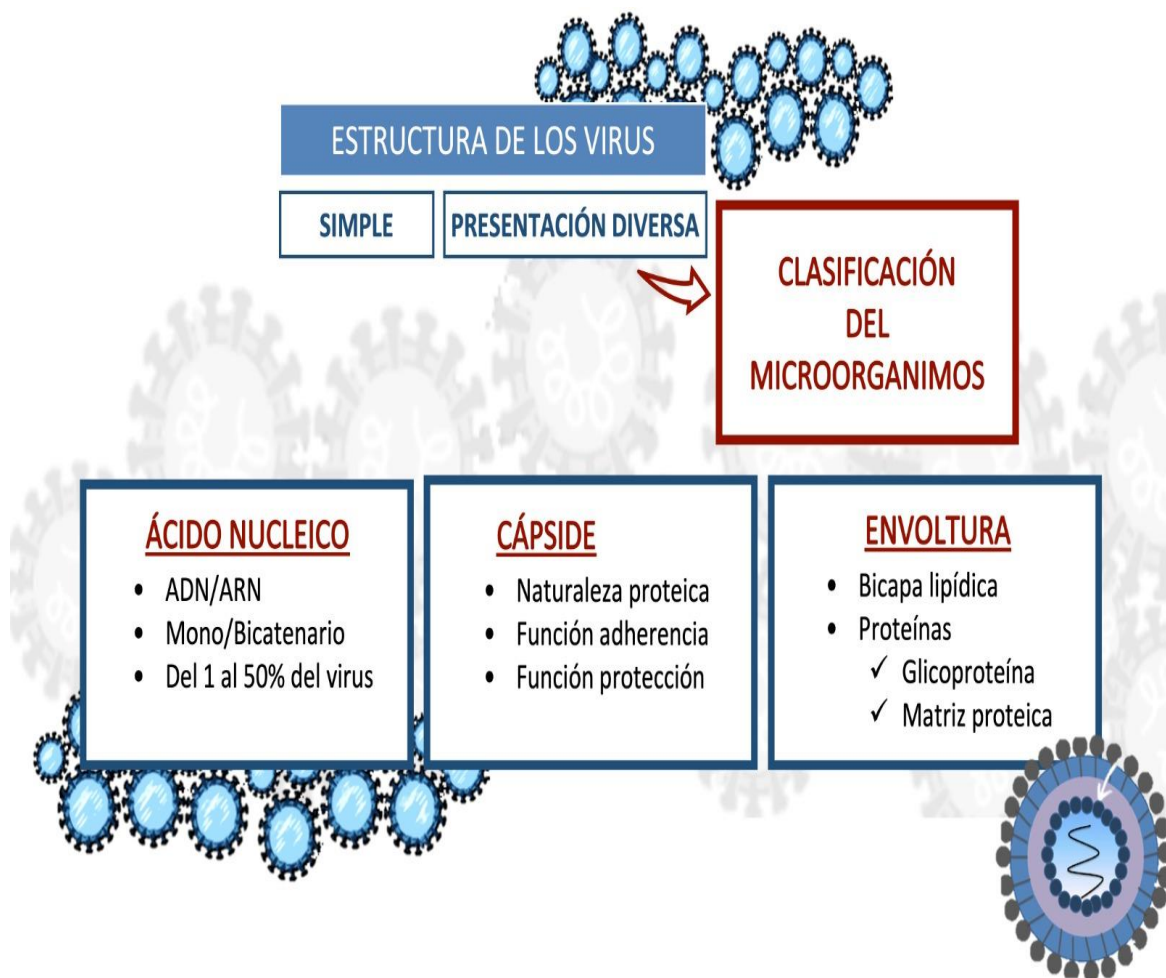


Figura 17. Estructura de un virus

1.5.3. Generalidades

1.5.3.1. Mecanismo de infección

Para que se produzca una infección, el virus primero debe fijarse a la célula huésped en una o varias moléculas receptoras de la superficie celular. De esta manera, el DNA o el RNA viral se introduce en la célula huésped y se separa de la envoltura externa (pérdida de la envoltura) para poder replicarse dentro de la célula huésped mediante un proceso que requiere enzimas específicas. Los componentes virales recién sintetizados luego se ensamblan en una partícula viral completa. A continuación, se produce la muerte de la célula huésped, con liberación de nuevos virus capaces de infectar a otras células. Cada paso de la replicación viral involucra diferentes enzimas y sustratos, y ofrece una oportunidad para interferir con el proceso de infección ^[65,66].

Las consecuencias de la infección viral son muy variables. Muchas infecciones causan enfermedad aguda tras un período de incubación breve, pero algunas son asintomáticas o causan síntomas menores y pueden no advertirse. Las defensas del huésped logran vencer muchas infecciones virales, pero algunas permanecen en estado de latencia, y otras causan enfermedades crónicas ^[65].

1.5.3.2. Propagación de los virus ^[65, 67].

Los virus se transmiten de varias formas. Estas pueden ser:

1. Deglución
2. Inhalación
3. Transmisión mediante la picadura de insectos, como los mosquitos, ciertas moscas que pican o garrapatas
4. Transmisión sexual
5. Transmisión durante una transfusión de sangre contaminada

Los nuevos virus humanos se desarrollan a veces a partir de virus que generalmente afectan a los animales (por ejemplo, SARS-CoV y SARS-CoV2). Esto sucede cuando el huésped animal infectado entra en contacto estrecho con seres humanos susceptibles [68].

1.5.3.3. Defensas contra los virus [65].

El cuerpo humano tiene una serie de defensas contra los virus:

1. Las barreras físicas, como la piel, cual dificultan el acceso.
2. Las defensas inmunitarias del organismo, que atacan el virus

Cuando un virus penetra en el organismo, activa las defensas inmunitarias del cuerpo. Estas defensas comienzan con los glóbulos blancos (leucocitos), como son los linfocitos y los monocitos, que aprenden a atacar y destruir el virus o las células que hayan sido infectadas. Si el organismo sobrevive al ataque del virus, algunos glóbulos blancos (leucocitos) recuerdan al invasor y son capaces de responder de una manera más rápida y eficaz a una posterior infección producida por el mismo virus. Esta respuesta se denomina inmunidad. La inmunidad también puede generarse al recibir una vacuna [67].

1.5.4. Virus respiratorios

1.5.4.1. Epidemiología y patogenia de las infecciones víricas respiratorias.

Las infecciones víricas del tracto respiratorio son una de las patologías más prevalentes a nivel mundial y, aunque pueden progresar a neumonía, tradicionalmente no se les había considerado como responsables de insuficiencia respiratoria en pacientes críticos. Gracias a la investigación, al desarrollo de técnicas diagnósticas y terapéuticas, ha cambiado la perspectiva desde la que abordamos los virus en las insuficiencias respiratorias graves del paciente crítico pero; aun así, la frecuencia y el impacto que tienen sigue siendo un tema controvertido. No ha sido suficientemente estudiado su papel en la evolución de la enfermedad, la repercusión que tienen el ser portador o la coinfección con otro tipo de microorganismos, como las bacterias [69].

Dentro de la amplia variedad de infecciones víricas, las que afectan a las vías respiratorias son las más frecuentes. Son una causa importante de neumonía adquirida en la comunidad y de insuficiencia respiratoria; tanto en el paciente adulto como en el pediátrico. Pueden verse afectadas las vías respiratorias superiores, inferiores o ambas al mismo tiempo (Figura 18), produciendo una sintomatología diferente [69, 70].

En niños, más del 50% de las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC), hasta el 90% de los casos de bronquiolitis y aproximadamente el 85% de las exacerbaciones asmáticas se asocian a infecciones por virus respiratorios, mientras que en adultos se han detectado en el 20–40% de las NAC, en el 50–70% de las exacerbaciones asmáticas y entre el 30–50% de las exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [70].

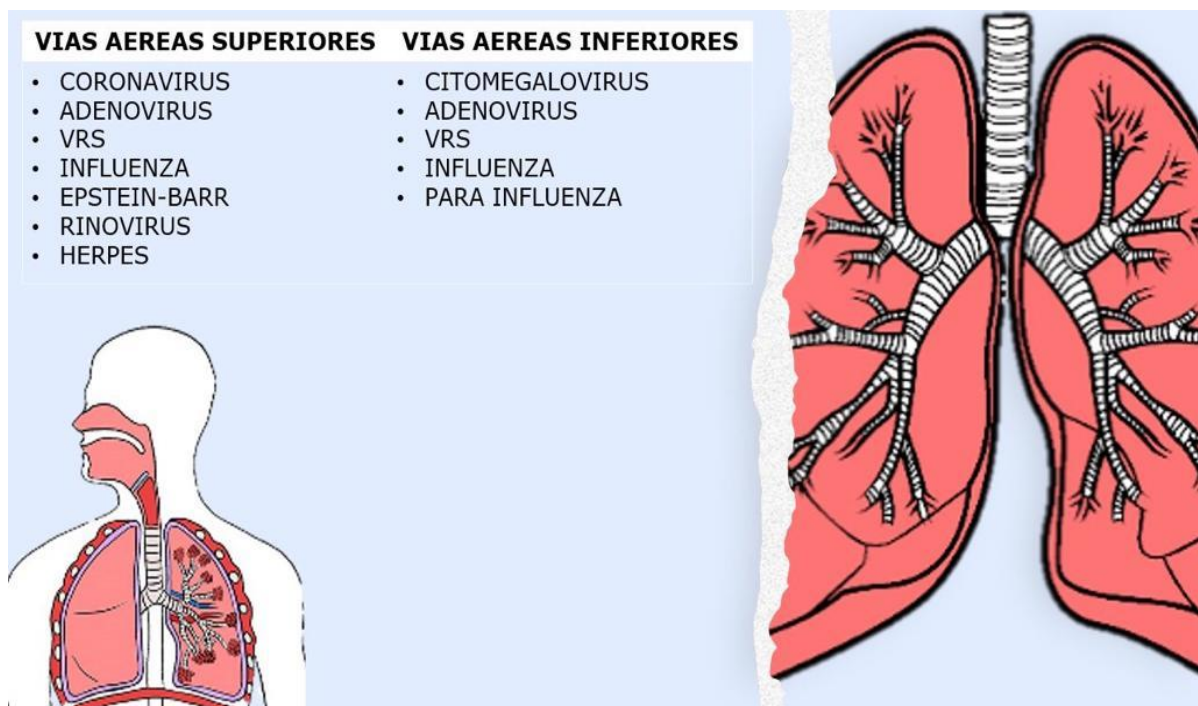


Figura 18. Patogenia de infecciones víricas respiratorias.

Diferentes estudios epidemiológicos muestran que la prevalencia de infecciones virales en el tracto respiratorio puede llegar al 41% en pacientes críticos ingresados en una UCI

con sospecha de neumonía adquirida en la comunidad y; de hasta el 34% si la sospecha es de neumonía nosocomial ^[71]. La detección de este tipo de infecciones en el paciente crítico tiene una repercusión importante en el control de la infección, aplicando medidas como el aislamiento o la terapia antiviral si fuera necesario ^[71].

1.5.4.2. Diagnóstico de las infecciones víricas respiratorias ^[72].

El diagnóstico de este tipo de infecciones es fundamental por diversas razones:

1. Evitar el uso indiscriminado de antibióticos, que serán ineficaces, de alto costo y pueden generar resistencia.
2. Tomar conductas de aislamiento de los casos confirmados e instaurar medidas de control.
3. Adoptar medidas de higiene para evitar la diseminación intrahospitalaria o intrafamiliar del virus.
4. En casos seleccionados, administrar antivirales específicos.
5. Conocer la situación epidemiológica, las cepas virales circulantes y para el control de la alerta sanitaria.

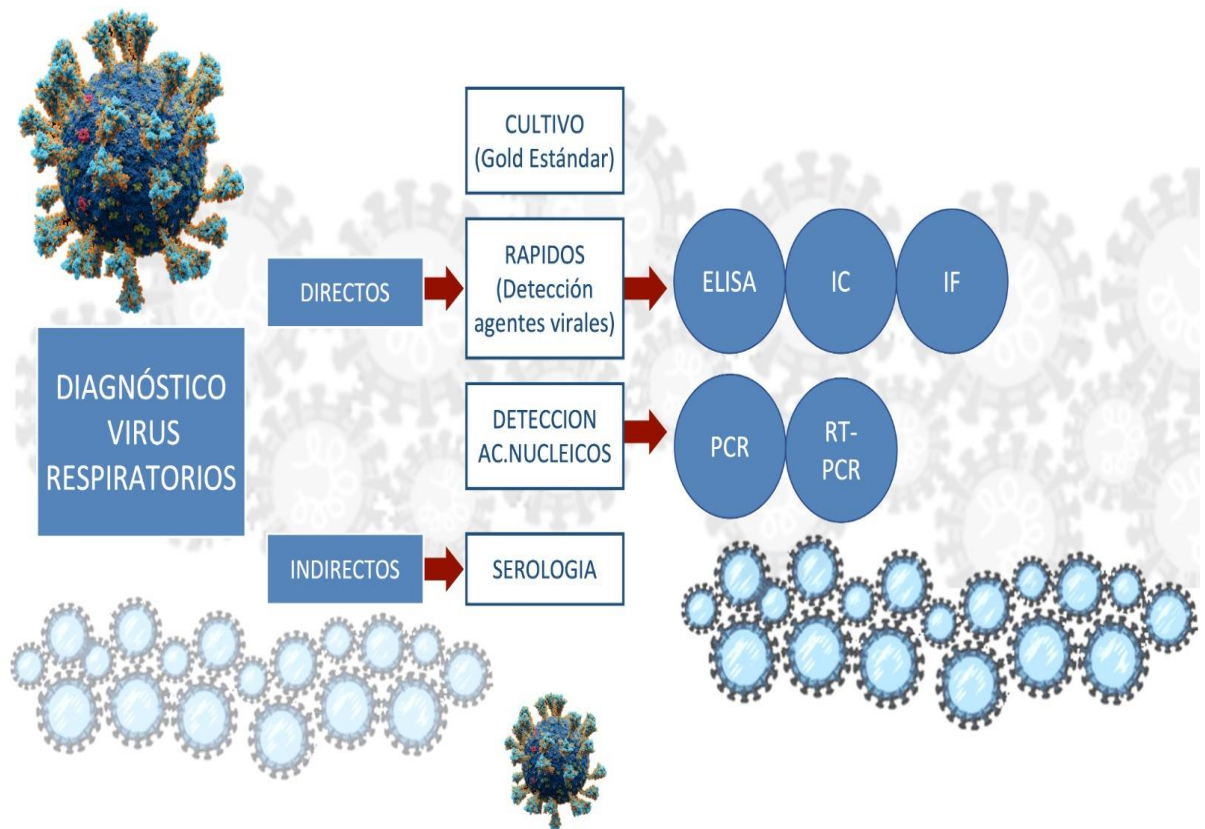


Tabla 2. Métodos diagnósticos de virus respiratorios

Hasta una veintena de virus se han implicado como agentes etiológicos de estos procesos. Los más importantes por su relevancia clínico-epidemiológica son los virus de la gripe A y B y el virus respiratorio sincitial (VRS), y en menor medida: adenovirus (AD), rinovirus (RVh), methapneumovirus, virus parainfluenza 1 a 4 y otros como enterovirus, coronavirus, bocavirus, etc.

La muestra respiratoria tomada para el diagnóstico será diferente dependiendo de si queremos detectar la infección en las vías respiratorias superiores o en las inferiores ^[72].

1. Muestras para diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda (IRA) alta:
2. Aspirado nasofaríngeo (ANF) (Figura 19)



Figura 19. ANF. Imagen extraída de https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/9687.htm

3. Hisopado nasofaríngeo (HNF) (Figura 20)

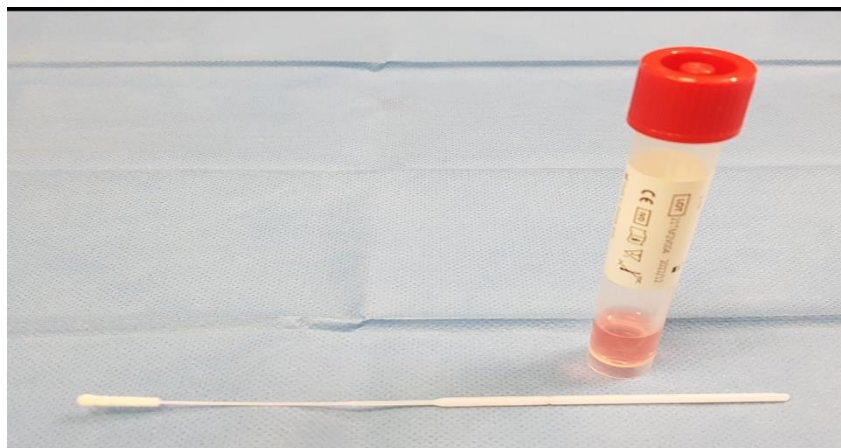


Figura 20. HNF. Imagen realizada en la Unidad de Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

4. Hisopado nasal y faríngeo combinado
5. Lavado nasal (Figura 21)



Figura 21. Lavado nasal. Imagen extraída de <http://higiene-nutricion.blogspot.com/p/lavado-nasal->

6. Muestras para diagnóstico de IRA baja:
7. Lavado broncoalveolar (BAL) (Figura 22)



Figura 22. BAL. Imagen realizada en el Servicio de Neumología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

8. Aspirado traqueal
9. Líquido pleural
10. Biopsia de pulmón

Partiendo de esta variedad de muestras del tracto respiratorio, fundamentalmente aspirado o lavado nasofaríngeo, y en menor medida muestras tomadas con escobillado nasal y/o faríngeo, actualmente contamos con numerosos procedimientos que pueden ayudar al diagnóstico etiológico rápido de las principales insuficiencias respiratorias agudas víricas [72].

Podemos agrupar estas técnicas fundamentalmente en dos grupos: métodos directos e indirectos.

Entre los métodos directos están el cultivo, como *gold* estándar, técnicas de detección de antígeno y técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) [72].

Aislamiento de virus en cultivos celulares

Considerado el *gold* estándar porque permite la obtención de la cepa viral. Como desventajas están un tiempo de espera lento para obtener resultados; es un procedimiento laborioso que requiere de una infraestructura adecuada y, como principal inconveniente, destacar que no todos los virus son cultivables. Requiere virus viables por lo que es muy importante una adecuada conservación [72].

Técnicas de detección de antígenos víricos. TDA

Se utilizan fundamentalmente las inmunofluorescencias (IF) directa e indirecta y las ICT (test de inmunocromatográfica) [73].

Por IF (Figura 23 y 24) se pueden detectar los principales virus respiratorios. Sin embargo, su correcta realización conlleva cierta dificultad. La necesidad de una citocentrífuga para hacer las extensiones, el fijar y teñirlas adecuadamente, el precisar la utilización de microscopio de fluorescencia para su visualización, la subjetividad en la interpretación del resultado, ser muy dependiente de la calidad de la muestra (presencia de células epiteliales suficientes), y el tiempo en la obtención de resultados (entre 90–120 min) hace que esta técnica vaya siendo progresivamente menos utilizada para el

diagnóstico inicial de una infección respiratoria vírica en la mayoría de los laboratorios clínicos ^[72, 73].

Como ventajas destacan su bajo costo, la posibilidad de estudiar varios agentes a partir de una misma muestra y el poder observar la calidad de la muestra. Presentan una sensibilidad entre el 80-90% y una especificidad del 95-100% ^[73].

El uso de las técnicas clásicas de IF se puede mejorar y facilitar automatizando el proceso y realizando una lectura rápida y objetiva de la reacción. Se han desarrollado técnicas para detectar virus concretos de manera individual y otras que aumentan el espectro de virus a detectar ^[73].

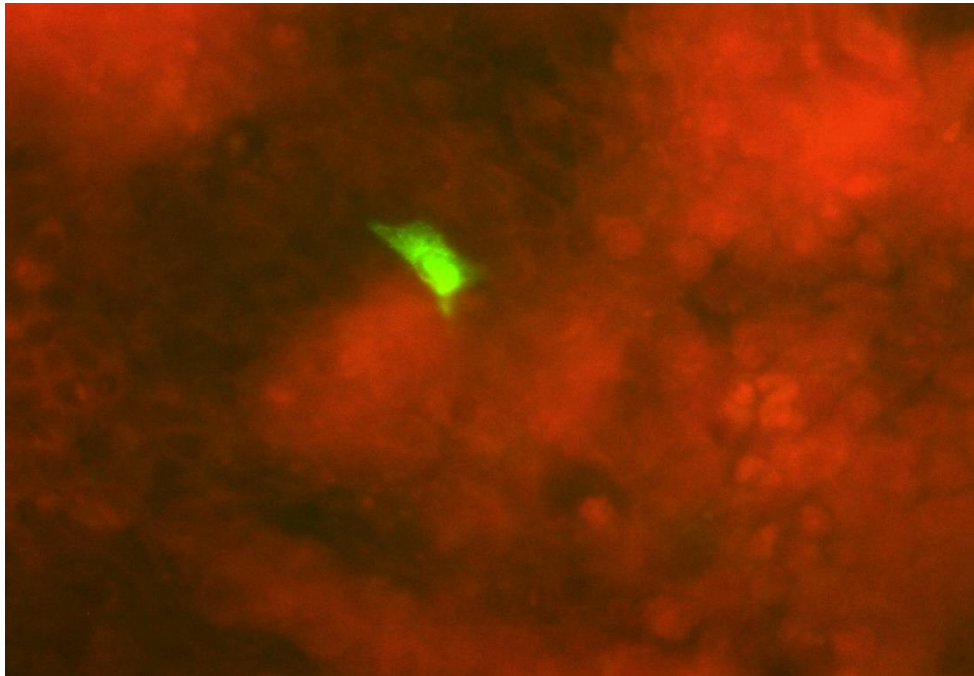


Figura 23. Inmunofluorescencia. Virus de la gripe A. Imagen extraída del servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

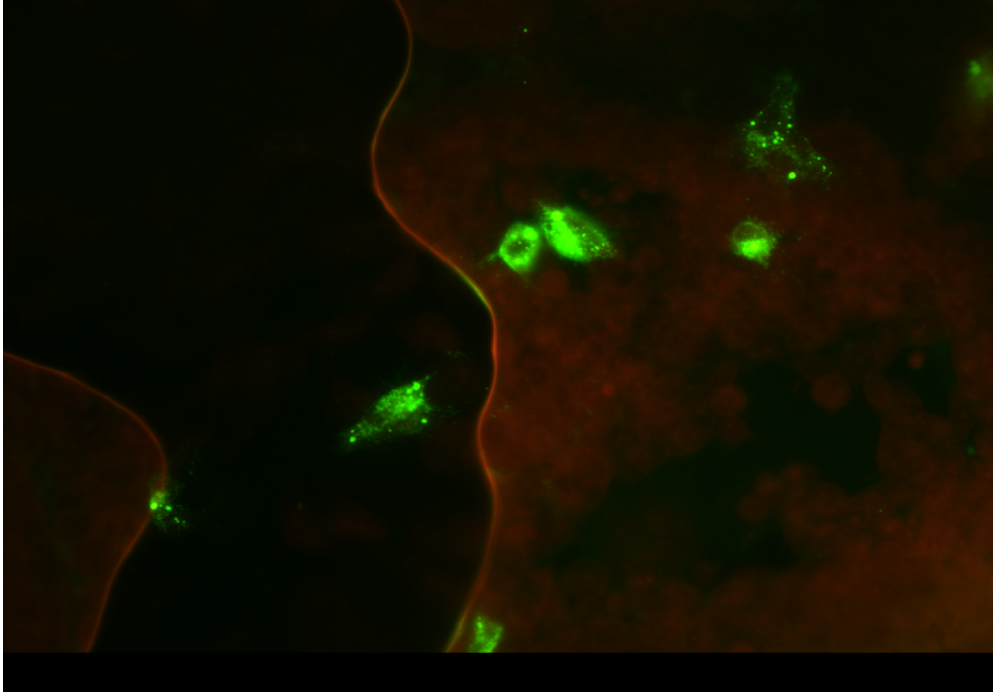


Figura 24. Inmunofluorescencia. Virus respiratorio sincitial. Imagen extraída del servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Los test ICT son de fácil realización (no requiere habilidades técnicas especiales) y rápida ejecución (se obtienen resultados entre 10 y 20 min). La sencilla lectura de los resultados contribuye a difundir su uso como procedimientos a utilizar de forma rápida en la cabecera del paciente y en áreas de Urgencias. Son menos sensibles que la IF y a diferencia de ésta, que permite detectar un amplio abanico de virus respiratorios, la mayoría de los dispositivos de ICT existentes están diseñados para detectar VRS y/o gripe A y B ^[72].

Con los test ICT se observa gran variabilidad en los resultados dependiendo del fabricante, de la muestra que se utilice (mejores resultados de sensibilidad con aspirados/lavados nasofaríngeos que con muestras tomadas con escobillado), el tiempo de evolución de la enfermedad cuando se realiza la toma (mejor en las primeras 24 h) y sobre todo, en base a la población en la que se aplique (peores resultados en población adulta que en pediátrica) ^[72].

Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. TAAN.

Las técnicas moleculares, fundamentalmente la reacción en cadena de la polimerasa, (PCR), son altamente sensibles y específicas y han sustituido al cultivo celular como

método de referencia en el diagnóstico de las infecciones por virus respiratorios. Permiten también detectar virus no viables o que no se han conseguido aislar en los cultivos celulares tradicionales. En general tienen un tiempo de respuesta superior a 24 horas, requieren infraestructuras y equipamientos específicos y personal especializado, lo que limita su uso para diagnóstico rápido o en situaciones de urgencia. No obstante, en los últimos años se vienen desarrollando TAAN de fácil y rápida ejecución, sin pérdida de eficiencia respecto a los procedimientos moleculares clásicos. Con una mínima manipulación de la muestra y tras dispensarla en dispositivos individuales, realizan en un mismo equipo la extracción, amplificación y detección de los virus respiratorios ^[74].

Como sucede con las técnicas de detección de antígenos víricos (TDA), se han desarrollado comercialmente desde pruebas diseñadas para detectar un virus concreto (VRS y/o gripe) hasta «multiplex» capaces de detectar simultáneamente la mayoría de los posibles virus implicados en estos procesos. Todo ello en un tiempo en la obtención de resultados que varía entre 15 y 90 min, con mínima laboriosidad y con resultados mucho más fiables que los obtenidos con las TDA. En general estos dispositivos permiten procesar un número limitado de muestras a la vez ^[72, 74].

Utilidad de las técnicas rápidas en el diagnóstico de infección respiratoria aguda de etiología viral ^[72]

En el caso de las infecciones respiratorias agudas virales, podemos encontrar desde pacientes atendidos ambulatoriamente que requieran un diagnóstico rápido de un determinado agente, como a pacientes hospitalizados con graves enfermedades de base o en situaciones que comprometen su supervivencia (p.ej. oncológicos, sépticos, etc), en los que es importante descartar cualquiera de los posibles virus implicados. En la actualidad existe bastante consenso en no utilizar estas pruebas fuera del ámbito hospitalario. El uso de estas técnicas se ha podido asociar a un menor consumo de antibióticos ^[72- 74].

Las TAAN pueden detectar excreción asintomática o cargas virales muy bajas gracias a su alta sensibilidad; aunque de dudosa significación clínica. Además, no existen datos que avalen su utilización para control evolutivo o del tratamiento de los pacientes. Por otro lado, las TAAN multiplex para el conjunto de virus respiratorios, si bien tienen una

gran sensibilidad y especificidad, también tienen un alto coste que limita su uso rutinario estando normalmente reservadas para situaciones muy particulares, como pacientes graves ingresados en unidades de críticos ^[72].

En conjunto, atendiendo al medio en que nos encontremos, situación epidemiológica y la gravedad del cuadro clínico, se hace necesario establecer algoritmos diagnósticos, que permitan un uso racional y eficiente de las diferentes técnicas diagnósticas para virus respiratorios ^[70, 72].

En la actualidad, las guías clínicas internacionales, no aclaran qué pacientes en una Unidad de Cuidados Intensivos deberían ser testados con pruebas para el diagnóstico de virus respiratorios ^[71].

1.5.4.3. Tratamiento de las infecciones víricas respiratorias

Como siempre, el mejor tratamiento, es la prevención de la infección. Para ello contamos en la actualidad con vacunas para protegernos de algunos virus respiratorios como el de la gripe, virus respiratorio sincitial, influenza y desde hace pocos meses, varios tipos de vacunas contra el COVID-19.

La mayoría de las infecciones respiratorias agudas víricas son autolimitadas y evolucionan hacia la curación sin tratamiento etiológico alguno. Solo de manera ocasional (si exceptuamos algunas virosis emergentes como coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), SARS o nuevas gripes) y fundamentalmente en pacientes en edades extremas de la vida o con patologías de base que favorecen las complicaciones, asistimos a cuadros clínicos que por su gravedad requieran una atención sanitaria especial ^[75].

Actualmente el tratamiento recomendado ante una infección por virus respiratorios es principalmente de soporte, acompañado de medidas de aislamiento para evitar el contagio ^[75].

En ciertos casos, los antivirales pueden ser útiles para el tratamiento de infecciones por virus respiratorios:

1. El oseltamivir y el zanamivir son eficaces contra el virus de la gripe ^[76].

2. La ribavirina, un análogo de la guanosina que inhibe la replicación de numerosos virus RNA y DNA, puede indicarse en pacientes con inmunodeficiencia grave e infección respiratoria baja por VSR ^[77].
3. Palivizumab es un anticuerpo monoclonal que se utiliza para prevenir la infección por VRS en ciertos lactantes de alto riesgo ^[78].

Los fármacos que combaten las infecciones virales reciben el nombre de fármacos antivirales (o antivíricos). Actualmente, no existen medicamentos antivirales efectivos para muchas infecciones virales existentes. Muchos de estos fármacos funcionan interfiriendo en la replicación del virus ^[75].

Puesto que los virus son pequeños y se replican en el interior de las células utilizando las rutas metabólicas de éstas, el número de funciones metabólicas que los fármacos antivirales pueden bloquear es limitado. Por el contrario, las bacterias son microorganismos relativamente grandes, suelen reproducirse por sí mismas fuera de las células y realizan muchas funciones metabólicas contra las que pueden actuar los fármacos antibacterianos (antibióticos). Como resultado, los antivíricos son mucho más difíciles de elaborar que los antibióticos ^[65, 75].

Otro punto para tener en cuenta es que, a diferencia de los antibióticos, que suelen ser eficaces contra muchas especies diferentes de bacterias, la mayoría de los fármacos antivíricos son generalmente eficaces contra un único (o muy pocos) virus. Además, los antivirales pueden ser tóxicos para las células humanas, y los virus pueden desarrollar resistencias frente a ellos ^[65, 75].

La mayoría de los antivirales pueden administrarse por vía oral; algunos también pueden administrarse por vía intravenosa o intramuscular, y otros se aplican en forma de pomadas, cremas o gotas para los ojos, o mediante inhalación en forma de polvo ^[65].

Los antibióticos no son eficaces contra los virus patógenos y no se recomienda la profilaxis contra las infecciones bacterianas secundarias. Sólo deben administrarse antibióticos cuando se desarrolla una infección bacteriana ^[65].

1.5.4.4. Coinfecciones de virus respiratorios con bacterias.

El sistema respiratorio está constantemente amenazado por distintos agentes patógenos, principalmente virus y bacterias ^[79, 80]. El efecto que tiene una infección viral sobre los mecanismos de las células infectadas puede predisponer a infecciones secundarias severas con bacterias comensales, como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* ^[80].

La infección bacteriana es un fenómeno que se desarrolla en varias etapas. Comienza con la adhesión a la célula hospedera seguida de la colonización de tejidos; en casos de bacterias intracelulares además de adherirse a la célula, la invaden, se multiplican, se diseminan intracelularmente y en algunos casos persisten ^[81].

La interacción de la bacteria con la célula es un proceso en el que intervienen componentes de la superficie celular del hospedero que hacen posible la adhesión y colonización a distintos nichos del cuerpo humano. Para tal efecto las bacterias utilizan estructuras de adhesión caracterizadas como la fimbria, sistemas de secreción tipo III, glicoproteínas adhesivas como vitronectina, fibrinógeno y fibronectina, además de estructuras que mimetizan ligandos celulares ^[82]. Por su parte la célula cuenta con moléculas especializadas en el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs); los más destacados son los receptores tipo Toll (TLR) (Figura 25) y tipo dominio de oligomerización nuclear (NOD) ^[83, 84]. La respuesta de la célula a la infección depende evidentemente de su estirpe, así como de los factores solubles del ambiente que la rodea, entre los que se encuentran citocinas, defensinas, así como reactivos intermediarios del oxígeno y el nitrógeno (ROIs, NOIs) ^[83].

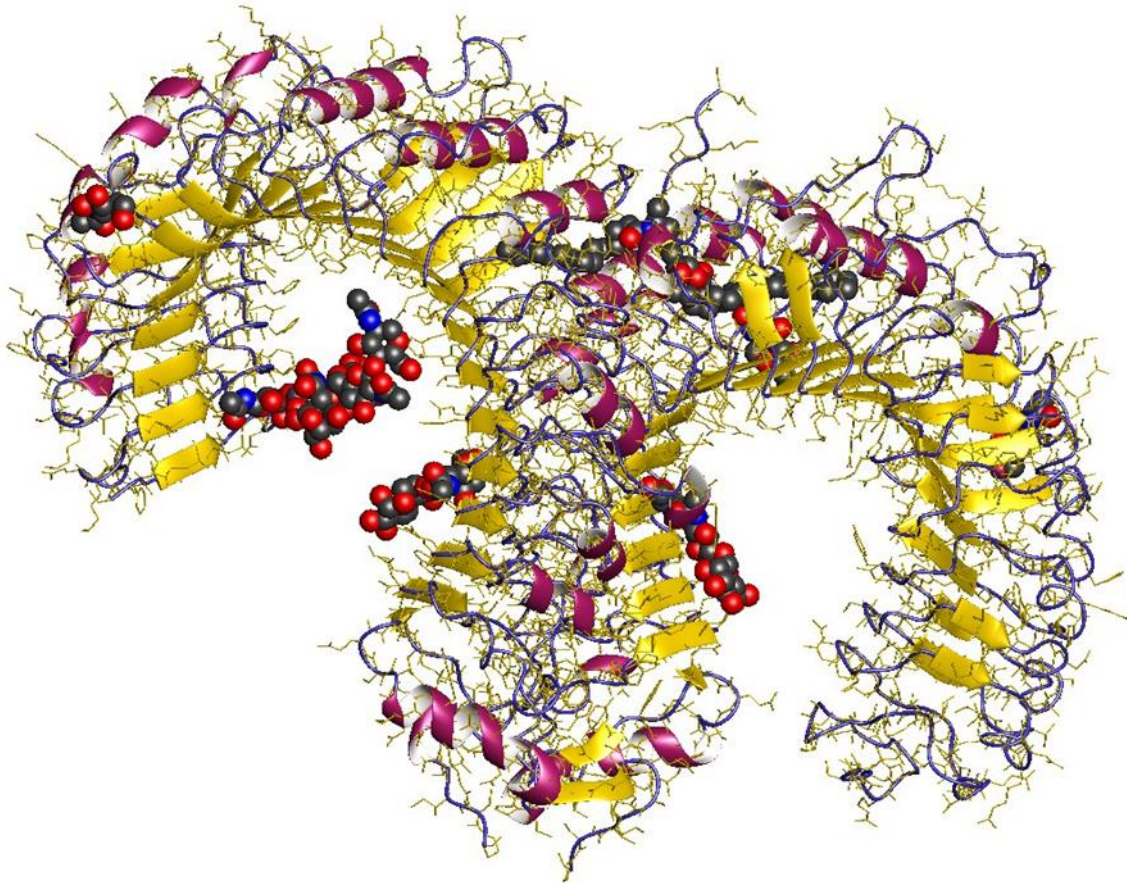


Figura 25. Receptor TLR. Imagen extraída de (<https://www.misistemainmune.es/inmunologia/componentes/receptores-de-tipo-toll-activadores-clave-de-la-respuesta-inmunologica>).

Los datos sugieren que distintos mecanismos favorecen las infecciones bacterianas secundarias; sin embargo, los conocimientos y estudios al respecto son limitados; la infección viral altera directa e indirectamente la actividad microbicida de la célula. Las resoluciones de la infección primaria viral y la secundaria bacteriana dependen de una respuesta adecuada contra el patógeno que puede resultar ineficiente durante la coinfección ^[80, 81].

Evidencias epidemiológicas y observaciones clínicas documentan coinfecciones entre virus respiratorios como influenza, parainfluenza, sincitial respiratorio (RSV), rinovirus, adenovirus, coronavirus y sarampión con diferentes bacterias entre las que destacan *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma*

pneumoniae, *Chlamydia pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa* y *Streptococcus pyogenes* [80, 81, 85].

Las primeras sugerencias de que la infección con virus respiratorios favorece infecciones bacterianas posteriores, se obtuvieron de las pandemias de influenza de 1918 y de 1968-1969; durante estas pandemias aumentó la incidencia de neumonía bacteriana severa, principalmente la originada por *S. pneumoniae* [80, 85]. La interacción virus respiratorios-bacteria se reporta desde 1920. La importancia de la prevención de la infección viral quedó de manifiesto durante la epidemia de influenza de 1998-1999, cuando la vacuna contra influenza protegió al 83% de la población contra otitis media bacteriana [86].

La predisposición a la infección secundaria por bacterias es ocasionada en gran parte por el daño al epitelio, la disminución de la actividad ciliar, así como por alteraciones en la membrana y en el ambiente celular ocasionadas por la infección viral. Una vez sobrepasada la barrera epitelial, la infección bacteriana se ve favorecida [80, 87].

El epitelio respiratorio normalmente retira de manera eficiente las bacterias con las que hace contacto a través del movimiento ciliar y la producción de mucinas [80]; este mecanismo puede alterarse por infección viral [79]. La alteración en el ritmo ciliar y en el epitelio no son los únicos cambios que puede originar la infección viral; tejidos que normalmente son restrictivos a la adhesión bacteriana se hacen permisivos [88].

La propensión al establecimiento de infecciones secundarias bacterianas, por efecto de infecciones respiratorias virales previas o la coinfección con virus respiratorios mixtos no ha sido estudiada con profundidad, no obstante, es inequívoca la relación que guardan, tanto por evidencias clínicas como experimentales. La comprensión de los mecanismos involucrados en las coinfecciones es esencial para el manejo y la prevención de infecciones respiratorias, tomando en cuenta la resistencia a antibióticos. Son múltiples los factores que predisponen a una infección bacteriana secundaria con respuestas diferenciadas según los agentes virales y bacterianos, así como el tipo y estadio de la célula hospedera. La unión del virus y la bacteria, o sus componentes, a la célula, determinan el tipo de respuesta de ésta; la interferencia de la

respuesta microbicida provocada por el virus puede ser directa o indirecta. Proteínas virales en membrana o bien la expresión de proteínas en membrana inducidas por la infección viral, con afinidad a componentes bacterianos, podrían modificar el índice de adhesión y en su caso de ingestión, compartimentalización intracelular, así como la respuesta microbicida.

1.6. Virus respiratorios emergentes. COVID-19

Para seguir confirmando la importancia del conocimiento y diagnóstico de los virus respiratorios basta con mirar al presente, hoy en día, inmersos en una pandemia iniciada en el año 2019 por un virus respiratorio llamado coronavirus.

Coronavirus es una gran familia de virus conocidos por causar enfermedades que van desde un resfriado común hasta manifestaciones clínicas más severas como las observadas en el MERS y el SARS.

Un nuevo coronavirus (COVID-19) se identificó en 2019 en Wuhan, China. Este no se ha identificado previamente en humanos.

1.6.1. Agente etiológico

La enfermedad por coronavirus (Figura 26) de 2019, más conocida como la/el COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el SARS-CoV-2 ^[89, 90]. El genoma del virus está formado por una sola cadena de ARN, y se clasifica como virus ARN monocatenario positivo. Su secuencia genética se ha aislado a partir de una muestra obtenida de un paciente afectado por neumonía en la ciudad china de Wuhan ^[91].

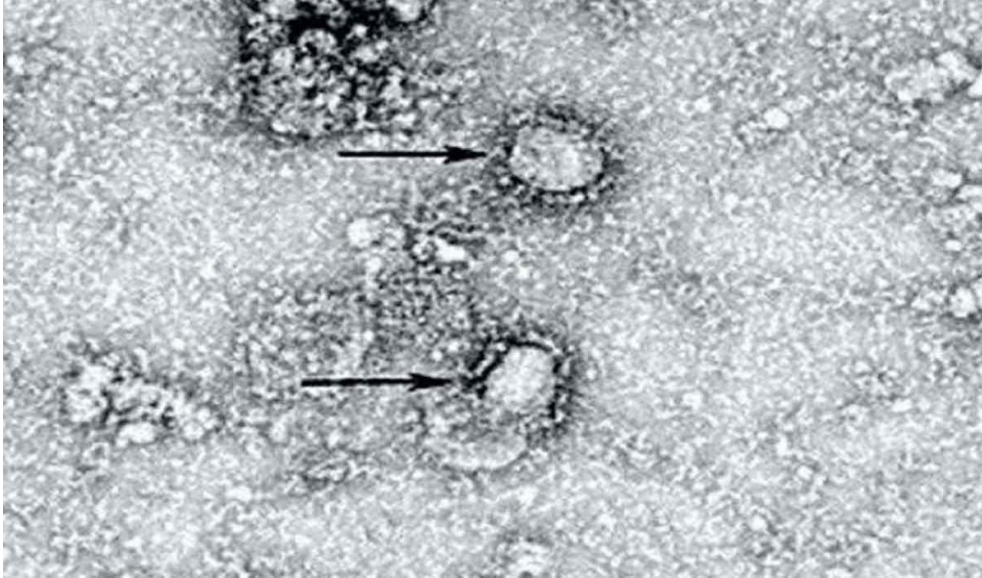


Figura 26. Coronavirus visto al microscopio. Imagen extraída del Instituto de Microbiología de la Academia de Ciencias de China.

1.6.2. Manifestaciones clínicas y tratamiento

La persona infectada puede estar asintomática o presentar síntomas similares a los de la gripe o catarro, entre los que se incluyen fiebre, tos, disnea, mialgia y fatiga ^[92,1]. En casos graves se caracteriza por producir neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis, choque séptico y fallo multiorgánico que conduce a cerca de 3,75 % de los infectados a la muerte según la Organización Mundial de la Salud (OMS) ^[93].

Otros síntomas menos frecuentes son anosmia, ageusia, cefalea, clínica gastrointestinal, fenómenos trombóticos y alteraciones cutáneas ^[92].

No existe tratamiento específico; las medidas terapéuticas principales consisten en aliviar los síntomas y mantener las funciones vitales ^[92]. Se han probado diferentes antivirales con distinta eficacia, terapia con anticuerpos provenientes de plasma de pacientes curados, anticuerpos monoclonales, corticoterapia y actualmente ya contamos con diversas vacunas aprobadas o en desarrollo para prevenir la infección.

1.6.3. Transmisión

La transmisión del SARS-CoV-2 se produce mediante pequeñas gotas, microgotas de Flügge, que se emiten al hablar, estornudar, toser o espirar, que al ser despedidas por un portador (que puede no tener síntomas de la enfermedad o estar incubándola)^[94] pasan directamente a otra persona mediante la inhalación, o quedan sobre los objetos y superficies que rodean al emisor, y luego, a través de las manos, que lo recogen del ambiente contaminado, toman contacto con las membranas mucosas orales, nasales y oculares, al tocarse la boca, la nariz o los ojos ^[95]. El virus puede permanecer viable hasta por días en los fómites (cualquier objeto carente de vida, o sustancia, que si se contamina con algún patógeno es capaz de transferirlo de un individuo a otro) ^[94]. También está documentada la transmisión por aerosoles ($< 5\mu\text{m}$) ^[94, 95].

Actualmente, son muchos los estudios que se centran en evaluar la posible transmisión vertical ^[96]. Hasta el momento, las pruebas que se han realizado descartan la presencia de SARS-CoV-2 en el líquido amniótico, en la sangre de cordón umbilical y en la leche materna ^[96].



Figura 27. Imagen de embrión extraída de Saludiario.com el 11/12/2021.

Sin embargo, aún es muy temprano para saber con certeza si la transmisión vertical puede presentarse o no, puesto que existen casos en los que se ha demostrado la

presencia de anticuerpos en neonatos nacidos de madres portadoras del virus ^[96]. Por lo tanto, aunque es cierto que esta evidencia proviene de un número pequeño de casos, esto demuestra aún más la posibilidad de transmisión vertical ^[96].

Los síntomas aparecen entre dos y catorce días (período de incubación), con un promedio de cinco días, después de la exposición al virus ^[94,95,97]. Existe evidencia limitada que sugiere que el virus podría transmitirse uno o dos días antes de que se tengan síntomas, ya que la viremia alcanza un pico al final del período de incubación.³⁰ El contagio se puede prevenir con el lavado de manos frecuente, o en su defecto la desinfección de las mismas con alcohol en gel, cubriendo la boca al toser o estornudar y evitando el contacto cercano con otras personas ^[98], entre otras medidas profilácticas, como el uso de mascarillas.

1.6.4. Fisiopatología

El ARN del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid). La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral, y las otras tres proteínas están asociadas a la envoltura viral. La proteína S forma estructuras que sobresalen de la envoltura del virus y contiene el dominio de unión al receptor celular. De esta manera permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar ^[99].

El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2 por sus siglas en inglés), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón ^[100]. Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de Angiotensina II muy altos. Y el nivel de angiotensina II se ha correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Este desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona podría estar en relación con la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina-2 por parte del virus. Este mismo mecanismo fue observado en el brote producido por síndrome respiratorio agudo grave en 2003 ^[99].

La glicoproteína S de la envoltura del virus interactúa con el receptor celular ACE-2 (enzima convertidora de angiotensina 2). El virus entra por endocitosis. Una vez en el endosoma ocurre una bajada de pH mediada por lisosomas, que promueve la fusión de la membrana del endosoma con la envoltura del virus, lo que libera la nucleocápside al citoplasma. Proteasas celulares degradan la cápside y el genoma del virus queda libre en el citoplasma. A continuación, al ser un genoma ARN sentido positivo, la maquinaria celular traduce directamente a poliproteínas que son procesadas y se forma el complejo de replicación y transcripción. Luego se sintetiza la hebra complementaria de ARN pre-genómico sentido negativo que servirá como molde para replicar el genoma viral sentido positivo. Además, el complejo de replicación y transcripción sintetizará a una serie de ARN subgenómicos sentido positivo, más pequeños. Estos son los que se traducirán a las proteínas virales. Todo este proceso ocurrirá en el citoplasma de la célula. Se irán sintetizando las proteínas estructurales que se expresarán en la membrana del retículo endoplasmático. Ahí, en el retículo, es donde ocurrirá el ensamblaje. La partícula viral viajará, a través del sistema de transporte de vesículas celular en el que interviene el aparato de Golgi, hasta la superficie. La partícula viral saldrá de la célula por exocitosis. Tras una última fase de maduración, en la que intervienen proteasas virales, todos los componentes del virus encajarán, la partícula será infecciosa y podrá comenzar un nuevo ciclo celular ^[96]. (Figura 28)

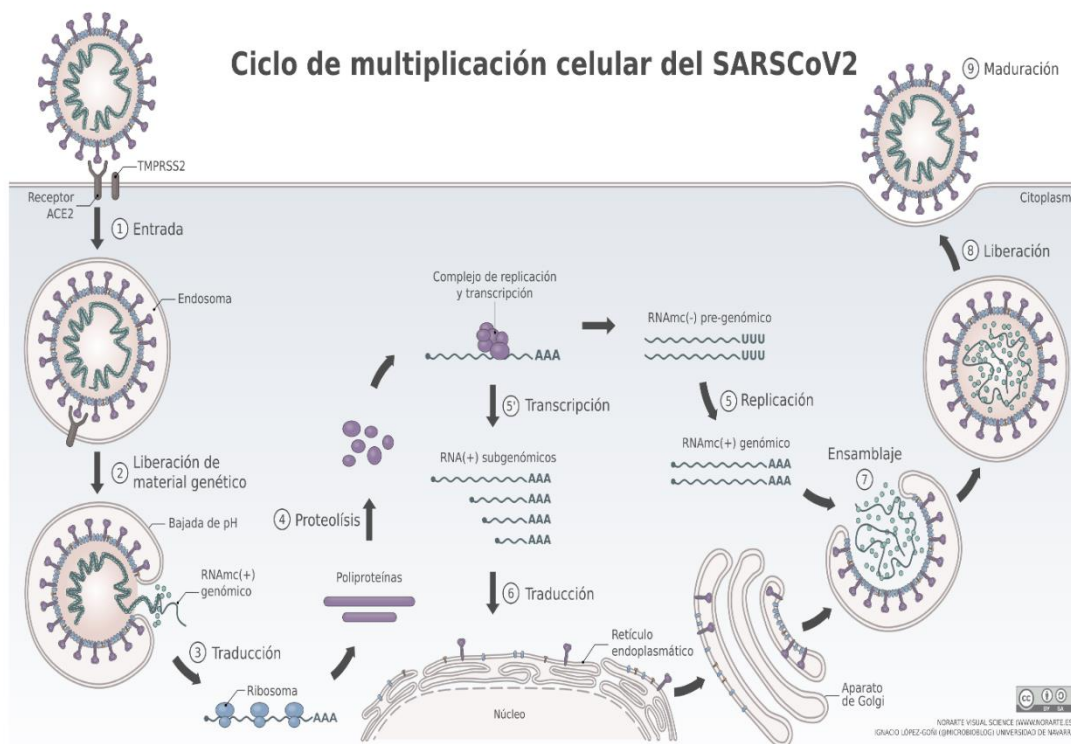


Figura 28. Ciclo celular del SARS-CoV2. Imagen extraída de la Revista de Patología Respiratoria. Diciembre 2020, Vol 23, Supl 3. Revisión sobre la epidemiología y fisiopatología de la Covid-19.

El virus puede pasar a través de las mucosas, especialmente la mucosa nasal y laríngea, luego ingresa a los pulmones a través del tracto respiratorio. Entonces el virus atacaría a los órganos objetivo que expresan ECA2, como los pulmones, el corazón, el sistema renal y tracto gastrointestinal. El virus comienza un segundo ataque, causando que la condición del paciente empeore alrededor de 7 a 14 días después del inicio [102]. La reducción de linfocitos B puede ocurrir temprano en la enfermedad, que puede afectar la producción de anticuerpos en el paciente. Además, los factores inflamatorios asociados con las enfermedades que contienen principalmente Interleucina (IL)-6 aumentaron significativamente, lo que también contribuyó al agravamiento de la enfermedad alrededor de 2 a 10 días después del inicio [99].

A nivel inmunológico, se ha evidenciado niveles elevados de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias en pacientes con COVID-19 grave. Esta observación, junto con otros parámetros clínicos asociados a casos graves como linfopenia (disminución de linfocitos en sangre) e hiperferritinemia ha llevado a hipotetizar que un subgrupo de

pacientes de COVID-19 puede sufrir un síndrome de liberación de citoquinas. El síndrome de liberación de citoquinas (CRS por sus siglas en inglés), también denominado tormenta de citoquinas, es un síndrome causado por una respuesta inflamatoria sistémica mediada por citoquinas que puede desencadenarse por una variedad de factores como infecciones y algunos medicamentos. Las citoquinas son proteínas solubles que actúan sobre las células del sistema inmune y que regulan la activación, proliferación y reclutamiento celular. El síndrome de liberación de citoquinas se produce cuando se activan grandes cantidades de leucocitos (neutrófilos, macrófagos y mastocitos) y liberan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias. El CRS se describió inicialmente como un efecto adverso de terapias con anticuerpos monoclonales. Las principales citoquinas implicadas en la patogénesis del CRS incluyen la interleuquina (IL)-6, la IL-10, el interferón (IFN), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP1) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, IL-2, IL-2-receptor- e IL-8 también se han descrito durante el CRS. La patogénesis del CRS en pacientes con COVID-19 es todavía desconocida. Sin embargo, las observaciones clínicas apuntan a que cuando la respuesta inmune no es capaz de controlar eficazmente el virus, como en personas mayores con un sistema inmune debilitado, el virus se propagaría de forma más eficaz produciendo daño en el tejido pulmonar, lo que activaría a los macrófagos y granulocitos y conduciría a la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias. Esta inflamación pulmonar aumentada estaría asociada al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que se ha descrito como la principal causa de mortalidad por COVID-19 [99].

1.6.5. Diagnóstico

Las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la COVID-19 incluyen los métodos que detectan la presencia del propio virus y aquellos que detectan los anticuerpos producidos por el cuerpo humano en respuesta a la infección. Los tres tipos principales son [103]:

4. Pruebas moleculares [104], como la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) en tiempo real, es la prueba de

referencia para detectar la presencia del virus SARS-CoV-2. Esta metodología consiste en la purificación del material genético (ARN) del virus a partir de la muestra y su posterior detección por medio de la RT-PCR. Este tipo de análisis generalmente se realiza en laboratorios de diagnóstico de alta complejidad equipados con infraestructura y equipamiento requerido para realizar técnicas de biología molecular. Si bien cuenta con una alta sensibilidad y especificidad, el procesamiento de muestras y en consecuencia la emisión del resultado puede tardar varias horas. La RT-PCR da positivo durante varias semanas después de la primera infección (30 días de media, según algunos estudios) ^[105], ya que detecta la presencia del ARN del virus, aunque este ya no sea viable y el paciente haya superado la infección y ya no sea contagioso ^[106]. Entre los test moleculares también se encuentra la amplificación mediada por transcripción (ATM). Los resultados pueden tardar menos de 3,5 horas ^[107].

5. La prueba de antígenos (RAT, por sus siglas en inglés) detecta el virus no por su ARN, sino por algunas proteínas de su cubierta. Es más rápida y barata que la PCR, pero menos fiable ^[108].
6. Las pruebas de serología no detectan la presencia del virus sino de los anticuerpos generados por el sistema inmunológico después de la infección, los cuales persisten en el cuerpo entre pocas semanas y varios meses, quizás años. Por lo tanto, son útiles para estudios epidemiológicos, pero no son confiables para identificar si una persona está infectada en ese momento ^[109].

La radiología torácica (bien por radiografía, tomografía computerizada o ecografía) puede ayudar al diagnóstico de COVID-19 e identificar o descartar complicaciones pulmonares ^[109].

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 ^[45, 49]. 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 las enfermedades que presentan inmunodepresión ^[27, 29].

La sepsis ha representado un importante problema sanitario y económico a nivel mundial en las últimas décadas ^[27]. 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 ^[110, 111].

Hoy en día, la sepsis representa un problema de salud emergente con una tasa de incidencia que varía entre 50-300 casos / 100,000 habitantes / año ^[1-3]. Es una de las principales causas de muerte en pacientes hospitalizados ^[40]. 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 % ^[112]. 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 ^[113].

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, 112]. Datos previos muestran que la incidencia global de 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 ^[113].

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 ^[114]. Es probable que la incidencia de neumonía esté aumentando en países desarrollados debido al envejecimiento de la población ^[114].

De manera tradicional, se ha considerado que las bacterias son los únicos microorganismos infecciosos implicados en la sepsis, prestándose cada vez más atención a la presencia de hongos; sin embargo, antes de que apareciera el síndrome respiratorio agudo severo ocasionado por la pandemia del SARS-CoV2, los virus generalmente no se consideraban agentes infecciosos implicados en la sepsis, excepto en la neumonía secundaria adquirida en la comunidad y en pacientes receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas o de órgano sólido, que son considerados inmunodeficientes en parte debido a fármacos que deterioran la actividad de los linfocitos ^[44].

Los linfocitos son células indispensables para la defensa contra patógenos intracelulares como son los virus ^[115], por lo que su disfunción o disminución puede incrementar el riesgo de infección por este tipo de microorganismos ^[116-118]; aumentando también el riesgo de muerte del paciente ^[119].

Los virus respiratorios forman parte de la microbiota normal del tracto respiratorio ^[120-124]. En ocasiones producen infección, desarrollando a veces insuficiencia respiratoria y necesitando de hospitalización o ingreso en UCI ^[125,126]. Sin embargo, se desconoce la prevalencia y el impacto de los virus respiratorios en los pacientes con sepsis en el postoperatorio, a pesar de que puede existir disfunción de los linfocitos y linfopenia secundaria a la tormenta de citoquinas desencadenada tanto por la cirugía como por la sepsis ^[118,127]. Por esta razón pensamos que es probable que los virus respiratorios estén presentes en pacientes sépticos postoperatorios no trasplantados y que su presencia puede tener una influencia negativa en el resultado final de los pacientes.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Por los argumentos anteriores, planteamos como hipótesis de trabajo que la presencia de virus respiratorios en muestras respiratorias de pacientes con sepsis postquirúrgica ejercerá una influencia negativa en el resultado final de los pacientes.

4. OBJETIVOS

Objetivos principales:

- Determinar la prevalencia de virus respiratorios en pacientes no trasplantados con sépsis postquirúrgica y su impacto en la mortalidad

Objetivos secundarios:

- Epidemiología de los virus respiratorios en pacientes adultos ingresados en UCI con sepsis postquirúrgica.
- Influencia del recuento de linfocitos y su relación con la mortalidad.
- Incidencia de coinfección vírica, bacteriana y fúngica.
- Detectar otras posibles variables relacionadas la presencia de virus respiratorios en la muestra.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio preliminar observacional se realizó en la UCI posquirúrgica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, centro español de tercer nivel con 800 camas. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de investigación de medicamentos (CEIm) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y, se realizó de acuerdo con las pautas establecidas para experimentos con humanos de la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes o a través de familiares directos cuando los primeros no pudieron darlo por su estado físico deteriorado.

5.1. Diseño del estudio y selección de pacientes

Fueron incluidos de manera prospectiva y consecutiva desde enero de 2017 hasta diciembre de 2019, todos los pacientes adultos con sospecha de sepsis durante el postoperatorio en la Unidad de Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. El tratamiento fue el habitual para este tipo de pacientes, siguiendo las pautas de buena práctica clínica, por lo que se recogieron y analizaron muestras respiratorias, de sangre, de orina, de catéter y del sitio quirúrgico en busca de bacterias y hongos cuando se sospechaba sepsis. A todos los pacientes sépticos no intubados se les realizó un frotis de la parte posterior de la nasofaringe y a los intubados, un BAL mediante broncoscopio en busca de virus respiratorios.

El análisis retrospectivo de los datos nos permitió dividir la muestra completa de pacientes en 2 grupos:

1. Grupo con virus positivo (n = 64), formado por pacientes con una muestra respiratoria con virus positivo.
2. Grupo virus negativo (n = 159), formado por los pacientes sin ninguna muestra respiratoria positiva al virus.

Al analizar los resultados, también decidimos dividir el grupo de virus positivos en 2 grupos:

1. Supervivientes (n=43).
2. Muerte en los primeros 28 días después de la cirugía (n = 21), para estudiar la tendencia de los resultados alcanzados.

Los criterios de exclusión fueron ser menor de dieciocho años, haber sido sometido a trasplante de órganos sólidos o de células madre, la presencia de alguna neoplasia hematológica, tomar medicamentos inmunosupresores durante al menos las últimas 4 semanas, ser VIH positivo, haber recibido medicamentos antivirales el mes anterior o durante el ingreso hospitalario, fallecer en las primeras 24 horas posteriores al ingreso en la UCI y tener un volumen de muestra respiratorio insuficiente para el análisis del virus.

5.2. Recogida de datos

En el momento de la inclusión de los pacientes en el estudio se recogieron de manera prospectiva variables demográficas, las comorbilidades, la cirugía y los peores datos clínicos y de laboratorio de las primeras 24 horas después del diagnóstico de sepsis. La gravedad de la enfermedad se evaluó el día del diagnóstico de sepsis mediante la escala SOFA ^[128] y la puntuación de *Scale and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II ^[129]. Después del alta hospitalaria, los datos con respecto a la fuente de infección, los microorganismos aislados, la duración de la terapia de ventilación mecánica, la estancia hospitalaria total y en la UCI y la mortalidad durante los primeros 28 días después de la cirugía se recogieron de los registros médicos de los pacientes.

5.3. Definiciones

La definición de sepsis se estableció en base a la Conferencia Internacional de Definiciones de Sepsis de 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS, en la que se describieron las diferentes etapas de la sepsis (sepsis, sepsis grave y shock séptico) ^[44]. Los pacientes fueron reclutados para el estudio cuando se encontraban en cualquiera de estas etapas de sepsis. El shock séptico se definió siguiendo la misma Conferencia Internacional de Definición de Sepsis ^[44].

La neumonía / traqueo bronquitis se definió como neumonía definida clínicamente siguiendo los criterios de los Centros para el control y prevención de enfermedades

(CDC) ^[130]. La infección del sitio quirúrgico y la bacteriemia también se definieron siguiendo los criterios del CDC ^[130]. En el grupo de bacteriemia se incluyeron las bacteriemias primarias y secundarias.

La colonización por catéter venoso central se definió como el crecimiento significativo de microorganismos (> 15 unidades formadoras de colonias) desde la punta del catéter siguiendo el método semicuantitativo descrito por Maki et al ^[131], definición también utilizada por otros autores ^[132].

La peritonitis se definió utilizando la definición de los CDC de infección intraabdominal ^[130].

5.4. Cuantificación de Procalcitonina y Proteína-C reactiva

La medición de la procalcitonina (PCT) en plasma se realizó usando un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia en un analizador químico (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Meylan, Francia); límite de detección de 0.02 ng/mL. La proteína -C reactiva (CRP) se midió en suero usando un ensayo inmunoturbimétrico mejorado con partículas (Analizador de módulo e501, Roche Diagnostics); con un límite de detección de 0.15 mg/dL.

5.5. Evaluación virológica

Para la evaluación virológica, se hizo reaccionar el hisopo de cada paciente con 3 ml de Universal Tractor Medium (UTM), para posteriormente extraer el RNA y el DNA mediante Emag® (bioMérieux). A continuación se amplificó el material genético mediante una técnica de PCR multiplex con una batería de cebadores y posteriormente se hibridó usando microesferas marcadas para su detección en el Sistema MAGPIX, utilizando los reactivos NxTAG-RPP (Luminex®, Austin, TX, USA). Estos reactivos detectaban los siguientes virus respiratorios: adenovirus; bocavirus; varios tipos de coronavirus humanos (hCoV), hCoV-HKU1, hCoV-NL63, hCoV-OC43, hCoV-229E; metapneumovirus; rinovirus/enterovirus; virus influenza A, subtipos A(H1N1) pdm09

y A(H3N2); virus influenza B; virus parainfluenza 1, 2, 3 y 4; y virus respiratorio sincitial (RSV) subtipos A y B.

5.6. Análisis estadístico

Se llevó a cabo un estudio preliminar debido a la imposibilidad de reclutar de forma segura más muestras respiratorias de pacientes a finales del año 2019. Esto fue debido a la aparición de la pandemia del SARS-CoV2, un nuevo virus respiratorio no encontrado previamente en pacientes y cuyo comportamiento aún se desconoce.

Para comprobar la distribución normal de los datos se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos cuantitativos se expresaron como medianas y rangos intercuartílicos 25-75 (Q1-Q3) y los datos cualitativos como números absolutos y porcentajes.

Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fischer, cuando fue apropiado. Las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba U de Mann-Whitney. Para evaluar el impacto de la presencia de virus respiratorios en la supervivencia se construyeron curvas de Kaplan-Meier. Se realizó un análisis de regresión logística multivariante para identificar factores independientes relacionados con la prueba de PCR positiva para virus respiratorios, utilizando valores de corte de linfocitos absolutos y plaquetas como variables principales. Se utilizaron para ajustar en el modelo los posibles factores clínicos de confusión que produjeron $p \leq 0,1$ en el análisis univariante.

Los valores de corte óptimos de recuento absoluto de linfocitos y plaquetas para predecir una prueba de PCR positiva para virus respiratorios en la población estudiada, se obtuvieron utilizando el punto de operación óptimo (OOP), que resulta ser el valor para el cual el punto de la curva ROC tenía la mínima distancia a la esquina superior izquierda (donde la sensibilidad = 1 y la especificidad = 1). Según el teorema de Pitágoras, esta distancia es:

$$\text{OOP} = \sqrt{(1 - \text{sensitivity})^2 + (1 - \text{specificity})^2}$$

Los resultados se resumen como odds ratios ajustados (ORa) e intervalos de confianza (IC) del 95%. El rendimiento diagnóstico del modelo se confirmó mediante una curva

de característica operativa del receptor (ROC). Los resultados derivados del análisis de regresión logística multivariante se validaron mediante el método bootstrapping, utilizando 1000 muestras aleatorias. El nivel de significancia se estableció en $p \leq 0.05$. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS 24.0.

6. RESULTADOS

6.1. Características de los pacientes sépticos

Para este estudio se reclutaron un total de 223 pacientes sépticos. Se aislaron virus respiratorios en el 28,7% de ellos. Las características de los pacientes, los datos intra y postoperatorios se expresan en la Tabla 3-A, 3-B, 3-C, 3-D.

Table 3-A: Características de los pacientes, variables intra y postoperatorias.

VARIABLE	Muestra para virus negativa n=159 (71.3%)	Muestra para virus positiva n=64 (28.7%)	P valor
Edad (años)	71 [63-77]	71 [64-76]	0.934
Género			
Masculino	99 (62.26)	43 (67.18)	0,489
Femenino	60 (37.73)	21 (32.81)	
Comorbilidades			
Fumador	46 (28.9)	14 (21.9)	0.516
Diabetes mellitus	29 (18.2)	20 (31.3)	0.282
Hipertensión arterial	86 (54.1)	42 (65.6)	0.034
Insuficiencia renal crónica	18 (11.3)	4 (6.3)	0.115
EPOC	24 (15.1)	6 (9.4)	0.251
Enfermedad hepática crónica	12 (7.5)	3 (4.7)	0.295

EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; los datos cuantitativos se expresaron como datos cualitativos a través de números absolutos y porcentajes. Las diferencias se consideraron significativas cuando $p \leq 0.05$.

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 71 años. El porcentaje de pacientes varones fue superior tanto en aquellos con muestra negativa para virus respiratorios (62.26%) como en los que obtuvieron un resultado positivo (67.18%), aunque este dato no resultó ser estadísticamente significativo. En cuanto a las comorbilidades más frecuentes dentro del grupo con muestra positiva para virus respiratorios estaban la hipertensión arterial (65.6%), la diabetes mellitus (31.3%) y ser fumador (21.9%). Otras comorbilidades menos frecuentes fueron la EPOC (9.4%), la insuficiencia renal crónica (6.3%) y la enfermedad hepática crónica (4.7%). La

comorbilidad más frecuente en el grupo con muestra respiratoria negativa también fue la hipertensión arterial (54.1%), seguida de ser fumador (28.9%), diabetes mellitus (18.2%), EPOC (15.1%), insuficiencia renal crónica (11.3%) y, por último, enfermedad hepática crónica (7.5%).

La hipertensión arterial resultó ser la única comorbilidad estadísticamente significativa en el grupo con muestra positiva para virus respiratorios, con un P valor de 0.034.

Table 3-B: Características de los pacientes, variables intraoperatorias y postoperatorias.

VARIABLE	Muestra para virus negativa n=159 (71.3%)	Muestra para virus positiva n=64 (28.7%)	P valor
Datos intraoperatorios			
Cirugía principal programada			0.393
Cirugía cardíaca	94 (59.1)	29 (45.0)	
Cirugía abdominal	50 (31.5)	23 (36.0)	
Cirugía vascular	7 (4.4)	5 (8.0)	
Otras cirugías	8 (5.0)	7 (11.0)	
Duración de la cirugía (minutos)	210 [145-300]	205 [150-275]	0.687

Los datos cuantitativos se expresaron como números absolutos y porcentajes. Las diferencias se consideraron significativas cuando $p \leq 0.05$.

Como variables intraoperatorias se recogieron el tipo y la duración de la cirugía programada a la que fueron sometidos los pacientes. En cuanto al tipo de cirugía, en ambos grupos, la cirugía cardíaca programada fue la más frecuente, siendo de un 59.1% en el grupo con muestra de virus respiratorios negativos y de un 45% en el grupo con muestra positiva. La cirugía abdominal fue la siguiente en frecuencia.

La duración media de la cirugía en minutos fue de 210 minutos para el grupo con muestra negativa y de 205 minutos en los de muestra positiva.

Table 3-C: Características de los pacientes, variables intraoperatorias y postoperatorias.

VARIABLE	Muestra para virus negativa n=159 (71.3%)	Muestra para virus positiva n=64 (28.7%)	P valor
Datos postoperatorios			
Escala APACHE II	15 [12-17]	15 [13-18]	0.110
Escala SOFA	8 [6-10]	8 [6-10]	0.481
Creatinina (mg/dl)	1.40 [0.92-2.29]	1.60 [0.98-2.50]	0.630
Procalcitonina (ng/ml)	2.86 [0.68-14]	4.69 [0.77-18.00]	0.383
Proteína C-reactiva (mg/dl)	260 [136-344.7]	212 [138-311]	0.290
Lactato (mmol/L)	2.83 [1.78-4.38]	2.70 [1.78-4.12]	0.969
Leucocitos (U/ μ l)	11130 (9100-15940)	8560 (4850-17820)	0.402
Linfocitos (U/ μ l)	1100 [610-1660]	800 [610-1150]	0.028
Plaquetas (U/ μ l)	98000 [21000-170000]	142000 [70000- 215000]	0.037
PaO ₂ /FiO ₂	191.24 [120.00-221.00]	176.00 [126.00-230.00]	0.208

APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; PaO₂, presión arterial parcial de oxígeno; FiO₂, fracción inspirada de oxígeno. Los datos cuantitativos se expresan como mediana con rango intercuartílico (IQR=[Q1-Q3]). Las diferencias se consideraron significativas cuando $p \leq 0.05$.

Durante el postoperatorio y dentro de las primeras 24 horas del diagnóstico de sepsis se recogieron los siguientes datos: puntuación en las escalas SOFA y APACHE II, valores analíticos de creatinina, PCT, PCR, ácido láctico, leucocitos, linfocitos, plaquetas y el cociente PaO₂/FiO₂, siendo estadísticamente significativos el valor de los linfocitos absolutos y de las plaquetas con un P valor de 0.028 y 0.037 respectivamente.

Table 1-D: Características de los pacientes, variables intraoperatorias y postoperatorias.

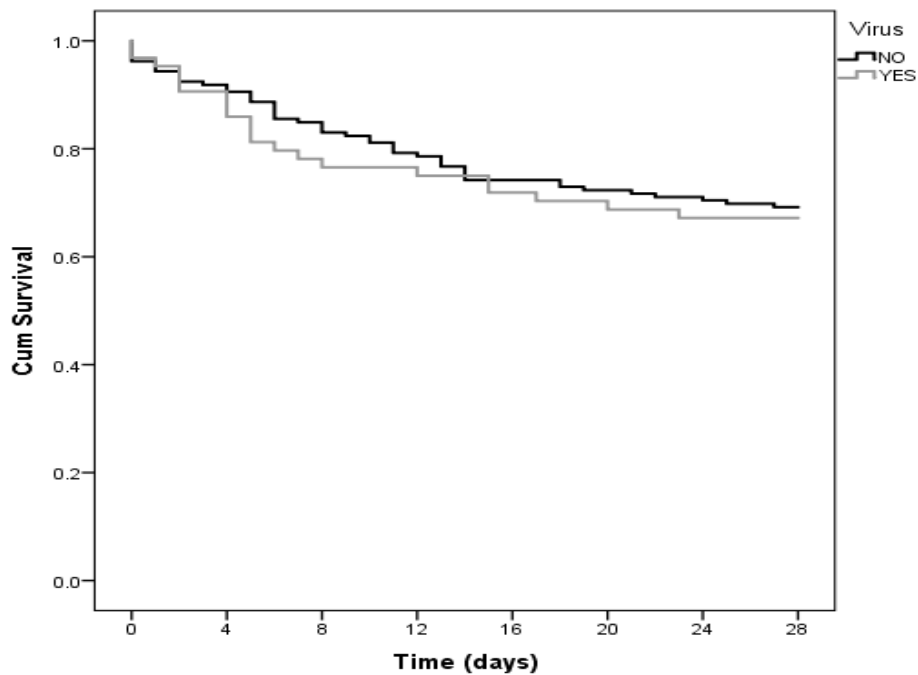
VARIABLE	Muestra para virus negativa n=159 (71.3%)	Muestra para virus positiva n=64 (28.7%)	P valor
Otros datos postoperatorios			
Bacteremia	46 (28.9)	15 (23.4)	0.405
Infección de catéter venoso central	66 (41.5)	22 (34.4)	0.365
Infección del sitio quirúrgico	51 (32.1)	15 (23.4)	0.201
Neumonía/Traqueobronquitis	40 (25.2)	22 (34.4)	0.116
Peritonitis	51 (32.1)	23 (35.9)	0.638
Shock séptico	60 (37.7)	33 (51.6)	0.058
Ventilación mecánica (días)	3 [0-7]	3 [0-5]	0.335
Ventilación mecánica > 48 hours	54 [34.0]	21 (32.8)	0.869
Transfusión	62 (39.0)	23 [35.9]	0.671
Estancia total en UCI (días)	11 [6-18]	9 [5-17]	0.397
Estancia total en el hospital (días)	26 [16-42]	25 [17-43]	0.924
Mortalidad al 28 th día postoperatorio	49 (30.8)	21 (32.8)	0.772

Los datos cuantitativos se expresan como mediana con rango intercuartílico (IQR = [Q1-Q3]) y los datos cualitativos como número absoluto y porcentaje. Las diferencias se consideraron significativas cuando $p \leq 0.05$

Los datos demográficos de los pacientes fueron similares entre los grupos, así como sus condiciones comórbidas, a excepción de la hipertensión que fue significativamente más prevalente en el grupo de virus positivos ($p = 0.034$). En las primeras 24 horas del

diagnóstico de sepsis, el recuento absoluto de linfocitos fue significativamente menor en el grupo con virus positivos ($p = 0.028$) y el recuento de plaquetas fue mayor ($p = 0.037$). Los pacientes con virus positivos estaban con mayor frecuencia en shock séptico, pero esta diferencia no fue significativa ($p = 0.058$). No hubo diferencias en el desarrollo de neumonía ($p = 0.116$) ni en los días de ventilación mecánica ($p = 0.335$).

No se encontraron diferencias significativas en las tasas de supervivencia a los 28 días entre ambos grupos ($p = 0.772$). En la Figura 29 se muestran las curvas de Kaplan Meier.



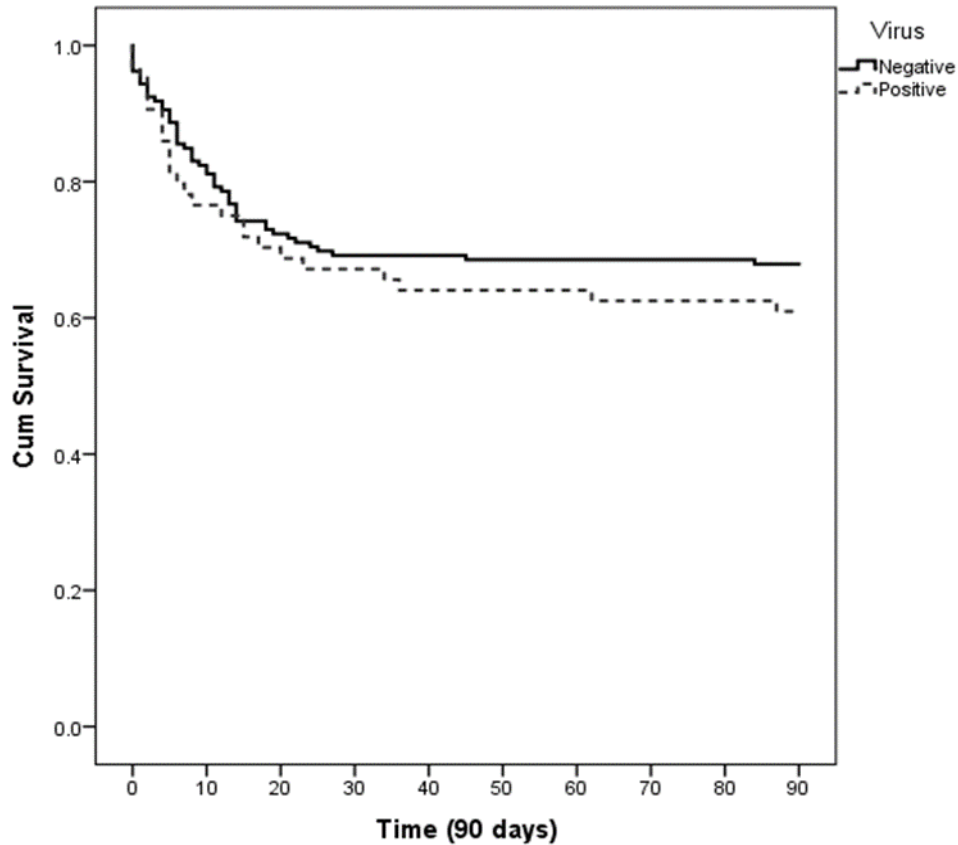


Figura 29: Curvas de supervivencia de Kaplan Meier a los 28 y a los 90 días de los grupos con virus positivos y negativos.

6.2. Muestras respiratorias

Los microorganismos encontrados en las muestras respiratorias se resumen en la Tabla 4.

En las muestras respiratorias también se aislaron bacterias y hongos. Hubo coinfección por bacterias y hongos en el 31,3% y el 18,8% de los pacientes con virus positivos, respectivamente. El microorganismo coinfectante más común fue el hongo *Candida albicans* (15,6%), seguido de la bacteria *Haemophilus influenzae* (7,8%). En las muestras respiratorias del grupo con virus negativo, se aislaron bacterias con más frecuencia (42,1%) y hongos con menos frecuencia (7,5%) que en las del grupo con virus positivo. La diversidad bacteriana también fue mayor en el grupo negativo al virus. El microorganismo más común en el grupo de virus negativos fue la bacteria *Haemophilus influenzae* (10,1%).

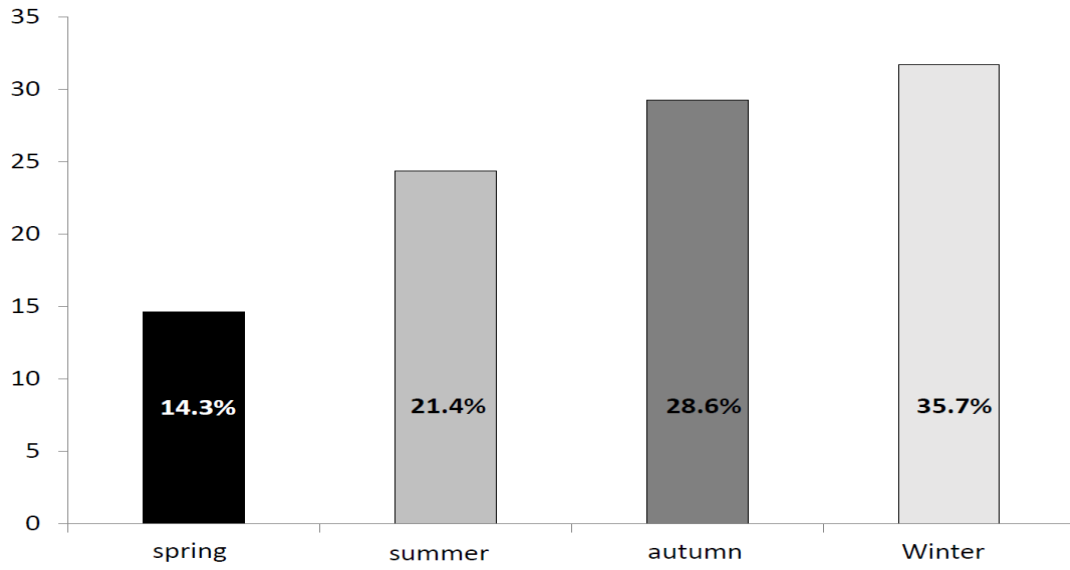
Tabla 4-A. Virus, bacterias y hongos encontrados en las muestras respiratorias

MICROORGANISMO	Pacientes con virus negativos n=159	Pacientes con virus positivos n=64
Virus		
Rhinovirus/Enterovirus	0 (0.0)	21 (32.8)
Bocavirus	0 (0.0)	13 (20.3)
Metapneumovirus	0 (0.0)	12 (18.8)
Virus Influenza A	0 (0.0)	10 (15.6)
Virus Parainfluenza	0 (0.0)	7 (10.9)
Adenovirus	0 (0.0)	4 (6.3)
Virus Respiratorio Sincitial	0 (0.0)	6 (9.4)
Coronavirus	0 (0.0)	2 (3.1)

Los datos se expresan como número absoluto y porcentaje.

En la Tabla 4-A aparecen los ocho tipos diferentes de virus respiratorios que se identificaron en los pacientes con virus positivos. El virus aislado más común fue rinovirus / enterovirus (32,8%). Se observó coinfección por dos especies diferentes de virus en 11 pacientes (17.2%) en el momento del diagnóstico de sepsis.

El invierno fue la estación del año donde se aislaron con más frecuencia los virus respiratorios (35.7%) seguida por el otoño (28.6%).



Seasons distribution of each respiratory virus

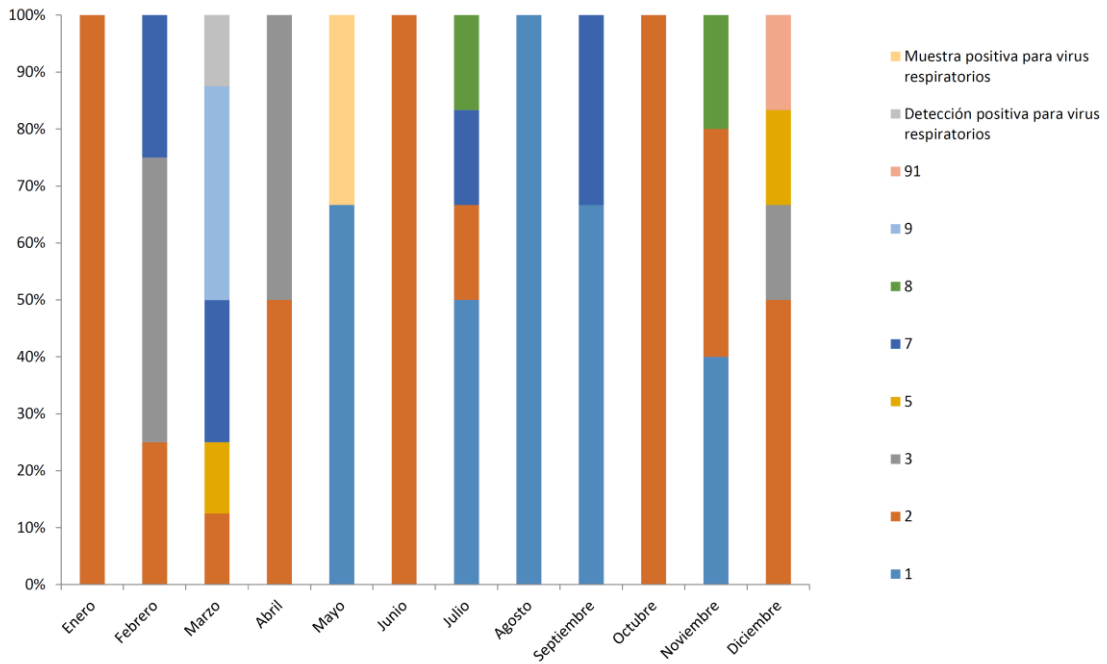


Figura 30. Distribución de los virus según las estaciones y los meses del año

Tabla 4-B. Virus, bacterias y hongos encontrados en las muestras respiratorias

MICROORGANISMO	Pacientes con virus negativos n=159	Pacientes con virus positivos n=64
Bacterias Gram negativas		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	9 (5.7)	0 (0.0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (1.3)	0 (0.0)
<i>Enterobacter sakazakii</i>	2 (1.3)	0 (0.0)
<i>Escherichia coli</i>	1 (0.6)	2 (3.1)
<i>Haemophilus influenzae</i>	16 (10.1)	5 (7.8)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	8 (5.0)	4 (6.3)
<i>Klebsiella Oxytoca</i>	1 (0.6)	0 (0.0)
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	5 (3.1)	2 (3.1)
<i>Morganella morganii</i>	1 (0.6)	0 (0.0)
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (1.9)	0 (0.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (3.8)	4 (6.3)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (1.3)	1 (1.6)

Los datos se expresan como número absoluto y porcentaje.

En ambos grupos de pacientes la bacteria gram negativa aislada con más frecuencia fue *Haemophilus influenzae*, siendo un 10.1% en los pacientes con virus negativos y un 7.8% en aquellos con virus positivos en la muestra respiratoria. La siguiente bacteria gram negativa más detectada fue *Acinetobacter baumannii* (5.7%) en el grupo con virus negativos y, *Haemophilus parainfluenzae* y *Pseudomona aeruginosa* (6.3%) en el grupo con virus positivos.

Tabla 4-C. Virus, bacterias y hongos encontrados en las muestras respiratorias

MICROORGANISMO	Pacientes con virus negativos n=159	Pacientes con virus positivos n=64
Virus		
Bacterias Gram positivas		
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (3.8)	2 (3.1)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 (1.9)	0 (0.0)
<i>Staphylococcus hominis</i>	1 (0.6)	0 (0.0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (0.6)	0 (0.0)

Los datos se expresan como número absoluto y porcentaje

Staphylococcus aureus fue la bacteria gram positiva que más se detectó tanto en los pacientes con virus negativos como en los que presentaron virus positivos, con un 3.8% y un 3.1% respectivamente.

Tabla 4-D. Virus, bacterias y hongos encontrados en las muestras respiratorias

MICROORGANISMO	Pacientes con virus negativos n=159	Pacientes con virus positivos n=64
Hongos		
<i>Candida albicans</i>	9 (5.7)	10 (15.6)
Otras especies de <i>Candida</i>	3 (1.9)	2 (3.1)

Los datos son expresados como número absoluto y porcentaje

Dentro de los hongos aislados, *Candida albicans* fue el más frecuente en ambos grupos, siendo detectado en un 5.7% dentro de los pacientes con virus negativos y en un 15.6% entre los que obtuvieron virus positivos.

6.3. Análisis del punto de operación óptimo (OOP) de linfocitos y plaquetas

El análisis OOP de linfocitos y plaquetas identificó que un recuento de linfocitos de 928 / μl y un recuento de plaquetas de 128500 / μl en el momento del diagnóstico de sepsis eran los valores de corte óptimos para predecir la detección de virus respiratorios en las muestras respiratorias de nuestros pacientes sépticos posoperatorios no trasplantados.

6.4. Factores relacionados con la infección por virus

Los análisis de regresión logística mostraron que tener valores de un recuento absoluto de linfocitos ≤ 928 / μl en el primer día del diagnóstico de sepsis, se relacionaron con un riesgo 3.76 veces mayor de presentar una prueba PCR positiva para virus respiratorios en comparación con los pacientes con un mayor número de estas células. Además, tener hipertensión arterial como comorbilidad preoperatoria y plaquetas > 128500 / μl el primer día del diagnóstico de sepsis se determinaron como factores de riesgo independientes de tener virus respiratorios. (Tabla 5)

Table 5. Análisis de regresión logística

	OR	95% CI	P valor
Hipertensión arterial	2.69	1.13-6.36	0.025
Linfocitos $\leq 928/\mu\text{l}$	3.76	1.71-8.27	0.001
Plaquetas $> 128500/\mu\text{l}$	4.27	1.92-9.50	< 0.001

OR, Odds Ratio; CI, Intervalo de Confianza. Las diferencias se consideraron significativas cuando $p \leq 0.05$

6.5. Mortalidad en los pacientes con aislamiento de virus en muestras respiratorias

En la tabla 6 se muestran los datos sociodemográficos, intra y postoperatorios de los pacientes con PCR positiva para virus respiratorios, tanto para los que estaban vivos como para los que habían fallecido a los 28 días del postoperatorio.

No hubo diferencias significativas en las variables preoperatorias. Los pacientes del grupo con virus positivos que murieron se habían sometido de manera significativa a más cirugías abdominales que los que sobrevivieron, en quienes la cirugía cardíaca fue la más prevalente. No hubo diferencias significativas en el recuento absoluto de linfocitos en las primeras 24 horas del diagnóstico de sepsis entre los supervivientes y los pacientes que fallecieron ($p = 0,909$), aunque los que fallecieron sufrieron shock séptico con mayor frecuencia ($p = 0,005$).

Tabla 6-A: Características de los supervivientes y de los fallecidos en el grupo de virus respiratorios positivos

VARIABLE	Supervivientes n=43 (67.2%)	Fallecidos en el 28th día n=21 (32.8%)	P valor
Edad (años)	72 [64-78]	68 [65-73]	0.252
Género			0.529
Masculino	30 (69.8%)	13 (61.9)	
Femenino	13 (30.2%)	8 (38.1)	
Comorbilidades			
Fumador	11 (25.6)	3 (14.3)	0.356
Diabetes mellitus	13 (30.20)	7 (33.3)	0.802
Hipertensión arterial	26 (60.5)	16 (76.2)	0.214
Insuficiencia renal crónica	1 (2.3)	3 (14.3)	0.099
EPOC	5 (11.6)	1 (4.8)	0.646
Enfermedad hepática crónica	2 (4.7)	1 (4.8)	1.00

EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; Los datos cuantitativos se expresan como datos cualitativos como número absoluto y porcentaje. Las diferencias se consideraron significativas cuando $p \leq 0.05$

Tabla 6-B: Características de los supervivientes y de los fallecidos en el grupo de virus respiratorios positivos

VARIABLE	Supervivientes n=43 (67.2%)	Fallecidos en el 28 th día n=21 (32.8%)	P valor
Datos intraoperatorios			
Cirugía principal programada			
Cirugía cardíaca	13 (30.2)	10 (47.6)	0.972
Cirugía abdominal	2 (4.7)	3 (14.3)	
Cirugía vascular	3 (7.0)	4 (19.0)	
Otras cirugías	210 [150-250]	195 [135-358]	
Duración de la cirugía (minutos)			

Los datos cuantitativos se expresan como número absoluto y porcentaje. Las diferencias se consideraron significativas cuando $p \leq 0.05$

Tabla 6-C: Características de los supervivientes y de los fallecidos en el grupo de virus respiratorios positivos

VARIABLE	Supervivientes n=43 (67.2%)	Fallecidos en el 28 th día n=21 (32.8%)	P valor
Datos postoperatorios			
Escala APACHE II	4 [2-8]	9 [6-11]	0.003
Escala SOFA			
Creatinina (mg/dl)	1.31 [0.89-2.14]	2.50 [1.54-3.16]	0.015
Procalcitonina (ng/ml)	1.25 [0.15-7.10]	4.69 [0.33-16.50]	0.165
Proteína C-reactiva (mg/dl)	198.50 [136.00-322.50]	222.00 [158.00- 230.00]	0.737
Lactato (mmol/L)	1.99 [1.00-3.69]	2.70 [1.09-3.90]	0.433
Leucocitos (U/ μ l)	14495 [11770-19640]	19000 [13680- 23000]	0.186
Linfocitos (U/ μ l)	800 [500-1410]	800 [670-1030]	0.909
Plaquetas (U/ μ l)	163500 [114500-212500]	89000 [35000- 230000]	0.395
PaO ₂ /FiO ₂	191.24 [120.00-221.00]	176.00 [126.00- 230.00]	0.079

APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; PaO₂, presión arterial parcial de oxígeno; FiO₂, fracción inspirada de oxígeno. Los datos cuantitativos se expresan como mediana con rango intercuartílico (IQR=[Q1-Q3]). Las diferencias se consideraron significativas cuando $p \leq 0.05$.

Tabla 6-D: Características de los supervivientes y de los fallecidos en el grupo de virus respiratorios positivos

VARIABLE	Supervivientes n=43 (67.2%)	Fallecidos en el 28 th día	P valor
Otros datos postoperatorios			
Bacteremia	12 (27.9)	10 (47.6)	0.119
Infección de catéter venoso central	8 (18.6)	7 (33.3)	0.197
Infección del sitio quirúrgico	26 (60.5)	17 (81.0)	0.101
Peritonitis	14 (32.6)	10 (47.6)	0.280
Shock séptico	16 (37.2)	17 (81.0)	0.005
Ventilación mecánica (días)	1 [0-4]	3 [1-6]	0.093
Ventilación mecánica > 48 hours	11 (25.6)	10 (47.6)	0.078
Transfusión	12 (27.9)	11 (52.4)	0.055
Estancia total en UCI (days)	9 [5-17]	12 [5-18]	0.856
Estancia total en el hospital (días)	27 [18-47]	25 [8-36]	0.210

UCI, Unidad de cuidados intensivos. Los datos cuantitativos se expresan como mediana con rango intercuartílico (RIC=[Q1-Q3]) y los cualitativos como número absoluto y porcentaje. Se consideraron diferencias significativas cuando $p \leq 0,05$.

7. DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de este estudio son que, en el postoperatorio, en pacientes sépticos no trasplantados, en el momento del diagnóstico de sepsis:

3. Se aislaron virus respiratorios en el 28,7% de los pacientes mediante la técnica basada en la PCR.
4. Un recuento de linfocitos $\leq 928/\mu\text{L}$ el primer día del diagnóstico de sepsis se relacionó con un riesgo 3,76 veces mayor de tener una prueba PCR positiva para un virus respiratorio.
5. La comorbilidad hipertensión arterial y plaquetas $>128500/\mu\text{L}$ también se relacionaron con mayor riesgo de tener una prueba PCR positiva.
6. La mortalidad en el día 28 del postoperatorio no fue significativamente diferente entre los pacientes con PCR positiva y negativa.

7.1. Prevalencia de virus en muestras respiratorias

La prevalencia de virus respiratorios en los pacientes adultos ingresados en UCI descrita en la literatura es muy variable (18-32%), quizás esto es debido a la gran variabilidad de las poblaciones estudiadas ^[133-135].

Entre otros estudios encontramos el de Loubet P. et al, el cual evalúa la proporción de virus respiratorios y su impacto en el resultado de la neumonía adquirida en el hospital en la unidad de cuidados intensivos. Se seleccionaron retrospectivamente casos de neumonía adquirida en el hospital entre pacientes que se sometieron a detección de virus respiratorios mediante PCR multiplex en la UCI de un hospital francés de atención terciaria desde mayo de 2014 hasta abril de 2016. Se detectaron virus respiratorios en el 32% de los pacientes.

Daubin C. et al llevaron a cabo un estudio de cohorte prospectivo que incluía a todos los adultos ventilados durante más de 48 horas e ingresados en una unidad de cuidados intensivos durante un período de 12 meses. Las muestras respiratorias en el momento de

la intubación se evaluaron por cultivo, por ensayo de inmunofluorescencia indirecta o por métodos moleculares en aspirados traqueobronquiales sistemáticos. En este caso, se aislaron virus en el 22% de los pacientes.

En nuestro estudio, la prevalencia de virus respiratorios estuvo en el extremo superior de este rango (28,7%), aunque no pudimos encontrar ningún otro trabajo realizado exclusivamente en pacientes adultos postoperatorios no trasplantados con sepsis de cualquier origen para comparar adecuadamente nuestros resultados.

Rhinovirus/enterovirus, seguido de bocavirus y metapneumovirus, fueron los virus más comúnmente detectados en las muestras respiratorias de nuestros pacientes positivos para virus. Este mismo resultado se ha obtenido en diferentes trabajos, entre ellos, el de Daubin C. et al, que llevaron a cabo un estudio de cohortes prospectivo para evaluar la epidemiología y el resultado clínico de muestras respiratorias positivas para virus en pacientes ventilados. El rinovirus también fue el virus aislado con mayor frecuencia, hasta en un 42 % del total de las muestras positivas.

El rinovirus (HRV) pertenece a la familia *Picornaviridae*. Son virus de ARN monocatenario de sentido negativo, que anteriormente formaban un género propio, pero han sido reclasificados por el Comité Internacional de Taxonomía y ahora pertenecen al género enterovirus ^[136, 137]. Estos virus se encuentran en diferentes entornos y en pacientes tanto sintomáticos como asintomáticos ^[121,133,134,138-141]. Su capacidad para causar infecciones asintomáticas persistentes ^[142], que no conducen al rechazo de los pacientes para la cirugía, junto con un largo período de excreción viral ^[136,142], pueden ser las razones por las cuales los HRV fueron los virus más comúnmente encontrados en nuestros pacientes con virus positivos. Es difícil comparar la frecuencia relativa de los otros virus detectados aquí con la observada en otros estudios debido a la gran variabilidad de las poblaciones estudiadas y el alto grado de diversidad de microbiomas interpersonales, incluso en ausencia de enfermedad ^[142-145].

En un 17.2% de los pacientes con virus positivos se detectaron simultáneamente dos géneros diferentes de virus respiratorios, lo que supone una prevalencia superior a la descrita en la literatura (4,8-11 %) ^[134,146,147]; sin embargo, se encontró un menor grado y variedad de coinfección bacteriana en el grupo con virus positivos en comparación con el grupo con virus negativos.

La prevalencia más baja de diferentes tipos de virus la encontramos en el estudio de Pierangeli A. et al, en el que se reclutaron durante un año niños hospitalizados consecutivamente por infección respiratoria aguda en un Departamento de Pediatría en Roma para caracterizar los virus involucrados. Doscientos veintisiete niños se inscribieron en el estudio con el diagnóstico de asma, bronquiolitis, bronconeumonía o bronquitis laringo-traqueal. Se adoptó un enfoque molecular utilizando ensayos específicos de transcripción inversa (RT)-PCR que detectaron 13 virus respiratorios, incluido el metapneumovirus y los nuevos coronavirus NL63 y HKU1; la mayoría de los fragmentos amplificados se secuenciaron para confirmar los resultados positivos y diferenciar la cepa. Se detectaron patógenos virales en 97 muestras (42,7%), con un 4,8% de infecciones duales identificadas.

Una función principal de cualquier ecosistema de microorganismos es crear un estado simbiótico, bloqueando el crecimiento descontrolado de gérmenes que pueden provocar una infección posterior, de tal forma que a mayor variedad de microorganismos, mayor salud respiratoria tendrá la persona ^[120]. El tracto respiratorio superior está colonizado por ensamblajes bacterianos, virales y fúngicos residentes especializados, que evitan que los patógenos potenciales crezcan demasiado y se diseminen hacia los pulmones, funcionando así como guardianes de la salud respiratoria.

La maduración y el desarrollo anatómico del tracto respiratorio humano es un proceso complejo con múltiples etapas que ocurre tanto en la vida prenatal como en la posnatal. El proceso de maduración depende, en parte, de la exposición a desencadenantes microbianos y ambientales, y como resultado obtenemos un sistema de órganos altamente especializado con varios nichos distintos, cada uno de ellos está sujeto a gradientes microbianos, celulares y fisiológicos específicos.

El microbioma respiratorio es dinámico durante los primeros años de vida y su desarrollo se ve afectado por distintos factores ambientales y del huésped, entre los que se encuentran el modo de nacimiento, el tipo de alimentación y el tratamiento con antibióticos.

A través de la alteración de la microbiota, los antibióticos pueden ayudar a que otros microorganismos distintos de las bacterias crezcan y provoquen infecciones. Es posible que antes del diagnóstico de sepsis el grupo con virus positivos recibiera antibióticos

que podrían haber provocado una reducción de la microbiota y un aumento del crecimiento de virus, pero esto no lo podemos saber con este estudio ya que no se recogió este aspecto. Puede ser interesante investigar este factor en otros estudios y observar si las intervenciones dirigidas a mantener y restablecer la microbiota normal tienen efecto sobre la presencia de virus respiratorios. La existencia simultánea de múltiples virus respiratorios se ha asociado con síntomas clínicos más graves ^[148], aunque la implicación en el pronóstico es incierta ^[136,149]. No buscamos la relación entre la coinfección viral y la gravedad de los síntomas clínicos o el pronóstico en este estudio, ya que no era nuestro objetivo.

7.2. Comorbilidades asociadas con la presencia de virus

En la pandemia actual se ha determinado que la HTA es una de las comorbilidades más frecuentes de los pacientes hospitalizados afectados por el virus respiratorio SARS-CoV-2; pero, Drager et al. ^[150] afirman que no existen grandes estudios prospectivos de cohortes que demuestren que los pacientes hipertensos son más susceptibles a la infección por este virus. Sin embargo, sí observamos en nuestros pacientes sépticos postoperatorios, que aquellos que eran hipertensos en el preoperatorio tenían un riesgo 2,69 veces mayor de tener un virus respiratorio en el primer día del diagnóstico de sepsis que aquellos con presión arterial normal. La característica hiperfunción del sistema nervioso simpático que presentan los pacientes hipertensos puede disminuir su capacidad de defensa frente a ciertos microorganismos como virus u hongos, debido a la inhibición de la activación de los linfocitos T vírgenes en el bazo, y a la disminución de los linfocitos T- circulantes por un aumento en la actividad oxidativa celular ^[151,152]. Con nuestros resultados, aunque no podemos afirmar que la HTA predisponga a la infección por virus respiratorios al no ser este estudio un ensayo clínico, pensamos que debe descartarse la infección por virus respiratorios en pacientes sépticos con mala evolución y con hipertensión como comorbilidad preoperatoria.

La relación entre el recuento de plaquetas y el resultado final de los pacientes se ha descrito en la literatura en pacientes con infección respiratoria viral ^[153-155]. Se ha demostrado que la trombocitosis de $\geq 500.000/\mu\text{l}$ está asociada con infecciones respiratorias virales en niños ^[153]. Como dice el estudio publicado por Zheng SY et al, la

trombocitosis secundaria se observa con frecuencia en niños con una variedad de condiciones clínicas. La principal causa es la infección del tracto respiratorio. Se recolectaron muestras de aspirado nasofaríngeo y se evaluaron para detectar virus respiratorios comunes. Las relaciones entre las infecciones por virus y la trombocitosis secundaria se analizaron de forma retrospectiva. Se determinó el recuento de plaquetas en sangre y la presencia de virus respiratorios en 3156 pacientes con infección del tracto respiratorio y 817 (25,9%) casos con plaquetas $\geq 500 \times 10^9/L$ fueron considerados como el grupo de trombocitosis. En comparación con el grupo normal, las tasas de detección del virus sincitial respiratorio y el rinovirus humano fueron significativamente más altas en el grupo de trombocitosis ($p = 0,017$ y $0,042$, respectivamente). Además, la trombocitosis secundaria era más probable que ocurriera en pacientes más jóvenes que tenían manifestaciones clínicas de sibilancias y disnea y que habían sido diagnosticados de bronquiolitis.

Aunque no observamos un número de plaquetas tan alto en nuestros pacientes positivos para virus, sí observamos una relación entre recuentos de plaquetas superiores a $128.000/\mu l$ y una prueba de PCR positiva para un virus respiratorio. La razón por la que no observamos un recuento de plaquetas tan elevado puede ser por la presencia de infecciones virales pasadas con un estado inflamatorio residual, o por la edad de los pacientes, ya que la médula ósea de los pacientes adultos reacciona menos contra la infección viral que la de los niños ^[156].

En pacientes con infección por SARS-CoV-2, el recuento bajo de plaquetas se ha asociado con malos resultados ^[154,155].

Por ejemplo, en el estudio de Liu Y. et al se revisaron los datos clínicos y de laboratorio de 383 pacientes con síndrome de distress respiratorio agudo asociado a infección por Sars-CoV2 en el Hospital Central de Wuhan. Se estudió la asociación entre los parámetros plaquetarios y el riesgo de mortalidad.

De los 383 pacientes, 334 (87,2%) fueron dados de alta y sobrevivieron, y 49 (12,8%) fallecieron. La trombocitopenia al ingreso se asoció con una mortalidad casi tres veces mayor que la de los pacientes sin trombocitopenia ($p < 0,05$). Los análisis de regresión de Cox revelaron que el recuento de plaquetas era un factor de riesgo independiente asociado con la mortalidad hospitalaria.

No encontramos que nuestros pacientes con una prueba de PCR positiva para virus respiratorios y que fallecieron, tuvieran un recuento de plaquetas significativamente más bajo que los que sobrevivieron. Esto también puede ser secundario a la posibilidad de que varios pacientes con prueba de PCR positiva puedan tener una infección respiratoria viral pasada en lugar de tener una infección activa al momento de ser recolectados para el estudio.

7.3. Coinfección de virus respiratorios con bacterias y hongos

Aunque la sobreinfección bacteriana y/o fúngica en la enfermedad respiratoria viral es un fenómeno clínicamente bien documentado, los mecanismos patogénicos aún no se conocen bien. Estudios recientes, como la revisión realizada por JM Hament et al. han revelado algunos de los mecanismos implicados, como la alteración de la actividad ciliar o del epitelio. El daño físico que se produce sobre las células respiratorias como resultado de una infección viral puede conducir a una adherencia oportunista de bacterias [80]. Se ha documentado una adherencia bacteriana mejorada por mecanismos específicos para las células respiratorias infectadas con el virus de la influenza A, el virus sincitial respiratorio y el adenovirus en modelos in vitro e in vivo [80]. Hasta la fecha, los resultados de varios estudios experimentales indican que hay diferentes mecanismos para aumentar la adherencia bacteriana inducida por virus operando para combinaciones virales-bacterianas específicas.

Existen evidencias epidemiológicas y observaciones clínicas que documentan coinfecciones entre virus respiratorios como influenza, parainfluenza, sincitial respiratorio (RSV), rinovirus, etc, con diferentes bacterias entre las que destacan *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa* y *Streptococcus pyogenes* [80, 81, 85].

En nuestro estudio encontramos coinfección por bacterias en el 31.3% de los pacientes con virus positivos y coinfección por hongos en el 18.8%. El microorganismo coinfectante más común fue el hongo *Candida albicans* (15,6%), seguido de la bacteria *Haemophilus influenzae* (7,8%). P. Lehtinen et al investigaron un total de 220 niños de entre 3 y 16 años, con el fin de determinar las coinfecciones bacterianas en niños hospitalizados por sibilancias espiratorias agudas con etiología viral definida.

Rinovirus/ enterovirus fueron los virus causales más comunes y, estreptococco pneumoniae la bacteria coinfectante más común.

7.4. Mortalidad asociada al aislamiento de virus

La infección por virus respiratorios después de un trasplante de células madre o de órganos sólidos se ha asociado con tasas de mortalidad más altas ^[157,158]; sin embargo, existe controversia sobre si la detección de virus respiratorios en pacientes no trasplantados durante el postoperatorio se asocia a un peor pronóstico ^[159-161].

Por ejemplo, el estudio realizado por Doglietto F. et al evalúa los resultados quirúrgicos tempranos de pacientes con COVID-19 en diferentes subespecialidades. Es un estudio de cohorte emparejado realizado en las unidades de cirugía general, vascular, torácica, ortopédica y neurocirugía del Hospital Spedali Civili (Brescia, Italia) que incluyó pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico del 23 de febrero al 1 de abril de 2020. Se buscó si presentaban infección por COVID-19 antes o dentro de la primera semana postcirugía. Los pacientes con COVID-19 sometidos a cirugía se emparejaron con pacientes quirúrgicos sin infección con una proporción de 1:2 para sexo, grupo de edad y comorbilidades entre otros. Como conclusión en este estudio de cohorte emparejado, la mortalidad quirúrgica y las complicaciones fueron mayores en pacientes con COVID-19 en comparación con pacientes sin COVID-19.

Durante el período postoperatorio, los pacientes sépticos no trasplantados pueden estar inmunosuprimidos secundariamente a la tormenta de citocinas que se produce en la sepsis o al ser sometidos a una cirugía, lo que provoca una disminución en el número absoluto y en la función de los linfocitos circulantes, que a su vez aumenta la susceptibilidad de los pacientes a infecciones secundarias y a reactivaciones virales ^[118,162,163].

Referente a la tormenta de citoquinas que se produce en el postoperatorio, igual que ocurre con nuestros pacientes, encontramos publicados muchos estudios, entre ellos el de Everett AD. et al que evalúa la asociación entre citoquinas y reingreso o mortalidad en 365 días tras cirugía cardíaca en adultos. La cirugía cardíaca da como resultado una respuesta inflamatoria sistémica multifactorial con citocinas inflamatorias, como la

interleucina-10 y 6 (IL-10 e IL-6), que se ha demostrado que tienen potencial en la predicción de resultados adversos, incluido el reingreso o la mortalidad. Este estudio buscó medir la asociación entre los niveles de IL-6 e IL-10 y el reingreso hospitalario o la mortalidad al cabo de 1 año después de la cirugía cardíaca. Los biomarcadores plasmáticos IL-6 e IL-10 se midieron en 1047 pacientes dados de alta vivos después de una cirugía aislada de injerto de derivación de la arteria coronaria de ocho centros médicos que participan en el Grupo de Estudio de Enfermedades Cardiovasculares del Norte de Nueva Inglaterra entre 2004 y 2007. Tras el análisis estadístico, los pacientes en el tercil más alto de valores postoperatorios de IL-6 tuvieron un riesgo significativamente mayor de reingreso o muerte dentro de 1 año (HR: 1,38; IC 95 %: 1,03-1,85), y un mayor riesgo de muerte dentro de 1 año de alta (HR: 4,88; IC 95%: 1,26-18,85) en comparación con los pacientes del tercil más bajo. Sin embargo, los niveles postoperatorios de IL-10, aunque aumentaron a través de los terciles, no se asociaron significativamente de forma independiente con el reingreso o la mortalidad al cabo de 1 año (HR: 1,25; IC del 95 %: 0,93-1,69).

En nuestro estudio, el recuento absoluto de linfocitos fue menor en el grupo positivo para virus; sin embargo, no encontramos una diferencia significativa en la mortalidad entre nuestros pacientes con virus positivos y con virus negativos. Tampoco encontramos diferencias significativas entre estos grupos en cuanto al desarrollo de neumonía ($p=0,116$) o días de ventilación mecánica ($p=0,335$). Nuevamente, esto nos lleva a cuestionar si nuestros pacientes positivos para virus respiratorio pueden no haber tenido una infección viral activa en el momento de la recolección de la muestra respiratoria, a pesar de una prueba de PCR positiva, ya que como Motley et al. Dijo, la prueba de PCR detecta material genético tanto de virus infecciosos como inactivos, por lo que una prueba de PCR positiva para virus respiratorios no indica necesariamente la presencia de virus en replicación ^[164]. Wolfel et al. sugirió lo mismo en su pequeño estudio usando cultivos virales ^[165]. Pensamos que sería interesante que futuros estudios utilicen cultivos virales para determinar si la presencia de virus infeccioso se asocia positivamente con la mortalidad durante el postoperatorio en pacientes sépticos no trasplantados, y así en un futuro poder determinar el papel que los antivirales pueden tener en la mejora del pronóstico de estos pacientes.

7.5. Limitaciones

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Primero, el estudio se realizó en un solo centro, lo que limita la generalización de nuestros resultados. En segundo lugar, no realizamos pruebas para el virus del herpes simple o el citomegalovirus, que son bien conocidos por su capacidad para causar neumonía. En tercer lugar, no consideramos por separado la cirugía electiva de la emergente, que puede tener un impacto en la detección viral y en la mortalidad. En cuarto lugar, la prueba PCR no nos permitió detectar material genético de virus respiratorios no caracterizados previamente en laboratorios, como es posible con otras pruebas diagnósticas como las basadas en secuenciación de próxima generación ^[166]. Quinto, el recuento absoluto de linfocitos solo se determinó el primer día del diagnóstico de sepsis, poco tiempo después de la cirugía, lo que también puede ser causa de inmunosupresión.

7.6. Aplicación de los resultados

Aunque no se ha visto una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de virus respiratorios y el aumento de la mortalidad en los pacientes, podría ser beneficioso plantearse el estudio y detección de virus y su posterior tratamiento en aquellos con mala evolución durante el postoperatorio, sobretodo hipertensos y con un recuento bajo de linfocitos y elevado de plaquetas durante las primeras horas tras la cirugía.

7.7. Futuros estudios

Son necesarios futuros estudios que incluyan los resultados de diferentes hospitales, ampliando la batería de virus a estudio y con pruebas de detección que tengan en cuenta

si, en el momento del diagnóstico, el virus está en fase de replicación o se encuentra inactivo.

Para analizar con mayor precisión la influencia de los virus respiratorios en la mortalidad del paciente séptico postquirúrgico no trasplantado, serán necesarios nuevos estudios que tengan en cuenta variables como si la cirugía es programada o emergente, analizar el resultado de analíticas seriadas para ver la evolución de los parámetros infecciosos o tener en cuenta otras posibles causas de inmunosupresión en el paciente, como la ingesta previa de antibióticos o la propia cirugía.

8. CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta todos nuestros resultados podemos concluir que:

1. La detección de virus respiratorios mediante una técnica basada en la PCR en las muestras respiratorias de pacientes sépticos postoperatorios no trasplantados es frecuente.
2. La hipertensión arterial como comorbilidad preoperatoria y el recuento de linfocitos y plaquetas el primer día del diagnóstico de sepsis están relacionados con el resultado de la prueba.
3. Una prueba de PCR positiva para virus respiratorios no se asocia con una mayor mortalidad a los 28 días. Son necesarios más estudios para determinar el papel del virus infeccioso en estos pacientes, ya que la técnica de PCR no distingue entre virus infeccioso e inactivo.
4. Rinovirus/enterovirus son los virus respiratorios más frecuentemente detectados en los casos de PCR positiva.
5. La coinfección bacteriana no es más frecuente en presencia de virus respiratorios.

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. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz 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):2294-303, <http://doi.org/10.1001/jama.299.19.2294>.
41. 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, <http://doi.org/10.1097/01.CCM.0000085141.75513.2B>.
42. Álvaro-Meca A, Jiménez-Sousa MA, Micheloud D, Sánchez-López A, Heredia-Rodríguez 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, <http://doi.org/10.1186/s12963-018-0160-x>.
43. Simon R. Finfer, M.D., and Jean-Louis Vincent, M.D., Ph.D. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2013; 369:840-51.
 44. 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):530-8, <http://doi.org/10.1007/s00134-003-1662-x>.
 45. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med* 2019; 7:2050312119835043.
 46. 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.
 47. Rello J, Valenzuela-Sanchez F, Ruiz-Rodriguez M, Moyano S. Sepsis: A Review of Advances in Management. *Adv Ther* 2017; 34(11):2393-2411.
 48. Dias FS. Sepsis definitions. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017; 29(4):520-521.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.
52. Makic MBF, Bridges E. CE: Managing Sepsis and Septic Shock: Current Guidelines and Definitions. *Am J Nurs* 2018; 118(2):34-39.
 53. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet* 2018; 392(10141):75-87.
 54. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010; 14(1): R15.
 55. 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.
 56. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine* 2013; 369(9):840-851.
 57. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25(4):609-634.
 58. García-Conde J, Merino Sánchez J, González Macías J. *Patología General*. Editorial Marban 2014:1056.
 59. Krupovic, M; Dolja, VV; Koonin, EV (2019). «Origin of viruses: primordial replicators recruiting capsids from hosts.». *Nature Reviews Microbiology* **17** (7): 449-458.
 60. Fraile A, García-Arenal F (2010). «The coevolution of plants and viruses: resistance and pathogenicity». *Advances in Virus Research*. *Advances in Virus Research* **76**: 1-32.
 61. Lam TT, Hon CC, Tang JW (February 2010). «Use of phylogenetics in the molecular epidemiology and evolutionary studies of viral infections». *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* **47** (1): 5-49.

62. «Virus Taxonomy: 2020 Release» (html). International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV).
63. Yuri I. Wolf, Sukrit Silas, Yongjie Wang, Shuang Wu, Michael Bocek, Darius Kazlauskas, Mart Krupovic, Andrew Fire, Valerian V. Dolja & Eugene V. Koonin (2020). Doubling of the known set of RNA viruses by metagenomic analysis of an aquatic virome.
64. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Capítulo 44: Clasificación, estructura y replicación vírica. En: Microbiología Médica. 7º Edición. Barcelona: Elsevier España SL; 2014. pp. 393-409.
65. Collier L, Oxford J. Capítulo 2: Propiedades generales de los virus. En: Virología humana. 3º Edición. México: Mc Graw Hill; 2008. pp. 7-17.
66. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Capítulo 45: Mecanismos de patogenicidad vírica. En: Microbiología Médica. 7º Edición. Barcelona: Elsevier España SL; 2014. pp. 410-20.
67. Witzany, G. (ed) (2012). Viruses: Essential Agents of Life. Springer. ISBN 978-94-007-4898-9.
68. Huang, Chaolin; Wang, Yeming; Li, Xingwang; Ren, Lili; Zhao, Jianping; Hu, Yi; Zhang, Li; Fan, Guohui; Xu, Jiuyang; Gu, Xiaoying; Cheng, Zhenshun (24 de enero de 2020). «Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China». *The Lancet* **395** (10223): 497-506. ISSN 0140-6736.
69. Shorr AF, Fisher K, Micek ST, Kollef MH, The Burden Of Viruses in Pneumonia Associated with Acute Respiratory Failure: An Underappreciated Issue, CHEST (2018), doi: 10.1016/j.chest.2017.12.005.
70. S. Sanbonmatsu-Gámez, M. Pérez-Ruiz, A. Lara-Oya, I. Pedrosa-Corral, C. Riazco-Damas, J.M. Navarro-Marí. Analytical performance of the automated multianalyte point-of-care mariPOC® for the detection of respiratory viruses. *Diagn Microbiol Infect Dis.*, 83 (2015), pp. 252-256

71. F. van Soñaren Gréve et al. / *Journal of Clinical Virology* 83 (2016) 37–42.
72. J.M. Navarro-Marí. Rapid diagnostic methods for acute viral respiratory infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*, 34 (2016), pp. 329-330. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.04.004> | Medline
73. S. Gomez, C. Prieto, L. Folgueira. A prospective study to assess the diagnostic performance of the Sofia (®) Immunoassay for Influenza and RSV detection. *J Clin Virol.*, 77 (2016), pp. 1-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2016.01.018> | Medline
74. C. Riazzo, M. Pérez-Ruiz, S. Sanbonmatsu-Gámez, I. Pedrosa-Corral, J. Gutiérrez-Fernández, J.M. Navarro-Marí. Analytical performance of the Alere™ I Influenza A&B assay for the rapid detection of influenza viruses. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*, (2015), pii: S0213-005X (15)00378-X.
75. Kelesidis et al. *BMC Infectious Diseases* 2014, 14:321.
76. Widmer N, Meylan P, Ivanyuk A, Aouri M, Decosterd LA, Buclin T: Oseltamivir in seasonal, avian H5N1 and pandemic A/H1N1 influenza: pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. *Clin Pharmacokinet* 2009, 2010(49):741–765.
77. Tam RC, Lau JY, Hong Z: Mechanisms of action of ribavirin in antiviral therapies. *Antivir Chem Chemother* 2001, 12:261–272.
78. Figueras Aloy J, Carbonell Estrany X; Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología basados en Recomendaciones de uso de palivizumab para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32 a 35 semanas de gestación. *An Podiatra (Barca)*. 2010; 73:98.
79. Aváhamela V, Rodríguez CA, Clot GC, Bakaletz LO, Adderson EE. Nontypeable *Haemophilus influenzae* adheres to intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) on respiratory epithelial cells and upregulates ICAM-1 expression. *J. Virol* 2006; 74: 830-838.

80. Hament JM, Kimpen JL, Fleer A, Wolfs TF. Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease: a concise review. *FEMS. Immunol. Med. Microbiol* 1999; 26: 189-195. *FEMS. Immunol. Med. Microbiol* 1999; 26: 189-195. 1999; 26: 189-195. 26: 189-195.
81. McCullers. JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin. Microbiol. Rev* 2006; 19: 571-582.
82. Pizarro-Cerda J, Cossart P. Bacterial adhesion and entry into host cells. *Cell*. 2006; 124: 715-727. 2006; 124: 715-727. 124: 715-727.
83. Fritz JH y Girardin SE. How Toll-like receptors and Nodlike receptors contribute to innate immunity in mammals. *J. Endotoxin Res* 2005; 11: 390-394.
84. Spann KM, Tran KC, Chi B, Rabin RL, Collins PL. Suppression of the induction of alpha, beta, and lambda interferons by the NS1 and NS2 proteins of human respiratory syncytial virus in human epithelial cells and macrophages [corrected]. *J. Virol* 2004; 78: 4363-4369. Erratum in: *J. Virol* 2005; 78: 6705.
85. Lehtinen P, Jartti T, Virkki R, Vuorinen T, Leinonen M, Peltola V, Ruohola A, Ruuskanen O. Bacterial coinfections in children with viral wheezing. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2006; 25: 463-469.
86. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am. J. Dis. Child* 1991; 146: 1991; 146: 1018-1019.
87. Beadling C, Slifka MK. How do viral infections predispose patients to bacterial infections? *Curr Opin Infect Dis.* 2004, 17: 185-191.
88. Ramphal R, Small P, Shands J, Fischschweiger W y Small P. Adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to tracheal cells injured by influenza infection or endotracheal ASPECTOS MOLECULARES DE COINFECCIONES 122 *Enfermedades Infecciosas y Microbiología.* vol. 26, núm. 4, octubre-diciembre 2006 intubation. *Infect. Immun* 1980; 27: 614-619.

89. Gorbalenya, A. E.; Baker, S. C.; Baric, R. S.; de Groot, R. J.; Drosten, C.; Gulyaeva, A. A.; Haagmans, B. L.; Lauber, C.; Leontovich, A. M.; Neuman, B. M.; Penzar, D.; Poon, L. L. M.; Samborskiy, D.; Sidorov, I. A.; Sola, I.; Ziebuhr, J. «Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group». *bioRxiv* (en inglés). doi:10.1101/2020.02.07.937862.
90. «Coronavirus disease named Covid-19». BBC News (en inglés británico). 11 de febrero de 2020.
91. «Coronavirus: por qué es tan importante seguir el rastro del mal llamado "paciente cero"». La Nación. 27 de marzo de 2020.
92. Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), ed. (9 de febrero de 2020). «Q & A on novel coronavirus».
93. Fox, Steven; Vashisht, Rishik; Siuba, Matthew; Dugar, Siddharth (17 de julio de 2020). «Evaluation and management of shock in patients with COVID-19». *Cleveland Clinic Journal of Medicine*.
94. Álef Libera el Conocimiento, ed. (11 de octubre de 2013). «Carl Flügge y las gotas de saliva que se expulsan al hablar».
95. Lewis, Dyani (8 de julio de 2020). «Mounting evidence suggests coronavirus is airborne — but health advice has not caught up».
96. Córdoba-Vives, Sofia; Peñaranda, Gustavo Fonseca (2020). COVID-19 y Embarazo.
97. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (EE. UU.), ed. (11 de febrero de 2020). «Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)».
98. Bagheri, Gholamhossein; Thiede, Birte; Hejazi, Bardia; Schlenczek, Oliver; Bodenschatz, Eberhard (7 de diciembre de 2021). «An upper bound on one-to-one exposure to infectious human respiratory particles». *Proceedings of the National Academy of Sciences* (en inglés) 118 (49). ISSN 0027-8424.

99. «Enfermedad por coronavirus, COVID-19». Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitaria. 4 de abril de 2020.
100. Wadman, Meredith; Couzin-Frankel, Jennifer; Kaiser, Jocelyn; Maticic, Catherine (24 de abril de 2020). «A rampage through the body». *Science* (en inglés) 368 (6489): 356-360. ISSN 0036-8075.
101. «SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses». Nature.com. 27 de junio de 2016.
102. Ministerio de Sanidad, España, ed. (10 de febrero de 2020). «Informe técnico. Nuevo coronavirus 2019-n-CoV».
103. «¿Qué tipos de test COVID-19 hay? Diferencias, ventajas e inconvenientes». Ideal. 13 de diciembre de 2020.
104. Islam, Khursheed Ul; Iqbal, Jawed (2020). «An Update on Molecular Diagnostics for COVID-19». *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 10: 560616. ISSN 2235-2988.
105. «Covid-19 | Una persona tarda 30 días de media en eliminar el coronavirus». Redacción Médica.
106. «Por qué dar positivo por coronavirus no siempre significa estar infectado». BBC News Mundo. 25 de enero de 2021.
107. Yamayoshi, Seiya; Sakai-Tagawa, Yuko; Koga, Michiko; Akasaka, Osamu; Nakachi, Ichiro; Koh, Hidefumi; Maeda, Kenji; Adachi, Eisuke et al. (10 de diciembre de 2020). «Comparison of Rapid Antigen Tests for COVID-19». *Viruses* 12 (12). ISSN 1999-4915.
108. Organización Mundial de la Salud (31 de diciembre de 2020). «COVID-19: serología, anticuerpos e inmunidad».
109. Organización Mundial de la Salud (27 de mayo de 2020). Manejo clínico de la COVID-19. P. 16.
110. 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.

111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2015; 386(9998):1097-1108.
115. Male D, Peebles RS, Male V. Immunity to viruses. In: Male D, et al (eds). *Immunology*. 9th ed. Poland: Elsevier Ltd;2021. p.202-205.
116. Male D, Peebles RS, Male V. Introduction to the immune system. En: Male D, et al (eds). *Immunology*. 9th ed. Poland: Elsevier Ltd;2021. p.1-13.
117. Nelson Kotton C. Transplant infectious disease. En: Forsythe JL, et al. (Eds.). *Transplantation*. 5th Ed. China: Elsevier;2014. p 210-230.
118. Jensen IJ, Winborn CS, Fosdick MG, Shao P, Tremblay MM, Shan Q, et al. Polymicrobial sepsis influences NK-cell-mediated immunity by diminishing NK-cell-intrinsic receptor-mediated effector responses to viral ligands or infections. *PLoS-Pathog* 2018;14(10):e1007405, <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007405>.
119. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the

- peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 2020; 55:102763, <http://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>.
120. Man WH, de Steenhuijsen Piters WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol* 2017;15(5):259-270, <http://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.14>.
 121. Biill Primo OV, Lurenço EA, Passos SD. Detection of respiratory viruses in nasopharyngeal swab and adenoid tissue from children submitted to adenoidectomy: pre- and postoperative analysis *Int Arch Otorhinolaryngol* 2014;18(2):150-4, <http://doi.org/10.1055/s-0034-1368135>.
 122. Van der Zalm MM, van Ewijk BE, Wilbrink B, Uiterwaal CSPM, Wolfs TFW, van der Ent CK. Respiratory pathogens in children with and without respiratory symptoms. *JPediatr* 2009;154(3):396-400, <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.08.036>.
 123. Zhang D, Lou X, Yan H, Pan J, Mao H, Tang H, et al. Respiratory virus associated with surgery in children patients. *Respir Res* 2019;20(1):126, <http://doi.org/10.1186/s12931-019-1086-y>.
 124. Robinson J. Colonization and infection of the respiratory tract: What do we know? *Paediatr Child Health* 2004;9(1):21-4, <http://doi.org/10.1093/pch/9.1.21>.
 125. Rezkalla J, Hoover SE, Hsu J, Lamfers R. The impact of molecular testing for pathogens of community-acquired pneumonia on antibiotic utilization. *S D Med* 2019;72(2):63-66.
 126. Saldias Peñafiel F, Gassmann Poniachik J, Canelo López A, Díaz Patiño O. Features of community-acquired pneumonia in immunocompetent hospitalized adults according to the casual agent [article in Spanish]. *Rev Med Chil* 2018;146(12): 1371-1383, <http://doi.org/10.4067/s0034-98872018001201371>.

127. Angele MK, Faist E. Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Crit Care* 2002;6(4):298-305, <http://doi.org/10.1186/cc1514>.
128. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, de Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22(7):707-10, <http://doi.org/10.1007/BF01709751>.
129. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29.
130. CDC/NHSN Surveillance Definition of Healthcare-Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting [Internet] (<http://www.socinorte.com/wp-content/uploads/2013/03/Criterios-de-IN-2013.pdf>) Last time consulted in July 16th, 2021.
131. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977;296(23):1305-9, <http://doi.org/10.1056/NEJM197706092962301>.
132. Lorente L, Henry C, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Central venous catheter-related infection in a prospective and observational study of 2,595 catheters. *Crit Care* 2005;9(6): R631-5, <http://doi.org/10.1186/cc3824>.
133. Loubet P, Voiriot G, Houhou-Fidouh N, Neuville M, Bouadma L, Lescure FX, et al. Impact of respiratory viruses in hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit: A single-center retrospective study. *J Clin Virol* 2017;91:52-57, <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.04.001>.

134. Daubin C, Parienti JJ, Vincent S, Vabret A, Cheyron D du, Ramakers M, et al. Epidemiology and clinical outcome of virus-positive respiratory samples in ventilated patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2006;10(5):R142, <http://doi.org/10.1186/cc5059>
135. Van Someren Gréve F, Juffermans NP, Bos LDJ, Binnekade JM, Annemarije B, Cremer OL, et al. Respiratory viruses in invasively ventilated critically ill patients- A prospective Multicenter observational study. *Crit Care Med* 2018;46(1):29-36, <http://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002752>
136. Olofsson S, Brittain-Long R, Anderson LM, Westin J, Lindh M. PCR for detection of respiratory viruses: seasonal variations of virus infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9(8):615-26, <http://doi.org/10.1586/eri.11.75>
137. Walter JM, Wunderink RG. Severe respiratory viral infections: New evidence and changing paradigms. *Infect Dis Clin North Am* 2017;31(3):455-474, <http://doi.org/10.1016/j.idc.2017.05.004>
138. Elenius V, Palomares O, Waris M, Turunen R, Puhakka T, Rückert B, et al. The relationship of serum vitamins A, D, E and LL-37 levels with allergic status, tonsillar virus detection and immune response. *PLoS One* 2017;12(2):e0172350, <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0172350>
139. Bogaert D, Keijsers B, Huse S, Rossen J, Veenhoven R, van Gils E, et al. Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: a metagenomic analysis. *PLoS One* 2011;6(2):e17035, <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0017035>

140. Delgado-Corcoran C, Blaschke AJ, Ou Z, Presson AP, Burch PT, Pribble CG, et al. Respiratory testing and hospital outcomes in asymptomatic infants undergoing heart surgery. *Pediatr Cardiol* 2019;40(2):339-348, <http://doi.org/10.1007/s00246-018-1994-5>
141. Jain S. Epidemiology of viral pneumonia. *Clin Chest Med* 2017;38(1):1-9, <http://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.11.012>
142. Zárate S, Taboada B, Yocupicio-Monroy M, Arias CF. Human virome. *Arch Med Res* 2017;48(8):701-716, <http://doi.org/10.1016/j.arcmed.2018.01.005>
143. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med* 2016;8(1):51, <http://doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y>
144. Yuan L, Hensley C, Mahsoub HM, Ramesh AK, Zhou P. Microbiota in viral infection and disease in humans and farm animals. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2020; 171:15-60, <http://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2020.04.005>
145. Jankauskaitė L, Misevičienė V, Vaidelienė L, Kėvalas R. Lower Airway virology in health and disease-from invaders to symbionts. *Medicina (Kaunas)* 2018;54(5):72, <http://doi.org/10.3390/medicina54050072>
146. Pierangeli A, Gentile M, Di Marco P, Pagnotti P, Scagnolari C, Trombetti S, et al. Detection and typing by molecular techniques of respiratory viruses in children hospitalized for acute respiratory infection in Rome, Italy. *J Med Virol* 2007;79(4):463-8, <http://doi.org/10.1002/jmv.20832>

147. Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev* 2008;21(4):716-47, <http://doi.org/10.1128/CMR.00037-07>
148. Paranhos-Baccalá G, Komurian-Pradel F, Richard N, Vernet G, Lina B, Floret D. Mixed respiratory virus infections. *J Clin Virol* 2008;43(4):407-10, <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.08.010>
149. Schildgen O, Müller A, Allander T, Mackay IM, Völz S, Kupfer B, et al. Human bocavirus: passenger or pathogen in acute respiratory tract infections? *Clin Microbiol Rev* 2008;21(2):291-304, <http://doi.org/10.1128/CMR.00030-07>
150. Drager LF, Pio-Abreu A, Lopes RD, Bortolotto LA. Is hypertension a real risk factor for poor prognosis in the COVID-19 pandemic? *Curr Hypertens Rep* 2020;22(6):43, <http://doi.org/10.1007/s11906-020-01057-x>
151. Case AJ, Zimmerman MC. Sympathetic-mediated activation versus suppression of the immune system: consequences for hypertension. *J Physiol* 2016;594(3):527-36, <http://doi.org/10.1113/JP271516>
152. Case AJ, Zimmerman MC. Redox-regulated suppression of splenic T-lymphocyte activation in a model of sympathoexcitation. *Hypertension* 2015;65(4):916-23, <http://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05075>
153. Zheng SY, Xiao QY, Xie XH, Deng Y, Ren L, Tian DY, et al. Association between secondary thrombocytosis and viral respiratory tract

- infections in children. *Sci Rep* 2016; 6:22964, <http://doi.org/10.1038/srep22964>
154. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-1062, [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
 155. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets* 2020;31(4):490-496.
 156. Amgalan A, Othman M. Hemostatic laboratory derangements in COVID-19 with a focus on platelet count. *Platelets* 2020;31(6):740-745, <http://doi.org/10.1080/09537104.2020.1768523>
 157. Pochon C, Voigt S. Respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Front Microbiol* 2019; 9:3294, <http://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03294>
 158. Manuel O, Estabrook M, American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33(9): e13511, <http://doi.org/10.1111/ctr.13511>
 159. Doglietto F, Vezzoli M, Gheza F, Lussardi GL, Domenicucci M, Vecchiarelli L, et al. Factors Associated with surgical mortality and complications among patients with and without coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *Jama Surg* 2020;155(8):1-14, <http://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.2713>

160. da Silva TH, Rebello Pinho JR, da Silva Junior TJ, Carmona F. Epidemiology of viral respiratory infections in children undergoing heart surgery. *Prog Pediatr Cardiol* 2019; 52:22-25, <http://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2018.09.003>
161. Moynihan K, Barlow A, Alphonso N, Anderson B, Johnson J, Nourse C, et al. Impact of viral respiratory pathogens on outcomes after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2017;18(3):219-227, <http://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001083>
162. Everett AD, Alam SS, Owens SL, Parker DM, Goodrich C, Likosky DS, et al. The association between cytokines and 365-day readmission or mortality in adult cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol* 2019;51(4):201-209, <http://doi.org/10.1182/JECT-1900014>
163. Sapienza P, Mingoli A, Borrelli V, Grande R, Sterpetti AV, Biacchi D, et al. Different inflammatory cytokines release after open and endovascular reconstructions influences wound healing. *Int Wound J* 2019;16(4):1034-1044, <http://doi.org/10.1111/iwj.13154>
164. Motley MP, Bennett-Guerrero E, Fries BC, Spitzer ED. Review of viral testing (polymerase chain reaction) and antibody/serology testing for severe acute respiratory síndrome-coronavirus-2 for the intensivist. *Crit Care Explor* 2020;2(6): e0154, <http://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000154>
165. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-

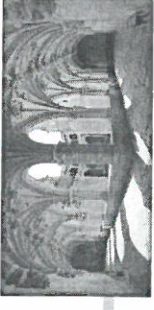
2019. *Nature* 2020;581(7809):465-469, <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>

166. Kustin T, Ling G, Sharabi S, Ram D, Friedman N, Zuckerman N, et al. A method to identify respiratory virus infections in clinical samples using next-generation sequencing. *Sci Rep* 2019;9(1):2606, <http://doi.org/10.1038/s41598-018-37483-w>

10. ANEXO

XVII REUNIÓN CASTELLANO-LEONESA DE TUTORES y RESIDENTES
de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

Real Monasterio de San Zoilo, Carrión de los Condes, Palencia, 22 y 23 de Junio de 2018



CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

Los Dres:

Sara Cocho Crespo, Sara Balbás, Beatriz Cano, Alejandra Fadrique, Ainhoa Sánchez López, Olga de la Varga
Martínez, Azucena Martínez Martín, Patricia Ruiz Bueno

han presentado la Comunicación Oral titulada:

Influencia de los virus respiratorios sobre la mortalidad en el paciente séptico

*en la XVII Reunión de Tutores y Residentes de Castilla y León
Celebrada en el Real Monasterio de San Zoilo, Palencia, los días 22 y 23 de Junio de 2018.*

En 

18

Dr. Manuel Jesús Sánchez Ledesma
PRESIDENTE DEL COMITÉ ORGANIZADOR