



Universidad de Valladolid

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACION EN
CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**SEPSIS ATENDIDA EN LA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS. EPIDEMIOLOGIA,
MORTALIDAD y FALLO ORGANICO
ASOCIADO TRAS LA IMPLANTACION DE LA
SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN**

Presentada por:

Rubén Herrán Monge

para optar al grado de Doctor/a por la Universidad de
Valladolid

2024

Dirigida por los Doctores en Medicina:

Dr. Luis M. Tamayo Lomas y Dr. Jesús Blanco Varela.



Universidad de Valladolid

INFORME DIRECTORES DE LA TESIS

Dr. LUIS TAMAYO LOMAS, Doctor en Medicina por la Universidad de Valladolid, Licenciado Especialista en Medicina Intensiva en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid y Profesor Contratado Doctor Vinculado en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.

Dr. JESUS BLANCO VARELA, Doctor en Medicina por la Universidad de Valladolid, Licenciado Especialista en Medicina Intensiva y Profesor Colaborador Honorífico del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.

EXPONEN que:

D. RUBEN HERRAN MONGE, alumno del Programa de Doctorado de Investigación en Ciencias de la Salud de la Escuela de Doctorado de la Universidad de Valladolid y autor de la tesis doctoral “SEPSIS ATENDIDA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS. EPIDEMIOLOGIA, MORTALIDAD Y FALLO ORGANICO ASOCIADO TRAS LA IMPLANTACION DE LA SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN”, ha realizado un trabajo científico original que cumple los requisitos necesarios para su presentación como tesis doctoral por compendio de artículos y que también ha demostrado un manejo adecuado del método científico para poder optar al grado de Doctor por la Universidad de Valladolid.

En Valladolid, Septiembre de 2024.

Fdo. Los directores de la tesis.

Dr. Jesús Blanco Varela

Dr. Luis Tamayo Lomas

FINANCIACION ESTUDIOS DE INVESTIGACION

Los trabajos presentados en esta tesis doctoral han sido realizados en base a dos proyectos de investigación financiados por entidades públicas:

- II ESTUDIO MULTICENTRICO SOBRE EPIDEMIOLOGIA, MORTALIDAD Y FALLO ORGANICO ASOCIADO A SEPSIS GRAVE. Grupo G.R.E.C.I.A. (Grupo de Análisis y Estudio en Cuidados Intensivos). Beca Gerencia Regional de Salud de Castilla y León para Proyectos de Investigación en Biomedicina. Año 2010. BOCYL-D-26072010.
- Estudio GEN-SEP-ALI en sepsis grave, neumonía grave y ARDS. CIBER de Enfermedades Respiratorias del Instituto de Salud Carlos III y Multiorgan Dysfunction Evaluation Research Network del Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria. Beca de investigación Fundación DISA (015/2017) y del Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España (PI16/00049).

A mi familia...

***“El Buen médico trata las enfermedades, pero el gran médico trata al
paciente”***

- William Osler

***“Cualquier sueño que merezca ser vivido es un sueño por el que merece la
pena luchar”***

- Charles F. Xavier

AGRADECIMIENTOS

El desarrollo de esta tesis ha supuesto un duro y largo camino salpicado de éxitos y fracasos, pero finalmente puedo decir...¡Por Fin!.

Quiero agradecer a mis directores la confianza que han tenido conmigo para llevar a cabo este proyecto, empezando por **Jesús Blanco**. Confió en mí hace años para desarrollar conjuntamente con mis compañeros del grupo GRECIA la gran tarea de realizar un estudio multicéntrico que ha proporcionado valiosa información sobre la sepsis atendida en nuestras unidades de cuidados intensivos. Desde que comencé mi residencia de la especialidad de Medicina Intensiva en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Río Hortega ha sido jefe, compañero, maestro y sé que muchas de las cosas que he aprendido a manejar, no solo del ámbito de la medicina intensiva y de la investigación clínica, sino también de otros aspectos de la vida en particular, han sido gracias a él. Una parte del intensivista que soy se la debo, GRACIAS.

A **Luis Tamayo** quiero agradecerle ese empeño, perseverancia y carácter ilusionante que ha hecho que hoy este trabajo esté terminado. Hace años que comenzamos a compartir este proyecto de tesis doctoral y descubrimos la sepsis como un hilo conductor que nos unió a nivel profesional y también personal con gran cariño, llegando incluso hasta...¡la simulación clínica!. Gracias por tus escuchas activas, tus consejos y empatía y por tu disponibilidad inmediata a toque de corneta...GRACIAS de corazón, Luis.

Gracias a **José Luis Pérez Castrillón**, por su coordinación y disposición, pendiente del proceso durante estos años y a Jesús Villar por sus ideas, colaboración y revisiones de tantos trabajos.

Sin duda esta tesis va dedicada a mi familia, a **Marta** mi mujer, amiga, compañera de camino y mejor persona que conozco. Siempre has creído en mí y me has apoyado en todo desde el primer día, incluso aunque eso suponga jornadas interminables de ocupación, mil cursos y mucho esfuerzo...Sabes que soy tu mayor fan y que para ti... TODO. GRACIAS SIEMPRE por inspirarme cada día. A mis hijos **Pablo, Miguel y Mateo**, deciros que por fin Papá acabó este trabajo y que quiero que os sintáis orgullosos de mí. Sois el motor de mi mundo y que aunque hoy seáis pequeños, transmitís la fuerza necesaria para hacerme sentir muy grande. Me hacéis mejor persona cada día.

A mis padres **Jesús y Carmen** quiero agradecerles entre otras muchas otras cosas, el haberme permitido poder llegar a convertirme en médico con su esfuerzo, para poder disfrutar del trabajo más bonito del mundo, como pudieron hacer ellos. Gracias por vuestro amor, preocupación, educación y paciencia.

A mi hermano **Jorge**, compartiendo y acompañando desde pequeños con nuestras historias de vida diferentes, ahora comparto también esta tesis contigo. No me olvido de **Fernanda**, la mejor compañera que podías haberte encontrado.

A mis queridos abuelos **Floreale y Leonor** decirles que por fin me convertí en “DOCTOR” y que ese orgullo que sentís por mí lo siento cerca. Aunque **Rufino y María** hace mucho ya que marcharon, sé que allá donde estén estarán esbozando una sonrisa viendo esta locura...

A mis suegros **José Lucio y Teresa**, porque siempre están pendientes de lo bueno y de lo malo y de echar una mano. Sin su aceptación sincera, ayuda y cariño enorme esto tampoco habría sido posible y la vida sería más difícil. GRACIAS de verdad.

Gracias también a **Ester y Gonzalo** y a mis sobrinos **Bruno, Marc y el pequeño Nico**, por darme otra familia con la que contar y por ser la guía e inspiración varias veces para este trabajo. Esos niños pueden aprender muchos de sus padres... ¡¡ Cuidado que vienen los primos !!.

A todos mis amigos de Palencia...**Diego, Rodrigo, Teje, César, Álvaro, Esther, Noe, Laura**... GRACIAS por aguantar y entender mis turnos, guardias y dificultades para estar presente en muchas ocasiones... con esa amistad que tenemos desde jóvenes, compartiendo los buenos y malos momentos, dando el 100% SIEMPRE y hasta el infinito que nos quede.

A mis amigos de Valladolid, que se han convertido en familia, hasta llegar a encontrar una “hermana” en la UCI...**María...Ana y Pedro**...es un placer pasar el tiempo y disfrutar de la vida a vuestro lado. GRACIAS.

Quiero también agradecer a **Arturo Muriel** su esfuerzo en el desarrollo de este proyecto de investigación. Hace muchos años te encargaste de poner esto en marcha y con tu generosidad mira donde hemos llegado, GRACIAS por la ayuda. Este agradecimiento se extiende también a todos mis compañeros de investigación y a mis compañeros de la UCI del H. Universitario Río Hortega, por su dedicación al cuidado de los pacientes con la mayor profesionalidad y cariño. Formo parte de un gran equipo del cual siento un enorme orgullo.

No me quiero olvidar de **Pedro Enriquez**, capitán y compañero desde SIEMPRE. Me has hecho crecer como profesional y he sentido tu confianza en multitud de ocasiones. Gracias por todas tus preocupaciones por mi formación, bienestar y estabilidad en la vida, desde aquellos cursos de neurocríticos de la universidad, donde comenzó todo...

Rubén Herrán Monge

Valladolid, Septiembre 2024.

ABREVIATURAS

ACCP: American College of Chest Physicians

Ang-1: Angiopoetina-1

Ang-2: Angiopoetina-2

ATS: American Thoracic Society

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II

BM: Biomarcador

CDC: Centers of Disease Control and Prevention

CIE-9, CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades versión 9, versión 10

CXCL16: quimiocina (C-X-C motif) ligando 16

DAMPs: Danger Associated Molecular Patterns

EEG: Electroencefalograma

EGDT: Early Goal-Directed Therapy

ESICM: European Society of Intensive Care Medicine

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

MODS: Síndrome de Disfunción multiorgánica

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAMPs: Pathogen-associated molecular patterns

PaO₂/FiO₂: relación Presión arterial de Oxígeno / Fracción inspiratorio de Oxígeno

PEEP: Positive end-respiratory pressure

PCR: Proteína C reactiva

PCT: Procalcitonina

qSOFA: Quick Sequential Organ Failure Assessment

RAGE: Receptor of Advanced Glycation End Products

SCCM: Society of Critical Care Medicine

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SIS: Surgical Infection Society

SSC: Surviving Sepsis Campaign

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score

SP-D: Surfactant protein-D

UCIs: Unidades de Cuidados Intensivos

INDICE

1. INTRODUCCION	15
1.1. Sepsis, una vieja conocida. Evolución y conceptos principales	16
1.2. Definiciones de sepsis y evolución a lo largo del tiempo.	20
1.2.1. Sepsis-1	
1.2.2. Sepsis-2	
1.2.3. GLObal Sepsis Alliance. El simposio Merinoff	
1.2.4. Sepsis-3	
1.3. Epidemiología.	27
1.3.1. Estudios a nivel global	
1.3.2. Factores de riesgo y poblaciones especiales	
1.3.3. Coste económico de la sepsis	
1.3.4. Foco infeccioso y agentes microbiológicos	
1.4. Fisiopatología y fallo orgánico en la sepsis	33
1.4.1. Fisiopatología	
1.4.2. Fallo orgánico asociado	
1.4.3. Afectación pulmonar en la sepsis. SDRA y biomarcadores	
1.5. Tratamiento protocolizado de la sepsis. Surviving Sepsis Campaign	40
2. JUSTIFICACION DE LA LINEA DE INVESTIGACION	45
3. HIPOTESIS y OBJETIVOS	50
3.1. Hipótesis	
3.2. Objetivos principales	
3.3. Objetivos secundarios	
4. RESULTADOS. PUBLICACIONES CIENTIFICAS.	53
4.1. Epidemiology and changes in mortality of sepsis after the implementation of Surviving Sepsis Campaign Guidelines.	
4.2. Mortality reduction and long-term compliance with Surviving Sepsis Campaign. A nationwide multicenter study.	
4.3. Clinical and Biological markers for predicting ARDS and outcome in septic patients.	
5. DISCUSION	55
6. CONCLUSIONES	60
7. BIBLIOGRAFIA	63

1. INTRODUCCION

1. INTRODUCCION

1.1 SEPSIS, UNA VIEJA CONOCIDA. EVOLUCION Y CONCEPTOS GENERALES.

La sepsis es una entidad patológica de elevada gravedad secundaria a una infección, que supone un reto para la asistencia sanitaria desde los tiempos de la antigüedad. Causa más número de hospitalizaciones y muertes a nivel mundial que el cáncer, el Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o las enfermedades cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio y es la principal causa de mortalidad maternal, infantil y neonatal a nivel global. Constituye además la principal causa de fallo multiorgánico, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos, así como gran discapacidad en los supervivientes a medio y largo plazo [1, 2, 3]. Según el análisis del Global Burden of Disease Study publicado en 2020, se produjeron cerca de 48,9 millones de casos y 11 millones de muertes relacionadas con la sepsis en todo el mundo, lo que representa el 20% de todas las defunciones a escala mundial. Cerca de la mitad de todos los casos estimados de sepsis en el mundo se produjeron en niños menores de 5 años y por cada 1000 pacientes hospitalizados, se estima que 15 desarrollarán sepsis como complicación derivada de la atención sanitaria [4].

La mortalidad en su variante más grave, el shock séptico, se sitúa alrededor del 40% o incluso mayor en países con menos recursos asistenciales, afectando a todas las edades y ámbitos de atención sanitaria [5]. Cualquier persona puede sufrir una infección y cualquier infección tiene riesgo de derivar en una sepsis, de ahí que nos refiramos en la actualidad a este síndrome como uno de los principales problemas de sanidad pública, aunque fue considerado como “oculto” hasta hace bien pocos años, hasta el reconocimiento progresivo de su importancia e impacto por la comunidad sanitaria [6].

En Mayo de 2017 la Organización mundial de la Salud (OMS) en la 70ª Asamblea Mundial de la Salud, declaró a la sepsis una amenaza sanitaria mundial y la principal causa de mortalidad por infección. Emitió la resolución WHA70.7 para la mejora de la prevención, el diagnóstico clínico y la atención clínica de la sepsis, con unos pilares fundamentales: elaborar unas directrices sobre el tratamiento clínico y su prevención; estimar la carga asistencial mundial y su repercusión, potenciar la inmunización de la población y apoyar a los estados miembros en la organización asistencial, con el objetivo de reducir su incidencia implementando programas de desarrollo y colaboración con organizaciones internacionales [7].

La sepsis se define en su versión más reciente como una disfunción orgánica con riesgo vital, secundaria a una reacción desregulada del huésped frente a una infección. Esta respuesta puede producirse frente a una infección causada por bacterias, hongos, virus, parásitos y otros microorganismos [8]. Los signos clínicos pueden no ser muy evidentes y el fallo cardiovascular y

respiratorio son los más frecuentes. La afectación cardiovascular se manifiesta mediante hipotensión y datos de hipoperfusión, con niveles elevados de lactato e incluso con afectación miocárdica. La afectación respiratoria se produce en forma de SDRA, con hipoxemia e infiltrados pulmonares bilaterales de causa no cardiogénica. Otros fallos que pueden presentarse son el fracaso renal, presente con oliguria y empeoramiento del aclaramiento de creatinina y acidosis metabólica y el fallo neurológico, manifestado por obnubilación y delirio. La afectación hepática se refleja en el aumento de bilirrubina y la elevación de transaminasas. Desde el punto de vista hematológico, aparecen trombopenia y coagulopatía y puede observarse también hiperglucemia como marcador de respuesta inflamatoria [9].

La evolución de los criterios definitorios de sepsis ha ido cambiando a lo largo de los últimos 30 años para ajustarse mejor al conocimiento en evolución de la patología y poder implementar estudios de investigación y protocolos de tratamiento con mayor precisión [10]. Históricamente hay registros compatibles con este síndrome hallados en papiros del antiguo Egipto alrededor del año 3000 - 1600 antes de Cristo, pero el uso del término “sepsis” (σηψις) corresponde a Hipócrates en la antigua Grecia, referido en el “corpus hippocraticum” como el proceso de “putrefacción o descomposición de la materia orgánica” en relación con la afectación del cuerpo humano y que ya relacionaba con una posible implicación intestinal y la producción de toxinas que podían producir la muerte. El concepto de que una lesión o agresión local podía conllevar alteraciones a nivel sistémico ya tomaba peso para los primeros sanitarios. [11].

Posteriormente, el concepto de sepsis ha ido cambiando y relacionándose con diferentes aspectos de la atención sanitaria. En tiempos del Imperio Romano cobró gran interés la salud e higiene pública al plantear la hipótesis de que eran las “miasmas”, entendidas como los efluvios de criaturas invisibles que se desarrollaban en el agua estancada de los pantanos y aguas fecales los causantes de la enfermedad. Potenciaron las redes de saneamiento y conducción de agua purificada junto con el control y drenaje de los pantanos, pero sin llegar a identificar los agentes causantes de la transmisión de las enfermedades infecciosas. Fue Galeno, nacido en Pérgamo en el año 131, quien indicó en sus trabajos sobre la curación de las heridas, la asociación entre la desaparición del pus (“pus loable”) y la evolución hacia la curación de la lesión. En la antigua Persia, Ibn Sina (Avicena) en el siglo X ya relacionó la presencia de fiebre asociada a la sepsis. En estas épocas el conocimiento de los microorganismos no estaba presente y no fue hasta el siglo XIX cuando se produjo el mayor avance en el descubrimiento de la transmisión y desarrollo de las enfermedades infecciosas. Hechos históricos asociados a profesionales de la medicina como Joseph Lister, Louis Pasteur, Robert Koch e Ignaz Semmelweis potenciaron el camino de la microbiología, implementando “la teoría de los gérmenes” y proporcionaron información sobre cómo prevenirlas. Un gran hito para la atención médica corresponde a Semmelweis y el desarrollo de la higiene de manos, consiguiendo la disminución de la incidencia y mortalidad de la sepsis puerperal, así como los trabajos realizados por Lister como referente en el diseño de

técnicas de asepsia para la cirugía. Con estos avances y el desarrollo de los anestésicos, la cirugía comenzó a prosperar de forma más segura con menor riesgo de infecciones nosocomiales [12].

La teoría de los gérmenes supuso un punto y aparte para el manejo de las enfermedades infecciosas en cuanto a su diagnóstico y posible prevención y fue complementado por el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en el siglo XX. El desarrollo de los antibióticos proporcionó armas terapéuticas eficaces para manejar la sepsis, sin embargo, el optimismo inicial no pudo corroborarse definitivamente, ya que los pacientes afectados por sepsis seguían presentando fracasos orgánicos y mortalidad elevada incluso con el diagnóstico y tratamiento precoz.

Fue en la década de los 90 del siglo XX cuando el foco de atención para intentar explicar estas alteraciones fisiopatológicas se trasladó a la respuesta del huésped frente a la infección y no solo a la acción directa de los microorganismos. Previamente, a principios de siglo, William Osler ya hizo referencia a que los pacientes parecía que fallecían a causa de la respuesta del organismo frente a la infección, más que por la misma infección [13]. Fue finalmente Bone junto con otros investigadores, los que introdujeron en 1989 el concepto de “síndrome séptico”, implicando a la respuesta sistémica del organismo frente a la infección y la asociación del desarrollo de fallo orgánico. Sentaron las bases para definir el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) incluyendo alteraciones fisiológicas presentes en la clínica del paciente (hipo o hipertermia, taquipnea, taquicardia, leucocitos o leucopenia) junto con criterios de desarrollo de fallo orgánico asociados a hipoperfusión [14]. Plantearon que una respuesta proinflamatoria exagerada frente a la infección podía ser la causante del fallo orgánico y que también podía coexistir simultáneamente con una respuesta antiinflamatoria que intentaría regular la respuesta inmune del organismo, pero con riesgo de favorecer nuevos eventos infecciosos.

Intentar comprender los mecanismos fisiopatológicos asociados a la sepsis ha proporcionado múltiples iniciativas desde todos los ámbitos de la medicina; desde la investigación clínica del desarrollo del fallo orgánico y su evolución al fracaso multiorgánico y fallecimiento del paciente, al estudio a nivel bioquímico y celular de las alteraciones orgánicas asociadas. La alteración de la respuesta inmune, los fenómenos asociados a la cascada inflamatoria y antiinflamatoria, la afectación de la coagulación y las alteraciones en la función mitocondrial y endotelial son los principales ítems de investigación. Recientemente se están desarrollando líneas de investigación a nivel genético y molecular que puedan proporcionar información para aplicar medicina de precisión como línea de trabajo en el futuro próximo. Sin embargo, a pesar de todos los esfuerzos, a día de hoy no se ha identificado ningún fármaco o tratamiento específico más allá de los antibióticos, los vasopresores y el tratamiento de soporte, que module esta respuesta agresiva y mejore los resultados, indicando el carácter multifactorial y el amplio espectro de alteraciones fisiopatológicas presentes en la sepsis.

El manejo de la sepsis se apoya en varios pilares con el objetivo de reducir la morbilidad y mortalidad: la identificación precoz basándose en los hallazgos clínicos y analíticos potenciado por el uso de biomarcadores; el uso también precoz y adecuado de antibioterapia; el control del foco infeccioso definido como la intervención destinada a eliminar o disminuir la carga infecciosa del foco responsable mediante desbridamiento, drenaje, resección definitiva o retirada de dispositivos [15] y el soporte hemodinámico para restaurar la afectación circulatoria producida por el shock, mediante el aporte de fluidos y vasoactivos identificando de forma individualizada las intervenciones necesarias para cada paciente, monitorizando su estatus macro y microhemodinámico y la respuesta al tratamiento [16].

En el siglo XXI la sensibilización hacia la sepsis aumenta de forma notable y se desarrollan iniciativas multidisciplinares mediante alianzas a nivel mundial de sociedades científicas internacionales, como la Surviving Sepsis Campaign (SSC) y más recientemente, la Global Sepsis Alliance, representando uno de los mayores esfuerzos realizados de forma conjunta para poder mejorar la atención a la sepsis. SSC fue lanzada en 2002 mediante la colaboración por parte de la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) y la Society of Critical Care Medicine (SCCM) con los objetivos de aumentar la concienciación, mejorar la atención al paciente con sepsis y shock séptico y conseguir reducir la mortalidad un 25% [17]. Desde su implementación ha proporcionado avances en el diagnóstico, definición y manejo terapéutico, dotando de carácter “tiempo-dependiente” el tratamiento de la sepsis. Sus recomendaciones agrupadas en bundles de tratamiento y manejo se han distribuido y adoptado en varios países del mundo, reduciendo la morbilidad y mortalidad a lo largo de los últimos años [18], reflejando el beneficio que proporciona la organización de un proceso asistencial desde todas sus vertientes y con medidas bien definidas, poniendo en el centro de atención la asistencia al paciente [19]. La SSC se encuentra en constante evolución y se han realizado varias actualizaciones desde su inicio, acorde al incremento en el conocimiento científico y nueva evidencia.

En España las medidas de la SSC se han implementado de forma considerable y se han difundido mediante campañas educativas, como la realizada con el proyecto ABISS-Edusepsis bajo el amparo de la SSC [20] y más recientemente con el diseño e implementación del Código Sepsis, en colaboración con múltiples sociedades científicas españolas de diferentes ámbitos de atención y avalado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del Gobierno de España [21]

En 2021 y tras sufrir la peor crisis sanitaria mundial de las últimas décadas por la pandemia producida por el virus SARS-CoV2, con millones de afectados (durante la cual las terapias de soporte administradas en las unidades de cuidados intensivos ocuparon el foco mediático), las principales sociedades científicas de cuidados intensivos realizaron un llamamiento a la comunidad internacional para no perder ese esfuerzo colectivo realizado para

enfrentar la crisis y relanzar el interés en la sepsis, para seguir investigando de forma conjunta y aumentar los recursos aplicando políticas sanitarias ambiciosas. [22]. Ese trabajo multidisciplinar, organizado y conjunto realizado durante la pandemia puede que sea la forma de conseguir controlar este síndrome clínico tan frecuente y devastador para los próximos años.

1.2 DEFINICIONES DE SEPSIS Y EVOLUCION A LO LARGO DEL TIEMPO

Como hemos visto previamente, el concepto de sepsis ha ido cambiando a lo largo de la historia acorde a los avances en el conocimiento, el interés por la comunidad sanitaria y el desarrollo de estudios de investigación. De un concepto inicial de respuesta inflamatoria asociada a la infección definido con variables clínicas fisiológicas, se ha ido redirigiendo el foco de atención hacia la respuesta inmune alterada del huésped y el desarrollo del fallo orgánico, como ejes centrales del reconocimiento precoz e inicio de tratamiento.

De forma didáctica, podemos determinar una evolución temporal, agrupando las diferentes definiciones proporcionadas con sus características y sus posteriores modificaciones en 3 grandes consensos internacionales: sepsis-1 en 1991, sepsis-2 en 2001 y sepsis-3 en 2016, siendo esta última la que está vigente en la actualidad, aunque seguro que no será la última. La evolución de los diferentes conceptos e hitos de interés se reflejan en la [tabla 2](#).

1.2.1.SEPSIS-1. Conferencia internacional de consenso de 1991.

Hasta la década de los 90 del siglo XX el diagnóstico de sepsis se basaba en la valoración clínica y la confirmación microbiológica de la infección. Con la publicación de los trabajos de Bone realizados en 1989 y centrados en la respuesta inflamatoria, se planteó la definición moderna de sepsis consensuada en la “1991 International Consensus Conference: Distinctions in the Definition of Severe Sepsis”, auspiciada por la American College of Chest Physicians (ACCP), The American Thoracic Society (ATS), SCCM, ESICM, y Surgical Infection Society (SIS) y publicada en 1992 [23]. Surgió con dos objetivos: proporcionar herramientas sencillas de utilizar para diagnosticar precozmente la sepsis y aplicar tratamiento y también determinar variables concretas para estandarizar estudios de investigación.

En ella se aclararon conceptos relevantes sobre la sepsis, definiendo de forma más precisa SIRS, infección, bacteriemia, sepsis, sepsis grave, fracaso multiorgánico, hipotensión asociada inducida por la sepsis y shock séptico...la sepsis quedó definida como una respuesta inflamatoria sistémica del organismo producida por una infección.

El término SIRS fue definido como la respuesta inflamatoria del organismo frente a una agresión, no solo infecciosa, sino también producida por otras causas estériles como el trauma,

la cirugía mayor, quemaduras graves o pancreatitis aguda. En él se incluyen alteraciones clínicas fácilmente valorables a pie de cama del paciente: alteraciones de la frecuencia cardíaca y respiratoria, temperatura y del recuento leucocitario. Tener presentes dos de los criterios definidos es compatible con SIRS y si es asociado a una infección, es sugerente de sepsis. En caso de presentar además fallo orgánico, se define como sepsis grave y si presenta hipotensión sistólica mantenida a pesar de la resucitación con volumen con datos de hipoperfusión (hiperlactacidemia, oliguria o alteración del estado mental) pues entonces se define como shock séptico. Se indica el concepto de patología dinámica y de espectro de gravedad continuo, con evolución hacia el fallo multiorgánico y la muerte, reforzando la idea del reconocimiento y tratamiento precoces para frenar la posible progresión.

Aunque el término SIRS fue ampliamente aceptado en la práctica clínica y aplicado en el desarrollo de estudios, se encontraron limitaciones y recibió múltiples críticas sobre si podía discriminar con precisión la presencia de sepsis vs infección no complicada, por su elevada sensibilidad pero baja especificidad, además de presentar baja capacidad para poder predecir mortalidad [24, 25].

En estudios realizados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs), casi el 90% de los pacientes ingresados presentaban criterios de SIRS [26], pero no todos fueron secundarios a sepsis y también hay que reseñar que no todos los pacientes infectados desarrollan una respuesta clínica tan clara. En estudios realizados en pacientes críticos en UCIs europeas se observó un 58% de pacientes compatibles con SIRS, pero solo desarrollaron sepsis, sepsis grave y shock séptico el 16.3, 5.5 y 6.1% respectivamente [25]. Los resultados fueron similares en estudios realizados en Estados Unidos, con un 68% de todos los pacientes que cumplían criterios de SIRS de los cuales desarrollaron sepsis, sepsis grave y shock séptico el 26,18 y 4% respectivamente [27]. Estos hechos disminuyen su utilidad para discriminar los casos de sepsis en aquellos no tan diferenciados, pero sí que indican su gran capacidad para identificar una gran proporción de pacientes sépticos.

La aceptación como sepsis del término SIRS + infección también afectó al estudio epidemiológico de la sepsis, determinando un aumento de su incidencia pero con menor mortalidad, probablemente no solo debido a la mejora de los cuidados sino también a la inclusión de pacientes menos graves diagnosticados como sépticos [28].

1.2.2.SEPSIS-2. Conferencia internacional de consenso 2001.

Tras varios años de uso del SIRS en los estudios de investigación y práctica clínica, las sociedades científicas responsables de la primera definición (SCCM, ESICM, ATS, ACCP, SIS) reevaluaron la evidencia científica e identificaron el SIRS como una “respuesta de activación sistémica del sistema inmune innato independiente de la causa” y no específica de sepsis. Con

ello, el SIRS dejó de equipararse a sepsis y se planteó la necesidad de ampliar nuevos signos y síntomas que hicieran más específica la nueva definición.

En el año 2001 en una nueva “International Sepsis Definitions Conference” [29] reconocieron las limitaciones de las definiciones previas y, aunque no modificaron las definiciones de sepsis, sepsis grave y shock séptico, propusieron una lista ampliada de criterios diagnósticos clínicos y analíticos orientados a definir los fallos orgánicos asociados a la sepsis. Se consideran estos hallazgos como los síntomas clínicos a detectar precozmente por los profesionales de forma más real y a pie de cama. Se definen además posibles biomarcadores diagnósticos, como la elevación de la Proteína C reactiva (PRC) y la Procalcitonina (PCT) y se añadió la presencia de hiperlactacidemia como criterio diagnóstico. Los criterios diagnósticos se muestran en la [Tabla 1](#).

Tabla 1. CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE SEPSIS-2 (2001)

VARIABLES GENERALES

- Fiebre ($> 38,3^{\circ}\text{C}$)
- Hipotermia (temperatura base $< 36^{\circ}\text{C}$)
- Frecuencia cardiaca $> 90/\text{min}$ -1 o más de dos desviaciones estándar por encima del valor normal según la edad
- Taquipnea
- Estado mental alterado
- Edema importante o balance positivo de fluidos ($> 20 \text{ mL/kg}$ durante más de 24 h)
- Hiperglucemia (glucosa en plasma $> 120 \text{ mg/dL}$ o $7,7 \text{ mmol/L}$) en ausencia de diabetes

VARIABLES INFLAMATORIAS

- Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos $[\text{WBC}] > 12.000 \mu\text{L}^{-1}$)
- Leucopenia (recuento de glóbulos blancos $[\text{WBC}] < 4.000 \mu\text{L}^{-1}$) Recuento de WBC normal con más del 10 % de formas inmaduras
- Proteína C reactiva en plasma superior a dos desviaciones estándar sobre el valor normal
- Procalcitonina en plasma superior a dos desviaciones estándar sobre el valor normal

VARIABLES HEMODINAMICAS

- PAS $< 90 \text{ mmHg}$, PAM $< 70 \text{ mmHg}$ o una disminución de la PAS $> 40 \text{ mmHg}$ en adultos o inferior a dos desviaciones estándar por debajo del valor normal según la edad
- Saturación de O₂ venoso $> 70 \%$
- Índice cardiaco $> 3,5 \text{ L/min/m}^2$

VARIABLES DE DISFUNCION ORGANICA

- Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
- Oliguria aguda (diuresis $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ o 45 mmol/L durante al menos 2 horas a pesar de una adecuada reanimación con fluidos)
- Aumento de creatinina sérica $> 0,5 \text{ mg/dL}$
- Alteraciones en la coagulación (INR International Normalized Ratio $> 1,5$ o TTPa $> 60 \text{ s}$) Íleo (ausencia de borborismos)
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$)
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina plasmática total $> 4 \text{ mg/dL}$ o 70 mmol/L)

(Continúa)

VARIABLES DE PERFUSION TISULAR

- Hiperlactatemia (> 1 mmol/L)
- Reducción del llenado capilar o moteado de la piel

La definición del Síndrome de Disfunción multiorgánica (MODS en su versión en inglés - Multiorgan Dysfunction Syndrome) como la alteración de la función orgánica que el organismo es incapaz de recuperar sin intervención terapéutica, sentó las bases para el uso de scores de puntuación de fallo orgánico como el Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA score), sistema de evaluación de la aparición y evolución del Fallo Multiorgánico en enfermos críticos [30, 31]. Los parámetros valorados y la puntuación asociada se indican en la **Figura 1**.

El uso del SOFA permite valorar la gravedad y evolución del fallo orgánico a lo largo del tiempo mediante su determinación secuencial a lo largo de los días de estancia; tiene relación con la mortalidad (> 90% si puntuación > 15 puntos) y también puede emplearse a la hora de plantear un pronóstico, si las puntuaciones siguen siendo elevadas a pesar del tratamiento [32].

SOFA: Sequential (Sepsis related) Organ Failure Assessment Score ^a

Sistema	Escala				
	0	1	2	3	4
Respiración^a					
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg (kPa) o SaO ₂ /FiO ₂	≥ 400 (53,3)	< 400 (53,3) 221-301	< 300 (40) 142-220	< 200 (26,7) 67-141 con soporte respiratorio	< 100 (13,3) < 67 con soporte respiratorio
Coagulación					
Plaquetas 10 ³ /mm ³	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hígado					
Bilirrubina mg/dL (μmol/L)	< 1,2 (20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	> 12,0 (204)
Cardiovascular ^b					
Tensión arterial	PAM > 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamina a < 5 o 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 o epinefrina > 0,1 o norepinefrina > 0,1
Sistema Nervioso Central					
Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal					
Creatinina mg/dL (μmol/L)	< 1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	< 5,0 (440)
Flujo urinario (mL/d)				< 500	< 200

Abreviaturas: FiO₂: fracción de oxígeno inspirado; PAM: presión arterial media; PaO₂: presión arterial de oxígeno.

^a Adaptado de Vincent y cols. (73).

^b Catecolaminas administradas durante al menos 1 hora (ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

^c Rango de la Escala Glasgow oscila 3-15; un valor elevado en la escala indica mejor función neurológica.

Figura 1. Escala SOFA (adaptado de [31]).

Se emplean valoraciones de la situación de seis órganos o sistemas, y de algunos esquemas de tratamiento (vasoactivos). Cada uno de los órganos es puntuado de 0 a 4. La puntuación es la suma de todas las evaluaciones aisladas de los órganos. Una puntuación diferente de cero y menor de 3 se evalúa como disfunción orgánica, mientras que puntuaciones superiores indican fallo orgánico.

1.2.3. GLOBAL SEPSIS ALLIANCE. El simposio Merinoff. Año 2010.

En 2010 se constituyó la “Global Sepsis Alliance” mediante la asociación a nivel mundial de múltiples instituciones científicas implicadas en la atención a la sepsis: World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine, the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies, the International Sepsis Forum, the World Federation of Critical Care Nurses, and the Sepsis Alliance. [33]]. Desde su fundación hasta el día de hoy, más de 110 organizaciones de todas partes del mundo se han adherido a la campaña, organizadas en 5 regiones en los 5 continentes, con el principal objetivo de trabajar en comunidad para mejorar la investigación, la atención sanitaria y la organización de recursos sanitarios para mejorar los resultados.

De su primera reunión, el “Simposio Merinoff”, surgieron dos nuevas definiciones de sepsis a diferentes niveles para intentar explicar las complejas alteraciones moleculares fisiopatológicas que acontecen en la sepsis y que no estaban incluidas en las definiciones previas. Determinaron una “definición pública”, que definió clínicamente el síndrome séptico y otra “definición a nivel molecular”, centrada en determinar los mecanismos de la respuesta del huésped frente a la infección [34].

La definición pública de sepsis hace referencia a su amenaza vital y el carácter de patología tiempo dependiente. Proponen que la sepsis es una condición de riesgo vital que surge cuando la respuesta del cuerpo frente a la infección daña también los órganos y los tejidos. Esto conduce al desarrollo de shock, fallo multiorgánico y la muerte, especialmente si no se reconoce y trata precozmente [34].

La definición a nivel molecular hace referencia a la activación desregulada de la inmunidad innata por parte tanto de moléculas de los microorganismos, como derivadas del propio paciente, las cuales interactúan con los receptores de reconocimiento de patógenos expresados en la superficie de las células del sistema inmune innato. Su activación produce la liberación de mediadores inflamatorios que producen los síntomas clínicos [34].

Finalmente concluyeron con un llamamiento global al reconocimiento de la sepsis como una emergencia médica, que requiere atención precoz y designación de recursos para la investigación, siendo la causa líder de mortalidad a nivel mundial.

1.2.4. SEPSIS-3. Tercer Consenso Internacional de Definiciones para la Sepsis y el Shock Séptico. Año 2016.

En el año 2014, la SCCM y la ESICM convocaron un grupo de trabajo de carácter multidisciplinar que reevaluó las definiciones anteriores según la nueva evidencia científica y analizando grandes bases de datos de registros sanitarios y cohortes de pacientes. Acordaron potenciar el valor de las alteraciones fisiopatológicas presentes en la sepsis para establecer nuevos criterios diagnósticos. Esto condujo al Tercer Consenso Internacional de Definiciones para la Sepsis y Shock Séptico (Sepsis-3), que se publicó en 2016 y que sigue vigente en la actualidad. Como hemos visto previamente, se define la sepsis como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped frente a una infección y el shock séptico, como una profunda alteración circulatoria, metabólica y celular que conduce al fallo multiorgánico [8].

El uso del SIRS reflejó un aumento de la sensibilidad para la detección de la sepsis, pero sin llegar a reflejar las causas de mortalidad, por lo que los signos de infección sin datos de fallo orgánico se definen ahora como “infección” y “sepsis” pasa a definirse como una infección con evidencia de fallo orgánico (valorado por cambio en la puntuación SOFA score > o igual a 2, entendiendo en un paciente sin fallo orgánico previo un score basal de 0), eliminando así el término de “sepsis grave” por resultar redundante. “Shock séptico” queda definido como infección que presenta hipotensión (PAM < 65 mmHg o PA sistólica < 90mmHg) en tratamiento con vasopresores y en ausencia de hipovolemia, con presencia de hiperlactacidemia > 2 mmol/L [8]. Tras esto, los criterios de SIRS y las variables clínicas de disfunción orgánica presentes en las definiciones previas fueron eliminadas.

El uso de SOFA score ≥ 2 puntos añade la ventaja de que permite también establecer una relación con la mortalidad, pero necesita de parámetros analíticos para su cálculo, por lo que plantean un nuevo score, más simple, para la detección precoz del paciente con infección en riesgo de desarrollar sepsis o deterioro clínico, el Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA), compuesto por variables clínicas y fácilmente medibles: la frecuencia respiratoria, presión arterial y el nivel de conciencia (**Tabla 2**), siendo positivo con la presencia de dos de tres alteraciones.

A día de hoy, qSOFA no ha demostrado superioridad frente a otros scores, incluido SIRS, para el diagnóstico precoz de sepsis y en las guías internacionales no se recomienda su uso como mejor práctica, pero puede plantearse como herramienta de screening de pacientes en riesgo de deterioro en el servicio de urgencias, atención extrahospitalaria o situaciones con pocos recursos, como los países en desarrollo. En estudios realizados se ha objetivado una sensibilidad baja (30%) con una especificidad elevada (96%) para detectar evolución a fallo

orgánico [35] y también la asociación de qSOFA positivo con mayor mortalidad en países de bajos y medianos ingresos [36].

Sepsis-3 también presenta limitaciones: una baja capacidad de discriminación en los pacientes críticos y el hallazgo de diferencias en la mortalidad obtenida en pacientes que cumplen el diagnóstico por Sepsis-2 sin cumplir criterios de Sepsis-3 y al contrario [37, 38].

En resumen, de todas formas y a pesar de las múltiples definiciones planteadas a lo largo de los años, todavía no existen unos criterios y herramientas de diagnóstico precisos y totalmente fiables que aseguren el diagnóstico de sepsis.

Tabla 2. Evolución de las definiciones de consenso sobre sepsis y shock séptico.

DEFINICION DE CONSENSO (año)	CRITERIOS DIAGNOSTICOS
SEPSIS-1 (1991)	SIRS • Temperatura >38 or <36 °C • Frecuencia cardiaca > 90/min • Frecuencia respiratoria > 20/min o PaCO₂<32mmHg • Recuento leucocitario >12000 or <4000/ml SEPSIS • 2 ó más criterios de SIRS • Sospecha fundada de infección como causa SEPSIS GRAVE • Sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión SHOCK SEPTICO • Sepsis grave con hipotensión a pesar de resucitación adecuada, junto con alteraciones de perfusión orgánica como acidosis láctica, oliguria o un estado mental alterado.
SEPSIS-2 (2001)	SIRS sin modificaciones SEPSIS • 2 o más criterios de SIRS y presencia de infección • Se aportan criterios ampliados específicos de disfunción orgánica, variables generales, inflamatorias, hemodinámicas y de perfusión tisular SEPSIS GRAVE sin cambios SHOCK SEPTICO sin cambios

(Continúa) SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN (2002 -)	Objetivos: tratar la sepsis y el shock séptico como una emergencia médica tiempo dependiente, con intervenciones dirigidas por objetivos. "HOUR-1 BUNDLE" • Medir los niveles de lactato. • Obtener hemocultivos previo administración de antibióticos. • Administrar antibióticos de amplio espectro. • Administrar 30ml/kg de cristaloides si hipotensión o lactato ≥ 4 mmol/L. • Aplicar vasopresores si persiste la hipotensión arterial a pesar de resucitación con volumen adecuada para mantener valores de PAM ≥ 65 mmHg.
SEPSIS-3 (2016)	SIRS descartado como criterio diagnóstico. SEPSIS definida como SOFA score ≥ 2 y sospecha de infección SHOCK SEPTICO • Sepsis con hipotensión persistente que requiere perfusión de vasopresores para mantener PAM 65 mmHg, con lactato sérico > 2 mmol/l a pesar de resucitación adecuada con volumen. qSOFA screening de sepsis con ≥ 2 puntos • Alteración del estado mental • Presión arterial sistólica < 100 mmHg • Frecuencia respiratoria > 22 rpm

1.3. EPIDEMIOLOGIA.

El estudio de la epidemiología de la sepsis y el shock séptico es complejo, ya que se ha basado en la aplicación de las diferentes definiciones de consenso cambiantes a lo largo del tiempo y además, presenta la dificultad añadida de que es un síndrome de gran heterogeneidad. Conocer su incidencia y distribución a nivel mundial y en poblaciones especiales, como los pacientes postquirúrgicos, oncológicos e inmunodeprimidos o en los ancianos, permite poder aplicar las políticas sanitarias adecuadas, ajustar la práctica clínica y el destino de los recursos a emplear y plantear las prioridades de prevención e investigación necesarias [39].

Para conocer su incidencia, los grandes estudios epidemiológicos utilizan los datos administrativos de registros sanitarios, mediante el análisis de codificación de diagnósticos de sepsis, sepsis grave, shock séptico, infección con fallo orgánico, etc. presentes en los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades en sus versiones 9 ó 10 (CIE-9, CIE-10) [40, 41] o bien, mediante la realización de estudios prospectivos o retrospectivos de inclusión de pacientes durante periodos de tiempo determinados.

La mayoría de estudios se han desarrollado en los países desarrollados y existen menos informes sobre lo que ocurre en el resto del mundo, por lo que probablemente la incidencia a nivel mundial es superior a lo reflejado en los resultados. Sobreestimar la incidencia de sepsis

puede conllevar a la sobreutilización de recursos sanitarios, como puede ser el ejemplo en los países desarrollados y al contrario, no disponer de datos fiables o infraestimar su incidencia, puede producir el efecto deletéreo de no destinar los recursos necesarios, como ocurre en los países con bajo nivel de ingresos.

El cambio en las definiciones de sepsis afecta a la determinación de su epidemiología y esto se refleja en el aumento del diagnóstico de sepsis a lo largo de los años, en relación con el incremento de la preocupación de los profesionales sanitarios, pero también por el cambio en la codificación secundaria al desarrollo de definiciones más sensibles. A pesar del aumento de incidencia, la mortalidad va disminuyendo debido a la mejora en la detección y cuidados, pero también probablemente por la inclusión de casos menos graves.

Previo Sepsis-1, los Centers of Disease Control and Prevention (CDC) en Estados Unidos emitieron un informe en 1990 basado en los diagnósticos hospitalarios al alta, donde reflejaban un aumento en el diagnóstico de “septicemia” del 139%, desde 73.6 casos/100000 en 1979 a 175.9 casos/100000 en 1987 [42].

Con sepsis-1 cobra importancia también poder determinar cuantos de los pacientes que ingresan por infección y cumpliendo los conocidos signos de SIRS, evolucionan hacia sepsis y shock séptico. Como vimos en apartados anteriores, en el estudio de Rangel et al. [27] en 1995, se estimó que el 68% de los pacientes con SIRS positivo ingresados en el hospital (en planta y UCI), desarrolló sepsis el 26%, 18% sepsis grave y el 4% shock séptico con la definición vigente en aquel momento.

Martin et al. analizaron los cambios en la incidencia de sepsis en Estados Unidos durante dos décadas (1979 a 2000), mediante el análisis de los datos registrados en el National Hospital Discharge Survey, objetivando un aumento de la incidencia del 13.7% por año y también un del número global de muertes (21.9 a 43,9/100000) pero con un descenso del ratio de mortalidad del 27.8% al 17.9% [28].

Con la llegada de sepsis-2 y el lanzamiento de la SSC en 2002, se incrementaron los esfuerzos por el diagnóstico precoz y tratamiento protocolizado de la sepsis y se comprobó en diversos estudios epidemiológicos, que la incidencia de sepsis seguía en aumento pero con descenso del ratio de mortalidad. El trabajo de Angus et al. realizado en 2001 mediante el análisis de los datos de alta del censo estadounidense, estimó una incidencia de 300 casos/100000 hospitalizaciones, precisando ingreso en UCI el 50% de los diagnosticados por sepsis [43]. Los CDC también analizaron de nuevo la incidencia de sepsis observando un aumento de las hospitalizaciones por sepsis del 70%, de 22.1 a 33.7 casos/10000 hospitalizaciones desde 2000 a 2008 [44]. Lagu et al. También determinó un incremento del 50% de incidencia de sepsis grave de 200 a 300 casos/100000 hospitalizaciones durante los años 2003 a 2007 [45].

Los hallazgos de Martin et al. de la década anterior fueron también corroborados por Kumar et al. en un análisis del registro nacional estadounidense del periodo de 2000 a 2007, objetivando un aumento de 143 a 343 casos/100000 hospitalizaciones, con un descenso de mortalidad del 39 al 27% [46].

Fuera de Estados Unidos, la incidencia de sepsis atendida en UCI reportada por diferentes estudios es inferior. En Francia, Brun-Buisson et al. condujeron el estudio EPISEPSIS en varias unidades de cuidados intensivos y obtuvieron una incidencia de 95 casos/100000 hospitalizaciones [47]; en Reino Unido el estudio de Padkin et al. determinó una incidencia de 51 casos/100000 pacientes ingresados en UCI [48] y en Australia y Nueva Zelanda, la tendencia es similar en el estudio realizado por Finfer et al.; 77 casos/100000 con un 12% del global de ingresos [49]. Kaukonen et al. analizaron los resultados de 171 UCIs de Australia y Nueva Zelanda durante el periodo de 2000 a 2012, con 101064 pacientes incluidos, obteniendo una reducción de mortalidad absoluta para sepsis grave del 16.7% (35% al 18.4%) [50].

En España, Esteban et al. realizaron un estudio en 2003 a nivel de 3 hospitales y con 15852 pacientes incluidos, obteniendo una incidencia acumulada de 367 casos/100000 habitantes y una incidencia del 4.4% de los pacientes ingresados. El ratio de incidencia poblacional para sepsis grave fue de 104/100000 habitantes y de shock séptico 31 casos/100000 habitantes. La mortalidad global obtenida fue del 12.8%, para sepsis grave 20.7% y shock séptico 45.7%. Identificaron como hallazgo llamativo que solo el 32% de los pacientes con sepsis grave fueron atendidos en UCI [51]. En otro estudio poblacional realizado por Blanco et al. en el año 2002 en UCIs de la Comunidad Autónoma de Castilla y León y Asturias, se obtuvo una incidencia de sepsis grave atendida en UCI del 11,87 %, una incidencia acumulada poblacional de 25 casos de sepsis grave atendida en UCI por cada 100000 habitantes y año y una mortalidad hospitalaria del 54,3 % [52].

Sobre la evolución temporal de la sepsis en nuestro país también se han realizado varios estudios de análisis. En la primera década de los años 2000, los trabajos de Bouza et al. y Álvaro-Meca et al. de revisión de los años 2000 a 2013, se obtuvo una incidencia de 8.7 casos/10000 habitantes [53, 54]. Darba et al. en un análisis del Registro Nacional Español de Altas Hospitalarias de los registros de códigos ajustados a criterios CIE-9 y CIE-10 para sepsis y shock séptico durante los años 2008 a 2017, obtuvieron un 51% de ingresos por sepsis sin disfunción orgánica, 21.5% para sepsis con fallo orgánico y un 27.3% a registros de shock séptico. La incidencia de sepsis aumentó en 2.7 veces durante el periodo de análisis y la tasa de letalidad para sepsis sin fallo orgánico fue del 23.2%; del 35% para sepsis con fallo orgánico y del 42.9% en caso de shock séptico [55].

Con la llegada de sepsis-3 se potencia la codificación CIE-9 y CIE-10 al reducir los criterios a “sepsis” y “shock séptico”. Como vimos previamente, la correlación entre “sepsis grave” de sepsis-2 y “sepsis” en sepsis-3 es similar a la hora de determinar la incidencia de sepsis en los pacientes críticos, reflejado en estudios epidemiológicos [56, 38, 39], pero también con las limitaciones ya descritas en el caso de pacientes que no cumplen ambos criterios simultáneamente.

1.3.1. Estudios a nivel global

En el metaanálisis realizado por Fleischmann et al. publicado en 2020, con datos procedentes también de países con bajos y medianos ingresos (aunque con escasa representación de estudios de África, regiones del Mediterráneo Oriental y Sudeste asiático), se obtuvo una incidencia de hospitalización por sepsis de 189 casos/100000 personas (57). Identificaron que la incidencia de sepsis probablemente sería mayor en países con escasos recursos, donde apenas existen registros fiables, las enfermedades infecciosas suponen un reto de asistencia sanitaria y la disponibilidad de mecanismos de prevención y tratamiento es menor.

Con el análisis del Global Burden of Disease Study publicado también en 2020, sobre la incidencia y mortalidad regional, nacional y global de la sepsis a nivel mundial (incluyendo datos de países de cualquier nivel de ingresos) desde 1990 a 2017, se obtuvieron resultados representativos de la alarma sanitaria que supone la sepsis a nivel mundial: 48,9 millones de casos y 11 millones de muertes relacionadas con la sepsis en todo el mundo en el año 2017, lo que representa el 20% de todas las defunciones a escala mundial [4]. Cerca de la mitad (20 millones) de todos los casos estimados de sepsis en el mundo se produjeron en niños menores de 5 años y por cada 1000 pacientes hospitalizados, se estima que 15 desarrollarán sepsis como complicación derivada de la atención sanitaria. La incidencia alcanzó 677.5 casos/100000 habitantes a nivel mundial. Se obtuvo una reducción global de la incidencia de sepsis de un 18.8% y de mortalidad del 29.7%, con la mayor concentración de incidencia y mortalidad en el África subsahariana, Oceanía y regiones del Sur, Este y Sudeste asiático. La distribución mundial reflejada en el estudio se refleja en la [Figura 2](#).

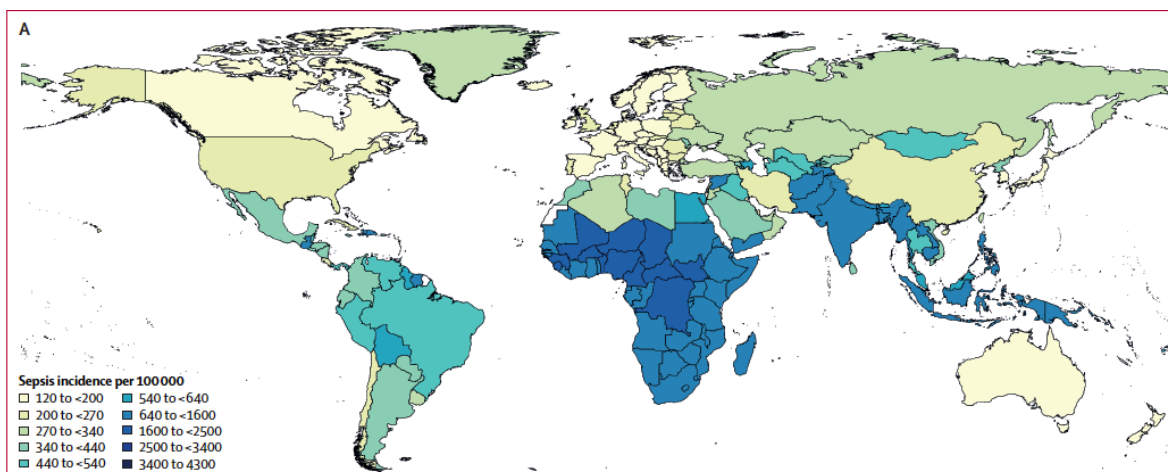


Figura 2. Distribución de la incidencia de sepsis a nivel mundial. (Tomado de [4])

1.3.2. Factores de riesgo y poblaciones especiales

Determinar los factores demográficos asociados al desarrollo de sepsis puede ser útil para la prevención e individualizar el tratamiento. Respecto al género, en varios estudios epidemiológicos la incidencia de sepsis es mayor en hombres, en una proporción que puede llegar a ser de 2:1 respecto al género femenino y con un riesgo relativo de 1.28 anual para desarrollar sepsis para los hombres [28, 47, 48, 58]. Las diferencias en mortalidad según el sexo no están tan claras, aunque se han propuesto diferencias en la intensidad de la respuesta inflamatoria en el caso de las mujeres, presentando mayor mortalidad y gravedad en ciertos estudios, pero sin reproducirse estas diferencias en otros trabajos científicos [59]. Con los resultados del último informe del Global Burden of Disease Study esta proporción parece invertirse al incluir registros de países de menores ingresos económicos, observando una mayor incidencia de sepsis en mujeres [4]. La sepsis también afecta en mayor medida a las edades extremas de la vida, por encima de los 80 años y por debajo de los 5 años de edad.

Respecto a la raza, estimar su influencia es complicado, ya que existen múltiples factores que pueden ejercer como factores de confusión. Es cierto que la sepsis es más frecuente en personas de raza diferente a la blanca, siendo los afroamericanos los más afectados. La mayor proporción de comorbilidades como diabetes, insuficiencia renal crónica, neoplasias o diferente nivel socioeconómico visto en diferentes grupos poblacionales puede explicar estas diferencias [28].

Al analizar el papel de las comorbilidades, las principales asociadas a un mayor riesgo de padecer sepsis son los procesos neoplásicos (en especial los hematológicos), la

inmunodepresión e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), obesidad, diabetes mellitus y consumo abusivo de alcohol [58, 60 - 64].

1.3.3. Coste económico de la sepsis.

Respecto al coste económico de la sepsis, el gasto es muy variable en las diferentes regiones del mundo, dependiendo del sistema sanitario de cada país y su presupuesto, la infraestructura y los recursos de atención, incluyendo el número de camas disponibles de UCI y los datos epidemiológicos con los que se realizan las políticas sanitarias.

En el estudio de revisión realizado por Van Der Berg et al. publicado en 2022 se analizaron los costes asociados a los cuidados de los pacientes ingresados por sepsis y shock séptico a nivel mundial, obteniendo resultados muy variables con una media distribuida desde los 1101 a 91501 €, con una media de coste total por país de 36191 €. [65]. En España, Darba et al. también analizaron los costes asociados al tratamiento de la sepsis, obteniendo una media de gasto de 6664 € por paciente para sepsis sin fallo orgánico; 8084 € para sepsis con fallo orgánico y 11359 € para el shock séptico [55].

1.3.4. Foco infeccioso y agentes microbiológicos.

Los principales focos de infección son el respiratorio, el abdominal y el urinario. La proporción cada uno de ellos varía según los estudios realizados y la cohorte de pacientes analizada, ya sea de pacientes traumatológicos o quirúrgicos frente a pacientes con patología médica. Sin embargo, a nivel global, la localización pulmonar lidera los registros multicéntricos [43, 47, 66].

La microbiología también ha ido cambiando a lo largo de los años y de la población a estudio. El rendimiento del aislamiento microbiológico es bajo en algunos registros y en un estudio en España, este no llegaba a un tercio de las muestras [67], sin embargo, en el estudio EPIC II el aislamiento llegó a alcanzarse en el 70% de los casos. La alternancia entre Gram negativos y Gram positivos a lo largo de los años se describe en la literatura científica, pero es más interesante la asociación con mayor mortalidad de las bacterias *Pseudomonas*, *Enterococcus* y *Acinetobacter* dentro de las Gram negativas y el *Staphylococcus aureus* como bacteria Gram positiva [68].

1.4 FISIOPATOLOGIA DE LA SEPSIS. RESPUESTA INFLAMATORIA Y FALLO ORGANICO

1.4.1 Fisiopatología

La respuesta del paciente frente al contacto con el agente patógeno, puede caracterizarse por una reacción local al foco infeccioso sin complicaciones orgánicas asociadas o bien, producirse una respuesta desproporcionada y desregulada frente a la infección, con activación de una respuesta proinflamatoria y también antiinflamatoria que produzca la liberación a nivel sistémico de moléculas relacionadas con los patógenos, citoquinas y otras sustancias relacionadas con la respuesta inmune frente a la infección, activando la cascada de la coagulación y la actividad del complemento entre otras [69]. En este caso, esta respuesta alterada puede producir afectación de la función orgánica y producir sepsis. Si la situación sigue progresando sin intervención sanitaria o sin control por parte del organismo, puede derivar en un shock séptico.

La respuesta inmune comienza con el reconocimiento por parte de los monocitos y las células presentadoras de antígeno de moléculas externas al organismo presentes en los microorganismos invasores como, por ejemplo, las endotoxinas y endotoxinas, lípidos bacterianos como los lipopolisacáridos o ácido lipoteicoico de la pared bacteriana, peptidoglucanos en los hongos o bien variantes de ácidos nucleicos de los virus. Estas moléculas se conocen como patrones moleculares asociados a patógenos (*Pathogen-associated molecular patterns - PAMPs*). También puede activarse la respuesta mediante la detección de moléculas procedentes del huésped que se liberan del interior celular con la lesión de los tejidos, conocidas como patrones moleculares asociados a daño (*Danger Associated Molecular Patterns - DAMPs*) [70].

PAMPs y DAMPs interactúan con receptores específicos *Toll-like* en la superficie de estas células, activando la respuesta metabólica, inflamatoria y del sistema inmune adaptativo presente en la sepsis, mediante mecanismos de transcripción genómica, que implican múltiples genes, la activación de diferentes células inmunitarias (linfocitos NK, Linfocitos T, Linfocitos B) y la liberación de múltiples citoquinas pro y antiinflamatorias en diferente medida, según el fenotipo de cada paciente. Esta situación en las fases tempranas de la sepsis activa las rutas de la coagulación y el complemento y activa también una respuesta de control por parte del sistema inmune [71, 72, 73].

Por otro lado, la infección bacteriana estimula la producción y liberación en los órganos hematopoyéticos de neutrófilos, maduros e inmaduros, activados también por la liberación de PAMPs y DAMPs, aunque con una capacidad oxidativa reducida y de fagocitosis alterada, procediendo a la producción y liberación de Trampas Extracelulares de Neutrófilos (*Neutrophil Extracellular Traps - NETs*) compuestas por mallas de ADN que engloban histonas y proteínas antimicrobianas, liberadas por los neutrófilos al espacio extracelular. Estas trampas

extracelulares inmovilizan a los microorganismos, atrapándolos entre agentes antimicrobianos. Si la liberación es excesiva o descontrolada debida a la respuesta inflamatoria potenciada por citocinas y quimiocinas inflamatorias, aparte de por otras sustancias, producen un estado de hipercoagulabilidad y posible daño endotelial y déficit en la llegada de oxígeno a las células de los tejidos [74, 75].

Si el paciente es capaz de controlar su respuesta inmune innata y adaptativa celular y producir una respuesta humoral adecuada, con la producción de inmunoglobulinas, puede llegar la recuperación. Pero si el equilibrio entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria se pierde o es excesiva por ambas vías, se produce un daño tisular que puede conllevar al fallo multiorgánico y una respuesta de inmunosupresión añadida por inhibición, agotamiento y apoptosis leucocitaria, que conlleva a un estado de inmunoparálisis en fases más tardías. Esta situación aumenta el riesgo de sufrir un segundo ataque infeccioso por microorganismos oportunistas, infecciones nosocomiales e incluso la reactivación viral de virus presentes previamente en el huésped (principalmente citomegalovirus y herpes simple), complicando su evolución y recuperación [71, 72, 76, 77].

Los mecanismos específicos moleculares de activación de la coagulación y el complemento, el daño endotelial, la disfunción mitocondria y la producción de inmunosupresión con inflamación persistente presentes en la sepsis, no son objeto de esta tesis doctoral, pero pueden encontrarse en múltiples revisiones presentes en la literatura. Las distintas fases y respuestas pro y antiinflamatorias vienen reflejadas en la [Figura 3](#).

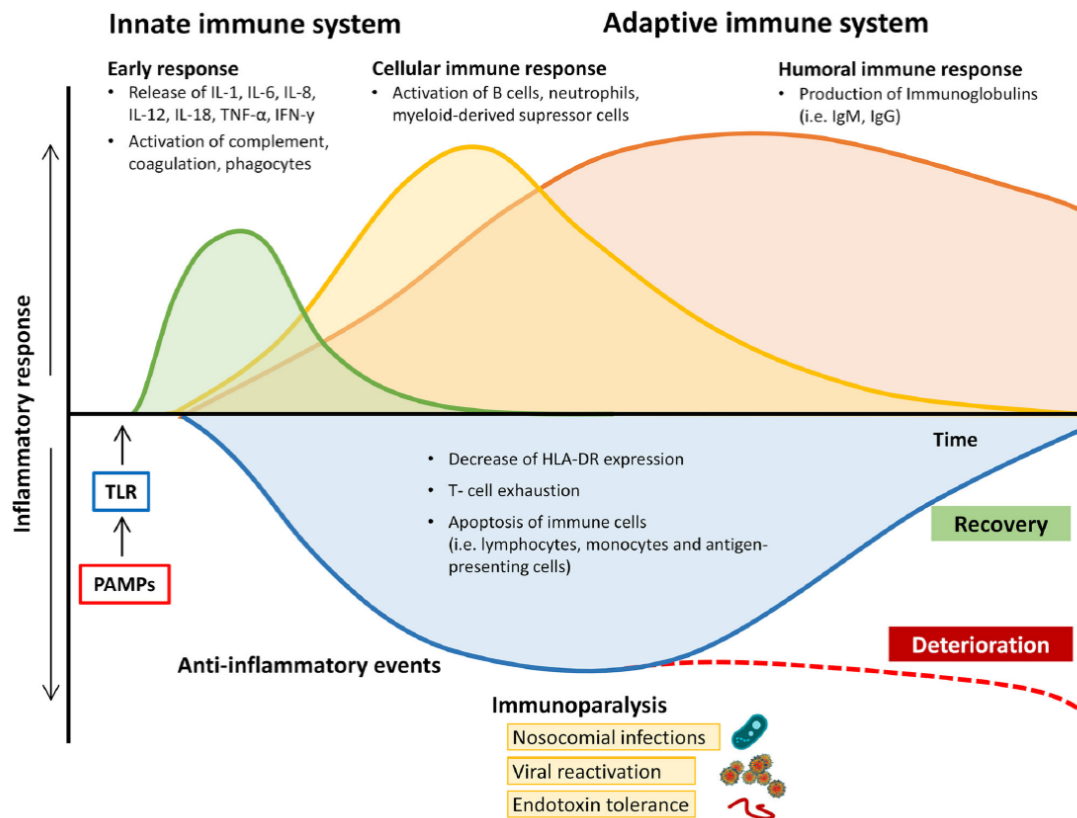


Figura 3. Evolución de los cambios en las respuesta pro y antiinflamatorias durante la evolución de la sepsis y el shock séptico. HLA-DR, human leukocyte antigen-D related; IgM/G, immunoglobulin M/G; IL, interleukin; IFN- γ , Interferon γ ; PAMPs, pathogen-associated molecular patterns; TNF- α , tumor necrosis factor alpha; TLR: Toll-Like Receptor. (Adaptado de [111]).

1.4.2 Fallo orgánico asociado

El desarrollo del fallo orgánico es condición indispensable para poder diagnosticar la sepsis según la última definición planteada en 2016 [8]. La sepsis puede afectar a cualquier órgano de la economía corporal debido a su fisiopatología de afectación de la perfusión de los tejidos, con isquemia, desarrollo de coagulopatía y trombosis y disrupción metabólica celular. La gravedad con la que se afecten los órganos dependerán de la respuesta inmune y metabólica del huésped y de las intervenciones que se realicen para su recuperación. Si esto no se consigue, puede progresar a un síndrome de disfunción multiorgánica y conllevar la muerte del paciente. Los mecanismos exactos de producción de esta afectación orgánica no se han comprendido totalmente a día de hoy, indicando la heterogeneidad y múltiples vías de participación fisiopatológica presentes en la sepsis. La variedad de órganos afectados, hallazgos clínicos y mecanismos fisiopatológicos posibles vienen reflejados en la [Tabla 4](#).

Tabla 4. Afectación orgánica y correlación histopatológica. (Adaptado de [78]).

ORGANO AFECTADO	CLINICA	HISTOPATOLOGIA
Corazón	Disminución de FEVI Dilatación del Ventrículo derecho Elevación de troponinas Arritmias	Daño de los miocitos Edema Infiltración de leucocitos
Pulmón	Edema pulmonar Hipoxemia e Hipercapnia SDRA	Edema alveolar e intersticial Necrosis y apoptosis neumocitos Inflamación seguida de fibrosis
Riñones	Aumento de productos nitrogenados Disminución del filtrado glomerular Alteraciones en sedimento urinario	Necrosis tubular aguda Glomeroesclerosis Edema Apoptosis No afectación vascular
Cerebro	Alteración del estado mental Alteraciones en EEG inespecíficas Encefalopatía metabólica Estatus epiléptico Isquemia cerebral, ictus	Sin hallazgos llamativos Muerte neuronal localizada en casos de shock séptico refractario
Hígado	Disminución de producción de albúmina Aumento de transaminasas Colestasis leve Hipoglucemia	Edema Inflamación periportal Necrosis en shock séptico Infiltración leucocitaria

EEG = electroencefalograma. FEVI= fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

1.4.3 Afectación pulmonar en la sepsis. Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.

La afectación pulmonar dentro del síndrome de fallo multiorgánico asociado a la sepsis es frecuente, principalmente si el foco infeccioso es pulmonar. La progresión de la lesión pulmonar puede desencadenar la aparición de SDRA, una forma de insuficiencia respiratoria hipoxémica secundaria a un daño inflamatorio grave de la membrana alveolo-capilar. El daño puede producirse por una lesión primaria del epitelio alveolar (Broncoaspiración o neumonía) y ser de causa pulmonar o bien, por daño del endotelio secundario a una lesión no pulmonar, como en el caso de la sepsis de origen no respiratorio [79, 89].

La sepsis es la principal causa, tanto de foco pulmonar como extrapulmonar y se ha observado que la incidencia de SDRA en caso de presentar shock séptico alcanza el 40%, con una mortalidad alrededor del 30-60% según las series y con incremento del riesgo de muerte de 1.4 veces [80, 81]. La definición inicial de SDRA se propuso en 1994 en la “American-European Consensus Conference (AECC) on ARDS” por parte de las sociedades científicas ATS y ESICM con la idea de proporcionar herramientas para investigar sobre su epidemiología, morbilidad y

también para facilitar el diseño de estudios de investigación y el manejo clínico de los pacientes. Definieron el SDRA como un síndrome de afectación de la función pulmonar, con hipoxemia de aparición aguda, con una alteración de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$ independientemente del nivel de PEEP aplicado, con presencia de infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax y que además, no fuera atribuible a fallo cardíaco, con un valor de presión de enclavamiento de la arteria pulmonar $< 18 \text{ mmHg}$ o ausencia de signos clínicos de aumento de presiones en aurícula izquierda. Además del SDRA, también categorizaron a aquellos pacientes que presentaban los criterios anteriores, pero con menor grado de hipoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 201 - 300 mmHg), como Lesión Pulmonar Aguda [82]. Tras varios años en vigor, fue revisada ajustando los criterios diagnósticos en la conocida como “definición de Berlín”, publicada en 2012 [83, 84].

La nueva definición complementa a la definición anterior especificando los siguientes criterios:

- Síndrome de afectación respiratoria de aparición aguda dentro de la primera semana de evolución tras una lesión, agresión o empeoramiento nuevo respiratorio.
- Presencia de infiltrados pulmonares bilaterales sin ser totalmente explicados por derrame pleural, colapso pulmonar o nódulos
- La insuficiencia respiratoria no es secundaria a fallo cardíaco o sobrecarga de fluidos.

Establece tres categorías de gravedad en función de la relación de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en soporte respiratorio con ventilación mecánica con aplicación de PEEP $>$ o igual a 5 cmH₂O:

- **SDRA leve:** $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$.
- **SDRA moderado:** $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$.
- **SDRA grave:** $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$.

La importancia del desarrollo de SDRA en la sepsis radica no solo en su elevada morbimortalidad, sino también en que puede producir afectación de órganos a distancia complicando la evolución del proceso: fracaso cardiovascular, renal, del sistema nervioso central e incluso hepático, lo que lo convierte en un síndrome de especial gravedad dentro de los fallos orgánicos producidos en la sepsis. El tratamiento inicial a día de hoy es el tratamiento de la causa y medidas de soporte en la UCI: empleo de sedación profunda; ventilación mecánica con parámetros de protección pulmonar ajustando el volumen corriente y aplicando niveles altos de PEEP; administración de bloqueo neuromuscular; valorar la administración de corticoides; aplicar maniobras de rescate en caso de hipoxemia grave con maniobras de reclutamiento y ventilación en decúbito prono y finalmente, la utilización de dispositivos de terapia de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en aquellos casos con hipoxemia refractaria a las medidas previas [85].

En la fisiopatología de la lesión pulmonar participan múltiples componentes y procesos inflamatorios e inmunes que engloban a los macrófagos alveolares, los neutrófilos, las células endoteliales y las células epiteliales pulmonares, mediante la interacción no regulada entre citocinas inflamatorias y mediadores celulares, dañando el tejido pulmonar.

Se han descrito varias fases durante la lesión pulmonar: una primera fase exudativa con edema y hemorragia alveolar durante los primeros días; una segunda fase proliferativa con reparación y reorganización y finalmente, una fase fibrótica a las 3-4 semanas con depósito de colágeno y que afecta gravemente a la funcionalidad de la membrana epitelioalveolar [86].

Los macrófagos alveolares reconocen las señales de activación inflamatoria producidas por los PAMPs y se diferencian en dos fenotipos, los M1 que son macrófagos activados en respuesta a la interacción con los linfocitos Th1 y comienzan a producir citocinas proinflamatorias y el fenotipo M2, con funciones que activan la respuesta antiinflamatoria mediante producción de citocinas como IL-10 y IL-1Ra en respuesta a la interacción con los linfocitos Th2. La persistencia de la actividad de los macrófagos M1 se asocia con peores resultados [87].

La liberación de factores quimiotácticos por parte de los macrófagos, células epiteliales alveolares (neumocitos) y células endoteliales recluta neutrófilos en el lugar de la inflamación pulmonar y mediante los mecanismos descritos previamente, participan en la alteración de la barrera epitelio-endotelio pulmonar. En este proceso se ha identificado a la citocina IL-8 como responsable principal de la migración de neutrófilos y sus niveles aumentan significativamente tras la activación de los macrófagos.

Este daño alveolar o endotelial secundario a la respuesta inflamatoria produce un aumento de la permeabilidad capilar pulmonar, produciéndose un exudado - edema rico en proteínas que inactiva la función del surfactante y su producción por parte de los neumocitos tipo 2, produciendo colapso alveolar y microatelectasias [85]. El daño se ve incrementado por el reclutamiento de neutrófilos y su atrapamiento en la microcirculación. La producción local de más mediadores inflamatorios por parte de los neutrófilos y macrófagos que migran al alveolo e intersticio, empeora el daño epitelial y endotelial vascular produciendo un daño alveolar difuso responsable de la clínica de insuficiencia respiratoria hipoxémica [88].

Las células epiteliales alveolares son las primeras en lesionarse, apareciendo edema alveolar y la disminución de su evacuación, una disminución en la producción y recambio del surfactante. Si esta situación no se resuelve en las fases iniciales y persiste el infiltrado de neutrófilos, macrófagos, fibroblastos y linfocitos, la recuperación pulmonar es cada vez menos probable, el fallo respiratorio empeora y el pulmón se fibrosa mediante el depósito de colágeno, apareciendo la típica imagen de parénquima en panal de abeja, bronquiectasias de tracción y aumento del espacio muerto que no produce intercambio gaseoso [89].

1.4.4. Biomarcadores en SDRA

Se define un biomarcador (BM) como una característica que se puede medir y evaluar de forma objetiva y que actúa como indicador de los procesos biológicos normales, en procesos patológicos o de las respuestas farmacológicas cuando aplicamos una intervención terapéutica [90]. Podemos englobarlos en dos categorías principales: a) **BM pronósticos** que permitan estratificar a los pacientes acorde al riesgo que tengan de forma individual de tener un resultado específico, independientemente de aplicar o no una terapia; b) **BM predictivos** que proporcionen información acerca del posible beneficio o riesgos de una intervención según estén o no presentes [91].

El BM ideal debería ser fácilmente aplicable en la clínica, de evaluación rápida y además, aunar dentro de sus características capacidad diagnóstica, pronóstica y de seguimiento de la respuesta a las intervenciones, con alta sensibilidad y especificidad. Desafortunadamente, hasta el día de hoy no hay un único BM en sepsis que cumpla con estos criterios.

En sepsis se han identificado unos 250 biomarcadores (BM) con diferente utilidad y precisión, siendo empleados en la identificación de posibles patógenos, apoyo al diagnóstico clínico, estratificación de riesgo y relación con morbilidad y mortalidad e incluso como guía de optimización en el tratamiento antibiótico. La determinación seriada de los niveles de BM analizando su cinética a lo largo del tiempo y el uso combinado con variables clínicas dentro de un algoritmo de manejo, parece proporcionar mayor utilidad en el manejo clínico y como herramientas de predicción, que la determinación puntual. Los marcadores clásicos empleados engloban la determinación de los niveles de citoquinas y quimiocinas, Proteína C reactiva (PCR), lactato y Procalcitonina entre otros [92].

En el caso de la lesión pulmonar asociada a la sepsis, también se han analizado múltiples BM implicados en su fisiopatología, con diferentes capacidades de predicción de desarrollo de SDRA y mortalidad. De entre todos, los que han demostrado mayor interés son: Surfactant protein-D (SP-D), Interleucina-8, Interleucina-6, Angiopoetina-2 (Ang-2) y receptor of advanced glycation end products (RAGE) entre otros [93, 94]. El uso combinado de un panel de biomarcadores conjuntamente con criterios clínicos, potencia la capacidad predictiva del desarrollo de SDRA y su riesgo de mortalidad en sepsis y además puede permitir diferenciar los diferentes fenotipos presentes, ya sea daño epitelial en el SDRA de origen pulmonar o daño vascular endotelial en el SDRA secundario a la respuesta inflamatoria de origen no pulmonar.

De entre los múltiples biomarcadores identificados en sepsis y SDRA consideramos de interés analizar los siguientes:

Surfactant protein-D (SP-D) es una proteína hidrofílica producida por los neumocitos tipo II y que forma parte del complejo proteico incluido en el surfactante (SP-A a D). Tiene la

capacidad de interactuar con la superficie de los microorganismos mediante su unión a glicoconjugados y lipopéptidos, participando en la respuesta inmune aglutinando a las bacterias y favoreciendo la fagocitosis y oxidación de los microorganismos por parte de los neutrófilos y células fagocíticas. Es uno de los principales indicadores de daño pulmonar directo y sus niveles determinados en plasma se correlacionan con el pronóstico y gravedad en SDRA [95, 96,97].

Angiopoetina-1 (Ang-1) y angiopoetina-2 (Ang-2) son dos factores de crecimiento producidos por el endotelio vascular, con un importante papel en la respuesta inmune e inflamatoria en la sepsis. Participan en procesos contrapuestos: Ang-1 actúa como estabilizador del endotelio mientras que Ang-2 induce la pérdida de la integridad endotelial y fuga capilar. En sepsis se han determinado niveles elevados de Ang-2, mientras que unos niveles altos de Ang-1 y bajos de Ang-2 se asocian a menor mortalidad. Ang-2 también se ha establecido como potente biomarcador de activación endotelial y permeabilidad capilar, asociándose con el riesgo de desarrollo de SDRA y mortalidad [98, 99].

Receptor for advanced glycation end products (RAGE) y en su forma soluble sRAGE. Es un marcador de activación de monocitos, capaz de unirse a DAMPs como receptor y estimular la expresión en el núcleo celular de genes implicados en la respuesta inflamatoria. Considerado un buen biomarcador en sepsis, sus niveles elevados se asocian a supervivencia en neumonía [96] y se ha determinado la asociación de los niveles de sRAGE con el desarrollo de SDRA y mayor mortalidad [100,101].

Citoquinas. El estudio de los niveles de citocinas proinflamatorias IL-6, IL-8, TNF-alfa e IL-1 beta ha demostrado niveles elevados en la respuesta inicial de la sepsis, en respuesta a la presencia de productos de los microorganismos, pudiendo producir fiebre e incluso shock. IL-6 participa en la producción de reactantes de fase aguda en el hígado y es de las citocinas más estudiadas. Sus niveles elevados se asocian con mayor riesgo de mortalidad en sepsis [102].

1.5. TRATAMIENTO PROTOCOLIZADO DE LA SEPSIS. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN

Los pilares fundamentales de la sepsis no han cambiado a lo largo de los años y se basan en la reanimación con administración de fluidos y vasopresores para estabilizar la presión arterial y perfusión orgánica, la terapia antimicrobiana precoz y el control del foco infeccioso.

A principios del siglo XXI Rivers et al. publicaron un ensayo clínico que comparaba la reanimación de pacientes con sepsis (sepsis grave en aquel momento) y shock séptico mediante un protocolo guiado por objetivos con el tratamiento estándar. Dicho protocolo incluía la administración de fluidos, vasopresores, agentes inotrópicos y transfusión de concentrados de hematíes. Consiguió reducir la mortalidad de pacientes con hipotensión o hipoperfusión inducida por sepsis (lactato ≥ 4 mmol/l). Surgió el manejo protocolizado de la sepsis y se adoptó

como “gold estándar” de tratamiento durante muchos años posteriores, conocido como early goal-directed therapy, (EGDT) o protocolo de Rivers [103].

El lanzamiento en 2002 de la iniciativa “Surviving Sepsis Campaign” supuso también un hito en la historia del manejo y detección de la sepsis. Surgió con los objetivos de aumentar la concienciación, mejorar la atención al paciente con sepsis y shock séptico y conseguir reducir la mortalidad un 25% [17].

Su desarrollo cuenta con cuatro fases bien definidas. La fase inicial ocupó los años 2002 y 2003 y fue destinada a dar a conocer la campaña y enfatizar sobre la importancia de la sepsis para la salud pública.

La segunda fase se dedicó al desarrollo de guías clínicas basadas en la evidencia científica para el manejo de la sepsis grave y el shock séptico, con la colaboración de un comité internacional de consenso. Sus primeras recomendaciones de manejo fueron publicadas en 2004 [104] y consistieron en la agrupación de una serie de medidas a cumplimentar organizadas en forma de “bundle de resucitación y manejo” a cumplimentar en las primeras 6 y 24 horas de tratamiento, basadas en la detección precoz de la sepsis, la toma de cultivos y administración precoz de antibióticos, la adopción de las medidas de resucitación protocolizadas en el EGDT por Rivers et al. y el ingreso precoz en UCI para aplicar medidas de soporte orgánico. (Tabla 5).

Tabla 5. Bundles de resucitación y manejo publicadas en la primera edición de de la SSC [104].

BUNDLE DE RESUCITACION (a cumplimentar en las primeras 6 horas)
1. Medición de lactato 2. Obtener hemocultivos previo a la administración de antibióticos 3. Administrar antibióticos de amplio espectro en las primeras 3h desde su llegada a urgencias menos de 1h en caso de ingreso en UCI 4. En presencia de hipotensión y /o lactato > 4mmol/L (36 mg/dL): a. Administrar un mínimo de 20ml/kg de cristaloides o coloide equivalente b. Aplicar vasopresores para hipotensión que no responde a la resucitación inicial con fluidos mantener una presión arterial media de (MAP) > 65 mmHg. 5. En presencia de Hipotensión persistente a pesar de resucitación con fluidos (shock séptico) lactato > 4 mmol/L (36mg/dL): a. Alcanzar una presión venosa central (PVC) > 8 mmHg b. Alcanzar una Saturación venosa central de oxígeno (ScvO2) > 70% o Saturación venosa (SvO2) > 65%
BUNDLE DE MANEJO (a cumplimentar lo antes posible en primeras 24 horas)
1. Administrar dosis bajas de corticoides en caso de shock séptico de acuerdo con un protocolo hospitalario estandarizado 2. Administrar Drotrecogin alfa (activada) de acuerdo con un protocolo hospitalario estandarizado 3. Mantener un control glucémico < 150 mg/dL y superior al límite inferior de la normalidad 4. Mantener una presión plateau < 30 cmH2O en pacientes en ventilación mecánica

La tercera fase comenzó tras el desarrollo de las guías y se dedicó a la difusión de las recomendaciones y a la creación de un registro para valorar su grado de implementación. Se realizó una campaña educativa para su difusión y se creó un registro internacional con una red de trabajo para poder colaborar en la aplicación e implementación de las medidas.

En 2008, tras reevaluar la evidencia científica se produjo una actualización de las recomendaciones, se retiró la recomendación de administración de la proteína C activada tras los resultados del estudio ProWESS shock y se reajustaron los tratamientos [105].

En 2010 se publicaron los primeros resultados del registro creado determinando los beneficios de la aplicación de la campaña. Levy et al. publicaron los resultados del seguimiento durante 7,5 años del registro de la SSC con más de 15000 pacientes incluidos, observando una reducción del riesgo relativo de mortalidad del 25% con el incremento del cumplimiento de las medidas de la SSC, y un descenso del 7% de la mortalidad hospitalaria por cada cuartil temporal de seguimiento de la campaña. [18]. Definieron como alta complianza con las medidas aquellos centros en los que más del 15% de los pacientes tuvieran todos los elementos de la bundle completada. Estos efectos beneficiosos asociados con la elevada cumplimentación de medidas también se corroboraron años después, incluso con las modificaciones de las bundles de tratamiento realizadas posteriormente [106].

La SSC siguió evolucionando y con ella las bundle de tratamiento. En 2012 se realizó una nueva actualización que reflejó los cambios en la evidencia científica y se realizaron modificaciones reseñables sobre las recomendaciones de tratamiento. Se eliminó completamente la bundle de manejo en las primeras 24h, tras comprobar la ausencia de beneficio de la administración de corticoides en la mortalidad; los datos no concluyentes sobre el control glicémico agresivo y la retirada de la proteína C activada del mercado. Además, la evaluación del cumplimiento con la medida de control de la presión plateau reflejó un elevado y estable porcentaje de adherencia, por lo que ya no resultó útil seguir insistiendo en ello dentro de los objetivos terapéuticos. Se reajustaron las medidas de manejo reforzando la idea de la resucitación precoz inicial, estabilización hemodinámica y administración precoz de antibióticos y se diseñaron dos bundle con objetivos a cumplir en primeras 3 horas y en primeras 6 horas, reflejadas en la [tabla 6](#) [107].

Tabla 6. Bundles de manejo de la SSC publicas en la edición 2012 [107].

MEDIDAS A COMPLETAR EN PRIMERAS 3 HORAS
1. Medir los niveles de lactato 2. Obtener cultivos previo a la administración de antibióticos 3. Administrar antibióticos de amplio espectro 4. Administrar 30ml/kg de cristaloides en caso de hipotensión o lactato $\geq$ 4 mmol/L
MEDIDAS A COMPLETAR EN PRIMERAS 6 HORAS
5. Aplicar vasopresores en caso de hipotensión que no responde al bolo inicial de resucitación mantener una PAM $\geq$ 65 mmHg. 6. En presencia de hipotensión arterial persistente a pesar de resucitación con volumen (shock o lactato inicial $\geq$ 4 mmol/L (36 mg/dL) 6.a. Medir la PVC* 6.b. Medir la SvcO2* 7. Revaluar niveles de lactato si inicialmente estaba elevado
*Los objetivos de resucitación incluidos en las guías a conseguir son CVP $\geq$ 8 mmHg y ScvO2 $\geq$ 70%. Conseguir normalización del lactato.

La publicación posterior de 3 grandes ensayos clínicos que incluyeron a más de 4000 pacientes con shock séptico comparando la aplicación de EGDT con el tratamiento estándar en UCI, determinó que la aplicación de este protocolo no obtenía mejores resultados que el tratamiento estándar y que incluso podía relacionarse con un mayor consumo de recursos hospitalarios, por lo que su aplicación tal y como se conocía fue revisada [108].

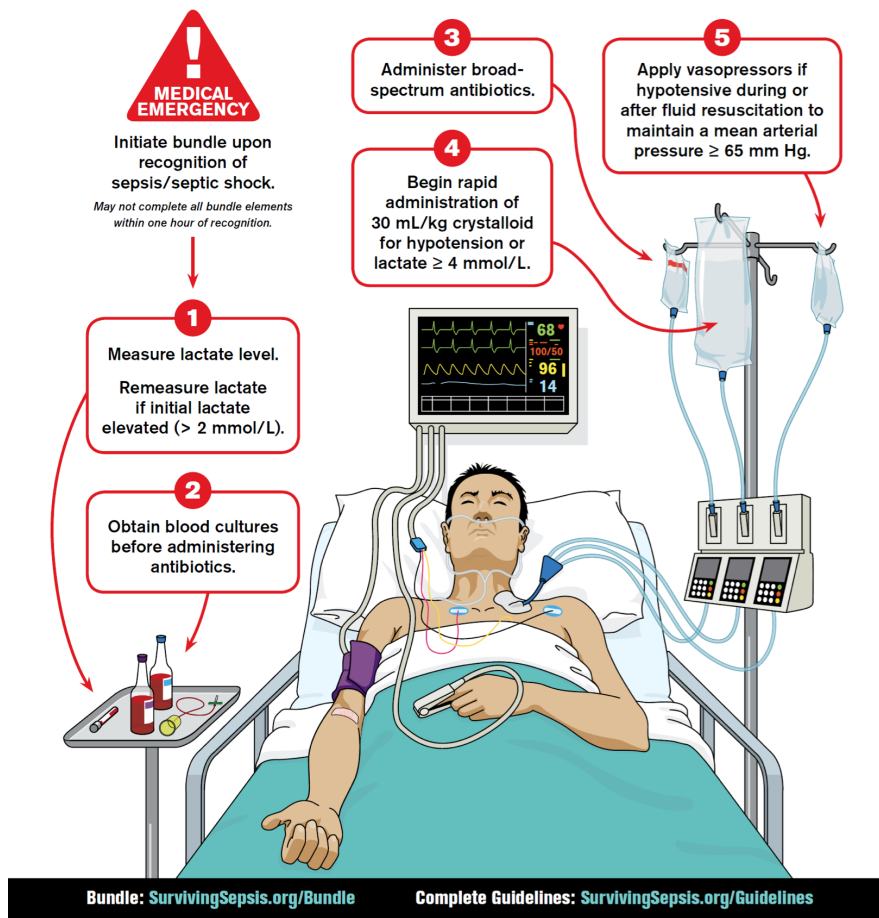
La SSC sigue evolucionando y modificando sus recomendaciones, añadiendo los nuevos hallazgos de evidencia y adoptando las modificaciones en la definición de sepsis realizadas en sepsis-3. Las siguientes ediciones de las guías se sitúan en 2016 y ya en 2021, incorporando cambios sustanciales en el manejo de los pacientes sépticos e incluso adaptando versiones al cuidado de los pacientes afectados durante la pandemia por la enfermedad COVID-19 [109, 110]. Se eliminan las recomendaciones que hacían alusión al protocolo de Rivers et al. y se insiste en el manejo de la resucitación individualizado y ajustado a cada paciente. Las medidas de la bundle de resucitación inicial incluidas en la última versión de la SSC quedan reducidas a 5 medidas principales a realizar lo antes posible en la primera hora de asistencia, la “1-HOUR BUNDLE” que refuerza la idea de inmediatez y precocidad de tratamiento de los pacientes para reducir la morbilidad y mortalidad (**Figura 4**).

Se incorporan también a la guía clínica nuevas recomendaciones acerca de la necesidad de mejorar los cuidados de los pacientes una vez salgan de la UCI, para disminuir las secuelas físicas, cognitivas y psicológicas que presentan los supervivientes a largo plazo y también los familiares encargados de su cuidado.

Hour-1 Bundle

Initial Resuscitation for Sepsis and Septic Shock

Surviving Sepsis Campaign



© 2019 the Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine. All Rights Reserved.

Society of Critical Care Medicine
The International Society of Intensive Care Medicine

ESCM
European Society of Intensive Care Medicine

Figura 4. Medidas de resucitación inicial para la sepsis y shock séptico incluidas en la última versión de las guías de manejo de la SSC [110].

La trayectoria a lo largo de los años de la SSC y sus beneficios en el manejo de la sepsis, reflejan la utilidad de la combinación de guías clínicas basadas en la evidencia científica junto con la aplicación de medidas agrupadas en bundles de manejo. Mientras que las guías recopilan la mejor evidencia revisada periódicamente en forma de recomendaciones de manejo, el desarrollo y elaboración de la bundle favorece la aplicación de las “medidas correctas en el momento correcto” para proporcionar el mejor cuidado al paciente [112]. Su fortaleza reside en el proceso de revisión constante y de forma multidisciplinar por múltiples sociedades científicas implicadas en la atención a la sepsis, con el objetivo último de mejorar la atención a los pacientes.

2. JUSTIFICACION DE LA LINEA DE INVESTIGACION

2. JUSTIFICACION DE LA LINEA DE INVESTIGACION OBJETO DE LA TESIS DOCTORAL

Los cambios en la epidemiología de la sepsis asociados a la evolución de los cuidados sanitarios y la modificación de los criterios diagnósticos, confieren a esta patología un interés principal para los sistemas de salud debido a su elevada morbilidad.

Conocer la incidencia; las comorbilidades y factores de riesgo implicados; los fallos orgánicos asociados y los posibles predictores de morbilidad (incluyendo posibles biomarcadores), además del grado de adherencia en el cumplimiento de las recomendaciones de manejo de las guías internacionales, es de gran interés para poder aplicar las medidas sanitarias necesarias para mejorar sus resultados. Estos conceptos conforman la línea de investigación de la tesis doctoral, que se presenta en la modalidad de compendio de publicaciones científicas, aportando los resultados de investigación en cada uno de los 3 trabajos publicados, conformando el cuerpo de la tesis.

En 2002, nuestro grupo de investigación realizó durante un periodo de seis meses un estudio observacional de cohortes prospectivo y multicéntrico en el que se presentaron los primeros datos epidemiológicos extensos sobre sepsis grave tratada en UCI en España, en las regiones de las comunidades autónomas de Castilla y León y Asturias y que mostró una incidencia de sepsis grave atendida en UCI del 11,87 %, una incidencia acumulada poblacional de 25 casos de sepsis grave atendida en UCI por cada 100000 habitantes y año y una mortalidad hospitalaria del 54,3 % (52).

Desde entonces, la epidemiología y la mortalidad de la sepsis grave y del shock séptico podrían haber cambiado, particularmente como consecuencia del empleo creciente de procedimientos invasivos y el número mayor de pacientes ancianos e inmunocomprometidos atendidos en UCI, ambos grupos con mayor riesgo de desarrollar infección y sepsis grave. También se han producido cambios desde entonces en el manejo de los pacientes con sepsis severa y shock séptico. Tras la finalización del estudio se introdujeron en la práctica clínica el uso de Proteína C Activada y de corticoides en el tratamiento de la sepsis grave, se lanzó la Surviving Sepsis Campaign, se publicaron las Guías de Práctica Clínica incluidas en la misma y se promovió la implementación de los paquetes de medidas (“bundles”) de resucitación y tratamiento por parte de la SSC y el Institute for Healthcare Improvement (IHI) [17]]. Estos hechos probablemente hayan influido en una variación de la morbilidad de los pacientes sépticos ingresados en UCI con el paso de los años, con posterioridad al trabajo inicial. Por todo esto consideramos necesaria una actualización de la epidemiología, de la adecuación de la práctica clínica a las Guías publicadas por los organismos internacionales y de la mortalidad de los pacientes con sepsis grave y el shock séptico atendidos en UCI en nuestro medio.

Tras plantearnos esta nueva situación, se diseñó y se llevó a cabo un II estudio epidemiológico sobre sepsis grave y shock séptico atendido en UCI en el mismo ámbito de investigación, con varias UCIs que también participaron en el anterior estudio y tras casi 10 años del estudio inicial. Los resultados de este nuevo estudio vienen reflejados en el primer artículo incluido en la tesis, comentado en primer lugar con fines demostrativos siguiendo el orden de objetivos marcado en el diseño del estudio epidemiológico:

Artículo 1.

Rubén Herrán-Monge, Arturo Muriel-Bombín, Marta M. García-García, Pedro A. Merino García, Miguel Martínez-Barrios, David Andaluz, Juan Carlos Ballesteros, Ana María Domínguez Berrot, Susana Moradillo-González, Santiago Macías, Braulio Álvarez-Martínez, M. José Fernández-Calavia, Concepción Tarancón, Jesús Villar, Jesús Blanco. *Epidemiology and changes in mortality of sepsis after the implementation of Surviving Sepsis Campaign Guidelines. Journal of Intensive Care Medicine 2019 Sep; 34(9):740-750. DOI 10.1177/0885066617711882.*

La implementación de las medidas recomendadas por la SSC requieren de intervenciones educativas para su difusión y puesta en práctica. Ferrer et al. Condujeron un estudio multicéntrico a nivel nacional conocido como EDUSEPSIS durante los años 2005 y 2006, en el que también participaron las UCIs incluidas en nuestro nuevo estudio epidemiológico, mediante una campaña educativa con los objetivos de mejorar la implementación de las medidas y reforzar su cumplimiento y determinar como una mejora en la puesta en práctica de estas medidas podía afectar a la morbilidad y mortalidad de la sepsis [20]. Los resultados fueron positivos y se observó una disminución de mortalidad con un mejor cumplimiento de los paquetes de medidas asistenciales. Aunque estos resultados eran concordantes con los de otros estudios publicados, la adherencia al cumplimiento de medidas disminuía con el tiempo, manteniendo niveles bajos.

Nos planteamos analizar cual era el grado de cumplimiento de las medidas de tratamiento recomendadas por las guías de la SSC y su impacto en la práctica clínica y mortalidad tras 5 años del desarrollo de la campaña educativa EDUSEPSIS, con los datos obtenidos en el II estudio epidemiológico de sepsis grave y shock séptico comparándolos con los obtenidos por las mismas UCIs que participaron en EDUSEPSIS años atrás. Los resultados servirían para plantearnos nuevas intervenciones educativas para los profesionales sanitarios que atienden a estos pacientes.

Los resultados de este trabajo están incluidos en el segundo artículo que forma parte de la tesis doctoral:

Artículo 2.

Rubén Herrán-Monge, Arturo Muriel-Bombín, Marta M. García-García, Pedro A. Merino-García, Rafael Cítores-González, José A. Fernández-Ratero, Noelia Albalá, Demetrio Carriedo, Susana Moradillo-González, Braulio Álvarez-Martínez. Santiago Macías, María J. Fernández-Calavia, Concepción Tarancón, Jesús Villar, Jesús Blanco. Mortality reduction and long-term compliance with Surviving Sepsis Campaign. A nationwide multicenter study. Shock 2016. Jun; 45(6):598-606.doi 10.1097/SHK0000000000000555.

La sepsis es la principal causa de ingreso y fallo multiorgánico en UCI, siendo una de las principales causas de desarrollo de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). Ambas patologías presentan una elevada morbilidad, características heterogéneas y dificultad para establecer un diagnóstico preciso que permita determinar su epidemiología y estimación de mortalidad.

Contar con un biomarcador o un panel de varios de ellos, complementado con parámetros clínicos, puede ser de gran utilidad para identificar aquellos pacientes con sepsis que se encuentren en riesgo de desarrollar un SDRA o elevado riesgo vital. En la actualidad no hay terapias específicas conocidas diferentes a la aplicación de medidas de soporte vital, que puedan disminuir el riesgo de desarrollar SDRA o disminuir su morbilidad. El hallazgo de marcadores de riesgo que nos permitan conocer la evolución de la sepsis y el desarrollo de SDRA en la fase inicial e incluso en las primeras 24h de aparición, permitiría estratificar de forma precoz el riesgo de cada paciente y poder aplicar las medidas de soporte adecuadas para mejorar los resultados.

Por todo esto, planteamos el estudio en muestras de sangre recogidas en una cohorte de pacientes sépticos incluidos en un nuevo proyecto de investigación multicéntrico, desarrollado en una red de UCIs españolas, de un panel de varios biomarcadores de posible interés, identificados previamente en la literatura científica y seleccionados por su participación en diferentes aspectos fisiopatológicos. La diferenciación por grupos clínicos de los pacientes incluidos en la cohorte, permitió establecer diferencias significativas según se desarrolle o no SDRA y la combinación de sus resultados con escalas de gravedad compuestas por variables clínicas, con el desarrollo de varios modelos predictivos, produjeron resultados positivos en la predicción de SDRA y mortalidad.

Los resultados de este trabajo de investigación vienen plasmados en el tercer y último artículo, completando la línea de investigación en epidemiología, medidas de tratamiento y predicción de resultados en sepsis grave y shock séptico de la tesis doctoral:

Artículo 3.

Jesús Villar, **Rubén Herrán-Monge**, Elena González-Higueras, Miryam Prieto-González, Alfonso Ambrós, Aurelio Rodríguez-Pérez, Arturo Muriel-Bombín, Rosario Solano, Cristina Cuenca-Rubio, Anxela Vidal, Carlos Flores, Jesús M. González-Martín, M. Isabel García-Laorden. *Clinical and Biological markers for predicting ARDS and outcome in septic patients. Scientific Reports 2021 Nov 22;11(1):22702. doi:10.1038/s41598-021-02100-w.*

En el cuerpo de la tesis se aportan los trabajos originales publicados en revistas científicas internacionales con factor de impacto reconocido y también el material suplementario asociado a cada uno de ellos, con información complementaria incluida en cada publicación.

3. HIPOTESIS y OBJETIVOS

3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.

3.1 HIPOTESIS

1. La incidencia y mortalidad de la sepsis grave y shock séptico puede haber disminuido en los años transcurridos desde el primer estudio epidemiológico realizado por nuestro grupo de investigación, debido a la implementación de las medidas de resucitación y a las intervenciones educativas realizadas dentro del marco de actuaciones propuesto por las recomendaciones internacionales de la Surviving Sepsis Campaign (SSC).
2. El impacto en la práctica diaria y reducción de la mortalidad de la implementación de las guías de práctica clínica de la SSC y de las intervenciones educativas realizadas durante la fase de difusión de esta campaña para el manejo de pacientes con sepsis grave y shock séptico, es escaso a largo plazo e inferior a los objetivos marcados al inicio de la campaña educacional.
3. La incidencia y mortalidad del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo asociado a la sepsis son elevadas. Determinar un panel de biomarcadores que participen de forma multifactorial en la fisiopatología del desarrollo del SDRA podría ser de utilidad para poder predecir de forma precoz la evolución de la sepsis y el desarrollo de SDRA, para poder implementar de forma rápida las medidas preventivas y terapéuticas necesarias.

3.2 OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Conocer la incidencia en adultos de la sepsis y shock séptico atendida en UCIs de hospitales generales de una área delimitada de España, en la Comunidad autónoma de Castilla y León.
2. Conocer la mortalidad temprana (primeras 48 horas), intraUci y hospitalaria de estos pacientes y los factores asociados a mortalidad.
3. Determinar el grado de cumplimiento de las recomendaciones internacionales de manejo de la sepsis y el shock séptico promulgadas por la SSC, como base para intervenciones educativas posteriores.
4. Identificar biomarcadores asociados al desarrollo de SDRA y su pronóstico en los pacientes con sepsis atendida en UCI y elaborar un modelo predictivo que pueda implementarse de forma precoz en la práctica clínica.

3.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Conocer la evolución de la disfunción y fallo de órganos a lo largo del proceso séptico.
2. Conocer los tipos de infección según el modo de adquisición y la microbiología de los agentes infecciosos identificados.
3. Conocer la frecuencia de otros factores asociados a la sepsis, clínicos y terapéuticos.

4. RESULTADOS

PUBLICACIONES CIENTIFICAS

4.1 Artículo 1.

Rubén Herrán-Monge, Arturo Muriel-Bombín, Marta M. García-García, Pedro A. Merino García, Miguel Martínez-Barrios, David Andaluz, Juan Carlos Ballesteros, Ana María Domínguez Berrot, Susana Moradillo-González, Santiago Macías, Braulio Álvarez-Martínez, M. José Fernández-Calavia, Concepción Tarancón, Jesús Villar, Jesús Blanco. Epidemiology and changes in mortality of sepsis after the implementation of Surviving Sepsis Campaign Guidelines. Journal of Intensive Care Medicine 2019 Sep; 34(9):740-750.

DOI: 10.1177/0885066617711882.

4.2 Artículo 2.

Rubén Herrán-Monge, Arturo Muriel-Bombín, Marta M. García-García, Pedro A. Merino-García, Rafael Citores-González, José A. Fernández-Ratero, Noelia Albalá, Demetrio Carriedo, Susana Moradillo-González, Braulio Álvarez-Martínez. Santiago Macías, María J. Fernández-Calavia, Concepción Tarancón, Jesús Villar, Jesús Blanco. Mortality reduction and long-term compliance with Surviving Sepsis Campaign. A nationwide multicenter study. Shock 2016. Jun; 45(6):598-606.

DOI: 10.1097/SHK0000000000000555.

4.3 Artículo 3.

Jesús Villar, **Rubén Herrán-Monge**, Elena González-Higueras, Miryam Prieto-González, Alfonso Ambrós, Aurelio Rodríguez-Pérez, Arturo Muriel-Bombín, Rosario Solano, Cristina Cuenca-Rubio, Anxela Vidal, Carlos Flores, Jesús M. González-Martín, M. Isabel García-Laorden. Clinical and Biological markers for predicting ARDS and outcome in septic patients. Scientific Reports 2021 Nov 22;11(1):22702.

DOI: 10.1038/s41598-021-02100-w.

5. DISCUSSION

5. DISCUSION

La presente tesis doctoral compila tres trabajos científicos originales publicados en revistas internacionales indexadas, con reconocido factor de impacto. Se basa en dos proyectos de investigación financiados con becas de investigación de organismos nacionales y se basa en los datos recogidos en 2 cohortes de pacientes sépticos ingresados de forma consecutiva en los servicios de medicina intensiva de varios hospitales, distribuidos a lo largo de la geografía española, dotando a los resultados de gran calidad y validez científica. Se incluyeron en el análisis 262 episodios de sepsis en el estudio epidemiológico y 232 pacientes en el estudio de determinación de biomarcadores (BM) de SDRA.

Los resultados obtenidos responden a las hipótesis planteadas y aportan conocimiento científico sobre la epidemiología de la sepsis y el shock séptico, el impacto clínico y en morbilidad y mortalidad de la adherencia a largo plazo de las medidas de tratamiento recomendadas por las guías internacionales de la SSC implementadas en campañas educativas, y la posible utilización de biomarcadores junto con scores clínicos de gravedad, dentro de un modelo predictivo de desarrollo y pronóstico de SDRA en pacientes sépticos.

Aunque la discusión de cada trabajo incluida en cada publicación científica es adecuada para explicar los resultados obtenidos, podemos realizar varios comentarios que puedan resumir los conceptos principales de investigación propuestos en la tesis doctoral.

Respecto a los resultados epidemiológicos, el estudio se realizó acorde a los criterios diagnósticos de la definición sepsis-2, que diferenciaba los conceptos de sepsis, sepsis grave y shock séptico. En la cohorte de pacientes críticos del estudio epidemiológico encontramos una incidencia de sepsis grave superior y mortalidad elevada, pero inferior a la encontrada en el estudio realizado años atrás. Estos resultados son fiables, ya que los criterios diagnósticos en ambas cohortes son similares y van en la línea de lo publicado por otros trabajos científicos descritos en la introducción de la tesis como Martin et al., Angus et al. y otros (28, 43).

La incidencia poblacional obtenida en nuestro trabajo es inferior a la descrita en la literatura en países similares y esto puede deberse a las características de la población de nuestro estudio, con una amplia dispersión geográfica en medio rural y variabilidad de acceso a los recursos sanitarios y diagnóstico precoz en las áreas más alejadas de los centros sanitarios. La mortalidad obtenida es superior a la descrita en varios estudios internacionales como ProCESS, ARISE o ProMISE, y puede deberse al diseño observacional de nuestro estudio, que incluye todos aquellos pacientes ingresados en UCI por sepsis, sin criterios importantes de exclusión. Esto puede afectar a los resultados obtenidos frente a otros estudios randomizados de intervención.

La reducción de mortalidad obtenida puede deberse a varias causas que podemos identificar en el trabajo: una menor gravedad al ingreso con scores de fallo orgánico más bajos

(puntuación en SOFA score y APACHE II), que bien puede atribuirse a diferencias en los pacientes incluidos, pero que pensamos que va más en la línea de la implementación de medidas de reconocimiento y tratamiento precoz e ingreso en UCI, evitando así la progresión del fallo orgánico y reduciendo la mortalidad, como se ve en la obtención de una menor mortalidad precoz en las primeras 48h y un aumento de la estancia hospitalaria en los no supervivientes. La principal diferencia en el manejo e infraestructura de las UCIs participantes entre las dos cohortes comparadas fue el lanzamiento de las medidas protocolizadas de la SSC y encontramos un efecto “protector” frente a mortalidad para la cohorte del II estudio epidemiológico.

Sobre los objetivos secundarios, la fuente principal de infección y la microbiología no presentaron cambios significativos, siendo el foco abdominal el principal seguido por el pulmonar. Destaca el aumento de proporción del foco urinario, siendo el de menor mortalidad en el análisis, por lo que lo tomamos como referencia para comparar con el resto de localizaciones. Aunque los microorganismos Gram negativos siguen liderando la etiología responsable, se ve un descenso de los Gram positivos y un incremento de los hongos. En contraposición con el aumento de infecciones por Gram positivos descrito en otros trabajos.

Se identificaron varios factores asociados a mortalidad, con los que pudimos construir un modelo predictivo con buena capacidad de discriminación, especificidad y valor predictivo negativo, aunque con sensibilidad moderada. Empleamos los menores factores de riesgo posibles identificados y varios de ellos son de fácil determinación en la práctica clínica. Sin embargo, el modelo diseñado tiene que ser validado en una cohorte externa.

Como conceptos a criticar en la actualidad, encontramos que el manejo y tratamiento de la sepsis y shock séptico ha sido lógicamente actualizado tras nuestro estudio, comenzando con el desarrollo de una nueva definición (sepsis-3) y con nueva evidencia científica a raíz de estudios multicéntricos, en los que varias de las medidas de tratamiento protocolizadas por la SSC fueron modificadas. El uso de la Proteína C Activada fue retirado tras los resultados del estudio PROWESS-Shock y las medidas de tratamiento incluidas en el protocolo EGDT fueron criticadas por falta de beneficio respecto al manejo hemodinámico actualizado, con la evolución de los cuidados críticos, por lo que se modificaron las bundle de tratamiento de la SSC en los años posteriores. Sin embargo, podemos afirmar que los hallazgos de nuestro estudio siguen vigentes, ya que la filosofía del manejo de la sepsis consistente en el reconocimiento precoz, la resucitación adecuada con el control del foco infeccioso y el inicio de tratamiento antibiótico precoz presente en nuestro estudio, siguen siendo los pilares de tratamiento de la sepsis y el shock séptico y con ello se consigue una reducción de morbilidad, como hemos visto en nuestros resultados.

Respecto al estudio de la adherencia a las recomendaciones de tratamiento de la SSC, tras cinco años de la realización de la campaña educativa EDUSEPSIS, encontramos resultados muy positivos, con un incremento de cumplimiento de varias de las medidas recomendadas a pesar del paso del tiempo y una asociación con una reducción de mortalidad. Este hallazgo viene reforzado por la ausencia de diferencia entre las características demográficas y de scores de gravedad de ambas cohortes estudiadas (EDUSEPSIS y II estudio epidemiológico). Estos resultados también se describen en otros trabajos internacionales [113, 114] y corroboran los hallazgos del estudio inicial EDUSEPSIS [20]. La asociación de una mejor adherencia a varias de las recomendaciones de tratamiento con los años de participación en la SSC y su asociación con disminución de la mortalidad también se refleja en estudios realizados por parte de la SSC [18].

Es cierto que las medidas recomendadas por la SSC han ido modificándose a raíz de la evidencia científica y varias de las medidas terapéuticas objeto de nuestro estudio han sido modificadas, sin embargo y como ya decíamos antes, el manejo precoz y protocolizado ha demostrado mejorar los resultados. Las medidas recomendadas en la bundle de 24h obtuvieron un bajo cumplimiento, a excepción del uso de corticoides, y con las actualizaciones de las guías internacionales de la SSC, su agrupación como bundle fue retirada posteriormente. En nuestro estudio esta baja adherencia planteamos explicarla de diferentes maneras, incluyendo las dificultades para trasladar las recomendaciones científicas en la práctica clínica por motivos profesionales, de conocimiento o de falta de recursos. Todo esto indica la necesidad de seguir insistiendo en la difusión de las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento precoz de la sepsis, mediante la reedición de campañas educativas locales y globales que mantengan el interés y la alerta en nuestras unidades de cuidados intensivos y hospitales, para seguir mejorando los resultados de los pacientes.

Respecto al estudio de análisis de biomarcadores de desarrollo de SDRA y asociación con mortalidad en pacientes sépticos, analizamos en suero y plasma de 232 pacientes (72 con criterios de SDRA) 9 BM seleccionados por su interés en la sepsis y su participación a diferentes niveles fisiopatológicos. Incluimos BM ya conocidos y otros menos estudiados. Diferenciamos en el análisis grupos de pacientes por su necesidad de ventilación mecánica por causa no pulmonar y pulmonar y presencia o no de SDRA, encontrando diferencias llamativas en mortalidad por subgrupos, con una mortalidad global del 15.9%, 12.7% en pacientes ventilados sin criterios de SDRA y un 34.7% en el caso de presentar SDRA.

Encontramos varios paneles de BM adecuados para predecir el desarrollo de SDRA y resultados principales, con una mejora en su capacidad predictiva cuando lo completamos con variables clínicas con scores de gravedad (SOFA, APACHE II), determinación de PaO₂/FiO₂ y el origen intra o extrapulmonar de la sepsis. El análisis de BM en los diferentes subgrupos de pacientes proporcionó mayor precisión para establecer diferentes modelos predictivos, con elementos variables en su composición según las características de cada paciente. Aportamos

también la utilidad de un nuevo BM de interés, la quimiocina (C-X-C motif) ligando 16 (CXCL16) que participa en la respuesta inmune y angiogénesis actuando en la interacción de macrófagos, monocitos y células dendríticas; estimulando la respuesta inflamatoria y migración celular participando en su forma soluble como proteína transmembrana. Su utilización en sepsis y la aplicación conjunta de BM con criterios clínicos y diferenciación por subgrupos en los modelos predictivos obtenidos, es un nuevo punto de interés aportado por nuestro trabajo.

Como limitaciones, por el diseño del estudio la determinación analítica se realizó en muestras de suero y se correlacionó con un grupo de muestras analizadas en plasma, sin poder replicar los resultados en muestras de los mismos pacientes. Este aspecto limita su aplicación generalizada en estudios realizados en plasma, pero proporciona una línea de investigación y validación para el futuro.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La incidencia de sepsis ha aumentado respecto a la cohorte previa y mantiene una mortalidad global elevada, aunque se observa una reducción de la mortalidad precoz en las primeras 48 horas, de la mortalidad en UCI y también hospitalaria. Los pacientes presentan estancias en UCI y hospitalarias elevadas, con un incremento en la de aquellos no supervivientes.
2. Los pacientes presentan menor gravedad al ingreso en la unidad de cuidados intensivos, reflejado en una menor puntuación en los scores de gravedad APACHE II y SOFA al ingreso. Los fallos orgánicos más frecuentes son el cardiovascular, seguido del respiratorio y renal. El diagnóstico precoz y la atención inicial aplicando un tratamiento protocolizado en UCI puede haber reducido la gravedad de los pacientes al ingreso.
3. El foco de infección más frecuente es el abdominal, seguido por la infección pulmonar y la infección del tracto urinario. Esta última presenta la menor mortalidad en comparación con el resto de focos infecciosos. Los microorganismos aislados más frecuentes corresponden a bacilos Gram negativos, con disminución de la proporción de infecciones por Gram positivos y un aumento significativo de aislamientos de infección por hongos. El principal origen de la sepsis es una infección comunitaria y disminuye de forma significativa la adquisición en la UCI, dentro de la categoría de infección nosocomial.
4. Los factores de riesgo asociados de forma independiente con la mortalidad son: puntuación APACHE II e incremento en la puntuación Delta SOFA D3-D1; la edad; la adquisición nosocomial de la infección; antecedentes de inmunosupresión previa, consumo crónico abusivo de alcohol y hepatopatía crónica. El modelo predictivo construido con estos factores de riesgo presenta una buena capacidad discriminativa, con moderada sensibilidad y valor predictivo positivo y alta especificidad y valor predictivo negativo.
5. Tras varios años de la campaña educativa EDUSEPSIS sobre la implantación de las medidas de tratamiento recomendadas en las guías de la Surviving Sepsis Campaign, la adherencia a la bundle de tratamiento de manejo inicial en primeras 6 horas ha aumentado y se acompaña de una reducción de la mortalidad en UCI y hospitalaria, de forma lineal con el mayor número de medidas completadas. Respecto a la bundle de manejo en las primeras 24 horas, su grado de cumplimiento ha disminuido, sin relación

con la mortalidad. Mantener la formación e intervenciones educativas es necesario para seguir mejorando los resultados en la atención a los pacientes con sepsis y shock séptico.

6. La combinación de un panel de biomarcadores compuesto por RAGE, Ang-2, CXCL-16, IL-1RA, SP-D junto con la valoración clínica PaO₂/FiO₂ y puntuación en scores APACHE II y SOFA incluidos en varios modelos predictivos, presenta una buena capacidad discriminativa de desarrollo de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo y mortalidad en los pacientes sépticos. La combinación de dichos biomarcadores en los diferentes modelos de predicción contruidos es variable, según las características de los pacientes.

7. BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFIA

1. National Institute of General Medical Sciences. Sepsis Fact Sheet. 2014
2. Fleischmann-Struzek C, Rudd K. Challenges of assessing the burden of sepsis. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2023;118(Suppl 2):68-74.
3. Mayr F, Yende S, Angus D. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4-11
4. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020 ;395(10219):200-211.
5. Mackenzie I, Lever A. Management of sepsis. *BMJ*. 2007;335(7626):929-32.
6. Angus DC. The lingering consequences of sepsis: a hidden public health disaster? *JAMA* 2010;304(16):1833-4.
7. 70ª ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD. Resolución WHA70.7, Mejora de la prevención, el diagnóstico y la atención clínica de la septicemia. 29 de Mayo de 2017. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_R7-sp.pdf.
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10
9. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369 (21):2603
10. Kemper JA, Martin GS. The changing epidemiology and definitions of sepsis. *Clin Chest Med*. 2016;37(2):165-79.
11. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word “sepsis”. *Intensive Care Med* .2006;32(12):2077
12. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin*. 2009;25(1):83-101, viii.
13. William Osler. The evolution of modern medicine. 1904.
14. Bone RC, Fisher Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1989;17(5):389-93.

15. Marshall JS, al NAqbi A. Principles of source control in the management of sepsis. Crit Care Clin. 2009;25:753-68
16. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. Crit Care Med. 2004;32:1825-31
17. <https://www.sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/Home>. (Último acceso 20 de Julio de 2024).
18. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving sepsis campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. Crit Care Med. 2015;43(1):3-12.
19. Resar R, Griffin FA, Haraden C, Nolan TW. Using care bundles to improve health care quality. IHI innovation series white paper. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvements; 2012.
20. 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;299:2294-303.
21. <https://seguridaddelpaciente.sanidad.gob.es/informacion/publicaciones/2016/docs/SEPSIS-DOCUMENTO-DE-CONSENSO.pdf>. (Último Acceso 10 de Julio 2024).
22. The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), The Global Sepsis Alliance (GSA) & The Society of Critical Care Medicine (SCCM). Reducing the global burden of sepsis: a positive legacy for the COVID-19 pandemic?. Intensive Care Med. 2021;47:733-736.
23. American College of Chest Physycians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992;20(6):864-74.
24. Vincent JL, Dear SIRS. I'm sorry to say I don't like you. Crit Care Med. 1997;25:372-374.
25. Salvo I, de Cian W, Musicco M, et al. The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med. 1995; 21(Suppl 2):S244–S249.
26. SprungCL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, Ranieri VM, et al. An evaluation os systemic inflammatory response syndorme signs in the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) study. Intensive Care Med. 2006;32(3):421-7.

27. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The Natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273:117–123.
28. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through. *N Engl J Med*. 2003; 348:1546–1554.
29. 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
30. Veloso T, Neves A, Vincent JL. Are the concepts of SIRS and MODS useful in sepsis? New York. Elsevier; 2009.
31. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al.: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med*. 1998; 26(11):1793-1800
32. Cabré L, Mancebo JF, Solsona P, et al.: Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure assessment scores in decision making. *Intensive Care Med*. 2005; 31(7): 927-933
33. <https://globalsepsisalliance.org/regionalsepsisalliances>. (Último acceso Acceso 20 de Julio de 2024)
34. Czura CJ. “Merinoff Symposium 2010: sepsis”-speaking with one voice. *Mol Med*. 2011;17(1-2):2-3.
35. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie J V, et al. Systemic inflammatory response syndrome, quick sequential organ function assessment, and organ dysfunction: insights from a prospective database of ED patients with infection. *Chest* 2017;151:586–596.
36. Rudd KE, Seymour CW, Aluisio AR, et al. Association of the quick sequential (sepsis-related) organ failure assessment (qSOFA) score with excess hospital mortality in adults with suspected infection in low- and middle-income countries. *JAMA* 2018;319:2202–2211
37. Verboom DM, Frencken JF, Ong DSY, et al. Robustness of sepsis-3 criteria in critically ill patients. *J Intensive Care*. 2019;7:46
38. Abe T, Yamakawa K, Ogura H, et al. Epidemiology of sepsis and septic shock in intensive care units between sepsis-2 and sepsis-3 populations: sepsis prognostication in intensive care units and emergency room (SPICE_ICU). *J Intensive Care*. 2020;8:44
39. Shappell CN, Klompas M, Rhee C. Surveillance strategies for tracking sepsis incidence and outcomes. *J Infect Dis*. 2020;222 (Suppl 2):S74–S83

40. https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CIE9MC_2014_def_accesible.pdf (último acceso 22 de Julio 2024)
41. https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/Clasif_Inter_Enfer_CIE_10_rev_3_ed.diag.pdf (último acceso 22 de Julio 2024)
42. From the Centers for Disease Control. Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia – United States. JAMA 1990; 263:937–938.
43. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. Crit Care Med. 2001;29(7):1303-10.
44. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. NCHS Data Brief. 2011; 1–8.
45. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. Crit Care Med. 2012;40:754–761.
46. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, et al. Nationwide trends of severe sepsis in 21st century (2000-2007). Chest 2011;140(5):1167-74.
47. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, et al. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Intensive Care Med. 2004; 30:580–588.
48. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. Crit Care Med. 2003; 31:2332–2338.
49. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, et al. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. Intensive Care Med. 2004; 30:589–596.
50. Kaukonen Km, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, BELLomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. JAMA 2014;311(13):1308-16.
51. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. Crit Care Med. 2007 May;35(5):1284-9
52. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. Crit Care. 2008;12(6):R158.

53. Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, et al. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006–2011). *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):3863.
54. Alvaro-Meca A, Jimenez-Sousa MA, Micheloud D, 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.
55. Darbà J, Marsà A. (2020) Epidemiology, management and costs of sepsis in Spain (2008–2017): a retrospective multicentre study. *Current Medical Research and Opinion* 2020;36:7, 1089-1095, DOI: 10.1080/03007995.2020.1760809
56. Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD, Rowan K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. *Br J Anaesth.* 2017; 119:626–636.
57. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020; 46:1552–1562.
58. Moss M. Epidemiology of sepsis: race, sex, and chronic alcohol abuse. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(Suppl 7):S490–S497.
59. Van Eijk LT, Dorresteyn MJ, Smits P, van der Hoeven JG, Netea MG, Pikkers P. Gender differences in the innate immune response and vascular reactivity following the administration of endotoxin to human volunteers: *Crit Care Med.* 2007;35(6):1464-9
60. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality and associated costs of care. *Crit Care.* 2004;8(5):R291-8
61. Greenberg JA, Lennox JL, Martin GS. Outcomes for critically ill patients with HIV and severe sepsis in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Crit Care.* 2012;27(1):51-7.
62. Yaegashi M, Jean R, Zuriqat M, Noack S, Homel P. Outcome of morbid obesity in the intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2005;20(3):147-54.
63. Wang HE, Griffin R, Judd S, Shapiro NI, Safford MM. Obesity and risk of sepsis: a population based cohort study. *Obesity* 2013;21:E762-9.
64. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WI, Schellevis FG, Hoepelman AI, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, *Clin Infect Dis.* 2005;41(3):281-8.

65. M van der Berg, F.E. van Beuningen, J.C. ter Maaten, H.R. Bouma. Hospital-related costs of sepsis around the world: A systematic review exploring the economic burden of sepsis. *Journal of Critical Care*. 2022; 71 (2022) 154096.
66. Almirall J, Güell E, Capdevila JA, Campins L, Palomera E, Martinez R, et al. Epidemiology of community-acquired severe sepsis. A population-based study. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(4):139-43.
67. Bouza C, López-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*. 21 de diciembre de 2014;14:3863.
68. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302(21):2323-9.
69. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. (2017) 39:517–28.
70. Kumar, Himanshu; Kawai, Taro; Akira, Shizuo. Pathogen Recognition by the Innate Immune System. *International Reviews of Immunology* 2011, 30 (1): 16-34
71. Tamayo E, Fernandez A, Almansa R, Carrasco E, Heredia M, Lajo C, et al. Pro- and anti-inflammatory responses are regulated simultaneously from the first moments of septic shock. *Europ Cytokine Netw*. 2011 22:82–7.
72. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:16045.
73. Bermejo-Martin JF, Andaluz-Ojeda D, Almansa R, Gandia F, Gomez-Herreras JJ, Gomez-Sanchez E, et al. Defining immunological dysfunction in sepsis: A requisite tool for precision medicine. *J Infect*. 2016;72:525–36.
74. Drifte G, Dunn-Siegrist I, Tissieres P, Pugin J. Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*. 2013;41:820–32
75. Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. *Chest Med*. 2008;29(4):617-25.
76. Luyt CE, Combes A, Deback C, Aubriot-Lorton MH, Nieszkowska A, Trouillet JL, et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(9):935-42.

77. Limaye Ap, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically immunocompetent patients. *JAMA* 2008;300(4):413-22.
78. Douglas RC, Mathew CE, Crouser ED. (2017) Mechanism of organ dysfunction and altered metabolism in sepsis. En: NS ward, MM Levy (eds). *Sepsis. Respiratory Medicine*. (107 - 126). Springer International Publishing.
79. Menezes SL, Bozza PT, Neto HC, Laranjeira Ap, Negri EM, Capelozzi VI, et al. Pulmonary and extra pulmonary acute lung injury: inflammatory and ultrastructural analyses. *J Apply Physical*. 2005;98(5):1777-1783.
80. Iscimen R, Cartin-Ceba R, Yilmaz M, Khan H, Hubmayr RD, Afessa B, et al. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study. *Crit Care Med*. 2008; 36:1518–22.
81. Villar J, Blanco J, Anon JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambros A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med*. 2011; 37(12):1932-41.
82. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3Pt1):818-24.
83. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012;307(23):2526–2533
84. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38(10):1573-82.
85. Qadir N, Sahetya S, Munshi L, Summers C, Abrams D, Beitler J, et al. An Update on Management of Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024 Jan 1;209(1):24-36.
86. Tomashefski JF Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 2000; 21:435-66.
87. Rousseau S, Hammerl P, Maus U, Walmrath HD, Schutte H, Grimminger F, et al. Phenotypic characterization of alveolar monocyte recruitment in acute respiratory distress syndrome. *AM J Physical Lung Cell Mol Physical*. 2000;279(1):L25-L35.

88. Cardinal-Fernandez P, Lorente JA, Ballen-Barragan A, Matute-Bello G. Acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. New insights on a complex relationship. *Ann Am Thoracic Soc.* 2017; 14:844–50.
89. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Review Disease Primers.* 2019;5:18.
90. Larsen FF, Petersen JA. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. *Eur J Intern Med.* 2017;45:46-50.
91. Dupuy AM, Philippart F, Péan Y, Lasocki S, Charles PE, Chalumeau M, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I -currently available biomarkers for clinical use in acute infections. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):22
92. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care.* 2020;24:287
93. Calfee CS, Janz Dr, Bernard GR, May Ak, Kangelaris KN, Matthay MA, et al. Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ARDS in single-center and multi-center studies. *Chest* 2015;147(6):1539-1548.
94. García-Laorden MI, Lorente JA, Flores C, et al: Biomarkers for the acute respiratory distress syndrome: How to make the diagnosis more precise. *Ann Transl Med.* 2017; 5:283.
95. Yang P, Iffrig E, Harris F, Holder AL, Martin GS, Esper AM. Serial Measurements of Protein Biomarkers in Sepsis-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Explor.* 2022;4(10):e0780
96. Hartshon KL, Crouch E, White MR, Colamusi ML, Kakkanatt A, Tauber B, et al. Pulmonary surfactants proteins A and D enhance neutrophil uptake of bacteria: *Am J Phys.* 1998;275(6):L958-L969.
97. Park J, Pabon M, Choi AMK, et al: Plasma surfactant protein-D as a diagnostic biomarker for acute respiratory distress syndrome: Validation in US and Korean cohorts. *BMC Pulm Med.* 2017; 17:204
98. Ricciuto D, dos Santos C, Hawkes M, Toltl L, Conroy A, Rajwans N, et al. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 as clinically informative prognostic biomarkers of morbidity and mortality in severe sepsis. *Crit Care Med.* 2011;39:702-10.
99. Calfee CS, Gallagher D, Abbott J, Thompson BT, Matthay MA. Plasma angiopoietin-2 in clinical acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Crit Care Med.* 2012;40:1731–1737

100. Narvaez-Rivera RM, Rendon A, Salinas-Carmona MC, Rosas-Taraco AG. Soluble RAGE as a severity marker in community acquired pneumonia associated sepsis. *BMC Infect Dis.* 2012;20:12:15.
101. Jabaudon M, Blondonnet R, Pereira B, et al: Plasma sRAGE is independently associated with increased mortality in ARDS:A meta-analysis of individual patient data. *Intensive Care Med* 2018; 44:1388–1399.
102. Hong TH, Chang CH, Ko WJ, Lin CF, Liu HH, Chow LP, Huang CT, Yu SL, Chen YS. Biomarkers of early sepsis may be correlated with outcome. *J Transl Med.* 2014;26;12:146
103. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77.
104. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, et al.: Surviving Sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2004; 30:536–555.
105. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Bruisson C, Beale R, et al.: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296–327.
106. Rhodes A, Philips G, Ferrer R, Cecconi M, Chiche JD, De Backer D, Divatia J, Du B, Evans L, Ferrer R, et al.: The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med.* 2015; 41(9):1620–1628,.
107. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, et al.: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39:165–228.
108. Angus D, Barnato A, Pike SL, Bellomo R, Chong C, Coats J, Davies A, Delaney A, Harrison DA, Holdgate A, et al.: A systematic review of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISE Investigators. *Intensive Care Med.* 2015 ; 2015;3822–3831.
109. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377

110. Evans L, Rhodes A, Alazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine* 2021; 49(11):p e1063-e1143.
111. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis—Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Front Med* 2021; 8:628302.
112. Martin GS, Kane-Gill S, Nadkarni V, Sorce L, Kaplan L, Cecconi M, et al. The Evolution of Toolkits and Bundles to Improve the Care of Sepsis Patients. *Critical Care Medicine*. 2021;49(11):p 1849-1850.
113. Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S: The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care*. 9:R764–R770, 2005.
114. Castellanos-Ortega A, Suverbiola B, García-Astudillo LA, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J, Delgado-Rodríguez M. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* 2010; 38:1036–1043



Universidad de Valladolid



Rubén Herrán Monge

2024