



Facultad de Medicina
Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL

ANÁLISIS DE LOS FACTORES
RELACIONADOS CON LA
MORTALIDAD TARDÍA EN LA
SEPSIS.

Jesús Carbajal Guerrero
Licenciado en Cirugía y Medicina.
Especialista en Medicina Intensiva.

Directores de tesis: Prof. Carlos Ortiz Leyba
Dr. José Garnacho Montero

Agradezco la paciencia y apoyo de mi familia y amigos.

INTRODUCCIÓN	7
Conceptos básicos introductorios	7
Incidencia, mortalidad y letalidad.....	8
Hospitalización, estancias, costes y recursos.....	10
Datos demográficos relevantes en los pacientes sépticos.....	11
Consecuencias biológicas a largo plazo de la sepsis	12
Estudios que evalúan los resultados tardíos en la sepsis.	15
Limitaciones de los estudios epidemiológicos en la sepsis	31
¿Por qué realizar estudios de resultados a largo plazo?.....	34
Objetivos del estudio	35
MATERIAL Y MÉTODO	37
Centro.....	37
Pacientes.	37
Variables.....	38
Seguimiento	43
Análisis estadístico	44
Anexo 1. Escala APACHE	45
Anexo 2. Escala SOFA	47
Anexo 3. Guía de antibioterapia empírica en cuadros sépticos.	48

RESULTADOS	49
1. FACTORES RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD TARDÍA EN EL GRUPO DE ESTUDIO.	50
1a) Estudio descriptivo.....	50
1b) Estudio bivariable de mortalidad a los dos años.....	55
1c) Estudio bivariable de supervivencia a los dos años.	59
1d) Estudio multivariable de supervivencia a los dos años.....	74
2. SUBGRUPO MAYORES DE 65 AÑOS.	77
2a) Estudio descriptivo.....	77
2b) Estudio bivariable de la mortalidad a los dos años.....	81
2c) Estudio bivariable de la supervivencia a los dos años	84
2d) Estudio multivariable de la supervivencia a los dos años.....	94
3. SUBGRUPO ESTANCIA PROLONGADA EN UCI.....	95
3a) Estudio descriptivo.....	95
3b) Estudio bivariable de mortalidad a los dos años.....	99
3c) Estudio bivariable de supervivencia a los dos años.	102
3d) Estudio multivariable de supervivencia.....	115
4. SUBGRUPO SEPSIS NOSOCOMIAL.....	116
4a) Estudio descriptivo.....	116
4b) Estudio bivariable de la mortalidad a los dos años.....	120
4c) Estudio bivariable de la supervivencia a los dos años	123
4d) Estudio multivariable de la supervivencia a los dos años.....	133

DISCUSIÓN	135
Objetivo primario.....	135
Objetivos secundarios	153
CONCLUSIONES	163
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	165

INTRODUCCIÓN

Conceptos básicos introductorios

En 1991 se celebró una conferencia de consenso patrocinada por el *American College of Chest Physicians* y la *Society of Critical Care Medicine*, en la que se propusieron las definiciones de los síndromes sépticos aceptadas en la actualidad (1). Diez años después los criterios diagnósticos propuestos en la conferencia se han validado, han sido usados como criterios de inclusión para numerosos ensayos clínicos terapéuticos y están internacionalmente extendidos (2).

Las definiciones establecidas en la conferencia de consenso fueron:

1. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

Presencia de dos o más de los siguientes:

- Fiebre mayor de 38° C o hipotermia menor de 36° C (temperatura central).
- Taquicardia (frecuencia cardiaca superior a 90 latidos por minuto).
- Taquipnea (más de 20 respiraciones por minuto, o paCO₂ menor de 32 mmHg), o necesidad de ventilación mecánica.
- Alteración del recuento de leucocitos (más de 12.000 o menos de 4.000 leucocitos por mm³, o más del 10% de cayados).

2. Presentaciones o estadios de la sepsis:

- **Sepsis:** SRIS debido a infección documentada clínica y/o microbiológicamente.
- **Sepsis grave:** sepsis con disfunción de órganos asociada a la sepsis, hipotensión o hipoperfusión.
- **Sepsis grave de alto riesgo:** Sepsis con fallo de dos o más órganos, o con puntuación de gravedad según escala APACHE-II (Anexo 1) en las últimas 24 horas mayor de 24 puntos.

- **Shock séptico:** Hipotensión debida a la sepsis, que persiste a pesar de la administración de líquidos, acompañada de alteraciones de la perfusión (acidosis metabólica o hiperlactacidemia), o disfunción de órganos y requiere fármacos vasoactivos para mantener la presión arterial.

En el año 2001 una nueva conferencia de consenso realizó algunas matizaciones sin limitar el uso de las definiciones aportadas en la conferencia inicial (2).

Incidencia, mortalidad y letalidad.

La *sepsis* es la primera causa de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos no coronarias (3). Se encuentra entre las diez causas más frecuentes de mortalidad entre los pacientes hospitalizados. Su incidencia presenta una tendencia creciente, que la sitúa en torno a 240 casos por 100.000 habitantes (3;4).

La *sepsis grave* (sepsis con disfunción orgánica), estadio que acumula la mayor cantidad de estudios epidemiológicos, tiene una incidencia de 50-100 casos por 100.000 habitantes:

- 77 casos por 100.000 habitantes en Australia y Nueva Zelanda (5).
- 51 casos por 100.000 habitantes en Reino Unido (6).
- 81 casos por 100.000 habitantes en EE.UU. (3).

Angus predijo, en un estudio publicado en el 2001 basado en datos administrativos del año 1995, un incremento anual en la incidencia de sepsis grave del 1,5% (7). Estudios posteriores demuestran la subestimación de esta predicción, describiendo un incremento que llega a alcanzar un 10% anual (3;8;9). Su proporción, dentro del global de pacientes sépticos, ha pasado del 25,6% en el año 1993 al 43.8% en el 2003, lo que sugiere un aumento en la gravedad de la enfermedad a través del tiempo (4).

En el periodo 1993-2003 las tasas, ajustadas por edad, de mortalidad y hospitalización se incrementaron anualmente en un 5,6% y un 8,2% respectivamente. La mortalidad cruda basada en la población pasó de 29.1 muertes por 100.000 habitantes en 1993 a 50.8 en 2003. Sin embargo, la letalidad (fallecidos entre los pacientes afectados) relacionada con la sepsis grave presentó una tendencia decreciente constante a lo largo del estudio, pasando del 45% en 1993 al 37,7% en 2003 (4). A pesar de esta disminución en la letalidad, el aumento de incidencia de la sepsis conllevó un aumento de mortalidad cruda basada en la población (3;4).

Los datos sobre el *shock séptico* son menos prolijos. En un estudio sobre pacientes hospitalizados llevado a cabo por Sands en 1997, el 25% de los pacientes con sepsis desarrollaron un shock séptico (10). Annane, en un estudio publicado en 2003, determinó la incidencia en 8.2 casos por cada 100 ingresos en UCI, con un aumento de casos desde 7.0 cada 100 ingresos en 1993 hasta 9.3 casos por cada 100 ingresos en UCI en el año 2000, y una mortalidad del 60%, con un descenso desde el 62,1% en 1993 hasta el 55,9% en el año 2000 (11).

En nuestro medio son escasos los estudios que aborden la epidemiología de la sepsis. El grupo de Esteban publicó en el año 2007 un estudio multicéntrico en tres hospitales de la comunidad de Madrid informando de una incidencia acumulada de 367 casos por 100000 habitantes, mientras que la incidencia acumulada de sépticos ingresados en UCI fue de 44 casos por 100000 habitantes (12). De los pacientes con sepsis, el 28% desarrolló sepsis grave y el 8% shock séptico. La mortalidad hospitalaria global fue del 12,8%. Destaca en los resultados el hecho de que entre los pacientes con sepsis grave la mortalidad fue mayor en aquellos que no fueron ingresados en UCI (26% frente a 21%), a pesar de que las escalas de disfunción multiorgánica muestran una afectación marcadamente menor en el grupo que permaneció en planta (12).

En el año 2008, Blanco publica un estudio multicéntrico que aborda la incidencia y resultados a corto plazo de la sepsis grave en España. Se incluyeron 321 pacientes con sepsis grave tras excluir 2.308 con otros estadios de la sepsis. La incidencia acumulada se estimó en 25 casos por 100.000 habitantes por año. La mortalidad en UCI fue del 48%, la hospitalaria del 54% (13).

Hospitalización, estancias, costes y recursos.

Los pacientes con sepsis grave constituyen entre el 6 y el 15% de la población en las UCIs, consumiendo prácticamente la mitad de los recursos (7;14), así como la mitad de camas de UCI por día (4). Dombrovskiy, en 2007, describió una tasa cruda de hospitalización que se había duplicado, pasando en un período de diez años de 64.7/100.000 habitantes a 134.6/100.000 habitantes, con un incremento anual del 8,2% (4). Este incremento representa un aumento cinco veces más rápido con respecto al 1,5 % anual predicho en el estudio de Angus del 2001 (7).

La estancia media hospitalaria de la sepsis grave se sitúa en torno a 19.9 días, llegando a ser de 23,3 días cuando el paciente ingresa en UCI (7).

Los costes económicos atribuibles al episodio de sepsis grave son de 44,600 \$ durante el ingreso hospitalario, mostrando un coste acumulativo pasado un año del episodio de 78.500\$ y de 118.800\$ a los 5 años (15). La hospitalización conlleva el mayor coste, llegando a ser el 99% en los primeros 90 días y a estar entre el 74% y el 92% a los 5 años. Los costes son más elevados entre los pacientes con disfunción orgánica y puntuaciones más altas en las escalas de comorbilidad, así como en los ancianos, los que requieren cuidados intensivos y los no supervivientes. Se ha estimado un coste global de la hospitalización de pacientes sépticos de 17 billones de dólares anuales en EEUU (7).

Datos demográficos relevantes en los pacientes sépticos.

La edad media de los pacientes que desarrollan un cuadro séptico se encuentra reiteradamente entre los 55 y 65 años de edad. La edad media de los pacientes hospitalizados que desarrollan un cuadro séptico ha ido aumentando progresivamente pasando de 57,4 años a 60,8 en los últimos veinte años (3).

La mayoría de los estudios informan de una mayor incidencia en hombres comparada con mujeres. En estudios de cohortes el porcentaje de hombres se sitúa entre un 56% y un 66% (14;16;17). Sin embargo, los estudios basados en datos administrativos informan de un elevado número de casos en mujeres, aunque al ajustar por la distribución de género en la población persiste una mayor susceptibilidad de los hombres ante la sepsis (18). La disparidad entre géneros conlleva un aumento del riesgo de padecer sepsis de un 30% de los hombres frente a las mujeres (3).

Las diferencias entre razas son substancialmente mayores que las relacionadas con el género. Entre la población de otras razas distintas a la blanca el riesgo de padecer sepsis prácticamente se duplica. Los hombres de raza negra tienen la mayor incidencia de sepsis en la población de EE.UU (330.9 por 100000 habitantes) además de presentar las franjas más jóvenes al inicio del cuadro y la mayor letalidad (3).

Las comorbilidades [enfermedades subyacentes, habitualmente crónicas, que los pacientes presentan previamente al ingreso en UCI (19)] son frecuentes entre la población de pacientes sépticos. Los pacientes con sepsis grave presentan en más del 50% de los casos al menos una comorbilidad (7;14;17). Las comorbilidades más frecuentes son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, diabetes mellitus y las neoplasias, cada una de ellas presente en un 10-20% de los pacientes sépticos (3).

Consecuencias biológicas a largo plazo de la sepsis

Los efectos crónicos de la respuesta inflamatoria aguda están documentados en diversas patologías. Así, podemos observar la frecuente aparición tardía del rechazo crónico en aquellos trasplantes que sufrieron lesión por isquemia-reperfusión en la fase aguda (20). Otro ejemplo es el aumento de incidencia de asma crónico entre los pacientes que sufrieron una infección por el virus respiratorio sincitial en la infancia (21). Así mismo, están descritas alteraciones del metabolismo y disfunciones inmunitarias en grandes quemados que persisten años tras la quemadura (22;23).

La inmunidad innata engloba una serie de mecanismos celulares y moleculares que juegan un papel importante en la activación de la respuesta inflamatoria sistémica, y en el desarrollo de la disfunción orgánica en la sepsis grave. Desconocemos si la sepsis grave es secundaria a una respuesta inflamatoria incontrolada o bien a una inmunodepresión (24), pero, probablemente, las anomalías de la respuesta inmune juegan un papel en los resultados a largo plazo en la sepsis. En cualquier caso, demostrada la importancia del evento séptico, y sus consecuencias a largo plazo, cabe recalcar el desconocimiento actual de los mecanismos implicados en esta “vulnerabilidad”. Algunos estudios muestran una relación entre la gravedad de la respuesta inflamatoria inicial y los efectos a largo plazo (25;26).

Un estudio reciente recrea un modelo experimental de sepsis grave frente a un grupo control. En el tercer día de evolución del cuadro séptico los supervivientes fueron enfrentados a un inóculo pulmonar de *Aspergillus fumigatus* que provocó una mortalidad del 100% en el grupo de casos, en el día 15 tras el cuadro séptico inicial. Cuando se analizaron muestras pulmonares tomadas en el grupo de controles se observó que los huéspedes habían contenido de manera eficaz la infección por hongos. Sin

embargo, los casos no consiguieron eliminar la infección, evidenciándose el fracaso por la presencias de hifas y esporas en las muestras. Este tipo de crecimiento se observa habitualmente en pacientes gravemente inmunodeprimidos.

A pesar de este hallazgo los investigadores comprobaron que el reclutamiento de leucocitos en las zonas afectadas era similar al grupo control. Este dato sugiere una desconexión entre la expresión de mediadores necesarios para el reclutamiento y quimiotaxis de leucocitos, y la activación y capacidad de éstos para contener y destruir el inóculo fúngico. Esta hipótesis se confirmó al observar por microscopía electrónica esporas fagocitadas pero intactas en el interior de macrófagos y neutrófilos del grupo de casos, mientras que esporas muertas fueron observadas en el interior de las células de defensa mencionadas en muestras del grupo control.

Al aplicar análisis genéticos se observó que en el grupo control un grupo de genes proinflamatorios se activaron tras el inóculo fúngico. Sin embargo, no se observó ninguna diferencia en la expresión de estos genes en el grupo de casos, lo que sugiere que, a pesar de comprobarse la activación de los macrófagos y neutrófilos, su repertorio de mediadores no es adecuado para la eliminación de los patógenos.



Figura 1. Secuencia hipotética del desarrollo de inmunosupresión pulmonar tras un cuadro de sepsis. SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, SRIC: síndrome de respuesta inflamatoria compensadora. Adaptado de Claudia F. Benjamim, *The chronic consequences of severe sepsis*. *J. Leukoc. Biol.* 2004.

El estudio concluye que la sepsis es una enfermedad grave que puede provocar una inmunodepresión, favoreciendo un segundo evento infeccioso y amplificando así la mortalidad a largo plazo. Sostiene la hipótesis de que la respuesta exacerbada de la inmunidad innata ante una agresión infecciosa afecta a otros órganos como el pulmón. Esto provoca la liberación de mediadores que buscan equilibrar la respuesta inflamatoria mediante un viraje que, aunque necesario para estabilizar la abrumadora respuesta inflamatoria inicial, puede ser deletéreo en el caso de una segunda agresión infecciosa. *Fig 1. (27).*

Otros estudios de carácter experimental inciden en la relevancia de los trastornos inmunes e inflamatorios que persisten en fases tardías de la enfermedad con diferentes patrones que, de ser aislados y contrastados, podrían generar terapias individualizadas dependiendo de la situación pro o antiinflamatoria del sujeto, o de su estado de inmunodepresión (28;29).

En general, el interés por las alteraciones crónicas de la sepsis se ha incrementado en los últimos años, principalmente a través de los estudios que analizan las afectaciones orgánicas en la sepsis grave que desemboca en fallo multiorgánico. Aunque esta evolución, en los casos de alteraciones renal y respiratoria, se analizará en profundidad en el apartado de discusión, cabe subrayar la escasez de estudios que abordan la influencia del desarrollo de alteraciones orgánicas en el pronóstico tardío de la sepsis, análisis que constituye una de las aportaciones de este trabajo de tesis.

Estudios que evalúan los resultados tardíos en la sepsis.

La mayoría de los estudios epidemiológicos sobre la sepsis analizan resultados a corto plazo. A su vez, la mayor parte de estudios terapéuticos valoran como objetivo principal la reducción de mortalidad a corto-medio plazo (mortalidad en UCI, hospitalaria, a los 28 días). Sin embargo, existe un interés creciente en el estudio del impacto tardío de la sepsis. Las secuelas en los supervivientes de UCI son variadas e incluyen el aumento de la mortalidad tardía, los defectos neurocognitivos, el deterioro de las capacidades funcionales, la disminución de calidad de vida, el retraso en la reincorporación a la vida laboral (30), el aumento en la carga de cuidados por parte de la familia y los elevados costes económicos (31).

Un panel de expertos reunido en Bruselas en el año 2002 propuso un modelo conceptual de la enfermedad crítica, y por ende de la sepsis, en el que el episodio de enfermedad no se ciñera al periodo de ingreso en UCI, sino al periodo que se inicia con la instauración del deterioro agudo y termina cuando el riesgo de secuelas tardías en el paciente crítico vuelve a su línea basal, similar a la del individuo que no ha sufrido un evento crítico.

Fig 2.

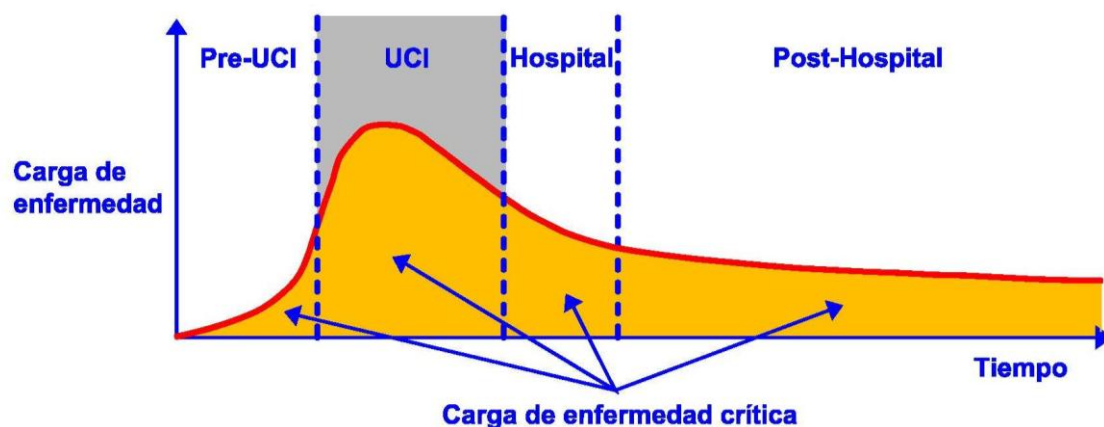


Figura 2. Modelo de desarrollo de la enfermedad crítica. Adaptado de Angus DC. *Surviving intensive care: a report from the 2002 Brussels Roundtable. Intensive Care Med* 2003.

Siguiendo este modelo se clasificaron a las variables que potencialmente podrían influir en los resultados tardíos de la enfermedad crítica, diferenciando entre aquellas presentes previamente al ingreso en UCI (Pre-UCI) y aquellas desarrolladas durante la estancia en UCI (Intra-UCI). *Tabla 1.*

Variable	Ejemplos
<i>Pre-UCI</i>	
Enfermedad de base	EPOC, calidad de vida previa
Motivo de ingreso en UCI	Insuficiencia respiratoria, trauma
Tratamiento previo al ingreso	Reanimación, antibioterapia
Acceso a UCI	Disponibilidad de camas
<i>Intra-UCI</i>	
Curso clínico y eventos	Disfunción orgánica, sepsis
Tratamientos	Sedación, nutrición, transfusiones
Organización	Perfil del profesional, uso de protocolos
Iatrogénesis y entorno	Neumotórax, contaminación acústica
Trastornos del sueño y delirium	Desadaptación con el respirador, uso de sedación

Tabla 1. Variables con potencial influencia a largo plazo. Tomado de Angus DC. Surviving intensive care: a report from the 2002 Brussels Roundtable. Intensive Care Med 2003.(31)

Las recomendaciones previas a la reunión de Bruselas planteaban, para el diseño de estudios, periodos de seguimiento predeterminados tras la admisión (a 28 días, al mes), en vez de estancias (hospitalaria, en UCI), que podían verse afectadas por factores externos (presión asistencial, costes por estancia prolongada, derivación precoz a centros de cuidados intermedios). Dadas las dificultades para la cuantificación y análisis de resultados a largo plazo, se asumió que podrían extrapolarse los resultados de estudios de seguimiento a corto plazo sobre los resultados tardíos. Pero esta asunción conlleva un riesgo elevado, como podemos observar en la *tabla 2*, puesto que

intervenciones que han demostrado su utilidad en periodos cortos de seguimiento en diferentes patologías se han seguido de efectos nimios o incluso adversos a largo plazo. Basándose en este razonamiento, en el periodo de mayor riesgo de la sepsis, y en las curvas de supervivencia de estudios previos (25), la *Brussels Roundtable “Surviving intensive care 2002”* sugirió utilizar la mortalidad a los 90 días como objetivo de todos los estudios con intervención realizados en pacientes críticos (31;32).

Intervención	Enfermedad	Efecto precoz	Efecto tardío
Milrinona	Insuficiencia cardíaca	Mejora gasto cardíaco	Eleva mortalidad
Flecainida	Post IAM	Disminución de arritmias	Eleva mortalidad
Hormona de crecimiento	Enfermedad crítica	Mejora balance nitrogenado	Eleva mortalidad
Trasfusión	Anemia en pacientes críticos	Eleva hematocrito	Eleva mortalidad
Esteroides postnatales	Distrés respiratorio	Mejora función pulmonar	Afecta desarrollo

Tabla 2 .Efectos paradójicos a corto y largo pazo de diferentes intervenciones. Rubenfeld GD et al. Surrogate measures of patient-centered outcomes. In: Angus, Carlet (eds) Surviving intensive care. Update in intensive care and emergency medicine, no 39(2003).

Los estudios que examinan los resultados a largo plazo de la sepsis grave muestran que está se asocia con consecuencias que perduran tras la estancia en UCI o la estancia hospitalaria. Estas asociaciones persisten incluso a los 8 años de la sepsis, momento en el que la supervivencia de los pacientes que sobrevivieron a la enfermedad sigue siendo más baja que los controles de la población normal (25).

Las diferencias entre factores asociados a mortalidad a corto y medio plazo son patentes en diferentes estudios. En un estudio de 1052 pacientes con sepsis grave, publicado en

1995, Brun-Buisson determinó que la mortalidad precoz (< 3 días tras ingreso en UCI) se asociaba con el número en aumento de disfunciones orgánicas, $\text{pH} < 7.33$, la presencia de shock y SAPS II elevado (*Simplified Acute Physiology Score*). La mortalidad a los 28 días se relacionó en el análisis multivariable con la puntuación alcanzada en la escala SAPS II, la gravedad de la enfermedad de base según la clasificación de McCabe (33), la existencia de insuficiencias orgánicas previas al ingreso (hepática y cardíaca), el número de fallos orgánicos durante la evolución, categoría de admisión (médico, quirúrgico reglado o no, trauma), presencia de trombopenia y la concurrencia de múltiples focos de infección (14). Entre estos dos periodos de tiempo cercanos se aprecia la modificación del patrón de variables que afectan al pronóstico.

A continuación se analiza una selección de los artículos relevantes que han analizado el pronóstico tardío en la sepsis.

En 1995, Perl lleva a cabo este estudio cuyo objetivo fue determinar la mortalidad a largo plazo (>3 meses) en pacientes sépticos. Se evaluaron 100 pacientes con sepsis por Gram negativos que habían sido incluidos en un estudio terapéutico con anticuerpos anti-endotoxina. Los resultados mostraron una mortalidad del 32% al mes, 39% a los 3 meses, 43% a los 6 meses, 78% al año, 92% a los 2 años y 98% a los tres años. En el análisis multivariable de los factores relacionados con la mortalidad presentes en el diagnóstico y tratamiento inicial (*bedside model*) se apreciaron, como predictores independientes, el uso de vasopresores y la clasificación de McCabe. Cuando se analizaron los factores relacionados con la mortalidad a lo largo de toda la hospitalización (*overall model*) se asociaron, como predictores independientes, la clasificación de McCabe, el uso de vasopresores, el desarrollo de SDRA (síndrome de distrés respiratorio del adulto) y la PAC (*Partial active comorbidity score*).

La PAC es una escala desarrollada en este estudio que puntúa la existencia de comorbilidades previas al cuadro séptico. Las comorbilidades se definen como enfermedades o estados preexistentes al cuadro en estudio, designado como diagnóstico principal, y que se consideran un problema activo (34).

Como conclusiones, pueden extraerse que:

- la mayor pendiente de mortalidad se produce a los tres meses, por lo que este periodo de seguimiento debe incluirse como prioritario en los estudios terapéuticos, que habitualmente valoran la mortalidad a 28 o 30 días.
- En el estudio en análisis la PAC se asoció a mayor mortalidad en todas las franjas de tiempo tras el ingreso, desde 1 mes hasta un año. La clasificación de McCabe mostró a su vez esta asociación salvo en el análisis del primer mes. El APACHE II, sofisticada escala de gravedad (35), se correlacionó con la mortalidad a 1 mes, sin embargo, no alcanzó la categoría de predictor independiente en ninguna franja.

Bates, en 1995, publica un estudio donde evalúa los resultados a corto y largo plazo de una cohorte de 142 pacientes sépticos con hemocultivos positivos, comparándolos con un grupo pareado sin bacteriemia y con un grupo con hemocultivos contaminados (36). En el análisis de resultados comprobó que la mortalidad a los 30 días era mayor entre los casos (bacteriemia) tras ajustar por gravedad de la enfermedad subyacente (clasificación de McCabe). Sin embargo, la mortalidad al año (26%) y la global no eran diferentes entre los grupos. En el total de la muestra, la mortalidad se asoció estrechamente con la gravedad de la enfermedad subyacente (clasificación de McCabe) más que con la presencia o no de bacteriemia.

Para evaluar la supervivencia a largo plazo en pacientes sépticos Sasse realizó este estudio prospectivo sobre 153 pacientes con sepsis y hemocultivo positivo, publicado en

1995 (37). Mostró una mortalidad hospitalaria del 51 %, un 56% a los 30 días del alta, 68% a los 6 meses y 71,9% al año. En este estudio, la puntuación APACHE II se asoció exclusivamente a la mortalidad a corto plazo (1 mes), y la edad no se asoció significativamente a mortalidad a corto o largo plazo. La presencia de neoplasia y/o VIH se asoció a mortalidad a largo plazo.

El estudio concluye expresando la necesidad de escalas que incorporen variables asociadas a mortalidad a largo plazo. Subraya la necesidad de reconocer subgrupos cuya supervivencia a largo plazo, tras superar la enfermedad aguda, sea más probable tanto para la racionalización de recursos como para la selección de candidatos a incluir en estudios de intervención terapéutica. En el apartado de discusión se analizan diferentes estudios previos que examinan los resultados tardíos en la patología crítica. Se propone, a raíz de dicho análisis, prolongar los seguimientos hasta 1 año como mínimo. Se incide en la variabilidad de la mortalidad tardía informada por diferentes centros y países, y se detalla que la gravedad de la enfermedad aguda, y el estado previo de salud, son los factores que se repiten en diferentes estudios como predictores de resultados negativos a largo plazo. La enfermedad cardiopulmonar y el cáncer aparecen como factores asociados a elevada mortalidad tardía, así como intervenciones tales como la ventilación mecánica y maniobras de resucitación, que probablemente revelan mayor gravedad de la enfermedad aguda que motiva el ingreso (38-43).

En 1997, Quartín publica un estudio retrospectivo basado en la revisión de historias de 1.505 pacientes hospitalizados con sepsis, comparando su situación 8 años después del episodio séptico con la de un grupo control de pacientes supervivientes a un episodio de hospitalización (25). *Fig 3*. Analizando la evolución de los controles se generó un modelo de cómo las comorbilidades afectaban la supervivencia en pacientes sin ingresos por sepsis. Aplicando el modelo de influencia de comorbilidades en los

resultados al grupo de sepsis grave, la mortalidad predicha a los 30 días atribuible a las mismas sería del 10% y del 28% al año, sin embargo, la mortalidad de la sepsis grave fue del 47% a los 30 días y del 71% al año. Concluyó que:

- los pacientes sépticos mantienen un riesgo relativo de muerte mayor que los controles, éste perdura en los 5 años posteriores a la sepsis tras ajustar por comorbilidades.
- Una importante proporción de la mortalidad atribuible a la sepsis se produce fuera de las franjas habituales de seguimiento en estudios terapéuticos (más del 45% del tiempo de supervivencia perdido se produce a partir de los 30 días).
- Muestran, al aplicar en el grupo séptico el modelo generado en el grupo control, que la mortalidad al año es atribuible mayoritariamente al episodio séptico en sí mismo, y no a la carga de comorbilidades, sugiriendo que la sepsis no es un marcador de gravedad o carga de comorbilidades, sino un factor de riesgo independiente.

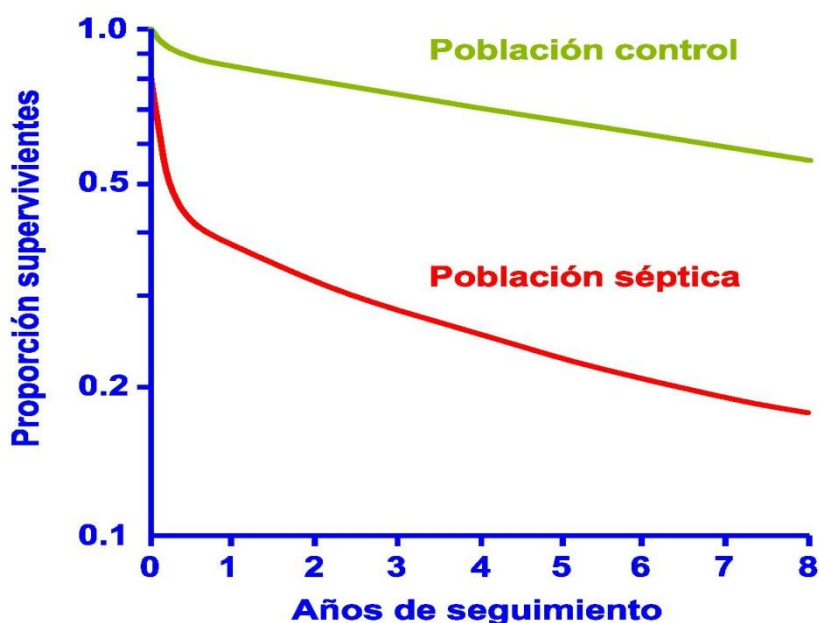


Figura 3. Curvas de supervivencias de la población de sépticos frente a la población control. Tomado de Quartin AA et al. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. JAMA 1997 (25).

Weycker, en 2003, llevó a cabo un estudio retrospectivo de cohortes que evaluó, sobre una base de datos de compañías de seguros norteamericanas, la evolución de 16.109 sépticos a lo largo de cinco años (15). Informó de una mortalidad del 21% hospitalaria, 51,4% al año y 74% a los 5 años. La mortalidad fue superior en hombres, se asoció claramente a la edad elevada a lo largo del tiempo, a la disfunción orgánica y a la carga de comorbilidades. Esta última se ponderó por cada comorbilidad individual y por el *Charlson comorbidity index* que predice la mortalidad a un año en función de la valoración de un amplio rango de comorbilidades (44).

Angus publica en el año 2004 un estudio retrospectivo en el que evalúa la supervivencia a largo plazo de 1.220 pacientes con sepsis grave que, habiendo participado en el ensayo clínico terapéutico con proteína C activada, sobrevivieron al punto de corte de seguimiento situado en los 28 días. La supervivencia a los dos años y medio de seguimiento fue del 52,6% en los tratados frente a 49% ($p=0,21$). La intervención, la administración de proteína C activada que influyó significativamente en la fase precoz (28 días), no presentó beneficios frente a placebo en la supervivencia a los 3, 6, 12 o 36 meses (45).

En el año 2006 Ranes publica un estudio retrospectivo sobre 448 pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica (46). Registra una mortalidad hospitalaria del 42,3%. Entre los supervivientes, la mortalidad a 1, 3 y 5 años fue del 25,9%, 33,6% y 44,7% respectivamente. Los factores relacionados con la mortalidad a largo plazo fueron el diagnóstico al ingreso (principalmente la presencia de cuadros neoplásicos), insuficiencia renal al alta, edad por encima de 70 años y bilirrubina superior a 2mg/dl. Concluye que:

- La presencia de disfunción orgánica (renal y hepática) afecta el pronóstico.
- Los cuidados post-UCI deben evaluarse para modificar estos resultados.

El estudio de cohortes publicado por Yende en el 2007, evalúa la evolución durante 5 años de 106 pacientes ancianos hospitalizados y afectados de neumonía frente a diferentes grupos de control de ancianos no hospitalizados, u hospitalizados por otras causas [cáncer, fracturas, ictus, insuficiencia cardíaca ,etc.] (47). La mortalidad a medio (1 año) y largo (5 años) plazo fue superior en el grupo de casos frente a los grupos de fractura e ictus, aumentando al ajustar por comorbilidades y manteniéndose al ajustar por edad, status funcional y marcadores biológicos de inflamación, lo que sugiere que el evento agudo, la neumonía comunitaria, es más importante en el desarrollo de la mortalidad a largo plazo que los factores de riesgo habituales para el desarrollo de la propia neumonía.

Tras analizar la bibliografía más relevante comprobamos que las controversias en el estudio de los resultados a largo plazo en los pacientes críticos comienzan por la propia definición del periodo de estudio. Existen importantes desacuerdos sobre el periodo de seguimiento que deben tener los pacientes críticos, con objeto de capturar el riesgo absoluto de mortalidad que presentan frente a la población general. La mayoría de los estudios aceptan, como mortalidad a largo plazo, la registrada a partir de seis meses tras la admisión. Este periodo es el recomendado para el seguimiento del paciente crítico en los estudios de eficacia terapéutica (31). Sin embargo, diferentes estudios plantean que el riesgo persiste hasta un año tras el evento (38;42), por lo que parecería apropiado un seguimiento de un año para conocer la mortalidad a largo plazo (37).

La mortalidad a largo plazo (un año) varía ampliamente cuando se comparan países, o incluso distintos centros dentro de un mismo país, con resultados publicados que oscilan entre un 27 y un 89% (39;42;48). Entre los factores repetidamente relacionados con

pobres resultados a largo plazo en pacientes críticos cabe destacar la gravedad de la enfermedad aguda, la edad y el estado de salud basal (39;48;49).

Otro aspecto controvertido es la relación entre la enfermedad aguda (la sepsis) y las condiciones crónicas (comorbilidades, gravedad de la enfermedad de base), y la preponderancia de una u otra en los resultados a largo plazo en los pacientes sépticos.

La gravedad de la enfermedad aguda se valora habitualmente a través de escalas de gravedad. La usada en la mayoría de estudios que evalúan la mortalidad a largo plazo es la escala APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*). Descrita por Knaus et al en 1985, se define como un sistema capaz de clasificar a los pacientes ingresados en UCI mediante la utilización de escalas fisiológicas, que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad actual, junto con una evaluación del estado de salud previo del paciente (edad e insuficiencias orgánicas crónicas). Permite establecer una probabilidad pronóstica sobre la mortalidad hospitalaria(35). (Anexo 1)

Las condiciones crónicas se expresan generalmente como:

- las comorbilidades, que se definen como las enfermedades o condiciones preexistentes a la enfermedad que constituye el diagnóstico principal. Se describen en el estudio llevado a cabo por Pittet, en el que se evaluó la importancia de una serie de condiciones no recogidas por escalas como el APACHE, y denominadas comorbilidades, en el pronóstico de la septicemia (19). Para la composición del listado de comorbilidades Pittet se basa en el trabajo de Gross, que define comorbilidad como aquella enfermedad o condición preexistente a la enfermedad o condición definida como diagnóstico actual (34). La enfermedad o condición preexistente debe ser un problema activo en uno de los dos siguientes sentidos: o bien requiere tratamiento activo durante la estancia hospitalaria o bien ha alterado de manera permanente la función de algún órgano. Un

ejemplo del primer caso sería la diabetes mellitus que se descompensa durante el ingreso. La Insuficiencia renal crónica que requiere diálisis serviría de ejemplo para las dos variantes de comorbilidad a la vez al alterar permanentemente la función del riñón y al requerir tratamiento activo (diálisis) durante el ingreso (19).

- La gravedad de la enfermedad de base, hoy en día en desuso, que era habitualmente estratificada por la clasificación de McCabe modificada (50) que estipulaba tres grupos: *Rapidly fatal disease*: predicción de mortalidad del 50% al mes. Ej: leucemia aguda refractaria, síndrome hepatorenal.

Ultimately fatal disease: predicción de mortalidad del 50% en los 5 años posteriores al ingreso. Ej: cáncer de colon metastático.

Non fatal disease: predicción de supervivencia en los 5 años posteriores al evento.

A menudo, la mortalidad tardía de la sepsis se percibe como debida exclusivamente a los mismos factores que en su momento supusieron un riesgo para el desarrollo de la infección-sepsis aguda. Siguiendo esta percepción, las comorbilidades favorecerían la aparición de la sepsis e influirían independientemente en la mortalidad tardía de estos pacientes, sin que la gravedad del evento séptico jugase un papel relevante en el pronóstico a largo plazo. En este sentido, diversos estudios han realizado análisis multivariados para comparar los resultados estimados a largo plazo, valorando o excluyendo las comorbilidades, y concluyen que las estimaciones no varían sustantivamente (47;51). Estos resultados llevan a autores de prestigio a considerar que la influencia de las comorbilidades en la supervivencia a largo plazo es escasa, y que la propia enfermedad aguda, la sepsis, contribuye en mayor medida a aumentar la mortalidad a largo plazo (52).

Frente a este planteamiento coexisten otros en los que las comorbilidades y la gravedad de la enfermedad subyacente juegan un papel preponderante en los resultados a largo

plazo en la sepsis. Esta hipótesis viene avalada por un grupo de estudios heterogéneos en los que cobra importancia la gravedad de la enfermedad subyacente (26;36), estratificada con la clasificación de McCabe, y la carga de comorbilidades (26;37).

Dentro de los estudios epidemiológicos de los pacientes críticos ha cobrado interés el análisis de ciertos subgrupos con características especiales como son los ancianos, los que presentan estancia prolongada en UCI y las sepsis de origen nosocomial. El análisis se ha limitado a su pronóstico a corto plazo en relación a la característica que los determina como subgrupo.

Edad

Con respecto a la edad, Chelluri estudió en 1993 la supervivencia a largo plazo en pacientes ancianos que requirieron cuidados intensivos (53) . Su hipótesis fue que la gravedad de la enfermedad, y no la edad, se constituía en el predictor principal de supervivencia a largo plazo. Para ello comparó prospectivamente dos franjas de edad (65-74 años frente a ≥ 75 años) contando con un tamaño muestral de 97 pacientes con diversas patologías críticas a los que siguió durante un año. Concluyó su estudio validando su hipótesis al no encontrar diferencias entre ambos grupos, y sí con respecto a la gravedad de la enfermedad valorada por la escala APACHE II. Este estudio pionero cuestiona la edad como factor predictivo y, por tanto, limitante en los pacientes críticos. Su escaso tamaño muestral y la variada patología que motivó el ingreso en UCI no permiten análisis por subgrupos.

En 2006 Kaarlola publica un estudio de resultados a largo plazo en los pacientes críticos ancianos (N= 882, ≥ 65 años) comparándolos con controles adultos (N= 1.827, menores de 65 años). Los resultados muestran una mayor mortalidad acumulada a los 3 años tras el ingreso (57 frente a 40%), sucediendo el 66% de los fallecimientos en el primer mes

tras el alta de cuidados intensivos. El estudio concluye estimando que la edad no es un factor claro para la denegación de cuidados intensivos, pero resulta evidente que los beneficios de estos parecen disminuir con el envejecimiento de sus pacientes (54).

En el caso de los pacientes sépticos los estudios muestran resultados en ocasiones contradictorios. En el estudio clásico de Sasse et al la edad no aparece relacionada con la mortalidad a corto o largo plazo (37). Los autores consideran el “efecto del superviviente” como una posible explicación. Según esta teoría los pacientes que sufren cuadros sépticos en la senectud han demostrado, dada su longevidad, una mayor capacidad de resistencia, son por tanto “supervivientes”. El tamaño de la muestra, además de otras limitaciones, cuestiona la validez de sus resultados. Cuando la mortalidad de los sépticos se estudia a corto plazo la edad se convierte en un claro predictor independiente de mortalidad (19). En el estudio de Weicker, realizado en 2003, la edad mostró una influencia sobre la supervivencia de la sepsis grave que se mantuvo a lo largo del tiempo (15). *Fig 4.*

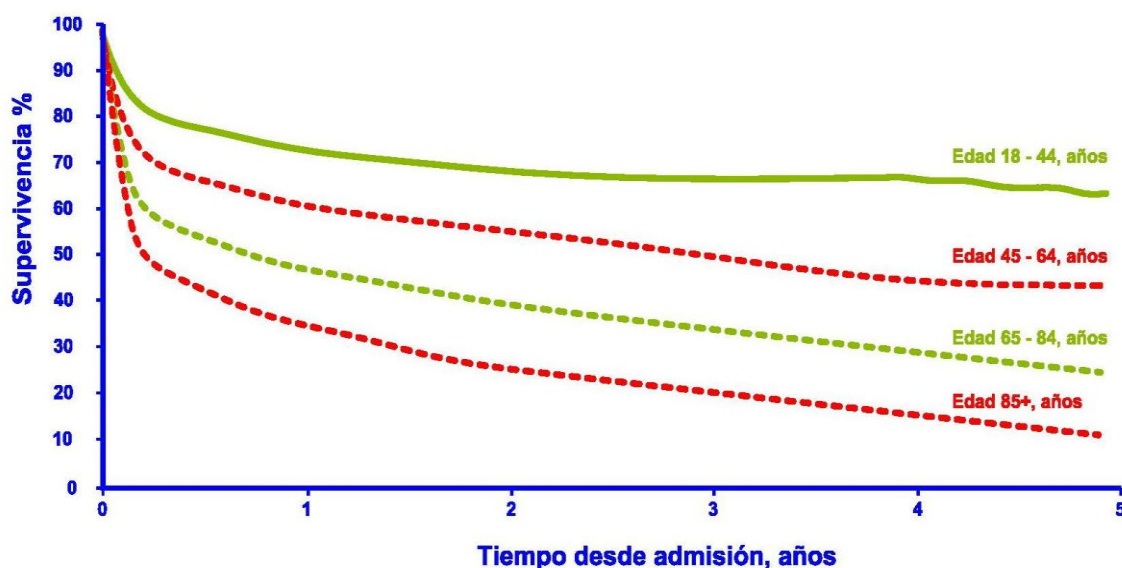


Figura 4. Supervivencia (años) en los pacientes con sepsis grave según edad al ingreso. Adaptado de Weycker D et al. Long-term mortality and medical care charges in patients with severe sepsis. Crit Care Med 2003.

Estancia prolongada

La estancia prolongada se admite como aquella superior a 5-14 días en UCI y se asocia en varios estudios a una alta mortalidad, así como a costes elevados. Cuando nos referimos a estancias muy prolongadas en UCI se entienden aquellas superiores a 28-30 días (55).

El pronóstico de estos pacientes es poco predecible dado que la mayoría de escalas pronósticas fueron diseñadas para pacientes de corta estancia en UCI. Además, el valor predictivo de los parámetros que valoran los desórdenes fisiológicos en la fase aguda decae a partir del 7º día (56).

Son escasos los estudios que han abordado el pronóstico a largo plazo de los pacientes con estancia prolongada en UCI. En el año 2006 Friedrich et al siguen una cohorte de 182 pacientes críticos con una estancia superior a 30 días. Este grupo corresponde al 8% de ingresos anual en la UCI del estudio, pero representa el 48% de camas ocupadas. La cohorte presenta una mortalidad en UCI del 32%, hospitalaria del 42%. A los 6 meses de seguimiento el 50% de la cohorte original ha fallecido. El estudio analiza exclusivamente los factores relacionados con la mortalidad hospitalaria (55).

Rimachi et al, en un estudio publicado en 2007, analizan los resultados en una cohorte de pacientes críticos con estancias superiores a 10 días en UCI y los someten a seguimiento durante 1 año tras el alta hospitalaria. Dicha cohorte se compone de 189 pacientes que corresponden al 7% de los ingresos del año en estudio. Sin embargo, abarcan el 50% del total de los días de estancia en UCI durante dicho año. La mortalidad en UCI fue de un 35%, la hospitalaria del 45% y la mortalidad al año se aproxima al 67%, aunque se producen importantes pérdidas de seguimiento de los pacientes durante el estudio (10% de los supervivientes al alta hospitalaria). La mediana

de costes por estancia en UCI se estimó en 15.200\$ (8.800-112.000) en los supervivientes y 20.800\$ (8.800-54.400) en los fallecidos (57).

La decisión de usar el día 10 como punto de corte se tomó tras comprobar la relación entre mortalidad y estancia en UCI en 13.210 ingresos demostrando que ésta, la mortalidad en UCI, se estabiliza a partir del día 10 como se puede observar en la siguiente gráfica tomada del estudio. *Fig 5.*

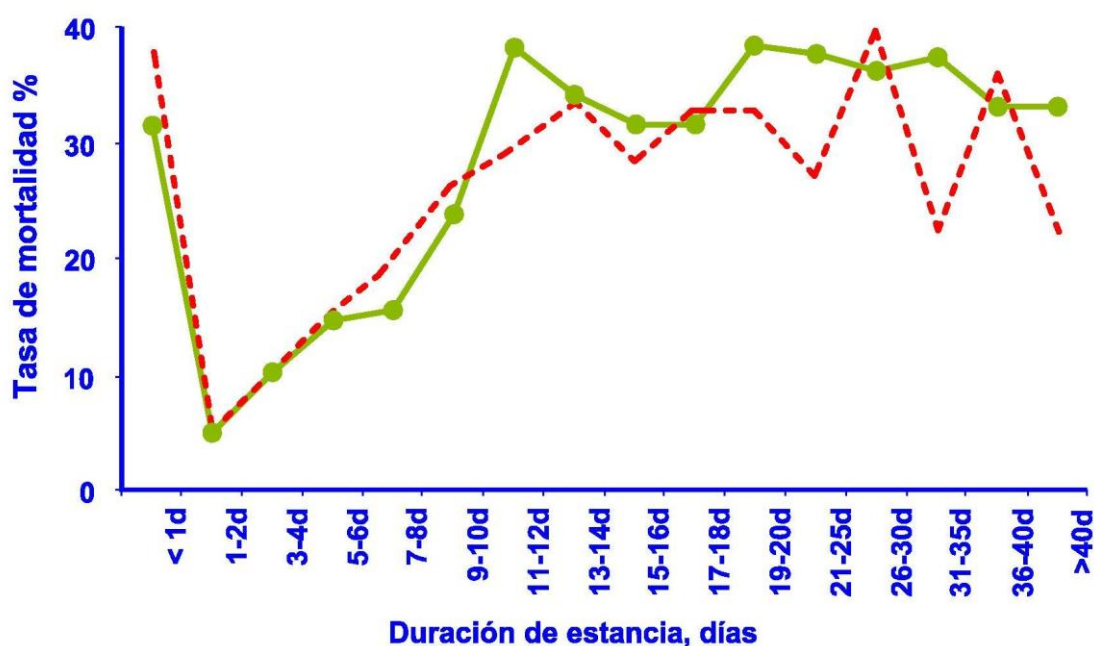


Figura 5 . Mortalidad respecto a días de estancia en UCI. Adaptado de Rimachi R, Survival and quality of life after prolonged intensive care unit stay. Anaesth Intensive Care 2007.

Analizando la gráfica observamos que la mortalidad parte de una cifra elevada para los pacientes con estancia ≤ 24 h, motivada por la gravedad que presentan, lo que conlleva que el alta sea debida más habitualmente a fallecimiento que a una mejoría rápida. Entre las primeras 24 y 48h la mortalidad cae probablemente asociada a los pacientes postquirúrgicos con alta precoz y, en los días sucesivos de estancia en UCI, aumenta progresivamente hasta el día 10 donde se estabiliza con fluctuaciones. Sin embargo, el

diseño puramente descriptivo del estudio no permite analizar factores que influyan sobre la supervivencia. En nuestro estudio asumimos este mismo razonamiento, refrendado en una amplia muestra, para instaurar nuestro punto de corte de estancia prolongada en UCI en 10 días.

En ambos estudios se analizan los factores relacionados con la mortalidad hospitalaria, pero no se analizan, o al menos no se muestran, los factores relacionados con la mortalidad a largo plazo. Además, el seguimiento en el primero es reducido en el tiempo, mientras que en el segundo las pérdidas de seguimiento son relevantes, lo que limita su valor en el análisis de resultados a largo plazo. En cualquier caso, ambos coinciden en la relevancia de este grupo que, aunque reducido en cuanto a número de pacientes, recoge la mayor proporción de días en UCI y ocupación de camas.

Parece necesario estudiar el pronóstico a largo plazo de los pacientes sépticos (los estudios descritos analizan poblaciones de críticos sin especificar) con estancias prolongadas en UCI, y los factores que se relacionan con su mortalidad tardía, en vistas a asesorar las decisiones clínicas con respecto a la aplicación de tratamientos, o a evaluar adecuadamente las situaciones en las que se plantea limitación del esfuerzo terapéutico.

Sepsis nosocomiales

Durante un año los pacientes ingresados en 28 UCIs europeas fueron analizados (16). De una cohorte de 14.364 pacientes el 21% ingresó con un cuadro séptico. El 43% de estos pacientes presentaba una sepsis nosocomial. De entre los no infectados iniciales un 15% desarrolló un cuadro séptico durante su estancia en UCI. La mortalidad en UCI y hospitalaria presentó una importante variabilidad dependiendo de si la sepsis era comunitaria (22 y 27,8%) o nosocomial (43 y 53%). Se objetivó a su vez que los

pacientes con sepsis nosocomial presentaron un mayor porcentaje de infecciones nosocomiales adquiridas en UCI que los ingresados en UCI por sepsis comunitaria (31,4% frente a 22,5%).

En estudios recientes el 43% de los pacientes que ingresan en UCI por sepsis presenta un origen nosocomial. La mortalidad intra-UCI y hospitalaria, la estancia media en UCI y el coste económico son más elevados en los pacientes con sepsis de origen nosocomial. Además, los pacientes con sepsis nosocomial se asocian a una mayor proporción de nuevos episodios de sepsis adquirida en UCI que los comunitarios (58). Desconocemos los factores que influenciarían su pronóstico a largo plazo.

Limitaciones de los estudios epidemiológicos en la sepsis

Los estudios recientes de epidemiología en la sepsis usan extensas bases de datos de altas médicas de pacientes que permiten la inclusión de grandes muestras, pero presentan una serie de limitaciones. Entre ellas, se encuentra la cuestionable precisión de los códigos diagnósticos al alta para el reclutamiento de sepsis y sepsis grave, y el uso de diferentes definiciones de sepsis, basadas a menudo en la fusión de códigos de infección y disfunción orgánica, que complican la interpretación de sus resultados (12).

A menudo, los estudios que analizan específicamente los resultados a largo plazo en la sepsis presentan importantes limitaciones dado su diseño retrospectivo (15;25;26;59), con la inclusión de pacientes procedentes de diferentes bases de datos (15;25), o a través de revisión de historias (26;59). Algunos usan definiciones de sepsis grave no consensuadas [códigos ICD-9 de infección y disfunción orgánica (15)], mientras que otros analizan las sepsis bacteriémicas exclusivamente (37;59), o bien las bacteriemias tengan o no asociado un cuadro séptico (36). Por otro lado, los que analizan esta

cuestión de forma prospectiva carecen de muestra suficiente [$n < 200$ pacientes] (26;36;37).

Seguidamente se muestra un cuadro resumen de las características de los principales estudios que analizan el pronóstico de la sepsis, principalmente aquellos que priorizan los resultados tardíos. Como podemos observar, la mayoría de ellos adolecen de al menos una de las características desarrolladas previamente y que limitan la interpretación y extrapolación de los mismos.

ESTUDIO		DISEÑO	n	SEGUIMIENTO	Comorbilidad vs agudo	LIMITACIONES
Pittet (19)	1993	Retrospectivo de cohortes	173	Intrahospitalaria, 21 días.	Apache y comorbilidad	Seguimiento limitado.
Chelluri (53)	1993	Prospectivo	97	1,6 y 12 meses	Gravedad de la enfermedad	Ancianos. Todos los críticos.
Perl (26)	1995	Retrospectivo	100	3 años	PAC y Mc Cabe >> Apache	n pequeña, Gram -.
Bates (36)	1995	Prospectivo cohortes	142	3 años	McCabe	Sólo bacteriémicas
Sasse (37)	1995	Prospectivo	158	1 año	Neo y VIH Edad no	Bacteriemias + sepsis
Pittet (59)	1996	Retrospectivo	173	Intrahospitalaria	-----	Bacteriemias + sepsis
Quartin (25)	1997	Retrospectivo	1505	8 años	Agudo	Base de datos previa
Weycker (15)	2003	Retrospectivo	16019	5 años	-----	Datos de compañía de seguros. Código ICD-9
Angus (45)	2004	Retrospectivo	1220	2,5 años		

Tabla 3. Cuadro resumen de los estudios más relevantes que evalúan mortalidad a corto/ largo plazo en la sepsis. En colores las “debilidades” de cada estudio.

¿Por qué realizar estudios de resultados a largo plazo?

Existen varias razones que justifican la necesidad de realización de estudios que valoren los resultados tardíos de la sepsis:

En el caso de los estudios de intervención, parece relevante el análisis de la mortalidad a largo plazo para valorar el beneficio real de la intervención analizada. De esta manera se evita catalogar como beneficiosas intervenciones que desplazan la mortalidad de la fase aguda a una más crónica sin un cambio real (52). La mortalidad de la sepsis se ha mostrado elevada en períodos que superan los habitualmente usados para estudios terapéuticos, en algunos trabajos se muestra extremadamente alta en los tres meses tras el episodio séptico (26), lo que puede llegar a cuestionar los resultados. En otras ocasiones, estudios terapéuticos que han demostrado una reducción de la mortalidad en la fase aguda fracasan en fases tardías, al desaparecer el efecto beneficioso de la intervención más allá del periodo precoz de seguimiento. Es el caso del ensayo clínico controlado con proteína C activada llevado a cabo sobre pacientes sépticos, y que concluyó con una reducción de la mortalidad por cualquier causa a los 28 días. Sin embargo, al revisar retrospectivamente los efectos tardíos se concluyó que a los 3, 6, 12 y 36 meses de la administración del fármaco las diferencias en la supervivencia entre el grupo tratado y el grupo placebo no eran significativas. Por tanto, el efecto beneficioso se circunscribió a la fase precoz (45).

Además, en una era en la que el análisis del costo-beneficio y la ponderación de gastos para el uso racional de los recursos ha cobrado un papel protagonista, parece evidente la necesidad del análisis de resultados tardíos con vistas a evaluar la eficacia de las intervenciones, identificando aquellas que, a pesar de mostrar beneficios a corto plazo,

su escasa repercusión en la supervivencia a largo plazo cuestione su uso por su alto coste y por lo fútil de su aplicación.

Ante las limitaciones expuestas en apartados anteriores y que afectan, en mayor o menor medida, a la mayoría de los estudios de pronóstico tardío en la sepsis, parece necesario estudiar, de forma prospectiva la mortalidad a largo plazo de los pacientes sépticos, siguiendo las definiciones actualmente aceptadas de sepsis, sepsis grave y shock séptico según la ACCP/SCCM (*American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*), analizando las variables clínicas de puedan influir en el pronóstico, y diseñando estudios con muestras apropiadas.

De esta manera, podremos valorar la influencia de las intervenciones no sólo a corto plazo y adecuar las decisiones clínicas con un balance coste-beneficio más equilibrado. A su vez, conocer los factores que condicionan los resultados nos permite plantear escalas pronósticas para mortalidad tardía e implementar medidas de prevención secundaria habituales en otras patologías como por ejemplo la cardiopatía isquémica.

Objetivos del estudio

Principal

1. Determinar los factores pronósticos de mortalidad a los dos años de los pacientes que ingresan en UCI por sepsis, analizando el papel de las enfermedades subyacentes, gravedad al ingreso, foco y microorganismos implicados en la sepsis, adecuación del tratamiento antibiótico, fallo de órganos y desarrollo de infección nosocomial.

Secundarios

2. Conocer la mortalidad a los dos años, y los factores pronósticos implicados en ésta, de los pacientes pertenecientes a los subgrupos de estudio que a continuación se definen:

2a. Pacientes ancianos (edad \geq 65 años) que ingresan en la Unidad de Cuidados Intensivos por sepsis.

2b. Pacientes sépticos con estancia prolongada ($>$ de 10 días) en UCI.

2c. Pacientes con sepsis de origen nosocomial.

MATERIAL Y MÉTODO

Centro.

Este estudio prospectivo se ha llevado a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Virgen del Rocío de la ciudad de Sevilla. Es éste un hospital de tercer nivel, con una unidad de cuidados intensivos médico-quirúrgica dotada con 40 camas para pacientes críticos.

Pacientes.

Entre Enero de 1996 y Septiembre de 2002 fueron incluidos todos los pacientes que cumplían criterios de sepsis, sepsis grave o shock séptico (1). Los pacientes procedían del área de urgencias, zona de quirófano y plantas de hospitalización, o bien habían sido trasladados desde otro centro. Los criterios de ingreso en UCI no fueron estandarizados, dependiendo del criterio clínico de los intensivistas a cargo de la unidad.

Fueron excluidos los pacientes con SRIS de causa no infecciosa (politraumatizados, grandes quemados, pancreatitis aguda, intoxicaciones), así como los pacientes con traumatismo craneoencefálico, VIH positivos, endocarditis o isquemia intestinal como diagnóstico principal al ingreso. Los pacientes infectados que no cumplían criterios de sepsis fueron excluidos. En los casos en los que, aún requiriéndolo, no se hubiera llevado a cabo tratamiento quirúrgico, los pacientes fueron excluidos del estudio.

Todos los pacientes recibieron tratamiento de soporte siguiendo los estándares del momento de ingreso, incluyendo tratamiento quirúrgico del foco si hubiese sido necesario, reanimación con fluidos, fármacos vasoactivos y tratamiento antibiótico

empírico siguiendo recomendaciones de la Comisión de infecciones y política antimicrobiana del Hospital Virgen del Rocío.

Variables.

Se diseñó una hoja de recogida de datos con soporte físico en papel que fue transcrita a un formulario de base de datos en programa ACCES ®.

Las variables registradas en la hoja de recogida de datos fueron:

1) Datos epidemiológicos:

- a) *Edad*
- b) *Sexo*
- c) *Fecha de ingreso hospitalario, ingreso en UCI, alta de UCI, alta hospitalaria.*
- d) *Exitus durante su estancia en UCI, durante la estancia hospitalaria.*
- e) *Exitus a los dos años (si/no)*
- f) *Estancia en UCI, estancia hospitalaria.*

2) Patología subyacente y situación al ingreso:

a) Comorbilidades:

Las enfermedades crónicas fueron recogidas siguiendo las definiciones de la escala APACHE [ver anexo 1] para afectación hepática, renal, pulmonar, cardíaca e inmunodepresión. A éstas se añadieron el alcoholismo, hábito tabáquico, diabetes mellitus, neoplasia y cirugía previa según se definieron en el estudio llevado a cabo por Pittet (19). Dentro de este apartado se registró a su vez la presencia de sepsis en los

diez años previos, así como la administración de antibioterapia en el mes previo con duración superior a 48 horas.

b) Situación al ingreso:

i) La gravedad de la enfermedad al ingreso

Evaluada con la escala APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*). Permite establecer una probabilidad pronóstica sobre la mortalidad hospitalaria.(35). Se registra la peor puntuación de las primeras 24 horas de estancia en UCI. [Ver anexo 1]

ii) *Clínica de la sepsis*: Sepsis, sepsis grave y shock séptico.

Definidos siguiendo los criterios de la *Society of Critical Care Medicine* y el *American College of Chest Physicians* (1).

iii) Sepsis nosocomial (si/no):

Ddefinida como aquella desarrollada tras 48 horas de estancia hospitalaria y siempre previa al ingreso en UCI.

iv) Carácter quirúrgico del cuadro (si/no).

La sepsis fue definida como quirúrgica cuando la cirugía constituía una parte fundamental en el tratamiento del cuadro. Las peritonitis, infecciones graves de partes blandas y sepsis urológicas que requirieron tratamiento quirúrgico o drenaje percutáneo fueron recogidas como tal.

c) Datos de la infección:

i) Foco anatómico de la sepsis:

Todos los pacientes presentaban confirmación microbiológica de una infección o bien una fuerte sospecha de infección (2) ,basada en la existencia de un cuadro clínico de infección y la demostración de foco piógeno mediante cirugía, o bien la constatación mediante pruebas analíticas o radiológicas de un foco infeccioso evidente. Aquellos pacientes con criterios clínicos de sepsis, pero sin foco evidente de infección, en los que no se encontró otra explicación para la respuesta inflamatoria sistémica fueron incluidos como sepsis de origen desconocido.

ii) Tipo de sepsis según germen implicado (Bacterias Gram+/ Gram-/ anaerobios/ polimicrobiana/ hongos/ desconocido).

Las infecciones fúngicas se definieron como aislamiento de un hongo en sangre o fluido estéril (60). Los aislamientos fúngicos en esputo o muestras respiratorias se consideraron contaminaciones (61).

iii) Hemocultivos positivos en las primeras 48 horas:

Bacteriemia se definió como el aislamiento de uno o más especímenes viables en hemocultivo. Organismos pertenecientes a la flora cutánea habitual, como el *Staphylococcus* coagulasa negativo, fueron considerados significativos al producirse su aislamiento en dos o más hemocultivos de un paciente con sospecha clínica de bacteriemia relacionada con catéter (62).

iv) Gérmenes aislados en hemocultivos.

v) Foco microbiológico definido (si/no), localización, germen aislado.

Se consideró *foco microbiológico definido* cuando los cultivos microbiológicos del foco fueron positivos, independientemente de la presencia o no de bacteriemia. Las bacteriemias de origen incierto fueron incluidas como sepsis de origen

desconocido. Los cultivos de cualquier tipo fueron incluidos sólo si su obtención se había producido entre las 48 horas previas y las 48 horas posteriores al ingreso en UCI.

vi) Antibioterapia empírica (adecuada/inadecuada/no evaluable)

La antibioterapia se consideró *adecuada* cuando al menos uno de los antibióticos considerados efectivos por el antibiograma se incluyó en el tratamiento empírico durante las primeras 24 horas de ingreso en UCI, y la dosis y pauta de administración cumplían los estándares médicos del momento. Se consideró *inadecuada* en los casos en los que no concurrieron las características descritas previamente, y *no evaluable* cuando por falta de aislamiento microbiológico no se pudo establecer un antibiograma. La antibioterapia empírica se estableció por el intensivista a cargo del paciente usando como guía las recomendaciones establecidas por la Comisión de infecciones y política antimicrobiana del Hospital Virgen del Rocío y sus sucesivas actualizaciones (63). (Ver Anexo 3).

3) Gravedad de la evolución:

a) Afectación orgánica:

La presencia y desarrollo de fallos orgánicos asociados a los cuadros sépticos y la gravedad de los cuadros de *fallo multiorgánico (FMO)* se evaluó con la puntuación de la escala *SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)* Creada en 1994, en una reunión de consenso de la *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*, con objeto de entender el proceso de la afectación orgánica, la interrelación entre los diferentes fallos orgánicos, y evaluar los efectos de las diferentes terapias en el curso de la disfunción orgánica. Aunque inicialmente su objetivo fue la descripción de complicaciones, y no la predicción pronóstica, el aumento de la puntuación SOFA se asoció a una mayor mortalidad a corto plazo(64). En nuestro estudio se utilizó definiéndose, para cada

órgano, disfunción como una puntuación de SOFA 1-2, mientras que fallo orgánico se estipuló como una puntuación de SOFA 3-4 (65;66). [Ver Anexo 2].

Se registraron los siguientes apartados sumatorios:

- i) *SOFA 1º día*: puntuación registrada en las primeras 24h de ingreso
- ii) *SOFA 2º día*: en las primeras 48 horas
- iii) *SOFA peor por cada órgano*: puntuación más alta alcanzada en la escala SOFA diaria por el órgano en cuestión.
- iv) *SOFA peor global*: puntuación más alta alcanzada en la escala SOFA diaria.
- v) *SOFA máximo (67)*: sumatorio de las peores puntuaciones de cada órgano de manera independiente.
- vi) *Delta SOFA (67)*: diferencial entre el *SOFA máximo* y el *SOFA 1º día*.

b) *Necesidades terapéuticas*

- i) Técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR).
- ii) Ventilación mecánica con duración superior a 24 horas.

4) Infección nosocomial (IN):

- a) Tipo (Bacteriemia, Neumonía).
- b) Diagnóstico de la IN (clínico/ microbiológico/ ambos)
 - i) Germen aislado.

Seguimiento

Los pacientes objeto del estudio fueron seguidos durante todo su ingreso hospitalario para registrar sus estancias. Aquellos que fueron dados de alta de la UCI se siguieron hasta el alta de hospitalización o el *exitus*. El estado de los pacientes que recibieron el alta hospitalaria fue sometido a tres revisiones.

La primera se realizó a través del programa instaurado en el Hospital Virgen del Rocío para la gestión del paciente - AURORA[®]-, mediante el cual se revisó el estatus vital de cada paciente, registrándose la fecha de *exitus* en aquellos pacientes que fallecieron en el hospital, o en sucesivos ingresos hospitalarios durante los dos años posteriores al ingreso que motivó su inclusión en el estudio. Este primer análisis aportó información sobre los pacientes fallecidos durante su estancia inicial, o posterior, en el Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sin embargo, sólo fueron accesibles los datos sobre los pacientes fallecidos en dicho centro hospitalario. Los fallecidos en otros centros hospitalarios de la provincia, en su domicilio o residencia habitual, o en otras provincias de la comunidad autónoma, no se encontraban recogidos como tal en el programa informático del centro, lo que motivó la segunda revisión.

A los pacientes no registrados como *exitus* en el programa hospitalario se les sometió a una segunda revisión a través de contacto telefónico donde se estipuló, bien por contacto directo o a través de familiares cercanos, su estado a los dos años de la fecha del ingreso que motivó su inclusión en el estudio. Se registraron las fechas de *exitus* de los fallecidos.

Finalmente, se realizó una tercera revisión en el grupo de pacientes en el que no se había podido establecer el estatus vital en el primer proceso, y en el que no se pudo

obtener confirmación telefónica en la segunda revisión. Esta tercera revisión se realizó a través de una búsqueda en el registro del Instituto de Estadística de Andalucía, cruzando los campos de: Nombre, Apellidos, Número del documento nacional de identidad (DNI) y Fecha de nacimiento, de nuestra base de datos con los del registro poblacional.

Análisis estadístico

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de las variables del estudio. Para ello, se utilizaron frecuencias absolutas y relativas en las variables cualitativas (nominales u ordinales) y para las variables cuantitativas según siguieran o no una distribución normal (verificado mediante test de Kolmogorov-Smirnov) utilizamos media +/- desviación estándar o mediana [rango intercuartilico] respectivamente.

Para el análisis bivariable de mortalidad usamos test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando fue necesario para las variables cualitativas, y para las variables cuantitativas decidimos usar la prueba U de Mann-Whitney, dado que gran parte de las variables no seguían una distribución normal.

El análisis bivariable de supervivencia se llevo a cabo mediante el método de Kaplan-Meier (variables cualitativas) y Regresión de Cox (variables cualitativas y cuantitativas) para el cálculo del *hazard ratio*.

El análisis multivariable de supervivencia a los dos años del ingreso se realizó mediante regresión de Cox (variable resultado: supervivencia). En el mismo, se introdujeron las variables que en el análisis bivariable de supervivencia a dos años mostraron una significación estadística marcada por una $p \leq 0,1$, y que presentaban una relevancia clínica.

Anexo 1. Escala APACHE

Variables fisiológicas	Rango elevado					Rango Bajo			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (Axial +0.5°C)	≥ 41°	39–40,9°		38,5–38,9°	36–38,4°	34–35,9°	32–33,9°	30–31,9°	≤ 29,9°
Presión arterial media (mmHg)	≥ 160	130–159	110–129		70–109		50–69		≤ 49
Frecuencia cardíaca (respuesta ventricular)	≥ 180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤ 39
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥ 50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤ 5
Oxigenación : Elegir a o b a. Si FIO2 ≥ 0,5 anotar P A-aO2 b. Si FIO2 < 0,5 anotar PaO2	≥ 500	350–499	200–349		< 200 > 70	61–70		55–60	<55
pH arterial (Preferido)	≥ 7,7	7,6–7,59		7,5–7,59	7,33–7,49		7,25–7,32	7,15–7,24	<7,15
HCO3 sérico (venoso mEq/l)	≥ 52	41–51,9		32–40,9	22–31,9		18–21,9	15–17,9	<15
Sodio Sérico (mEq/l)	≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤ 110
Potasio Sérico (mEq/l)	≥ 7	6–6,9		5,5–5,9	3,5–5,4	3–3,4	2,5–2,9		<2,5
Creatinina sérica (mg/dl) Doble puntuación en caso de fallo renal agudo	≥ 3,5	2–3,4	1,5–1,9		0,6–1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	≥ 60		50–59,9	46–49,9	30–45,9		20–29,9		<20
Leucocitos (Total/mm3 en miles)	≥ 40		20–39,9	15–19,9	3–14,9		1–2,9		<1
Escala de Glasgow Puntuación=15-Glasgow actual									
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales									
B. Puntuación por edad (≤44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; >75 = 6 puntos)									
C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)									
Puntuación APACHE II (Suma de A+B+C)									

Anexo 1 (Cont.) INSUFICIENCIAS ORGÁNICAS CRÓNICAS DESCRITAS EN LA ESCALA APACHE.

Puntuación por enfermedad crónica: Si el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido, corresponde 5 puntos en caso de postquirúrgicos urgentes o no quirúrgicos, y 2 puntos en caso de postquirúrgicos de cirugía electiva.

Definiciones: Debe existir evidencia de insuficiencia orgánica o inmunocompromiso, previa al ingreso hospitalario y conforme a los siguientes criterios:

- *Hígado*: Cirrosis (con biopsia), hipertensión portal comprobada, antecedentes de hemorragia gastrointestinal alta debida a HTA portal o episodios previos de fallo hepático, encefalohepatopatía, o coma.
- *Cardiovascular*: Clase IV según la New York Heart Association
- *Respiratorio*: Enfermedad restrictiva, obstructiva o vascular que obligue a restringir el ejercicio, como por ej. incapacidad para subir escaleras o realizar tareas domésticas; o hipoxia crónica probada, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar grave (>40 mmHg), o dependencia respiratoria.
- *Renal*: Hemodializados.

Inmunocomprometidos: que el paciente haya recibido terapia que suprima la resistencia a la infección (por ejemplo inmunosupresión, quimioterapia, radiación, tratamiento crónico o altas dosis recientes de esteroides), o que padezca una enfermedad suficientemente avanzada para inmunodeprimir como por ej. leucemia, linfoma, SIDA.

Anexo 2. Escala SOFA

<u>Sistema orgánico</u>	<u>Unidad</u>	0	1	2	3	4
Respiratorio	P _a O ₂ / F _i O ₂ ^c	> 400	≤400	≤300	≤200	≤100
					Con soporte	Con soporte
Coagulación	Plaquetas(X 10 ³ mm ³)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Hígado	Bilirrubina (mg/dl)	< 1.2	1.2 – 1.9	2.0 – 5.9	6.0 – 11.9	> 11.9
Cardiovascular	Hipotensión ^a	NO	PAM ^b < 70	Dopa ≤ 5 o Dobutamina	Dopa > 5 Epinefrina ≤ 0.1 Norepinefrina ≤ 0.1	Dopa > 15 Epinefrina > 0.1 Norepinefrina > 0.1
SNC ^d	Escala de Glasgow	15	13 – 14	10 – 12	6 - 9	< 6
Renal	Creatinina mg/dl	< 1.2	1.2– 1.9	2.0 – 3.4	3.5 – 4.9	> 5
	Diuresis				< 0.5 l / día	< 0.7 l / día

^a Dosis de aminas en µg/kg/min. ^b Presión arterial media. ^c Cociente presión arterial de oxígeno/ fracción inspirada de oxígeno. ^d Sistema nervioso central

Anexo 3. Guía de antibioterapia empírica en cuadros sépticos.

Hospital Virgen del rocío (2003)

Abdomen

Comunitario

Amoxicilina-clavulámico + aminoglucósido

Piperacilina-tazobactam + aminoglucósido (opcional)

Nosocomial

Piperacilina-tazobactam o Imipenem + aminoglucósido+antifúngico (opcional)

Catéter

Vancomicina+ceftazidima o cefepime+antifúngico (opcional)

Meningitis

Ceftriaxona + Vancomicina (opcional) + Ampicilina (opcional)

Respiratorio

Comunitario

Ceftriaxona + macrólido o quinolona

Comunitario con patología pulmonar de base

Ceftazidima o cefepime + fluorquinolona

Nosocomial

Ceftazidima o cefepime + fluorquinolona + aminoglucósido (opcional)

Partes blandas

Comunitario

Amoxicilina-clavulámico + aminoglucósido

Piperacilina-tazobactam + aminoglucósido (opcional)

Nosocomial

Piperacilina-tazobactam o Imipenem-cilastatina + vancomicina

De origen desconocido

Comunitario

Ceftriaxona o ceftazidima o cefepime + aminoglucósido

Nosocomial

Ceftazidima o cefepime+aminoglucósido+vancomicina (opcion.)

Urológico

Comunitario

Ceftriaxona + aminoglucósido

Nosocomial

Ceftazidima,cefepime o piperacilina-tazobactam+aminoglucósido

RESULTADOS

Los resultados se muestran siguiendo una sistemática que facilite su interpretación. En primer lugar se detallan los resultados del análisis principal sobre la muestra completa, respondiendo al objetivo primario. En éste mostramos el análisis descriptivo comentado y posteriormente el análisis bivariable de mortalidad. En un nuevo apartado se aborda el análisis bivariable de supervivencia mostrando los *hazard ratio* obtenidos mediante regresión de Cox, así como las medias de supervivencia y las curvas de supervivencia obtenidas mediante el análisis de Kaplan-Meier. Finalmente se muestra el resultado del análisis multivariable de supervivencia mediante regresión de Cox.

En el análisis de los subgrupos, que responde a los objetivos secundarios, seguimos una sistemática similar que difiere en que el análisis descriptivo consta de un bivariable con respecto al factor de estudio (ej. edad mayor o menor de 65 años), con objeto de conocer las principales características tanto del subgrupo de estudio como de su complementario y contrastar si sus diferencias alcanzan significación. Posteriormente, y siguiendo el esquema anterior, se muestran resultados del bivariable de mortalidad, bivariable de supervivencia y multivariable de supervivencia, si bien se resumen los resultados en aquellos significativos, para una mejor comprensión de los mismos, buscando evitar la sobre información inherente a un estudio con tal magnitud en el número de variables analizadas, y asumiendo que, como objetivos secundarios, su desarrollo requiere mayor concreción.

1. FACTORES RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD TARDÍA EN EL GRUPO DE ESTUDIO.

1a) Estudio descriptivo

La **muestra** constó de 518 pacientes. Uno se consideró perdido a efectos del análisis estadístico, al desconocer su estado vital a los dos años (n=517), sin embargo, habiéndose recogido el resto de variables se decidió su inclusión en el estudio descriptivo.

La tabla 1.1 recoge las variables demográficas y aquellas que definen la gravedad al ingreso. La **edad** presentó una mediana de 63 [49-73] años. La **distribución por sexos** correspondió a un 56% de hombres frente a un 44% de mujeres. La **estancia en UCI** fue de 7 [4-13] días y la **hospitalaria** de 20 [11-43] días.

La **mortalidad en UCI** alcanzó el 40% (209), aumentando hasta el 46%(242) cuando analizamos la **mortalidad hospitalaria**. Cuando registramos la **mortalidad a los dos años de ingreso**, ésta alcanzó el 55% (285) del total.

Con respecto a la **situación clínica** de los pacientes en el momento de ingreso el 22% (110) presentaba un síndrome séptico, el 32% (166) una sepsis grave y el 46% (242) se encontraba en situación de shock séptico. La escala **APACHE II**, realizada en las primeras 24h de ingreso presentó unos valores de 18 [12-24]. En un 50,2% (260) de los pacientes se registró el carácter **quirúrgico** de la sepsis.

El análisis de las **comorbilidades** objetivó que un 4% (19) de los pacientes presentaba **insuficiencia renal crónica terminal (IRCT)**, un 14% (75) eran **inmunodeprimidos**, la **diabetes** afectaba a un 23% (121) de los pacientes, un 5% (24) eran **cirróticos**, un 10% (50) presentaba una **enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)**, el **tabaquismo**

ascendió al 15% (80) y el *alcoholismo* al 10% (53), un 5% (25) presentaban *insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)*, el 12% (62) se consideraron pacientes *neoplásicos*, el 9% (45) había sufrido un cuadro de *sepsis en los últimos diez años*, el 18% (91) recibió *tratamiento quirúrgico en el mes previo* y el 30% (157) había recibido *antibioterapia con una duración superior a 48 horas en el mes previo*.

Variable	n (%)
Sexo	
Hombre	290 (56)
Mujer	228 (44)
Edad^a	63 [49-73]
Estancia^a	
UCI	7 [4-13]
Hospitalaria	20 [11-43]
Mortalidad	
UCI	209 (40)
Hospitalaria	242 (46)
Dos años	285 (55)
Comorbilidades	
IRCT	19 (4)
Inmunodepresión	75 (14)
Diabetes	121 (23)
Cirrosis	24 (5)
EPOC	50 (10)
Tabaquismo	80 (15)
Alcoholismo	53 (10)
ICC	25 (5)
Neoplasia	62 (12)
Sepsis 10 años atrás	45 (9)
Cirugía mes previo	91 (18)
Antibioterapia previa	157 (30)
Clínica al ingreso	
Sepsis	110 (22)
Sepsis grave	166 (32)
Shock séptico	242 (46)
APACHE^a	18 [12-24]
Quirúrgico	260 (50)

Tabla 1.1 Variables demográficas y de gravedad al ingreso.

^a Mediana [rango intercuartílico].

Al analizar las características de la sepsis (tabla 1.2) observamos que en el 36% (186) de los pacientes la sepsis tuvo un **origen nosocomial**. El 98% presentó un solo **foco clínico** mientras que en el 2% se recogieron dos posibles focos clínicos. La **localización anatómica del foco clínico** fue en el 43% (224) de los casos abdominal, en un 20% (103) pulmonar, 11% (56) urológico, 10% (51) desconocido, 7% (38) de partes blandas,

Variable	n (%)
Origen de la sepsis	
Comunitaria	332 (64)
Nosocomial	186 (36)
Foco anatómico	
Abdomen	224 (43)
Pulmón	103 (20)
Urológico	56 (11)
Desconocido	51 (10)
Partes blandas	38 (/)
Catéter	20 (4)
SNC	17 (3)
Miscelánea (mediastino, odontógeno, ginecológico)	9 (2)
Bacteriemia	169 (32)
Foco microbiológico definido	278 (54)
Foco	
Abdominal	124 (24)
Respiratorio	51 (10)
Urológico	34 (7)
Partes blandas	32 (6)
Catéter	20 (4)
SNC	11 (3)
Otros	6(1)
Tipo de sepsis	
Gram negativos	163 (33)
Gram positivos	91 (18)
Anaerobios	7 (1)
Polimicrobiana	69 (13)
Parásitos	3 (1)
Hongos	13 (3)
Desconocido	172 (33)
Antibioterapia empírica	
Adecuada	290 (56)
Inadecuada	54 (10)
No evaluable	174 (34)

Tabla 1.2 Variables microbiológicas y antibioterapia

4% (20) catéter, 4% (20) SNC y un 2% (9) correspondió a una miscelánea.

El 32% (169) de los pacientes presentó **Bacteriemia** documentada por al menos un hemocultivo positivo en las primeras 48h de ingreso. Dentro del porcentaje de hemocultivos positivos el 15% (78) se debió a gérmenes Gram negativos, el 11% (60) Gram positivos, el 3% (17) fue polimicrobiana, en el 2% (11) se aislaron hongos y en el 0,4% anaerobios. El **germen más frecuentemente aislado en hemocultivo** fue *Escherichia coli* con un 9% de los aislamientos, 4% *Streptococcus pneumoniae*, 3% *Staphylococcus aureus* meticilín sensible, 1% *Staphylococcus aureus* meticilín resistente, 1% *Staphylococcus epidermidis*, 1% *Klebsiella pneumoniae*.

El 54% (278) de los pacientes presentaba un **foco microbiológicamente definido** entre los cuales el 24% (124) correspondió a foco abdominal, el 10% (51) respiratorio, el 7% (34) urológico, el 6% (32) partes blandas, el 4% (20) catéter intravascular y el 2% (11) SNC.

Al analizar **el tipo de sepsis según aislamiento microbiológico**, bien en foco o en hemocultivo, obtuvimos que el 33% era desconocido, el 31% se debió a Gram negativos, el 18% a Gram positivos, el 13% polimicrobiana, el 3% debida a hongos, el 1% a anaerobios y el 0,6% a parásitos. **El germen más frecuentemente aislado en foco** fue *Escherichia coli* con el 19%, seguido de *Streptococcus pneumoniae* con el 5%, *Pseudomonas aeruginosa* con el 3%, *Staphylococcus aureus* meticilín sensible con el 2%, *Proteus mirabilis* con el 1% y *Acinetobacter baumannii* con el 1%. Con respecto al tratamiento se evaluó la **idoneidad de la antibioterapia empírica** usada, siendo en el 56% de los casos adecuada, en el 10% inadecuada y en el 34% no evaluable.

La tabla 1.3 recoge la gravedad de la evolución a través de la escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assesment*). Entre los **SOFA peor por órganos** mostramos en la siguiente

tabla las diferentes categorías en número de muestra y porcentaje. Se consideran perdidos 5 pacientes en todos los SOFA por lo que se excluyen del porcentaje.

Variable	n (%)
SOFA renal	
Sin afectación	140/ 27
Disfunción	198/ 39
Fallo	175/ 34
SOFA respiratorio	
Sin afectación	177/ 35
Disfunción	105/ 21
Fallo	231/ 45
SOFA cardiovascular	
Sin afectación	165/ 32
Disfunción	49/ 9
Fallo	299/ 58
SOFA hematológico	
Sin afectación	244/ 48
Disfunción	164/ 32
Fallo	105/21
SOFA neurológico	
Sin afectación	276/ 54
Disfunción	164/ 32
Fallo	105/21
SOFA hepático	
Sin afectación	253/ 49
Disfunción	209/ 41
Fallo	51/ 10
SOFA 1º día^a	7 [3-11]
SOFA peor^a	9 [4-13]
SOFA máximo^a	9 [4-13]
Delta SOFA^a	1 [0-3]
VM > 48 horas	208 (49)
TCRR	56 (11)

Tabla 1.3 Variables de fallo orgánico y terapia intensiva.

^a Mediana [rango intercuartílico].

El **SOFA del primer día**, que corresponde al sumatorio de los SOFA por órganos en el primer día de estancia en UCI, presentó una mediana de 7 [3-11]. El **SOFA peor**, que corresponde a la puntuación del día con peor SOFA, presentó una mediana de 9 [4-13],

el **SOFA máximo**, la suma de las peores puntuaciones por órganos, presentó una mediana de 9[4-13]. El **Delta SOFA** presentó una mediana de 1 [0- 3].

Como marcadores de gravedad un 40% de los pacientes incluidos requirieron un periodo de **ventilación mecánica (VM) superior a 48 horas**. Mientras que un 11% requirieron apoyo con **técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR)**.

La **infección nosocomial (IN)** afectó a 74 pacientes (14%) durante su estancia en UCI. De ellos, 37 (50%) presentaron **bacteriemia** y 34 (46%) **neumonía nosocomial**. La neumonía es mayoritariamente asociada a ventilación mecánica (32 casos) mientras que la bacteriemia se distribuyó entre relacionada con catéter (14 casos) y primaria (10 casos). El germen causante de la neumonía fue, en 18 de los casos, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* con 5 casos. Entre las bacteriemias se aisló *Staphylococcus coagulasa negativo* con 7 casos, *Acinetobacter baumannii* con 7 casos y *Candida albicans* con 4 casos. El resto se compuso de una miscelánea de gérmenes.

1b) Estudio bivariante de mortalidad a los dos años.

En la tabla 1.4 observamos las variables demográficas, las relacionadas con la patología previa y las que recogen la gravedad al ingreso. En el grupo de fallecidos la mediana de **edad** fue mayor (66 frente a 60 años), el **APACHE** alcanzó puntuaciones superiores (22 frente a 14) y aumentó significativamente la presencia de las comorbilidades: **ICRT**, **Inmunodepresión**, **Diabetes**, **Cirrosis** e **ICC**. La presentación clínica como **shock séptico** predominó entre los fallecidos (60 frente a 30%).

<u>Variables</u>	<u>Vivos, n= 232</u> n(%)	<u>Muertos, n=285</u> n(%)	<i>p</i>
Sexo masculino	132 (56,9)	158 (55,5)	0,7
Edad^a	60 (44-69)	66 (53-72)	<0,01
Estancia UCI^a	8[5-12]	7[3-15]	0,07
Estancia Hospitalaria^a	27[16-53]	16[7-33]	<0,01
Comorbilidades			
IRCT	5 (2,2)	14 (4,9)	0,09
Inmunodepresión	26 (11,2)	49 (17,2)	0,05
Diabetes	40 (17,2)	81 (28,4)	0,03
Cirugía previa	42 (18,1)	49 (17,2)	0,7
Cirrosis	5 (2,2)	19 (6,7)	0,01
Etilismo	18 (7,8)	35 (12,3)	0,09
Tabaquismo	31 (13,4)	49 (17,2)	0,2
EPOC	18 (7,8)	33 (11,6)	0,1
ICC	4 (1,7)	21 (7,4)	0,03
Neoplasia	22 (9,5)	40 (14)	0,1
Sepsis 10 años	18 (7,8)	27 (9,5)	0,4
ATB mes previo	72 (31)	85 (29,8)	0,7
APACHE II^a	14 (10-18)	22 (17-27)	<0,01
Presentación clínica			<0,01
Sepsis	89 (38,4)	21 (7,4)	
Sepsis grave	73 (31,5)	93 (32,6)	
Shock séptico	70 (30,2)	171 (60)	
Cirugía	128 (55,2)	130 (45,6)	0,03
Sepsis inicio			0,6
Comunitaria	151 (65,1)	180 (63,2)	
Nosocomial	81 (34,9)	105(36,8)	

*Tabla 1.4 Bivariable mortalidad dos años. Variables demográficas y de gravedad al ingreso.
^a Mediana [rango intercuartílico].*

En la tabla 1.5 se muestran las variables relacionadas con las características microbiológicas de la sepsis, su localización, la respuesta a tratamiento y la incidencia de infecciones nosocomiales, terapias específicas y su relación con la mortalidad tardía.

En el grupo de fallecidos destacó el origen desconocido y pulmonar de la sepsis, la

menor presencia de anaerobios y gérmenes Gram negativos, así como la diferente incidencia de Infección nosocomial y el predominio de la antibioterapia inadecuada y no evaluable sobre la adecuada. La necesidad de VM (60 frente a 16%) y TCRR (17 frente a 3%) fue superior entre los fallecidos.

<u>Variables</u>	<u>Vivos, n= 232</u> n(%)	<u>Muertos, n=285</u> n(%)	<i>p</i>
Origen de la sepsis			<0,01
Abdominal	101 (43,5)	123 (43,2)	
Catéter	8 (3,4)	12 (4,2)	
Desconocido	18 (7,8)	33 (11,6)	
Partes blandas	17 (7,3)	21 (7,4)	
Pulmón	32 (13,8)	71 (24,9)	
SNC	11 (4,7)	5 (1,8)	
Urológico	39 (16,8)	17 (6)	
Otros	6 (2,6)	3 (1,1)	
Tipo de sepsis			0,03
Anaerobios	5(2,2)	2 (0,7)	
Desconocido	68 (29,3)	104 (36,5)	
Gram negativo	93 (40)	69 (24,2)	
Gram positivo	36 (15,5)	55 (19,3)	
Hongos	4 (1,7)	9 (3,2)	
Parásitos	0	3 (1,1)	
Polimicrobiana	26 (11,2)	43 (15)	
Bacteriemia	69 (29,7)	99 (34,7)	0,2
Antibioterapia empírica			<0,01
Adecuada	149 (64,2)	140 (49,1)	
Inadecuada	14 (6)	40 (14)	
No evaluable	69 (29,7)	105 (36,8)	
Infección nosocomial	17 (7)	57 (20)	<0,01
Tipo de IN			<0,01
Bacteriemias	10 (4,3)	27 (9,5)	
Neumonías	4 (1,7)	28 (9,8)	
Ventilación mecánica	38 (16,4)	170 (59,6)	<0,01
TCRR	7 (3)	49 (17,2)	<0,01

Tabla 1.5 Bivariable mortalidad dos años. Variables microbiológicas y antibioterapia

Finalmente, se muestra en la tabla 1.6 las variables que determinan la gravedad de la evolución, como son las afectaciones orgánicas, y su relación con la mortalidad a los dos años. Las afectaciones renal, respiratoria y cardiovascular presentaron una inversión de la distribución en los fallecidos con respecto a los supervivientes, predominando el fallo frente a la disfunción.

Variables	Vivos, n= 232 n(%)	Muertos, n=285 n(%)	p
SOFA peor^a	4[2-8]	12[8-16]	<0,01
SOFA 1º día^a	3[1-7]	9[6-13]	<0,01
SOFA máximo^a	4[2-8]	13[9-17]	<0,01
Delta SOFA^a	0[0-1]	2[0-5]	<0,01
SOFA renal			<0,01
Sin afectación	103 (44,6)	36 (12,8)	
Disfunción	98 (42,4)	100 (35,6)	
Fallo	30 (13)	145 (51,6)	
SOFA respiratorio			<0,01
Sin afectación	130 (56,3)	46 (16,4)	
Disfunción	64 (27,7)	41 (14,6)	
Fallo	37 (16)	194 (69)	
SOFA cardiovascular			<0,01
Sin afectación	127 (55)	38 (13,5)	
Disfunción	26 (11,3)	23 (8,2)	
Fallo	78 (33,8)	220 (78,3)	
SOFA hematológico			<0,01
Sin afectación	150 (64,9)	94 (33,5)	
Disfunción	53 (22,9)	110 (39,1)	
Fallo	28 (12)	77 (27,4)	
SOFA neurológico			<0,01
Sin afectación	172 (74,5)	103 (36,7)	
Disfunción	50 (21,6)	114 (40,6)	
Fallo	9 (3,9)	64 (22,8)	
SOFA hepático			<0,01
Sin afectación	141 (61)	112 (39,9)	
Disfunción	79 (34,2)	129 (45,9)	
Fallo	11 (4,8)	40 (14,2)	

Tabla 1.6 Bivariable mortalidad dos años. Variables de fallo orgánico y terapia intensiva.
^a Mediana [rango intercuartílico].

1c) Estudio bivariable de supervivencia a los dos años.

En la tabla 1.7 se muestran los *hazard ratio* de las diferentes variables según la regresión de Cox no ajustada.

Variables	HR	IC 95%	p
Edad	1,07	1,01-1,02	<0,01
Sexo masculino	1,07	0,85-1,35	0,56
Sepsis nosocomial	0,98	0,768-1,24	0,85
Quirúrgico	0,76	0,6-0,96	0,02
APACHE II	1,11	1,09-1,12	<0,01
Clínica de presentación			
Sepsis	1.0 (referente)		
Sepsis grave	3,85	2,4-6,18	<0,01
Shock séptico	6,43	4,08-10,12	<0,01
Antibioterapia empírica			
Adecuada	1.0 (referente)		
Inadecuada	1,89	1,33-2,69	<0,01
No evaluable	1,49	1,15-1,9	<0,01
IRCT	1,74	1,02-2,98	0,04
Inmunodepresión	1,43	1,04-1,92	0,03
Diabetes	1,46	1,13-1,88	<0,01
Cirugía previa	0,88	0,65-1,2	0,41
Cirrosis	2,01	1,26-3,21	<0,01
Etilismo	1,39	0,98-1,99	0,07
Tabaquismo	1,17	0,86-1,59	0,32
EPOC	1,4	0,97-2,01	0,07
ICC	2,26	1,45-3,53	<0,01
Neoplasia	1,25	0,9-1,75	0,18
Sepsis 10 años previos	1,18	0,79-1,76	0,4
Antibioterapia mes previo	0,95	0,73-1,22	0,66
Origen de la sepsis			
Urológico	1,0 (referente)		
Abdomen	2,14	1,29-3,55	<0,01
Catéter	2,12	1,01-4,44	0,04
Desconocido	3,01	1,68-5,41	<0,01
Otros	1,03	0,3-3,51	0,96
Partes blandas	2,13	1,12-4,04	0,02
Pulmón	3,08	1,81-5,23	<0,01
SNC	1,08	0,39-2,93	0,88
Tipo de sepsis			
Polimicrobiana	1,0 (referente)		

Anaerobios	0,39	0,09-1,65	0,2
Desconocido	1,04	0,73-1,48	0,82
Gram negativo	0,6	0,41-0,88	<0,01
Gram positivo	0,94	0,63-1,4	0,75
Hongos	1,2	0,57-2,4	0,67
Parásitos	2,16	0,67-6,98	0,2
Bacteriemia	1,15	0,89-1,46	0,28
TCRR	2,5	1,83-3,42	<0,01
VM prolongada	3,67	2,88-4,68	<0,01
Infección nosocomial	1,52	1,14-2,04	<0,01
Tipo de IN			
Sin IN	1,0 (referente)		
Bacteriemia	1,48	0,99-2,2	0,05
Neumonía	1,79	1,21-2,66	<0,01
SOFA 1º día	1,20	1,17-1,23	<0,01
SOFA máximo	1,18	1,16-1,21	<0,01
SOFA peor	1,21	1,18-1,24	<0,01
Delta SOFA	1,13	1,10-1,17	<0,01
SOFA peor renal			
Sin afectación	1.0 (referente)		
Disfunción	2,44	1,67-3,57	<0,01
Fallo	6,33	4,38-9,15	<0,01
SOFA peor respiratorio			
Sin afectación	1.0 (referente)		
Disfunción	1,65	1,08-2,51	<0,01
Fallo	7,02	5,06-9,73	<0,01
SOFA peor cardiovascular			
Sin afectación	1.0 (referente)		
Disfunción	2,3	1,37-3,86	<0,01
Fallo	5,53	3,91-7,82	<0,01
SOFA peor hematológico			
Sin afectación	1.0 (referente)		
Disfunción	2,17	1,64-2,86	<0,01
Fallo	2,89	2,12-3,92	<0,01
SOFA peor neurológico			
Sin afectación	1.0 (referente)		
Disfunción	2,55	1,95-3,33	<0,01
Fallo	4,48	3,26-6,16	<0,01
SOFA peor hepático			
Sin afectación	1.0 (referente)		
Disfunción	1,64	1,27-2,12	<0,01
Fallo	2,37	1,65-3,41	<0,01

Tabla 1.7 Bivariable supervivencia dos años.

La edad (HR 1,07) y el APACHE (HR 1,1) alcanzaron significación estadística. La sepsis grave (HR 3,8) y el shock séptico (HR 6,4) presentaron un riesgo elevado frente a la sepsis. También la antibioterapia inadecuada (HR 1,9) y la no evaluable (HR 1,5) afectaron significativamente a la supervivencia frente a la antibioterapia adecuada.

Entre las comorbilidades alcanzaron significación, ordenadas de mayor a menor HR, ICC (HR 2,3), Cirrosis, IRCT, Diabetes e Inmunodepresión.

Frente al origen urológico todos los demás, exceptuando el SNC y otros, presentaron mayor riesgo, siendo los de mayor HR el pulmonar (3,08) y el desconocido (3,01).

La necesidad de VM prolongada (HR 3,7) y TCRR (HR 2,5) afectó significativamente a la supervivencia. La Infección nosocomial, en concreto la neumonía (HR 1,8), se constituyó en un marcador de riesgo.

Las afectaciones orgánicas, tanto en los sumatorios como en la afectación por órganos, afectan significativamente la supervivencia alcanzando, en el caso de los fallos orgánicos, los mayores HR entre todas las variables analizadas. En todos los SOFA por órganos la categoría de fallo presenta un HR mayor que la disfunción. Por orden: fallo respiratorio (HR 7), renal (HR 6,3), cardiovascular (HR 5,5), neurológico (HR 4,5), hematológico (HR 2,9) y hepático (HR 2,4).

En la tabla 1.8 se muestran las variables cualitativas con la mediana de supervivencia en meses por categoría y su nivel de significación estadística.

<u>Variab</u> les	<u>Categorías</u>	<u>Supervivencia en meses</u>	<u>Intervalo en meses</u>	<u>p</u>
Sexo	hombre	12,2	10,9-13,5	0,54
	mujer	11,2	9,7-12,7	
Sepsis nosocomial	no	11,8	10,6-13	0,85
	sí	11,8	10,1-13,4	
Clínica de presentación	Sepsis	20,6	19,1-22,1	<0,01
	Sepsis grave	11,7	9,9-13,4	
	Shock séptico	7,8	6,5-9,2	
Antibioterapia empírica	Adecuada	13,6	12,3-14,9	0,01
	Inadecuada	7,2	4,4-9,9	
	No evaluable	10,2	8,5-11,9	
IRCT	no	11,9	10,9-12,9	0,03
	sí	7,7	2,8-12,6	
Inmunodepresión	no	12,2	11,2-13,3	0,02
	sí	9,290	6,7-11,9	
Diabetes	no	12,589	11,4-13,7	0,04
	sí	9,283	7,3-11,2	
Cirugía previa	no	11,666	10,6-12,8	0,4
	sí	12,513	10,2-14,8	
Cirrosis	no	12,129	11,1-13,1	<0,01
	sí	5,367	1,5-9,2	
Etilismo	no	12,195	11,1-13,2	0,06
	sí	8,493	5,5-11,5	
Tabaquismo	no	11,937	10,8-13,0	0,31
	sí	11,150	8,6-13,6	
EPOC	no	12,055	11,0-13,1	0,06
	sí	9,626	6,4-12,8	
ICC	no	12,149	11,1-13,2	<0,01
	sí	5,245	1,7-8,7	
Neoplasia	no	12,046	11-13,1	0,18
	sí	10,122	7,4-12,8	
Sepsis 10 años previos	no	11,901	10,9-12,9	0,39
	sí	10,913	7,6-14,2	
Antibioterapia mes previo	no	11,620	10,4-12,8	0,65
	sí	12,262	10,5-14,1	
Quirúrgico	no	10,761	9,4-12,2	0,02
	sí	12,874	11,5-14,3	
Origen de la sepsis	Abdomen	11,8	10,3-13,3	0,2
	Catéter	11,2	6,4-15,9	
	Desconocido	9,4	6,3-12,6	
	Otros	16,6	9,7-23,4	
	Partes blandas	12	8,5-15,6	

	Pulmón	8,8	6,7-10,9	
	SNC	16,6	11,2-21,9	
	Urológico	17,2	14,5-19,9	
Bacteriemia	no	12,1	10,9-13,3	0,27
	sí	11,1	9,4-12,8	
TCRR	no	12,7	11,7-13,8	<0,01
	sí	4,2	2-6,4	
VM prolongada	no	16,3	15,1-17,5	<0,01
	sí	5,2	3,9-6,4	
Infección nosocomial	no	12,7	11,6-13,8	0,04
	sí	6,4	4,2-8,6	
Tipo de Infección nosocomial	Sin IN	12,7	11,7-13,8	0,01
	Bacteriemia	7,3	4,1-10,6	
	Neumonía	4,1	1,4-6,7	
SOFA peor renal	Sin afectación	18,8	17,2-20,3	<0,01
	Disfunción	12,9	11,3-14,5	
	Fallo	5,1	3,7-6,4	
SOFA peor respiratorio	Sin afectación	19	17,7-20,3	<0,01
	Disfunción	15,8	13,7-17,8	
	Fallo	4,6	3,4-5,7	
SOFA peor cardiovascular	Sin afectación	19,5	18,1-20,8	<0,01
	Disfunción	14,35	11,3-17,4	
	Fallo	7,2	6-8,4	
SOFA peor hematológico	Sin afectación	15,8	14,4-17,2	<0,01
	Disfunción	9,2	7,5-10,8	
	Fallo	6,8	4,8-8,8	
SOFA peor neurológico	Sin afectación	16	14,7-17,3	<0,01
	Disfunción	8,4	6,7-10	
	Fallo	3,8	1,9-5,7	
SOFA peor hepático	Sin afectación	14,4	12,9-15,8	<0,01
	Disfunción	10,2	8,6-11,7	
	Fallo	5,9	3,2-8,5	

Tabla 1.8 Bivariable supervivencia dos años. Kaplan-Meier.

Curvas de supervivencia

A continuación mostramos las curvas de supervivencia de las variables cualitativas que han resultado significativas ($p < 0,05$). En primer lugar se expone la curva de supervivencia global de la muestra. *Fig 1.1*

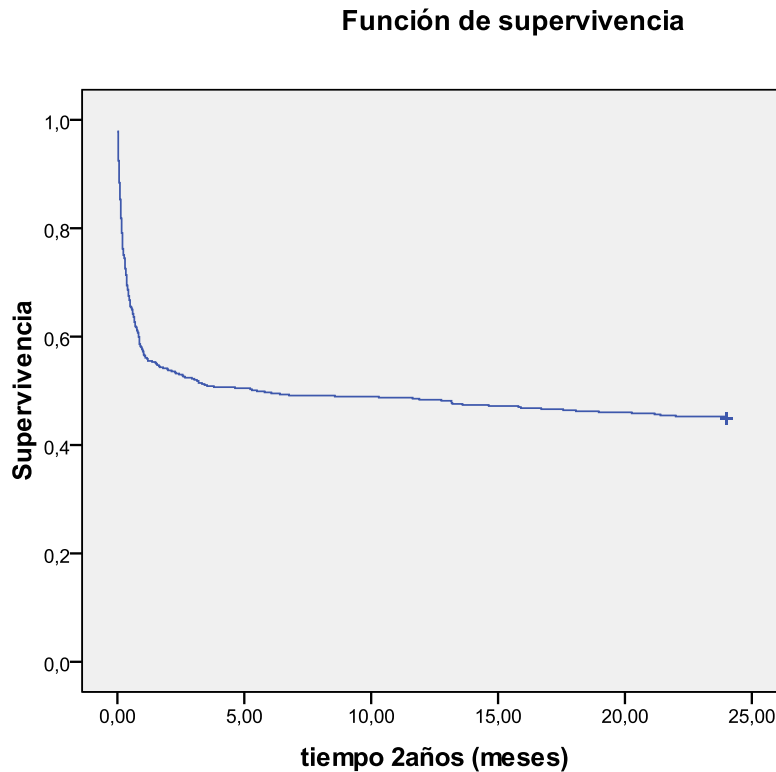


Fig 1.1 Curva de supervivencia global.

Posteriormente se muestran las curvas de supervivencia de las distintas variables, siendo la línea marcada como 1 la que corresponde a la supervivencia del grupo de pacientes que presentan la variable, en el caso de las dicotómicas, y 0 la ausencia de la misma.

La IRCT, la diabetes, la cirrosis y la ICC fueron las comorbilidades que afectaron significativamente a la supervivencia.

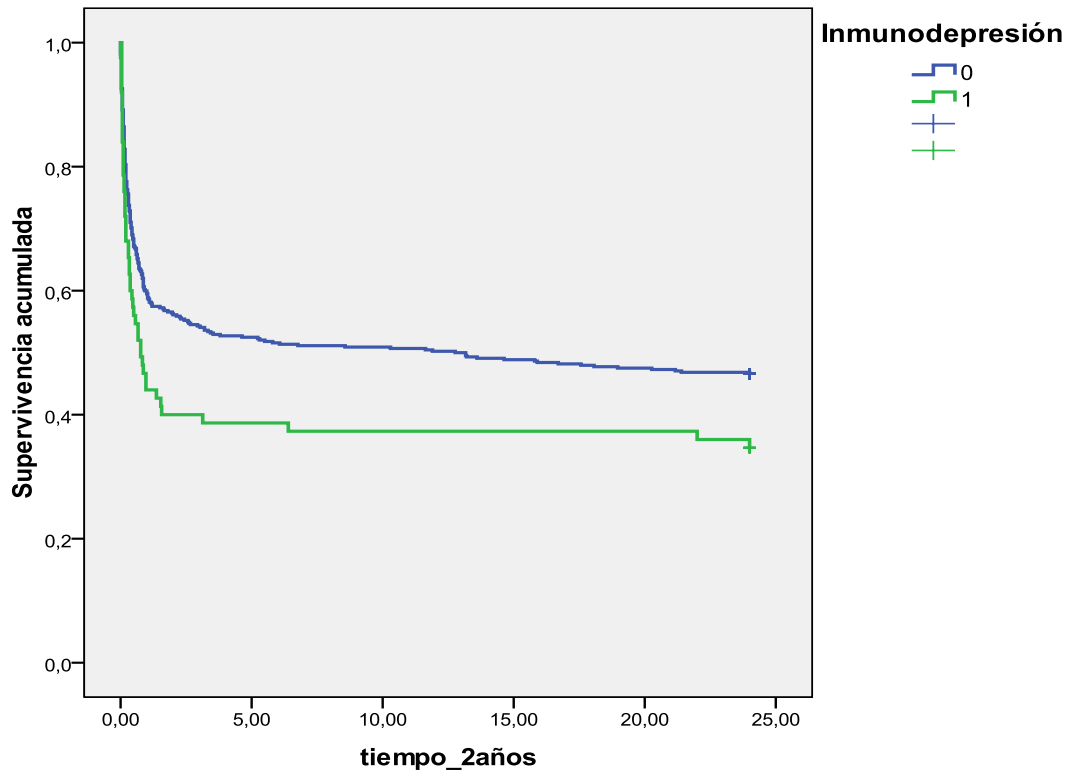


Fig 1.2 Curva de supervivencia, variable: inmunodepresión.

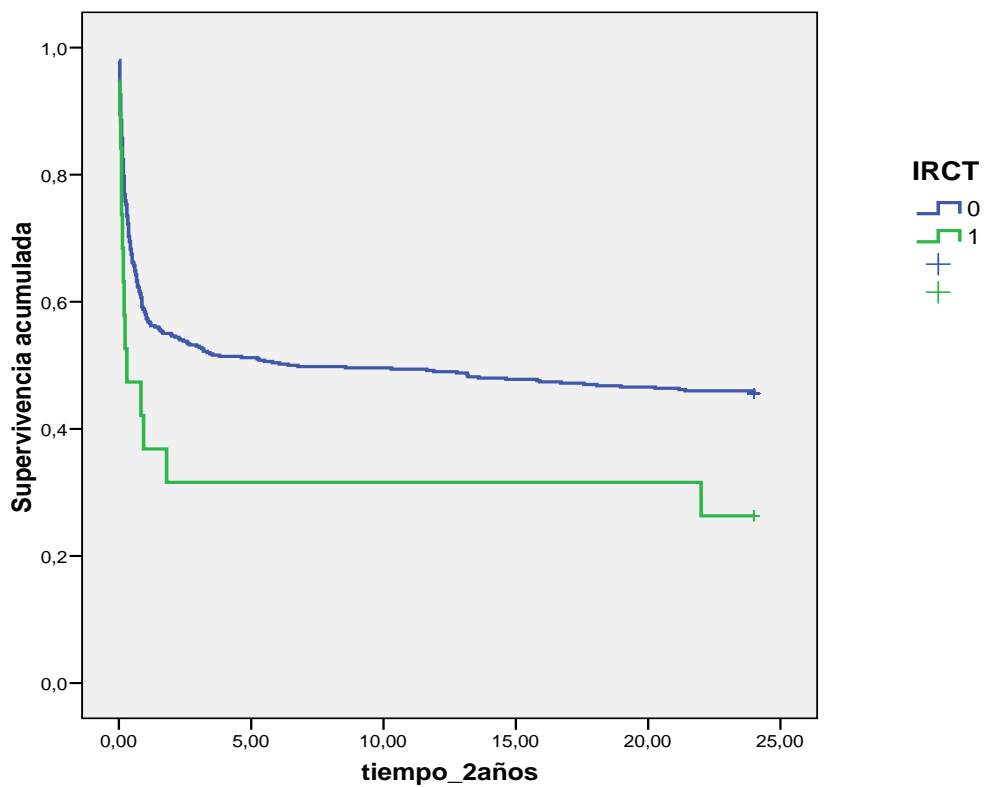


Fig 1.3 Curva de supervivencia, variable: Insuficiencia renal crónica terminal.

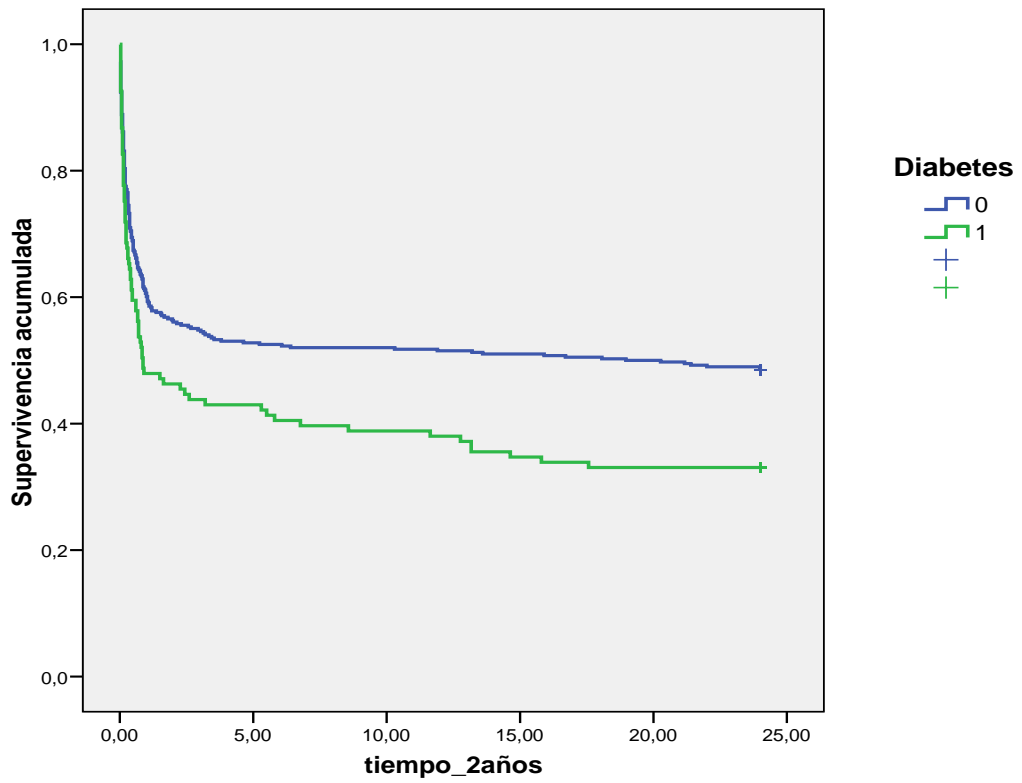


Fig 1.4 Curva de supervivencia, variable: Diabetes.

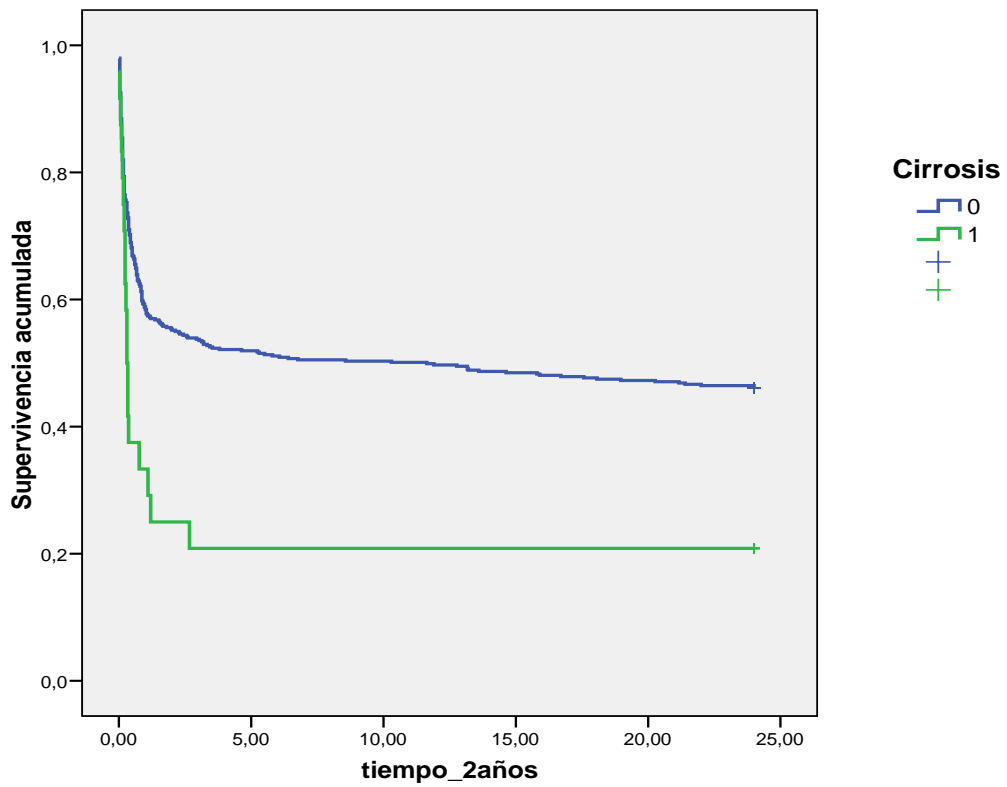


Fig 1.5 Curva de supervivencia, variable: Cirrosis.

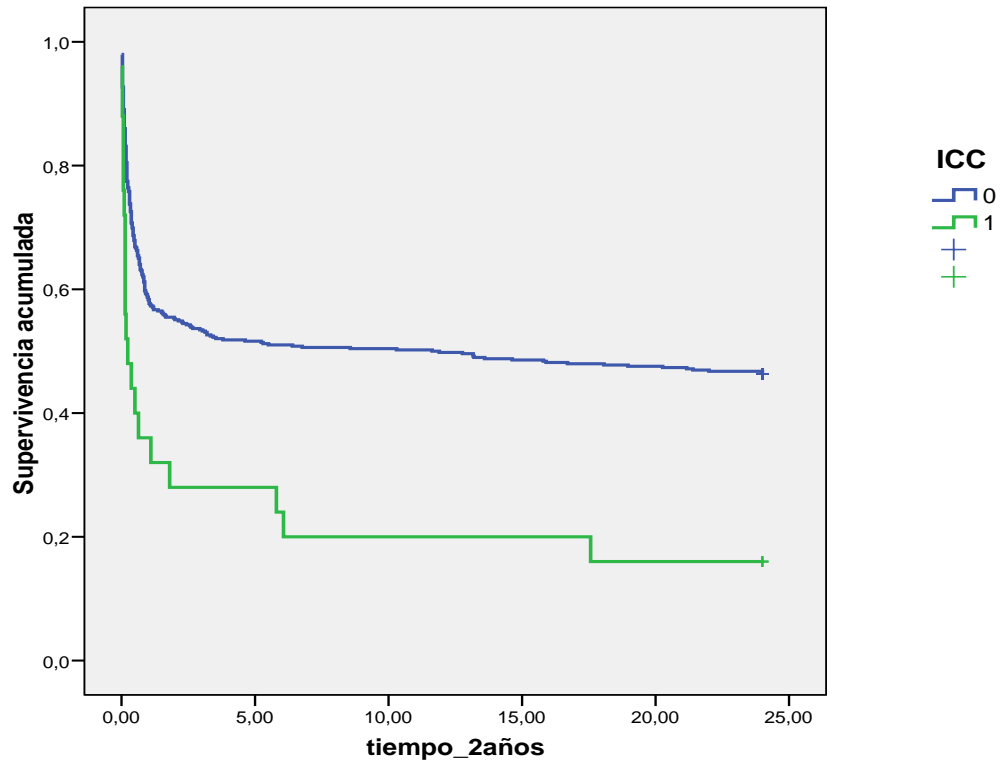


Fig 1.6 Curva de supervivencia, variable: Insuficiencia cardíaca crónica.

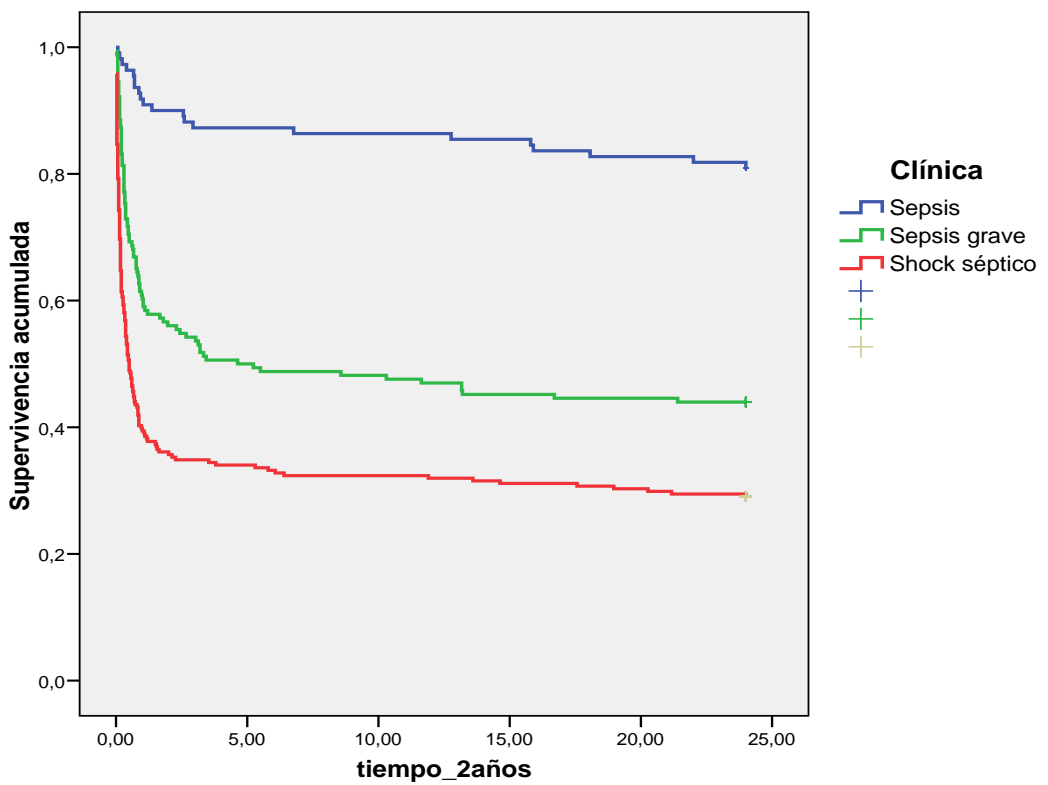


Fig 1.7 Curva de supervivencia, variable: Clínica.

La gravedad de la presentación mostró una clara asociación con la supervivencia. La diferencia principal se registró entre los pacientes con sepsis y los de las otras dos categorías.

Aunque el efecto mayor sobre la supervivencia se produjo en el primer mes, la curva no mostró una tendencia a confluir a lo largo del tiempo. Esto implica que el efecto se mantuvo e influyó en el pronóstico a dos años del paciente. A su vez, el efecto perdurable se relacionó con la gravedad de la presentación al ingreso lo que mantiene un criterio coherente.

En el gráfico siguiente vemos el efecto del carácter quirúrgico del cuadro séptico.

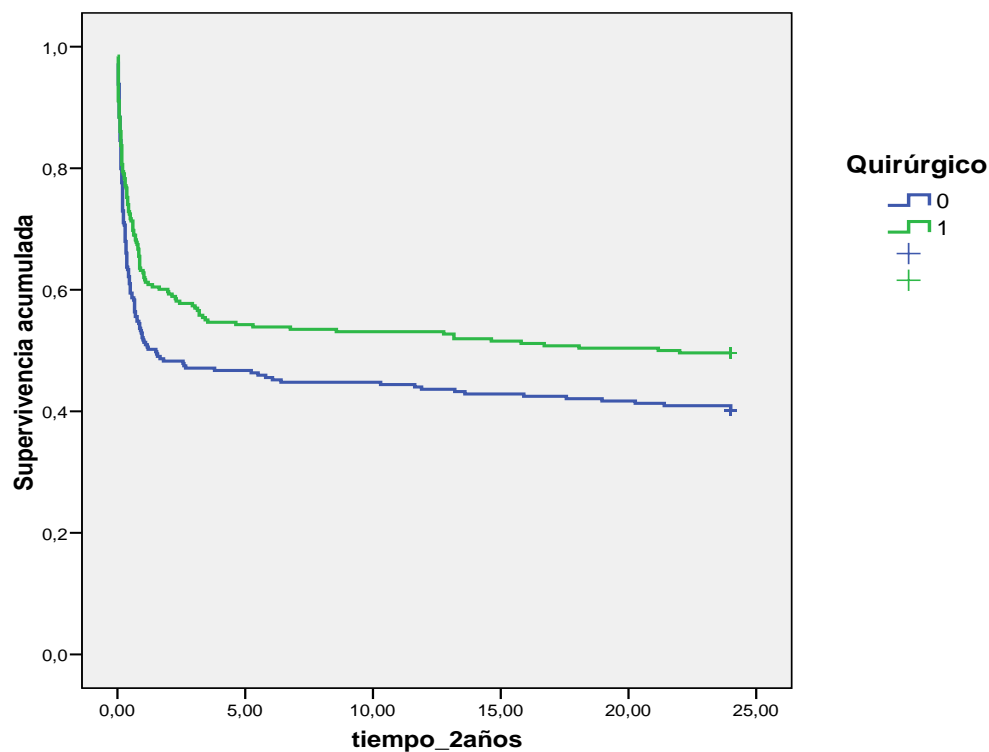


Fig 1.8 Curva de supervivencia, variable: carácter quirúrgico.

La antibioterapia empírica adecuada produjo un efecto protector que perduró en el tiempo.

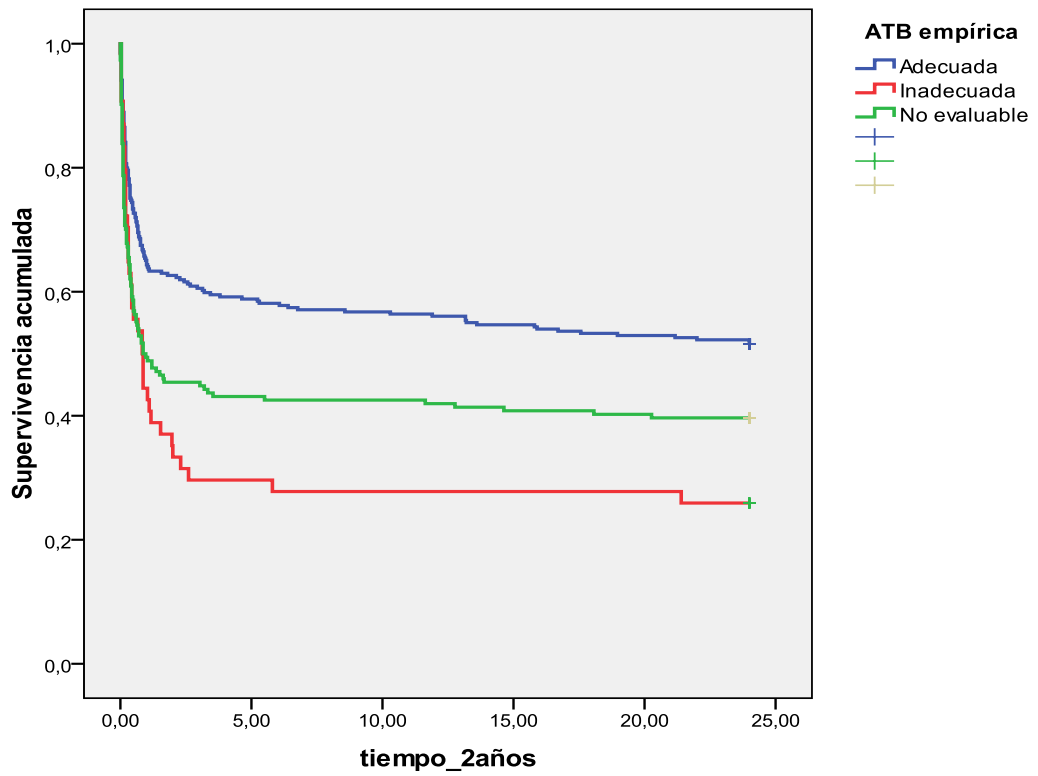


Fig 1.9 Curva de supervivencia, variable: Antibioterapia empírica.

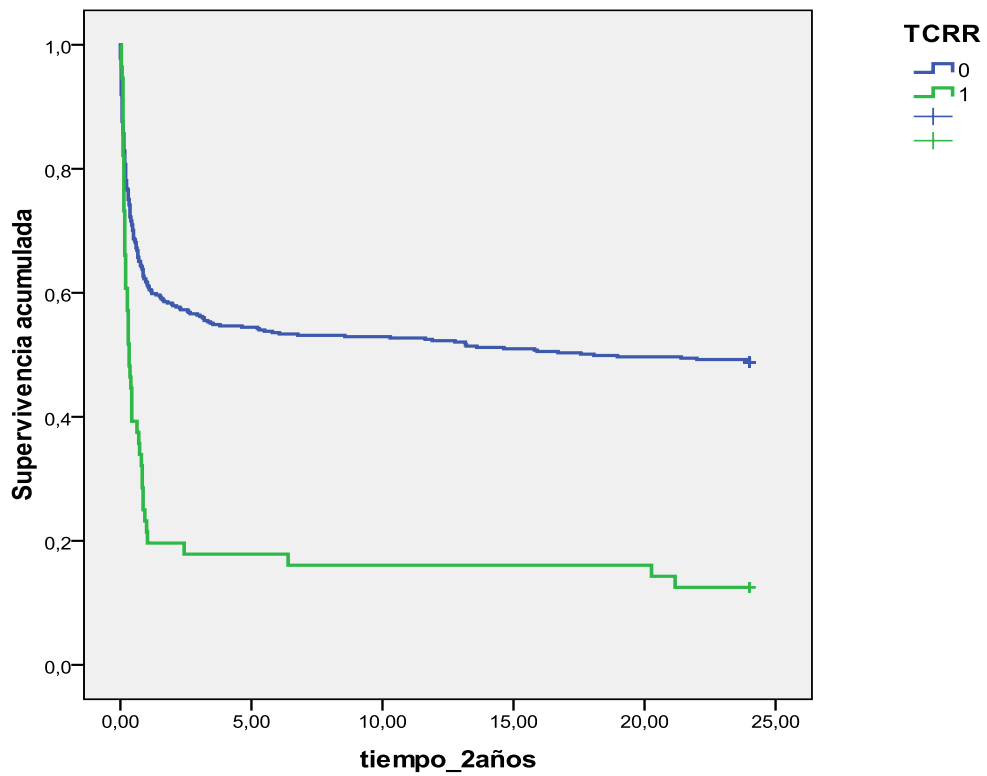


Fig 1.10 Curva de supervivencia, variable: técnicas continuas de reemplazo renal.

La existencia de una infección nosocomial, así como la necesidad de VM prolongada y de TCRR presentó una clara asociación con la supervivencia a dos años.

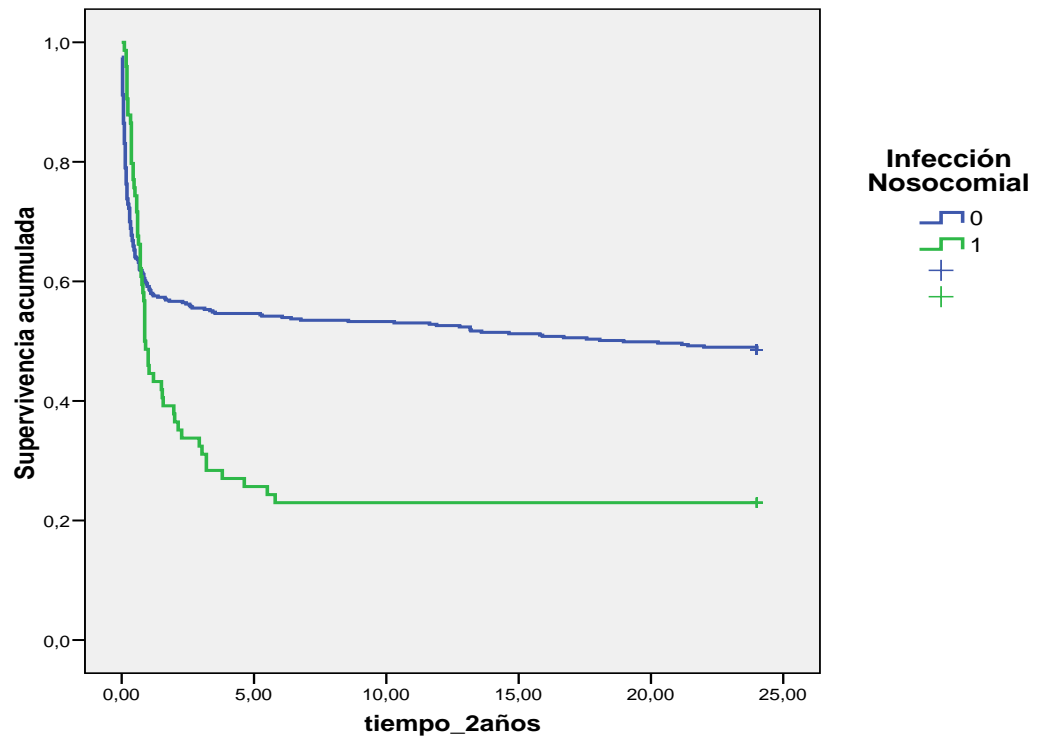


Fig 1.11 Curva de supervivencia, variable: infección nosocomial

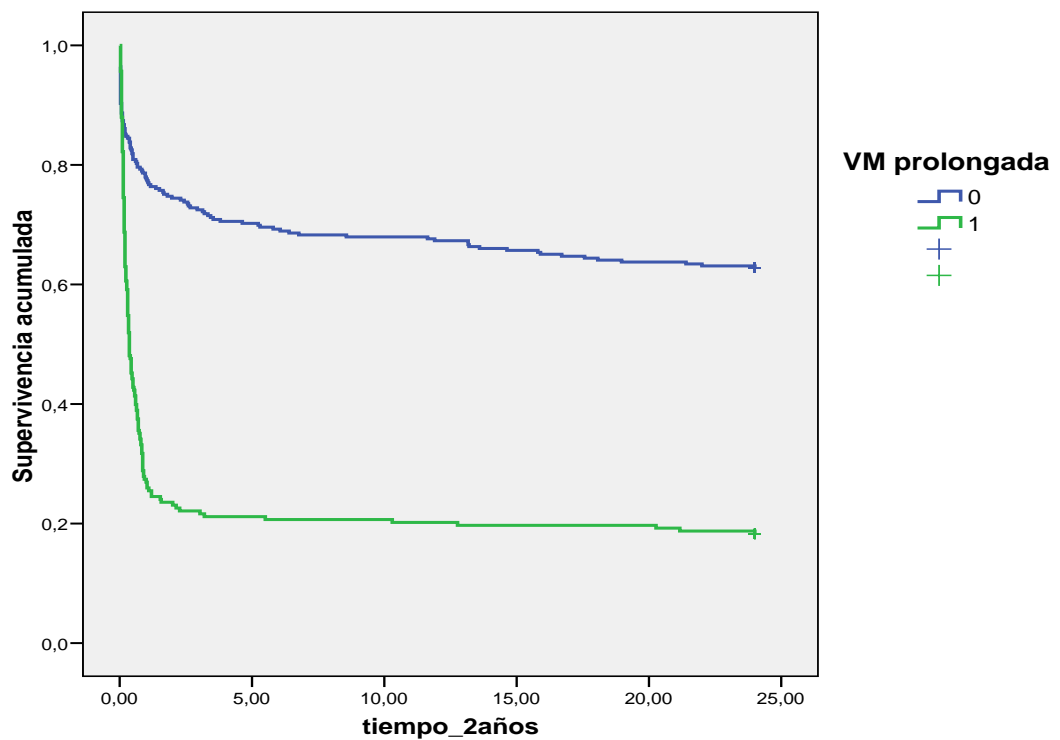


Fig 1.12 Curva de supervivencia, variable: ventilación mecánica

Todos los SOFA peor por órganos alcanzaron significación, destacando la diferente influencia del fallo con respecto a la disfunción en el pronóstico a largo plazo.

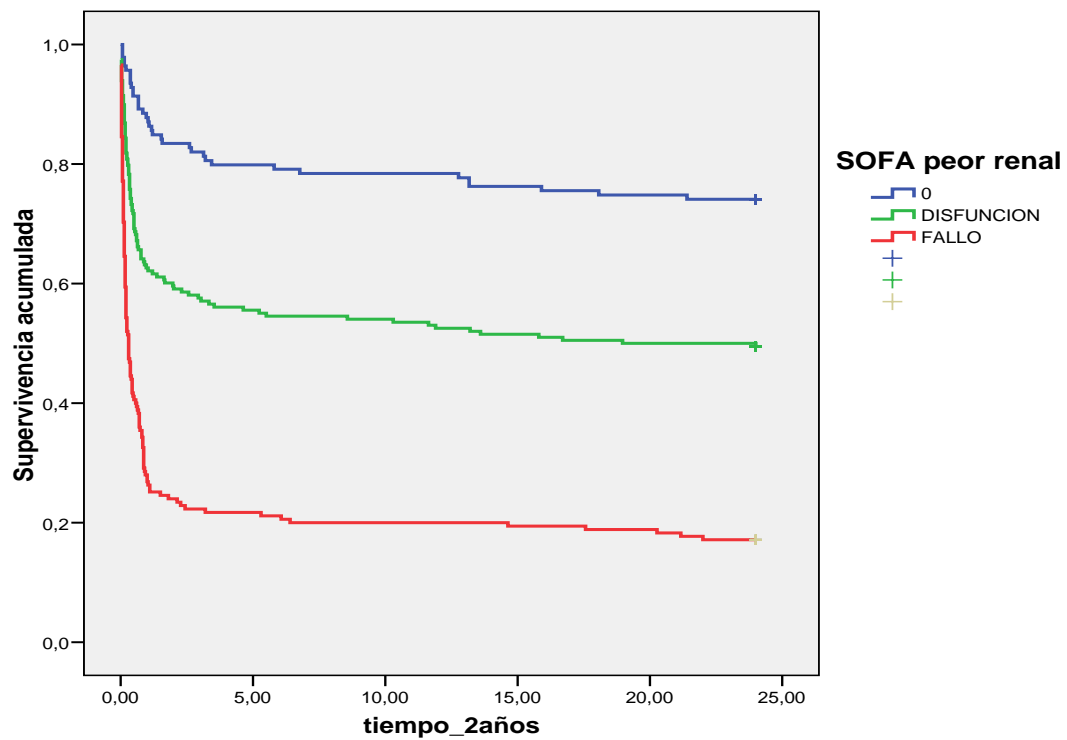


Fig 1.13 Curva de supervivencia, variable: SOFA peor renal.

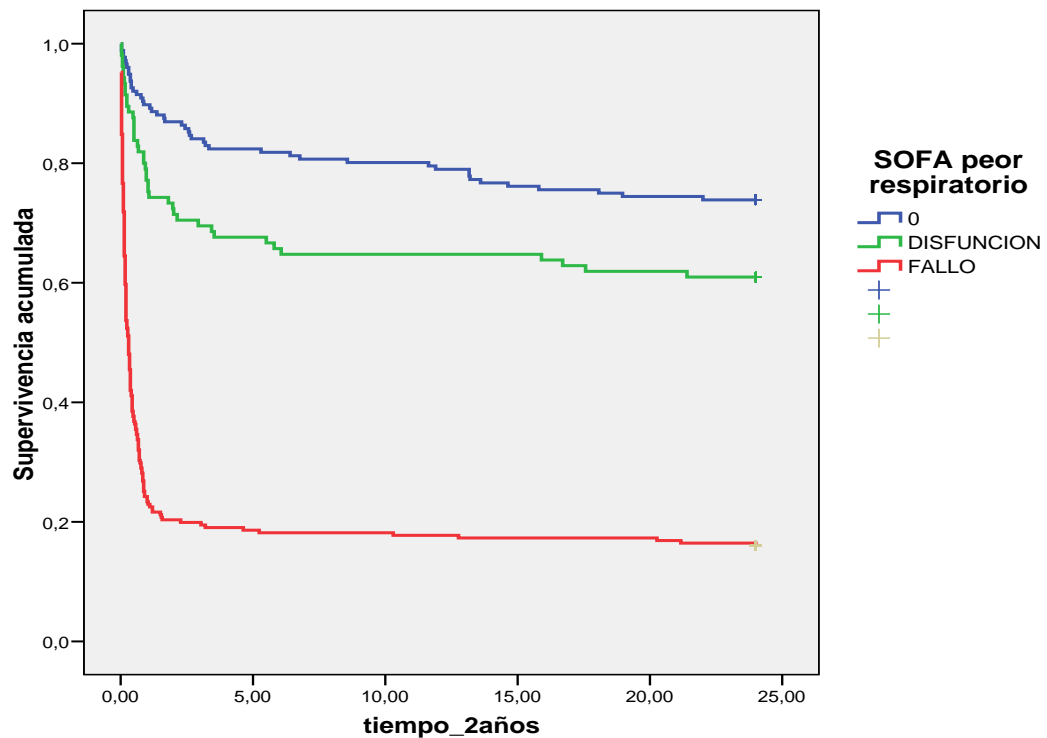


Fig 1.14 Curva de supervivencia, variable: SOFA peor respiratorio

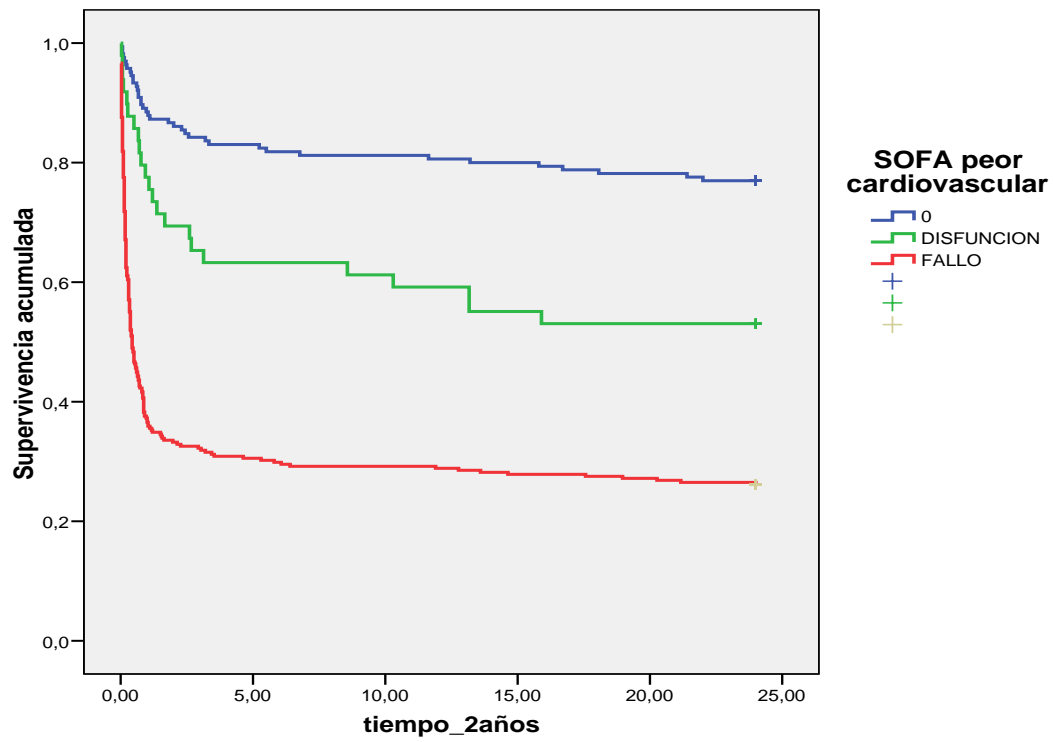


Fig 1.15 Curva de supervivencia, variable: SOFA peor cardiovascular.

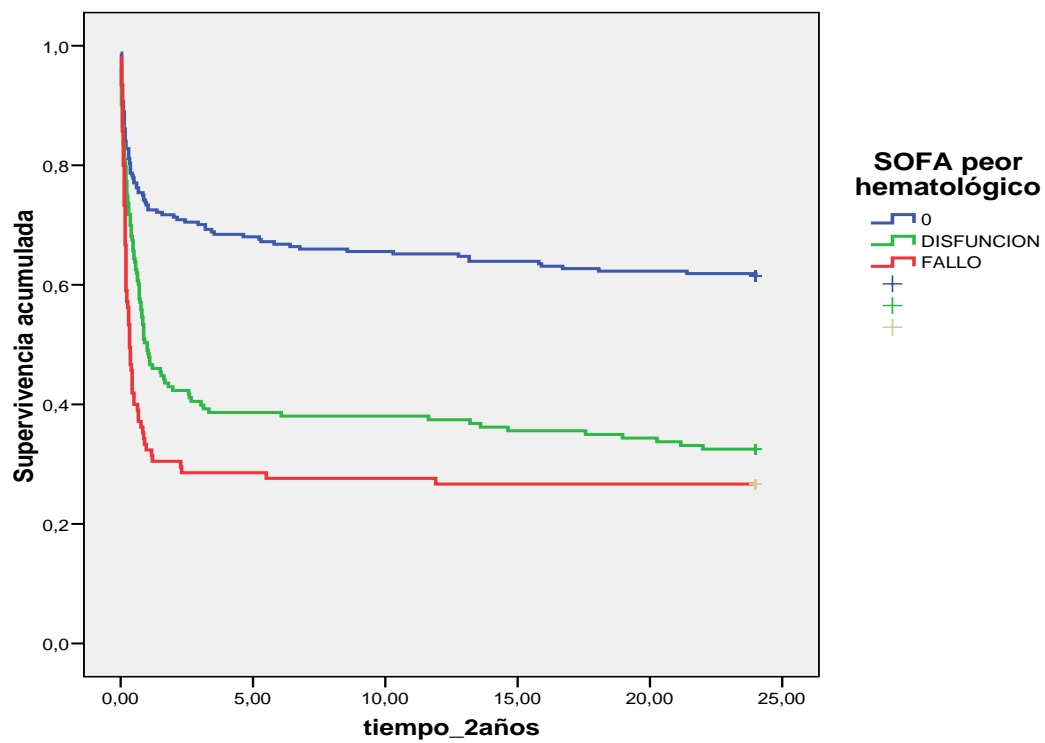


Fig 1.16 Curva de supervivencia, variable: SOFA peor hematológico.

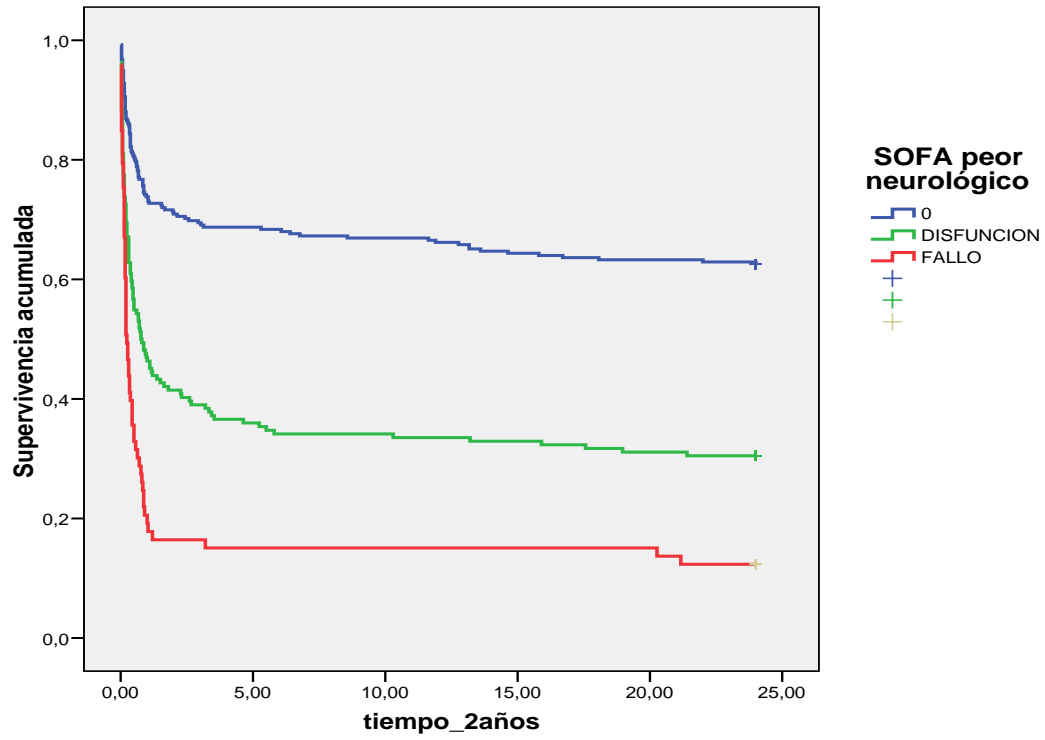


Fig 1.17 Curva de supervivencia, variable: SOFA peor neurológico.

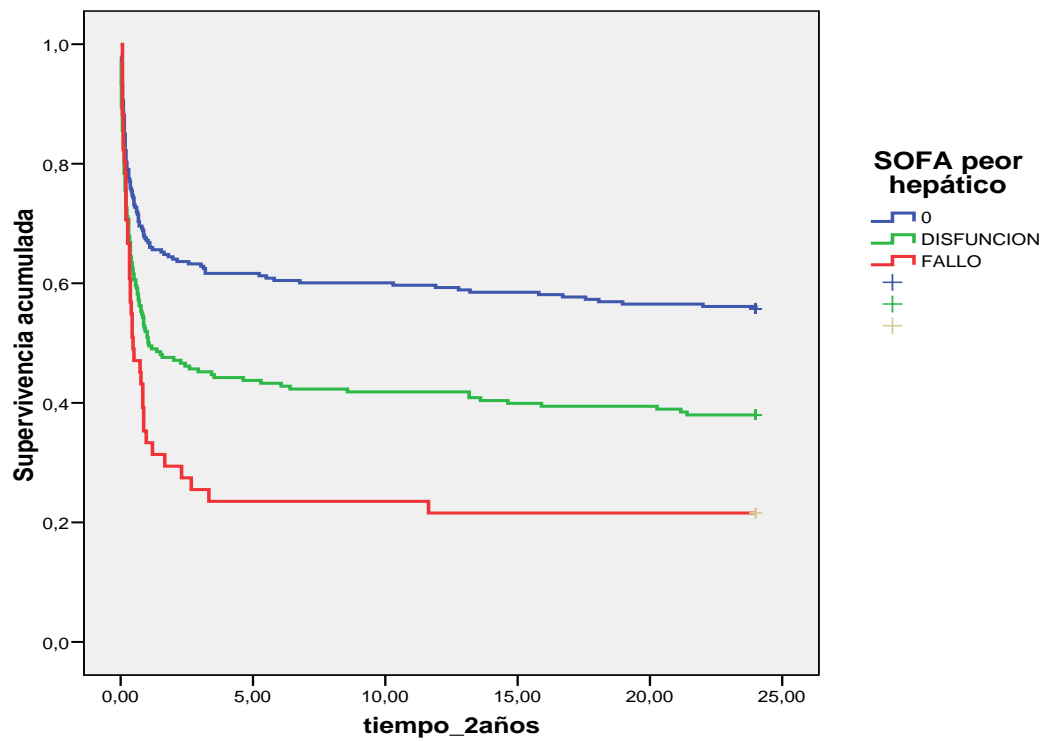


Fig 1.18 Curva de supervivencia, variable: SOFA peor hepático.

1d) Estudio multivariable de supervivencia a los dos años.

Se incluyeron 511 pacientes con 4 pacientes excluidos por valores perdidos.

Excluimos los SOFA sumatorios (primer día, peor y máximo), e introdujimos en el modelo los SOFA peores por órganos con objeto de conocer la influencia de los fallos orgánicos por separado en la supervivencia a dos años.

Se excluyó a su vez la variable VM prolongada por interpretar que la información aportada podía actuar como factor de confusión, dado que la variable SOFA respiratorio recoge información similar, decantándonos por esta última.

Las variables foco clínico de la sepsis y tipo de sepsis según germen, a pesar de presentar varias categorías significativas en la regresión de Cox, no resultaron significativas en el análisis de Kaplan-Meier que, simplificando, sería la técnica que compara todas las categorías entre sí y no frente a una referente, como es el caso de la regresión de Cox. Esta característica, así como su configuración como variables politómicas con múltiples categorías, lo que afectaría negativamente a la potencia del análisis multivariable, y el hecho de ser variables que no representan la carga crónica ni la gravedad del cuadro séptico, motivó su exclusión del análisis multivariable.

Las variables incluidas en el modelo fueron:

- Edad
- APACHE
- SOFA peor por órganos
- IRCT, Inmunodepresión, Diabetes, Cirrosis, ICC, Etilismo y EPOC
- Clínica al ingreso
- Carácter quirúrgico
- Idoneidad de la antibioterapia empírica
- Infección nosocomial
- TCRR.

Los resultados ajustados se muestran en la tabla 1.9.

Variables	aHR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
APACHE II	1,04	1,02	1,06	<0,01
Inmunodepresión	1,64	1,19	2,25	<0,01
Cirrosis	1,68	1,05	2,70	0,03
ICC	1,74	1,09	2,76	0,02
Clínica de ingreso				
Sepsis				0,02
Sepsis grave	2,10	1,27	3,48	<0,01
Shock séptico	1,94	1,16	3,24	0,01
SOFA renal				
Sin afectación				<0,01
Disfunción	1,29	0,86	1,94	0,22
Fallo	2,10	1,38	3,19	<0,01
SOFA respiratorio				
Sin afectación				<0,01
Disfunción	1,23	0,79	1,89	0,35
Fallo	3,70	2,56	5,34	<0,01

Tabla 1.9 Multivariable de supervivencia
aHR: adjusted hazard ratio

La **Inmunodepresión**, la **Cirrosis** y la **ICC** fueron las comorbilidades que influyeron de forma independiente en la supervivencia a largo plazo. El **APACHE** y la **clínica al ingreso**, como variables exponentes de gravedad al ingreso, permanecieron en el modelo. Los **fallos**, pero no las disfunciones, **respiratorio y renal** alcanzaron los aHR más elevados entre las variables que recogen la gravedad de la evolución.

En un segundo análisis **excluimos los casos en los que la antibioterapia empírica resultó no evaluable**, con objeto de conocer el papel de la antibioterapia inadecuada frente a la adecuada. El multivariable mostró los valores recogidos en la tabla 1.10.

Variables	aHR	IC 95%		p
		inferior	superior	
APACHEII	1,08	1,05	1,10	<0,01
SOFA peor respiratorio				
Sin afectación				<0,01
Disfunción	0,96	0,57	1,60	0,87
Fallo	3,46	2,22	5,42	<0,01
Inmunodepresión	1,72	1,18	2,51	<0,01
ICC	1,79	0,99	3,21	0,05
ATB empírica inadecuada	1,56	1,07	2,26	0,02

Tabla 1.10 Multivariable de supervivencia sin antibioterapia no evaluable.
aHR: adjusted hazard ratio

Y la gráfica de supervivencia de la antibioterapia empírica ajustada por el resto de variables del modelo se muestra a continuación.

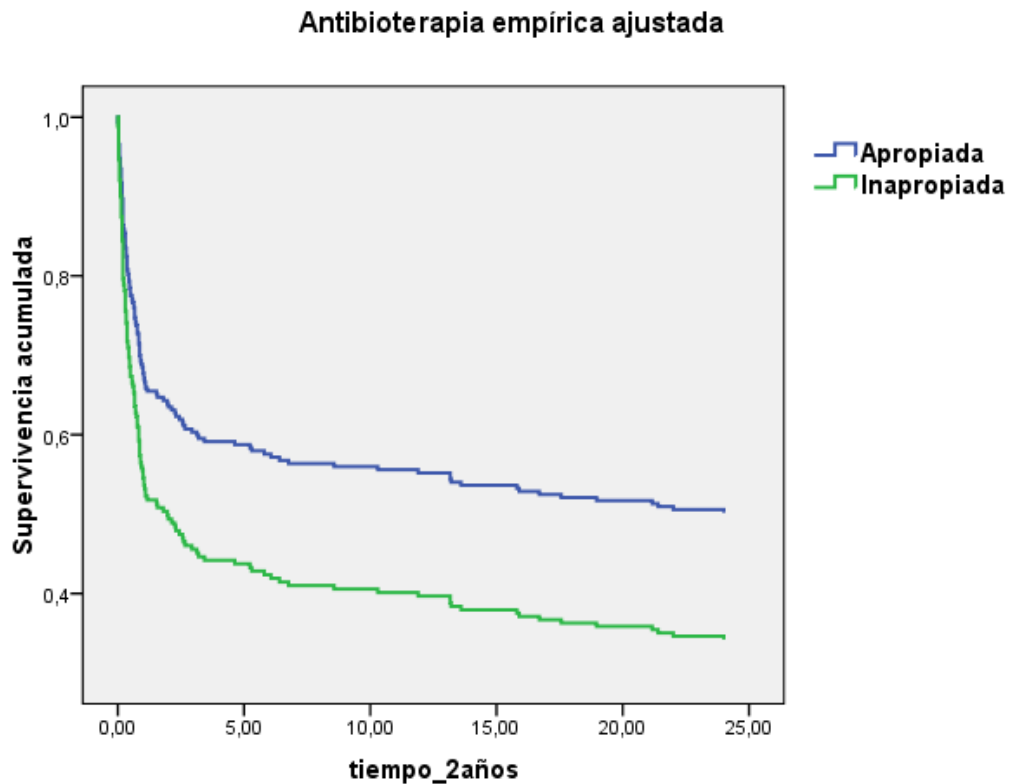


Fig 1. 19 Curva de supervivencia, variable ajustada: antibioterapia empírica.

2. SUBGRUPO MAYORES DE 65 AÑOS.

2a) Estudio descriptivo

En la tabla 2.1 observamos las variables demográficas, las relacionadas con la patología previa y las que recogen la gravedad al ingreso. El subgrupo consta de 237 pacientes con una edad \geq a 65 años.

<u>Variables</u>	<u>Menores de 65 años</u> n: 281	<u>Mayores de 65 años</u> n: 237	<u>p</u>
Sexo masculino	171(60)	119(50)	0,01
EstanciaUCI^a	7[4-13]	8[4-13]	0,92
Estancia hospitalaria^a	22[12-51]	18[10-36]	0,01
Exitus en UCI	101(36)	108(46)	0,03
Exitus hospitalario	116(41)	126(53)	<0,01
Exitus 2 años	129(46)	156(66)	<0,01
Comorbilidades			
IRCT	13(5)	6(3)	0,21
Inmunodepresión	54(19)	21(9)	<0,01
Diabetes	43(15)	78(33)	<0,01
Cirugía previa	47(17)	44(19)	0,58
Cirrosis	19 (7)	5(2)	0,01
Etilismo	37(13)	16(7)	0,02
Tabaquismo	47(17)	33(14)	0,38
EPOC	19(7)	32(14)	0,01
ICC	7(3)	18(8)	<0,01
Neoplasia	32(11)	30(13)	0,66
Sepsis 10 años	26(9)	19(8)	0,62
ATB mes previo	98(35)	59(25)	0,01
APACHE II^a	16[11-21]	21[15-26]	0,01
Presentación clínica			0,01
Sepsis	72(26)	38(16)	
Sepsis grave	91(32)	75(32)	
Shock séptico	118(42)	124(52)	
Cirugía	130(46)	128(54)	0,08
Sepsis inicio			0,14
Comunitaria	172(60)	160(68)	
Nosocomial	109(39)	77(33)	

Tabla 2.1 Descriptivo por subgrupos. Variables demográficas y de gravedad al ingreso.

^a Mediana [rango intercuartílico].

Como se observa en la tabla 2.1, entre los supervivientes a la estancia hospitalaria se apreció mayor mortalidad en el subgrupo de mayores de 65 años (27% frente a 7,87%, $p < 0.01$). Esta mayor mortalidad del subgrupo de mayores de 65 años en la fase crónica resultó esperable por su menor esperanza de vida, aunque se mantuvo significativamente en todas las franjas de seguimiento (UCI, hospitalaria y a los dos años).

Las comorbilidades que presentaron diferencias significativas fueron: Diabetes, EPOC e ICC que predominaron en los mayores, mientras que Inmunodepresión, cirrosis, etilismo y antibioterapia previa predominaron en los menores de 65 años.

El APACHE (como parece obvio en una variable que contiene la edad) y la presentación clínica grave (shock séptico) predominaron entre los mayores de 65 años.

En la tabla 2.2 se muestran las principales variables relacionadas con las características microbiológicas de la sepsis, su localización, la respuesta a tratamiento y la incidencia de infecciones nosocomiales, así como terapias específicas.

Con respecto al origen de la sepsis destacó el predominio del origen abdominal en los mayores de 65 años. La aplicación de VM prolongada predominó significativamente entre los mayores de 65 años.

Finalmente, se desarrollan en la tabla 2.3 las variables que determinan la gravedad de la evolución, como son las afectaciones orgánicas en sumatorios y por órganos. Las diferencias significativas entre los dos subgrupos se limitan a peores puntuaciones del SOFA de 1º día y del SOFA peor cardiovascular en los mayores de 65 años. Las puntuaciones superiores de SOFA peor renal y respiratorio quedan muy cercanas a la significación estadística.

<u>Variab</u>les	<u>Menores de 65 años</u> n: 281	<u>Mayores de 65 años</u> n: 237	<i>p</i>
Origen de la sepsis			<0,01
Abdominal	102(36)	122(52)	
Catéter	10(4)	10(4)	
Desconocido	33(12)	18(8)	
Partes blandas	30(11)	8(4)	
Pulmón	57(20)	46(19)	
SNC	13(5)	4(2)	
Urológico	30(11)	26(11)	
Otros	6(2)	3(1)	
Tipo de sepsis			0,37
Anaerobios	4(1)	3(1)	
Desconocido	85(30)	87(37)	
Gram negativo	96(34)	67(28)	
Gram positivo	46(16)	45(19)	
Hongos	7(3)	6 (3)	
Parásitos	3(1)	0	
Polimicrobiana	40(14)	29(12)	
Bacteriemia	91(32)	78(33)	0,9
Antibioterapia empírica			0,47
Adecuada	162(58)	127(54)	
Inadecuada	31(11)	23(10)	
No evaluable	88(31)	87(36)	
Infección nosocomial	40(14)	34(14)	0,97
Tipo de IN			0,99
Bacteriemias	20(7)	17(7)	
Neumonías	17(6)	15(6)	
Ventilación mecánica	101(36)	107(45)	0,03
TCRR	37(13)	19(8)	0,06

Tabla 2.2 Descriptivo por subgrupos. Variables microbiológicas, antibioterapia y terapia intensiva.

<u>Variables</u>	<u>Menores de 65 años</u> n: 281	<u>Mayores de 65 años</u> n: 237	<i>p</i>
SOFA peor^a	8[3-13]	9[5-13]	0,1
SOFA 1º día^a	6[2-10]	8[4-11]	0,01
SOFA máximo^a	8[3-14]	10[6-13]	0,13
Delta SOFA^a	1[0-4]	1[0-3]	0,6
SOFA renal			0,07
Sin afectación	88(31)	52(22)	
Disfunción	102(36)	96(41)	
Fallo	90(32)	85(37)	
SOFA respiratorio			0,07
Sin afectación	109(39)	68(29)	
Disfunción	52(19)	53(23)	
Fallo	119(43)	112(48)	
SOFA cardiovascular			<0,01
Sin afectación	106(38)	59(25)	
Disfunción	27(10)	22(9)	
Fallo	147(53)	152(65)	
SOFA hematológico			0,11
Sin afectación	138(49)	106(46)	
Disfunción	79(28)	164(32)	
Fallo	63(23)	105(21)	
SOFA neurológico			0,13
Sin afectación	158(56)	118(51)	
Disfunción	79(28)	85(37)	
Fallo	43(15)	30(13)	
SOFA hepático			0,58
Sin afectación	134(48)	119(51)	
Disfunción	115(41)	94(40)	
Fallo	31(11)	20(9)	

Tabla 2.3 Descriptivo por subgrupos. Variables de fallo orgánico.

^a Mediana [rango intercuartílico].

2b) Estudio bivariable de la mortalidad a los dos años

<u>VARIABLES</u>	<u>Vivos</u> n=81 n(%)	<u>Muertos</u> n=156 n(%)	<u>p</u>
Sexo masculino	37(46)	82(53)	0,3
Edad^a	71[69-75]	71[67-77]	0,9
Estancia en UCI	8[6-11]	8[3-16]	0,5
Estancia Hospitalaria	21[16-32]	16[7-37]	<0,01
Comorbilidades			
IRCT	0	6 (100)	0,07
Inmunodepresión	6(7)	15(10)	0,6
Diabetes	23(28)	55(35)	0,3
Cirugía previa	13(16)	31(20)	0,5
Cirrosis	1(1)	4(2,6)	0,5
Etilismo	4(5)	12(8)	0,4
Tabaquismo	7(9)	26(17)	0,09
EPOC	11(14)	21(14)	0,92
ICC	2(3)	16(10)	0,03
Neoplasia	7(9)	23(15)	0,2
Sepsis 10 años	7(9)	12(63)	0,8
ATB previa	21(26)	38(24)	0,8
APACHE II^a	17[12-21]	23[18-28]	<0,01
Presentación clínica			
Sepsis	26(32)	12(8)	
Sepsis grave	27(33)	48(31)	
Shock séptico	28(34)	96(62)	
Cirugía	45(55)	83(53)	0,7
Sepsis inicio			
Comunitaria	59(73)	101(65)	0,21
Nosocomial	22(27)	55(35)	

Tabla 2.4. Bivariable mortalidad dos años. Variables demográficas y de gravedad al ingreso.

^a Mediana [rango intercuartílico].

Entre el grupo de fallecidos destacaron, significativamente por su mayor proporción, las comorbilidades: Inmunodepresión, tabaquismo e ICC. La estancia hospitalaria fue significativamente menor entre los fallecidos. La mayor puntuación de APACHE y la presentación clínica más grave (Shock séptico) predominaron significativamente entre los fallecidos. (Tabla 2.4)

El origen de la sepsis abdominal y desconocido predominó frente al urológico, más frecuente entre los supervivientes. Predominaron las sepsis por Gram positivos y polimicrobianas entre los fallecidos. La antibioterapia inadecuada fue más frecuente entre los fallecidos, así como las infecciones nosocomiales (Tabla 2.5).

<u>Variables</u>	<u>Vivos n=81</u> n(%)	<u>Muertos n=156</u> n(%)	<u>p</u>
Origen de la sepsis			<0,01
Abdominal	37(46)	85(55)	
Catéter	3(4)	7(5)	
Desconocido	2(3)	16(10)	
Partes blandas	4(5)	4(3)	
Pulmón	14(17)	32(21)	
SNC	2(3)	2(1)	
Urológico	18(22)	8(5)	
Otros	1(1)	2(1)	
Tipo de sepsis			<0,01
Anaerobios	2(3)	1(1)	
Desconocido	28(35)	59(38)	
Gram negativo	35(52)	32(21)	
Gram positivo	12(15)	33(21)	
Hongos	1(1)	5(3)	
Polimicrobiana	3(4)	26(17)	
Bacteriemia	25(31)	53(34)	0,6
Antibioterapia empírica			0,04
Adecuada	50(62)	77(50)	
Inadecuada	3(4)	20(13)	
No evaluable	28(34)	59(37)	
Infección nosocomial	4(5)	30(19)	<0,01
Tipo de IN			<0,01
Bacteriemias	3(4)	14(9)	
Neumonías	0	15(10)	

Tabla 2.5 Bivariable mortalidad dos años. Variables microbiológicas y antibioterapia

Todas las variables de afectación orgánica y terapia intensiva (VM y TCRR) arrojaron peores puntuaciones entre los fallecidos (Tabla 2.6).

<u>Variables</u>	<u>Vivos</u> n=81 n(%)	<u>Muertos</u> n=156 n(%)	p
SOFA peor^a	4[2-9]	12[8-14]	<0,01
SOFA 1º día^a	4[1-9]	8[6-12]	<0,01
SOFA máximo^a	4[2-9]	12[8-14]	<0,01
Delta SOFA^a	0[0-1]	2[0-4]	<0,01
SOFA renal			<0,01
Sin afectación	33(41)	19(12)	
Disfunción	40(50)	56(37)	
Fallo	7(9)	78(51)	
SOFA respiratorio			<0,01
Sin afectación	40(50)	28(18)	
Disfunción	26(33)	27(18)	
Fallo	14(18)	98(64)	
SOFA cardiovascular			<0,01
Sin afectación	39(50)	20(13)	
Disfunción	11(12)	11(7)	
Fallo	30(38)	122(80)	
SOFA hematológico			<0,01
Sin afectación	49(61)	57(37)	
Disfunción	20(25)	65(43)	
Fallo	11(14)	31(20)	
SOFA neurológico			<0,01
Sin afectación	59(74)	59(39)	
Disfunción	18(23)	67(44)	
Fallo	3(4)	27(18)	
SOFA hepático			<0,01
Sin afectación	53(66)	66(43)	
Disfunción	22(28)	72(47)	
Fallo	5(6)	15(10)	
Ventilación mecánica	14(17)	93(60)	<0,01
TCRR	0	19(12)	<0,01

Tabla 2.6 Bivariable mortalidad dos años. Variables de fallo orgánico y terapia intensiva.
^a Mediana [rango intercuartílico].

2c) Estudio bivariante de la supervivencia a los dos años

A continuación, se muestran en la tabla 2.7 los resultados del análisis bivariante de supervivencia no ajustado (regresión de Cox), detallando los *hazard ratio* y sus intervalos de confianza.

Variabes	HR	IC 95%	p
Sexo	0,95	0,69-1,3	0,8
Edad	0,99	0,97-1,03	0,9
Estancia UCI	0,99	0,98-1,01	0,32
Estancia hospitalaria	0,99	0,98-0,99	<0,01
Sepsis nosocomial	1,1	0,79-1,52	0,6
Quirúrgico	0,99	0,73-1,37	0,9
APACHE II	1,09	1,06-1,11	<0,01
Clínica de presentación			
Sepsis	1.0 (referente)		
Sepsis grave	2,7	1,44-5,09	<0,01
Shock séptico	4,47	2,45-8,16	<0,01
Antibioterapia empírica			
Adecuada	1.0 (referente)		
Inadecuada	1,77	1,08-2,89	0,02
No evaluable	1,3	0,92-1,82	0,13
IRCT	2,4	1,08-5,56	0,03
Inmunodepresión	1,3	0,77-2,23	0,32
Diabetes	1,24	0,89-1,72	0,2
Cirugía previa	1,06	0,71-1,57	0,78
Cirrosis	1,55	0,57-4,19	0,39
Etilismo	1,38	0,77-2,49	0,29
Tabaquismo	1,4	0,93-1,16	0,11
EPOC	1,05	0,66-1,67	0,83
ICC	1,88	1,12-3,16	0,02
Neoplasia	1,25	0,8-1,95	0,32
Sepsis 10 años previos	0,95	0,53-1,72	0,88
Antibioterapia mes previo	0,92	0,64-1,33	0,6
Origen de la sepsis			
Urológico	1,0 (referente)		
Abdomen	3,33	1,61-6,89	<0,01
Catéter	2,5	0,91-6,9	0,08
Desconocido	5,9	2,52-13,84	<0,01

Otros	2,23	0,47-10,51	0,3
Partes blandas	2,02	0,61-6,7	0,25
Pulmón	3,13	1,44-6,81	<0,01
SNC	2,06	0,44-9,7	0,36
Tipo de sepsis			
Polimicrobiana	1,0 (referente)		
Anaerobios	0,25	0,03-1,85	0,25
Desconocido	0,67	0,42-1,05	0,08
Gram negativo	0,38	0,23-0,64	<0,01
Gram positivo	0,615	0,37-1,03	0,06
Hongos	0,84	0,33-2,21	0,73
Bacteriemia	1,0	0,72-1,39	0,99
TCRR	2,96	1,8-4,83	<0,01
VM prolongada	3,13	2,25-4,35	<0,01
Infección nosocomial	1,39	0,93-2,08	0,11
Tipo de Infección nosocomial			
Sin IN	1,0 (referente)		
Bacteriemia	1,27	0,73-2,21	0,39
Neumonía	1,73	1-2,98	0,05
SOFA peor	1,20	1,16-1,24	<0,01
SOFA 1º día	1,18	1,14-1,23	<0,01
SOFA máximo	1,18	1,14-1,22	<0,01
Delta SOFA	1,16	1,10-1,22	<0,01
SOFA renal			
Sin afectación	1,0 (referente)		
Disfunción	2	1,2-3,38	<0,01
Fallo	6,04	3,63-10,06	<0,01
SOFA respiratorio			
Sin afectación	1,0 (referente)		
Disfunción	1,32	0,78-2,24	0,3
Fallo	4,67	3,04-7,16	<0,01
SOFA cardiovascular			
Sin afectación	1,0 (referente)		
Disfunción	1,7	0,81-3,54	0,16
Fallo	4,28	2,66-6,88	<0,01
SOFA hematológico			
Sin afectación	1,0 (referente)		
Disfunción	1,61	1,13-2,31	<0,01
Fallo	1,84	1,18-2,85	<0,01
SOFA neurológico			
Sin afectación	1,0 (referente)		
Disfunción	2,13	1,49-3,02	<0,01

Fallo	3,48	2,19-5,53	<0,01
SOFA hepático			
Sin afectación	1,0 (referente)		
Disfunción	1,84	1,31-2,57	<0,01
Fallo	1,63	0,93-2,86	0,08

Tabla 2.7 Bivariable supervivencia dos años.

La puntuación de APACHE y la clínica de presentación, como marcadores de gravedad al ingreso, tuvieron una influencia significativa sobre la supervivencia a largo plazo.

Dentro de las comorbilidades, sólo la IRCT y la ICC afectaron a la supervivencia a largo plazo.

El origen abdominal o desconocido de la sepsis afectó negativamente a la supervivencia cuando se comparó con el origen urológico.

La neumonía nosocomial, la necesidad de ventilación mecánica prolongada y la aplicación de TCRR, como variables que, junto con los SOFA, expresan la gravedad de la evolución, mermaron la supervivencia a largo plazo.

Todos los sumatorios de fallo orgánico resultaron significativos. Los SOFA peor por órgano, en su categoría de fallo orgánico, resultaron significativos, salvo el hepático, presentando los HR más elevados en el caso del fallo renal (HR 6), respiratorio (4,7), cardiovascular (4,3) y neurológico (3,5), mientras que la categoría de disfunción alcanzó significación en el caso de la afectación renal, hematológica, neurológica o hepática.

La tabla 2.8 recoge las variables cualitativas que alcanzaron la significación estadística suficiente ($p \leq 0,1$) para su inclusión en el análisis multivariable, mostrando la mediana de supervivencia en meses por categoría.

Variables	Categorías	Supervivencia en meses	Intervalo en meses	p
ICC	no	9,9	8,5-11,5	0,01
	sí	4,6	0,9-8,3	
IRCT	no	9,8	8,3-11,2	0,03
	sí	0,6	0,1-1,1	
Clínica de presentación	Sepsis	18,2	15,1-21,4	<0,01
	Sepsis grave	9,9	7,39-12,38	
	Shock séptico	6,7	4,89-8,48	
Antibioterapia empírica	Adecuada	10,2	8,9-12,9	0,1
	Inadecuada	4,9	1,4-8,4	
	No evaluable	8,8	6,5-11,1	
Origen de la sepsis	Abdomen	8,28	6,32-10,11	<0,01
	Catéter	10,00	3,88-16,12	
	Desconocido	4,44	0,25-8,63	
	Otros	9,64	0-21,14	
	Partes blandas	12,20	4,02-20,38	
	Pulmón	9,69	6,41-12,98	
	SNC	12,16	0,55-23,76	
	Urológico	17,65	13,8-21,54	
TCRR	no	10,5	8,8-11,8	<0,01
	sí	1,4	0-3,5	
VM prolongada	no	14	12,1-15,9	<0,01
	sí	4,1	2,5-5,7	
Tipo de Infección nosocomial	Sin IN	10,4	8,9-12	<0,01
	Bacteriemia	5,51	1,4-9,6	
	Neumonía	1,4	0,6-2,12	
SOFA peor renal	Sin afectación	16,7	13,9-19,5	<0,01
	Disfunción	11,3	9,1-13,6	
	Fallo	3	1,5-4,5	
SOFA peor respiratorio	Sin afectación	15,6	13,2-18,2	<0,01
	Disfunción	13,5	10,6-16,5	
	Fallo	3,8	2,3-5,4	
SOFA peor cardiovascular	Sin afectación	17,2	14,6-19,7	<0,01
	Disfunción	13,2	8,5-17,9	
	Fallo	6	4,5-7,5	
SOFA peor hematológico	Sin afectación	12,3	10-14,5	<0,01
	Disfunción	7,3	5,2-9,5	
	Fallo	6,9	3,8-10,1	
SOFA peor neurológico	Sin afectación	13,1	11-15,1	<0,01
	Disfunción	6,7	4,6-8,8	
	Fallo	3,4	0,6-6,2	
SOFA peor hepático	Sin afectación	11,9	9,9-14	<0,01
	Disfunción	6,9	4,8-9,9	
	Fallo	7,2	2,8-11,6	

Tabla 2.8 Bivariable supervivencia dos años. Kaplan-Meier.

CURVAS DE SUPERVIVENCIA

Se muestran las curvas de supervivencia de las variables que alcanzaron significación estadística en el análisis bivariable de supervivencia (Kaplan-Meier) del subgrupo mayores de 65 años.

En primer lugar observamos la curva que presentó el grupo de menores de 65 años frente al grupo de mayores de 65 años, con una supervivencia media de 13,7 [12,4-15,1] meses de los menores de 65 años frente a 9,5 [8,1-10,9] meses de los mayores ($p < 0,01$).

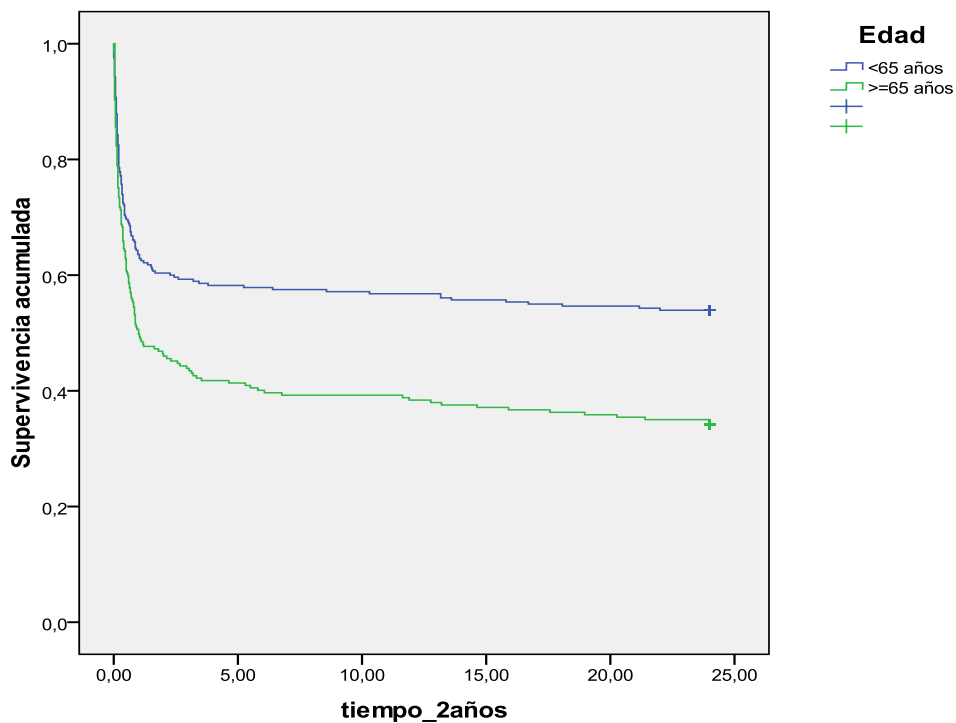


Fig 2.1 Curva de supervivencia ,variable: edad < o ≥ 65 años.

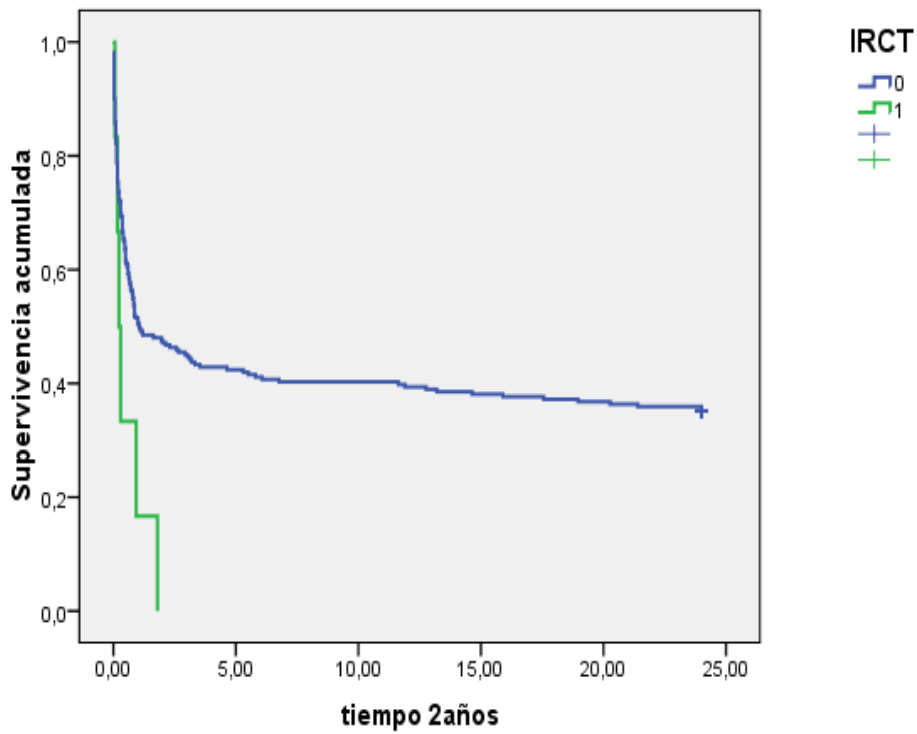


Fig 2.2 Curva de supervivencia (≥ 65 años), variable: Insuficiencia renal crónica terminal.

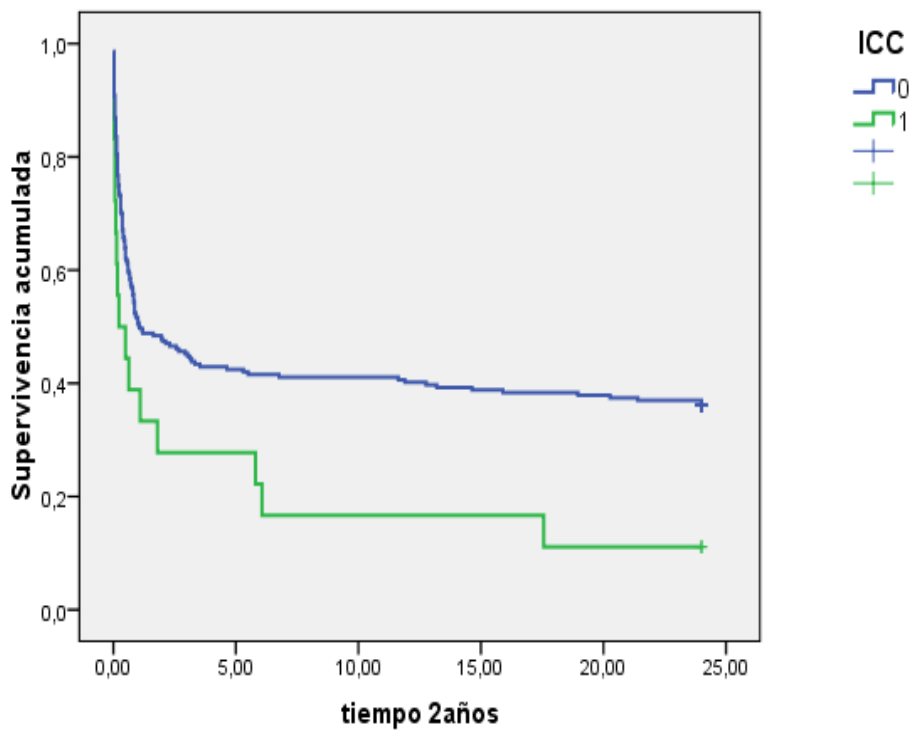


Fig 2.3 Curva de supervivencia (≥ 65 años), variable: Insuficiencia cardíaca crónica.

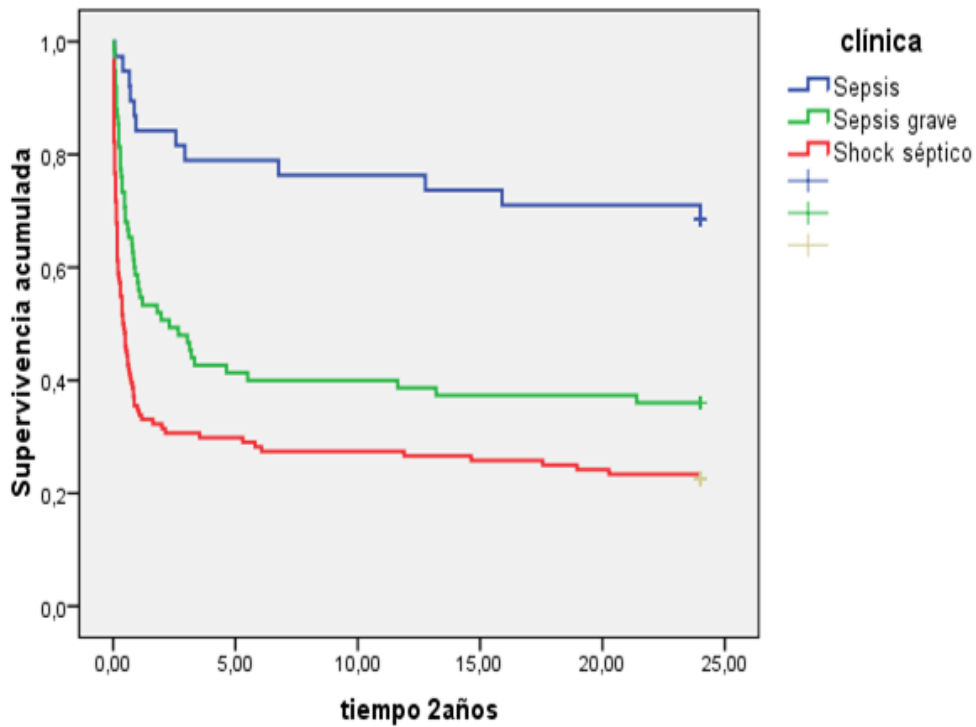


Fig 2.4 Curva de supervivencia (≥ 65 años), variable: clínica al ingreso.

La **antibioterapia empírica** en los ≥ 65 años no alcanzó significación estadística, pero presentó un valor ($p=0,10$) que permitió su inclusión en el multivariable.

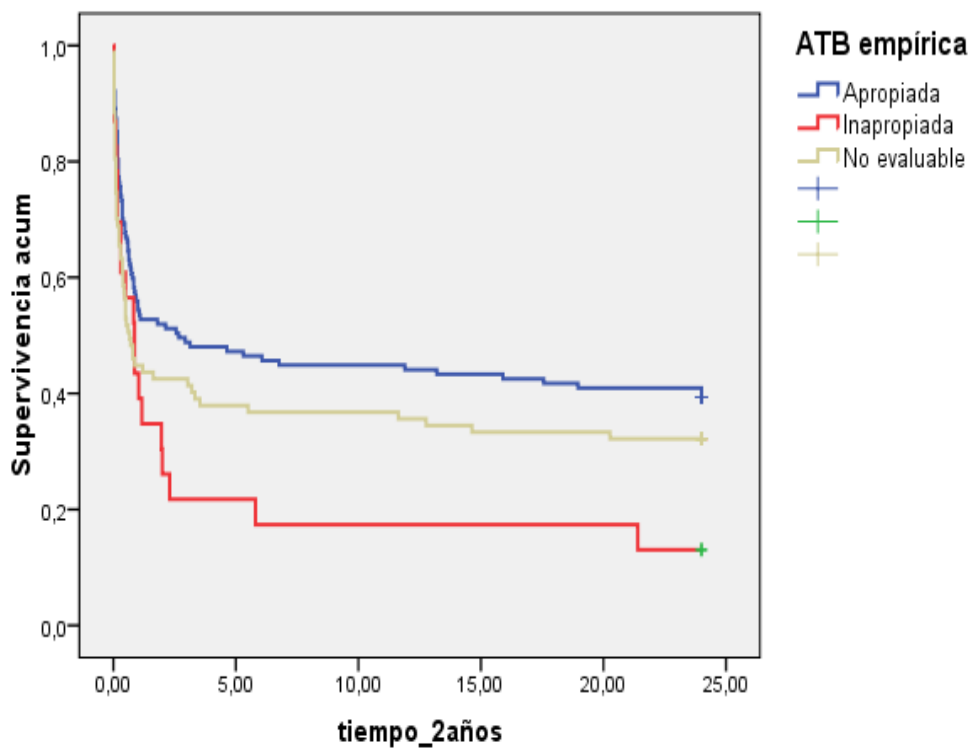


Fig 2.5 Curva de supervivencia (≥ 65 años), variable: antibioterapia empírica

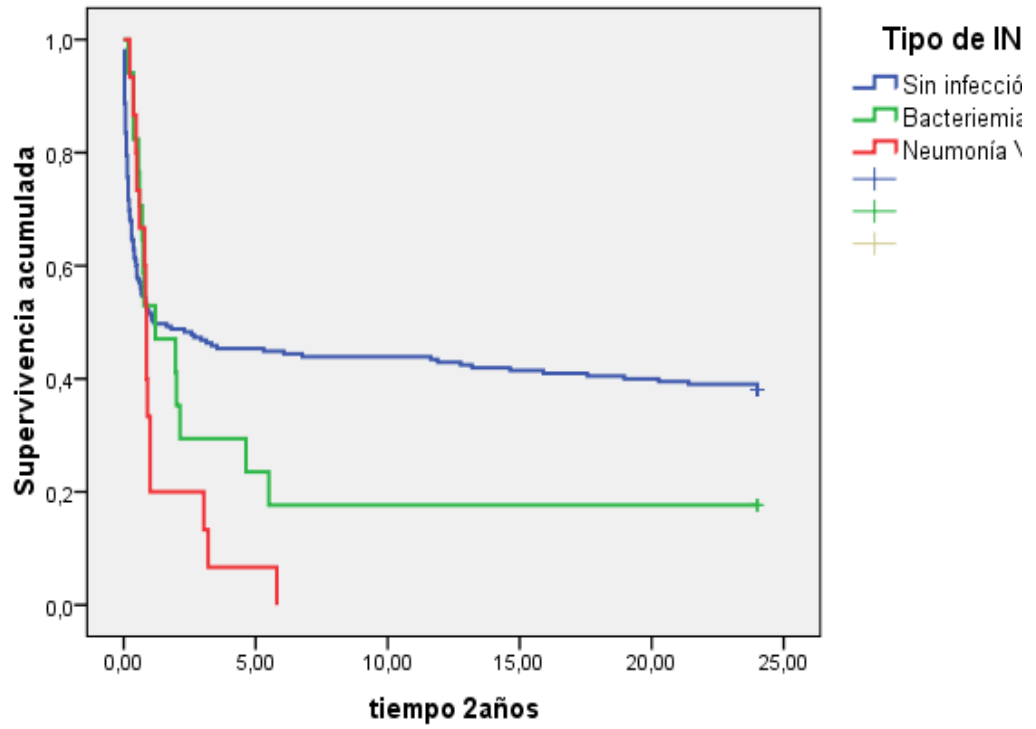


Fig 2.6 Curva de supervivencia (≥ 65 años), variable: tipo de infección nosomial.

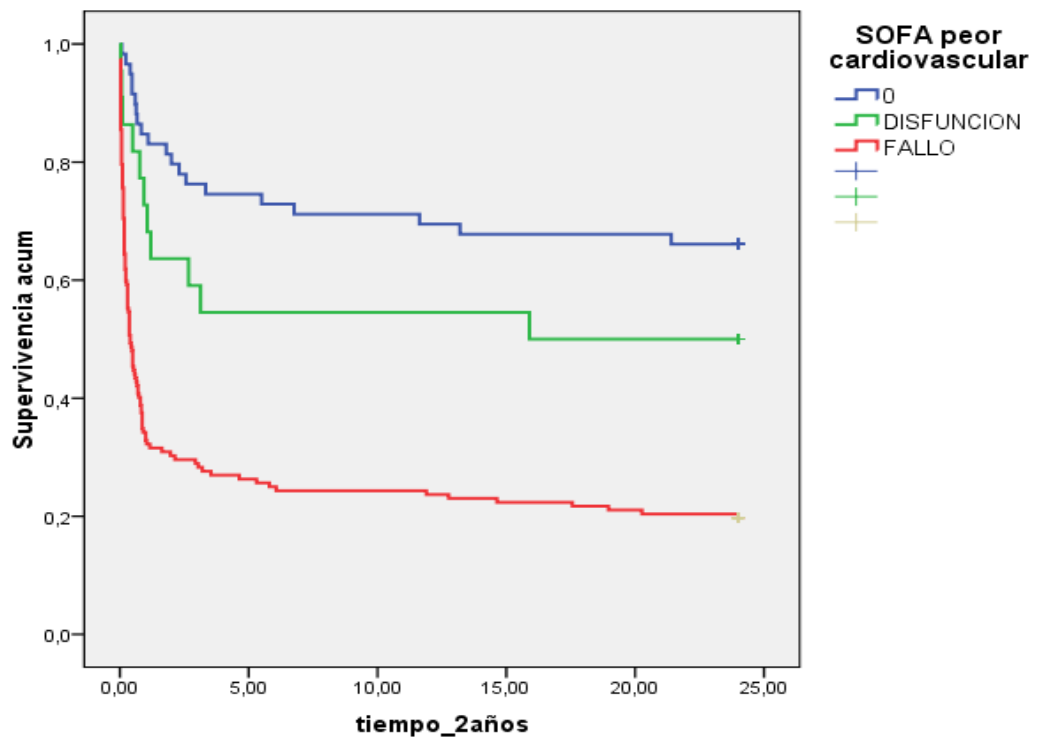


Fig 2.7 Curva de supervivencia (≥ 65 años), variable: SOFA peor cardiovascular

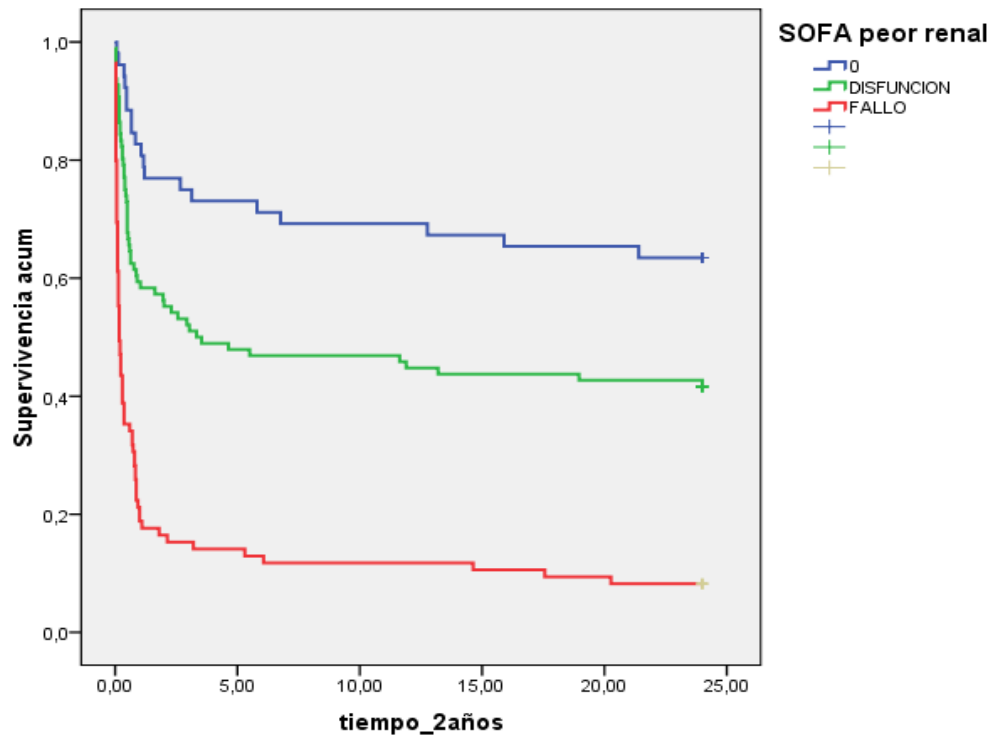


Fig 2.8 Curva de supervivencia (≥ 65 años), variable: SOFA peor renal

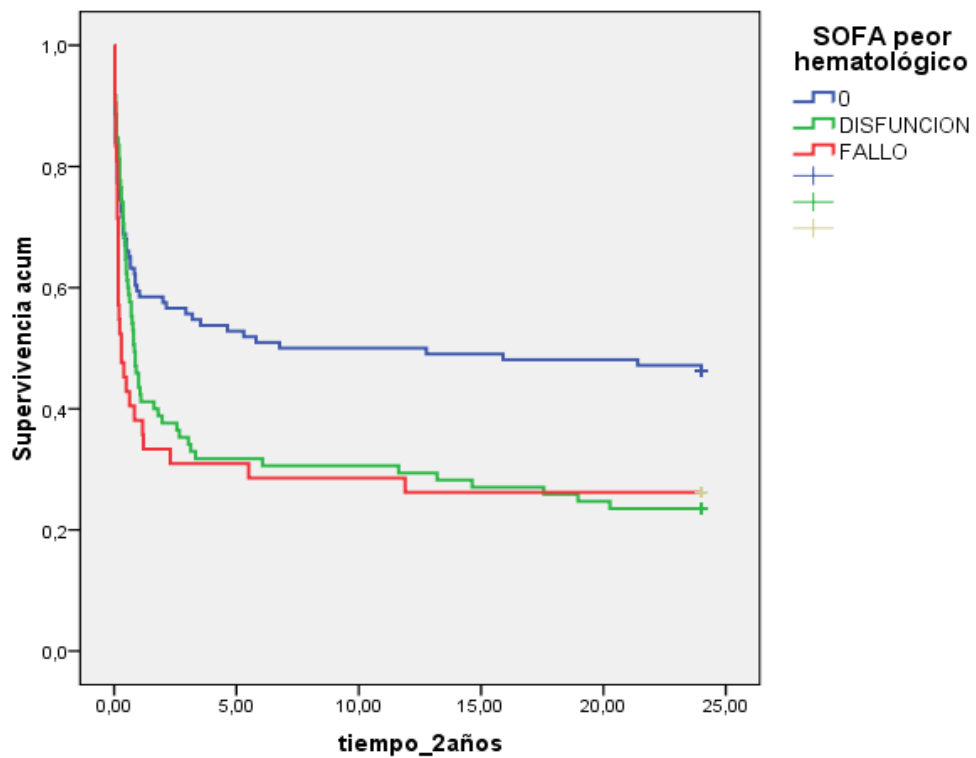


Fig 2.9 Curva de supervivencia (≥ 65 años), variable: SOFA peor hematológico

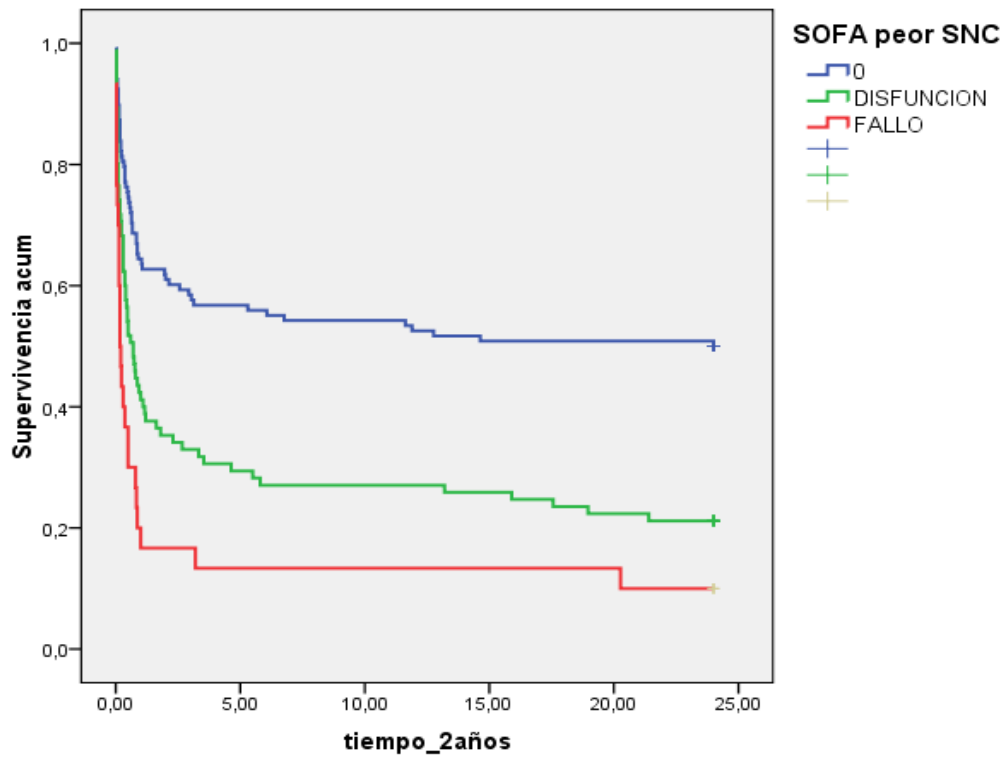


Fig 2.10 Curva de supervivencia (≥ 65 años), variable: SOFA peor neurológico

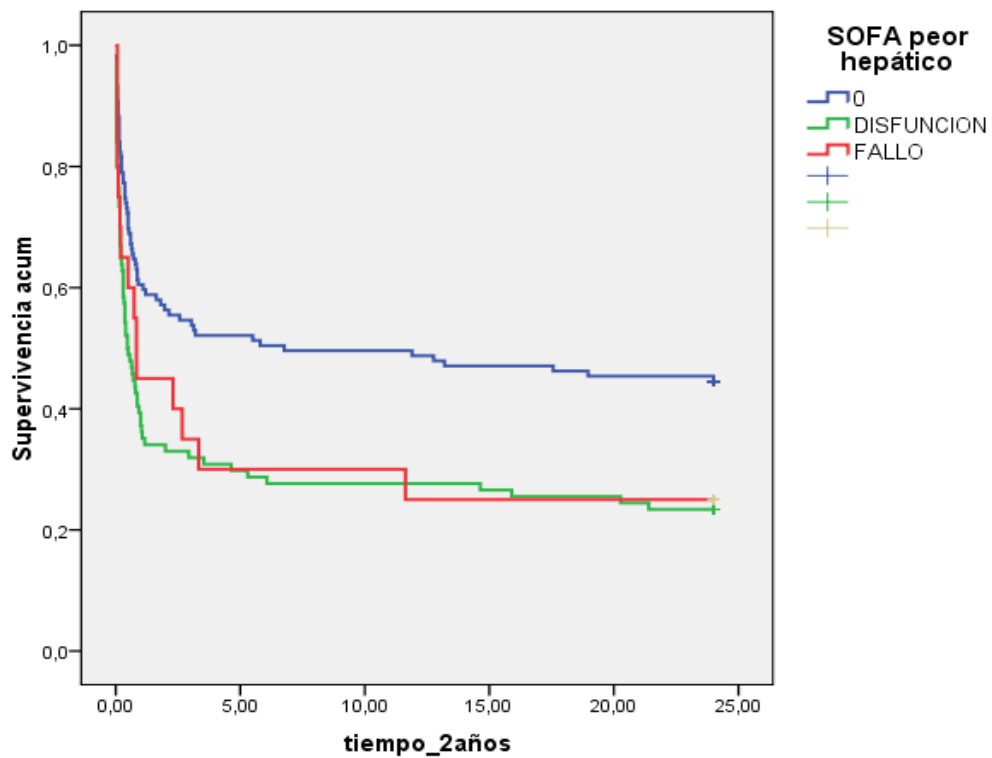


Fig 2.11 Curva de supervivencia (≥ 65 años), variable: SOFA peor hepático

2d) Estudio multivariable de la supervivencia a los dos años.

Se incluyeron en el modelo 237 sujetos de los cuales se excluyeron 4 por presentar valores perdidos en alguna de las variables.

Variables	aHR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
SOFA peor renal				
Sin	1.0			
Disfunción	1,54	0,89	2,6	0,12
Fallo	3,61	2,10	6,23	<0,01
SOFA peor respiratorio				
Sin	1.0			
Disfunción	0,94	0,56	1,62	0,83
Fallo	3,67	2,31	5,86	<0,01
ATB empírica				
Adecuada	1.0			
Inadecuada	2,19	1,32	3,62	<0,01
No evaluable	0,97	0,68	1,39	0,9
ICC	2,24	1,28	3,94	0,01

Tabla 2.9 Multivariable de supervivencia
aHR: adjusted hazard ratio

Las variables incluidas en el modelo multivariable fueron: APACHE II, SOFA peores por órganos, IRCT, tabaquismo, ICC, clínica al ingreso, antibioterapia empírica, infección nosocomial y TCRR. Se encuentran entre ellas las variables cuya significación en el análisis bivariado alcanzó un nivel prefijado ($p \leq 0,1$) exceptuando aquellas que a pesar de alcanzar dicho nivel se consideraron poco relevantes en su aplicación clínica o que podían actuar como factor de confusión al duplicar información.

Los fallos respiratorio y renal, la ICC como comorbilidad y la antibioterapia inadecuada afectaron, por este orden y tras ajustarlas, a la supervivencia a largo plazo de los pacientes mayores de 65 años con un cuadro séptico.

3. SUBGRUPO ESTANCIA PROLONGADA EN UCI.

3a) Estudio descriptivo

Con una estancia superior a 10 días en UCI se registraron 174 pacientes. En la tabla 3.1 observamos las variables demográficas, las relacionadas con la patología previa y las que recogen la gravedad al ingreso.

La estancia hospitalaria fue significativamente mayor en el subgrupo de estancia prolongada. No existieron diferencias significativas con respecto a la mortalidad en las distintas fases (UCI, hospitalaria, a dos años). La cirugía previa fue más frecuente entre los pacientes con estancia prolongada en UCI, mientras que la cirrosis y la sepsis en los diez años previos predominaron entre los de estancia corta. Por último, los requerimientos de cirugía y el origen nosocomial de la sepsis prevalecieron en el subgrupo de estancia prolongada.

Variables	Estancia ≤ 10 días n: 344	Estancia > 10 días n: 174	<i>p</i>
Sexo masculino	192 (56)	98(56)	0,9
Edad^a	63[48-70]	64[53-72]	0,06
Estancia hospitalaria^a	15[8-29]	36[22-65]	<0,01
Exitus en UCI	148(43)	61(35)	0,08
Exitus hospitalario	159(46)	83(48)	0,75
Exitus 2 años	184(53)	101(58)	0,3
Comorbilidades			
IRCT	16(5)	3(2)	0,09
Inmunodepresión	53(15)	22(13)	0,4
Diabetes	76(22)	45(26)	0,3
Cirugía previa	48(14)	43(25)	<0,01
Cirrosis	21(6)	3(2)	0,03

Etilismo	29(8)	24(14)	0,06
Tabaquismo	48(14)	32(18)	0,2
EPOC	38(11)	13(8)	0,2
ICC	19(5)	6(3)	0,3
Neoplasia	35(10)	27(16)	0,08
Sepsis 10 años	36(11)	9(5)	0,04
ATB mes previo	98(26)	59(34)	0,2
APACHE II^a	18[12-25]	18[12-23]	0,7
Presentación clínica			0,6
Sepsis	76(22)	34(20)	
Sepsis grave	106(31)	60(35)	
Shock séptico	162(47)	80(46)	
Cirugía	152(44)	106(61)	<0,01
Sepsis inicio			<0,01
Comunitaria	238(69)	94(54)	
Nosocomial	106(31)	80(46)	

Tabla 3.1 Descriptivo por subgrupos. Variables demográficas y de gravedad al ingreso.
^a Mediana [rango intercuartílico].

En la tabla 3.2 se muestran las principales variables relacionadas con las características microbiológicas de la sepsis, su localización, la respuesta a tratamiento y la incidencia de infecciones nosocomiales, así como terapias específicas.

El origen más frecuente de la sepsis fue abdominal y asociada a catéter entre el grupo de estancia prolongada, mientras que en el de estancia corta predominó el origen urológico, desconocido y neurológico.

Entre los pacientes con estancia prolongada fue más frecuente la infección nosocomial, tanto la bacteriemia como la neumonía, así como la necesidad de VM prolongada.

Variabes	Estancia ≤ 10 días n: 344	Estancia > 10 días n: 174	p
Origen de la sepsis			<0,01
Abdominal	137(39)	87(50)	
Catéter	9(3)	11(6)	
Desconocido	41(12)	10(6)	
Otros	5(2)	4(2)	
Partes blandas	21(6)	17(10)	
Pulmón	70(20)	33(19)	
SNC	17(5)	0	
Urológico	44(13)	12(7)	
Tipo de sepsis			0,2
Anaerobios	6(2)	1(1)	
Desconocido	123(36)	49(28)	
Gram negativo	109(32)	54(31)	
Gram positivo	58(17)	33(19)	
Hongos	6(2)	7(4)	
Parásitos	2(1)	1(1)	
Polimicrobiana	40(12)	29(17)	
Bacteriemia	116(34)	53(31)	0,5
Antibioterapia empírica			0,09
Adecuada	187(54)	102(59)	
Inadecuada	31(9)	23(13)	
No evaluable	126(37)	49(28)	
Infección nosocomial	15(4)	59(34)	<0,01
Tipo de IN			
Bacteriemias	9(3)	28(16)	<0,01
Neumonías	4(1)	28(16)	
Ventilación mecánica	113(33)	95(55)	<0,01
TCRR	34(10)	22(13)	0,3

Tabla 3.2 Descriptivo por subgrupos. Variables microbiológicas, antibioterapia y terapia intensiva.

La tabla 3.3 recoge las variables que determinan la gravedad de la evolución. Sólo el Delta SOFA y el SOFA peor respiratorio, en el que prevaleció el fallo entre los de estancia prolongada, presentan diferencias significativas.

Variables	Estancia ≤ 10 días n: 344	Estancia > 10 días n: 174	<i>p</i>
SOFA peor^a	8[3-13]	9[5-13]	0,2
SOFA1º día^a	7[3-11]	7[3-10]	0,6
SOFA máximo^a	9[3-13]	10[5-14]	0,1
Delta SOFA^a	0[0-2]	2[0-4]	<0,01
SOFA renal			0,5
Sin afectación	89(26)	51(30)	
Disfunción	137(40)	61(36)	
Fallo	115(34)	60(35)	
SOFA peor respiratorio			0,02
Sin afectación	131(38)	46(27)	
Disfunción	69(20)	36(21)	
Fallo	141(41)	90(52)	
SOFA peor CV			0,4
Sin afectación	116(34)	49(29)	
Disfunción	32(9)	17(10)	
Fallo	193(57)	106(62)	
SOFA peor hematológico			0,1
Sin afectación	167(49)	77(45)	
Disfunción	99(29)	65(38)	
Fallo	75(22)	30(17)	
SOFA peor neurológico			0,8
Sin afectación	186(55)	90(52)	
Disfunción	109(32)	55(32)	
Fallo	46(14)	27(16)	
SOFA peor hepático			0,06
Sin afectación	180(53)	73(42)	
Disfunción	127(37)	82(48)	
Fallo	34(10)	17(10)	

Tabla 3.3 Descriptivo por subgrupos. Variables de afectación orgánica.
^a Mediana [rango intercuartílico].

3b) Estudio bivariante de mortalidad a los dos años.

En la tabla 3.4 observamos las variables demográficas y las relacionadas con la patología crónica y la gravedad al ingreso del subgrupo de estancia prolongada en UCI.

<u>Variables</u>	<u>Vivos</u> n=73 n(%)	<u>Muertos</u> n=101 n(%)	<u>p</u>
Sexo masculino	40(55)	58(57)	0,7
Edad^a	60[48-70]	67[56-75]	<0,01
Estancia Hospitalaria^a	50[29-69]	28[18-61]	<0,01
Comorbilidades			
IRCT	0	3(3)	0,14
Inmunodepresión	6(8)	16(16)	0,14
Diabetes	13(18)	32(32)	0,04
Cirugía previa	17(23)	26(26)	0,7
Cirrosis	0	3(3)	0,14
Etilismo	8(11)	16(16)	0,2
Tabaquismo	15(21)	17(17)	0,5
EPOC	3(4)	10(10)	0,15
ICC	2(3)	4(4)	0,6
Neoplasia	15(21)	12(12)	0,12
Sepsis 10 años	4(6)	5(5)	0,9
ATB previa	31(43)	28(28)	0,04
APACHE II^a	17[11-20]	20[15-24]	<0,01
Presentación clínica			<0,01
Sepsis	23(32)	11(11)	
Sepsis grave	22(30)	28(38)	
Shock séptico	28(38)	52(52)	
Cirugía	49(67)	57(57)	0,15
Sepsis inicio			0,45
Comunitaria	37(51)	57(57)	
Nosocomial	36(49)	44(44)	

Tabla 3.4 Bivariante mortalidad dos años. Variables demográficas y de gravedad al ingreso.

^aMediana [rango intercuartílico].

La edad media y la presencia de Diabetes fue significativamente superior entre los fallecidos, mientras que la antibioterapia previa predominó entre los supervivientes. Con respecto al APACHE y a la presentación clínica como shock séptico, ambos fueron superiores entre los fallecidos.

La tabla 3.5 muestra los apartados de microbiología y características de la sepsis. La infección nosocomial fue más frecuente entre los pacientes con estancia prolongada en UCI, tanto la bacteriemia como la neumonía.

<u>Variables</u>	<u>Vivos</u> n=73 n(%)	<u>Muertos</u> n=101 n(%)	<u>p</u>
Origen de la sepsis			0,3
Abdominal	37(51)	50(50)	
Catéter	6(8)	5(5)	
Desconocido	5(7)	5(5)	
Otros	2(3)	2(2)	
Partes blandas	8(11)	9(9)	
Pulmón	8(11)	25(25)	
Urológico	7(10)	5(5)	
Tipo de sepsis			0,3
Anaerobios	1(2)	0	
Desconocido	16(22)	33(33)	
Gram negativo	29(40)	25(25)	
Gram positivo	13(18)	20(20)	
Hongos	2(3)	5(5)	
Parásitos	0	1(1)	
Polimicrobiana	12(16)	17(17)	
Bacteriemia	21(30)	32(32)	0,7
Antibioterapia empírica			0,08
Adecuada	50(69)	52(52)	
Inadecuada	7(10)	16(16)	
No evaluable	16(21)	33(33)	
Infección nosocomial	13(18)	46(46)	<0,01
Tipo de IN			<0,01
Bacteriemias	8(11)	20(20)	
Neumonías	4(6)	24(24)	

Tabla 3.5 Bivariable mortalidad dos años. Variables microbiológicas y antibioterapia

Por último, en la tabla 3.6, se desarrolla el bivariable de mortalidad con las variables que caracterizan la gravedad de la evolución.

Todos los SOFA peor por órgano presentaron una mayor presencia, en su categoría de fallo y disfunción, entre los fallecidos, excepto el hepático. Esta diferente distribución se mantuvo con respecto a los sumatorios de fallo orgánico. Los requerimientos de VM prolongada y TCRR fueron significativamente mayores entre los fallecidos.

<u>Variables</u>	<u>Vivos</u> n=73 n(%)	<u>Muertos</u> n=101 n(%)	<u>p</u>
SOFA renal			<0,01
Sin afectación	31(43)	20(20)	
Disfunción	29(40)	32(32)	
Fallo	13(18)	47(48)	
SOFA respiratorio			<0,01
Sin afectación	30(41)	16(16)	
Disfunción	17(23)	19(19)	
Fallo	26(36)	64(65)	
SOFA cardiovascular			<0,01
Sin afectación	31(43)	18(18)	
Disfunción	8(11)	17(10)	
Fallo	34(47)	72(73)	
SOFA hematológico			<0,01
Sin afectación	46(63)	31(31)	
Disfunción	16(22)	49(50)	
Fallo	11(15)	19(19)	
SOFA neurológico			0,01
Sin afectación	48(66)	42(42)	
Disfunción	17(23)	38(38)	
Fallo	8(11)	19(19)	
SOFA hepático			0,13
Sin afectación	36(49)	37(37)	
Disfunción	33(45)	49(50)	
Fallo	4(6)	13(13)	
Ventilación mecánica	28(38)	67(66)	<0,01
TCRR	4(6)	18(18)	0,02
SOFA peor^a	6[3-13]	11[8-15]	<0,01
SOFA 1º día^a	4[2-9]	7[4-11]	<0,01
SOFA máximo^a	7[3-12]	11[8-17]	<0,01
Delta SOFA^a	1[0-2]	3[1-6]	<0,01

Tabla 3.6 Bivariable mortalidad dos años. Variables de afectación orgánica.

^a Mediana [rango intercuartílico].

3c) Estudio bivariable de supervivencia a los dos años.

A continuación se muestra en la tabla 3.7 los resultados del análisis bivariable de supervivencia no ajustado (regresión de Cox) detallando los *hazard ratio* y sus intervalos de confianza.

Variables	HR	IC 95%	p
Edad	1,02	1,01-1,04	<0,01
Sexo masculino	1,01	0,7-1,5	0,9
Sepsis nosocomial	0,8	0,54-1,2	0,3
Quirúrgico	0,72	0,49-1,07	0,1
APACHE II	1,05	1,02-1,08	<0,01
Clínica de presentación			
Sepsis	1.0 (referente)		
Sepsis grave	2,54	1,3-4,98	<0,01
Shock séptico	2,96	1,55-5,7	<0,01
Antibioterapia empírica			
Adecuada	1.0 (referente)		
Inadecuada	1,57	0,9-2,76	0,1
No evaluable	1,7	1,09-2,61	0,02
IRCT	1,87	0,6-5,9	0,3
Inmunodepresión	1,58	0,9-2,71	0,09
Diabetes	1,47	0,97-2,24	0,07
Cirugía previa	0,97	0,62-1,51	0,9
Cirrosis	3,64	1,1-11,6	0,03
Etilismo	1,55	0,91-2,65	0,11
Tabaquismo	0,88	0,53-1,49	0,64
EPOC	1,78	0,93-3,43	0,08
ICC	1,2	0,44-3,23	0,7
Neoplasia	0,65	0,35-1,18	0,16
Sepsis 10 años previos	1,02	0,42-2,5	0,9
Antibioterapia mes previo	0,61	0,39-0,94	0,02
Origen de la sepsis			
Urológico	1,0 (referente)		
Abdomen	1,52	0,6-3,82	0,4
Catéter	1,06	0,31-3,65	0,9
Desconocido	1,47	0,43-5,09	0,54
Otros	1,08	0,21-5,5	0,9

Partes blandas	1,42	0,48-4,23	0,5
Pulmón	2,43	0,93-6,35	0,07
Tipo de sepsis			
Polimicrobiana	1,0 (referente)		
Desconocido	1,46	0,81-2,62	0,2
Gram negativo	0,77	0,41-1,4	0,4
Gram positivo	1,15	0,6-2,2	0,6
Hongos	1,3	0,48-3,47	0,6
Parásitos	3,6	0,47-27,5	0,2
Bacteriemia	1,14	0,75-1,73	0,5
TCRR	2,05	1,23-3,4	<0,01
VM prolongada	2,44	1,61-3,7	<0,01
Infección nosocomial	2,22	1,5-3,3	<0,01
Tipo de Infección nosocomial			
Sin IN	1,0 (referente)		
Bacteriemia	1,9	1,14-3,16	0,01
Neumonía	2,7	1,66-4,37	<0,01
SOFA peor	1,15	1,10-1,21	<0,01
SOFA 1º día	1,09	1,04-1,14	<0,01
SOFA máximo	1,13	1,09-1,18	<0,01
Delta SOFA	1,12	1,10-1,17	<0,01
SOFA renal			
Sin afectación	1,0 (referente)		
Disfunción	1,6	0,91-2,8	0,1
Fallo	2,93	1,7-4,95	<0,01
SOFA respiratorio			
Sin afectación	1,0 (referente)		
Disfunción	1,7	0,9-3,4	0,1
Fallo	3,3	1,9-5,7	<0,01
SOFA cardiovascular			
Sin afectación	1,0 (referente)		
Disfunción	1,6	0,7-3,5	0,3
Fallo	2,6	1,6-4,42	<0,01
SOFA hematológico			
Sin afectación	1,0 (referente)		
Disfunción	2,76	1,75-4,35	<0,01
Fallo	2,26	1,27-4	<0,01
SOFA neurológico			
Sin afectación	1,0 (referente)		
Disfunción	1,77	1,13-2,7	0,01
Fallo	1,96	1,13-3,4	0,01

SOFA hepático			
Sin afectación	1,0 (referente)		
Disfunción	1,3	0,8-2	0,2
Fallo	2,55	1,4-4,8	<0,01

Tabla 3.7 Bivariable supervivencia dos años.

La edad y las comorbilidades: inmunodepresión, diabetes, cirrosis y antibioterapia en el mes previo, esta última como factor protector, afectaron significativamente a la supervivencia largo plazo. La puntuación APACHE y la presentación clínica, como marcadores de gravedad al ingreso, influyeron negativamente en la supervivencia.

La antibioterapia empírica no evaluable disminuyó significativamente la supervivencia, así como la presencia de infección nosocomial y los requerimientos de VM prolongada y TCRR durante la evolución.

Todos los sumatorios de fallo orgánico se constituyeron en factores de riesgo. Todos los SOFA peor por órgano en su categoría de fallo alcanzaron elevados HR significativos. Sin embargo, sólo la disfunción hematológica y neurológica alcanzaron significación.

La tabla 3.8 muestra la supervivencia en meses de las variables significativas en el análisis de Kaplan-Meier

<u>Variables</u>	<u>Categorías</u>	<u>Supervivencia</u>	<u>Intervalo</u>	<u>p</u>
Inmunodepresión	no	12,1	10,3-13,9	0,09
	sí	8,2	3,8-12,6	
Diabetes	no	12,5	10,5-14,4	0,07
	sí	9,1	6,1-12,1	
Cirrosis	no	11,8	10,1-13,5	0,02
	sí	0,7	0,3-1,2	
EPOC	no	11,9	10,2-13,6	0,08
	sí	7,9	2,3-13,5	
Antibioterapia mes previo	no	10,2	8,2-12,2	0,02
	sí	14,3	11,5-17,1	
Clínica de presentación	Sepsis	17,8	14,5-21,0	<0,01
	Sepsis grave	10,4	7,6-13,1	
	Shock séptico	9,9	7,5-12,3	
Quirúrgico	no	10,1	7,5-12,7	0,10
	sí	12,5	10,4-14,7	
VM prolongada	no	15,5	13,2-17,8	<0,01
	sí	8,4	6,2-10,5	
TCRR	no	12,3	10,5-14,1	<0,01
	sí	6,8	2,7-10,9	
Antibioterapia empírica	Adecuada	13,2	11,1-15,4	0,01
	Inadecuada	8,9	4,6-13,4	
	No evaluable	9,4	6,4-12,4	
Infección Nosocomial	no	14,3	12,3-16,3	<0,01
	sí	6,3	3,9-8,7	
Tipo de Infección	Sin Infección	14,2	12,2-16,1	<0,01
	Bacteriemia	7,9	4,2-11,7	
	Neumonía VM	4,4	1,4-7,4	
SOFA peor renal	Sin afectación	15,8	12,9-18,8	<0,01
	Disfunción	12,4	9,5-15,2	
	Fallo	7,5	4,9-10	
SOFA peor respiratorio	Sin afectación	17,3	14,4-20,1	<0,01
	Disfunción	13,1	9,5-16,8	

	Fallo	8,3	6,1-10,5	
SOFA peor cardiovascular	Sin afectación	16,7	13,8-19,6	
	Disfunción	12,9	7,9-18,1	<0,01
	Fallo	9,2	7,1-11,2	
SOFA peor hematológico	Sin afectación	14	11,7-16,3	
	Disfunción	9,2	6,4-11,9	<0,01
	Fallo	9,2	5-13,3	
SOFA peor neurológico	Sin afectación	14	11,7-16,3	
	Disfunción	9,2	6,4-11,9	<0,01
	Fallo	9,2	5-13,3	
SOFA peor hepático	Sin afectación	13,4	10,9-15,9	
	Disfunción	11,3	8,9-13,8	<0,01
	Fallo	6,1	1,5-10,8	

Las curvas de supervivencia de las variables con asociación estadísticamente significativa, se muestran a continuación.

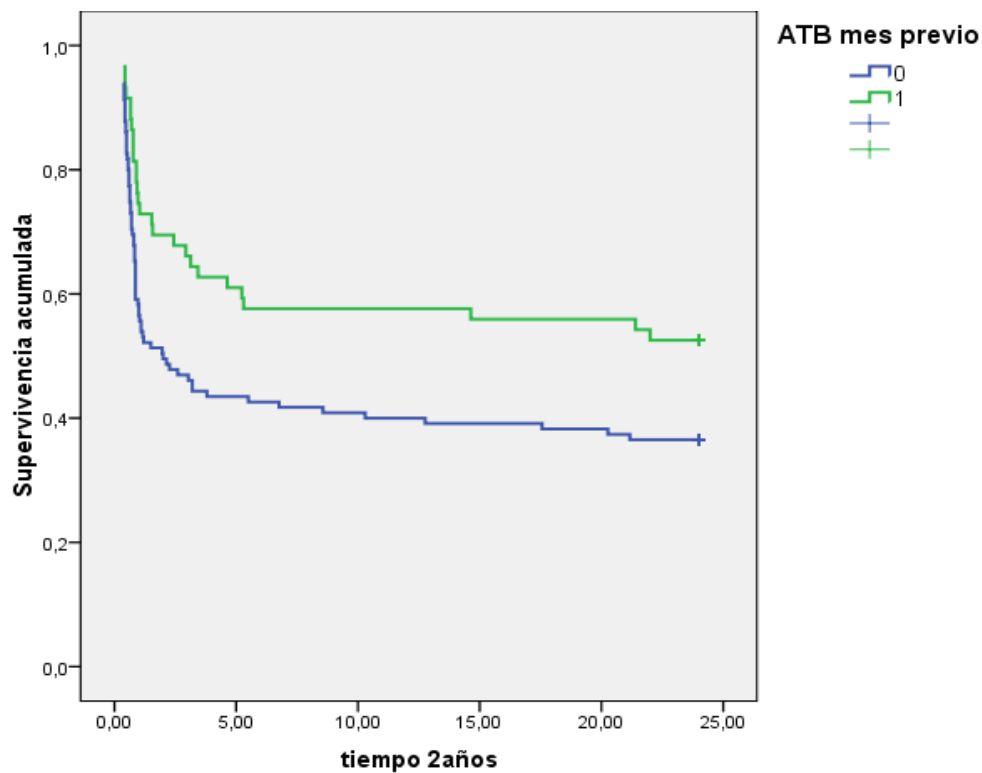


Fig 3.1 Curva de supervivencia (estancia prol), variable: antibioterapia en mes previo.

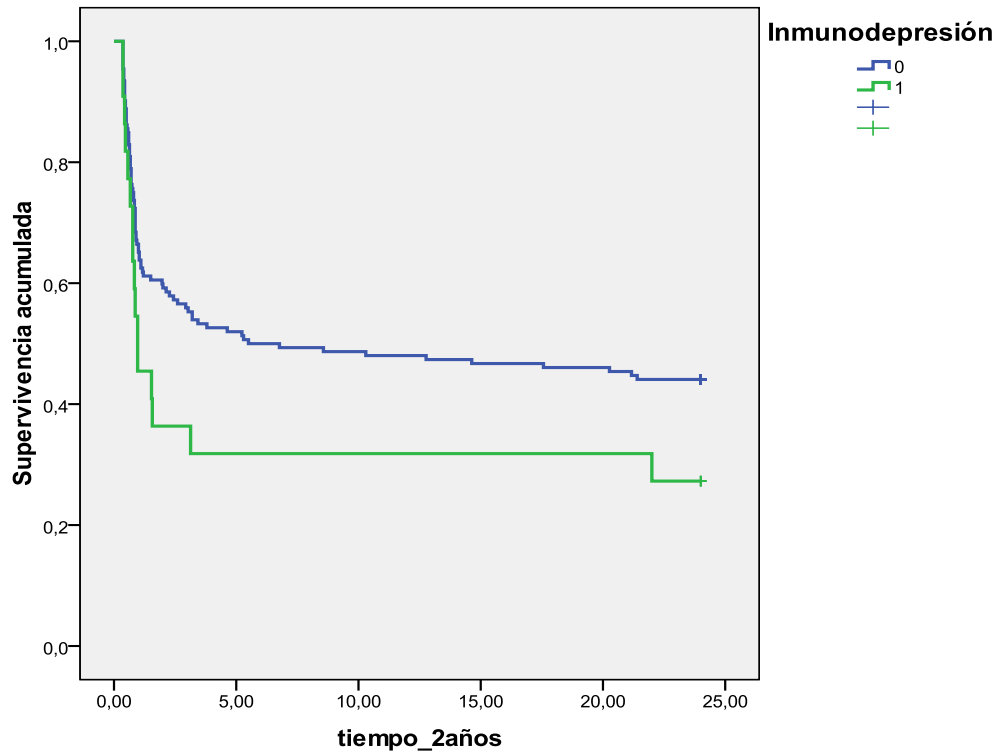


Fig 3.2 Curva de supervivencia (estancia prol.), variable: inmunodepresión.

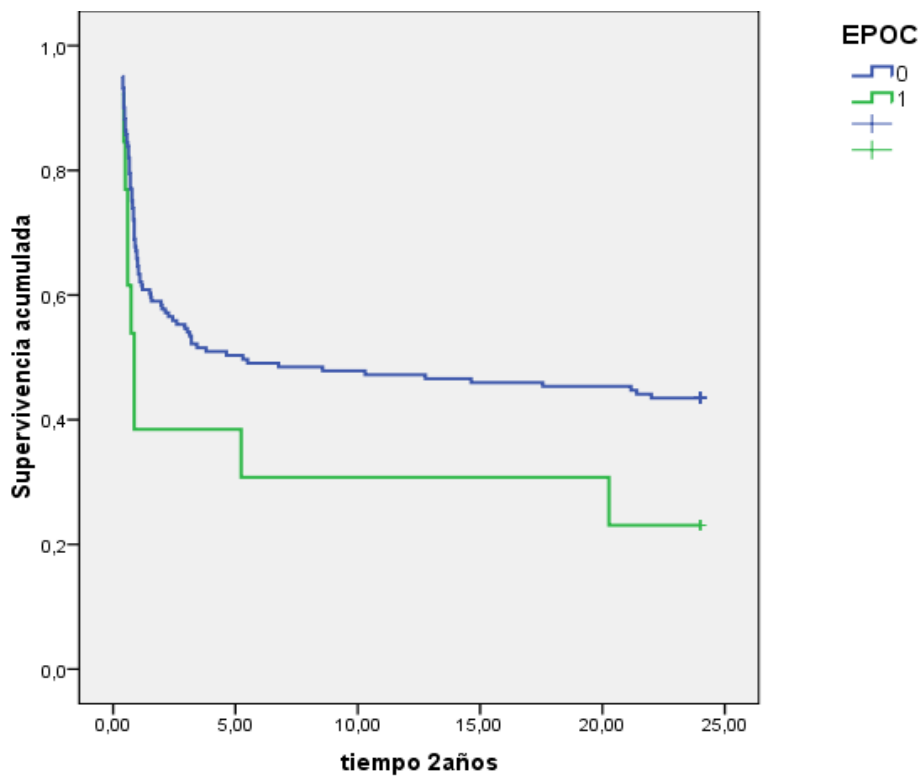


Fig 3.3 Curva de supervivencia (estancia prol.), variable: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

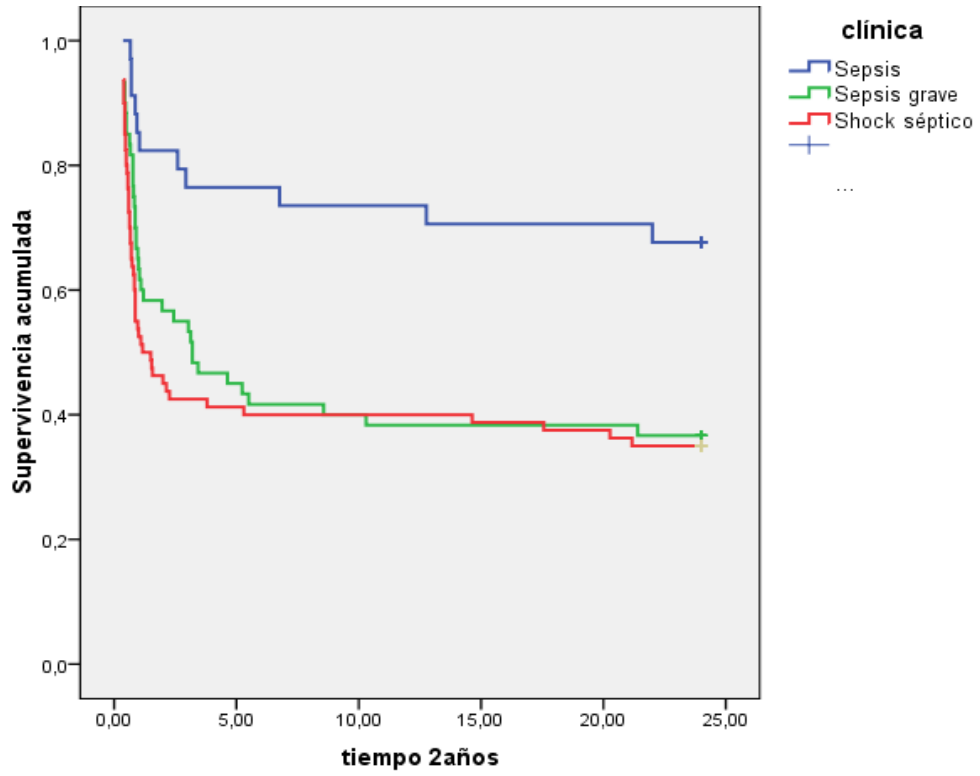


Fig 3.4 Curva de supervivencia (estancia prol.), variable: clínica al ingreso.

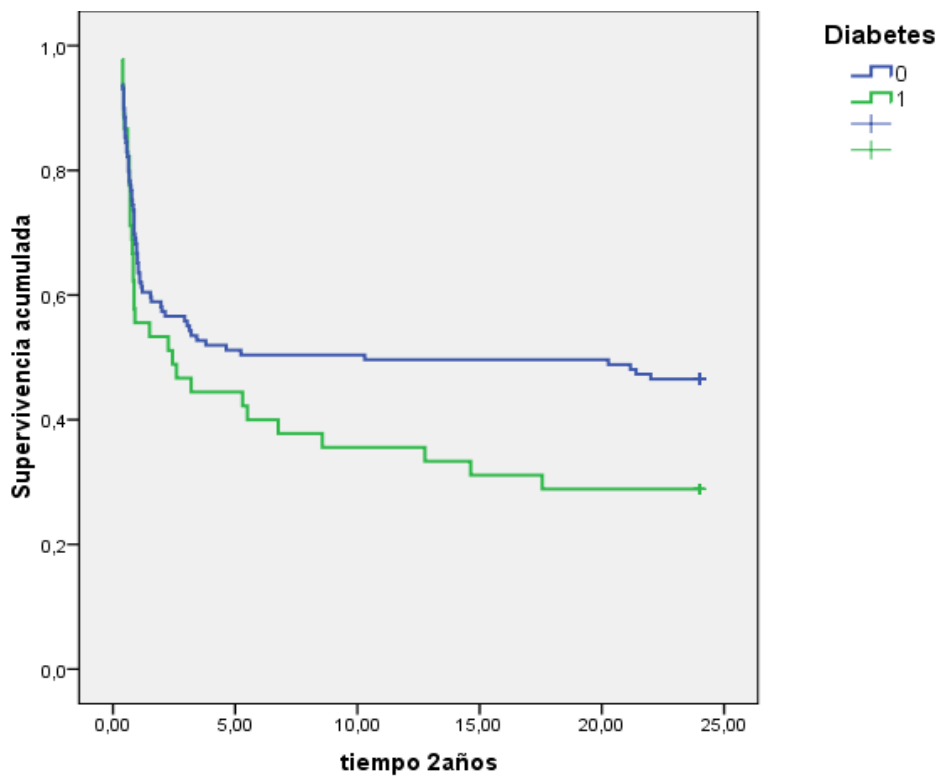


Fig 3.5 Curva de supervivencia (estancia prol.), variable: Diabetes.

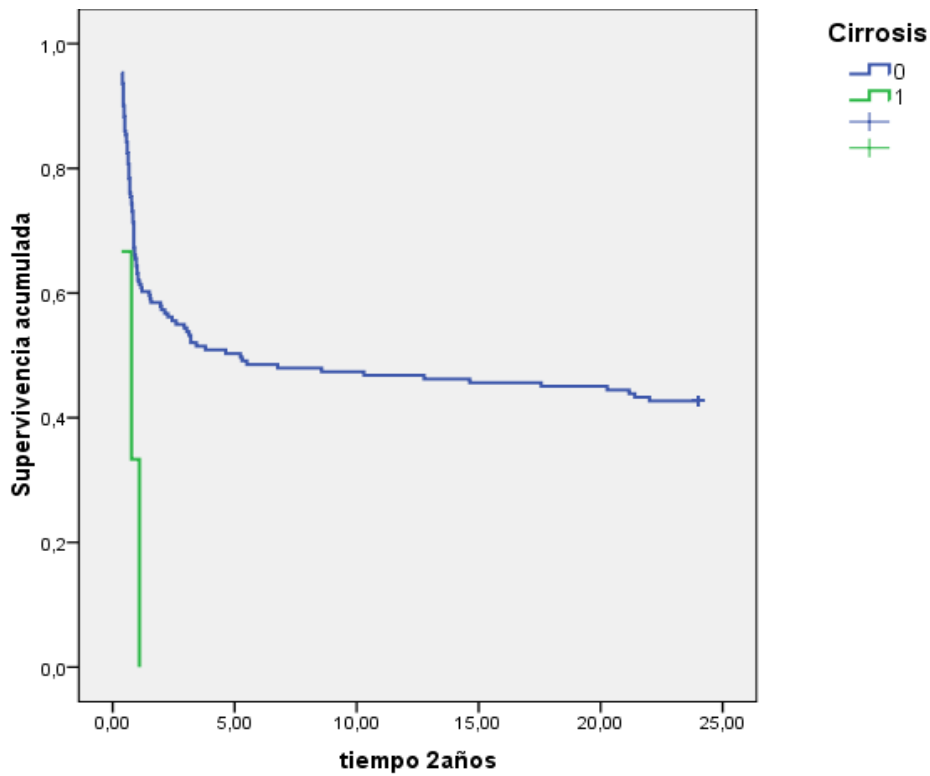


Fig 3.6 Curva de supervivencia (estancia prol.), variable: Cirrosis.

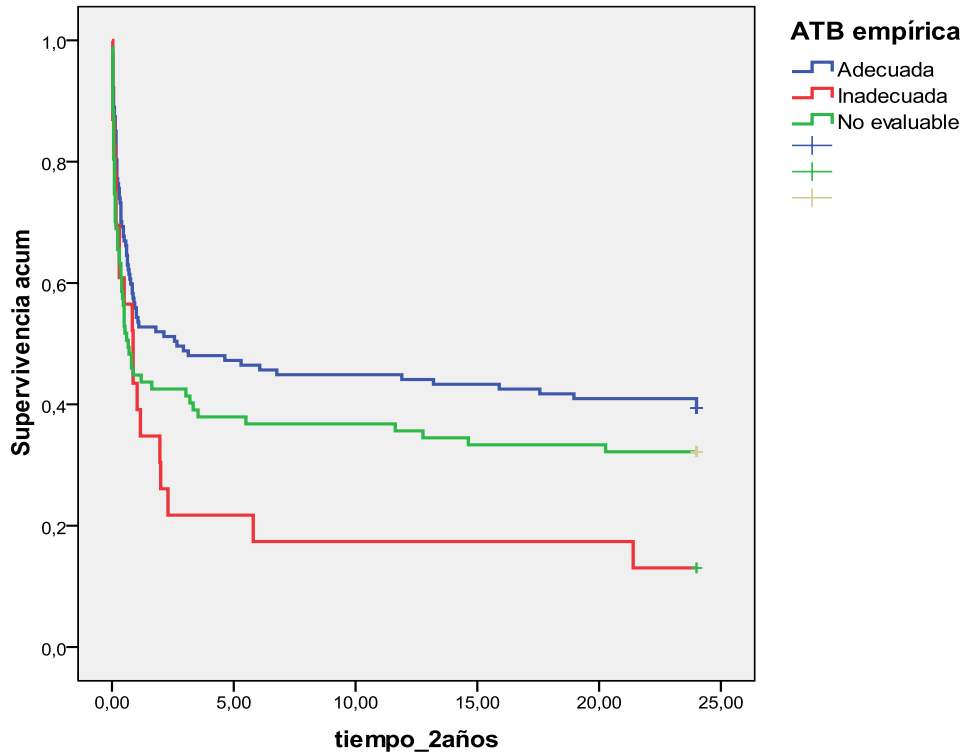


Fig 3.7 Curva de supervivencia (estancia prol.), variable: antibioterapia empírica.

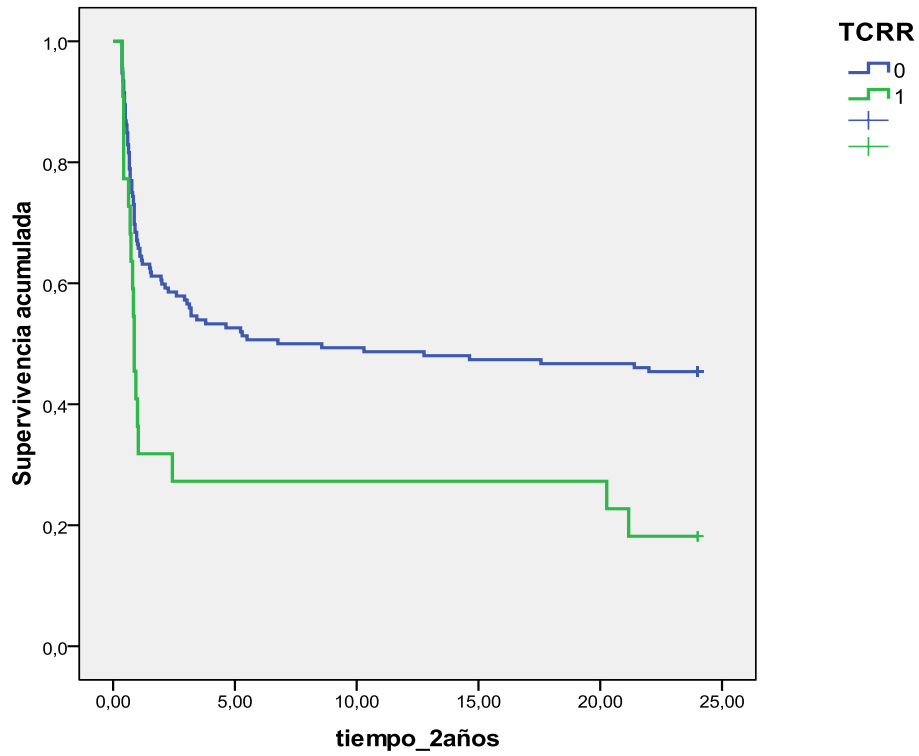


Fig 3.8 Curva de supervivencia (estancia prol.), variable: técnicas continuas de reemplazo renal.

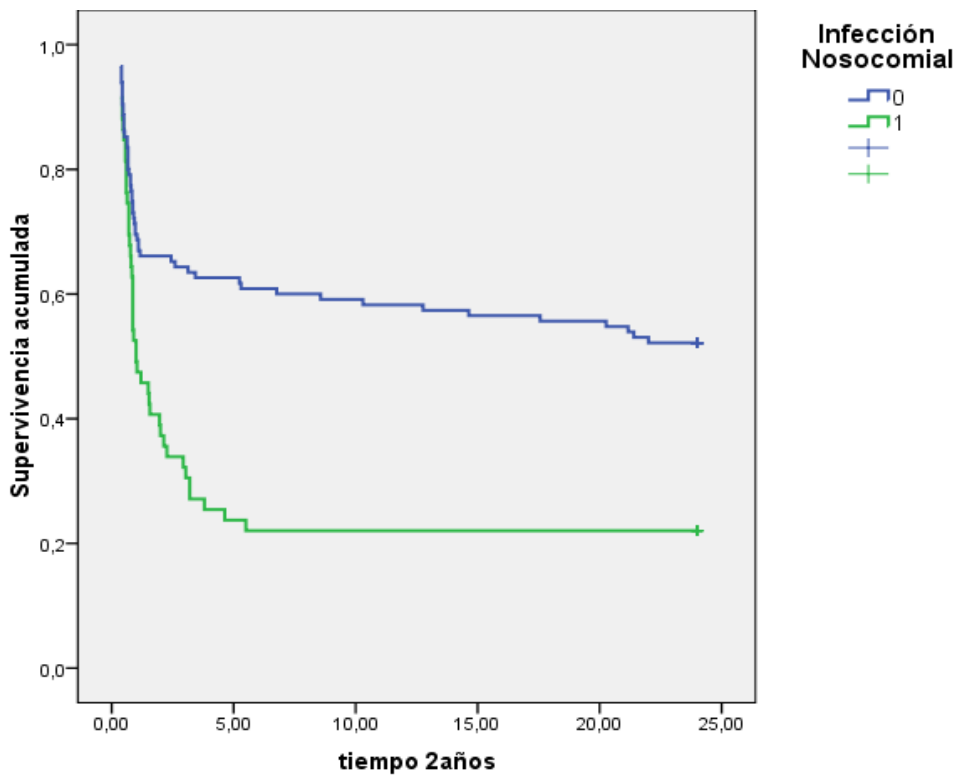


Fig 3.9 Curva de supervivencia (estancia prol.), variable: infección nosocomial.

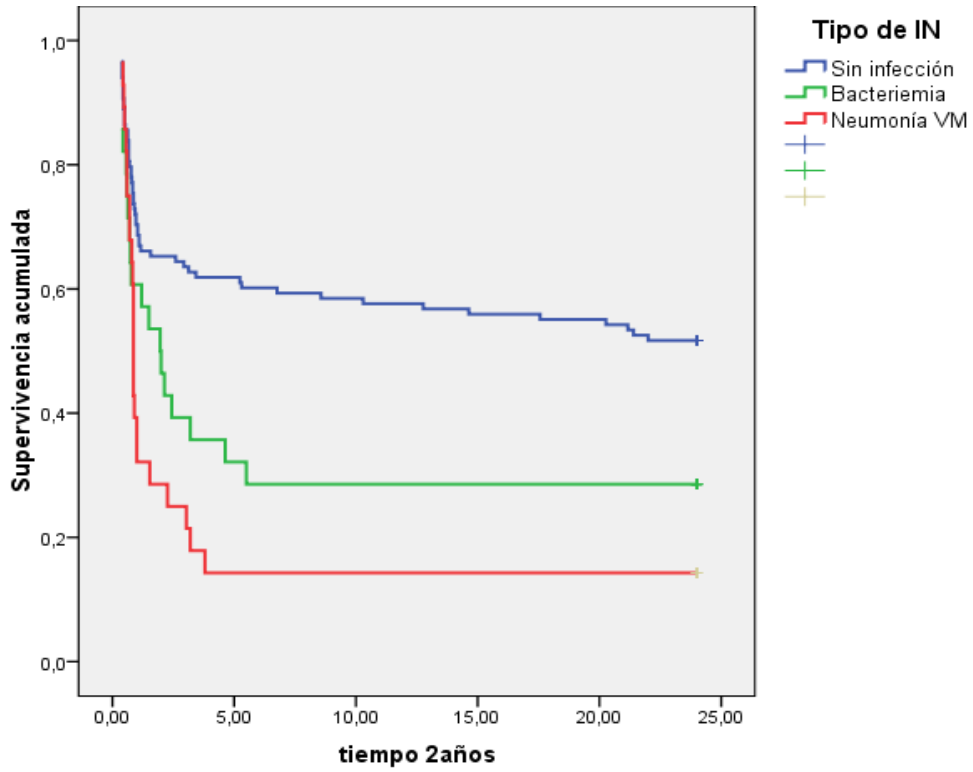


Fig 3. 10 Curva de supervivencia (estancia prol.), variable: tipo de infección nosocomial.

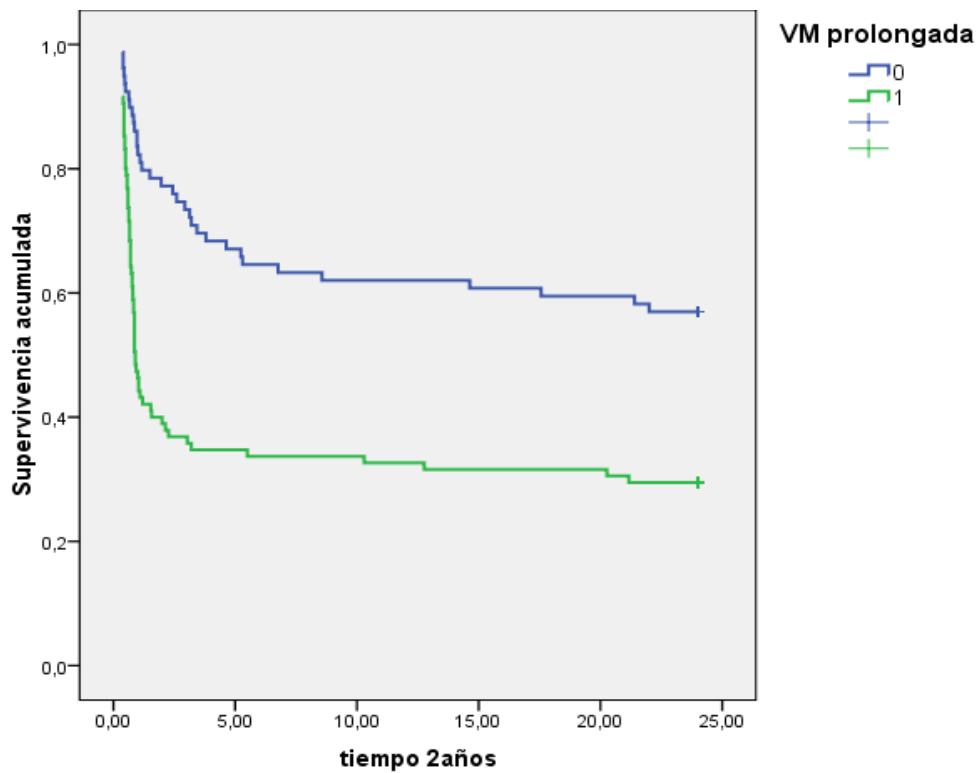


Fig 3. 11 Curva de supervivencia (estancia prol.), variable: ventilación mecánica

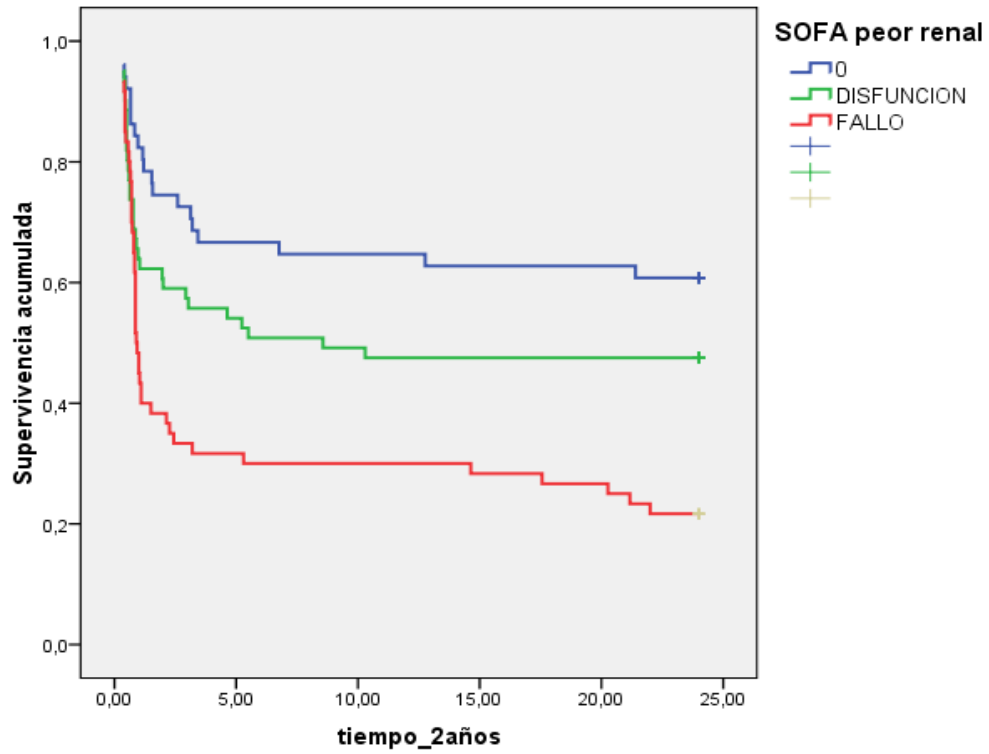


Fig 3.12 Curva de supervivencia (estancia prol.), variable: SOFA peor renal

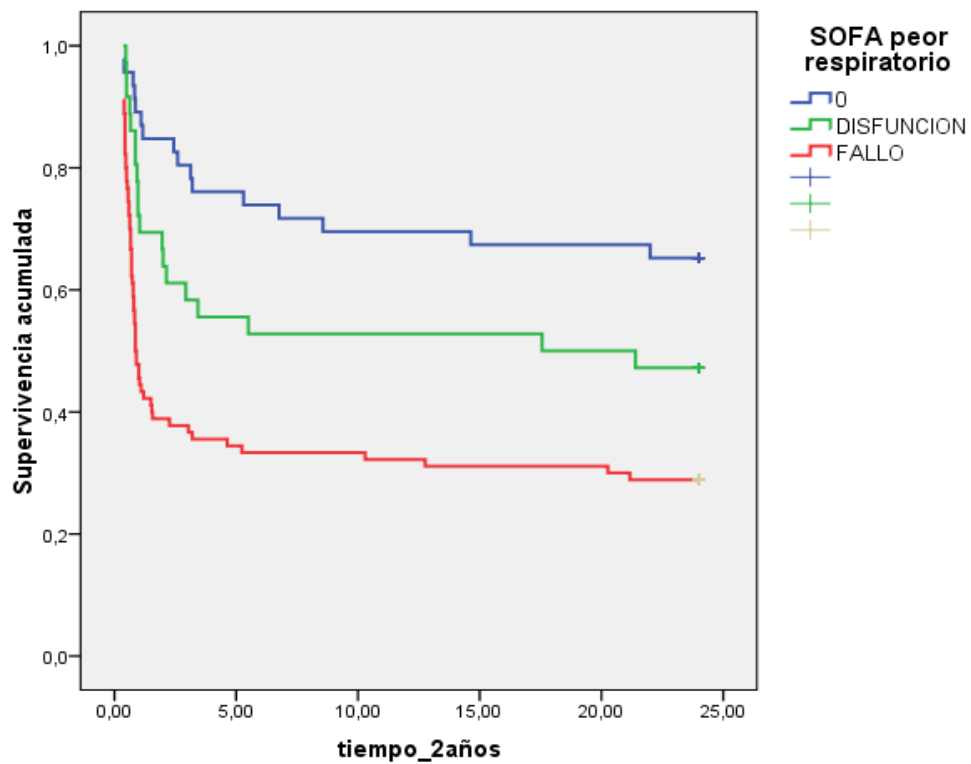


Fig 3.13 Curva de supervivencia (estancia prol.), variable: SOFA peor respiratorio

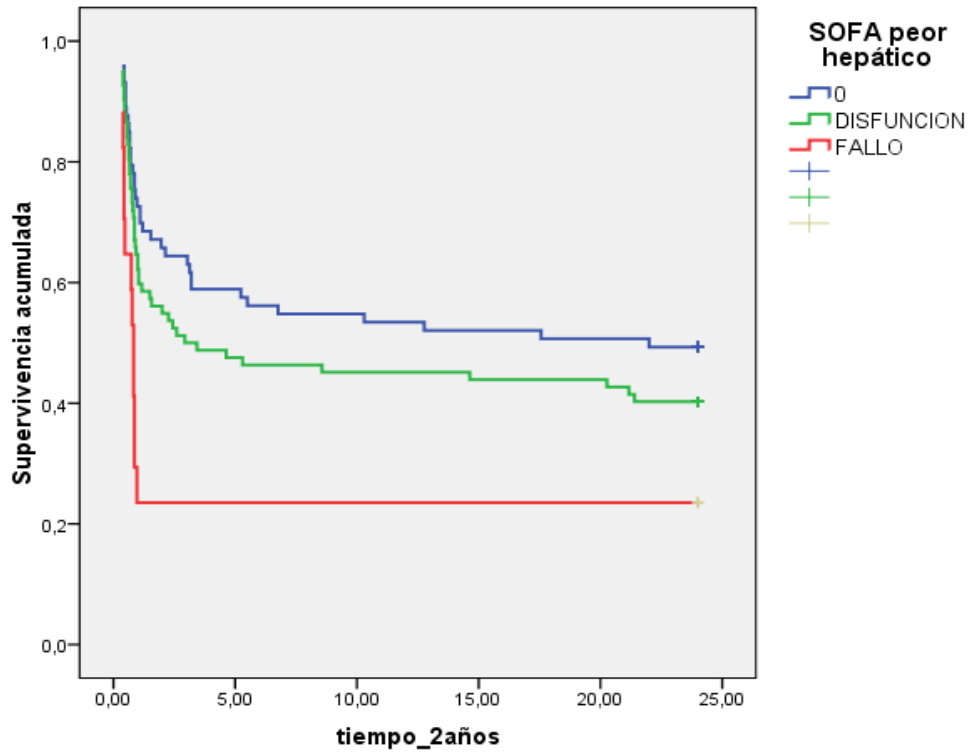


Fig 3. 14 Curva de supervivencia (estancia prol.), variable: SOFA peor hepático.

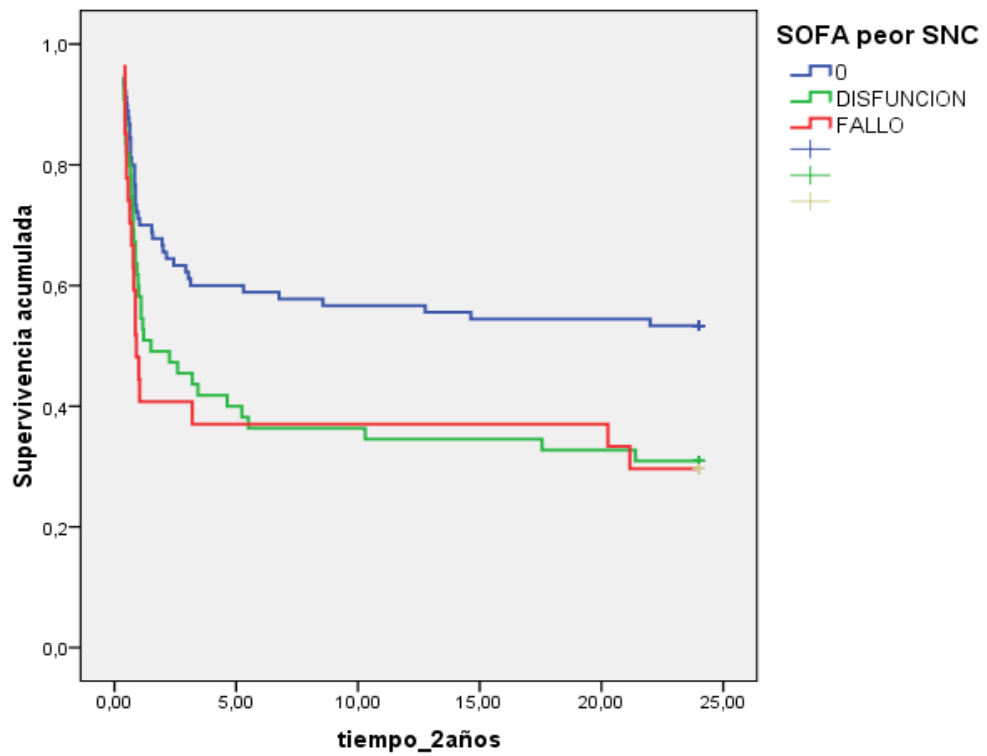


Fig 3. 15 Curva de supervivencia (estancia prol.), variable: SOFA peor neurológico.

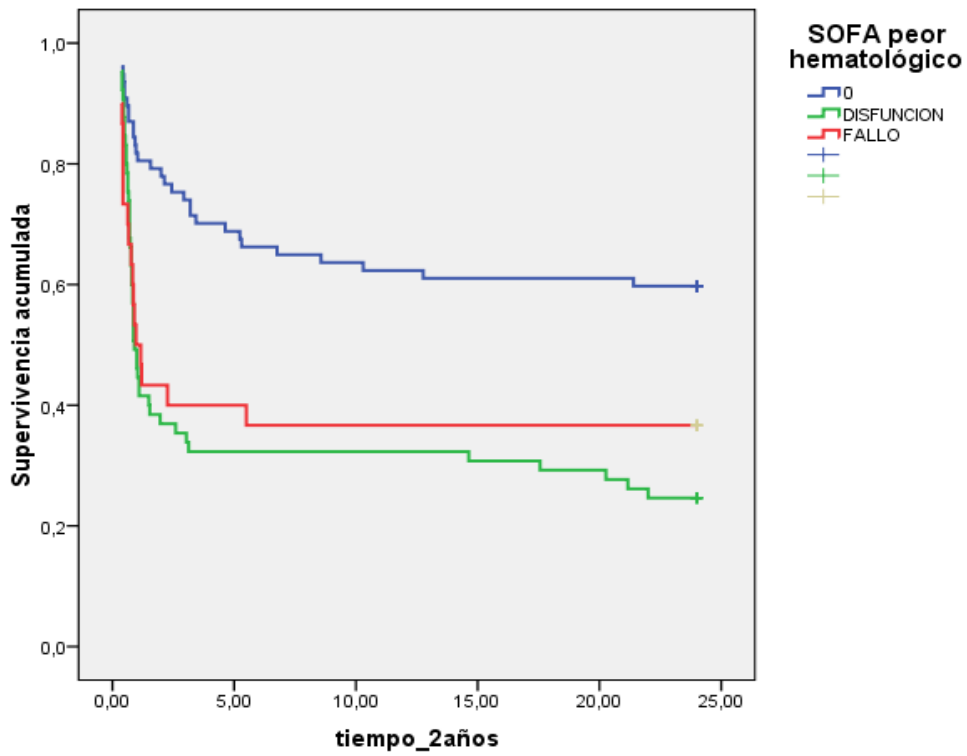


Fig 3. 16 Curva de supervivencia (estancia prol.), variable: SOFA peor hematológico.

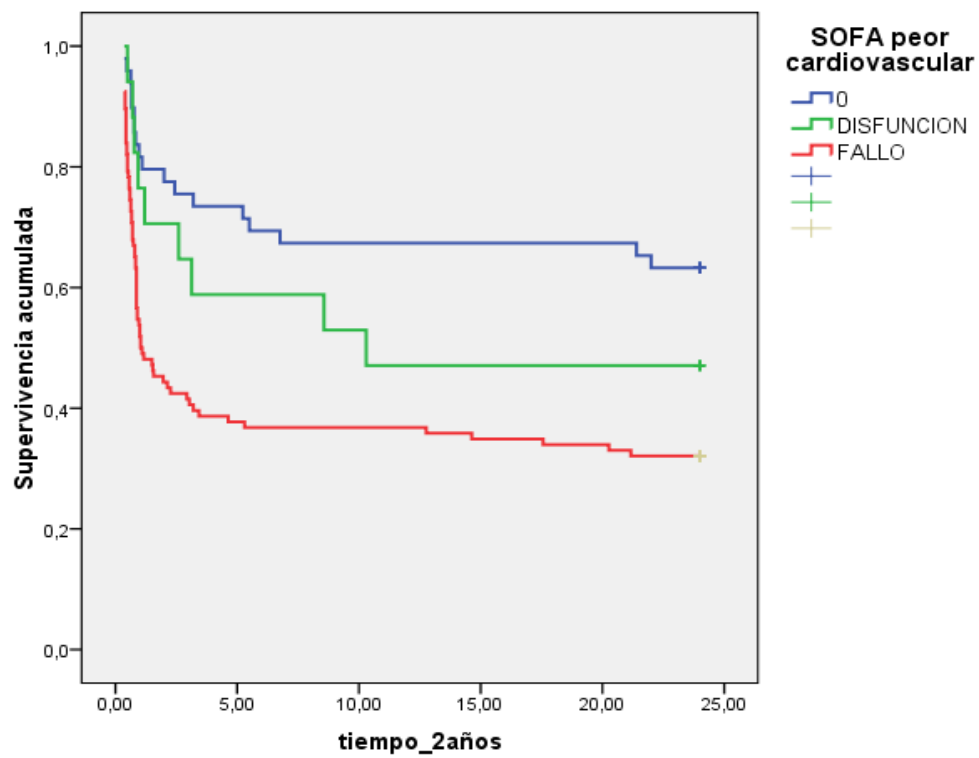


Fig 3. 17 Curva de supervivencia (estancia prol.), variable: SOFA peor cardiovascular.

3d) Estudio multivariable de supervivencia.

Se analizaron 174 casos de los cuales. Las variables introducidas en el análisis fueron: Edad, APACHE, Inmunodepresión, Diabetes, Cirrosis, EPOC, ATB mes previo, Clínica, Cirugía, antibioterapia empírica, TCRR, Infección nosocomial y tipo, SOFA peor por órganos. Los resultados se muestran en la tabla 3.9.

Variables	aHR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Edad	1,03	1,01	1,05	<0,01
Inmunodepresión	3,01	1,63	5,56	<0,01
Cirrosis	4,04	1,19	13,70	0,03
TCRR	1,96	1,12	3,42	0,02
Infección Nosocomial	1,67	1,08	2,56	0,02
SOFA peor respiratorio				
Sin afectación				<0,01
Disfunción	1,50	0,74	3,04	0,26
Fallo	2,51	1,36	4,63	<0,01
SOFA peor hematológico				
Sin afectación				0,04
Disfunción	1,79	1,11	2,89	0,02
Fallo	1,82	1,01	3,27	0,04

Tabla 3.9 Multivariable de supervivencia

La **edad**, **inmunodepresión** y **cirrosis** presentaron, tras ser ajustadas, una influencia negativa sobre la supervivencia a largo plazo. La **infección nosocomial** y las **TCRR** actuaron como factores de riesgo para la supervivencia a largo plazo.

El **fallo respiratorio** y la **disfunción y fallo hematológico** alcanzaron los mayores aHR (*adjusted Hazard ratio*) tras ajustarlas por el resto de variables.

4. SUBGRUPO SEPSIS NOSOCOMIAL

4a) Estudio descriptivo

En la tabla 4.1 observamos las variables demográficas, las relacionadas con la patología previa y las que recogen la gravedad al ingreso tanto en el subgrupo de sepsis comunitarias como en el subgrupo en estudio de sepsis nosocomiales.

<u>Variables</u>	<u>Sepsis comunitaria</u> n: 332	<u>Sepsis nosocomial</u> n: 186	<i>p</i>
Sexo masculino	183(55)	107(58)	0,6
Edad^a	64[52-72]	61[47-70]	0,02
EstanciaUCI^a	7[4-11]	9[5-17]	<0,01
Estancia hospitalaria^a	16[8-29]	40[20-68]	<0,01
Exitus en UCI	139(42)	70(38)	0,35
Exitus hospitalario	156(47)	86(46)	0,87
Exitus 2 años	180(54)	105(57)	0,65
Comorbilidades			
IRCT	15(4,5)	4(2)	0,17
Inmunodepresión	33(10)	42(23)	<0,01
Diabetes	80(24)	41(22)	0,59
Cirugía previa	17(5)	74(40)	<0,01
Cirrosis	18(5)	6(3)	0,25
Etilismo	40(12)	13(7)	0,07
Tabaquismo	54(16)	26(14)	0,5
EPOC	35(11)	16(9)	0,48
ICC	14(4)	11(6)	0,4
Neoplasia	30(9)	32(17)	<0,01
Sepsis 10 años	21(6)	24(13)	0,01
ATB mes previo	78(24)	79(43)	<0,01
APACHE II^a	18[12-24]	18[12-24]	0,9
Presentación clínica			
Sepsis	63(19)	47(25)	
Sepsis grave	110(33)	56(30)	
Shock séptico	159(48)	83(45)	
Cirugía	158(48)	100(54)	0,18

Tabla 4.1 Descriptivo por subgrupos. Variables demográficas y de gravedad al ingreso.
^a Mediana [rango intercuartílico].

Las estancias fueron más prolongadas en el subgrupo de sepsis nosocomial. No existieron diferencias significativas con respecto a la mortalidad en las distintas fases (UCI, hospitalaria, dos años).

Entre las comorbilidades, la inmunodepresión, la cirugía previa, la neoplasia, la sepsis y la antibioterapia previas fueron más frecuentes entre los pacientes con sepsis de origen nosocomial. No se registraron diferencias en las variables que valoran gravedad al ingreso.

En la tabla 4.2 se muestran las principales variables relacionadas con las características microbiológicas de la sepsis, su localización, la respuesta a tratamiento y la incidencia de infecciones nosocomiales, así como terapias específicas.

El origen de la sepsis asociado a catéter o desconocido fue más frecuente entre las nosocomiales, mientras que el origen pulmonar o neurológico predominó entre las comunitarias. También hubo diferencias significativas con respecto al tipo de germen causal, aumentando los Gram positivo y disminuyendo los desconocidos entre las nosocomiales.

La incidencia de bacteriemia entre las sepsis nosocomiales fue significativamente mayor. La antibioterapia empírica presentó un mayor porcentaje de adecuación en el grupo de nosocomial a expensas de un decremento en las no evaluables, manteniéndose la inadecuada similar en ambos grupos.

<u>Variables</u>	<u>Sepsis comunitaria</u> n: 332	<u>Sepsis nosocomial</u> n: 186	<i>p</i>
Origen de la sepsis			<0,01
Abdominal	136(41)	88(47)	
Catéter	2(1)	18(10)	
Desconocido	24(7)	27(15)	
Otros	5(2)	4(2)	
Partes blandas	29(9)	9(5)	
Pulmón	79(24)	24(13)	
SNC	15(5)	2(1)	
Urológico	42(13)	14(8)	
Tipo de sepsis			<0,01
Anaerobios	5(2)	2(1)	
Desconocido	130(39)	42(23)	
Gram negativo	99(30)	64(34)	
Gram positivo	51(15)	40(22)	
Hongos	5(2)	8(4)	
Parásitos	1(1)	2(1)	
Polimicrobiana	41(12)	28(15)	
Bacteriemia	97(29)	72(39)	0,03
Antibioterapia empírica			<0,01
Adecuada	171(52)	118(64)	
Inadecuada	33(10)	21(11)	
No evaluable	128(39)	47(25)	
Infección nosocomial	43(13)	31(17)	0,25
Tipo de IN			0,51
Bacteriemias	21(6)	16(9)	
Neumonías	19(6)	13(7)	
Ventilación mecánica	139(42)	69(37)	0,29
TCRR	38(11)	18(10)	0,53

Tabla 4.2 Descriptivo por subgrupos. Variables microbiológicas, antibioterapia y terapia intensiva

La tabla 4.3 recoge la gravedad de la evolución (afectaciones orgánicas), sin que se aprecien diferencias significativas entre ambos subgrupos.

<u>Variables</u>	<u>Sepsis comunitaria</u> n: 332	<u>Sepsis nosocomial</u> n: 186	<u>p</u>
SOFA peor^a	9[4-13]	8[3-13]	0,3
SOFA 1º día^a	7[3-11]	6[2-10]	0,07
SOFA máximo^a	9[4-14]	9[3-13]	0,3
Delta SOFA^a	1[0-3]	1[0-4]	0,09
SOFA renal			0,9
Sin afectación	88(27)	52(28)	
Disfunción	127(39)	71(39)	
Fallo	115(35)	60(33)	
SOFA respiratorio			0,06
Sin afectación	102(31)	75(41)	
Disfunción	74(22)	31(17)	
Fallo	154(47)	77(42)	
SOFA cardiovascular			0,11
Sin afectación	106(32)	59(32)	
Disfunción	25(8)	24(13)	
Fallo	199(60)	100(55)	
SOFA hematológico			0,92
Sin afectación	157(48)	87(48)	
Disfunción	107(33)	57(31)	
Fallo	66(20)	39(21)	
SOFA neurológico			0,28
Sin afectación	169(51)	107(59)	
Disfunción	112(34)	52(28)	
Fallo	49(15)	24(13)	
SOFA hepático			0,54
Sin afectación	157(48)	96(53)	
Disfunción	138(42)	71(39)	
Fallo	35(11)	16(9)	

Tabla 4.3 Descriptivo por subgrupos. Variables de afectación orgánica.
^a Mediana [rango intercuartílico].

4b) Estudio bivariable de la mortalidad a los dos años

La tabla 4.4 muestra las variables demográficas y las relacionadas con patología crónica y gravedad al ingreso. La edad media fue superior entre los fallecidos. La inmunodepresión y la diabetes predominaron entre los fallecidos, así como una mayor puntuación en la escala APACHE y gravedad en la presentación clínica.

<u>Variables</u>	<u>Vivos</u> n=81 n(%)	<u>Muertos</u> n=105 n(%)	<u>p</u>
Sexo masculino	43(53)	64(61)	0,3
Edad^a	57[40-67]	65[53-72]	<0,01
Estancia en UCI^a	9[6-16]	8[4-18]	0,4
Estancia Hospitalaria^a	52[27-74]	29[16-63]	<0,01
Comorbilidades			
IRCT	2(3)	2(2)	0,8
Inmunodepresión	12(15)	30(29)	0,03
Diabetes	12(15)	29(28)	0,04
Cirugía previa	33(41)	64(61)	0,8
Cirrosis	2(3)	4(4)	0,6
Etilismo	5(6)	8(8)	0,7
Tabaquismo	12(15)	14(13)	0,7
EPOC	7(9)	9(9)	0,9
ICC	3(4)	8(8)	0,3
Neoplasia	11(14)	21(20)	0,3
Sepsis 10 años	12(15)	12(12)	0,5
ATB previa	31(38)	48(46)	0,3
APACHE II^a	14[10-19]	21[16-26]	<0,01
Presentación clínica			
Sepsis	35(43)	12(11)	
Sepsis grave	24(30)	32(31)	
Shock séptico	22(27)	61(58)	
Cirugía	49(61)	51(49)	0,1

Tabla 4.4 Bivariable mortalidad dos años. Variables demográficas y de gravedad al ingreso.

^a Mediana [rango intercuartílico].

La tabla 4.5 muestra los resultados relacionados con los apartados de microbiología y características de la sepsis. El origen pulmonar fue más frecuente entre los fallecidos, mientras que en los vivos el porcentaje de origen urológico fue significativamente mayor. La incidencia de infección nosocomial predominó entre los fallecidos.

<u>Variables</u>	<u>Vivos</u> n=81 n(%)	<u>Muertos</u> n=105 n(%)	<u>p</u>
Origen de la sepsis			<0,01
Abdominal	40(49)	48(46)	
Catéter	7(9)	11(11)	
Desconocido	10(12)	17(16)	
Otros	3(4)	1(1)	
Partes blandas	4(5)	5(5)	
Pulmón	4(5)	20(19)	
SNC	1(1)	1(1)	
Urológico	12(15)	2(2)	
Tipo de sepsis			0,4
Anaerobios	1(1)	1(1)	
Desconocido	18(22)	24(23)	
Gram negativo	34(42)	30(29)	
Gram positivo	16(20)	24(23)	
Hongos	3(4)	5(5)	
Parásitos	0	2(2)	
Polimicrobiana	9(11)	19(18)	
Bacteriemia	31(38)	41(39)	0,9
Antibioterapia empírica			0,2
Adecuada	55(68)	63(60)	
Inadecuada	5(6)	16(15)	
No evaluable	21(26)	26(25)	
Infección nosocomial	6(7)	25(24)	<0,01
Tipo de IN			<0,01
Bacteriemias	4(5)	12(11)	
Neumonías	1(1)	12(11)	

Tabla 4.5 Bivariable mortalidad dos años. Variables microbiológicas y antibioterapia.

Por último, la tabla 4.6 recoge las variables que caracterizan la gravedad de la evolución. Todos los SOFA sumatorios, peores por órganos, VM prolongada y TCRR predominaron significativamente entre los fallecidos.

<u>Variables</u>	<u>Vivos</u> n=81 n(%)	<u>Muertos</u> n=105 n(%)	<u>p</u>
SOFA renal			<0,01
Sin afectación	38(47)	14(14)	
Disfunción	32(40)	39(38)	
Fallo	11(14)	49(48)	
SOFA respiratorio			<0,01
Sin afectación	55(68)	20(20)	
Disfunción	13(16)	18(18)	
Fallo	13(16)	64(63)	
SOFA cardiovascular			<0,01
Sin afectación	45(56)	14(14)	
Disfunción	11(14)	13(13)	
Fallo	25(31)	75(74)	
SOFA hematológico			<0,01
Sin afectación	53(65)	34(33)	
Disfunción	16(20)	41(40)	
Fallo	12(15)	27(27)	
SOFA neurológico			<0,01
Sin afectación	63(78)	44(43)	
Disfunción	13(16)	39(38)	
Fallo	5(6)	19(19)	
SOFA hepático			<0,01
Sin afectación	54(67)	42(41)	
Disfunción	24(30)	47(46)	
Fallo	3(4)	13(13)	
Ventilación mecánica	11(14)	58(55)	<0,01
TCRR	4(5)	14(13)	0,05
SOFA peor^a	3[1-9]	11[8-14]	<0,01
SOFA 1º día^a	3[1-6]	8[6-12]	<0,01
SOFA máximo^a	4[1-9]	12[8-15]	<0,01
Delta SOFA^a	0[0-1]	3[1-6]	<0,01

Tabla 4.6 Bivariable mortalidad dos años. Variables de afectación orgánica y terapia intensiva.

^a Mediana [rango intercuartílico].

4c) Estudio bivariante de la supervivencia a los dos años

A continuación, se muestran en la tabla 4.7 los resultados del análisis bivariante de supervivencia no ajustado (regresión de Cox), detallando los *hazard ratio* y sus intervalos de confianza.

Variabes	HR	IC 95%	p
Sexo masculino	0,89	0,61-1,3	0,6
Edad	1,02	1,01-1,04	<0,01
Estancia UCI	0,99	0,97-1	0,19
Estancia hospitalaria	0,99	0,99-0,99	<0,01
Quirúrgico	0,75	0,52-1,11	0,15
APACHE II	1,09	1,07-1,12	<0,01
Clínica de presentación			
Sepsis	1.0 (referente)		
Sepsis grave	2,96	1,53-5,76	<0,01
Shock séptico	5,08	2,73-9,47	<0,01
Antibioterapia empírica			
Adecuada	1.0 (referente)		
Inadecuada	1,7	0,98-2,9	0,06
No evaluable	1,09	0,7-1,7	0,7
IRCT	0,68	0,17-2,7	0,6
Inmunodepresión	1,77	1,2-2,71	<0,01
Diabetes	1,53	0,9-2,354	0,05
Cirugía previa	0,89	0,6-1,3	0,55
Cirrosis	1,2	0,44-3,2	0,7
Etilismo	1,01	0,49-2,1	0,9
Tabaquismo	0,9	0,5-1,6	0,7
EPOC	1,1	0,6-2,2	0,7
ICC	1,6	0,8-3,4	0,18
Neoplasia	1,3	0,8-2,1	0,27
Sepsis 10 años previos	0,9	0,5-1,6	0,7
Antibioterapia mes previo	1,2	0,8-1,7	0,3
Origen de la sepsis			
Urológico	1,0 (referente)		
Abdomen	1,05	0,55-2,03	0,9
Catéter	1,35	0,78-2,34	0,3
Desconocido	0,34	0,05-2,47	0,3
Otros	1,2	0,48-3,05	0,7
Partes blandas	2,04	1,21-3,44	0,01
Pulmón	1,05	0,15-7,64	0,9
SNC	0,2	0,05-0,83	0,03
Tipo de sepsis			

Polimicrobiana	1,0 (referente)		
Anaerobios	1,01	0,14-7,45	0,9
Desconocido	0,76	0,1-5,59	0,8
Gram negativo	1,01	0,14-7,42	0,9
Gram positivo	1,15	0,13-9,8	0,9
Hongos	2,49	0,22-27,6	0,5
Bacteriemia	1,28	0,17-9,55	0,8
TCRR	1,11	1,19-3,71	0,01
VM prolongada	4,1	2,7-6,2	<0,01
Infección nosocomial	1,72	1,09-2,71	0,02
Tipo de Infección nosocomial			
Sin IN	1,0 (referente)		
Bacteriemia	1,6	0,87-2,94	0,13
Neumonía	2,13	1,15-3,93	0,02
SOFA peor	1,2	1,16-1,25	<0,01
SOFA 1º día	1,2	1,15-1,25	<0,01
SOFA máximo	1,18	1,14-1,22	<0,01
Delta SOFA	1,14	1,09-1,19	<0,01
SOFA peor renal			
Sin afectación	1,0 (referente)		
Disfunción	2,55	1,39-4,7	<0,01
Fallo	5,85	3,21-10,66	<0,01
SOFA peor respiratorio			
Sin afectación	1,0 (referente)		
Disfunción	2,89	1,53-5,48	<0,01
Fallo	7,31	4,38-12,22	<0,01
SOFA peor cardiovascular			
Sin afectación	1,0 (referente)		
Disfunción	2,96	1,39-6,29	<0,01
Fallo	5,69	3,21-10,13	<0,01
SOFA peor hematológico			
Sin afectación	1,0 (referente)		
Disfunción	2,24	1,42-3,53	<0,01
Fallo	2,67	1,6-4,44	<0,01
SOFA peor neurológico			
Sin afectación	1,0 (referente)		
Disfunción	2,54	1,64-3,92	<0,01
Fallo	3,35	1,94-5,79	<0,01
SOFA peor hepático			
Sin afectación	1,0 (referente)		
Disfunción	1,84	1,27-2,8	<0,01
Fallo	2,64	1,41-4,95	<0,01

Tabla 4.7 Bivariable supervivencia dos años.

La edad, inmunodepresión y diabetes afectaron significativamente a la supervivencia tardía. La puntuación APACHE y la presentación clínica, marcadores de gravedad al ingreso, constituyeron factores de riesgo que afectaban a la supervivencia. La infección nosocomial, a expensas de la neumonía, presentó un HR elevado. Los requerimientos de VM prolongada y TCRR influyeron negativamente sobre la supervivencia. Todos los SOFA sumatorios así como todos los SOFA peor por órgano, tanto en su categorías de disfunción como en las de fallo, afectaron negativamente a la supervivencia alcanzando los mayores HR.

En la tabla 4.8 se muestra la supervivencia en meses de las variables que resultaron significativas en el análisis de Kaplan-Meier.

<u>Variab</u> les	<u>Categorías</u>	<u>Supervivencia en meses</u>	<u>Intervalo en meses</u>	<u>p</u>
Clínica de presentación	Sepsis	19,6	17-22,2	<0,01
	Sepsis grave	11,7	8,8-14,7	
	Shock séptico	7,4	5,1-9,6	
Inmunodepresión	no	12,7	10,9-14,6	<0,01
	sí	8,3	4,9-11,7	
Diabetes	no	12,6	10,7-14,47	0,04
	sí	8,8	5,6-12	
Infección nosocomial	no	12,9	11,2-14,8	0,02
	sí	5,8	2,6-8,9	
Tipo de Infección nosocomial	Sin IN	12,9	11,2-14,8	<0,01
	Bacteriemia	6,9	1,1-11,8	
	Neumonía	3,2	0-6,6	
TCRR	no	12,4	10,7-14,1	<0,01
	sí	5,7	1,2-10,3	
Quirúrgico	no	10,6	8,3-13	0,1
	sí	12,8	10,5-15	
SOFA peor renal	Sin afectación	18,4	15,8-21	<0,01
	Disfunción	12,6	9,7-14,8	
	Fallo	5,5	3,2-7,9	
SOFA peor respiratorio	Sin afectación	19,4	17,5-21,2	<0,01
	Disfunción	11,5	7,6-15,5	
	Fallo	4,6	2,6-6,5	
SOFA peor cardiovascular	Sin afectación	20	17,9-22	<0,01
	Disfunción	11,9	7,4-16,4	
	Fallo	6,9	4,9-8,9	
SOFA peor hematológico	Sin afectación	15,6	13,3-17,9	<0,01
	Disfunción	8,7	5,9-11,4	

	Fallo	7,9	4,5-11,3	
SOFA peor neurológico	Sin afectación	15,4	13,3-17,4	
	Disfunción	7,4	4,7-10,2	<0,01
	Fallo	5,3	1,5-9,2	
SOFA peor hepático	Sin afectación	14,6	12,4-16,8	
	Disfunción	9,4	6,8-11,9	<0,01
	Fallo	5,6	1,1-10,1	

Tabla 4.8 Bivariable supervivencia dos años. Kaplan-Meier.

Las curvas de supervivencia de las variables que alcanzaron, dentro del análisis bivariable de supervivencia, significación estadística suficiente para su inclusión en el multivariable se exponen seguidamente.

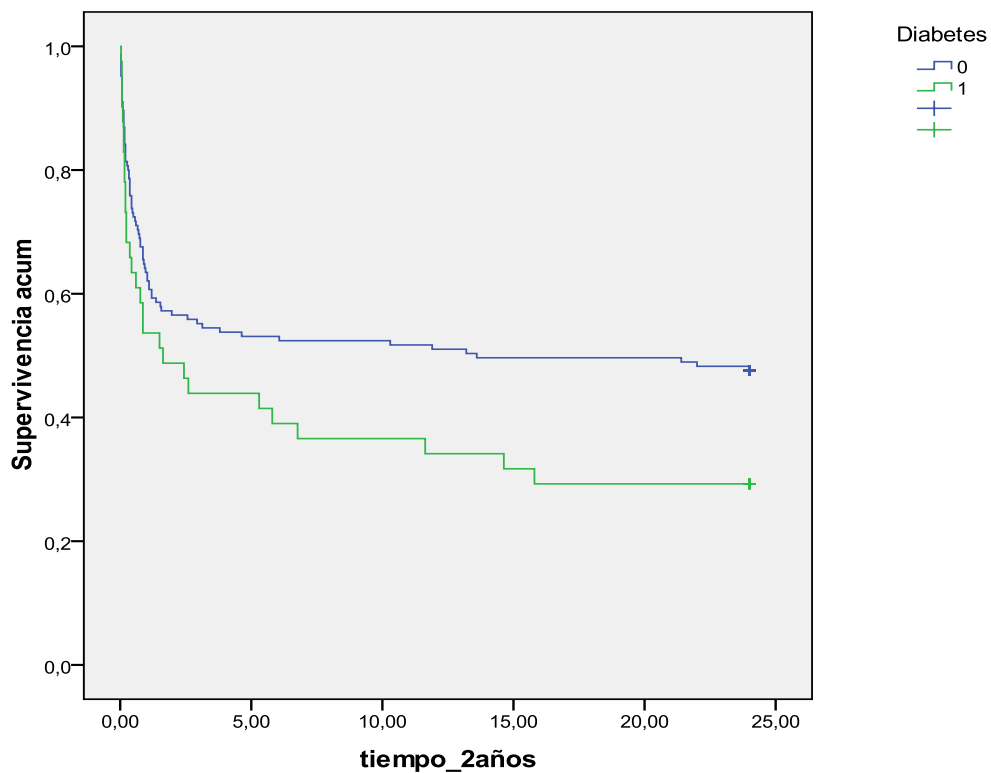


Fig. 4. 1 Curva de supervivencia (nosocomial.), variable: diabetes

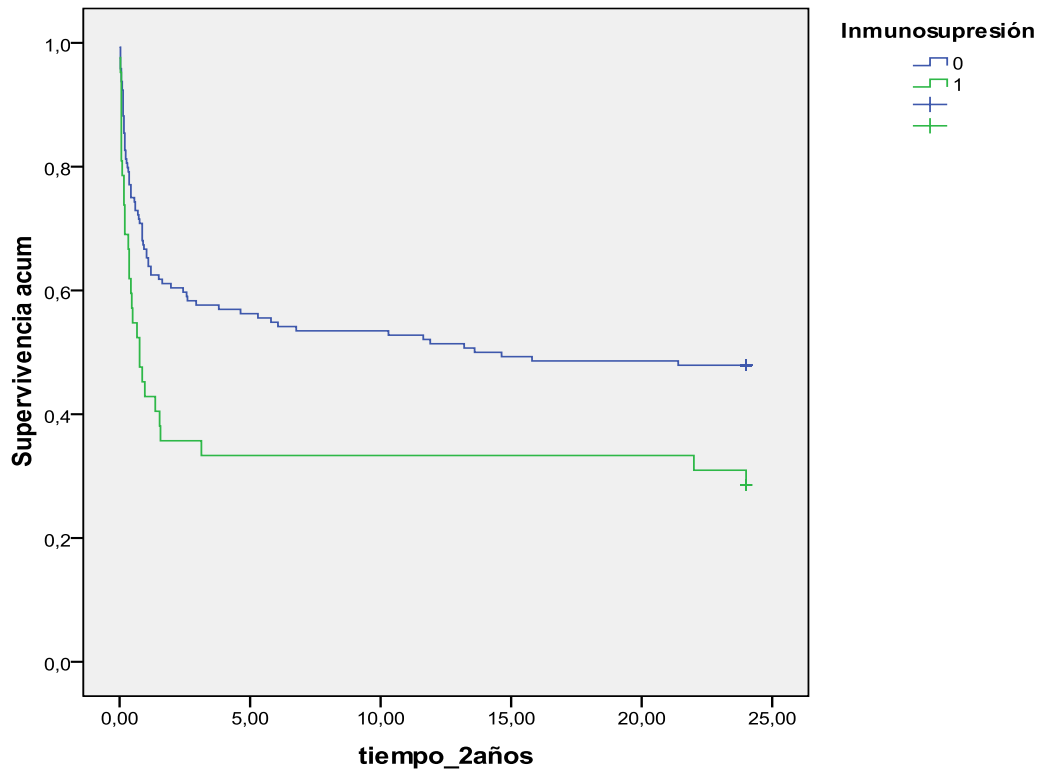


Fig. 4.2 Curva de supervivencia (nosocomial.), variable: inmunodepresión

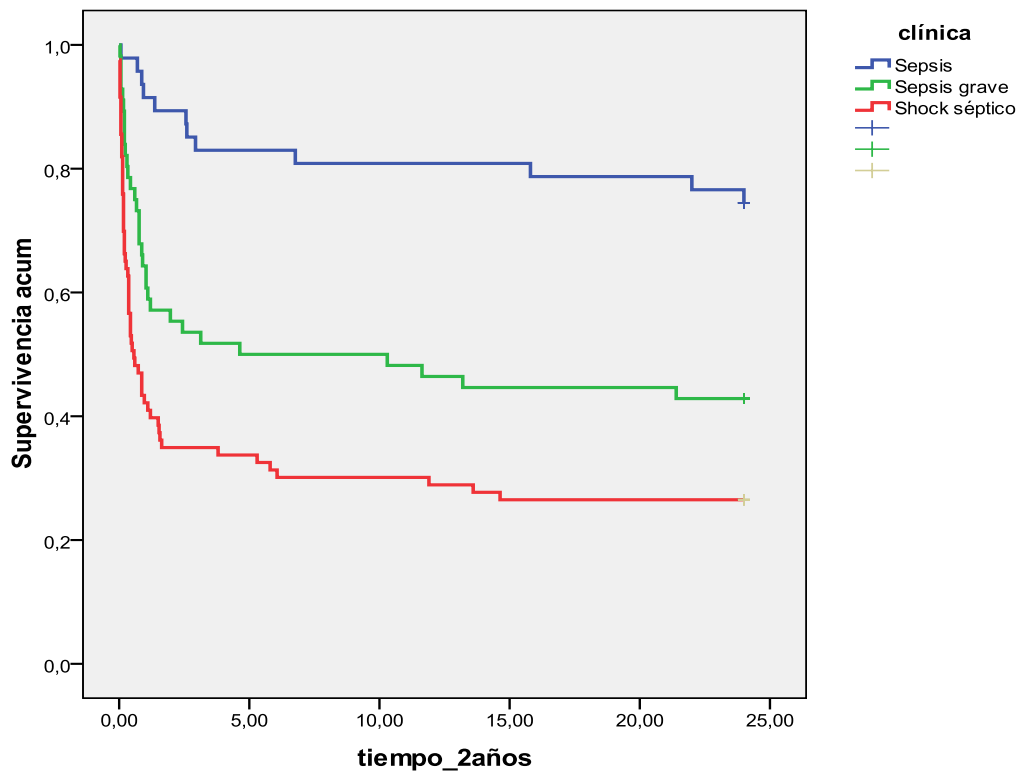


Fig. 4.3 Curva de supervivencia (nosocomial.), variable: clínica al ingreso.

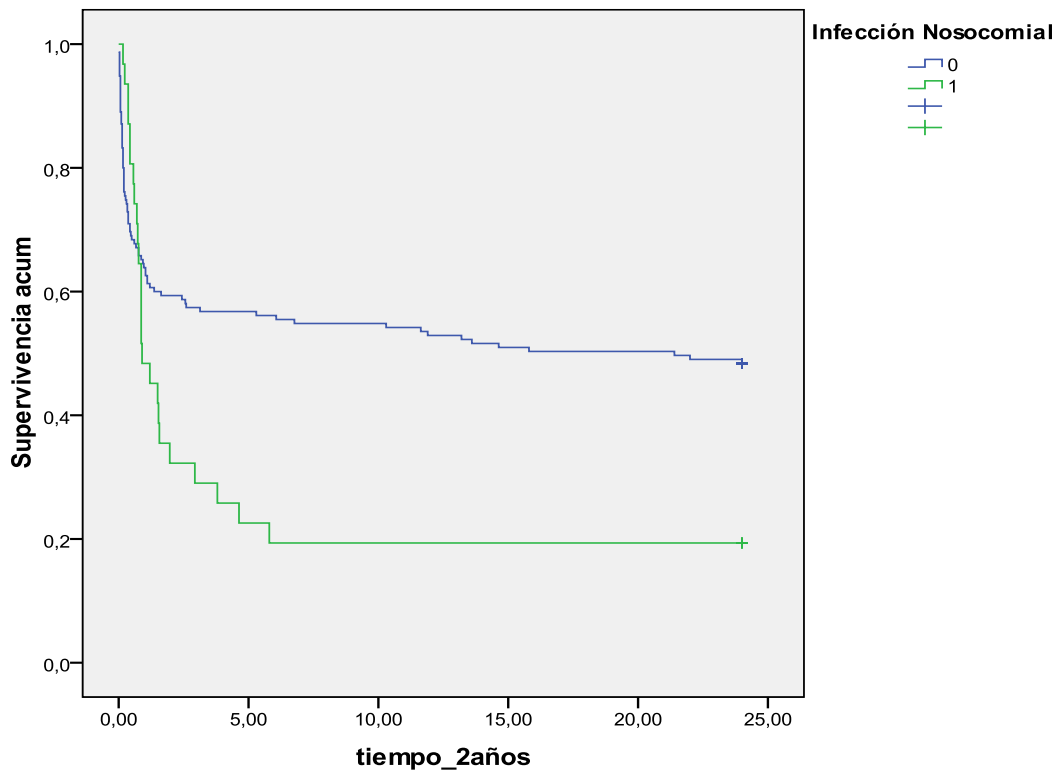


Fig. 4.4 Curva de supervivencia (nosocomial.), variable: infección nosocomial

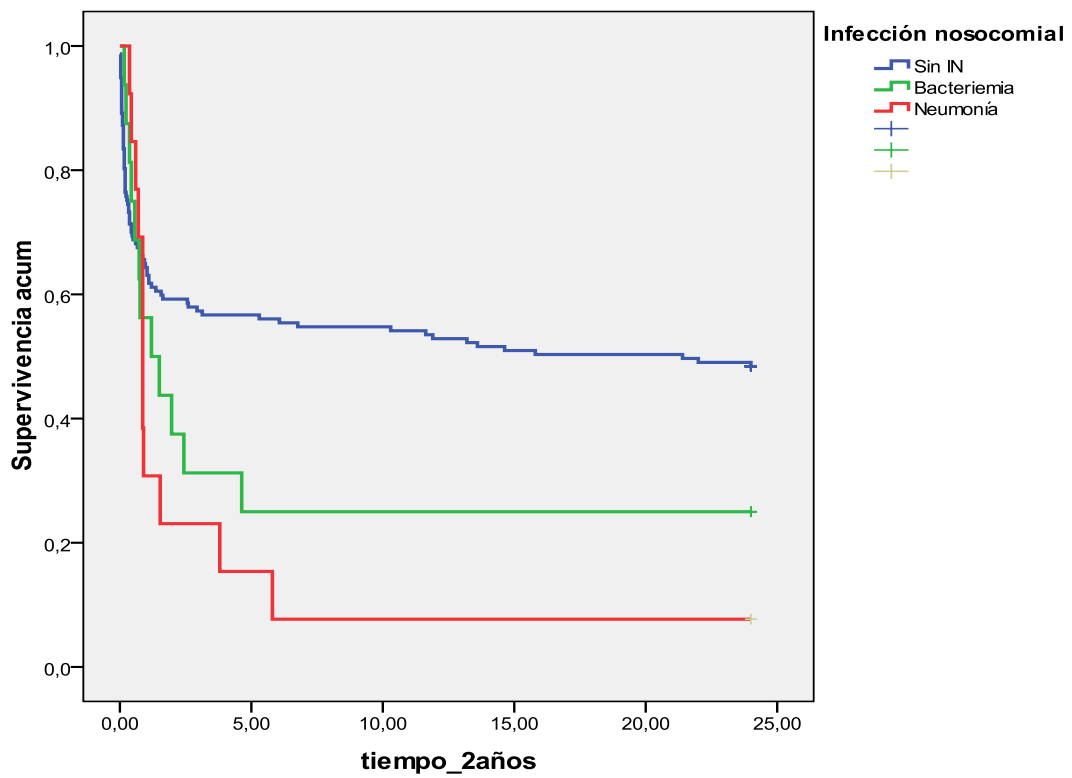


Fig. 4.5 Curva de supervivencia (nosocomial.), variable: tipo de infección nosocomial.

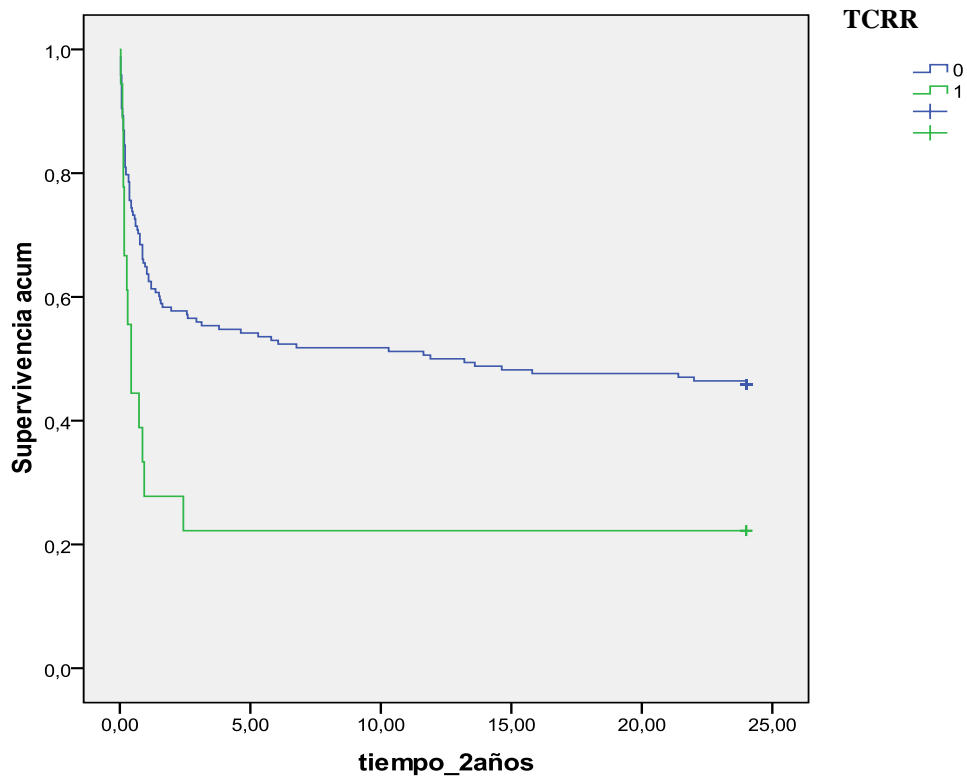


Fig. 4.6 Curva de supervivencia (nosocomial.), variable: técnicas continuas de reemplazo renal.

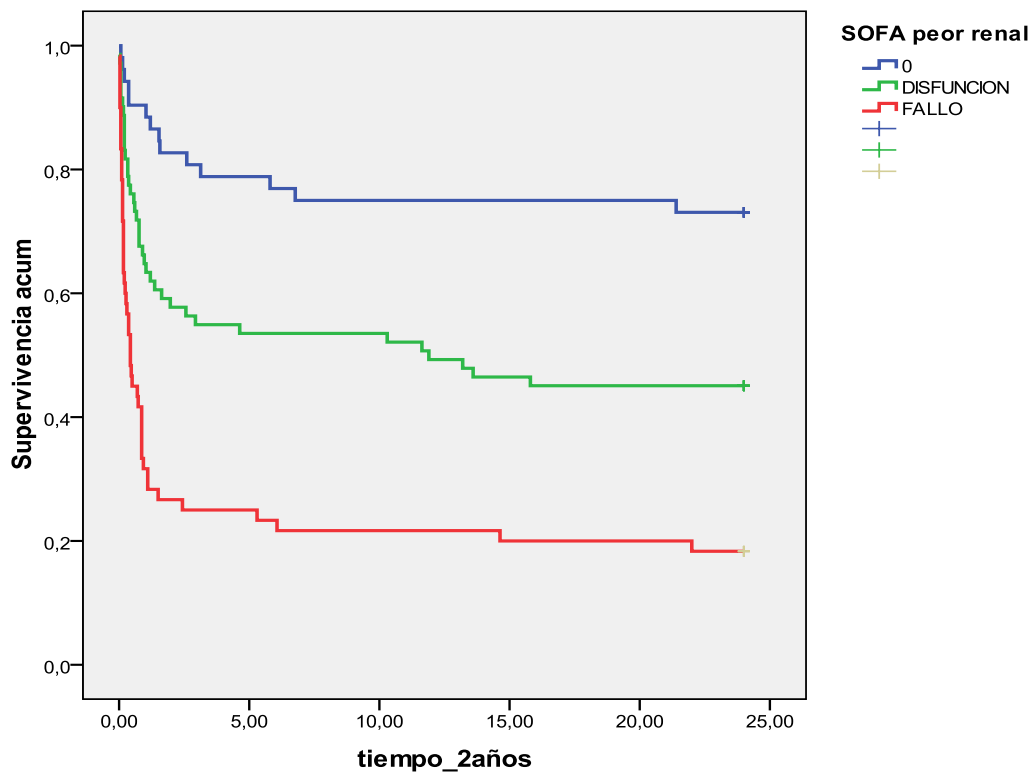


Fig. 4.7 Curva de supervivencia (nosocomial.), variable: SOFA peor renal.

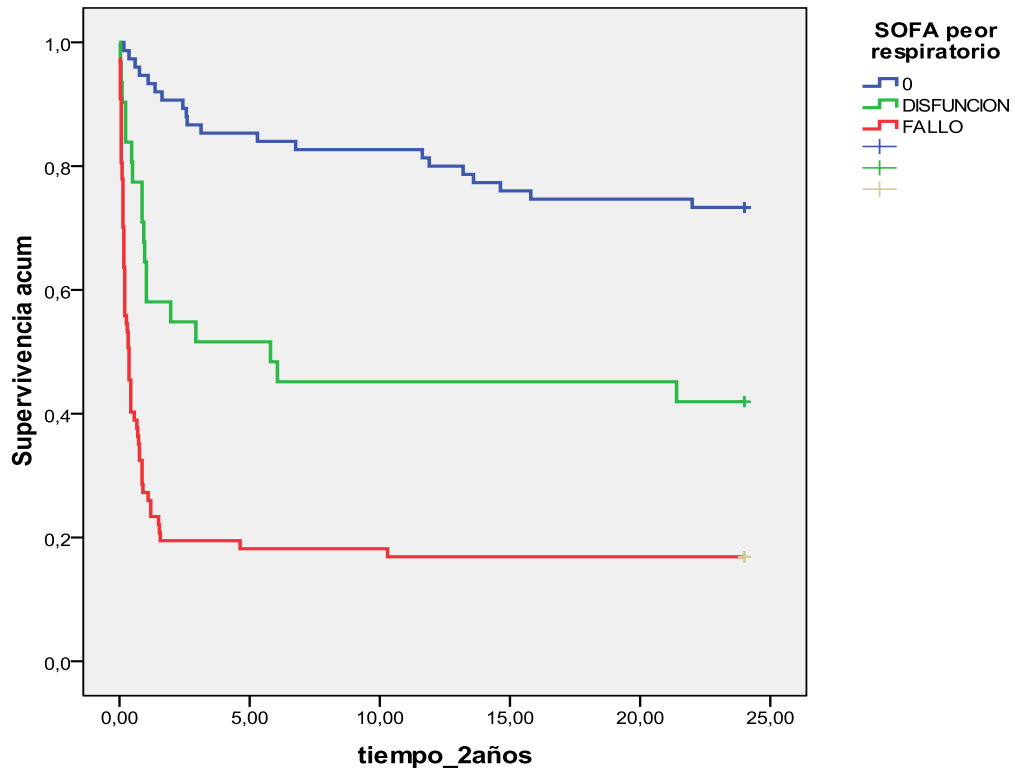


Fig. 4.8 Curva de supervivencia (nosocomial.), variable: SOFA peor respiratorio.

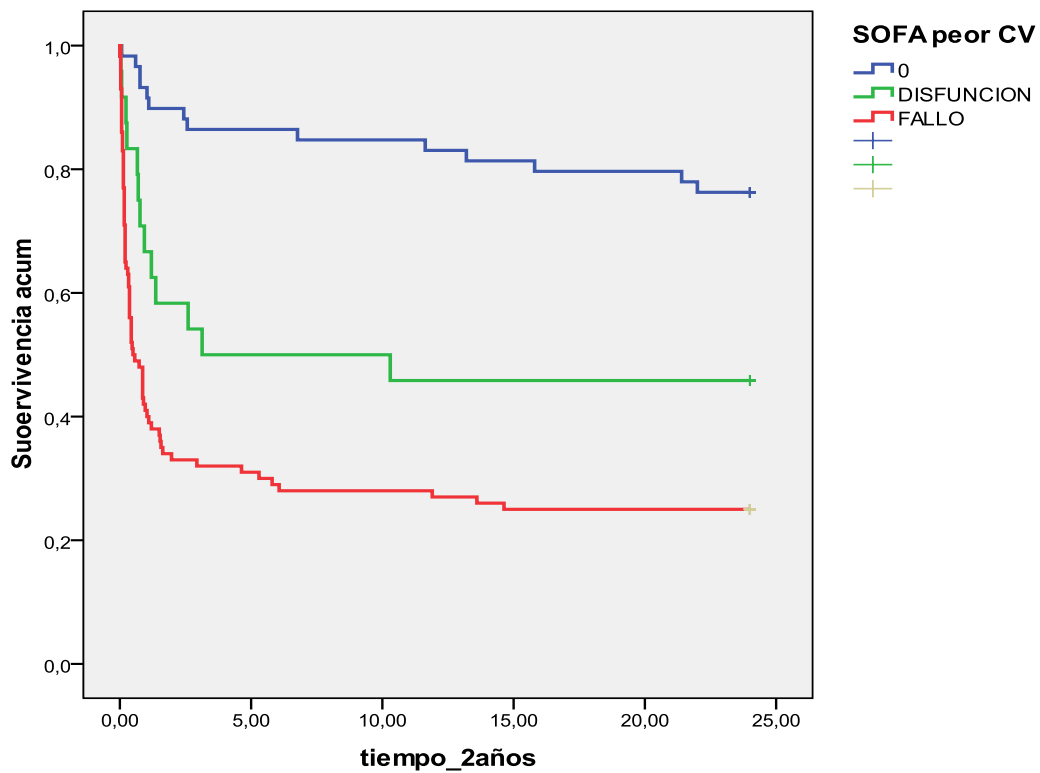


Fig. 4.9 Curva de supervivencia (nosocomial.), variable: SOFA peor cardiovascular.

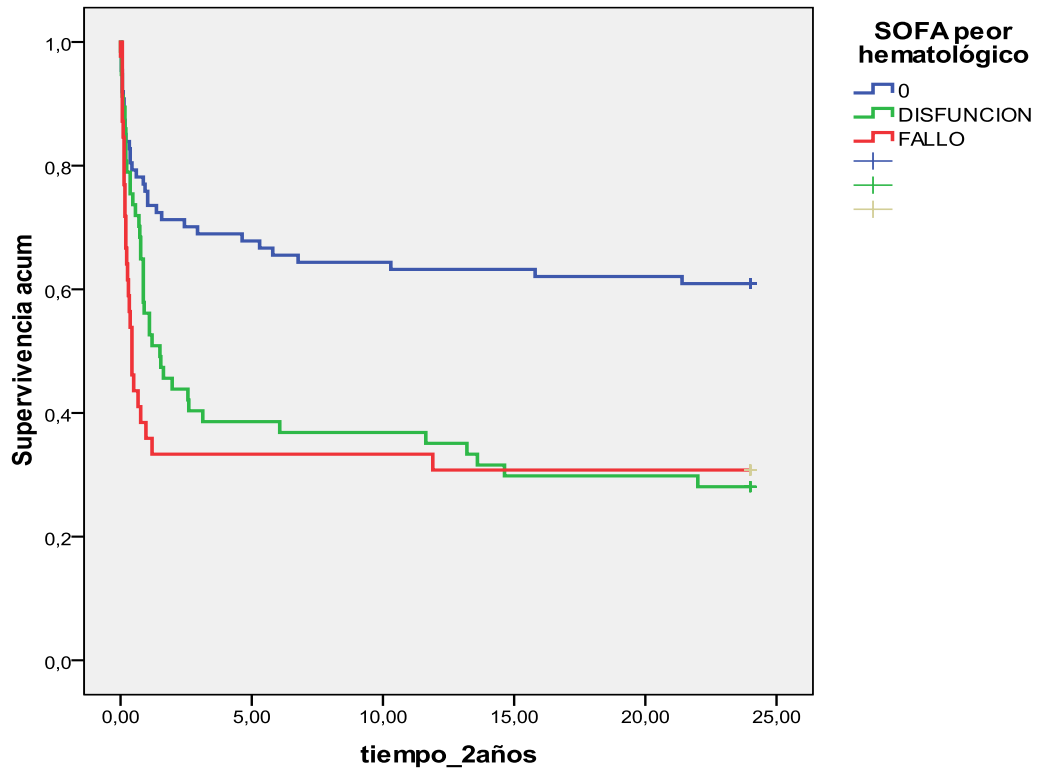


Fig. 4.10 Curva de supervivencia (nosocomial.), variable: SOFA peor hematológico.

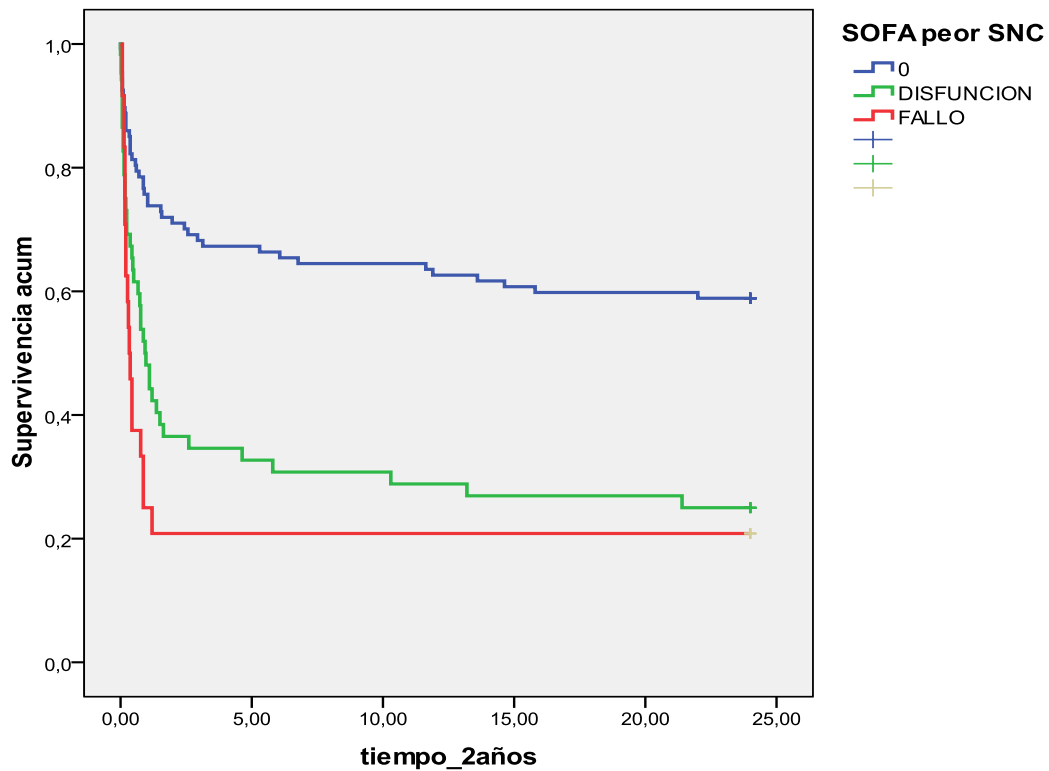


Fig. 4.11 Curva de supervivencia (nosocomial.), variable: SOFA peor neurológico.

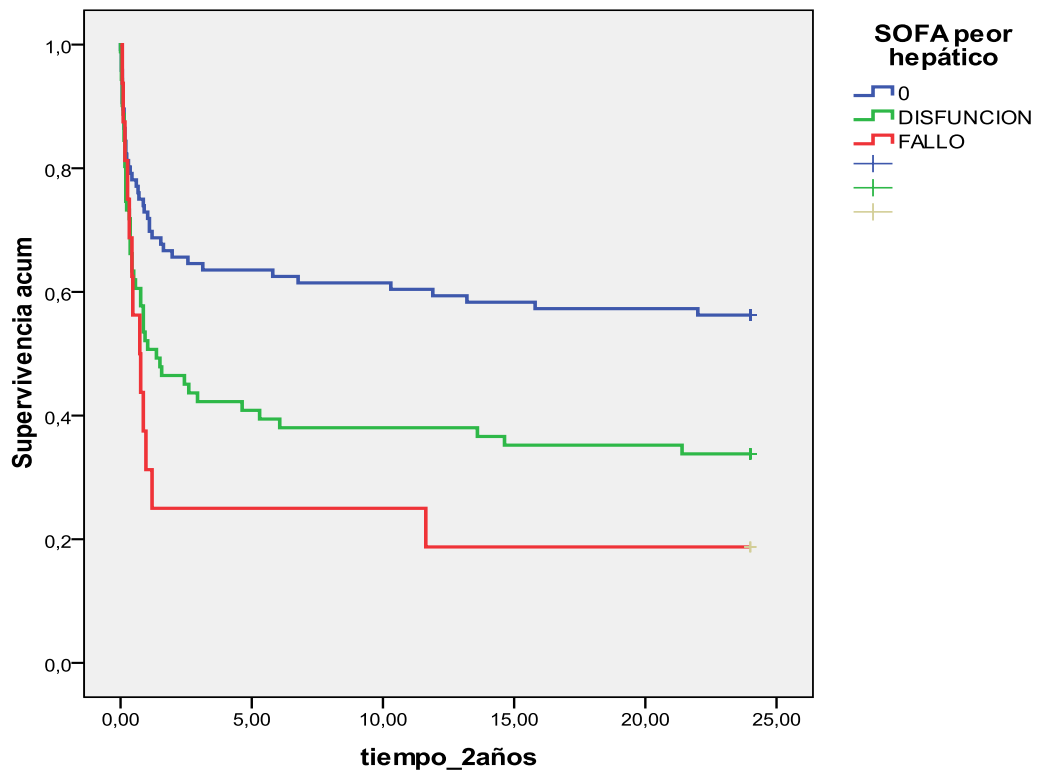


Fig. 4. 12 Curva de supervivencia (nosocomial.), variable: SOFA peor hepático.

4d) Estudio multivariable de la supervivencia a los dos años.

Finalmente la edad, APACHE, los SOFA peor por órganos, la inmunodepresión, la diabetes, la clínica al ingreso, el carácter quirúrgico, la TCRR y la Infección nosocomial fueron introducidas en el modelo.

El análisis multivariable de supervivencia aportó los siguientes resultados (Tabla 4.9):

Variables	RR	I.C. 95,0%		p
		Inferior	Superior	
Edad	1,02	1,00	1,04	<0,01
Inmunodepresión	2,46	1,53	3,96	<0,01
SOFA peor renal				
Sin afectación				0,01
Disfunción	1,61	0,86	3,01	0,13
Fallo	2,93	1,56	5,49	<0,01
SOFA peor respiratorio				
Sin afectación				<0,01
Disfunción	2,02	1,05	3,89	0,03
Fallo	4,89	2,85	8,39	<0,01

*Tabla 4.9 Multivariable de supervivencia
aHR: adjusted hazard ratio*

La **edad** y la **inmunodepresión**, tras ajustarlas por las demás variables introducidas, permanecieron en el modelo como factores de riesgo.

El **fallo renal** y **respiratorio** alcanzaron los mayores HR tras ajustarlos por las demás variables introducidas.

DISCUSIÓN

Objetivo primario

Analizar los predictores de mortalidad a largo plazo (2 años) en aquellos pacientes que ingresan en la Unidad de Cuidados Intensivos por síndromes sépticos.

El 55% de los pacientes incluidos en nuestro estudio ha fallecido dos años después de padecer el cuadro séptico. La mortalidad en UCI es del 40%, alcanzando un 46% cuando nos referimos a la mortalidad hospitalaria. La representación gráfica de la supervivencia global en la muestra clarifica su distribución (*fig. 1.1, página 64*), mostrando una primera inflexión de pendiente muy marcada que afectaría principalmente al primer mes del estudio (77% de los fallecimientos), una segunda inflexión menos pronunciada que se extendería hasta los 6 meses de evolución (91% de los fallecimientos) y, a partir de ese punto, una discreta pendiente acorde con la evolución de la supervivencia.

Cuando comparamos estos resultados con estudios previos comprobamos una tendencia clara hacia un aumento de supervivencia a largo plazo, de tal manera que Sasse, en un estudio realizado en 1995, muestra una **mortalidad** al año del 72% (51% en nuestro estudio), con una mortalidad hospitalaria del 51% (46% en nuestro estudio) y con sólo un 3% de los decesos entre los 6 meses y el año de seguimiento (37), datos que apuntan a una reducción de la mortalidad en nuestro estudio concentrada en el periodo desde el alta hospitalaria hasta cumplir el año de seguimiento. La elevada mortalidad se concentra en la fase aguda, justificada, al menos en parte, porque se incluye un alto porcentaje de pacientes con neoplasia o SIDA entre sus comorbilidades. Sin embargo, esta elevada mortalidad se repite en el estudio de Perl, publicado a su vez en 1995, si

bien su distribución varía, presentando una mortalidad a los 6 meses del 43% que asciende al 78% al año, alcanzando el 92% de la muestra a los dos años (26).

En el estudio de Quartin, publicado en 1997 (n: 1.505) la mortalidad a los 30 días de los pacientes sépticos alcanzó el 39%, incrementándose hasta el 62% al año, lo que supone un resultado más ajustado al de nuestro trabajo, aunque destaca la escasa proporción del shock séptico como expresión clínica, 15% frente al 46% en nuestro estudio, dato que apoyaría firmemente la existencia de una menor mortalidad relativa entre nuestros pacientes, si se pondera la gravedad de la presentación clínica al ingreso (25).

Estudios posteriores publicados en 2003 y que analizan la evolución de grupos en periodos más recientes (1991-2000), restringiéndose a aquellos que ingresan con sepsis grave, presentan una mortalidad hospitalaria del 21% que asciende a un 52% al año de ingreso (15). En nuestro medio, la mortalidad de la sepsis grave en UCI y hospitalaria se ha recogido en un estudio multicéntrico publicado por Blanco en 2008 como del 48 y 54% respectivamente (13). De nuevo, la ausencia de pacientes con shock séptico en este estudio subraya los resultados favorables en nuestra muestra a pesar de presentar una mortalidad absoluta mayor. Puskarich, en un estudio actual que evalúa los resultados a largo plazo de la implantación de un programa de tratamiento específico para pacientes con sepsis grave y shock séptico, recoge una mortalidad al año del 49% (68).

En la revisión sistemática sobre la mortalidad tardía en la sepsis publicada en 2010 por Winters se recogen estudios muy heterogéneos que evalúan los resultados tardíos (definido arbitrariamente como posteriores a los 3 meses de ingreso) de la sepsis. La mortalidad al año osciló entre el 21,5% y el 71,9%. Varios de los estudios analizados presentaban diseños de baja calidad y sus objetivos no se ajustaban a los estándares para

el análisis de resultados tardíos. Por tanto, no se pudo obtener un análisis cuantitativo de los resultados de la revisión. La revisión concluye que la mortalidad se extiende a periodos superiores a los usados en el seguimiento de la mayoría de estudios sobre la sepsis (69).

La mortalidad tras el alta de UCI alcanza el 15% en nuestro estudio, siendo del 9% tras el alta hospitalaria. Nuestros resultados son similares a los registrados en los tres estudios previos que analizan la supervivencia a dos años tras el evento séptico. Estos estudios, recogidos en la revisión sistemática del 2010, presentan diferencias relevantes con respecto al nuestro. El estudio de Angus, publicado en el 2004 y llevado a cabo sobre 1.220 pacientes tratados con proteína C activada, excluye la mortalidad hospitalaria, lo que explica su relativa baja mortalidad del 49,5% a los 2,5 años de seguimiento (45). Korosec publica en el año 2006 un estudio sobre 66 pacientes sépticos con una mortalidad a 2 años del 67% (70). En el caso del estudio de Karlsson, publicado en el 2009, la ausencia de pacientes con shock séptico dentro de la muestra (n:498), mayoritarios en nuestro estudio, condiciona a su vez los resultados aparentemente positivos, con una mortalidad a los 2 años del 44,9% (71). Podríamos concluir que la mortalidad global de nuestro estudio se encuentra en la franja inferior del rango reportado por los estudios previos.

En los estudios que comparan la mortalidad tardía en la sepsis frente a otros pacientes críticos, como los politraumatizados, observamos que la mortalidad acumulada a los dos años es del 67% frente al 43% en los pacientes politraumatizados, y este diferencial en la mortalidad se sostiene a lo largo de los diferentes periodos, sugiriendo que la sepsis mantiene una influencia notable en la mortalidad tardía (70).

Para analizar los resultados dividiremos las variables estudiadas en aquellas que recogen la patología crónica y los factores previos al cuadro, las que expresan gravedad al ingreso de nuestros pacientes, las que determinan la gravedad en su evolución y, finalmente, las intervenciones terapéuticas examinadas y la infección nosocomial.

La **patología crónica y los factores previos al cuadro séptico** se han establecido como la edad y las comorbilidades.

La edad, a pesar de su fuerte asociación con la mortalidad a dos años y de su evidente influencia sobre la supervivencia y la mortalidad en el estudio bivariado, no alcanza la significación suficiente para que, tras ajustar con el resto de variables, permanezca como predictor independiente en el análisis multivariado de supervivencia. Puede explicarse su ausencia desde el punto de vista de la edad como factor de riesgo para la mortalidad acumulada a los dos años, o lo que es lo mismo, para la mortalidad ocurrida en ese periodo sin discriminar en qué momento del mismo. Esto explicaría que al analizar la supervivencia a dos años, su asociación, al ajustarla por otras variables, no resulte significativa o lo que es lo mismo: la edad no sea un factor que afecte a la supervivencia durante todo el proceso de seguimiento.

En un estudio previo, llevado a cabo por Chelluri en 1993, realizado sobre una pequeña muestra de pacientes críticos no exclusivamente sépticos, se determinó que la edad no era un marcador fiable de supervivencia a largo plazo (12 meses), ni siquiera de la calidad de vida de los supervivientes (53). En el ya citado estudio de Sasse, en 1995, se llegó a una conclusión similar sobre una cohorte de 153 sépticos seguidos durante un año (37). La edad no se asoció a la mortalidad o supervivencia a largo plazo, aludiéndose, como justificación a este hallazgo, al llamado “efecto del superviviente”, en el que se asume que pacientes longevos que se enfrentan a un episodio séptico

constituyen una población seleccionada de supervivientes a otras patologías o eventos, actuando el tiempo como proceso de selección (72). Similar resultado muestra el estudio realizado por Perl et al sobre pacientes con sepsis por Gram negativos sometidos a un seguimiento durante tres años. En este caso, las comorbilidades y la gravedad de la enfermedad desplazan a la edad como factor de riesgo, tanto al ingreso como en el análisis de factores implicados durante todo el proceso de hospitalización (26). La edad, sin embargo, si ha demostrado su influencia en el pronóstico a corto plazo en los pacientes sépticos, especialmente cuando superan los 65 años (19).

Con respecto a las comorbilidades, el debate sobre su influencia en los resultados a largo plazo en los pacientes sépticos sigue abierto. Recientemente, Angus postulaba que la influencia de las comorbilidades en la supervivencia a largo plazo era escasa, y que la enfermedad aguda parecía más proclive a contribuir en el aumento de la mortalidad tardía (52). Esta aseveración se basa en estudios que analizan la neumonía en pacientes ancianos y sus repercusiones a largo plazo, con las evidentes limitaciones que esto presenta para su extrapolación a pacientes sépticos con diferentes focos y de un mayor rango de edad (47;51). Sin embargo, su diseño como estudios de casos y controles y sus amplios tamaños muestrales permiten una comparación fiable de la influencia de la patología crónica. En el año 2003 uno de estos estudios comparó 158.960 pacientes con neumonía frente a 794.333 controles hospitalizados. En ambos grupos, la edad y las comorbilidades se constituyeron en predictores independientes de mortalidad al año. Sin embargo, en el grupo de neumonía la mortalidad se elevó al año más de un 10% y esta diferencia persistió al ajustar por comorbilidades, lo que llevó a los investigadores a concluir que el efecto negativo de la neumonía a largo plazo fue independiente de la carga de comorbilidades (51).

En nuestro estudio decidimos recoger las comorbilidades de nuestros pacientes siguiendo la definición de Gross, que describe la comorbilidad como una enfermedad o condición preexistente al evento agudo que supone un problema activo, bien porque requiere tratamiento durante su ingreso o bien porque ha alterado de forma permanente la función de algún órgano (34). La importancia de las comorbilidades cobró relevancia en un estudio de 1993 que analizaba los factores relacionados con los resultados a corto plazo en los pacientes sépticos. En dicho estudio, sólo el APACHE II y las comorbilidades fueron identificados como predictores de mortalidad en el análisis multivariable (19).

La influencia de las comorbilidades ha sido analizada en estudios posteriores que abordaban los resultados a largo plazo. En 1995 Sasse estudió una cohorte de pacientes sépticos durante un año. Se recogieron las comorbilidades: IRC, ICC, neoplasia, VIH, HTA y DM. De ellas, sólo la neoplasia y el VIH se mostraron significativas en el análisis multivariable (37). En el mismo año se publica el estudio de Perl. En él se analizan los resultados a largo plazo (tres años) de una cohorte de sépticos y se crea una escala de comorbilidades para evaluar la influencia del conjunto, y no de cada una de ellas por separado. Esta escala, denominada PAC (*Partial Active Comorbidity score*), era un sumatorio de las comorbilidades que habían resultado significativas en el análisis bivariable con respecto a los resultados tardíos, que fueron: enfermedad cardiovascular, gastrointestinal o endocrina, malnutrición, trauma reciente y edad mayor de 65 años. La PAC se mantuvo como uno de los predictores de mortalidad del estudio cuando se realizaron los análisis multivariables, en todas las franjas temporales de seguimiento del paciente (26).

Sin embargo, en 1997, un trabajo posterior de Quartin et al, considerado fundamental en el estudio de los resultados a largo plazo en la sepsis, en el que uno de los objetivos principales era conocer la aportación de la enfermedad aguda (sepsis) frente a las comorbilidades con respecto a la supervivencia a largo plazo, concluye que la gravedad de la enfermedad aguda, y no la carga de comorbilidades, es el principal marcador del pronóstico. Se llega a esta conclusión tras crear un modelo de supervivencia basado en la influencia de las comorbilidades sobre el grupo control de pacientes no sépticos hospitalizados, enfrentado a los pacientes sépticos. El objetivo fue determinar si la sepsis era responsable de su mortalidad asociada o fue un marcador de mayor carga de comorbilidades, verdaderas culpables de de la mortalidad asociada. Al aplicar el modelo generado con las comorbilidades del grupo control se comprobó que la supervivencia en los pacientes sépticos era sustancialmente menor que la predicha y dependiente de la intensidad de la respuesta inflamatoria (sepsis, sepsis grave o shock séptico), de tal manera que a los 30 días de evolución presentaban una supervivencia reducida a la mitad de la esperada por su carga de comorbilidades según el modelo creado (23% mortalidad frente a 8% según el modelo), lo que se mantiene hasta un año (46% mortalidad frente a 23% según el modelo), y no retorna a riesgos similares hasta pasados cinco años del evento séptico, con una reducción estimada de la esperanza de vida del 50% a lo largo de los cinco años, lo que apoya la hipótesis del estudio que postula que la mayor parte del riesgo asociado a la sepsis es atribuible, al menos en el primer año, a la sepsis misma y a la intensidad de la respuesta inflamatoria (25).

Finalmente, estudios con muestras amplias concluyen que las comorbilidades, bien aisladas o como parte de complejos índices, influyen en la mortalidad tardía. Sin embargo, su diseño, la variedad en la inclusión de comorbilidades y objetivos no priorizan el análisis de estas asociaciones, por lo que aparentemente su significación no

es valorable (7;15). En otros casos de análisis de resultados a largo plazo las comorbilidades no han sido evaluadas (73).

En el análisis de supervivencia a los dos años de nuestro estudio se incluyeron las comorbilidades significativas en el análisis bivariable. Estas fueron: IRCT, inmunodepresión, Diabetes, cirrosis, ICC, etilismo y EPOC. De todas ellas sólo la **inmunodepresión, cirrosis e ICC** resultaron significativas en el modelo multivariable.

La cirrosis (HR 3,5) y la ICC (HR 2,3) han demostrado ser las patologías crónicas que actúan como factores independientes predictores de mortalidad hospitalaria en los pacientes sépticos, tal y como Brun-Buisson demostró en su estudio multicéntrico (17). A éstas se une la inmunodepresión dentro de las tres patologías crónicas que han demostrado su influencia negativa en la mortalidad a corto plazo de forma independiente (74). La concordancia entre los resultados de estos extensos estudios sobre los factores relacionados con los resultados a corto plazo y los resultados de nuestro estudio, con respecto a la patología crónica, subrayan la importancia de estas tres comorbilidades, aunque sugieren que su relevancia puede localizarse en fases precoces de la evolución.

Todo esto nos lleva a apoyar la tesis de reputados autores como Angus que define a la gravedad de la respuesta inflamatoria sistémica, bien en su expresión clínica al ingreso (sepsis, sepsis grave o shock séptico) o en la afectación sobre la evolución a través de la afectación orgánica (SOFA), como el factor más relevante en el pronóstico tardío de esta patología.

La **gravedad al ingreso de nuestros pacientes** viene determinada por la escala APACHE II y la clínica al ingreso.

La mediana de nuestro APACHE fue de 18, colocando a la muestra en el límite inferior de otros estudios que analizan el pronóstico a largo plazo de pacientes sépticos donde las cifras de puntuación varían entre 18 y 25 puntos (19;26;37;53;59).

La mayoría de los estudios realizados en los pacientes sépticos abordan el pronóstico a corto plazo (mortalidad en UCI u hospitalaria) lo que ha permitido conocer factores que influyen en dicho pronóstico y desarrollar escalas de gravedad y valoración como la escala APACHE cuya utilidad en el pronóstico a corto plazo en los pacientes sépticos se ha constatado en diferentes estudios (19;37;59;75). Este avance no se ha realizado en el caso del pronóstico a largo plazo, pues la influencia del cuadro séptico sobre la supervivencia a largo plazo es un aspecto que ha cobrado interés en los últimos años (15;52).

En nuestro estudio la influencia del APACHE sobre la supervivencia se mantiene a lo largo del tiempo, lo que lo convierte en factor de riesgo en el análisis multivariable de supervivencia a los dos años con una HR de 1,04. Este resultado se enmarca entre los contradictorios datos de otros estudios en los que el APACHE no ha resultado un factor de riesgo a corto o largo plazo en el estudio multivariable (26), o sí lo ha sido, pero exclusivamente sobre los resultados a corto plazo (19;37;59;75), o incluso se ha presentado como factor protector para la mortalidad tardía, al excluir la presente en fase aguda, razonándose este hallazgo en el concepto de que como marcador de gravedad su asociación sería más razonable con la mortalidad en fase aguda en las sepsis con hemocultivo positivo (73). La explicación puede estar relacionada con la

heterogeneidad de criterios de inclusión, tamaños muestrales, diseños y fuentes de información de los estudios epidemiológicos en la sepsis.

La clínica al ingreso se recoge como las diferentes presentaciones clínicas (sepsis, sepsis grave y shock séptico) que se establecieron, en la conferencia de consenso de 1991, como un primer paso en la estratificación de la respuesta inflamatoria sistémica a la infección, considerando los diferentes estadios como fases diferenciales de gravedad y afectación orgánica (1).

En nuestro estudio, la clínica al ingreso, factor demostrativo de la gravedad del cuadro séptico, influye de forma significativa sobre la supervivencia. Siendo así que la existencia de una sepsis grave o un shock séptico frente a un cuadro de sepsis demuestra, en el análisis multivariable de supervivencia, una influencia negativa sobre la misma que se mantiene a lo largo de los dos años de seguimiento del estudio. La sepsis grave presenta un HR de 2,1 frente a la sepsis y el shock séptico presenta un HR de 1,9 frente a la sepsis, y ambas alcanzan significación estadística.

Este hallazgo concuerda con estudios previos donde la clínica de presentación presenta distintas mortalidades en el seguimiento a corto plazo dependiendo de su estratificación. Así, en un estudio clásico, la sepsis presenta un 16% de mortalidad frente al 20% de la sepsis grave o el 46% del shock séptico en un seguimiento a los 28 días o hasta el alta hospitalaria (76).

Sin embargo, no tenemos constancia de estudios que hayan analizado su influencia en la supervivencia a largo plazo. En un estudio de mortalidad a un año en pacientes con sepsis grave y shock séptico con bacteriemia se demostró que la presencia de shock actuaba como factor de riesgo independiente con respecto a la mortalidad global,

aunque se constituía en un factor protector cuando se comparaba el grupo de mortalidad tardía (28 días-1 año) con el de mortalidad precoz (<28 días) y que, en cualquier caso, las mayores diferencias con respecto a la supervivencia se produjeron en los periodos iniciales, igualándose en periodos más tardíos (73).

En la gráfica de supervivencia del análisis bivariado (Fig. 1.7, pág.67) observamos las diferentes curvas según el síndrome séptico y, aunque el mayor efecto deletéreo se produce en las fases iniciales, la influencia sobre la supervivencia se mantiene a lo largo del tiempo como muestran los resultados del análisis multivariado.

Con respecto a la **gravedad en la evolución** la variable elegida fue la presencia de fallos orgánicos cuantificados a través de la escala SOFA (*Sequential organ failure assessment*). Un estudio multicéntrico con una amplia muestra (n= 1.449) concluyó que la escala SOFA podía usarse en todo tipo de pacientes críticos como una herramienta sencilla de medición progresiva del fallo orgánico (66). Estudios recientes han evaluado la eficacia de esta escala, y su variación durante el ingreso, en el pronóstico a corto plazo en pacientes sépticos, con resultados muy favorables con respecto a su capacidad pronóstica (77;78).

Sin embargo, la influencia en el pronóstico a largo plazo de esta escala no ha sido evaluada en pacientes sépticos. Sí se ha estudiado la influencia del desarrollo de fallos orgánicos, pero con un abordaje muy heterogéneo. En 1995 Perl concluyó que el uso de vasopresores y el desarrollo de distrés respiratorio eran factores asociados a mal pronóstico a largo plazo de manera independiente. También en 1995, Bates describió el desarrollo de shock como uno de los factores de riesgo a largo plazo (26) . Y Quartin, en 1997, defiende en su estudio que la gravedad del cuadro séptico es uno de los principales factores que influencia el pronóstico a largo plazo (25).

Posteriormente, en el año 2003, Weycker describe la importancia de las disfunciones orgánicas en el pronóstico a largo plazo, concluyendo que la mayor influencia viene dada por la disfunción pulmonar, frente a la menor, que deviene de la disfunción hematológica. Sin embargo, este estudio retrospectivo que analiza una amplia muestra de pacientes extraída de una gran base de datos de compañías de seguros americanas, usa como definición de fallos orgánicos códigos ICD-9-CM (*International Classification of Diseases, 9th revisión, Clinical Modifications*) cuyo valor intrínseco y pronóstico no ha sido refrendado (15).

En nuestro estudio, la puntuación del SOFA respiratorio constituye uno de los factores con mayor riesgo en el análisis multivariable de la supervivencia a largo plazo, con la particularidad de que sólo las puntuaciones de SOFA que constituyen fallo orgánico (3 y 4), y no las de disfunción respiratoria (1 y 2), alcanzan la significación estadística.

Los efectos prolongados del fallo pulmonar han sido descritos previamente. Angus demostró en 2001 que la calidad de vida de los pacientes supervivientes a un distrés respiratorio se encontraba mermada considerablemente un año tras el evento (79). Herridge describió en el 2003 que los efectos del distrés en adultos determinan secuelas estructurales y funcionales que son frecuentes en los primeros tres meses, y la mayoría de los pacientes presentan alteraciones funcionales (patrón restrictivo en espirometría y alteraciones moderadas en la difusión pulmonar) un año después del evento, aunque el 50% de los pacientes ha retomado su vida laboral para entonces. Sin embargo, concluye que las limitaciones que presentan con respecto al ejercicio y actividades diarias son en su gran mayoría secundarias a secuelas extrapulmonares, del tipo polineuropatía del paciente crítico, atrofia muscular, anquilosis y osificaciones heterotópicas. De los 195 pacientes incluidos en su estudio 78 fallecieron durante su estancia en UCI y 12 (11%)

durante el seguimiento en el primer año (80). Cheung observó en el 2006 resultados similares en la cohorte anterior al extender el seguimiento a dos años, manteniéndose la alteración funcional y la merma en la calidad de vida, a pesar del incremento en la reincorporación a la vida laboral (81). El diseño de ambos estudios y sus objetivos no permitía establecer relaciones con la supervivencia ni la mortalidad acumulada, pero demuestran la existencia de secuelas funcionales a largo plazo en los supervivientes.

En nuestro estudio la influencia de la afectación orgánica es determinante en la mortalidad acumulada, manteniéndose la dicotomía entre disfunción y fallo. Podría aducirse que esta influencia se limita a fases precoces de la evolución. Sin embargo, al destacar su influencia en el multivariable de supervivencia queda claro que su efecto perdura a lo largo de esos dos años, observándose en las curvas del estudio bivariable que la mayor influencia es precoz, a pesar de lo cual se aprecia la diferente evolución de la disfunción y el fallo orgánico en las curvas de supervivencia (*Fig. 1.14, pág.71*).

La explicación de la diferenciación entre disfunción y fallo orgánico con respecto al pronóstico a largo plazo escapa a las posibilidades de este estudio. Como se ha comentado previamente, estudios experimentales describen una predisposición exacerbada hacia la aparición de infecciones respiratorias en pacientes supervivientes a un cuadro séptico. Esta predisposición se basaría en el desarrollo de una inmunodepresión local a nivel pulmonar que favorecería la infección por oportunistas (27). En humanos se han descrito infecciones de repetición entre los supervivientes de un cuadro séptico (47) y se han demostrado elevadas concentraciones de moléculas proinflamatorias e inmunosupresoras tras el alta hospitalaria de pacientes con cuadros sépticos (82). El denominador común de estos hallazgos es que la disfunción

inmunitaria habitual en los pacientes sépticos parece persistir en el tiempo e influenciar los resultados tardíos de esta patología.

Por otro lado, las secuelas funcionales descritas en los estudios previamente comentados pueden jugar un papel importante en la supervivencia a largo plazo, al convertirse en comorbilidades que favorezcan o agraven la aparición de otros cuadros. En este sentido, parecería razonable que afectaciones orgánicas más graves (fallo frente a disfunción) presentasen mayores secuelas; entendiendo que la disfunción, como paso previo al fallo orgánico, pueda presentar más características de funcionalidad, y por tanto de reversibilidad, que el fallo establecido, que sugiere una afectación estructural más extensa y por ende más perdurable.

La otra afectación orgánica que presenta una gran relevancia en el multivariable de supervivencia es el *SOFA renal*. Se repite de nuevo la diferenciación entre disfunción y fallo orgánico, alcanzando sólo este último la significación estadística.

La prevalencia del fallo renal agudo entre los pacientes críticos varía entre el 3 y el 25%. Un estudio publicado por Morgera en 2002 ha analizado el curso del fallo renal en los pacientes supervivientes. De 979 pacientes críticos ingresados en UCI que desarrollaron fallo renal y requirieron terapia continua dialítica, el 69% falleció durante su ingreso hospitalario. A los 6 meses del alta la supervivencia era del 77% cayendo al 50% a los cinco años del alta. Un 41% de los supervivientes presentaron insuficiencia renal crónica y sólo el 10% de los supervivientes requirieron terapia dialítica crónica. Los pacientes sépticos incluidos en este estudio fueron el grupo de mayor mortalidad hospitalaria. Sin embargo, frente a otros grupos presentaron una tendencia a la mejora de resultados en la supervivencia a largo plazo (83).

En línea con estos datos, un estudio previo ha publicado un seguimiento medio de 2,5 años en pacientes con fallo renal agudo y diálisis en el contexto de fallo multiorgánico, describiendo una supervivencia del 20% al final del seguimiento, lo que resulta muy similar con respecto a los resultados del estudio de Morgera (84). En el 2005 Ahlstrom publicó un estudio de seguimiento de 703 pacientes con fracaso renal agudo que requirió diálisis. La mortalidad acumulada fue del 41% a 28 días, 57% al año y 70% a los cinco años (85).

Los estudios que analizan la correlación entre la gravedad del fracaso renal y los resultados a largo plazo son escasos. Recientemente ha quedado establecido que no sólo el fracaso renal agudo que requiere diálisis afecta al pronóstico. Bagshaw, en el 2006, publica un revelador estudio en el que correlaciona diferentes grados de fracaso renal con la mortalidad a un año en pacientes críticos. Estratifica los pacientes con fallo renal en cuatro grupos: los que no tienen fallo renal, los de fallo leve (creatinina 1,7-3,4 mg/dl), moderado (>3,4 mg/dl) y grave cuando requiere terapia dialítica. Los resultados arrojan una mortalidad al año del 47% para el fallo leve, 48% para el fallo moderado y el 64% para el grave (86).

Una revisión sobre este tema publicada en 2008 concluye que cualquier grado de fallo renal agudo, no sólo el subsidiario de diálisis, condiciona una merma de la supervivencia a largo plazo. Sin embargo, los pacientes supervivientes a la estancia hospitalaria presentan una excelente calidad de vida y mantienen altos niveles de autonomía (87).

En nuestro estudio hemos diferenciado, siguiendo la escala SOFA, entre disfunción (creatinina <3.4 mg/dl) y fallo orgánico (creatinina >3.4 mg/dl o diuresis 24h < 500ml). Ambos presentan una influencia estadísticamente significativa sobre la supervivencia en el análisis bivariante como se observa en la curva de supervivencia (*Fig 1.13*, pág. 71).

Con respecto al multivariable de supervivencia se repite la diferencia: el fallo renal se asocia a un riesgo de 2,1 ($p < 0,01$) mientras que la disfunción no alcanza significación con un riesgo de 1,29 ($p = 0,22$). Esta gradación en la influencia según la gravedad concuerda con estudios previos y, a nuestro parecer, al igual que en el fallo respiratorio, marca una clara diferencia entre la disfunción y el fallo, sugiriendo una afectación estructural y funcional que perdura en el tiempo.

No hemos encontrado otro estudio previo que analice el efecto de la afectación renal en los resultados a largo plazo exclusivamente en pacientes sépticos, y que incluya en la muestra todos aquellos que han presentado alteración renal independientemente de sus necesidades de diálisis.

Con respecto a las **medidas terapéuticas** analizamos en nuestro estudio la influencia de la antibioterapia en la supervivencia a dos años. Inicialmente, la antibioterapia no aparecía en el modelo multivariable de supervivencia, a pesar de su fuerte asociación en el estudio bivariable apreciable en las curvas de supervivencia. En ellas podemos observar la evidente diferencia entre los tres grupos presentando una clara disminución en la supervivencia en el grupo de antibioterapia inadecuada (*Fig 1.9, pág. 69*).

Dado que la antibioterapia no evaluable podía actuar como factor de confusión decidimos repetir el análisis excluyendo los pacientes pertenecientes a esta categoría (174/34%). Los resultados del nuevo multivariable de supervivencia incluían a la antibioterapia inadecuada dentro de los factores de riesgo con un riesgo de 1,56 ($p = 0,02$). Cuando ajustamos la antibioterapia por el resto de variables del modelo obtenemos una curva de supervivencia muy demostrativa de su efecto a largo plazo (*Fig. 1.19, pág.76*).

Las intervenciones terapéuticas han generado resultados desiguales en los estudios a largo plazo sobre la sepsis. La administración de proteína C activada no ha demostrado beneficios en los resultados tardíos de la sepsis, como se demostró en un estudio que evaluó la supervivencia con un seguimiento medio de 3,6 años tras la administración del fármaco (45). Sin embargo, otras intervenciones como la reanimación guiada por objetivos definida por Rivers ha demostrado una reducción importante de la mortalidad al año del episodio (de 49% a 37%) en el estudio publicado por Puskarich en 2009 (68). La antibioterapia empírica adecuada ha demostrado su beneficio en las fases precoces erigiéndose como factor protector (63;88), mientras que la antibioterapia inadecuada ha demostrado una mortalidad hospitalaria atribuible del 39% en un estudio de cohortes pareadas publicado por Garnacho en 2008 (89). Hasta la realización de nuestro estudio no se había analizado la influencia de la adecuación de la antibioterapia empírica en el paciente séptico sobre sus resultados tardíos.

La **infección nosocomial**, que se asocia a mayor mortalidad y a la merma de supervivencia en los análisis no ajustados, no se encuentra entre las variables que actúan como factores de riesgo una vez realizado el ajuste del análisis multivariable. Este resultado concuerda con el estudio de Ylipalosaari llevado a cabo en 2007 donde se analizó la influencia a largo plazo (periodo medio de seguimiento de 22 meses) de la infección nosocomial en 272 pacientes críticos, concluyendo que la misma no es un factor de riesgo para la mortalidad tardía (90). El aumento de mortalidad hospitalaria y afectación orgánica de los pacientes críticos con infección nosocomial fue descrito por los mismos autores en 2006 (91). Estos resultados, junto con los obtenidos en nuestro estudio, sugieren que los pacientes sépticos que sufren una infección nosocomial son

más proclives a morir en fases precoces y por tanto la infección nosocomial actuará como factor de riesgo en ese periodo, perdiendo influencia entre los supervivientes.

Objetivos secundarios

A. Conocer la mortalidad, a largo plazo (2 años), y los factores que influyen sobre ella en pacientes ancianos (edad ≥ 65 años) que ingresan en la Unidad de Cuidados Intensivos por sepsis.

Los estudios que analizan el pronóstico a largo plazo en los pacientes críticos ancianos son escasos y congregan una miscelánea de etiologías, entre las cuales la sepsis suele ser minoritaria en detrimento de la patología cardiovascular. Kaarlola, en un estudio publicado en 2006, muestra una mortalidad del 55% a los tres años de un grupo de pacientes críticos mayores de 65 años, sensiblemente mayor que la de su grupo control de críticos menores de 65 años que alcanzó el 40% a los tres años. La mayoría de los fallecimientos se produjo en UCI o en el mes posterior al alta (66% del total de fallecidos) (54). Otro estudio previo que compara dos grupos de pacientes críticos (65-74 frente a >74 años) concluye que la gravedad de la enfermedad es mejor predictor de baja supervivencia que la edad (53).

En el caso de la sepsis existe aún menos bibliografía sobre la influencia de la edad en su desarrollo y pronóstico, aunque los estudios existentes destacan las diferencias epidemiológicas entre las poblaciones de pacientes sépticos ancianos (≥ 65 años) y el resto de sépticos. Martin, en un estudio publicado en el 2006, analiza el efecto de la edad en los pacientes sépticos y concluye que el riesgo de padecer sepsis es 13 veces superior entre los ancianos; los focos respiratorio y génito-urinario predominan sobre el abdominal; existe mayor incidencia de comorbilidades (ICC con un RR 3,3) y mayor mortalidad hospitalaria, asociándose la edad de forma independiente con ésta con una OR de 2,26 (92). Los autores postulan que las diferentes características epidemiológicas de la sepsis en ancianos tienen un origen multifactorial, aunque subrayan las

implicaciones que la disfunción inmunitaria asociada a la edad puede tener en la generación de las mismas, tal y como sugieren otros autores (93).

En nuestro estudio se analiza un subgrupo de 237 pacientes, que corresponde al 45,8 % del total de la muestra. La mortalidad en este grupo de pacientes es del 47% en UCI, 53% hospitalaria y 66% a los dos años frente a 36-41-46% de los menores de 65 años. Esta diferencia, que resulta significativa, parece justificada ante la mayor gravedad que presenta el subgrupo frente a su complementario en las variables que valoran la gravedad al ingreso, como son el APACHE (21 frente a 16) y la presentación clínica, a través de la mayor proporción de pacientes con shock séptico en el subgrupo (52 frente a 42 %), resultando ambas diferencias significativas. La influencia de la puntuación APACHE era esperable puesto que la edad se encuentra entre los ítem de mayor puntuación que componen la escala.

Otras variables que en el análisis de la muestra completa se han asociado a peor pronóstico predominan significativamente entre el subgrupo de mayores de 65 años, como son el origen abdominal de la sepsis (52 frente a 36%) y los requerimientos de VM prolongada (45 frente a 36%). La afectación orgánica, representante de la gravedad de la evolución, presenta una mayor gravedad en el sumatorio del primer día (8 frente a 6) y en la afectación cardiovascular como fallo orgánico (65 frente a 53%). También ocurre con la afectación renal y respiratoria, aunque éstas quedan ligeramente por encima de la significación estadística.

La distribución de las comorbilidades no sigue una tendencia marcada, predominando unas entre los mayores de 65 años (Diabetes, EPOC e ICC) y otras en el subgrupo complementario (Cirrosis, Inmunodepresión).

Por tanto parece correcto deducir que son las variables de gravedad al ingreso y gravedad durante la evolución las que marcan las grandes diferencias entre nuestro subgrupo en estudio y su complementario.

Cuando analizamos las diferencias entre los supervivientes y los fallecidos (análisis bivariado de mortalidad) dentro del grupo de mayores de 65 años destaca de nuevo las variables que valoran la gravedad al ingreso (APACHE y presentación clínica), así como las de gravedad de la evolución (todas las afectaciones orgánicas son más graves de manera significativa entre los fallecidos, así como la incidencia de infección nosocomial y las necesidades de VM prolongada y TCRR). La antibioterapia inadecuada predomina de forma significativa entre los fallecidos.

El análisis de supervivencia no ajustado arroja resultados muy similares, resultando significativas las variables que valoran la gravedad al ingreso así como las de gravedad de la evolución, destacando entre todas los *hazard ratios* alcanzados por las afectaciones orgánicas.

Finalmente, el análisis de supervivencia ajustado o multivariado subraya lo que anunciaban los preliminares: los mayores HR son para los fallos renal y respiratorio, no así para las disfunciones que no resultan significativas, seguidos por la ICC como única comorbilidad y, por último, la administración de antibioterapia inadecuada.

La mortalidad, aunque superior en todas las fases a la del grupo complementario, aumenta su diferencial en la fase crónica, como parece lógico con respecto a un amplio rango de edades que en su extremo presentan de por sí una esperanza de vida reducida.

Los pacientes mayores de 65 años ingresan con mayor gravedad en nuestro servicio y aquellos que desarrollan mayor afectación orgánica, principalmente renal o respiratoria, presentan la mayor reducción en su supervivencia una vez que se ajusta por cualquier otra variable.

Las comorbilidades pierden peso frente a las afectaciones orgánicas como marcadores de la gravedad de la evolución del cuadro, al igual que ocurría en el total de la muestra. Por último, la antibioterapia inadecuada vuelve a resaltar como factor predictor.

B. Estudiar los pacientes con estancia prolongada (> de 10 días) en UCI y las implicaciones de ésta en la mortalidad.

Se analiza un subgrupo de 174 pacientes que corresponden al 33% del total de la muestra. La mortalidad es del 35% en UCI, 48% hospitalaria y 58% a los dos años, lo que supone una reducción de un 8% de mortalidad intra-UCI frente a su grupo complementario, manteniéndose el resto en valores muy similares (46% la hospitalaria y 53% a los dos años) sin que estas diferencias alcancen significación.

Las variables de gravedad al ingreso (APACHE y presentación clínica) no muestran diferencias significativas entre los grupos. Sí es mayor la necesidad de cirugía en el subgrupo de estancia prolongada (61 frente a 44%), así como el origen nosocomial de la sepsis (46 frente a 31%).

El origen abdominal (50 frente a 39%) y asociado a catéter (6 frente a 3%) de la sepsis predomina entre el subgrupo de estudio así como la incidencia de infección nosocomial (34 frente a 4%).

Entre las variables asociadas a la gravedad de la evolución la necesidad de VM prolongada es significativamente superior entre los de estancia prolongada (55 frente a 33%). Sin embargo, la afectación orgánica sólo se diferencia en el Delta SOFA (2 frente a 0) y en el fallo respiratorio (52 frente a 41%).

Cuando analizamos las diferencias entre los supervivientes y los fallecidos (análisis bivariante de mortalidad) dentro del grupo de estancia prolongada observamos que la edad (67 frente a 60 años), APACHE (20 frente a 17) y la presentación clínica grave como shock séptico (52 frente a 38%) presentan diferencias significativas predominando entre los fallecidos. Sin embargo, dentro de las comorbilidades sólo la Diabetes muestra una distribución significativamente diferente entre los fallecidos y los supervivientes (32 frente a 18%). La infección nosocomial es más frecuente entre los fallecidos (46 frente a 18%).

Todos los sumatorios de fallo orgánico presentan puntuaciones superiores así como todos los SOFA peor por órgano en sus diferentes categorías. Coherente con estos resultados, las necesidades de VM prolongada (66 frente a 38%) y TCRR (18 frente a 6%) resultan muy superiores entre los fallecidos de forma significativa.

En el análisis de supervivencia no ajustado la edad (HR 1,02), APACHE (HR 1,05) y presentación clínica (Shock HR 2,96) afectan de forma significativa a la supervivencia. Las comorbilidades que afectan significativamente a supervivencia entre los pacientes con estancia prolongada son la inmunodepresión (HR 1,58), cirrosis (HR 3,64) y diabetes (HR 1,47).

La antibioterapia empírica no evaluable disminuye la supervivencia (HR 1,57) frente a la adecuada, mientras que la inadecuada también (HR 1,7) pero no alcanza significación ($p=0,1$).

Los requerimientos de VM prolongada (HR 2,4) y TCRR (HR 2,05) afectan negativamente a la supervivencia así como la incidencia de IN (HR 2,2).

Por último, todas las variables de gravedad en la evolución recogidas por los sumatorios de fallo orgánico y por los SOFA peor por órganos afectan negativamente a la supervivencia, con la característica de que sólo los fallos, y no la disfunción (salvo en la

afectación neurológica y hematológica), predominan significativamente entre los fallecidos, alcanzando elevados HR.

Cuando se realiza el análisis multivariable comprobamos que las variables que afectan a la supervivencia tardía son la edad (HR 1,03), las comorbilidades inmunodepresión (HR 3,01) y cirrosis (HR 4,04), el fallo respiratorio (HR 2,51), la disfunción (HR 1,79) y el fallo hematológico (HR 1,82), la presencia de infección nosocomial (HR 1,7) durante el ingreso y los requerimientos de TCRR (HR 1,9).

La mortalidad de nuestro grupo en sus diferentes franjas temporales es similar a la descrita entre pacientes críticos con estancia prolongada en UCI (55;57). Friedrich describió en el año 2006 en una cohorte de 182 pacientes críticos con estancia en UCI superior a 10 días una mortalidad en UCI del 32%, hospitalaria del 42% y 50% a los 6 meses del alta hospitalaria. En este estudio, en el que se evaluaban predictores de mortalidad hospitalaria, el análisis multivariable demostró que la edad (OR 1,45) y la inmunodepresión (OR 5,2) constituían las variables de carga crónica con mayor asociación a la mortalidad hospitalaria mientras que la ventilación mecánica prolongada (OR 4,0), la diálisis aguda (OR 6,3) y los requerimientos de vasopresores (OR 7,1) fueron los predictores más significativos con respecto a la gravedad del cuadro y su influencia en la mortalidad hospitalaria. Desafortunadamente no se analizaron los factores relacionados con el pronóstico tardío (55).

Laupland publica en el año 2006 un estudio en el que evalúa la mortalidad a un año de 216 pacientes críticos con una estancia en UCI superior a 14 días. La mortalidad hospitalaria resulta superior cuando se compara este grupo con los de estancia menor (25 frente a 13%), pero entre los supervivientes hospitalarios esta diferencia se atenúa, presentando una mortalidad al año del 10% en aquellos con estancias entre 4-14 días

frente a un 8% de mortalidad en los de estancia prolongada. Los autores concluyen resaltando el buen pronóstico de los pacientes críticos con estancia prolongada que sobreviven a la fase aguda (94).

Rimachi en el 2007 estudió un grupo de 189 pacientes con estancia en UCI superior a 10 días (57). Sólo el 11% de los pacientes ingresaron por un cuadro séptico. La mortalidad en UCI fue de un 35%, la hospitalaria del 45% y la mortalidad al año se aproxima al 67%.

En el momento actual, y hasta donde conocemos, nuestro subgrupo de pacientes constituye la mayor serie de pacientes sépticos de estancia prolongada en UCI en los que se ha analizado los factores que influyen en la mortalidad y la supervivencia a largo plazo. Otros estudios han evaluado poblaciones seleccionadas de pacientes críticos como los traumatológicos, postoperatorios de cirugía cardíaca, quirúrgicos, ancianos (95-98) o grupos heterogéneos de pacientes críticos (99-101).

En nuestro estudio la inmunodepresión, como comorbilidad, y la influencia de la infección nosocomial en el pronóstico a largo plazo resultan significativos en el análisis multivariable. La proporción de pacientes con infección nosocomial en nuestro subgrupo de estancia prolongada marca una de las mayores diferencias con respecto a su subgrupo complementario (34 frente a 4%).

El desarrollo de infección nosocomial prolonga la estancia en UCI y aumenta la incidencia de fallos orgánicos (102). Además, Ylipalosaari et al demostró en 2006 su influencia en la mortalidad precoz (UCI, hospitalaria) en los pacientes críticos (91). Sin embargo, los mismos autores han determinado la ausencia de impacto de la infección nosocomial adquirida en UCI en el pronóstico a largo plazo en un estudio publicado en 2007 (90).

La propia naturaleza de la sepsis y sus alteraciones inmunitarias pueden justificar que tanto la inmunodepresión, que conceptualmente facilita el desarrollo de infecciones graves, como la incidencia de infección nosocomial, a través de su asociación mencionada en el párrafo anterior con la afectación orgánica, afecten el pronóstico a largo plazo de los pacientes con sepsis.

De nuevo, el fallo respiratorio y el renal, que se intuye dada la influencia de la TCRR, juegan un papel relevante al igual que en la muestra completa. La afectación hematológica presenta una influencia que no resulta fácil de explicar aislada, y sí quizás en el contexto del desarrollo de fallo multiorgánico con el pronóstico desfavorable asociado. Se repite la diferenciación entre fallo y disfunción, al igual que sucedía en el análisis de la muestra completa.

C. Analizar los factores relacionados con la mortalidad tardía en el subgrupo de sepsis comunitarias y nosocomiales.

En nuestro estudio, el 36% de la muestra (186 pacientes) presentó un cuadro séptico de origen nosocomial. La mortalidad, en todas las fases, de este subgrupo fue similar a la de su complementario sin que se detectasen diferencias significativas.

Las estancias son significativamente más elevadas como cabe esperar con respecto a un cuadro que surge en un paciente ya ingresado por otra causa.

A diferencia de los subgrupos estudiados anteriormente no existen distinciones significativas con respecto a la edad o las variables que valoran la gravedad al ingreso (APACHE y presentación clínica). El origen de la sepsis asociado a catéter (10 frente a 1 %) y desconocido (15 frente a 7%) es más frecuente en el subgrupo en estudio. Con respecto a los gérmenes, los Gram positivo (22 frente a 15%) predominan en las sepsis

nosocomiales mientras que disminuye el porcentaje de sepsis sin aislamientos (23 frente a 39%). Concordante con los datos microbiológicos comentados se recoge una mayor incidencia de hemocultivos positivos en el subgrupo en estudio (39 frente a 29%). Con respecto a la antibioterapia empírica existe un aumento de la adecuada (64 frente a 22%) a expensas de la no evaluable (39 frente a 25%).

Las comorbilidades más frecuentes, y que diferencian este subgrupo con respecto a las sepsis comunitarias son aquellas que afectan con frecuencia a los pacientes ingresados: tratamiento quirúrgico previo (40 frente a 5%), antibioterapia previa (43 frente a 24%), inmunodepresión (23 frente a 10%) y neoplasia (17 frente a 9%).

Las diferencias en la VM, TCRR y afectaciones orgánicas son siempre a favor de una evolución más grave dentro de la sepsis comunitaria. Sin embargo, estas diferencias no alcanzan significación estadística.

Como sucede en los subgrupos analizados anteriormente, cuando analizamos la mortalidad a dos años las variables de gravedad al ingreso, así como la edad y algunas comorbilidades ya habituales (inmunodepresión y diabetes), predominan entre los fallecidos. Así mismo, las variables de gravedad en la evolución como son la VM prolongada, las TCRR y todos los SOFA sumatorios y perores por órganos son significativamente superiores entre los fallecidos.

Los resultados del análisis bivariante de supervivencia son muy similares a los del de mortalidad añadiendo el efecto de la infección nosocomial (HR 1,7).

Los resultados del análisis multivariable vuelven a incidir en la relevancia de los fallos orgánicos renal (HR 2,9) y respiratorio (HR 4,9) sobre la supervivencia tardía, manteniéndose la distinción entre disfunción y fallo tanto en el riesgo asociado como en su significación estadística. Cabe destacar la importancia de la inmunodepresión (23% de los pacientes) que alcanza un HR ajustado de 2,46 en el análisis multivariable. Por

último, la edad aparece como factor relacionado, aunque su influencia es escasa en comparación con el resto de factores resultantes del multivariable.

Nuestros resultados no concuerdan con los publicados por estudios previos que asociaban peor pronóstico a las sepsis de origen nosocomial y mayor incidencia de infección nosocomial durante su ingreso en UCI (16). A pesar de que una posible explicación a esta discordancia sería el significativo mayor porcentaje de antibioterapia adecuada, la ausencia de la antibioterapia adecuada como factor protector en el multivariable refrenda los resultados de otro estudio que demuestran una escasa influencia de la misma en las sepsis de origen nosocomial (103), frente a su papel protector en las comunitarias (104).

CONCLUSIONES

- 1) La mortalidad de la sepsis se concentra en la fase aguda del cuadro pero, en un seguimiento a dos años, el 15% de los pacientes que fueron dados de alta de la UCI, y el 9% que reciben el alta hospitalaria, fallecen.
- 2) Esta mortalidad tardía afecta especialmente a los pacientes con más de 65 años ya que en esta población, 1 de cada 5 pacientes dados de alta de la UCI fallece en el seguimiento a dos años. No hemos hallado mayor mortalidad tardía en los casos de sepsis nosocomial o en los pacientes con larga estancia en UCI (>10 días).
- 3) Las variables que evalúan la gravedad del cuadro al ingreso, como la clínica de presentación, el APACHE o el fallo de órganos inicial muestran una influencia más discreta e inconstante a lo largo de los grupos.
- 4) Los fracasos de órganos (bien al ingreso o durante su evolución) que afectan a la supervivencia a largo plazo, tanto en la cohorte global como en los subgrupos analizados, son el renal y el respiratorio. Dentro de estos, sólo el fallo orgánico y no la disfunción influye en la mortalidad tardía, sugiriendo un daño estructural que persiste a lo largo del tiempo y que genera una merma progresiva de la supervivencia. Por ello, nuestros esfuerzos en la prevención de los mismos podrían conllevar una mejoría de la expectativa de vida a medio-largo plazo en pacientes que ingresan en UCI por sepsis.

5) Entre las enfermedades subyacentes analizadas, las que presentan influencia en los resultados vitales a dos años son la insuficiencia cardiaca congestiva y la inmunodepresión.

6) La adecuación del tratamiento antibiótico empírico demuestra una reducción de la mortalidad a dos años en el grupo global y en los mayores de 65 años. Por ello, están justificadas todas las iniciativas para mejorar la precocidad y adecuación del tratamiento antibiótico en pacientes que ingresan en UCI con sepsis, pues esta medida no sólo salva vidas en el periodo agudo de la enfermedad, sino que se muestra como un factor que reduce la mortalidad en un seguimiento de dos años.

7) El desarrollo de infección nosocomial en UCI en pacientes que son admitidos por sepsis no ensombrece el pronóstico a los dos años, excepto en aquéllos con larga estancia en UCI (>10 días) y, por tanto, expuestos un más largo periodo a riesgo de desarrollo de una infección nosocomial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992 Jun;101(6):1644-55.
- (2) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003 Apr;29(4):530-8.
- (3) Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003 Apr 17;348(16):1546-54.
- (4) Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007 May;35(5):1244-50.
- (5) Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 2004 Apr;30(4):589-96.
- (6) Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003 Sep;31(9):2332-8.
- (7) 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 Jul;29(7):1303-10.
- (8) Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Facing the challenge: decreasing case fatality rates in severe sepsis despite increasing hospitalizations. *Crit Care Med* 2005 Nov;33(11):2555-62.
- (9) McBean M, Rajamani S. Increasing rates of hospitalization due to septicemia in the US elderly population, 1986-1997. *J Infect Dis* 2001 Feb 15;183(4):596-603.
- (10) Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 1997 Jul 16;278(3):234-40.
- (11) Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Jul 15;168(2):165-72.

- (12) Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Penuelas 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.
- (13) Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, Taboada F, Gandia F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008;12(6):R158.
- (14) Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995 Sep 27;274(12):968-74.
- (15) Weycker D, Akhras KS, Edelsberg J, Angus DC, Oster G. Long-term mortality and medical care charges in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003 Sep;31(9):2316-23.
- (16) Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002 Feb;28(2):108-21.
- (17) Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004 Apr;30(4):580-8.
- (18) Danai P, Martin GS. Epidemiology of sepsis: recent advances. *Curr Infect Dis Rep* 2005 Sep;7(5):329-34.
- (19) Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Li N, Gurman G, Suter PM. Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1993;19(5):265-72.
- (20) Nagano H, Tilney NL. Chronic allograft failure: the clinical problem. *Am J Med Sci* 1997 May;313(5):305-9.
- (21) Openshaw PJ, Dean GS, Culley FJ. Links between respiratory syncytial virus bronchiolitis and childhood asthma: clinical and research approaches. *Pediatr Infect Dis J* 2003 Feb;22(2 Suppl):S58-S64.
- (22) Hart DW, Wolf SE, Mlcak R, Chinkes DL, Ramzy PI, Obeng MK, et al. Persistence of muscle catabolism after severe burn. *Surgery* 2000 Aug;128(2):312-9.
- (23) Parment K, Zetterberg A, Ernerudh J, Bakteman K, Steinwall I, Sjoberg F. Long-term immunosuppression in burned patients assessed by in vitro neutrophil oxidative burst (Phagoburst). *Burns* 2007 Nov;33(7):865-71.
- (24) Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003 Jan 9;348(2):138-50.

- (25) Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. *JAMA* 1997 Apr 2;277(13):1058-63.
- (26) Perl TM, Dvorak L, Hwang T, Wenzel RP. Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *JAMA* 1995 Jul 26;274(4):338-45.
- (27) Benjamim CF, Hogaboam CM, Kunkel SL. The chronic consequences of severe sepsis. *J Leukoc Biol* 2004 Mar;75(3):408-12.
- (28) Osuchowski MF, Welch K, Yang H, Siddiqui J, Remick DG. Chronic sepsis mortality characterized by an individualized inflammatory response. *J Immunol* 2007 Jul 1;179(1):623-30.
- (29) Xiao H, Siddiqui J, Remick DG. Mechanisms of mortality in early and late sepsis. *Infect Immun* 2006 Sep;74(9):5227-35.
- (30) Herridge MS. Long-term outcomes after critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2002 Aug;8(4):331-6.
- (31) Angus DC, Carlet J. Surviving intensive care: a report from the 2002 Brussels Roundtable. *Intensive Care Med* 2003 Mar;29(3):368-77.
- (32) Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 1:S64-S74.
- (33) Freid MA, Vosti KL. The importance of underlying disease in patients with gram-negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1968 May;121(5):418-23.
- (34) Gross PA, DeMauro PJ, Van AC, Wallenstein S, Chiang S. Number of comorbidities as a predictor of nosocomial infection acquisition. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988 Nov;9(11):497-500.
- (35) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985 Oct;13(10):818-29.
- (36) Bates DW, Pruess KE, Lee TH. How bad are bacteremia and sepsis? Outcomes in a cohort with suspected bacteremia. *Arch Intern Med* 1995 Mar 27;155(6):593-8.
- (37) Sasse KC, Nauenberg E, Long A, Anton B, Tucker HJ, Hu TW. Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis. *Crit Care Med* 1995 Jun;23(6):1040-7.
- (38) Dragsted L, Horwitz O, Janstrup F, Johansen SH, Qvist J. [Mortality among patients in an intensive care unit]. *Ugeskr Laeger* 1981 Sep 28;143(40):2567-70.
- (39) Le G, Jr., Brun-Buisson C, Trunet P, Latournerie J, Chantreau S, Rapin M. Influence of age, previous health status, and severity of acute illness on outcome from intensive care. *Crit Care Med* 1982 Sep;10(9):575-7.

- (40) Parno JR, Teres D, Lemeshow S, Brown RB. Hospital charges and long-term survival of ICU versus non-ICU patients. *Crit Care Med* 1982 Sep;10(9):569-74.
- (41) Parno JR, Teres D, Lemeshow S, Brown RB, Avrunin JS. Two-year outcome of adult intensive care patients. *Med Care* 1984 Feb;22(2):167-76.
- (42) Zaren B, Bergstrom R. Survival compared to the general population and changes in health status among intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989 Jan;33(1):6-12.
- (43) Ridley S, Jackson R, Findlay J, Wallace P. Long term survival after intensive care. *BMJ* 1990 Nov 17;301(6761):1127-30.
- (44) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
- (45) Angus DC, Laterre PF, Helterbrand J, Ely EW, Ball DE, Garg R, et al. The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. *Crit Care Med* 2004 Nov;32(11):2199-206.
- (46) Ranes JL, Gordon SM, Chen P, Fatica C, Hammel J, Gonzales JP, et al. Predictors of long-term mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Med* 2006 Oct;119(10):897-9.
- (47) Yende S, Angus DC, Ali IS, Somes G, Newman AB, Bauer D, et al. Influence of comorbid conditions on long-term mortality after pneumonia in older people. *J Am Geriatr Soc* 2007 Apr;55(4):518-25.
- (48) Jacobs CJ, van d, V, van Roozendaal MT, van der Linden CJ. Mortality and quality of life after intensive care for critical illness. *Intensive Care Med* 1988;14(3):217-20.
- (49) Ridley S, Jackson R, Findlay J, Wallace P. Long term survival after intensive care. *BMJ* 1990 Nov 17;301(6761):1127-30.
- (50) Bates DW, Cook EF, Goldman L, Lee TH. Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model. *Ann Intern Med* 1990 Oct 1;113(7):495-500.
- (51) Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, Kasal J, Watson RS, Linde-Zwirble WT, et al. Pneumonia: still the old man's friend? *Arch Intern Med* 2003 Feb 10;163(3):317-23.
- (52) Yende S, Angus DC. Long-term Outcomes from Sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2007 Sep;9(5):382-6.
- (53) Chelluri L, Pinsky MR, Donahoe MP, Grenvik A. Long-term outcome of critically ill elderly patients requiring intensive care. *JAMA* 1993 Jun 23;269(24):3119-23.

- (54) Kaarlola A, Tallgren M, Pettila V. Long-term survival, quality of life, and quality-adjusted life-years among critically ill elderly patients. *Crit Care Med* 2006 Aug;34(8):2120-6.
- (55) Friedrich JO, Wilson G, Chant C. Long-term outcomes and clinical predictors of hospital mortality in very long stay intensive care unit patients: a cohort study. *Crit Care* 2006;10(2):R59.
- (56) Suistomaa M, Niskanen M, Kari A, Hynynen M, Takala J. Customized prediction models based on APACHE II and SAPS II scores in patients with prolonged length of stay in the ICU. *Intensive Care Med* 2002 Apr;28(4):479-85.
- (57) Rimachi R, Vincent JL, Brimiouille S. Survival and quality of life after prolonged intensive care unit stay. *Anaesth Intensive Care* 2007 Feb;35(1):62-7.
- (58) Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, Azoulay E, de LA, Cohen Y, et al. Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *J Crit Care* 2005 Mar;20(1):46-58.
- (59) Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Li N, Auckenthaler R, Suter PM. Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis. A dynamic analysis of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Feb;153(2):684-93.
- (60) Management of deep *Candida* infection in surgical and intensive care unit patients. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. *Intensive Care Med* 1994 Aug;20(7):522-8.
- (61) Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodi M, Castander D, et al. International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator-associated Pneumonia. *Chest* 2001 Sep;120(3):955-70.
- (62) Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE, Jr., et al. Quality standard for the treatment of bacteremia. The Infectious Diseases Society of America. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994 Mar;15(3):189-92.
- (63) Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003 Dec;31(12):2742-51.
- (64) Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, de MA, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996 Jul;22(7):707-10.
- (65) Kajdacsy-Balla Amaral AC, Andrade FM, Moreno R, Artigas A, Cantraine F, Vincent JL. Use of the sequential organ failure assessment score as a severity score. *Intensive Care Med* 2005 Feb;31(2):243-9.

-
- (66) Vincent JL, de MA, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, 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. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998 Nov;26(11):1793-800.
- (67) Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med* 1999 Jul;25(7):686-96.
- (68) Puskarich MA, Marchick MR, Kline JA, Steuerwald MT, Jones AE. One year mortality of patients treated with an emergency department based early goal directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock: a before and after study. *Crit Care* 2009;13(5):R167.
- (69) Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: A systematic review. *Crit Care Med* 2010 Mar 19.
- (70) Korosec JH, Jagodic K, Podbregar M. Long-term outcome and quality of life of patients treated in surgical intensive care: a comparison between sepsis and trauma. *Crit Care* 2006;10(5):R134.
- (71) Karlsson S, Ruokonen E, Varpula T, Ala-Kokko TI, Pettila V. Long-term outcome and quality-adjusted life years after severe sepsis. *Crit Care Med* 2009 Apr;37(4):1268-74.
- (72) Fedullo AJ, Swinburne AJ. Relationship of patient age to cost and survival in a medical ICU. *Crit Care Med* 1983 Mar;11(3):155-9.
- (73) Laupland KB, Zygun DA, Doig CJ, Bagshaw SM, Svenson LW, Fick GH. One-year mortality of bloodstream infection-associated sepsis and septic shock among patients presenting to a regional critical care system. *Intensive Care Med* 2005 Feb;31(2):213-9.
- (74) Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Jul 1;168(1):77-84.
- (75) Hugonnet S, Harbarth S, Ferriere K, Ricou B, Suter P, Pittet D. Bacteremic sepsis in intensive care: temporal trends in incidence, organ dysfunction, and prognosis. *Crit Care Med* 2003 Feb;31(2):390-4.
- (76) Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995 Jan 11;273(2):117-23.
- (77) Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of

- hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med* 2009 May;37(5):1649-54.
- (78) Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001 Oct 10;286(14):1754-8.
- (79) Angus DC, Musthafa AA, Clermont G, Griffin MF, Linde-Zwirble WT, Dremsizov TT, et al. Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 May;163(6):1389-94.
- (80) Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003 Feb 20;348(8):683-93.
- (81) Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Matte A, Barr A, et al. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Sep 1;174(5):538-44.
- (82) Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, Weissfeld L, Fine J, Welch RD, et al. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Jun 1;177(11):1242-7.
- (83) Morgera S, Kraft AK, Siebert G, Luft FC, Neumayer HH. Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis* 2002 Aug;40(2):275-9.
- (84) Gopal I, Bhonagiri S, Ronco C, Bellomo R. Out of hospital outcome and quality of life in survivors of combined acute multiple organ and renal failure treated with continuous venovenous hemofiltration/hemodiafiltration. *Intensive Care Med* 1997 Jul;23(7):766-72.
- (85) Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, Rasanen P, Pettila V. Survival and quality of life of patients requiring acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2005 Sep;31(9):1222-8.
- (86) Bagshaw SM, Mortis G, Doig CJ, Godinez-Luna T, Fick GH, Laupland KB. One-year mortality in critically ill patients by severity of kidney dysfunction: a population-based assessment. *Am J Kidney Dis* 2006 Sep;48(3):402-9.
- (87) Morgera S, Schneider M, Neumayer HH. Long-term outcomes after acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008 Apr;36(4 Suppl):S193-S197.
- (88) Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009 Nov;136(5):1237-48.
- (89) Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabo-Pallas T, Cayuela-Dominguez A, Marquez-Vacaro JA, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to

- the ICU with sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2008 Feb;61(2):436-41.
- (90) Ylipalosaari P, la-Kokko TI, Laurila J, Ohtonen P, Syrjala H. Intensive care unit acquired infection has no impact on long-term survival or quality of life: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007;11(2):R35.
- (91) Ylipalosaari P, Ala-Kokko TI, Laurila J, Ohtonen P, Syrjala H. Intensive care acquired infection is an independent risk factor for hospital mortality: a prospective cohort study. *Crit Care* 2006;10(2):R66.
- (92) Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006 Jan;34(1):15-21.
- (93) Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis* 2005 Nov 15;41 Suppl 7:S504-S512.
- (94) Laupland KB, Kirkpatrick AW, Kortbeek JB, Zuege DJ. Long-term mortality outcome associated with prolonged admission to the ICU. *Chest* 2006 Apr;129(4):954-9.
- (95) Goins WA, Reynolds HN, Nyanjom D, Dunham CM. Outcome following prolonged intensive care unit stay in multiple trauma patients. *Crit Care Med* 1991 Mar;19(3):339-45.
- (96) Fakhry SM, Kercher KW, Rutledge R. Survival, quality of life, and charges in critically III surgical patients requiring prolonged ICU stays. *J Trauma* 1996 Dec;41(6):999-1007.
- (97) Bashour CA, Yared JP, Ryan TA, Rady MY, Mascha E, Leventhal MJ, et al. Long-term survival and functional capacity in cardiac surgery patients after prolonged intensive care. *Crit Care Med* 2000 Dec;28(12):3847-53.
- (98) Montuclard L, Garrouste-Org, Timsit JF, Misset B, De JB, Carlet J. Outcome, functional autonomy, and quality of life of elderly patients with a long-term intensive care unit stay. *Crit Care Med* 2000 Oct;28(10):3389-95.
- (99) Arabi Y, Venkatesh S, Haddad S, Al SA, Al MS. A prospective study of prolonged stay in the intensive care unit: predictors and impact on resource utilization. *Int J Qual Health Care* 2002 Oct;14(5):403-10.
- (100) Hughes M, MacKirdy FN, Norrie J, Grant IS. Outcome of long-stay intensive care patients. *Intensive Care Med* 2001 Apr;27(4):779-82.
- (101) Heyland DK, Konopad E, Noseworthy TW, Johnston R, Gafni A. Is it 'worthwhile' to continue treating patients with a prolonged stay (>14 days) in the ICU? An economic evaluation. *Chest* 1998 Jul;114(1):192-8.
- (102) Sanchez-Velazquez LD, Ponce de Leon RS, Rangel Frausto MS. The burden of nosocomial infection in the intensive care unit: Effects on organ failure, mortality and costs. A nested case-control study. *Arch Med Res* 2006 Apr;37(3):370-5.

- (103) Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2003 May;9(5):412-8.
- (104) Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003 May;123(5):1615-24.