

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GERIATRÍA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“ASOCIACIÓN DE HIPERLACTATEMIA E HIPOALBUMINEMIA COMO BIOMARCADORES DE LETALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES ADULTOS MAYORES DE 65 AÑOS FRÁGILES CON SEPSIS EN EL PERÍODO DE ENERO DE 2019 A MARZO DE 2020 DEL HOSPITAL ESPECIALIZADO PARA ENFERMOS CRÓNICOS, ACOLMAN “DR. GUSTAVO BAZ PRADA”.**

**HOSPITAL ESPECIALIZADO PARA ENFERMOS CRÓNICOS, ACOLMAN “DR. GUSTAVO BAZ PRADA”.**

**TESIS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN GERIATRÍA**

**PRESENTA:  
M. C. GLORIA MARÍA SERVÍN GARCÍA**

**DIRECTOR DE TESIS  
E. EN. MI. Y G. ÁLVARO CORTÉS VÁZQUEZ**

**REVISORES:  
E. EN GER. HIGIA FRINEE CASTILLO PEÑA  
E. EN GER. JUAN CARLOS ESPEJEL LEDEZMA  
E. EN GER. DANTE JESÚS RIVERA ZETINA  
E. EN GER. JOSÉ CARLOS MORENO MARTÍNEZ**

**TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2021**

**“ASOCIACIÓN DE HIPERLACTATEMIA E HIPOALBUMINEMIA COMO BIOMARCADORES DE LETALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES ADULTOS MAYORES DE 65 AÑOS FRÁGILES CON SEPSIS EN EL PERÍODO DE ENERO DE 2019 A MARZO DE 2020 DEL HOSPITAL ESPECIALIZADO PARA ENFERMOS CRÓNICOS, ACOLMAN “DR. GUSTAVO BAZ PRADA”.**

## ÍNDICE

<b>1. Resumen.....</b>	<b>4</b>
1.1 Summary and key words.....	5
<b>2. Marco teórico.....</b>	<b>6</b>
2.1 Introducción.....	6
2.2 Sepsis.....	6
2.2.1 Epidemiología.....	6
2.2.2 Definiciones.....	9
2.2.3 Sitio de infección.....	11
2.2.4 Factores de riesgo.....	11
2.2.5 Fisiopatología.....	12
2.2.5.1 Inmunidad innata y mediadores inflamatorios.....	14
2.2.5.2 Desregulación de la hemostasia.....	15
2.2.5.3 Inmunosupresión.....	17
2.2.5.4 Disfunción celular, tisular y orgánica.....	17
2.2.6 Diagnóstico.....	20
2.2.7 Herramientas para identificar el alto riesgo: SOFA Y qSOFA.....	22
2.2.8 Biomarcadores.....	24
2.2.8.1 Lactato.....	25
2.2.8.2 Albúmina.....	28
2.2.9 Tratamiento.....	32
2.3 Síndrome de fragilidad.....	44
2.4 Mortalidad por sepsis.....	47
2.5 Pronóstico.....	48
<b>3. Planteamiento del problema.....</b>	<b>50</b>
3.1 Pregunta de investigación.....	51
<b>4. Justificación.....</b>	<b>53</b>
<b>5. Hipótesis.....</b>	<b>55</b>
<b>6. Objetivos.....</b>	<b>56</b>
<b>7. Método.....</b>	<b>57</b>
<b>8. Implicaciones éticas.....</b>	<b>62</b>
<b>9. Organización y financiamiento.....</b>	<b>62</b>
<b>10. Resultados.....</b>	<b>63</b>
<b>11. Discusión.....</b>	<b>68</b>
<b>12. Conclusiones.....</b>	<b>73</b>
<b>13. Sugerencias.....</b>	<b>74</b>
<b>14. Bibliografía.....</b>	<b>75</b>

## 1. RESUMEN

La sepsis es un problema de salud pública actual que requiere identificación, diagnóstico y tratamiento de manera temprana guiados en base a guías internacionales.

**Objetivo:** determinar si existe asociación entre hiperlactatemia e hipoalbuminemia como marcadores de letalidad intrahospitalaria en pacientes geriátricos frágiles finados por sepsis.

**Material y método:** Es un estudio analítico, observacional, transversal retrospectivo. registraré a los sobrevivientes para el cálculo de la tasa de letalidad. Se estudiaron 21 pacientes mayores de 65 años fallecidos en el período de enero de 2019 a marzo de 2020, por medio de Chi cuadrada se determinará si existe asociación en conjunto con hiperlactatemia e hipoalbuminemia con fragilidad.

**Resultados:** se calculó una edad media de 85 años. 10 (47.6%) eran hombres y 11 (52.3%) eran mujeres, se encontró que el 80,95% eran frágiles y el 19.05% no tenían fragilidad. Se calculó una tasa de letalidad intrahospitalaria global por sepsis de 58%. No se encontró asociación de los niveles de albúmina ( $p$  .215) y lactato ( $p$  .337) con síndrome de fragilidad.

**Conclusiones:** En este estudio, no se evidenció la asociación entre hiperlactatemia e hipoalbuminemia como biomarcadores en pacientes adultos mayores frágiles que fallecieron por sepsis. La edad, la fragilidad y los niveles de lactato y albúmina son factores de riesgo independientes de mal pronóstico en pacientes geriátricos.

**PALABRAS CLAVE:** sepsis, adultos mayores, hiperlactatemia, hipoalbuminemia, fragilidad, letalidad intrahospitalaria.

## 1.1 SUMMARY

Sepsis is a current public health problem that requires early identification, diagnosis and treatment based on international guidelines.

**Objective:** to determine if there is an association between hyperlactatemia and hypoalbuminemia as markers of in-hospital mortality in frail geriatric patients with sepsis.

**Method:** It is an analytical, observational, retrospective transversal study. It will register the survivors for the calculation of the lethality rate. Twenty-one patients over 65 years old who died in the period from January 2019 to March 2020 were studied. By means of Chi-square it will be determined if there is a joint association with hyperlactamia and hypoalbuminemia with fragility.

**Results:** The average age of 84.3 years was calculated. 10 (47.6%) were men and 11 (52.3%) were women. It was found that 80.95% were fragile and 19.05% were not fragile. An overall in-hospital sepsis fatality rate of 58% was calculated. No association of albumin (p .215) and lactate (p .337) levels with frailty syndrome was found.

**Conclusions:** In this study, the association between hyperlactamia and hypoalbuminemia as biomarkers in frail elderly patients who died of sepsis was not evident. Age, frailty, and lactate and albumin levels are independent risk factors for poor prognosis in geriatric patients.

**KEY WORDS:** sepsis, older adults, hyperlactamia, hypoalbuminemia, fragility, in-hospital lethality

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 INTRODUCCIÓN**

La sepsis es una disfunción orgánica que pone en peligro la vida debido a una respuesta disregulada del huésped a la infección y es un importante problema de salud mundial. En los Estados Unidos, por ejemplo, la sepsis es la causa más común de muerte por inhalación y cuesta más de 24.000 millones de dólares anuales.

La sepsis requiere un reconocimiento rápido, antibióticos apropiados, apoyo hemodinámico cuidadoso y control de la fuente de la infección. Es una emergencia médica que describe la respuesta inmunológica sistémica del cuerpo a un proceso infeccioso que puede conducir a la disfunción orgánica y la muerte.

A pesar de los importantes avances en la comprensión de la fisiopatología de este síndrome clínico, los avances en las herramientas de monitorización hemodinámica y las medidas de reanimación, la sepsis sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes críticos.

### **2.2 SEPSIS**

#### **2.2.1 EPIDEMIOLOGÍA**

El envejecimiento de la población mundial es una interesante tendencia demográfica con importantes consecuencias en muchos campos, incluyendo las ciencias sociales y la medicina.

La sepsis es una respuesta inmunológica que pone en peligro la vida de una infección y que contribuye a casi el 20% de todas las muertes hospitalarias.

La incidencia anual de sepsis severa y shock séptico en los Estados Unidos es de hasta 300 casos por cada 100,000 personas. Es el problema de salud más costoso, representando más de \$ 20 millones (alrededor del 5.2% del costo total del hospital) solo en 2011.

La sepsis afecta a 750.000 pacientes cada año en los Estados Unidos y es la principal causa de muerte en pacientes críticamente enfermos, matando a más de 210.000 personas cada año<sup>1</sup>.

La incidencia de la sepsis grave aumenta con la edad y los pacientes sépticos tienen una edad media de alrededor de 65 años. El declive de la función inmunológica que acompaña al envejecimiento es uno de los muchos factores que contribuyen a la mayor susceptibilidad de estos pacientes a la sepsis.

Por lo general, se considera que las personas de edad avanzada son las que tienen más de 65 años. Las personas entre 65 y 85 años de edad se definen como "adultos mayores jóvenes" porque suelen diferir de las personas menores de 65 años más en cuanto a los factores psicológicos y sociales que en los fisiológicos. Las personas mayores de 85 años se consideran "viejos" y muestran todos los rasgos fisiológicos típicos del envejecimiento<sup>2</sup>.

La sepsis se define como una disfunción orgánica que amenaza la vida, causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. Representa más del 20% de las admisiones en las unidades de cuidados intensivos (UCI) con una severidad creciente en los últimos años. El shock séptico es una subcategoría de la sepsis asociada con un mayor riesgo de mortalidad que la sepsis sola<sup>3</sup>.

La incidencia de la sepsis aumenta con la edad, causando una fuerte incidencia en personas mayores de 80 años y está asociada con tasas de mortalidad extremadamente altas. Alrededor del 15% de los pacientes con sepsis entran en la UCI con shock séptico, lo que representa alrededor del 10% de las admisiones en las (UCI) y tiene una tasa de mortalidad de más del 50%.

La incidencia de la sepsis se duplicó en los Estados Unidos entre 2000 y 2008, posiblemente debido al aumento de las enfermedades crónicas en nuestra población que envejece, junto con el aumento de la resistencia a los antibióticos y

el mayor uso de procedimientos invasivos, medicamentos inmunosupresores y quimioterapia<sup>1</sup>.

La sepsis es tratable, y la aplicación oportuna de intervenciones específicas mejora los resultados. La Asamblea Mundial de la Salud ha instado a los miembros de estado a que refuercen los esfuerzos para identificar, documentar, prevenir y tratar la sepsis.

La cuantificación exacta de la incidencia y la mortalidad de la sepsis, si bien es importante para los dirigentes de la salud pública, los investigadores y los organismos de financiación, pero sigue siendo un reto formidable.

La carga epidemiológica global de la sepsis es difícil de determinar. Se estima que más de 30 millones de personas se ven afectadas por sepsis cada año en todo el mundo, lo que resulta en potencialmente 6 millones de muertes al año.

Las tasas de mortalidad por sepsis, según los datos de Surviving Sepsis Campaign 2012, fueron aproximadamente del 41% en Europa frente a aproximadamente el 28,3% en los Estados Unidos. Sin embargo, esta diferencia desapareció cuando se ajustó la gravedad de la enfermedad. Esto implica que la mortalidad en la sepsis también varía según las características del paciente<sup>4</sup>.

Un estudio multicéntrico en Australia y Nueva Zelanda que incluyó a 101,064 pacientes críticos mostró que la tasa de mortalidad por sepsis ha disminuido a lo largo de los años de alrededor del 35% en 2000 a alrededor del 20% en 2012.<sup>46</sup>

La incidencia y la prevalencia de la sepsis dependen de las definiciones y de los registros que empleamos ya que podemos estar infravalorando su impacto. Hasta el 60% de los casos proceden de la comunidad y en un 30-60% obtenemos información microbiológica.



La mayoría de las estimaciones anteriores de la incidencia y la mortalidad por sepsis se han basado en las bases de datos administrativas de los hospitales, excluyendo a los pacientes que nunca fueron admitidos en el hospital, y se limitaron a lugares nacionales o subnacionales en un grupo seleccionado de países de ingresos medios o altos. En algunos estudios adicionales se han utilizado datos de registros sanitarios electrónicos o certificados de defunción.

### **2.2.2 DEFINICIONES DE SEPSIS**

La palabra sepsis se deriva de la palabra griega para "descomposición" o "putrefacción", y su primer uso documentado fue hace aproximadamente 2700 años en los poemas de Homero. Posteriormente se utilizó en las obras de Hipócrates y Galeno en siglos posteriores.

En el siglo XIX, se concibió la "teoría de los gérmenes" de la enfermedad y hubo cierto reconocimiento de que la sepsis se originó a partir de microorganismos dañinos.

La primera definición moderna fue intentada en 1914 por Hugo Schottmüller, quien escribió que "la sepsis está presente si se desarrolla un foco a partir del cual las bacterias patógenas, constante o periódicamente, invaden el torrente sanguíneo de tal manera que esto causa síntomas subjetivos y objetivos".

A lo largo del siglo XX, numerosos ensayos clínicos y experimentales pudieron demostrar la importancia de la respuesta inmune del huésped a las manifestaciones de sepsis. Sin embargo, debido a la heterogeneidad del proceso de la enfermedad, se plantearon serias dificultades para reconocer, tratar y estudiar la sepsis. Finalmente, en una conferencia SCCM-ACCP en 1991, Roger Bone y sus colegas sentaron las bases para la primera definición consensuada de sepsis<sup>18</sup>.

En 1991, la sepsis se definió por primera vez como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) debido a una infección sospechosa o confirmada con

2 o más de los siguientes criterios:

- Temperatura inferior a 36°C o superior a 38°C
- Ritmo cardíaco superior a 90 por minuto
- Frecuencia respiratoria superior a 20 por minuto, o presión parcial arterial de dióxido de carbono inferior a 32 mm Hg
- Recuento de glóbulos blancos inferior a  $4 \times 10^9/L$  o superior a  $12 \times 10^9 /L$ , o más de 10% de bandas.

La sepsis grave se definió como la progresión de la sepsis a la disfunción de órganos, hipoperfusión de tejidos o hipotensión.

El shock séptico se describió como hipotensión y disfunción de órganos que persistía a pesar de la reanimación de volumen, que requería medicación vasoactiva, y con 2 o más de los criterios de SIRS enumerados anteriormente<sup>18</sup>.

En 2001 se actualizaron las definiciones con variables clínicas y de laboratorio. En 2004, las directrices de la Campaña para la Supervivencia de la Sepsis adoptaron esas definiciones, lo que dio lugar a la elaboración de un modelo basado en protocolos para la atención de la sepsis que se utiliza en todo el mundo.

Los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (CMS) de los Estados Unidos siguieron el ejemplo y definieron la sepsis como la presencia de al menos 2 criterios SIRS más la infección; la sepsis grave como la sepsis con disfunción de órganos (incluido el lactato sérico  $> 2$  mmol/L); y el shock séptico como la hipotensión resistente a fluidos que requiere vasopresores, o un nivel de lactato de al menos 4 mmol/L.

En 2016, el comité de Sepsis-3 emitió las siguientes nuevas definiciones:

- Sepsis: Una condición que pone en peligro la vida causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección, que resulta en una disfunción de los órganos<sup>5</sup>.

- Shock séptico: Anomalías circulatorias, celulares y metabólicas en pacientes sépticos, que se presentan como hipotensión resistente a los fluidos y que requieren un tratamiento vasopresor con hipoperfusión tisular asociada (lactato > 2 mmol/L). Se eliminó la clasificación de la sepsis grave<sup>5</sup>.

En la práctica clínica se utilizan actualmente tanto la definición de la CMS como la de consenso internacional, con una terminología distinta y diferentes criterios de identificación, incluidos la presión arterial y los puntos de corte del lactato<sup>5</sup>.

### **2.2.3 SITIO DE INFECCIÓN**

Las infecciones de las vías respiratorias, en particular la neumonía, son el lugar más común de infección y están asociadas con la mayor mortalidad. Sin embargo, la importancia relativa de la neumonía ha disminuido con el tiempo.

Los hombres y los alcohólicos son particularmente propensos a desarrollar neumonía, mientras que las infecciones genitourinarias son más comunes entre las mujeres. Otras fuentes comunes de infección son las infecciones abdominales, cutáneas y de tejidos blandos, las relacionadas con dispositivos, el sistema nervioso central y la endocarditis<sup>3</sup>.

### **2.2.4 FACTORES DE RIESGO**

Los factores de riesgo de la sepsis pueden dividirse a grandes rasgos en factores de riesgo de infección y, en función del desarrollo de la infección, en factores de riesgo de disfunción de órganos<sup>19</sup>.

La edad avanzada, el sexo masculino, la raza negra y el aumento de la carga de las afecciones crónicas de salud son importantes factores de riesgo<sup>3</sup>.

En adultos mayores la institucionalización (p. Ej., residencias, hospitales, centros de atención postagudos), instrumentación (p. Ej., Catéteres urinarios permanentes crónicos), fragilidad, desnutrición y deterioro cognitivo<sup>8</sup>.

Otros de los factores de riesgo presentes en esta población son: mala integridad de la piel por los cambios asociados con la edad (p. ej., adelgazamiento y sequedad) que aumenta el riesgo de desarrollar infecciones de la piel y los tejidos blandos; dificultad para tragar, inmovilidad y el aseo bucal inadecuado se han asociado con tasas más altas de neumonía.

Las mujeres posmenopáusicas, los hombres con hipertrofia prostática con retención y estasis urinaria, predispone infecciones del tracto urinario debido a la disminución de los niveles de estrógeno que alteran la flora vaginal y promueven la colonización de la vagina con uropatógenos<sup>8</sup>.

Muchas enfermedades comórbidas comunes en adultos mayores aumentan el riesgo de infección y sepsis subsiguiente, incluida la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las neoplasias, la diabetes mellitus y la insuficiencia hepática crónica<sup>8</sup>.

Más de la mitad de los pacientes que desarrollan sepsis tienen al menos una afección de salud crónica como diabetes mellitus, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer, enfermedad renal y hepática crónica, malnutrición, VIH y el uso de medicamentos inmunosupresores y prótesis.

La tasa de letalidad para la sepsis es también más alta en invierno, a pesar de la similar gravedad de la enfermedad.

Las infecciones respiratorias tienen el mayor cambio estacional, con su mayor incidencia en los meses más fríos, mientras que las infecciones genitourinarias son significativamente más frecuentes en verano<sup>3</sup>.

### **2.2.5 FISIOPATOLOGÍA**

La patogénesis de la sepsis depende de la activación de la respuesta inmune innata, la cual juega un papel directo en el desarrollo de la sepsis y también es crucial para

la activación y modulación de más tarde las respuestas inmunes adaptativas específicas de los antígenos.

Las manifestaciones clínicas de la sepsis y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) pueden atribuirse a componentes de la respuesta inmune innata. Cuando una infección sobrepasa la contención del tejido local, las bacterias entran en el torrente sanguíneo y causan bacteriemia.

Las bacterias causantes de sepsis pueden causar diferentes tipos de sepsis (sepsis, sepsis subaguda, sepsis crónica, sepsis latente, sepsis indolente, sepsis latente, etc.) e inician un amplio espectro de patologías a partir de la pielonefritis, artritis reactiva, diabetes tipo 2, placas arteriales carotídeas, trombosis coronaria, aterosclerosis y terminando con infecciones recurrentes del torrente sanguíneo y sepsis recurrente.

Un foco primario de infección y/o los focos metastásicos pueden convertirse en una fuente a largo plazo de bacteriemia resistente a los medicamentos antibacterianos.

Las bacterias causan la sepsis en diferentes formas: planctónicas, encapsuladas, en forma de L y fragmentos de biofilm<sup>12</sup>.

La terapia antibacteriana es más efectiva cuando la infección está en los tejidos. Si la infección entra en el torrente sanguíneo y comienza para ocupar los eritrocitos, la eficacia de los antibacterianos la terapia disminuye dramáticamente. Así que el enfoque más efectivo para el tratamiento de la sepsis es la prevención de la bacteriemia.

La detección temprana de la infección en los tejidos y la selección de la medicación antibacteriana apropiada en las dosis adecuadas son de gran importancia. La inhibición de la producción de enzimas antioxidantes bacterianas (catalasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa) puede aumentar la eficacia de la

fagocitosis en los tejidos y la oxicitosis en el torrente sanguíneo.

La inactivación de las hemolisinas bacterianas puede impedir la penetración de las bacterias a través de las membranas de los eritrocitos y la formación de la infección reservorio dentro de los eritrocitos. La inhibición, inactivación o unión de lipopolisacáridos y superantígenos bacterianos es necesaria para prevenir de la intoxicación del huésped y la disminución de la virulencia de la infección.

Las reacciones pro y antiinflamatorias trabajan en un delicado equilibrio para destruir el patógeno y al mismo tiempo promover la reparación de los tejidos, pero en la sepsis estas actividades suelen ser excesivas e intensas, lo que da lugar a la inmunosupresión y al estrés oxidativo.

Las anomalías de la coagulación que pueden producirse durante la sepsis son el resultado del aumento de la producción de fibrina, la disminución de la actividad anticoagulante y el deterioro de la degradación de la fibrina.

La respuesta disfuncional del huésped en la sepsis contribuye a que se produzcan altos niveles de estrés oxidativo, lo que puede provocar la insuficiencia de los órganos y la muerte.

#### **2.2.5.1 Inmunidad innata y mediadores inflamatorios**

El primer paso en el inicio de la respuesta del huésped al patógeno es la activación de las células inmunes innatas, constituidas principalmente por macrófagos, monocitos, neutrófilos y células naturales asesinas. Esto ocurre a través de la unión de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), tales como endotoxinas bacterianas y  $\beta$ -glucanos fúngicos a receptores de reconocimiento de patrones específicos, en estas células.

Otra fuente de dicha interacción son los patrones moleculares asociados al daño (DAMP) que pueden ser material intracelular o moléculas liberadas de células

huésped muertas o dañadas, como el ATP y el ADN mitocondrial. Estos se unen a receptores específicos en monocitos y macrófagos, como los receptores tipo Toll (TLR), receptores de lectina de tipo C, receptores de tipo NOD (dominio similar a nucleótidos) y los receptores similares a RIG-1 (ácido retinoico inducible por gen 1). Esto da como resultado la activación de vías de transducción de señales intracelulares que causan la transcripción y liberación de citocinas proinflamatorias como TNF $\alpha$ , IL-1 e IL-6.

Adicionalmente, algunos de los receptores de reconocimiento de patrones, como el grupo de receptores de tipo NOD, pueden agregarse en complejos proteicos más grandes llamados inflamomas que están involucrados en la producción de citocinas cruciales, como IL-1 $\beta$  e IL-18, así como caspasas, que son involucrado en la muerte celular programada.

Las citocinas proinflamatorias provocan la activación y proliferación de leucocitos, activación del sistema del complemento, regulación positiva de las moléculas de adhesión endotelial y la expresión de quimiocinas, producción de factor tisular y la inducción de reactivos de fase aguda hepática.

En la sepsis, hay una exageración de la respuesta inmune anterior que resulta en daño colateral y muerte de las células y tejidos del huésped<sup>13</sup>.

#### **2.2.5.2 Desregulación de la hemostasia**

En la sepsis, hay una intersección entre las vías inflamatorias y hemostáticas, con la activación simultánea de las cascadas inflamatorias y de coagulación. El espectro de esta interacción puede variar desde una trombocitopenia leve hasta una coagulación intravascular diseminada fulminante (CID).

La etiología de la desregulación de la coagulación en la sepsis es multifactorial. Se cree que la hipercoagulabilidad de la sepsis se debe a la liberación del factor tisular de las células endoteliales alteradas (otras fuentes incluyen monocitos y células polimorfonucleares).

De hecho, los modelos experimentales in vitro de endotoxemia y bacteriemia han demostrado una inhibición completa de la producción de trombina inducida por inflamación con el bloqueo del factor tisular.

El factor tisular provoca la activación sistémica de la cascada de coagulación que produce la producción de trombina, la activación de plaquetas y la formación de coágulos de plaquetas y fibrina. Estos microtrombos pueden causar defectos de perfusión locales que resultan en hipoxia tisular y disfunción orgánica.

Además del efecto procoagulante descrito anteriormente, existe una depresión de los efectos anticoagulantes de la proteína C y la antitrombina que normalmente atenuarían la cascada de coagulación.

La proteína C se convierte en su forma activa (proteína C activada) por la trombomodulina, que a su vez es activada por la trombina. La proteína C activada ejerce un efecto anticoagulante por la degradación de los factores Va y VIIIa que actúan en conjunto con la proteína S activada. También se sabe que tiene potentes efectos antiinflamatorios mediante la inhibición de  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$  e  $\text{IL-6}$  y limitante de adhesión de neutrófilos y monocitos al endotelio.

En pacientes con inflamación sistémica grave, como en la sepsis, hay una disminución de los niveles plasmáticos de proteína C, una regulación negativa de la trombomodulina.

Además de la hipercoagulabilidad descrita anteriormente, también se observa una reducción de la fibrinólisis como resultado de la sepsis. A medida que aumentan los niveles de  $\text{TNF}\alpha$  e  $\text{IL-1}\beta$ , los activadores de plasminógeno tisular se liberan de las células endoteliales vasculares.

El aumento resultante en la activación de la plasmina se atenúa por el aumento sostenido en el inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1). El efecto neto es la disminución de la fibrinólisis y la eliminación de fibrina, lo que contribuye a la



perpetuación de la trombosis microvascular<sup>13</sup>.

### **2.2.5.3 Inmunosupresión**

Curiosamente, el estado proinflamatorio inicial de sepsis a menudo es reemplazado por un estado prolongado de inmunosupresión. Hay una disminución en el número de células T (auxiliares y citotóxicas) como resultado de la apoptosis y una respuesta disminuida a las citocinas inflamatorias.

Los estudios post mortem de pacientes de la UCI que murieron de sepsis demostraron un agotamiento global de las células T CD4 + y CD8 +, más notablemente en los órganos linfoides como el bazo. También se ha demostrado una disminución en la producción de citocinas cruciales como IL-6 y TNF en respuesta a la endotoxina.

En pacientes sépticos, se encontró que los neutrófilos habían expresado menos receptores de quimiocinas, y había una quimiotaxis disminuida en respuesta a IL-8<sup>22</sup>.

Los hallazgos anteriores sugieren que el sistema inmune en un individuo séptico no puede organizar una respuesta inmune efectiva a infecciones bacterianas, virales o fúngicas secundarias.

Según un estudio que mostró que un recuento bajo de linfocitos al inicio de la sepsis (día 4 del diagnóstico) es predictivo de mortalidad a los 28 días y al año, se ha postulado que la linfopenia temprana puede servir como un biomarcador para la inmunosupresión en la sepsis<sup>18</sup>.

### **2.2.5.4 Disfunción celular, tisular y orgánica.**

El mecanismo subyacente detrás de la disfunción de tejidos y órganos en la sepsis es la disminución del suministro y la utilización de oxígeno por las células como resultado de la hipoperfusión.

La hipoperfusión ocurre debido a la disfunción cardiovascular que se observa en la sepsis. La incidencia de miocardiopatía séptica varía del 18% al 60% en diversos estudios. Se cree que está relacionado con las citocinas circulantes, como TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , entre otras, que pueden causar depresión de los miocitos cardíacos y una interferencia con su función mitocondrial<sup>23</sup>.

La característica más importante de la miocardiopatía séptica es que es de inicio agudo y reversible. En segundo lugar, la fracción de eyección ventricular izquierda baja se acompaña de presiones de llenado ventricular izquierdo normales o bajas (a diferencia del shock cardiogénico) con una mayor distensibilidad ventricular izquierda.

Múltiples estudios han demostrado disfunción sistólica y diastólica con disminución de los volúmenes de accidente cerebrovascular y aumento de los volúmenes diastólicos y sistólicos finales en la sepsis. Sin embargo, todavía no se ha establecido un efecto definitivo sobre la mortalidad como resultado de la depresión miocárdica.

Además, debido a la dilatación arterial y venosa (inducida por mediadores inflamatorios) y la consiguiente reducción del retorno venoso, la sepsis produce un estado de hipotensión y shock distributivo. Hay dilatación de los tres componentes de la microvasculatura: arteriolas, vénulas y capilares. Esto se ve exacerbado por la fuga de líquido intravascular en el espacio intersticial como resultado de la pérdida de la función de barrera endotelial inducida por alteraciones en la cadherina endotelial y uniones estrechas.

Todos los cambios anteriores en la hemodinámica del cuerpo junto con la trombosis microvascular (descrita anteriormente) pueden provocar hipoperfusión de tejidos y órganos. Por consiguiente, hay un aumento de la glucólisis anaeróbica en las células que resulta en la producción de ácido láctico.

Además, las especies reactivas de oxígeno (ROS) producidas por la respuesta inflamatoria causan disfunción de las mitocondrias y una caída en los niveles de ATP. Estos mecanismos causan daños a nivel celular.

Las alteraciones más amplias descritas a continuación que ocurren en el tejido y los órganos de manera colectiva y acumulativa contribuyen a gran parte de la morbilidad y mortalidad de la sepsis. Hay alteraciones significativas en el endotelio con la interrupción de su función de barrera, vasodilatación, aumento de la adhesión de leucocitos y la creación de un estado procoagulante. Esto da como resultado la acumulación de líquido de edema en los espacios intersticiales, las cavidades corporales y el tejido subcutáneo.

En los pulmones, hay una interrupción de la barrera alveolar-endotelial con la acumulación de líquido rico en proteínas en los espacios pulmonares intersticiales y los alvéolos. Esto puede causar un desajuste ventilación-perfusión, hipoxia y disminución de la distensibilidad pulmonar produciendo síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en casos extremos.

En los riñones, hay una combinación de perfusión renal reducida, necrosis tubular aguda y defectos más sutiles en la microvasculatura y los túbulos juntos producen diversos grados de daño renal agudo.

En el tracto gastrointestinal, la mayor permeabilidad del revestimiento de la mucosa resulta tanto en la translocación bacteriana a través de la luz intestinal como en la autodigestión del intestino por enzimas lumbinales. En el hígado, hay una supresión del aclaramiento de bilirrubina que produce colestasis.

La alteración de la conciencia se observa comúnmente en la sepsis y es indicativa de disfunción del SNC. Los cambios endoteliales descritos anteriormente debilitan la barrera hematoencefálica y provocan la entrada de toxinas, células inflamatorias y citocinas.

Los cambios subsiguientes del edema cerebral, la alteración de los neurotransmisores, el estrés oxidativo y el daño a la sustancia blanca dan lugar a un espectro clínico de encefalopatía séptica que varía de confusión leve a delirium y coma.

Se sabe que la sepsis produce un estado catabólico. Hay una descomposición rápida y significativa del músculo para producir aminoácidos para la gluconeogénesis que alimentarán las células inmunes. Además, el aumento de la resistencia a la insulina puede provocar un estado de hiperglucemia<sup>27</sup>.

### **2.2.6 DIAGNÓSTICO**

Las manifestaciones clínicas de la sepsis son el resultado de una respuesta sistémica y disfuncional del huésped a la infección. La respuesta del huésped depende de las diferencias individuales, incluyendo la virulencia del patógeno, el lugar de la infección, la genética y las comorbilidades<sup>20</sup>.

Su forma de presentación es en ocasiones ambigua y puede haber retraso en su detección, sobre todo en población frágil.

La inmunosenescencia reduce la capacidad de los pacientes de edad muy avanzada para responder a una infección. Algunos síntomas específicos de la infección de las vías respiratorias inferiores, como la tos, la fiebre y el dolor en el pecho, pueden ser atípicos en pacientes muy ancianos con neumonía, lo que aumenta el riesgo de un diagnóstico erróneo y retrasa el inicio de la terapia antimicrobiana empírica<sup>11</sup>.

Las caídas, la alteración del estado mental (por ejemplo, delirio), la fatiga, el letargo, la anorexia, la taquipnea y la taquicardia son los síntomas más frecuentes asociados a la neumonía en pacientes muy ancianos.

La neumonía también puede estar asociada a una exacerbación o

descompensación de comorbilidades crónicas anteriores (diabetes mellitus, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar crónica).

Los hallazgos radiográficos no son concluyentes o son difíciles de interpretar en aproximadamente el 30% de los casos.

La respuesta inflamatoria inadecuada a una infección debido a la inmunosenescencia también puede conducir a una subestimación de la gravedad de la neumonía. Sin embargo, los datos relativos al papel de los biomarcadores (recuento de leucocitos, proteína C reactiva, procalcitonina) en el diagnóstico temprano y el pronóstico de la neumonía en pacientes muy ancianos críticamente enfermos son limitados

No existe ninguna prueba o examen clínico que pueda claramente identificar la presencia de la respuesta desregulada del huésped que es fundamental para la fisiopatología de la sepsis. Por lo tanto, el diagnóstico de la sepsis sigue dependiendo de la identificación clínica de los síntomas que indican la infección y las consecuencias de la respuesta dañina del huésped, así como la disfunción de los órganos<sup>14</sup>.

El reconocimiento temprano de los pacientes que corren riesgo de muerte o de resultados desfavorables de la sepsis podría ayudar a mejorar la atención y reducir los costos.

El nivel de lactato sérico es un indicador sensible pero inespecífico del estrés metabólico]. Como producto de la glicólisis anaerobia, el lactato se incrementa durante la hipoxia, el estrés y muchas enfermedades críticas. Investigaciones recientes presentan una asociación positiva entre los niveles más altos de lactato y mayor mortalidad<sup>6</sup>.

Se ha recomendado en algunos estudios como un predictor de resucitación agresiva temprana. Basado en esto, la temprana identificación de niveles elevados de lactato

sérico puede conducir potencialmente a la identificación temprana de los pacientes que están en peligro de resultados deficientes.

A pesar de la elevada frecuencia de la sepsis, su diagnóstico sigue siendo un desafío, y se han utilizado el perfil clínico, la identificación bacteriana y los marcadores inflamatorios para el diagnóstico temprano y el tratamiento clínico correcto.

La sepsis es una condición clínica desencadenada por un proceso infeccioso, y su rápida identificación y tratamiento temprano tienen un impacto significativo en la reducción de la mortalidad. Todavía no hay ningún biomarcador para el diagnóstico de la sepsis ni para la predicción de su resultado, y parece que las dosis secuenciales de múltiples biomarcadores podrían ser útiles, pero es necesario seguir evaluando<sup>21</sup>.

La Evaluación Secuencial de Falla de Órganos (SOFA) y la SOFA rápida (qSOFA) fueron diseñados para medir la disfunción de órganos en pacientes admitidos en las unidades de cuidados intensivos (UCI).

### **2.2.7 HERRAMIENTAS PARA IDENTIFICAR EL ALTO RIESGO: SOFA Y qSOFA**

El SOFA es un sistema de puntuación objetiva para determinar la disfunción de los órganos principales, basado en los niveles de oxígeno (presión parcial de oxígeno y fracción de oxígeno inspirado), recuento de plaquetas, puntuación en la escala de coma de Glasgow, nivel de bilirrubina, nivel de creatinina (o producción de orina) y presión arterial media (o si se requieren agentes vasoactivos).

Se utiliza habitualmente en la práctica clínica y de investigación para hacer un seguimiento de la insuficiencia de órganos individuales y agregados en pacientes gravemente enfermos. Sin embargo, la información que se necesita es una carga para algunos y no suele estar disponible al lado de la cama del paciente para ayudar en la toma de la toma de decisiones clínicas.

La qSOFA es más simple. Singer y otros<sup>18</sup> compararon el SOFA y el SIRS e identificaron predictores independientes de la disfunción de los órganos asociados con malos resultados en sepsis para crear la qSOFA simplificada:

- Frecuencia respiratoria de al menos 22 respiraciones por minuto
- La presión arterial sistólica 100mmHg o inferior
- Estado mental alterado (puntuación de la Escala de Coma de Glasgow <15).

Una puntuación de 2 o más en la qSOFA con una infección sospechada o confirmada se propuso como desencadenante de un tratamiento agresivo, incluyendo un control frecuente y la admisión en la UCI.

La qSOFA tiene la ventaja de que sus elementos son fáciles de obtener en la práctica clínica. Identifica una disfunción grave de los órganos y predice el riesgo de muerte en la sepsis, necesita una interpretación cuidadosa para definir la sepsis.

Uno de los problemas es que se basa en la capacidad del médico para identificar la infección como la causa de la disfunción de los órganos, que puede no ser evidente en una fase temprana, lo que la hace menos sensible que la SIRS para el diagnóstico de la sepsis temprana.

Las enfermedades crónicas preexistentes pueden influir en la medición precisa de qSOFA y SOFA. qSOFA sólo ha sido validado fuera de la UCI, con una utilidad limitada en pacientes ya admitidos en una UCI.

Los estudios han sugerido que los criterios de SIRS se utilicen para detectar la sepsis, mientras que los qSOFA debe ser usado sólo como una herramienta de triage<sup>7</sup>.

Los biomarcadores de los pacientes con sepsis en el momento del ingreso podrían reflejar no sólo la gravedad sino también las influencias acumuladas desde el día del inicio de la enfermedad, porque el día del ingreso de los pacientes con sepsis no siempre es el día del inicio de la lesión, como la causada por traumatismos, quemaduras o paros cardíacos.

### **2.2.8 BIOMARCADORES**

Los biomarcadores facilitan el diagnóstico temprano, identifican a los pacientes de alto riesgo y supervisan la progresión de la enfermedad para guiar los objetivos de la reanimación y adaptar el tratamiento. La combinación de biomarcadores es aún más útil para esclarecer una causa infecciosa que cualquier biomarcador aislado. La proteína C reactiva y la tasa de sedimentación de eritrocitos se han utilizado en el pasado, pero con un éxito limitado.

La procalcitonina es el biomarcador más validado para la sepsis bacteriana y el que discrimina mejor la causa no infecciosa. Ha surgido como un método para ayudar a detectar tempranamente las infecciones bacterianas y para orientar la desescalada o la interrupción de los antibióticos, siendo esta última útil en la reducción de la duración de la exposición a los antibióticos, con una tendencia a la disminución de la mortalidad<sup>24</sup>.

La presepsina y la pro-adrenomedulina son útiles para el diagnóstico precoz, la estratificación de riesgo y el pronóstico en pacientes sépticos.

El galactomanano y el beta-D-glucano pueden utilizarse para detectar infecciones con hongos, especialmente el *Aspergillus*. El beta-d-glucano es más sensible para el *Aspergillus* invasivo, mientras que el galactomanano es más específico.

Actualmente se están estudiando citoquinas como las interleucinas (p. ej., IL6, IL-8, IL-10), el factor de necrosis tumoral alfa, las proteínas de fase aguda y las moléculas receptoras para determinar su utilidad en la atención de la sepsis.

La sensibilidad limitada y la especificidad de los biomarcadores individuales pueden superarse mediante el uso de una combinación de biomarcadores, que es un foco de investigación actual.

Por ahora, la decisión de iniciar, escalar y desescalar la terapia debe basarse en la evaluación clínica, con procalcitonina u otros biomarcadores utilizados como



complemento de otros factores clínicos.

En todo paciente, pero especialmente en el paciente críticamente enfermo, el médico tiene que establecer un diagnóstico, determinar la severidad de la enfermedad, decidir el tratamiento, predecir y monitorizar el grado de respuesta para hacer los ajustes que sean necesarios antes que la condición crítica lleve al enfermo hacia un punto de no retorno. Esto es más válido considerando que la terapia temprana guiada por objetivos disminuye la mortalidad mientras que sí se hace muy tarde puede inclusive incrementarla<sup>29</sup>.

Desafortunadamente, los signos vitales tradicionales de la frecuencia cardíaca y la presión arterial son métodos relativamente insensibles para detectar el shock. Esto es especialmente cierto en los adultos mayores, en quienes una disminución de la respuesta cardiovascular a la hipoperfusión puede verse afectada por medicamentos y comorbilidades. Se ha demostrado que la concentración de lactato venoso periférico es elevada en estos pacientes, lo que revela una cohorte de alta mortalidad con signos vitales normales<sup>23</sup>.

#### **2.2.8.1 LACTATO**

El lactato fue descrito por primera vez en 1780 como una sustancia en la leche agria por el sueco químico, Karl Wilhelm Scheele. Este descubrimiento fue seguido por su primera descripción en animales por otro químico sueco, Jons Jacob Berzelius, en 1807, cuando lo descubrió en el tejido muscular de los ciervos cazados.

Los hallazgos fueron replicados en experimentos realizados por Hermann Zillessen, los cuales sirven como primeras demostraciones acerca de la relación entre la hipoxia tisular y la producción de lactato<sup>8</sup>.

Esencialmente, se consideraba que la hiperlactemia era principalmente el resultado del metabolismo anaeróbico debido a la inadecuada administración de oxígeno a los tejidos.

La mayor parte del siglo pasado, y fue sólo en la última mitad del siglo pasado que en la comprensión de la importancia de los elevados niveles de lactato sérico se modificó y se incluyó en estados de enfermedad distintos de la hipoxia tisular. Los trabajos ulteriores sobre el metabolismo del lactato dilucidaron el papel de la hiperlactatemia como producto del ajuste metabólico en enfermedad crítica.

La medición de lactato es económica, rápida, portátil, y existen múltiples formas de obtener muestras equivalentes, haciendo del lactato un biomarcador ideal. Además, el lactato predice la mortalidad también, o mejor que, el déficit de base, incluidos los pacientes con déficit de base normal<sup>22</sup>.

Es fundamental contar con un marcador que oriente y guíe en esos momentos críticos. El lactato ha sido propuesto como una herramienta útil en tales escenarios y por ello el personal de salud debe conocer sus características, ventajas y limitaciones para aprovecharlas e integrándolas con el juicio clínico y tomar las mejores decisiones.

Según la literatura mundial, hay múltiples informes que muestran la relación entre la elevación del lactato sérico y la aparición de estados sépticos, esto se debe a la presencia de un desequilibrio entre la génesis y la depuración del lactato sérico.

Se propone que existe un estado de hipoperfusión tisular crítica que afecta la síntesis de ATP al bloquear la enzima piruvato deshidrogenasa debido a la hipoxia de ésta, a su vez, se altera con la conversión de piruvato a lactato.

En un estudio, 830 pacientes ingresados en una sala de emergencias, con un diagnóstico de sepsis severa, fueron clasificados en tres grupos según el nivel de lactato en bajo riesgo. Los tres grupos se definieron como; un nivel de lactato menor de 2; intermedio de 2 a 3,9 y alto mayor de 4. A los veintiocho días posteriores al ingreso, la mortalidad fue del 15,4%, 37% y 46,9%, respectivamente para los tres

niveles de lactato definidos. En cambio, en los pacientes que no se presentaron con shock, la mortalidad fue del 8,7%, 16,4% y 31,8%, respectivamente<sup>8</sup>.

Independientemente de la fuente, el aumento de los niveles de lactato se ha asociado con peores resultados. Además, un nivel alto de lactato inicial y un tiempo de normalización más prolongado se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad.

La hiperlactatemia es un precipitador de mortalidad y contribuye al empeoramiento de las comorbilidades subyacentes. En pacientes normotensos con sepsis, se encontró que una concentración de lactato superior a 4 mmol/L se correlacionó de forma independiente con una mayor mortalidad y, por lo tanto, necesita un reconocimiento urgente y una reanimación adecuada. Sin embargo, los pacientes con choque séptico con concentraciones intermedias de lactato (2-4 mmol/L) tienen peor pronóstico que aquellos con concentraciones normales de lactato.<sup>43</sup>

También se encontró una asociación con la hiperlactemia y la muerte en la UCI, así como mayor necesidad de ventilación mecánica, apoyo hemodinámico y la presencia de hipotensión arterial, es decir, inestabilidad hemodinámica y por consiguiente necesidad de apoyo con aminas vasoactivas, lo que a su vez resulta en una disminución del flujo de sangre a los tejidos, favoreciendo el metabolismo anaeróbico, con acidosis láctica e hiperlactatemia.

El pobre aclaramiento de lactato relativo es un mejor predictor de muerte prematura que una lesión cerebral grave o signos vitales anormales. En las últimas dos décadas, el lactato se ha desarrollado como un método para detectar pacientes en riesgo, y el aclaramiento de lactato se ha utilizado como un marcador de reanimación tanto en shock traumático como séptico<sup>9</sup>.

El lactato es un poderoso marcador de la gravedad de la enfermedad. Los niveles anormales de lactato, en la sepsis establecida, parecen ser generados principalmente por el deterioro transporte de oxígeno en la minoría de los casos

mientras que, en la mayoría, el alto lactato es más probable resulta de una utilización deficiente del oxígeno en los tejidos<sup>10</sup>.

En pacientes con sepsis y choque séptico, la hiperlactatemia es promovida por el flujo glucolítico a través del metabolismo anaeróbico con hipoxia tisular, estimulación del receptor  $\beta$ -adrenérgico por catecolaminas endógenas / exógenas y disminución del aclaramiento debido a disfunción hepática y renal. Reduce la contractilidad cardíaca y la hiporreactividad vascular a los vasopresores; sin embargo, está estrechamente asociado con un mal pronóstico.<sup>43</sup>

Por lo tanto, durante el tratamiento de la sepsis y el shock séptico, los niveles de lactato deben volver a medirse y normalizarse. Para normalizar los niveles de lactato, tenemos que reducir el flujo glucolítico, mejorar la eliminación de lactato e inducir el metabolismo del piruvato en el ciclo de Krebs. Sin embargo, el tratamiento más importante es controlar la infección subyacente.<sup>43</sup>

#### **2.2.8.2 ALBÚMINA**

En el contexto del estrés oxidativo, la albúmina sérica desempeña un papel importante. Los investigadores han identificado la albúmina de suero como una posible medida de la carga alostática.

La albúmina se une a sustancias como los ácidos grasos y las lipoproteínas, protegiéndolas de la oxidación. La unión de la albúmina a moléculas como la bilirrubina y la homocisteína también puede ayudar a prevenir la peroxidación de los lípidos, contribuyendo a las propiedades antioxidantes de la albúmina.

La albúmina sérica tiene una gran afinidad con los iones de cobre y hierro, que tienden a reaccionar con el peróxido de hidrógeno para formar especies radicales de oxígeno. La unión de estos iones metálicos a la albúmina disminuye su disponibilidad para esta reacción potencialmente destructiva.

La albúmina también es una fuente de tioles, que eliminan los radicales. La permeabilidad capilar que se observa en la sepsis también puede contribuir a que los niveles de albúmina sérica sean bajos a través del tercer espaciamiento del líquido proteínico en los espacios y órganos intersticiales.

La albúmina es la proteína plasmática más abundante, con niveles séricos normales entre 3,5 y 5 g/dl. Producida por el hígado, la albúmina es el factor principal en el mantenimiento de la presión osmótica del coloide.

Sin embargo, se han realizado pocos estudios para evaluar la capacidad de predicción del nivel de albúmina sérica en pacientes con sepsis.

El nivel de albúmina sérica de admisión inferior a 2,92 g/dl se asoció con un aumento de la mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis grave en un estudio de cohorte prospectivo.

Los pacientes con niveles de albúmina sérica inferiores a 2,92 g/dl tuvieron una tasa de mortalidad del 46,7%, frente al 14,1% de los que tenían niveles superiores al límite. Además, dos estudios utilizaron la relación proteína C reactiva (PCR)/albúmina en la predicción de la mortalidad en pacientes sépticos. Ranzani, Zampieri, Forte, Azevedo, y Park (2013) encontraron que la proporción de PCR/albúmina medida en la admisión y el alta era predictiva de 90 días mortalidad en pacientes con sepsis grave o shock séptico.

La relación PCR/albúmina también fue predictiva de la mortalidad a los 180 días en pacientes con sepsis severa o shock séptico en un estudio de M. H. Kim y otros (2015). Ninguno de los dos estudios incluyó la albúmina sérica sola en los modelos de predicción, pero ambos encontraron una mayor relación de PCR/albúmina y se asoció con mayor mortalidad.

Si bien los investigadores han establecido una asociación entre bajo nivel de albúmina sérica de admisión y resultados negativos en poblaciones críticamente

enfermas, pocos han examinado las disminuciones clínicamente significativas de los niveles de albúmina sérica observadas en los días después de la admisión.

La albúmina puede ser un biomarcador de la respuesta al estrés, la alostasis, y/o carga alostática. El reconocimiento temprano de los pacientes que están en el riesgo de muerte o los resultados desfavorables de la sepsis podrían ayudar para mejorar la atención y reducir los costos<sup>24</sup>.

Los hallazgos confirman los de estudios anteriores que muestran la utilidad de la albúmina sérica de admisión en la predicción de la mortalidad, pero también demuestran el valor de considerando la tendencia general de la albúmina de suero y la más baja la medición de la albúmina del suero.

Estos hallazgos sugieren que los clínicos deben medir la albúmina sérica en la admisión y durante toda la hospitalización, siguiendo la tendencia. El bajo nivel de admisión y una disminución significativa de los niveles de albúmina sérica debería instigar un mayor grado de vigilancia en la supervisión y el tratamiento de pacientes con sepsis para mejorar los resultados.

Las principales funciones fisiológicas de la albúmina sérica son la regulación de la presión oncótica del plasma y la permeabilidad de la membrana capilar, así como la unión y el transporte de los ligandos.

La albúmina actúa como depósito y portadora de muchos compuestos endógenos y exógenos, participa en la eliminación de los radicales libres y tiene propiedades antioxidantes y de protección de la circulación.

Además, la albúmina del suero se utiliza ampliamente en la clínica para tratar varias afecciones, entre ellas la hipovolemia, shock, quemaduras, pérdida quirúrgica de sangre y los traumatismos. Además, se ha informado de que el factor de necrosis tumoral alfa induce la fosforilación de C/EBP $\beta$  (proteína codificada en los humanos),

un factor de transcripción que inhibe la transcripción de genes de la albúmina. Así, la albúmina sérica se diluye y su producción se inhibe durante la inflamación.

La incidencia de la sepsis es desproporcionadamente mayor en los adultos mayores, y la edad es un predictor independiente de la mortalidad. En comparación con los pacientes más jóvenes con sepsis, los adultos mayores no supervivientes de la sepsis murieron antes durante la hospitalización y los supervivientes presentaron una gran discapacidad después del proceso.

El pronóstico de los pacientes adultos mayores con sepsis está determinado por la comorbilidad de los pacientes, la presencia de shock o sepsis grave, el estado nutricional previo medido por los niveles de suero de albúmina en la admisión, y lo que es más importante, la adecuación de la terapia antimicrobiana.

Aunque en informes anteriores se ha descrito la asociación entre la hipoalbuminemia y la mortalidad en condiciones como el accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o la fractura de cadera, los datos disponibles sobre la albúmina en el momento del ingreso y los resultados de la sepsis son escasos.

En nuestra serie, los bajos niveles de albúmina en el momento del ingreso se siguieron asociando independientemente con el riesgo de mortalidad, incluso cuando se ajustaban por factores de riesgo conocidos para aumentar la mortalidad, incluyendo el sexo, la edad, el fumar, el alcohol y las comorbilidades.

Los niveles de albúmina reflejan el estado nutricional, la función orgánica o la actividad física previa de los pacientes. Sin embargo, el estado de inflamación subyacente a través del aumento de la interleucina-1, o factor de necrosis tumoral induce la disminución de la producción de albúmina por parte del hígado siendo responsable de la hipoalbuminemia observada desde las primeras etapas de la sepsis.

Además, la hipótesis sobre el impacto de la albúmina en el pronóstico de las infecciones es el hecho de que la farmacocinética de los antimicrobianos podría verse alterada por la hipoalbuminemia (es decir, los antibióticos de nivel plasmático libre con un alto nivel de proteínas podrían reducirse significativamente debido a una mayor eliminación), lo que perjudicaría los niveles de antimicrobianos en los pacientes con baja albúmina y lo que traduce ser un importante predictor de la mortalidad<sup>23</sup>.

## **2.2.9 TRATAMIENTO**

### **2.2.9.1 ABORDAJE INICIAL**

Se debe considerar sepsis en todos los pacientes que presenten datos de respuesta inflamatoria sistémica, aunque en adultos mayores pueden no presentarse. El conocimiento de los antecedentes del paciente (inmunosupresión, cirugía reciente, diálisis, etcétera) resultarán de utilidad en la identificación del foco infeccioso y la etiología de la sepsis.

Solicitar estudios de laboratorio y gabinete, biometría hemática (analizar el recuento leucocitario, las plaquetas, el volumen plaquetario), estudio de coagulación (dímero D y fibrinógeno), química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático (urea, creatinina, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, bilirrubina y especialmente lactato), gasometría arterial o venosa, examen urinario, radiografía de tórax, electrocardiograma, así como PCR y procalcitonina. En caso de que la medición del nivel de lactato sea  $> 2$  mmol/L, se debe volver a medir de dos a cuatro horas posteriores.

El diagnóstico microbiológico se basa en la demostración del patógeno en un contexto clínico determinado. La confirmación etiológica en el laboratorio es necesaria para dirigir el tratamiento antimicrobiano. La obtención de la muestra debe ser precoz (antes del tratamiento antibiótico), adecuada (en condiciones de asepsia, evitando la exposición de la muestra a desinfectantes) y suficiente. Se tomarán muestras de los sitios que pudieran constituir el foco infeccioso inicial (esputo,



líquido cefalorraquídeo, líquidos corporales, etcétera).

El hemocultivo es de excepcional interés en el diagnóstico etiológico, pues resulta positivo en 50% de los pacientes con sepsis y se ha de realizar independientemente del foco infeccioso sospechado.

Los urocultivos son importantes por su facilidad de obtención y rentabilidad, además de que constituyen el foco más frecuente de sepsis en los pacientes mayores de 65 años. Es necesario obtener hemocultivos antes de la administración de antibióticos, aunque si no es posible tomarlos, no se debe retrasar la administración de los antibióticos.

## **2.2.9.1 TERAPIA ANTIMICROBIANA**

### **2.2.9.1.1 Antibióticos de amplio espectro y rápidos**

La terapia antimicrobiana empírica es la piedra angular del tratamiento. Las directrices actuales recomiendan empezar la terapia de antibióticos en una hora de la identificación del shock séptico. Cada hora de retraso es asociado con un aumento del 6% de la mortalidad. Si el patógeno es resistente a antibiótico, la iniciación temprana o tardía de la terapia de antibióticos no puede mejorar el resultado.

La inadecuación de la terapia antibiótica empírica puede contribuir a un alto nivel de mortalidad. La crisis surge de la resistencia a los antibióticos para los patógenos microbianos. Como resultado, el tratamiento de la sepsis se hace cada vez más difícil. En la actualidad se revelan y describen en detalle los mecanismos de resistencia bacteriana.

Los antimicrobianos apropiados deben iniciarse dentro de la primera hora de reconocer la sepsis, después de obtener las muestras pertinentes para el cultivo, siempre que al hacerlo no se retrase significativamente la administración de los antibióticos.

Los medicamentos antimicrobianos iniciales deben ser de amplio espectro y abarcar todos los patógenos probables. Se favorecen los regímenes de múltiples fármacos para asegurar una cobertura suficiente, especialmente en el caso del shock séptico.

La elección empírica de los antimicrobianos debe considerar el lugar de la infección, el uso previo de antibióticos, los patrones de susceptibilidad de los patógenos locales, la inmunosupresión y los factores de riesgo de los organismos resistentes. Se debería considerar la posibilidad de una doble cobertura para los organismos gramnegativos y para el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) en el caso de los pacientes con una alta probabilidad de infección con esos patógenos.

La cobertura doble de gram-negativos puede ser apropiada cuando exista un alto grado de sospecha de infección con organismos multirresistentes como *Pseudomonas* o *Acinetobacter*. Si se sospecha que una fuente de infección nosocomial es la causa de la sepsis, se recomiendan los agentes anti SARM.

La dosificación adecuada también es importante, ya que la eficacia depende del nivel máximo de la droga en la sangre y del tiempo que el nivel en la sangre permanezca por encima de la concentración mínima de inhibidores del patógeno. Una dosis inicial de carga más alta puede ser la mejor estrategia para lograr el nivel terapéutico en la sangre, con una dosis adicional basada en la consulta con un médico o farmacéutico especializado en enfermedades infecciosas, así como la supervisión de la droga terapéutica si es necesario.

La terapia de la sepsis debe incluir el uso de antibacterianos medicamentos, modulación de la respiración bacteriana, inhibición de enzimas antioxidantes bacterianas y hemolisinas, neutralización de exo y endotoxinas, dispersión de la cápsula bacteriana y el biofilm, aumento de la tolerancia del huésped a productos bacterianos, facilitación de los mecanismos bactericidas del huésped, apoyo a las funciones vitales del huésped y restauración de homeostasis.

Para los pacientes críticos con sepsis o shock séptico, el tiempo es esencial. Aunque la hora de inicio del paquete Hora-1 es el reconocimiento de la sepsis, tanto la sepsis como el shock séptico deben considerarse como emergencias médicas que requieren un diagnóstico rápido y una intervención inmediata.

El paquete Hora-1 alienta a los clínicos a actuar lo más rápido posible para obtener cultivos de sangre, administrar antibióticos de amplio espectro, iniciar la resucitación de fluidos apropiados, medir el lactato y comenzar los vasopresores si están clínicamente indicados.

Lo ideal sería que todas estas intervenciones comenzaran en la primera hora a partir del reconocimiento de la sepsis, pero no necesariamente se completarán en la primera hora. Al reducir al mínimo el tiempo necesario para el tratamiento se reconoce la urgencia que existe para los pacientes con sepsis y shock séptico.

El nuevo "Paquete de 1 hora" incluye 5 pasos que se recomienda comenzar inmediatamente después de la presentación en todos los pacientes con elementos clínicos sospechosos de sepsis o shock séptico.

El "tiempo cero" es el tiempo de presentación al triage en el servicio de urgencias o si la presentación se produce en un entorno diferente (ambulatorio, hogar de ancianos, unidad de cuidados intensivos, planta de hospital). "Tiempo cero" sería la primera documentación del cuadro con los elementos de la sepsis.

El régimen antibiótico empírico inicial para pacientes en shock séptico debe incluir al menos dos antibióticos de diferentes clases (terapia combinada) dirigidos a los patógenos más probables. El tratamiento debe reducirse una vez que se determine el patógeno y sus sensibilidades antimicrobianas o cuando el paciente demuestre una mejoría clínica.

Con respecto a la duración de los antibióticos, la terapia combinada en pacientes con shock séptico debe ser desescalada a monoterapia en unos pocos días si la mejora clínica o con evidencia de resolución de la infección.

La duración total del tratamiento debe ser de 7 a 10 días para las infecciones con sepsis o shock séptico; sin embargo, algunos pacientes pueden justificar un curso prolongado si responden lentamente al tratamiento, no tienen control de la fuente, tienen bacteriemia con *Staphylococcus aureus* o tienen deficiencias inmunológicas o infecciones fúngicas/virales.

Este estudio multicéntrico prospectivo sobre pacientes ancianos críticamente enfermos con sepsis muestra que los pacientes de 80 años o más tenían una mayor mortalidad hospitalaria en comparación con los pacientes de 65 a 79 años. Se determinó que la edad era un factor de riesgo independiente sólo en el grupo de los muy ancianos, y que el tratamiento inmediato proporcionado dentro de las primeras 6 horas de reanimación se asociaba con una reducción de la mortalidad hospitalaria en los pacientes muy ancianos<sup>38</sup>.

En los últimos decenios se ha registrado un aumento del 200% en la incidencia de la sepsis debida a organismos fúngicos. Se deben considerar los antifúngicos para los pacientes de riesgo, como los que han tenido una nutrición parenteral total, una exposición reciente a antibióticos de amplio espectro, una perforación de la víscera abdominal o un estado inmunológico comprometido, o cuando la sospecha clínica de una infección fúngica es alta.

Los factores de riesgo de infección fúngica en el shock séptico deberían desencadenar la adición de equinocandinas o anfotericina B liposomal.

Los antibióticos no son inofensivos: el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro se asocia con la resistencia antimicrobiana, la infección por *Clostridium difficile* e incluso la muerte. Se necesita una sólida estrategia de desescalada para

equilibrar un enfoque inicial de amplio espectro.

Una estrategia pragmática puede consistir en comenzar con antimicrobianos de amplio espectro, en particular en el marco de la hipotensión, y luego descender rápidamente a un antimicrobiano de espectro más estrecho basado en las pautas de sensibilidad local.

Si el curso clínico sugiere que la enfermedad no se debe realmente a una infección, los antibióticos deben suspenderse inmediatamente. Se ha demostrado que una prueba rápida de reacción en cadena de la polimerasa nasal para el SARM que sirva de guía para la desescalada es segura y reduce significativamente el uso empírico de la vancomicina y el linezolid.

La desescalada de los antibióticos debe ser discutida diariamente y debe ser un componente esencial de las rondas diarias. Un ciclo de 7 a 10 días o incluso más corto puede ser apropiado para la mayoría de las infecciones, aunque puede ser necesario un ciclo más largo si no se puede lograr el control de la fuente, en huéspedes inmunocomprometidos y en bacteriemia, endocarditis o infecciones fúngicas por *S.aureus*<sup>5</sup>.

Salvo clara identificación del foco séptico, la recomendación es emplear antimicrobianos de amplio espectro, desescalando en función del resultado de los cultivos. Las cefalosporinas de cuarta generación (cefepima), los carbapenémicos (meropenem) y las penicilinas con penicilinasas (piperacilina-tazobactam) son los antibióticos que más se emplean.

Pueden establecerse combinaciones de antimicrobianos con objeto de ampliar el espectro (en infecciones polimicrobianas), de conseguir sinergismo (en infecciones en inmunodeprimidos) o de disminuir la selección de cepas resistentes (infecciones por patógenos multirresistentes). Glucopéptidos (vancomicina) u oxazolidinonas (linezolid) se utilizan comúnmente como parte del tratamiento conjunto.

Se deben considerar cepas resistentes en pacientes con factores de riesgo tales como:

1. Haber recibido cuatro o más ciclos de antimicrobianos en el último año.
2. Colonización previa por patógeno multirresistente.
3. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
4. Hospitalización reciente por un periodo  $\geq 5$  días o procedencia de un asilo.
5. Manipulaciones urológicas.

En todo paciente con sepsis se debe descartar la presencia de un foco de infección susceptible de ser erradicado mediante maniobras de control del foco, las cuales incluyen el drenaje de los abscesos y colecciones. En caso necesario, se debe integrar al caso a los servicios quirúrgicos. Esto es parte del manejo integral del código sepsis<sup>3</sup>.

#### **2.2.9.1.2 RESUCITACIÓN DE FLUIDOS**

La sepsis se asocia con la vasodilatación, la fuga capilar y la disminución del volumen efectivo de sangre circulante, lo que reduce el retorno venoso. Estos efectos hemodinámicos conducen a una deficiente perfusión de los tejidos y a una disfunción de los órganos.

Los objetivos de la resucitación en la sepsis y el shock séptico son restaurar el volumen intravascular, aumentar el suministro de oxígeno a los tejidos e invertir la disfunción de los órganos.

Se recomienda un bolo de cristales de 30 mL/kg en las tres horas siguientes a la detección de una sepsis grave o un shock séptico. Sin embargo, sólo hay datos limitados que respaldan los beneficios de esta recomendación, y cada vez hay más pruebas de que el balance positivo de fluidos sostenido es perjudicial. No se debe administrar demasiado líquido, especialmente en los pacientes que tienen una reserva cardiorrespiratoria limitada.

La administración excesiva de líquidos puede provocar edema pulmonar, insuficiencia respiratoria hipoxémica, edema de órganos, hipertensión intraabdominal, estancia prolongada en la UCI y tiempo en ventilación mecánica, e incluso un mayor riesgo de muerte. Teniendo esto en cuenta, la reanimación con fluidos debe ser manejada de la siguiente manera durante las fases consecutivas:

1. - Rescate: Durante los primeros minutos a horas, se requieren bolos de líquido (un bolo de 1 a 2 litros de solución cristaloides) para revertir la hipoperfusión y el shock.
2. - Optimización: los beneficios de dar líquido adicional para mejorar el gasto cardíaco y la perfusión tisular deben sopesarse con los posibles daños.
3. - Estabilización: normalmente de 24 a 48 horas después del inicio del shock séptico, se debe intentar conseguir un balance de líquidos neutro o ligeramente negativo.
- 4.- Desescalada: marcada por la resolución del choque y la recuperación de los órganos, debería desencadenar la eliminación agresiva de fluidos estratégicos.

La reanimación con coloides artificiales tiene peores resultados que los cristaloides, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. La combinación de solución salina y cristaloides equilibrados se asocia con un mejor pronóstico. La albúmina solo se recomienda en aquellos pacientes que requieren un gran volumen de líquidos<sup>18</sup>.

### **2.2.9.1.3 EVALUAR EL VOLUMEN CON MEDIDAS DINÁMICAS**

Los médicos deben dejar de utilizar medidas estáticas para evaluar el estado del volumen. Se ha comprobado que la presión venosa central, la medida estática que se utiliza con más frecuencia para guiar la reanimación, es precisa sólo en la mitad de los casos, en comparación con la termodilución mediante catéteres de la arteria pulmonar para evaluar el cambio del gasto cardíaco con la administración de volumen.

Alternativamente, los cambios en el gasto cardíaco pueden evaluarse mediante interacciones corazón-pulmón en un paciente en un ventilador mecánico. Los cambios en la presión intratorácica se evalúan durante el ciclo inspiratorio y espiratorio para detectar los cambios en el gasto cardíaco mediante la variación de la presión del pulso, la variación del volumen de la apoplejía y la variación del tamaño de la vena cava inferior.

Las interacciones corazón-pulmón son imprecisas para los pacientes con arritmias, los que respiran espontáneamente con un esfuerzo activo en el ventilador y los que tienen el pecho o el abdomen abiertos. Por lo tanto, su uso está limitado en la mayoría de los pacientes en estado crítico.

A diferencia de otras pruebas dinámicas, la prueba de elevación pasiva de las piernas es precisa en los pacientes que respiran espontáneamente, en los pacientes con arritmias cardíacas y en los que reciben ventilación de bajo volumen tidal. Debido a su excelente sensibilidad y especificidad, se recomienda la prueba de elevación pasiva de las piernas para determinar la respuesta de los fluidos<sup>5</sup>.

#### **2.2.9.1.4 EL NIVEL DE LACTATO COMO GUÍA DE REANIMACIÓN**

La reanimación guiada por el lactato puede disminuir significativamente la alta tasa de mortalidad asociada con niveles elevados de lactato (> 4 mmol/L). Un aumento del lactato durante la sepsis puede deberse a la hipoxia tisular, a la glicólisis acelerada de un estado hiperadrenérgico, a medicamentos (epinefrina, agonistas beta-2) o a la insuficiencia hepática<sup>10</sup>.

La medición del nivel de lactato es una forma objetiva de evaluar la respuesta a la reanimación, mejor que otros marcadores clínicos, y sigue siendo parte integrante de las definiciones por sepsis y del conjunto de cuidados de la Campaña de Survivor Sepsis<sup>14</sup>. El lactato no es un sustituto directo de la hipoperfusión tisular, es un pilar para evaluar la hipoperfusión de los órganos finales.



La reanimación venosa central guiada por saturación de oxígeno (que requiere un acceso vascular central) no ofrece ninguna ventaja con respecto a la reanimación guiada por lactato. Los dispositivos de evaluación microvascular son herramientas prometedoras para guiar la reanimación, pero su uso sigue limitado a la investigación clínica.

Se desconocen los puntos finales óptimos de la reanimación, las variables clave para guiar la reanimación incluyen un compuesto de los resultados del examen físico más la perfusión periférica, la eliminación del lactato y la respuesta dinámica de precarga.

Se prefieren los cristaloides equilibrados a las soluciones isotónicas. Las soluciones cristaloides (solución salina isotónica o cristaloides balanceados) se recomiendan para la resucitación de volumen en la sepsis y el shock séptico.

La mejor para usar todavía se debate, pero en la última década, las soluciones balanceadas han llegado a ser favorecidas para los pacientes críticamente enfermos. Cada vez hay más pruebas que indican que los cristaloides equilibrados (solución Ringer lactada, Plasma-Lyte) se asocian con una menor incidencia de lesiones renales, una menor necesidad de terapia de reemplazo renal y una menor mortalidad en los pacientes críticamente enfermos. Además, la solución salina isotónica se asocia con la hipercloremia y la acidosis metabólica, y puede reducir el flujo sanguíneo cortical renal.

No se ha demostrado el beneficio de los coloides. El fundamento del uso de coloides es aumentar la presión oncótica intravascular, reduciendo la fuga capilar y, por consiguiente, reduciendo la cantidad de líquido necesario para la reanimación. Pero los estudios in vivo no han demostrado este beneficio.

Se puede considerar el uso de la albúmina en la sepsis si se requiere una cantidad significativa de líquido de resucitación para restaurar el volumen intravascular. Pero

las comparaciones de cristaloides y albúmina, ya sea para la reanimación o como un medio para aumentar la albúmina sérica en pacientes críticamente enfermos, no han encontrado ningún beneficio en términos de morbilidad o mortalidad.

#### **2.2.9.1.5 CONTROL TEMPRANO DE LA FUENTE**

El control de la fuente es imperativo para manejar la sepsis y el shock séptico. Un control inadecuado de la fuente puede llevar a un empeoramiento de la función de los órganos e inestabilidad hemodinámica a pesar de las medidas apropiadas de reanimación. Un examen minucioso y los estudios de imagen apropiados deberían para determinar la forma óptima de controlar la fuente y evaluar los riesgos asociados a cada intervención.

El control de la fuente debe lograrse dentro de las 6 a 12 horas siguientes al diagnóstico, una vez completada la reanimación inicial. El control de la fuente puede ir desde la retirada de los dispositivos intravasculares infectados hasta un tubo torácico para el empiema, pasando por la intervención percutánea o quirúrgica en casos de colecistitis y pielonefritis<sup>5</sup>.

#### **2.2.9.1.6 RESTABLECER LA PRESIÓN ARTERIAL**

La hipotensión persistente y la hipoperfusión tisular después de una resucitación adecuada de los fluidos son causadas por la pérdida del tono vascular simpático normal, lo que lleva a la vasodilatación, desequilibrios neurohormonales, depresión miocárdica, desregulación microcirculatoria y disfunción de la mitocondria.

Los vasopresores e inótrpos restablecen el suministro de oxígeno a los tejidos aumentando la presión arterial y el gasto cardíaco respectivamente.

La presión arterial media es la presión sanguínea preferida como objetivo durante la reanimación. El objetivo inicial recomendado es 65 mm Hg. Un objetivo más alto de 80 a 85 mm Hg puede ayudar a los pacientes con hipertensión crónica, mientras que un objetivo más bajo puede ser mejor tolerado en pacientes con función sistólica

reducida, pacientes mayores y pacientes con enfermedad hepática en fase terminal. Estas recomendaciones se basan en nuestra comprensión de la autorregulación del flujo sanguíneo en los lechos vasculares de los órganos centrales (cerebro, corazón, riñones). Después de que la presión sanguínea cae por debajo de un umbral crítico, la perfusión de los tejidos disminuye linealmente. Ese umbral crítico puede variar entre los sistemas de órganos y los individuos, y el objetivo puede ser personalizado más tarde en base a la perfusión global y regional según se evalúe con la producción de orina, el estado mental o el lactato.

La norepinefrina es el vasopresor de primera línea, ha demostrado ser beneficiosa para la supervivencia con un menor riesgo de arritmia que la dopamina.

Las decisiones de titulación de los vasopresores para lograr los objetivos de la presión arterial media deben equilibrarse con los posibles efectos adversos, incluyendo arritmias, eventos cardiovasculares, e isquemia.

Se han realizado pocos estudios grandes, multicéntricos y controlados al azar para determinar los agentes vasoactivos iniciales y coadyuvantes más eficaces para el shock séptico. Se desaconseja el uso de la dopamina en la sepsis debido a su propensión a inducir taquiarritmia y a empeorar significativamente los resultados en este entorno. Recientemente se aprobó la angiotensina II como vasopresor para su uso en el shock séptico<sup>5</sup>.

#### **2.2.9.1.7 CORTICOIDES**

Los corticoides regulan a la baja la respuesta inflamatoria inadaptada que se observa en la sepsis y ayudan a abordar la insuficiencia suprarrenal relativa causada por la supresión suprarrenal o la resistencia de los tejidos al glucocorticoide. En el shock séptico, tienen un papel economizador de vasopresores y reducen la duración del shock, el uso de ventiladores y la estancia en la UCI.

Sin embargo, las pruebas no son concluyentes de que la administración de

corticoesteroides para la sepsis mejore los resultados clínicos o la supervivencia, por lo que no se recomiendan en la sepsis o en la sepsis grave si la reanimación con fluidos y los vasopresores son suficientes para restablecer la estabilidad hemodinámica. Más bien, pueden añadirse como terapia complementaria para los pacientes que requieren dosis más altas de vasopresores.

Los eventos adversos en los estudios de corticosteroides se limitaron a la hiperglucemia, la hipernatremia y la hipertensión, sin aumento de superinfecciones.

Se recomiendan la hidrocortisona 200 mg por día por vía intravenosa como goteo continuo o un bolo de 50 mg en 4 dosis divididas durante al menos 3 días. No hay un consenso claro sobre si los esteroides deben reducirse o si es apropiado el cese abrupto. En la mayoría de los casos, los esteroides se suspenden después de la cesación de los vasopresores<sup>5</sup>.

### **2.3 SÍNDROME DE FRAGILIDAD**

La palabra fragilidad proviene del idioma francés de la palabra frêle, que significa: frágil, débil, se suele entender como un síndrome de debilidad, fragilidad o agotamiento de las reservas.

El término fragilidad utilizado así desde 1989, previamente conocido como vulnerabilidad o falla para progresar. La fragilidad se define como una acumulación de desgastes de los sistemas fisiológicos acumulados que hacen a la persona mayor más propensa a padecer caídas, discapacidad, hospitalización e incluso, morir.

En el 2001 la doctora Linda Fried lo definió como un síndrome fisiológico, caracterizado por una reducción de las reservas y la resistencia a los estresores, resultante de la acumulación de un rendimiento reducido de diferentes sistemas fisiológicos, que a su vez conduce a la susceptibilidad a las consecuencias adversas<sup>34</sup>.

Es un síndrome multidimensional de pérdida de reserva homeostática (energía, habilidades físicas y mentales), que promueve la acumulación de déficits, aumentando la sensibilidad y el riesgo del paciente a las consecuencias médicas adversas.

En el consenso de 2013 de seis sociedades geriátricas asumió que es un síndrome clínico multicausal, caracterizado por una disminución de la fuerza, la resistencia y la reducción de los procesos fisiológicos, aumentando la susceptibilidad de un individuo al desarrollo de dependencia y / o muerte <sup>33</sup>.

Hay dos enfoques dominantes para definir FS, una definición fenotípica de debilidad y una definición basada en la acumulación de déficits. Fried propuso el primero basado en datos del Cardiovascular Health Study. El segundo enfoque utiliza el índice de fragilidad de un estudio canadiense de Rockwood. Ambos enfoques muestran una precisión predictiva similar en la identificación<sup>35</sup>.

La fragilidad fenotípica surge de cambios biológicos relacionados con la edad que dan forma a las características físicas de la fragilidad (pérdida de peso involuntaria, debilitamiento de la fuerza y masa muscular, marcha más lenta, reducción de energía, disminución del nivel de actividad física) así como trastornos cognitivos, síntomas depresivos, funcionalidad reducida, múltiples enfermedades, desnutrición, aislamiento social; su alta acumulación acelera el envejecimiento del cuerpo.

La fisiopatología del síndrome de fragilidad surge principalmente de un desequilibrio metabólico del cuerpo y un funcionamiento deteriorado de los sistemas inmunológico y endocrino. Existe la hipótesis de que los procesos combinados de apoptosis, envejecimiento, autofagia y disfunción mitocondrial juegan un papel clave a nivel celular y molecular<sup>34</sup>.

Existe un metabolismo energético alterado, que es el desequilibrio entre el estado

anabólico y el estado catabólico. Por lo tanto, la fragilidad a menudo se asocia con deficiencias metabólicas, aumento del riesgo nutricional y sarcopenia, que se define como una disminución de la masa muscular, la fuerza y la capacidad.

Las citocinas proinflamatorias pueden afectar la fragilidad directamente, promoviendo la degradación de proteínas o afectando indirectamente vías metabólicas importantes.

La fragilidad y el estado prefrágil se asociaron con un aumento significativo de los factores inflamatorios séricos, en particular con un elevado aumento de la PCR y la IL-6. En pacientes con fragilidad y prefrágil, la discapacidad y la obesidad fueron más frecuentes como factores coexistentes que incrementaron los parámetros inflamatorios.

Los individuos con fragilidad coexistentes se caracterizan por un sistema inmunológico debilitado, una actividad reducida de las células T y producción de anticuerpos, y un aumento de los productos del estrés oxidativo, lo que finalmente conduce a un aumento de los parámetros inflamatorios en el suero sanguíneo.

También se observa un aumento del factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), fibrinógeno y dímeros D, baja concentración de vitamina D, disminución de la concentración de hormonas sexuales y hormona del crecimiento, secreción anormal de cortisol o niveles altos de C-glicosil triptófano.

A lo largo de la historia, se han utilizado diferentes criterios para definir la fragilidad y es resultado de un conjunto de factores que van desde el estado físico, la alimentación, la alimentación, el ejercicio y la historia de vida; se asocia con la presencia de enfermedades crónicas, alteración de la marcha, déficit sensorial, caídas, polifarmacia, hospitalizaciones.

En el concepto de fragilidad está implicada la alteración de múltiples dominios de

función (física, psicológica, emocional, espiritual y aspectos sociales), y su evaluación es útil en el ámbito de la medicina geriátrica y en los cuidados primarios y comunitarios, pues su detección precoz permite aplicar intervenciones para su manejo y recuperación<sup>32</sup>.

Independientemente del modelo empleado en la evaluación de la fragilidad, todos los utilizados han demostrado capacidad predictiva de aparición de 8 episodios adversos geriátricos en salud que han sido evaluados de manera variable en al menos 14 estudios epidemiológicos: pérdida de movilidad, caídas, fracturas, discapacidad en AVD y en actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (AIVD), hospitalización, institucionalización y mortalidad<sup>33</sup>.

## **2.4 MORTALIDAD EN SEPSIS**

La OMS ha reconocido la sepsis como una prioridad sanitaria mundial ya que está asociada con una tasa de mortalidad del 25 al 30% y la mortalidad debida al choque séptico es del 50-85%<sup>52</sup>.

En estudios de cohorte, principalmente de adultos críticamente enfermos de países de altos ingresos, el diagnóstico de sepsis está aumentando y la mortalidad a corto plazo está mejorando.

El patrón epidemiológico de esta enfermedad da lugar a un número cada vez mayor de supervivientes, definidos como los pacientes que sobreviven a una hospitalización relacionada con la sepsis. Entre las numerosas consecuencias para la salud a largo plazo observadas se encuentra el aumento del riesgo de rehospitalización y la mortalidad a largo plazo, en comparación con las hospitalizaciones no relacionadas con sepsis y con la población general de edad y sexo, constituyen grandes desafíos.

Casi el 50% de los supervivientes de sepsis tienen al menos una rehospitalización no planificada en el año siguiente al alta hospitalaria de su admisión por sepsis. Muchos de los factores de riesgo de esta rehospitalización son las características

de la enfermedad aguda en el momento de la admisión por sepsis índice, como la edad, las comorbilidades, el lugar de la infección y la gravedad de la enfermedad<sup>38</sup>.

A partir de 2013, el Departamento de Salud del Estado de Nueva York requería que los hospitales siguieran "protocolos basados en la evidencia basado en el mandato del SEP-1 para la identificación temprana y el tratamiento de la sepsis.

Todos los hospitales estaban obligados a incluyen un paquete de 3 horas con la recolección de un cultivo de sangre antes de administración de antibióticos, medición de suero lactato y la administración de antibióticos de amplio espectro, y un paquete de 6 horas que requiere la administración intravenosa de 30 ml de líquido/kg de peso corporal en pacientes con hipotensión o un lactato sérico  $\geq 4$  mmol/l, iniciación de los vasopresores para la hipotensión refractaria y la nueva medición del lactato dentro de las 6 h<sup>37</sup>.

El hallazgo principal de un análisis retrospectivo de 49.331 presuntos pacientes sépticos en la base de datos del de Nueva York encontró que los pacientes tenían una mayor mortalidad intrahospitalaria ajustada al riesgo (odds ratio 1,04 por hora; IC del 95%, 1,03-1,06;  $p < 0,001$ ) relacionada con el retraso en la administración de antibióticos. Lógicamente, el tratamiento se debe se adaptar a las necesidades de cada persona y a las necesidades subyacentes, comorbilidades, etcétera<sup>53</sup>.

## **2.5 PRONÓSTICO**

La población de edad avanzada es un grupo heterogéneo donde la presentación clínica de una infección grave presenta una amplia gama de cuadros clínicos.

La aplicación de modernos métodos moleculares en hemocultivos han ayudado a acortar los tiempos de respuesta en diagnóstico, a optimizar el tratamiento antibiótico y a facilitar los programas de optimización.

Los principales beneficios de establecer un código de sepsis son disminuir el tiempo



para lograr el diagnóstico y tratamiento, mejorar la organización, unificar criterios, promover el trabajo en equipo para lograr objetivos comunes, aumentar la participación, motivación y satisfacción entre los miembros del equipo y reducir costos.

En los últimos años hay nuevas normas en la detección y el pronóstico, se han desarrollado conocimientos microbiológicos obteniendo resultados tempranos y fiables, están surgiendo evidencias de mejores estrategias de reanimación inicial y para que exista una mayor conciencia social en los medios de comunicación.

El lactato  $>2\text{mmol/L}$  puede proporcionar suficiente sensibilidad para predecir la mortalidad por sepsis en pacientes adultos mayores. Los adultos mayores sépticos tienen más comorbilidades y severidad de la enfermedad, los sobrevivientes tienen un nivel de lactato sérico más bajo que los de los no sobrevivientes<sup>22</sup>.

Un fuerte predictor de mortalidad como la albúmina podría considerarse como parte del pronóstico y las potenciales intervenciones.

La adecuación de la terapia antimicrobiana en el momento de la admisión debe ser uno de los objetivos en el tratamiento de la sepsis, ya que es un predictor independiente de la mortalidad<sup>36</sup>.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La sepsis se define como una disfunción orgánica causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección y es una prioridad de salud mundial.

El envejecimiento es un proceso heterogéneo entre individuos con una respuesta fisiológica diferente. La infección y la respuesta alterada del sistema inmunológico en los adultos mayores llevan a una forma de infección severa o sepsis, haciendo ésta una condición clínica que amenaza la vida y que implica una profunda respuesta sistémica a la infección y da lugar a graves y a menudo irreversibles daños a las células y tejidos. Sin embargo, la infección severa a veces tiene una presentación atípica en los adultos mayores, lo que dificulta su reconocimiento y empeora el pronóstico.

La incidencia de la sepsis es desproporcionadamente mayor en los adultos mayores, y la edad es un predictor independiente de la mortalidad. En comparación con los pacientes más jóvenes con sepsis, los adultos mayores no supervivientes de la sepsis murieron antes durante la hospitalización y los supervivientes presentaron una gran discapacidad después del proceso.

La sepsis es una complicación de la infección que pone en peligro la vida y caracterizada por una serie de factores fisiológicos, patológicos y anormalidades bioquímicas.

Es la décima causa más común de muerte a nivel mundial y la causa más común de muerte en pacientes con infección, especialmente cuando la sepsis no se identifica y se trata con prontitud. El tratamiento temprano de la sepsis mejora la mortalidad y el resultado de los pacientes. Actualmente la sepsis y el choque séptico representan la principal causa de muerte en nuestro hospital.

La fragilidad es un síndrome geriátrico muy común en los adultos mayores, a su

predispone a mayores complicaciones, es considerada gran precursora de dependencia, asociada a peor pronóstico e incluso muerte.

Se pretende observar las defunciones nuestra población geriátrica durante un determinado tiempo, debido a de que la sepsis cuenta con una mortalidad y letalidad elevada en los adultos mayores.

Cuando la causa de admisión es de origen infeccioso y hay niveles de lactato sérico elevados se ha mostrado una relación significativa con la mortalidad en la UCI.

Los niveles de albúmina reflejan la gravedad de la inflamación, ya que la albúmina es una proteína de fase aguda negativa. Numerosos estudios han demostrado que la albúmina también podría servir como un parámetro adicional para la mortalidad y el pronóstico; teniendo en cuenta que la hipoalbuminemia también es un hallazgo frecuente representando así un parámetro de riesgo independiente.

La medición de los niveles de lactato y albúmina en conjunto pueden aumentar aún más el valor predictivo. En nuestra unidad se solicitan de forma cotidiana al ingreso del paciente con sospecha de sepsis, ya que son una medición fácil, rápida y práctica que nos ayuda en la evaluación y tratamiento interdisciplinario del paciente con sepsis.

El diagnóstico oportuno de pacientes con fragilidad y sepsis es primordial, contamos con diversas herramientas, sin embargo también es posible contar con biomarcadores que en conjunto nos ayudan a realizar un diagnóstico más temprano, ya que el tiempo es una constante que de ello dependerá el pronóstico de nuestro paciente.

El contar con diversos protocolos en la actualidad nos ayuda a realizar intervenciones tempranas y tratamientos oportunos que se han asociado a disminución en la mortalidad hospitalaria.

### **3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿LA ASOCIACIÓN DE HIPERLACTATEMIA E HIPOALBUMINEMIA FUNCIONAN COMO BIOMARCADORES DE LETALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES ADULTOS MAYORES DE 65 AÑOS FRÁGILES CON SEPSIS EN EL HOSPITAL ESPECIALIZADO PARA ENFERMOS CRÓNICOS, ACOLMAN “DR. GUSTAVO BAZ PRADA”?

## **4. JUSTIFICACIÓN**

Las justificaciones del estudio son:

### **ACADÉMICA**

El presente trabajo se realiza como parte de mi formación en la especialidad en geriatría y con la finalidad de obtener el diploma de la especialidad en Geriatría.

### **CIENTÍFICA**

Identificar que la medición de los niveles séricos de lactato y albúmina funcionan como biomarcadores de letalidad intrahospitalaria en pacientes adultos mayores de 65 años frágiles con sepsis del Hospital Especializado Para Enfermos Crónicos, Acolman, "Dr. Gustavo Baz Prada.

### **SOCIAL**

Se ha observado en numerosos estudios que una de las consecuencias para la salud en los pacientes con sepsis son el aumento de mortalidad hospitalaria, así como en los supervivientes un aumento del riesgo de rehospitalización, aumento de mortalidad a corto y largo plazo, en comparación con las hospitalizaciones no relacionadas con la sepsis y con la población general.

Algunos de los factores de riesgo que influyen son las características de la enfermedad aguda en el momento de la admisión por sepsis, el lugar de la infección, gravedad de la enfermedad, edad, comorbilidades, presencia de síndromes geriátricos, entre los que destaca la fragilidad, entre otros.

Por tal motivo resulta fundamental contar con protocolos y medidas específicas que nos ayuden a detectar pacientes con alto riesgo que si además presentan hiperlactatemia e hipoalbuminemia se correlacionan con mayor letalidad intrahospitalaria.

## **ECONÓMICA**

El impacto económico y sanitario de la sepsis es considerada un problema importante de salud a nivel mundial, especialmente en el caso de los pacientes con sepsis y choque séptico en pacientes frágiles y no frágiles con hiperlactatemia e hipoalbuminemia que ingresan a Unidad de Cuidados Intensivos, se asocia a mayor número de complicaciones a corto plazo y tiene peor pronóstico debido a que esta patología se encuentra asociada a mayor letalidad hospitalaria.

Por consiguiente, la aplicación oportuna de intervenciones específicas, así como la medición de biomarcadores facilitan el diagnóstico temprano, identifican a los pacientes de alto riesgo para otorgarles un tratamiento individualizado que nos ayudará a mejorar los resultados y desenlaces futuros.

## **5. HIPÓTESIS**

### **ALTERNA**

La hiperlactatemia e hipoalbuminemia en conjunto funcionan como biomarcadores de letalidad intrahospitalaria en pacientes adultos mayores de 65 años frágiles con sepsis del Hospital Especializado Para Enfermos Crónicos, Acolman “Dr. Gustavo Baz Prada.

### **NULA**

La hiperlactatemia e hipoalbuminemia en conjunto no funcionan como biomarcadores de letalidad intrahospitalaria en pacientes adultos mayores de 65 años frágiles con sepsis del Hospital Especializado Para Enfermos Crónicos, Acolman “Dr. Gustavo Baz Prada.

## **6. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Establecer la asociación de hiperlactatemia e hipoalbuminemia como biomarcadores de letalidad intrahospitalaria en pacientes adultos mayores de 65 años frágiles finados por sepsis del Hospital Especializado Para Enfermos Crónicos, Acolman “Dr. Gustavo Baz Prada en el período de enero de 2019 a marzo de 2020.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Comparar los niveles de lactato y albúmina en adultos mayores frágiles y en los no frágiles finados por sepsis.
- Calcular la tasa de letalidad en adultos mayores de 65 años frágiles y no frágiles finados por sepsis.
- Describir el tipo de infección más común en adultos mayores frágiles y no frágiles finados por sepsis.



## 7. MÉTODO

**Diseño de estudio:** es un estudio analítico, observacional, transversal retrospectivo, casos y controles.

### Operacionalización de variables

<b>NOMBRE DE LA VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>NIVEL DE MEDICIÓN</b>
<b>Letalidad intrahospitalaria</b>	Relaciona el número de muertes por causa determinada con el total de enfermos de esa enfermedad.	Cuantitativa continua	1- 100%
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona.	Cuantitativa discreta	Edad en años.
<b>Sexo</b>	Condición orgánica que distingue a las personas.	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
<b>Sepsis</b>	Es una complicación que tiene lugar cuando el organismo produce una respuesta inmunitaria desbalanceada, anómala, frente a una infección.	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia
<b>Choque séptico</b>	Sepsis con hipotensión persistente (definido como la necesidad de vasopresores para mantener la tensión arterial media $\geq$ 65 mmHg, y un nivel de lactato sérico $>2$ mmol/L a pesar de la reposición adecuada del volumen.	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia

<b>Hiperlactatemia</b>	Aumento de la producción de lactato en sangre (>2 mmol/L).	Cuantitativa continua	(>2 mmol/L).
<b>Hipoalbuminemia</b>	Es la disminución en los niveles séricos de albúmina por debajo de 3,5 g/dL.	Cuantitativa continua	Hipoalbuminemia marcada (< 2,6 mg/dL), hipoalbuminemia leve (2,7-3,5 mg/dL) y albúmina normal (3,5-4,5 mg/dL).
<b>Persona frágil</b>	Persona que cumple criterios por evaluación de SPPB (Equilibrio, levantarse de la silla y velocidad de marcha) o FRAIL mayor o igual a 3 puntos	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia
<b>Persona no frágil</b>	Persona que no cumple criterios por evaluación de SPPB (Equilibrio, levantarse de la silla y velocidad de marcha) o FRAIL menor o igual a 2 puntos	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia

**Universo del trabajo:** es la totalidad de los adultos mayores que se encontraron hospitalizados en el Hospital Especializado para Enfermos Crónicos, Acolman “Dr. Gustavo Baz Prada” en el servicio de Estabilización Geriátrica y Villa 12.

**Muestra:** Tipo de muestreo no probabilístico. Todos los adultos mayores de 65 años, frágiles y no frágiles, que estuvieron hospitalizados en el Hospital Especializado para Enfermos Crónicos, Acolman “Dr. Gustavo Baz Prada” en el servicio de Estabilización Geriátrica y Villa 12, en el período de enero de 2019 a marzo de 2020, con diagnóstico de muerte y/o nota de egreso por defunción por sepsis y choque séptico.

**Criterios de inclusión:**

- Adultos mayores de 65 años, frágiles y no frágiles, de cualquier sexo, con diagnóstico de sepsis en los que se haya medido lactato y albúmina en un período límite de 24 horas con respecto a su ingreso
- Pacientes hospitalizados en el Hospital Especializado para Enfermos Crónicos Acolman “Dr. Gustavo Baz Prada”, en el servicio de Estabilización Geriátrica y Villa 12, en el período de enero de 2019 a marzo de 2020.
- Pacientes que fallecieron por causa de sepsis como diagnóstico en el certificado de defunción o nota de egreso por defunción.

**Criterios de exclusión y eliminación:**

- Adultos mayores de 65 años quienes no cumplen con los criterios de inclusión, que no cuenten con niveles de lactato y albúmina
- No contar con hoja verde de certificado de defunción u hoja de egreso por defunción en donde la causa de muerte no fue sepsis y/o choque séptico.
- No cuenten con niveles de lactato y albúmina en las primeras 24 horas con respecto a su ingreso con diagnóstico de sepsis.

**Límite de espacio y tiempo:** ENERO DE 2019 A MARZO DE 2020.

## Cronograma de actividades

Actividades	2017- 2019	2020											
		ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
Revisión bibliográfica													
Selección de director de tesis													
Realización de marco teórico													
Presentación a comité													
Aprobación de tema por comité													
Revisión de expedientes													
Realización de resultados/ conclusiones y recomendaciones													
Revisión de asesores													
Presentación de informe final													
Examen													

### **Descripción de la maniobra**

En el área del archivo clínico del hospital se buscará el registro de los pacientes que ingresaron a la unidad de Estabilización Geriátrica y Villa 12, se registrará a los sobrevivientes para el cálculo de la tasa de letalidad. Se revisarán todos los expedientes de los pacientes mayores de 65 años fallecidos en el período de enero de 2019 a marzo de 2020, se incluirán solo a aquellos que cuenten con diagnóstico de causa de muerte de sepsis y choque séptico en los certificados de defunción así como en la nota de egreso por defunción, se buscará si hay mediciones de niveles de lactato y albúmina en las primeras 24 horas de ingreso a la unidad y se determinará si existe asociación en conjunto con hiperlactatemia e hipoalbuminemia con fragilidad.

Los siguientes datos se recogieron retrospectivamente de los registros médicos de todos los pacientes inscritos: nombre, número de expediente, edad, sexo, diagnóstico en certificado de defunción, nivel sérico de lactato y albúmina en las primeras 24 horas de ingreso, si hay criterios de fragilidad o no, y sitio de infección. Los datos recolectados se capturaron en una hoja de cálculo electrónica y posteriormente se pasaron al programa estadístico SPSS versión 21 en donde se calculó Chi cuadrada y además se obtuvieron tablas y gráficas visualizadas en Resultados.

## **8. IMPLICACIONES ÉTICAS**

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación, este estudio se cataloga como riesgo mínimo para el paciente y tomamos en cuenta los criterios de acuerdo a la Declaración de Helsinki de la 64<sup>o</sup> Asamblea General en 2013 en Brasil y a la NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Se guardará la confidencialidad del paciente.

La investigación se realizó con autorización del Comité de Ética e Investigación en el Hospital Especializado para Enfermos Crónicos Acolman “Dr. Gustavo Baz Prada” como lo establece la Ley General de Salud. Así mismo después de revisar y confrontar los principios y las bases legales que nos rigen en la actualidad el presente proyecto se apega a las normas en materia de investigación.

Es un estudio observacional sin riesgo, como lo establece el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, Artículo 17, inciso I:

- I. “Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos...se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros...”

Este estudio no requiere de carta de consentimiento informado, debido a que se trata de un estudio con revisión de expedientes, sin riesgo y considerando lo establecido en el artículo 32 de la 64<sup>a</sup> Asamblea General, Fortaleza, Brasil, de octubre de 2013: “Para la investigación médica en que se utilicen datos humanos identificables, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación”.

## **9. ORGANIZACIÓN Y FINANCIAMIENTO**

Este trabajo será financiado por el autor quien realizará la captación de datos.

## 10. RESULTADOS

Se revisaron todos los expedientes de defunciones en el período de enero de 2019 a marzo de 2020. Para poder calcular la letalidad intrahospitalaria fue necesario conocer el número de sobrevivientes de sepsis. Se encontraron 89 pacientes que ingresaron con diagnóstico de sepsis de los cuales 37 (32.9%) fueron sobrevivientes y 52 (46.2%) fallecieron.

Se calculó la tasa de letalidad con la siguiente fórmula:

$$\text{Letalidad (\%)} = \frac{\text{número de muertes por una enfermedad en un periodo determinado}}{\text{número de casos diagnosticados de la misma enfermedad en el mismo periodo}} \times 100$$

Se tomaron en cuenta todos los adultos mayores de 65 años frágiles y no frágiles finados por sepsis, de los cuales 17 con diagnóstico de choque séptico con una tasa de letalidad de 73%, mientras que con diagnóstico de sepsis fueron 66 pacientes obteniendo una tasa de letalidad de 53%. Se calculó una tasa de letalidad intrahospitalaria global por sepsis de 58%.

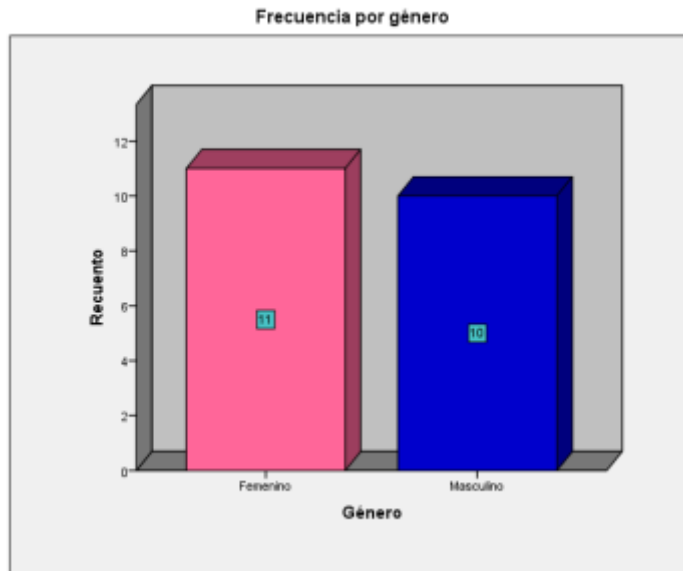
Al aplicarse los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente en este estudio, el tamaño de la muestra se redujo a 21 pacientes. De estos pacientes se calculó la edad media de 84.3 años. 10 (47.6%) eran hombres y 11 (52.3%) eran mujeres.

Tabla 1. Frecuencia de género. Hospital de Enfermos Crónicos de Tepexpan. Enero 2019- Marzo 2020.

GÉNERO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MASCULINO	10	47.6
FEMENINO	11	52.3
TOTAL	21	100

Fuente: Pacientes del Hospital Especializado para Enfermos Crónicos Acolman "Dr. Gustavo Baz Prada"

**Gráfica 1. Frecuencia de género. Hospital de Enfermos Crónicos de Tepexpan.  
Enero 2019- Marzo 2020.**



Fuente: Tabla 1.

De la población estudiada, se encontró que 17 pacientes (80,95%), es decir la mayoría eran frágiles, 4 pacientes (19.05%) no tenían diagnóstico de fragilidad.

**Gráfica 2. Porcentaje de pacientes con fragilidad y sepsis. Hospital de Enfermos  
Crónicos de Tepexpan. Enero 2019- Marzo 2020.**



Fuente propia.



Con respecto al origen de la sepsis el foco más frecuente fue el pulmonar representando el 42.86%, en segundo lugar el urinario con 38.1% y en tercer lugar en tejidos blandos con 19.05%.

**Gráfica 3. Porcentaje de sitios de infección. Hospital de Enfermos Crónicos de Tepexpan. Enero 2019- Marzo 2020.**



Fuente propia.

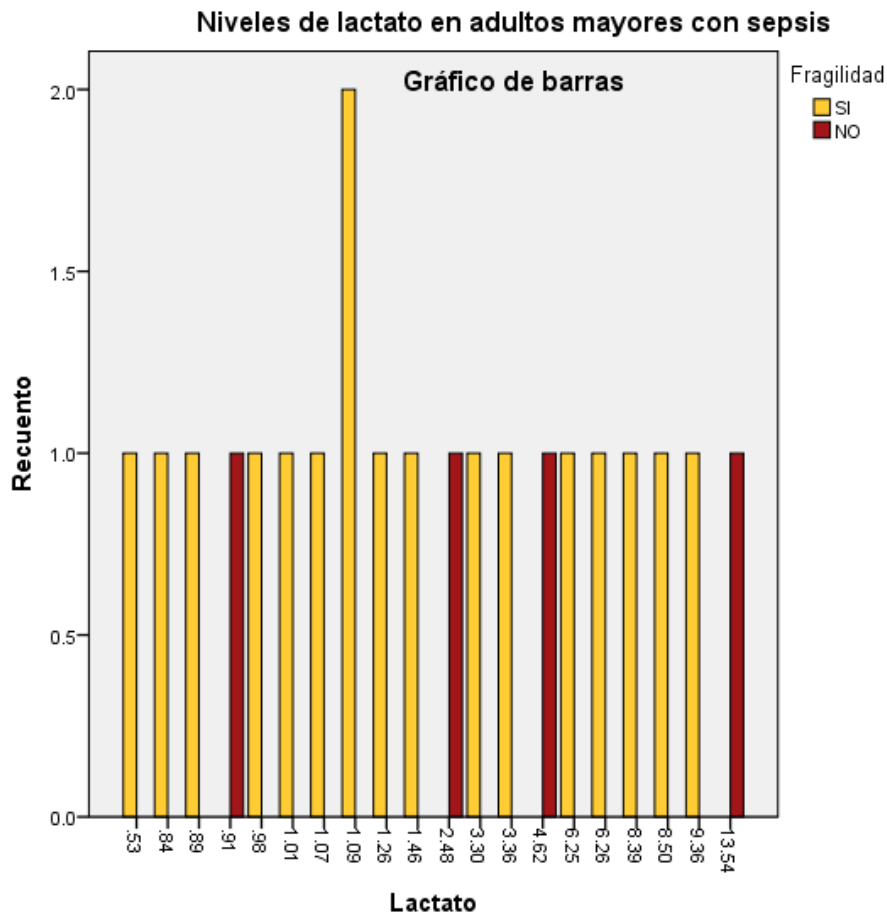
**Tabla 3. Chi cuadrada de hiperlactatemia con fragilidad.**

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	21.000 <sup>a</sup>	19	.337
Razón de verosimilitudes	20.450	19	.368
Asociación lineal por lineal	1.074	1	.300
N de casos válidos	21		

a. 40 casillas (100.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .19.

Fuente: Pacientes del Hospital Especializado para Enfermos Crónicos Acolman "Dr. Gustavo Baz Prada"

**Gráfica 4. Niveles de lactato en adultos mayores. Hospital de Enfermos Crónicos de Tepexpan. Enero 2019- Marzo 2020.**



Fuente propia.

**Tabla 3. Chi cuadrada de hipoalbuminemia con fragilidad.**

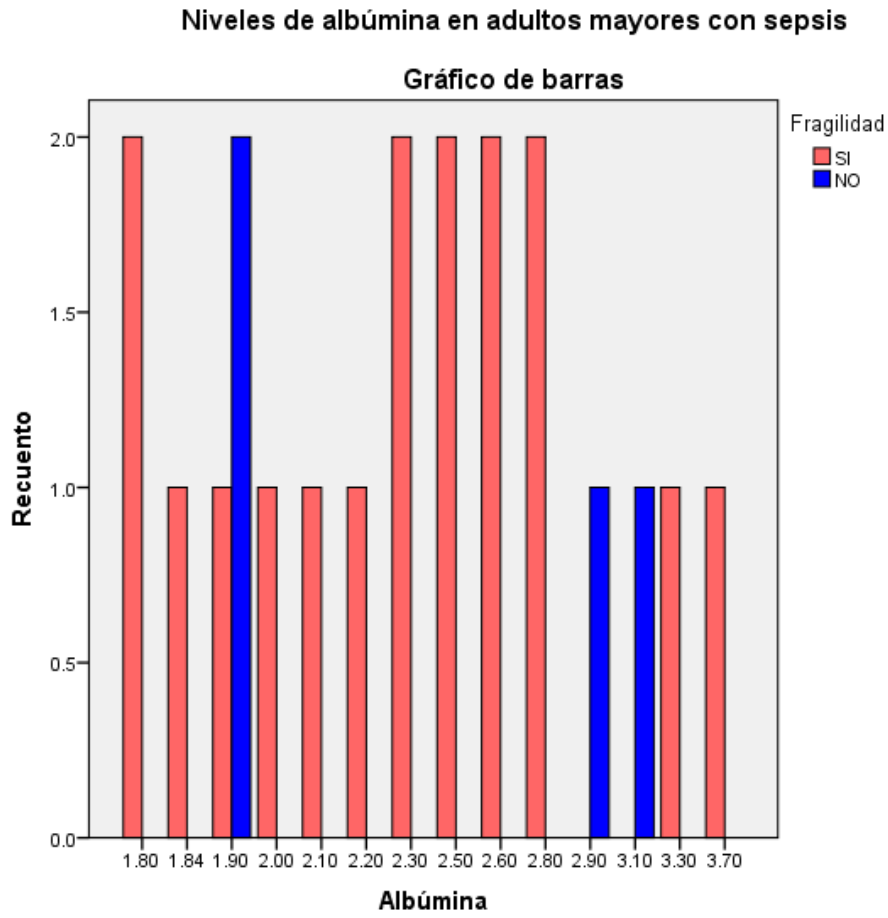
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	16.676 <sup>a</sup>	13	.215
Razón de verosimilitudes	16.631	13	.217
Asociación lineal por lineal	.015	1	.904
N de casos válidos	21		

a. 28 casillas (100.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .19.

Fuente: Pacientes del Hospital Especializado para Enfermos Crónicos Acolman "Dr. Gustavo Baz Prada"

**Gráfica 5. Niveles de albúmina en adultos mayores con sepsis. Hospital de Enfermos Crónicos de Tepexpan. Enero 2019- Marzo 2020.**



Fuente propia.

## 11. DISCUSIÓN

Este estudio encontró que la letalidad en nuestro hospital debido a la sepsis es alta. Se calculó una tasa de tasa de letalidad de 73% en choque séptico mientras que la tasa de letalidad de sepsis fue de 53%, además se calculó una tasa de letalidad intrahospitalaria global por sepsis de 58%.

Lo que concuerda con el estudio de González Escudero et al<sup>52</sup> quienes reportaron en su estudio mayor mortalidad en pacientes con choque séptico > 65 años, con 67.5%, lo cual no difiere de la literatura mundial que reporta alrededor de 60% y cerca de 80% en los > 80 años. Mientras que la OMS reporta una tasa de mortalidad por sepsis del 25 al 30% y la mortalidad debida al choque séptico de 50-85%<sup>52</sup>.

Seymour CW, et al<sup>53</sup> asociaron mayor mortalidad intrahospitalaria relacionado con la administración tardía de antibióticos, y que en otro estudio Singer M.<sup>54</sup> concluye que independientemente de tener un protocolo estricto, el tratamiento debe adaptarse para satisfacer las necesidades del individuo y las comorbilidades subyacentes.

Jellinge ME y cols<sup>39</sup> en su estudio encontraron que pacientes mayores de 80 años y que la edad representa un factor de riesgo independiente. En su estudio L.E.M Haas, et al<sup>43</sup> también notificaron mortalidad alta en adultos mayores, casi la mitad de los pacientes murieron en el hospital a causa de sepsis y después del primer año de hospitalización más de dos tercios de ellos mueren.

En diversos estudios (Fukunaga A, et al/ Trujillo RN et al)<sup>40,42</sup> y en el nuestro se ha evidenció mayor frecuencia en el género femenino como se observa en la gráfica 1. La edad media en nuestro estudio fue de 84.3 años mientras en los datos reportados a la actualidad reportan media de edad de 74 años donde además el 49,4% fueron clasificados como frágiles y el 1,7% fueron clasificados como enfermos terminales (Hewitt J y colaboradores).<sup>49</sup>

En cuanto a fragilidad sabemos en la actualidad y acorde a recientes publicaciones (Sánchez David et al)<sup>45</sup>, la fragilidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de más complicaciones en cualquier persona mayor de 50 años. Tienen mayor riesgo de delirium, estancia hospitalaria en terapia intensiva más prolongada y mayor riesgo de mortalidad en comparación con pacientes no frágiles. Lo cual concuerda con nuestros resultados, ya que, aunque toda nuestra población estudiada falleció, el 80% de ellos eran frágiles como podemos observar en la gráfica 2.

En la gráfica 3 observamos los grupos de pacientes acorde al sitio de infección, los sitios de origen más frecuentes correspondieron al pulmonar, urinario y de tejidos blandos, similar a lo reportado en diversos estudios como el de Martin-Loeches I<sup>38</sup> y Rojas GCA<sup>3</sup>.

Rowe & McKoy<sup>21</sup> en su revisión corroboran que las fuentes infecciosas más comunes de sepsis en los adultos mayores son las infecciones del tracto respiratorio y las infecciones del tracto genitourinario. Las causas menos comunes incluyen infecciones de piel y tejidos blandos e infecciones gastrointestinales, y estas últimas se asocian con la mayor mortalidad en adultos mayores.

Por medio de Chi cuadrada se calculó si existe diferencia estadística entre los valores de lactato y albúmina asociados a fragilidad, sin embargo no se encontró asociación entre los pacientes frágiles y los niveles de albúmina (p .215) y lactato (p .337) lo que se traduce en que no hay significancia estadística. No hay asociación de hiperlactatemia e hipoalbuminemia con síndrome de fragilidad, por lo tanto en este estudio se apoya la hipótesis nula.

Genglong Liu y colaboradores<sup>41</sup> demostraron que un elevado nivel inicial de lactato puede ser un poderoso predictor independiente de mortalidad en pacientes sépticos, y su rendimiento pronóstico es óptimo para la utilidad clínica. Además, los

niveles de lactato sérico proporcionan información útil y valiosa, su medición no es costosa, es rápida, y está disponible<sup>8</sup>.

Se evidenció que algunos de los pacientes con diagnóstico de choque séptico tuvieron valores normales (<2 mmol/L) de lactato así como pacientes con sepsis tenían este parámetro muy elevado (>2 mmol/L); es decir no lo podemos considerar como biomarcador específico, ni sensible ya que presenta múltiples variaciones en la población geriátrica, sin diferencia entre sexo, edad, sitio de infección o presencia de fragilidad, no hubo diferencia significativa entre los pacientes con y sin fragilidad, ni tampoco se puede asociar que entre más elevado se encuentre se traduciría en mayor gravedad del paciente.

Con respecto a hipoalbuminemia se encontró que todos los pacientes estudiados tenían cierto grado de la misma sin importar si eran frágiles o no, sin importar tampoco sexo y edad, como sabemos los niveles de albúmina son indicadores de estado de nutrición de los pacientes entre otras cosas, sin embargo podemos concluir que no todos los pacientes con hipoalbuminemia son frágiles.

Diversos estudios (Jellinge ME y cols<sup>39</sup>) encontraron que la hipoalbuminemia se asocia con un aumento de la mortalidad por todas las causas a los 30 días en pacientes que ingresan de forma aguda. Así como Fukunaga A y cols<sup>40</sup> quienes evidenciaron que los pacientes con urosepsis, mayores de 75 años, con mal estado funcional y albúmina sérica baja se relacionaron significativamente con mayor mortalidad.

El diagnóstico de sepsis no siempre es sencillo. Los adultos mayores con sepsis son un desafío para cualquier médico ya que pueden presentarse de manera atípica por lo que es importante tomar en cuenta las comorbilidades, síndromes geriátricos, así como la inmunosenescencia ya que son condiciones que dificultan el diagnóstico y tratamiento rápido de sepsis, sobre todo cuando no contamos con un biomarcador específico, que sea altamente específico, sensible, que su determinación analítica

sea rápida, poco costosa, que se correlacione con la gravedad de la infección y el pronóstico del paciente.

La fragilidad es una condición muy frecuente en nuestra población geriátrica estudiada que genera múltiples complicaciones tales como la discapacidad, dependencia, deterioro [funcional, cognitivo y sobre todo en la calidad de vida así como gran letalidad y mortalidad, por lo que su identificación y la implementación del código sepsis así como de intervenciones centradas e individualizadas que generan beneficios a corto, mediano y largo plazo tanto para el paciente como para los sistemas de salud.

Ahora bien, debido a la pandemia actual han surgido estudios en adultos mayores con infección por Sars Cov- 2 en donde la fragilidad se asoció tanto con aumento en la mortalidad donde la fragilidad se relacionó con factores tales como la edad, sexo, estancia hospitalaria, muerte temprana, comorbilidades<sup>49</sup>.

En nuestro estudio y en recientes publicaciones han demostrado que la fragilidad es independiente de la edad al predecir peores resultados. Como resultado, los médicos deben ser conscientes de que la fragilidad no es una certeza en los adultos mayores y que los adultos más jóvenes (menores de 65 años) también pueden ser frágiles. No se deben hacer suposiciones únicamente sobre la edad.<sup>50,51</sup>.

Es importante mencionar que actualmente han surgido múltiples estudios debido a la pandemia actual en donde los autores alientan a mejorar los protocolos en cuanto a la distribución de información acerca de la toma de decisiones ya que en estos tiempos inciertos, tenemos que darnos cuenta de que es probable que no sea la edad, sino más bien fragilidad, que es lo que mejor contribuye a la predicción de los resultados. Actualmente hay resultados positivos en las estadísticas de mortalidad en Italia para los pacientes con sepsis por COVID-19 de más de 80 años de edad donde se ha observado que más del 80% ha sobrevivido.

Las limitaciones en este estudio son múltiples desde la falta de insumos para realización de parámetros como albúmina y lactato así como la falta de conocimiento de médicos de primer contacto que no sospecha sepsis, la atención tardía en los pacientes con choque séptico quienes llegan en muy malas condiciones limitando totalmente todo su protocolo.

Otras limitaciones en nuestro estudio es que fue retrospectivo ya que al revisar los expedientes muchos fueron excluidos por no contar con los criterios señalados, no fue posible tener todos los datos de los pacientes fallecidos lo cual hizo que la muestra total fuera pequeña, así como tampoco fue posible obtener todos los datos de los sobrevivientes para poder hacer una comparación, que aunque ese no fue el objetivo principal de este estudio, sería interesante su realización a futuro, ya que esta enfermedad constituye la primer causa de muerte en nuestro hospital.

Una limitante más fue que no se tomaron en cuenta otras comorbilidades y síndromes geriátricos ya que estos modifican directamente los valores de lactato y albúmina tales como cualquier causa de hipoperfusión tisular así como cáncer, politraumatismo, insuficiencia hepática y renal, etc.<sup>43</sup>

Es interesante que existen pocos estudios como el de Trujillo y colaboradores<sup>42</sup> en el que calculan el índice lactato/albumina, que si bien este no un parámetro recomendado en guías internacionales, se asoció que cuando este es mayor de 1.7 se relaciona con una mortalidad de más de 40%, actuando como marcador pronóstico para la determinación de mortalidad en la sepsis y en el choque séptico con significancia estadística  $p < 0.001$ . El lactato en sangre y el índice lactato/albumina fueron más elevados en los pacientes que fallecieron, así mismo la albúmina por sí sola demuestra que puede ser un indicador de mortalidad si muestra valores más bajos, aunque este estudio no fue realizado en población geriátrica.<sup>39</sup> Lo cual podría ser un tema futuro a estudiarse en nuestro hospital.



## **12. CONCLUSIONES**

En este estudio, no se evidenció la asociación entre hiperlactatemia e hipoalbuminemia como biomarcadores en pacientes adultos mayores frágiles que fallecieron por sepsis.

La edad, la fragilidad, la hiperlactatemia y la hipoalbuminemia son factores de riesgo independientes de mal pronóstico en pacientes geriátricos con sepsis.

### **13. SUGERENCIAS**

Se sugiere buscar de manera intencionada datos de sepsis en todo adulto mayor que acuda al servicio de Urgencias.

Se necesitan más investigaciones para determinar estrategias óptimas de diagnóstico y tratamiento de la sepsis específicamente en la población geriátrica.

Es cierto que el pronóstico en los pacientes geriátricos con sepsis es malo ya sea a corto o largo plazo, sin embargo no olvidar respetar e incluir siempre que sea posible las preferencias del paciente, de ser necesario implementar medidas paliativas con el fin de dar al paciente y familiares una muerte digna, sin dolor ni sufrimiento.

## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. Rudd Kristina MD, et al (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*; Vol 395 January 18, 200–11.
2. S. Huenchuan, et al (2018). Envejecimiento, personas mayores y Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible: perspectiva regional y de derechos humanos, Libros de la CEPAL, N° 154, Santiago, Comisión Económica para América Latina y el Caribe.
3. Rojas GCA, et al. Implementación del código sepsis *An Med (Mex)* 2020; 65 (1): 41-50.
4. B Mayr, Florian (2014). Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 5:1, 4–11; Landes Bioscience. January 1.
5. Siddharth Dugar MD et al (2020). Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* Jan, 87 (1) 53-64.
6. Shankar-Hari, M., Saha, R., Wilson, J. et al (2020). Rate and risk factors for rehospitalisation in sepsis survivors: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 46, 619–636.
7. Liu, Zhiqiang et al (2019). “Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis.” *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* vol. 27,1 51. 30 Apr.
8. Gutiérrez, HB. et al (2020). Prognostic Value of Serum Lactate Levels in Critically Ill Patients in an Intensive Care Unit, *The Journal of Critical Care Medicine*, 6(1), 59-64.
9. Dezman Z, et al (2018). Repeat lactate level predicts mortality better than rate of clearance. *Am J Emerg Med*;1-5.
10. Gattinoni L et al (2019). Understanding Lactatemia in Human Sepsis. Potential Impact for Early Management. *Am J Respir Crit Care Med*. Sep 1;200(5):582-589.
11. Cillóniz Catia et al (2020). Community-acquired pneumonia in critically ill very

- old patients: a growing problema. *European Respiratory Review* Mar, 29 (155)1.
12. [Bisshal Gyawali](#) et al (2019). Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Medicine* Volume 7: 1–13
  13. Kraut, J. y Madias, N. (2014). Acidosis láctica. *The New England Journal of Medicine*, 371 (24), 2309-2319.
  14. Singer Mervyn (2019). Sepsis: personalization v protocolization?. *Singer Critical Care*, 23(Suppl 1):127.
  15. Minasyan Hayk (2019). Sepsis: mechanisms of bacterial injury to the patient. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 27:19
  16. Kendall et al (2019). Serum Albumin Trend Is a Predictor of Mortality in ICU Patients With Sepsis. *Biological Research for Nursing* 1-8.
  17. R. Takegawa, D. Kabata, K. Shimizu, et al (2019). Serum albumin as a risk factor for death in patients with prolonged sepsis: An observational study, *Journal of Critical Care*.
  18. Singer M, Deutschman CS, et al (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*; 315 (8): 801-810. 2.
  19. Loeches Martin et al (2019). Risk factors for mortality in elderly and very elderly critically ill patients with sepsis: a prospective, observational, multicenter cohort study. *Ann. Intensive Care*, 9:26
  20. Bloos F, Reinhart K (2019). Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence*; 5 (1): 154-160.
  21. Rowe TA, McKoy JM (2017). Sepsis in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am*;31(4):731-742.
  22. Nolt B, Tu F, Wang X, et al (2018). Lactate and Immunosuppression in Sepsis. *Shock*; 49(2):120-125.
  23. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al (2015). Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med*. 2015;43(3):567-573.
  24. Schmidt de Oliveira-Netto, Ana Cristina (2019). Procalcitonin, C-Reactive

Protein, Albumin, and Blood Cultures as Early Markers of Sepsis Diagnosis or Predictors of Outcome: A Prospective Analysis. *Clinical Pathology* Volume 12: 1–7.

25. Cheng et al. (2018). Difference between elderly and non-elderly patients in using serum lactate level to predict mortality caused by sepsis in the emergency department. *Medicine*, 97:13.
26. Arnau-Barrés I, et al (2019). Serum albumin is a strong predictor of sepsis outcome in elderly patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*;38(4):743-746.
27. Fernando SM, Tran A, et al (2018). Systemic inflammatory response syndrome, quick sequential organ function assessment, and organ dysfunction: insights from a prospective database of ED patients with infection. *Ann Intern Med* 2018; 168(4):266–275.
28. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al (201). Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*; 315(8):762–774.
29. Evans, Tom (2018). “Diagnosis and management of sepsis.” *Clinical medicine* (London, England) vol. 18,2; 146-149.
30. Kim, Hwan Il, and Sunghoon Park (2019). “Sepsis: Early Recognition and Optimized Treatment.” *Tuberculosis and respiratory diseases* vol. 82,1: 6-14.
31. Bauer, M., Gerlach, H., Vogelmann, T. et al (2020). Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019— results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 24, 239.
32. Abizanda. (2015). Fragilidad en el anciano. En *Tratado de Medicina Geriátrica*, 382-390, Barcelona: Elsevier.
33. Luigi Ferrucci, Elisa Fabbri, Jeremy D. Walston. (2017). Frailty. En *Hazzard’s Geriatric Medicine and Gerontology* (861-881). New York: McGraw-Hill.
34. Wleklik Marta, et al (2020). Multidimensional Approach to Frailty. *Frontiers in Psychology*, Volume 11, 564.
35. Morley, J. E, et al. (2013). Frailty consensus: a call to action. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 14, 392–397.

36. Fleischmann C, et al (2016). Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*; 193 (3): 259-272.
37. Dezman ZDW, Comer AC, Smith GS, et al (2018). Repeat lactate level predicts mortality better than rate of clearance. *Am J Emerg Med*;36(11):2005-2009.
38. Martin-Loeches I, et al (2019). Risk factors for mortality in elderly and very elderly critically ill patients with sepsis: a prospective, observational, multicenter cohort study *Ann. Intensive Care*: 9:26.
39. Jellinge ME, Henriksen DP, Hallas P, Brabrand M (2014) Hypoalbuminemia Is a Strong Predictor of 30-Day All-Cause Mortality in Acutely Admitted Medical Patients: A Prospective, Observational, Cohort Study. *PLoS ONE* 9(8).
40. Fukunaga A, et al (2017). Risk Factors for Mortality in Patients with Urosepsis. *Hinyokika Kyo*. May;63(5):195-199. Japanese.
41. Genglong L, et al (2017). Early lactate levels for prediction of mortality in patients with sepsis or septic shock: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2017;10(1):37-47.
42. Trujillo RN et al (2018). Índice lactato/albúmina como predictor de mortalidad en sepsis. *Med Crit*;32(3):136-140.
43. L.E.M Haas, et al (2017). Outcome of very old patients admitted to the ICU for sepsis: a systematic review. *Eur Geriatr Med*. 2017;8(5):446–53.
44. Seung Mok Ryoo, Won Young Kim (2018). Clinical applications of lactate testing in patients with sepsis and septic shock. *J Emerg Crit Care Med* 2018;1:14.
45. Sánchez, D., Brennan, K., Al Sayfe, M. et al (2020) Frailty, delirium and hospital mortality of older adults admitted to intensive care: the Delirium (Deli) in ICU study. *Crit Care* 24, 609.
46. Kaukonen KM, et al (2014). Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. Apr 2;311(13):1308-16.

47. Boreskie KF, Boreskie PE, Melady D (2020). Age is just a number - and so is frailty: Strategies to inform resource allocation during the COVID-19 pandemic. *CJEM*. 2020 Jul;22(4):411-413.
48. Dowd JB, Rotondi V, Adriano L, et al (2020). Demographic science aids in understanding the spread and fatality rates of COVID-19. *medRxiv*. 2020.03.15.20036293.
49. Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, et al (2020). The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. *Lancet Public Health* 2020; 5: e444–51.
50. Moug S, Carter B, Myint PK, et al (2020). Decision-making in COVID-19 and frailty. *Geriatrics*; 5: E30.
51. Muscedere J, Waters B, Varambally A, et al (2017). The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Intensive Care Med*; 43: 1105–22.
52. WHO (2020). Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. Geneva: World Health Organization.
53. Seymour CW, et al (2017). Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. Jun 8;376(23):2235-2244.
54. Singer M. (2019). Sepsis: personalization v protocolization?. *Critical care* (London, England), 23(Suppl 1), 127.