

**SEPSIS EN EL CENTRO DE CUIDADOS  
INTENSIVOS DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS EN  
EL PERÍODO ENERO – DICIEMBRE 2016**

**Ciclo de Metodología Científica II 2017**

**Grupo 88**

Autores: Lucía Acosta, Janaina Baillo, María Eugenia González, Serafín Larrauri,  
Facundo Vila

Orientadores: Asist. Dr. Marcos Balsemao, Dra. Alejandra Stolovas

## ÍNDICE

ÍNDICE .....	2
RESUMEN.....	3
MARCO TEÓRICO.....	4
OBJETIVOS .....	11
Objetivo general.....	11
Objetivos específicos .....	11
METODOLOGÍA .....	12
Tipo y diseño general del estudio.....	12
Universo de estudio.....	12
Muestra.....	12
Criterios de inclusión .....	12
Criterios de exclusión.....	12
Obtención de datos.....	12
Procedimiento de análisis de datos .....	13
Aspectos éticos.....	13
ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	14
CONCLUSIONES .....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar las características epidemiológicas de los pacientes que ingresaron al Centro de Cuidados Intensivos del Hospital de Clínicas con diagnóstico de sepsis.

**DISEÑO:** Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional, de análisis de datos epidemiológicos en el periodo de enero – diciembre 2016.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Se incluyeron 52 pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Universitario Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela con diagnóstico de sepsis y shock séptico.

Las variables de interés analizadas fueron la edad, sexo, score APACHE II, estadía hospitalaria y su mortalidad a los 28 días, mortalidad según foco de origen y según microorganismo y días de asistencia respiratoria mecánica (ARM).

**RESULTADOS:** La muestra presentó una media de edad de 57,5 años, la media del valor de APACHE II fue de 25,20 puntos, la mediana de estadía en UCI fue de 11,5 días, 96,3% recibieron ARM, con una mediana de 8,5 días.

Predominó la sepsis de origen respiratorio en 50%, seguido del foco de origen abdominal 26,9%, los mismos tuvieron una mortalidad de 53,84% y 57,14% respectivamente.

La mortalidad a los 28 días fue de 51,9%.

**CONCLUSIONES:** La sepsis es una causa de ingreso frecuente a las UCI, las demoras y limitaciones en el diagnóstico se asocian a una mayor mortalidad hospitalaria.

Solo el 48% de los pacientes presentaron cultivos positivos,

La mortalidad resultó elevada lo cual pensamos esté vinculado a la gravedad de los pacientes ingresados.

**PALABRAS CLAVES:** sepsis, unidad de cuidados intensivos

## MARCO TEÓRICO

La palabra sepsis proviene del griego y su significado es “descomposición de materia orgánica animal o vegetal”, término que es ampliamente utilizado a lo largo de la literatura griega. Desde ese entonces a lo largo de la historia las diferentes civilizaciones han intentado establecer las relaciones y causas de la misma. En la Edad Media fue identificada la asociación entre las heridas y la sepsis. En el Siglo XIX el obstetra húngaro Ignaz Semmelweis reconoció la relación entre el lavado de manos y el descenso de la sepsis puerperal. Sus trabajos fueron posteriormente validados por Louis Pasteur y Robert Koch con el desarrollo de la teoría infecciosa. Estos hallazgos fueron la base para la posterior definición y estudio de la sepsis.<sup>(1)</sup>

En agosto de 1991 tuvo lugar en Chicago el primer consenso internacional con el objetivo de acordar un conjunto de definiciones que permitieran generar un marco conceptual y práctico para mejorar la detección de la sepsis, permitiendo implementar medidas terapéuticas tempranas. Este consenso permitió unificar definiciones y terminología que hasta el momento era vaga y confusa en la literatura existente y permitió establecer el concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) para el diagnóstico de sepsis, descrito como la respuesta del huésped a la infección como una activación de la respuesta inmune.<sup>(2)</sup>

SIRS se considera presente cuando el paciente presenta al menos 2 de los siguientes 4 criterios<sup>(2,3)</sup>:

- Temperatura corporal mayor a 38° C o menor que 36° C
- Frecuencia cardíaca mayor a 90 ciclos por minuto
- Hiperventilación evidenciada por frecuencia respiratoria mayor a 20 por minuto o por una PaCo<sub>2</sub> menor a 32 mm Hg
- Recuento de glóbulos blancos mayor a 12.000 células/ $\mu$ L o menor a 4.000 células/ $\mu$ L

Este consenso determina que cuando el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es el resultado de un proceso infeccioso confirmado, este constituye una sepsis. Define además la sepsis severa, como aquella que se asocia como disfunción orgánica múltiple (DOM). La disfunción orgánica múltiple se diagnostica en presencia de función orgánica alterada en un paciente con una enfermedad aguda, en el que la homeostasis no puede mantenerse sin intervención terapéutica. La hipotensión inducida por sepsis se define como la presión arterial sistólica menor a 90 mm Hg o la reducción de 40 mm Hg de la presión basal en ausencia de otras causas de hipotensión.<sup>(2)</sup>

El mismo consenso define shock séptico como un subconjunto de la sepsis severa y es definido como hipotensión inducida por sepsis, persistente a pesar de una adecuada reposición de fluidos.<sup>(2)</sup>

El segundo consenso fue realizado en 2001 con tres objetivos principales. El primero incluía una revisión de la definición de sepsis de 1991 y una evaluación de sus fortalezas y debilidades. El segundo fue nuevamente trabajar en las definiciones. Finalmente, el tercero fue identificar metodologías que mejoraran la confiabilidad y validez de las definiciones junto a la facilidad de uso clínico.<sup>(4)</sup> Como resultado final, y a pesar de las limitaciones para la identificación de la enfermedad que presentaba la definición actual, se mantuvo inalterada la definición de sepsis, pero fueron incluidos nuevos criterios diagnósticos que se resumen a continuación:

#### General

- Temperatura  $>38.3^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$
- Frecuencia cardíaca  $>90$  ciclos por minuto
- Taquipnea  $>30$  respiraciones/min
- Alteración del estado mental
- Edema significativo o balance hídrico positivo
- Hiperglicemia

#### Inflamatorio

- Recuento de glóbulos blancos  $>12,000$  células /mm<sup>3</sup>,  $<4000$  células/mm<sup>3</sup>, o  $>10\%$  de formas inmaduras
- Proteína C Reactiva  $>2$  desvíos estándar por encima de la normalidad
- Procalcitonina  $>2$  desvíos estándar por encima de la normalidad

#### Hemodinámico

- Presión arterial sistólica (PAS)  $<90$  mm Hg, presión arterial media (PAM)  $<70$  mm Hg, o descenso de PAS  $>40$  mm Hg
- SvO<sub>2</sub>  $>70\%$
- Índice cardíaco  $>3.5$  L/min

#### Disfunción orgánica

- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $<300$
- Diuresis  $<0.5$  mL kg
- Aumento de la creatinina  $>0.5$  mg/dL
- Anormalidades de la coagulación
- Ausencia de ruidos intestinales (Íleo)
- Trombocitopenia
- Hiperbilirrubinemia
- Perfusión tisular
- Hiperlactatemia  $>3$  mmol/L
- Relleno capilar disminuido o livideces

En este consenso es definido el shock séptico en adultos como el estado de falla circulatoria aguda caracterizada por la presencia de hipotensión, sin otras causas que la expliquen. La hipotensión se define como la presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg o una presión arterial media menor a 60 mm Hg, o una reducción de 40 mm Hg desde la línea de base, a pesar de una adecuada reposición de fluidos.<sup>(4)</sup>

El tercer consenso publicó sus resultados en 2016, con cambios importantes en las definiciones de sepsis y shock séptico respecto a los anteriores. Los participantes identificaron que no se contaba al momento con un test diagnóstico estándar válido, por lo que no existía un proceso de operacionalización de estas definiciones. Por lo tanto, determinaron la necesidad de generar un criterio para uniformizar la identificación y medida en pacientes individuales, que pudiera identificar todos los elementos de sepsis (infección, respuesta del huésped y disfunción orgánica), simple de obtener, disponible en un período corto de tiempo y de costo razonable.<sup>(5)</sup> Para ello evaluaron cuáles criterios clínicos eran mejores en identificar pacientes con más probabilidad de tener sepsis. El sistema de score validado fue el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).<sup>(6)</sup>

Este sistema de puntuación multifactorial demostró un valor predictivo significativamente superior que otros sistemas de scores, como el SIRS y quick SOFA (qSOFA), para pacientes en unidad de cuidados intensivos (UCI), apoyando su uso como criterio de diagnóstico clínico. El SOFA requiere estudios de laboratorio junto a medidas clínicas y no es sencillo de obtener fuera de la UCI debido a las limitaciones en obtener todas las variables.<sup>(3)</sup> Un valor de SOFA mayor o igual a 2 representa una probabilidad de 10% de mortalidad.<sup>(6)</sup>

Para los pacientes con sospecha de sepsis fuera de la UCI, fue desarrollado y testeado retrospectivamente el qSOFA, con un valor predictivo de mortalidad intrahospitalaria estadísticamente mayor que SOFA y SIRS, apoyando su uso como herramienta de screening.<sup>(7)</sup> El qSOFA consta de 3 variables clínicas: Glasgow Coma Score (GCS) menor o igual a 13 o alteración del estado de consciencia, presión arterial sistólica menor o igual a 100 mm Hg y frecuencia respiratoria mayor o igual a 22 respiraciones por minuto. Este score es sencillo de obtener porque la simpleza de sus variables no requiere ningún análisis de laboratorio y se puede realizar de manera repetida. Un qSOFA positivo ( $\geq 2$ ) es predictivo de un aumento del 10% de la mortalidad en pacientes no ingresados a cuidados intensivos.<sup>(3)</sup>

Por lo tanto, el consenso 2016 sugiere que el SOFA se utilice como score para realizar diagnóstico de sepsis en pacientes que se encuentran ingresados en unidades de cuidados intensivos, y el qSOFA sea utilizado para el tamizaje de pacientes con sospecha de sepsis fuera de la misma.<sup>(5)</sup>

A partir de este consenso, la sepsis se define como una condición de amenaza para la vida, ya que se entiende como una respuesta no homeostática del huésped a la infección.<sup>(5,8)</sup> Esta nueva definición hace énfasis en la letalidad potencial como consecuencia directa de la infección y la importancia de su pronto reconocimiento. En la práctica clínica, el diagnóstico de sepsis se realiza en pacientes con sospecha de infección y un SOFA mayor o igual a 2, o 2 de los 3 criterios de qSOFA alterados.<sup>(5)</sup>

En cuanto al shock séptico, hasta el tercer consenso del año 2016 existían múltiples definiciones. De esta heterogeneidad resultaban diferencias significativas entre sus variables clínicas (diferentes puntos de corte para la presión arterial, niveles de hiperlactatemia, uso de vasopresores, diferentes volúmenes de fluidos, etc.).<sup>(2,4,9)</sup> Esto generaba resultados diversos frente a la aplicación de diferentes combinaciones de criterios clínicos e intervenciones terapéuticas.<sup>(10,11)</sup>

El consenso 2016 define el shock séptico como un estado de la sepsis que traduce mayor severidad y, por lo tanto, mayor mortalidad que la sepsis sola.<sup>(8)</sup> Los pacientes con shock séptico pueden ser identificados por criterios clínicos, hipotensión que requiere el uso de vasopresores para mantener una presión arterial media mayor o igual a 65 mm Hg y presencia de lactato mayor a 2 mmol/L persistente luego de una adecuada reposición de fluidos. En caso de no contar con elementos paraclínicos el diagnóstico se realiza mediante elementos clínicos de hipoperfusión tisular, como relleno capilar lento.<sup>(8)</sup>

Los diversos estudios epidemiológicos realizados a nivel global y particularmente en Estados Unidos muestran un aumento en la incidencia anual de sepsis.<sup>(12,13)</sup> Se han identificado diversos factores de riesgo pre hospitalarios asociados a este fenómeno, como la edad avanzada de los pacientes, el aumento en número y complejidad de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, el mayor uso de drogas inmunosupresoras y el creciente número de infecciones por bacterias multirresistentes, especialmente en el ambiente hospitalario.<sup>(14)</sup>

En los países desarrollados la sepsis ocurre en aproximadamente el 2% del total de hospitalizaciones. Puede variar entre el 6% y el 30% en los pacientes de cuidados intensivos, con variaciones significativas de acuerdo con la heterogeneidad entre centros.<sup>(15)</sup> En general, más del 50% de los pacientes sépticos requiere tratamientos de cuidados intensivos.<sup>(12)</sup>

La sepsis es, al mismo tiempo, una de las principales causas de admisión de pacientes a unidades de cuidados intensivos y su tratamiento implica grandes costos para los sistemas de salud.<sup>(12,13,16,17)</sup>

La incidencia de sepsis, sepsis severa y shock séptico está menos descrita en países en vías de desarrollo.<sup>(18)</sup> Hay más información disponible sobre la incidencia de enfermedades infecciosas, que continúan siendo una batalla constante debido a su elevada incidencia. Como las

infecciones son inevitablemente la causa de la sepsis, se presume que ésta debería tener una importancia similar o mayor a la de los países desarrollados.<sup>(12)</sup>

Si bien no se han realizado estudios de cohortes que permitan identificar cuáles son los factores que se asocian a un incremento en el desarrollo de la sepsis, diversos estudios han examinado algunos parámetros de relevancia.<sup>(14)</sup> En primer lugar, la edad es un factor de riesgo con distribución bimodal, con un aumento en los primeros años de la infancia y a partir de la quinta o sexta década de vida.<sup>(19-21)</sup> Varios estudios han demostrado que la edad mayor es un factor de riesgo para la sepsis.<sup>(16,20,22-24)</sup> En cuanto al sexo, se observa una cierta variación en la distribución de la prevalencia de la sepsis, pero es consistente que el sexo masculino presenta una mayor incidencia de la patología.<sup>(13,16,23,25)</sup> Otros factores identificados son la raza, con mayor incidencia en la población de raza negra, y las comorbilidades tales como diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva, inmunosupresión, enfermedad hepática, cáncer y enfermedad renal crónica.<sup>(14)</sup>

A comienzos de la década pasada, la sepsis fue la segunda causa de muerte en unidades de cuidados intensivos no cardiológicas y la décima causa global de muerte en los Estados Unidos<sup>(13)</sup> con una mortalidad del 47%.<sup>(26)</sup> En el año 2002 fue desarrollada por iniciativa de diferentes sociedades científicas internacionales la campaña de sobrevivencia a la sepsis (SSC por su sigla en inglés, “Surviving Sepsis Campaign”). La SSC fue diseñada con el objetivo de disminuir la mortalidad por sepsis y shock séptico en un 25% en un período de 5 años, estableciendo recomendaciones agrupadas en “paquetes”, basadas en la detección temprana, el uso temprano de antibióticos y los protocolos de actuación temprana, resucitación y soporte en la unidad de cuidados intensivos. Esta campaña también promueve el desarrollo de conocimientos para un mejor manejo de la sepsis. Continúa actualizándose y mejorando a lo largo del tiempo, siendo su publicación más reciente del año 2017.<sup>(27-30)</sup>

Luego del lanzamiento de las guías SSC, múltiples estudios observacionales reportaron una reducción de la mortalidad a lo largo del tiempo.<sup>(29,31-36)</sup> En España fueron llevados a cabo dos estudios multicéntricos, el primero realizado por Ferrer y colaboradores en el año 2008<sup>(37)</sup> y el segundo por Herrán-Monge y colaboradores en el 2011.<sup>(38)</sup> Ambos concluyen que a partir de la implementación de la SSC existe un marcado descenso de la mortalidad global. Se observó también una menor severidad en los pacientes admitidos en cuidados intensivos, lo que sugiere una mejora en el diagnóstico temprano, mejor manejo inicial y una mejora en el inicio de la terapia antibiótica.

Los microorganismos causantes de la sepsis han evolucionado a lo largo de los años. Originalmente, la sepsis era descripta y fuertemente considerada como una infección específicamente relacionada a las bacterias gramnegativas.<sup>(39)</sup> De hecho, algunos de los estudios

originales sobre sepsis corroboraron que las bacterias gramnegativas estaban entre las principales causas de sepsis.<sup>(23)</sup> Actualmente se reconoce que la sepsis puede ocurrir a partir de cualquier tipo de bacteria, así como de virus y hongos. Estudios epidemiológicos han revelado que las bacterias grampositivas son la causa más común de sepsis en los últimos 25 años.<sup>(12)</sup>

La sepsis suele tener un foco de origen específico e identificable. Las infecciones respiratorias son la causa más común de sepsis, sepsis severa y shock séptico.<sup>(13,40,41)</sup> En total, las infecciones respiratorias representan aproximadamente la mitad de todos los casos de sepsis. Los siguientes focos en frecuencia son genitourinario y abdominal con bacteriemia y en tercer lugar se encuentran las sepsis sin foco clínico evidente.<sup>(12)</sup>

En Uruguay se realizaron dos estudios epidemiológicos multicéntricos, el primero llevado a cabo en el año 2005 y el segundo en el período setiembre 2011 – agosto 2012, siendo este último publicado en el año 2016. El primer estudio consideró 160 pacientes, que representaron el 8,8% de las causas de ingreso a CTI en ese período, con una mortalidad de 55%. El segundo incluyó 153 pacientes y entre sus resultados se destaca una mortalidad en CTI de 49,7%, hospitalaria 54,9% y a seis meses de 58,8%.<sup>(42,43)</sup>

En cuanto al origen del foco infeccioso, el estudio realizado en el año 2005 presentó como más frecuentes el pulmonar 47,4% y peritoneal 17,9%.<sup>(42)</sup> En el estudio realizado por Bertullo y colaboradores el foco más frecuente fue el respiratorio con 31,1%. En segundo lugar el intraabdominal 24,2%, seguido por el de piel y partes blandas 13,7% y el nefrourológico 11,%.<sup>(43)</sup>

En cuanto a los microorganismos involucrados, en el estudio de Rieppi y colaboradores la infección fue documentada microbiológicamente en el 64% de los casos, correspondiendo en un 33% a bacterias grampositivas y en un 26,5% a bacterias gramnegativas.<sup>(42)</sup> Similares rendimientos obtuvo el estudio de Bertullo y colaboradores, con cultivos positivos en un 64,1% de los pacientes, siendo el origen bacteriano 95,9%, fúngico 2%, virales 1% y bacteriano/viral 1%. El 16,3% de los episodios fueron catalogados como polimicrobianos y 29,4% presentaron bacteriemia, con 1 sólo caso de funginemia.<sup>(43)</sup>

Otros resultados que se destacan del estudio realizado en 2016 son la mediana de edad de 68 años, la mediana de Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) de 24, 73,9% recibieron asistencia respiratoria mecánica (ARM) con una mediana de 8 días. La mediana de estadía en CTI fue de 12 y la de estadía hospitalaria 19 días.<sup>(43)</sup>

Los sistemas de score son necesarios para indicar la severidad y predecir la mortalidad en los pacientes en unidades de cuidados intensivos. Hay muchos sistemas de puntuación utilizados; uno de los más comercializados es el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE).<sup>(44)</sup> El APACHE es un sistema de valoración pronóstica de mortalidad, que permite

detectar los trastornos fisiológicos agudos que atentan contra la vida del paciente. Fundamentándose en la determinación de las alteraciones de variables fisiológicas y de parámetros de laboratorio, cuya puntuación es un factor predictivo de mortalidad. Fue realizada esta versión en el año 1985, cuando el número de determinaciones se redujo a doce variables fisiológicas, más la edad y el estado de salud previo. La base para el desarrollo del APACHE fue la hipótesis de que la severidad de la enfermedad aguda puede ser medida por la cuantificación del grado de disfunción de múltiples variables orgánicas.<sup>(45)</sup>

Se divide en dos componentes; el primero, llamado APS o Acute Physiology Score califica las variables fisiológicas. Para la determinación de los parámetros fisiológicos se toman: temperatura, tensión arterial media, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, PaO<sub>2</sub>, pH arterial, sodio y creatinina sérica, hematocrito, recuento de glóbulos blancos y puntuación de escala de coma de Glasgow. A cada variable se le asigna un valor que va del 0 al 4. La suma de las puntuaciones de estas variables proporcionará este primer componente APS del APACHE II. El segundo componente, denominado Chronic Health Evaluation, califica la edad y el estado de salud previo. Si existe inmuno-compromiso, insuficiencia hepática, cardiaca, renal o respiratoria y es sometido a un procedimiento quirúrgico programado deberán sumarse 2 puntos al total, pero si es sometido a un procedimiento de urgencias, deberán sumarse 5 puntos. La suma de ambas escalas constituye la puntuación Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II o APACHE II. Este es: un valor entero de 0 a 67 es calculado basado en varias medidas. A mayores scores o puntuación, le corresponden enfermedades más severas y un mayor riesgo de muerte.<sup>(45)</sup>

El proceso de generación del APACHE constituye un análisis extensivo del paciente y consume importante tiempo de trabajo. Se estima que el tiempo medio requerido para su realización es de 37,3 minutos.<sup>(46)</sup> Recientes estudios han demostrado que estos sistemas de puntuación deben ser aplicados de manera consistente en las unidades de cuidados intensivos.<sup>(47,48)</sup>

# OBJETIVOS

## Objetivo general

- Estudiar la epidemiología de la sepsis en los pacientes del Centro de Cuidados Intensivos del Hospital de Clínicas en el período enero – diciembre 2016.

## Objetivos específicos

- Determinar la proporción de pacientes sépticos de acuerdo con el origen del foco infeccioso y a los microorganismos involucrados.
- Determinar la mortalidad de los pacientes sépticos a los 28 días según el origen del foco infeccioso y según el microorganismo involucrado.
- Comparar la mortalidad a los 28 días de los pacientes sépticos según el origen del foco infeccioso y según el microorganismo involucrado.
- Medir la proporción de pacientes con sepsis grave de acuerdo con el score Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II).
- Estimar el tiempo promedio de estadía de pacientes sépticos en CTI.
- Estimar el tiempo promedio de asistencia respiratoria mecánica de pacientes sépticos en CTI.

# METODOLOGÍA

## **Tipo y diseño general del estudio**

El estudio es de diseño descriptivo, retrospectivo, observacional, de análisis de datos epidemiológicos.

## **Universo de estudio**

Pacientes con diagnóstico de sepsis del Centro de Cuidados Intensivos del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela.

## **Muestra**

Pacientes con diagnóstico de sepsis o shock séptico del Centro de Cuidados Intensivos del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, mayores de 18 años, que ingresaron en el período enero – diciembre 2016.

## **Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de sepsis o shock séptico al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Mayores de 18 años.
- Haber ingresado al CTI del Hospital de Clínicas en el período enero – diciembre 2016.

## **Criterios de exclusión**

- Pacientes menores de 18 años.

## **Obtención de datos**

Los datos requeridos para la realización del estudio fueron proporcionados por el integrante de la Cátedra de Medicina Intensiva responsable de la base de datos del centro. Dicha recolección consta de las variables que son pertinentes respecto a la población en estudio.

Se filtraron en el sistema los registros con diagnóstico de sepsis y shock séptico para el período seleccionado. Por motivos de confidencialidad no fue posible incluir en el estudio a los pacientes que ingresaron a la UCI con otro diagnóstico de ingreso y adquirieron sepsis o shock séptico durante su estadía.

La base de datos del CTI se genera a partir de los registros realizados en las historias clínicas de los pacientes, por lo cual será necesaria la anonimización de la información. De esta manera, los autores no recibirán datos identificatorios de los pacientes, manteniendo la confidencialidad.

## **Procedimiento de análisis de datos**

Para el análisis de los datos se utilizó el software de análisis predictivo IBM SPSS Statistics.

A partir de la introducción de los datos recogidos y de la configuración de las variables en el sistema, fue realizado el análisis de las variables estableciendo estadísticos. Los resultados son presentados en forma de tablas.

## **Aspectos éticos**

La realización de esta investigación se enmarca en el curso de Metodología Científica II perteneciente al sexto año de la carrera Doctor en Medicina de la Facultad de Medicina, Universidad de la República.

El presente estudio constituye una investigación epidemiológica y de acuerdo con los objetivos planteados se pretende generar un conocimiento que sirva en beneficio de la población de pacientes sépticos del Centro de Cuidados Intensivos del Hospital de Clínicas.

La investigación se realiza bajo principios éticos y legales, con base en la anonimización de los datos, cuya justificación se basa en el principio de confidencialidad.

Previamente a iniciar la investigación el protocolo de la investigación fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

### *Características de la población estudiada*

Durante el período comprendido entre los meses de enero a diciembre del año 2016 ingresaron a la UCI del Hospital de Clínicas por patología séptica 52 pacientes, lo que representa aproximadamente 13,5% del total de pacientes ingresados a la unidad.

La edad promedio en la población fue de 57,52 años ( $\pm 15,38$ ), con un rango de 18 a 81 años y una mediana de 62 años.

La muestra no presentó predominancia por sexo, encontrando una proporción de 50% para cada grupo.

Se obtuvo el puntaje de APACHE II en 20 de los 52 pacientes incluidos en el estudio (38% de los pacientes), con una media de 25,2 puntos ( $\pm 7,93$ ) y una mediana de 25 puntos.

**Tabla 1.** Características de la población estudiada

		<u>Media</u>	<u>Desvío estándar</u>
Edad		57,52	15,38
APACHE II		25,20	7,93
		<u>Frecuencia</u>	<u>Porcentaje</u>
Sexo	Femenino	26	50%
	Masculino	26	50%

### *Características de los episodios de sepsis*

Se observó un predominio en el foco de origen respiratorio representando un 50% de los casos (26 pacientes), abdominal 26,9% (14 pacientes) constituyendo el segundo motivo de ingreso, seguido de foco urológico en un 7,4% (4 pacientes), ginecológico 3,8% (2 pacientes) cervicomedialitis, osteoarticular y partes blandas constituyendo un 1,9% cada uno (1 paciente). En un 5,8% de los casos (3 pacientes) no se identificó el foco responsable.

**Tabla 2.** Origen del foco infeccioso

Origen del foco	Frecuencia	Porcentaje
Respiratorio	26	50
Abdominal	14	26.9
Urológico	4	7.7
No se identifica foco	3	5.8
Ginecológico	2	3.8
Cervicomedialitis	1	1.9
Osteoarticular	1	1.9
Partes blandas	1	1.9
Total	52	100

En cuanto a los microorganismos responsables, en un 53,84% (28 pacientes) de los pacientes no se aisló germen. En aquellos en los que se aisló el 79,17% (19 pacientes) resultó ser de origen bacteriano siendo cocos grampositivos 33,33% (8 pacientes), dentro del cuál 50% (4 pacientes) correspondió al *Staphylococcus aureus*.

De los bacilos gramnegativos se aislaron 20,83% (5 pacientes) siendo *Klebsiella pneumoniae* (2 pacientes) y *Escherichia coli* (2 pacientes) los más prevalentes. En el grupo BGN no fermentadores se encontró un 12,5% (3 pacientes) predominando *Pseudomonas aeruginosa* (2 pacientes) y finalmente el 12,5% restante (3 pacientes) fue para otros bacilos.

De origen fúngico se aisló un 16,67% (4 pacientes) no encontrando predominancia en ningún microorganismo y 4,17% (1 paciente) de flora polimicrobiana.

**Tabla 3.** Microorganismos aislados agrupados por variedad

Variedad del Microorganismo	Microorganismo	Resultado
Bacilo gramnegativo		<b>5 (20,83%)</b>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1
	<i>Escherichia coli</i>	2
BGN no fermentadores		<b>3 (12,50%)</b>
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
Cocos grampositivos		<b>8 (33,33%)</b>
	<i>Staphylococcus aureus</i>	4
	<i>Streptococcus anginosus</i>	1
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
	<i>Enterococcus faecalis</i>	1
	<i>Enterococcus sp.</i>	1
Hongos		<b>4 (16,67%)</b>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	1
	<i>Aspergillus</i>	1
	<i>Candida sp.</i>	1
	<i>Candida tropicalis</i>	1
Otros bacilos		<b>3 (12,50%)</b>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2
	<i>Brucella</i>	1
Polimicrobiano		<b>1 (4,17%)</b>
	<i>Polimicrobiano</i>	1
Sin desarrollo	<i>No se aísla germen</i>	<b>28 (53,84%)</b>

#### *Estadía y pronóstico*

El promedio de días de estancia hospitalaria en UCI fue de 14,88 días ( $\pm 14,45$ ), con una mediana de 11,5 días.

La proporción de los pacientes que requirieron ARM fue de 96,3% de los cuales se encontró una mediana de 8,5 días.

Con respecto a la mortalidad observada a los 28 días se encontró que un 51,9% de los pacientes fallecieron.

**Tabla 4.** Estadía y pronóstico

		<b>Media</b>	<b>Desvío estándar</b>
Estadía en UCI		14,88	14,45
Días de ARM		13,94	14,38
		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Mortalidad a los 28 días	SÍ	27	51,9%
	NO	25	48,1%

En cuanto a los focos más frecuentes y su letalidad encontramos que en aquellos pacientes con foco abdominal la letalidad fue de 57,14%, en el foco respiratorio de 53,84%, y cuando no se identificó un foco infeccioso la letalidad fue de 66,66%.

**Tabla 5.** Letalidad por foco de origen de la infección

<b>FOCO</b>	<b>LETALIDAD (Nºf/Nºe) %</b>
Abdominal	57.14
Cervicomedialitis	0
Ginecológico	0
Sin foco	66.66
Osteoarticular	100
Partes blandas	0
Respiratorio	53.84
Urológico	50

En relación con la letalidad según microorganismo involucrado, la mayoría de los microorganismos presentaron una letalidad del 100%, lo cual se debe a la diversidad de microorganismos encontrados en los diferentes cultivos.

Durante el análisis, no se pudo realizar el cálculo del Riesgos Relativo, Odds Ratio o Chi Cuadrado debido al tamaño de la muestra. Las frecuencias utilizadas para el cálculo de Chi Cuadrado demandan un mínimo de 5 casos y los datos del estudio agrupados según el foco de origen de la infección, así como por microorganismo no alcanzan esta cantidad. Asimismo, para el cálculo de regresión logística la frecuencia necesaria es de 10 pacientes, que no se cumple en varias de las categorías a analizar.

Si bien el número de pacientes incluidos en este estudio no es elevado, vale destacar que es adecuado para el tipo de estudio y análisis realizado, considerando además que el número de pacientes que recibe el centro al año es de aproximadamente 380. Para obtener un número mayor de sujetos de estudio debería realizarse un análisis multicéntrico.

## *Discusión*

La sepsis es un problema frecuente en las unidades de cuidado intensivo a nivel mundial. Estudios recientes han demostrado incremento de incidencia en los últimos años y se espera que en los próximos años sufra un incremento aún mayor.<sup>(12,13)</sup>

La mediana de edad de los pacientes portadores de sepsis en este estudio fue de 62 años, hallazgos similares se encontraron en el estudio de Bertullo y colaboradores mostrando una mediana de 68 años.<sup>(43)</sup>

No se obtuvo predominancia por ningún sexo lo que difiere de otras publicaciones donde se constata que el sexo masculino tiene una mayor incidencia lo cual se ha relacionado con diferencias en los sitios de infección y con la influencia de algunos factores hormonales y genéticos.<sup>(13,16,23,25)</sup>

La frecuencia de sepsis fue mayor al incrementarse la edad, lo que concuerda con la mayor susceptibilidad reportada en los extremos de la vida.<sup>(19,21)</sup>

Los focos infecciosos más frecuentes en los pacientes con sepsis fueron el respiratorio y abdominal, resultado que es similar a los datos publicados en otros estudios en nuestro medio.<sup>(42,43)</sup>

De los 52 pacientes, el (46,18%) presentó cultivos positivos siendo este resultado menor al 64% descrito por el estudio de Rieppi y col. y similar al 64,1% encontrado por Bertullo y col. Los microorganismos aislados en los cuadros sépticos han mostrados variaciones significativas a lo largo del tiempo, diferentes autores han reportado un predominio de gérmenes gramnegativos por sobre grampositivos.<sup>(39)</sup> En los últimos años se han constatado un viraje hacia predominio de gérmenes grampositivos, además de la aparición de agentes mitóticos. Resulta interesante destacar que en este estudio se evidenció que la frecuencia de bacterias de grampositivas y gramnegativas fue similar.

La mediana de estadía en UCI encontrada en este estudio fue de 11.5 días similar situación se observó en el estudio publicado en el año 2016 con una mediana de 12 días.<sup>(43)</sup>

El 96% de los pacientes que ingresaron con diagnóstico de sepsis requirieron ARM con una mediana de 8,5 días.

Con respecto a los estudios publicados previamente en nuestro país, en el estudio de Rieppi y col. 2006 se encontró una mortalidad de 55%, a diferencia de Bertullo 2011-2012 que fue de 49,7%. En la década anterior en Estados Unidos se obtuvo una mortalidad de 47%. En este estudio se encontró a una mortalidad de 51,9%.<sup>(25,42,43)</sup>

La mortalidad observada es similar a la de otros países de la región, siendo algo más elevada que la reportada actualmente en los países desarrollados tras la implementación de las

estrategias para el manejo de la sepsis.<sup>(49,50)</sup> En el estudio PROGRESS<sup>(50)</sup> se reportó una mortalidad para Brasil y Argentina de 56,1% y 46,6% a nivel de la UCI destacando que en este estudio se incluyeron pacientes con menor score APACHE que en nuestro estudio.

Debemos tener en cuenta que existe una gran variabilidad entre las distintas series en cuanto al tipo de pacientes incluidos, severidad, poblaciones específicas, definición de sepsis utilizada etc.

## CONCLUSIONES

La sepsis es una causa de ingreso frecuente a las unidades de cuidados intensivos y por ende requiere de los máximos esfuerzos para su identificación precoz con la finalidad de lograr una reducción en la mortalidad de los pacientes con esta patología, siendo este uno de los objetivos de la nueva definición de la misma. Debemos resaltar que en este estudio no fue utilizada dicha definición dado que la misma es más reciente que el periodo en el cual fueron ingresados los pacientes estudiados.

Solamente el 48% de los pacientes presentaron cultivos positivos por lo que nos parece importante destinar esfuerzos mayores en vistas a obtener cultivos de forma más precoz y previo al inicio de antibióticos con la finalidad de obtener un mayor número de cultivos y así poder realizar una terapéutica antibiótica más apropiada.

El foco infeccioso más frecuente fue el respiratorio seguido del abdominal y urológico, siendo el foco peritoneal el que presentó mayor letalidad dentro de los focos más frecuentes, no citando en este caso el osteoarticular que presentó una mortalidad del 100% pero con solamente 1 paciente.

No se pudo valorar de forma adecuada la letalidad según microorganismo debido al tamaño de la muestra estudiada.

La mortalidad de los pacientes fue elevada siendo de 51,9% aunque la misma es comparable con estudios nacionales previos y algo más elevada que en estudios internacionales.

En este estudio se incluyeron solo pacientes que ingresaron a UCI con diagnóstico de sepsis y shock séptico, siendo pacientes con score APACHE II elevado con una media de 25,20 ( $\pm$  7,93), que traduce la gravedad de dichos pacientes lo que pensamos explicaría la alta mortalidad encontrada. A su vez destacamos que solamente a el 38% de los pacientes estudiados se les había calculado el score APACHE II haciendo así más difícil la comparación de la gravedad con los diferentes estudios.

Cabe destacar la importancia de estudios epidemiológicos como este para poder valorar de forma adecuada a los pacientes sépticos ingresados en las unidades de cuidados intensivos en nuestro medio para conocer las características poblacionales, microorganismos, focos más frecuentes entre otras características que nos permitan tomar medidas ajustadas a nuestra realidad para así lograr mejorar la sobrevida de nuestros pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sebastián J, Botero H, Cristina M, Pérez F. The History of Sepsis from Ancient Egypt to the XIX Century. *Sepsis - An Ongoing Signif Chall* [Internet]. 2012;3–32. Available from: <http://www.intechopen.com/books/sepsis-an-ongoing-and-significant-challenge>
2. Bone R, Balk R, Cerra F, Dellinger R, Fein A, Knaus W, et al. accplscm consensus conference for Sepsis and Organ Failure and. *Chest*. 1992;101:1644–55.
3. Seckel MA, Ahrens T. Challenges in Sepsis Care: New Sepsis Definitions and Fluid Resuscitation Beyond the Central Venous Pressure. *Crit Care Nurs Clin North Am* [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Apr 28];28(4):513–32. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899588516300673>
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* [Internet]. 2003;31(4):1250–6. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-200304000-00038>
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* [Internet]. 2016;315(8):801. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0287>
6. Vincent, Jean-Louis MD, PhD, FCCM; de Mendonca, Arnaldo MD; Cantraine, Francis MD; Moreno, Rui MD; Takala, Jukka MD, PhD; Suter, Peter M. MD, FCCM; Sprung, Charles L. MD, JD, FCCM; Colardyn, Francis MD; Blecher SM. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1793–800.
7. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *Jama* [Internet]. 2016;315(8):762. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0288>
8. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. *Jama* [Internet]. 2016;315(8):775. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0289>
9. Shankar-Hari M, Bertolini G, Brunkhorst FM, Bellomo R, Annane D, Deutschman CS, et al. Judging quality of current septic shock definitions and criteria. *Crit Care* [Internet]. 2015;19(1):445. Available from: <http://ccforum.com/content/19/1/445>
10. Leligidowicz A, Dodek PM, Norena M, Wong H, Kumar A, Kumar A. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(10):1204–13.
11. Iwashyna TJ, Govindan S. Did they just prove that a diagnosis of “septic shock” is meaningless? *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(10):1156–7.
12. Angus DC (Pitt), van der Poll T, Wacker DA, Winters ME, Finfer SR, Vincent J-L, et al. Severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2013;45 Suppl 3(4):747–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284231>  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733862714000583>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23984731>
13. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* [Internet]. 2003;348(16):1546–54. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa022139>

14. Kempker JA, Martin GS. The Changing Epidemiology and Definitions of Sepsis. *Clin Chest Med*. 2016;37(2):165–79.
15. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study\*. *Crit Care Med* [Internet]. 2006;34(2):344–53. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-200602000-00010>
16. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1).
17. Sendra JM, Bouza C. Epidemiología y costes de la sepsis grave en Madrid. 2006;30(5):197–203.
18. Adhikari NKJ, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet*. 2010;376(9749):1339–46.
19. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303–10.
20. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003\*. *Crit Care Med* [Internet]. 2007;35(5):1244–50. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-200705000-00004>
21. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis\*. *Crit Care Med* [Internet]. 2006;34(1):15–21. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-200601000-00003>
22. From the Centers for Disease Control. Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia—United States, 1979–1987. *JAMA*. 1990;263(7):937–937.
23. Sands KE. Epidemiology of Sepsis Syndrome in 8 Academic Medical Centers. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1997;278(3):234. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1997.03550030074038>
24. Banta JE, Joshi KP, Beeson L, Nguyen HB. Patient and hospital characteristics associated with inpatient severe sepsis mortality in California, 2005–2010. *Crit Care Med* [Internet]. 2012;40(11):2960–6. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-201211000-00005>
25. Barnato AE, Alexander SL, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Racial variation in the incidence, care, and outcomes of severe sepsis: Analysis of population, patient, and hospital characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(3):279–84.
26. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med*. 2002;28(2):108–21.
27. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2004;30(4):536–55.
28. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [Internet]. Vol. 36, *Critical Care Medicine*. 2008. 296-327 p. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-200803000-00003>

6-200801000-00043

29. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Vol. 43, Intensive Care Medicine. Springer Berlin Heidelberg; 2017. 304-377 p.
30. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit Care Med [Internet]. 2013;41(2):580–637. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-201302000-00024>
31. Dombrovskiy V, Martin A, Sunderram J, Paz H. Facing the challenge: decreasing case fatality rates in severe sepsis despite increasing hospitalizations. Crit Care Med. 2005;33(11):2555–62.
32. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, Garcia-Astudillo L, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J, et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: Results of a three-year follow-up quasi-experimental study. Crit Care Med [Internet]. 2010;38(4):1036–43. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2010195658>
33. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The surviving sepsis campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Intensive Care Med. 2010;36(2):222–31.
34. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the Incidence and Mortality of Severe Sepsis in the United States\*. Crit Care Med [Internet]. 2013;41(5):1167–74. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-201305000-00002>
35. Wiener RS, Walkey AJ. Two Decades of Mortality Trends among Patients with Severe Sepsis: A Comparative Meta-analysis. Crit Care. 2014;42(3):625–31.
36. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. Jama [Internet]. 2014;311(13):1308. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.2637>
37. Ferrer R. Improvement in Process of Care and Outcome After a Multicenter Severe Sepsis Educational Program in Spain. Jama [Internet]. 2008;299(19):2294. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.299.19.2294>
38. Herrán-Monge R, Muriel-Bombín A, García-García MM, Merino-García PA, Martínez-Barrios M, Andaluz D, et al. Epidemiology and Changes in Mortality of Sepsis After the Implementation of Surviving Sepsis Campaign Guidelines. J Intensive Care Med [Internet]. 2017;88506661771188. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0885066617711882>
39. Parrillo JE, M M P, C N, AF S, RL D, RE C, et al. - Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis. Ann Intern Med. 1990;113(3):227–42.
40. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. Crit Care Med [Internet]. 2006;34(10):2576–82. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-200610000-00010>
41. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis\*. Crit Care Med [Internet]. 2007;35(2):410–5. Available from:

- <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-200702000-00011>
42. Rieppi G; Nin N; Lombardi R. Primer estudio epidemiológico de sepsis severa en Uruguay. *Paciente Crítico*. 2006;17(52):3.
  43. Bertullo M, Carbone N, Brandes M, Silva M, Meiss H, Tejera D, et al. Epidemiología , diagnóstico y tratamiento de la sepsis severa en Uruguay: un estudio multicéntrico prospectivo. 2016;32(3):101–12.
  44. Megan M. Wheeler, BSN R. APACHE: An Evaluation. *Crit Care Nurs Q*. 2009;32(1):46–8.
  45. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP ZJ. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818–29.
  46. Niewiński G. Prognostic scoring systems for mortality in intensive care units — The APACHE model. *Anaesthesiol Intensive Ther* [Internet]. 2014;46(1):46–9. Available from: <http://czasopisma.viamedica.pl/ait/article/view/37603>
  47. Salluh JIF, Soares M. ICU severity of illness scores. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2014;20(5):557–65. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00075198-201410000-00015>
  48. Keegan MT, Gajic O, Afessa B. Severity of illness scoring systems in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2011;39(1):163–9.
  49. Vincent J-L. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *Jama* [Internet]. 2009;302(21):2323. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2009.1754>
  50. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy M, Martin G, et al. Promoting global research excellence in severe sepsis (PROGRESS): Lessons from an international sepsis registry. *Infection*. 2009;37(3):222–32.