

# *Factores pronósticos en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)*

## *Desarrollo de un índice de severidad*

**Fabián Alberto Jaimes, Jenny Garcés, Jorge Cuervo, Federico Ramírez, Jorge Ramírez, Claudia Quintero, Andrea Vargas, Lader Zapata, Jorge Ochoa, María Mercedes Yepes, Hiulber Leal, Fabio Tandioy, Juan Carlos Estrada · Medellín**

**Objetivo:** desarrollar un índice de severidad para el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) de etiología infecciosa comprobada o probable, que determine la probabilidad de muerte desde el momento de la admisión en urgencias.

**Diseño:** estudio observacional analítico en una cohorte concurrente.

**Lugar de estudio:** servicios de urgencias del Hospital Universitario San Vicente de Paúl y el Hospital General de Medellín Luz Castro de Gutiérrez.

**Pacientes:** admitidos por urgencias con SRIS de etiología no traumática entre agosto de 1998 y marzo de 1999, de edad igual o superior a 14 años y con cambios en la temperatura o en el recuento de blancos como uno de los criterios necesarios para la definición del síndrome,

**Intervenciones:** reclutamiento de la población de estudio y recolección de la información pertinente, de manera directa, en los servicios de urgencias de las dos instituciones.

**Mediciones:** variables predictivas: edad, enfermedad sistémica inmunosupresora (ESI: cáncer, SIDA, uso de esteroides o quimioterapia), enfermedad sistémica general (ESG: insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cirrosis), índice de choque, temperatura, frecuencia respiratoria, escala de Glasgow, recuento de leucocitos, recuento de plaquetas y valor de creatinina. Variable de desenlace: mortalidad intrahospitalaria dentro de los primeros 30 días de la admisión por urgencias. Análisis bivariado exploratorio y análisis de regresión logística paso a paso, asignación de puntaje de acuerdo con los coeficientes de regresión de las variables admitidas, evaluación de la capacidad discriminativa por medio del índice C y de la capacidad predictiva por medio del estadístico de Hosmer-Lemeshow.

**Resultados:** fueron admitidos 533 pacientes, 45% mujeres, con un promedio de edad de 48 años y una estancia hospitalaria media de 11 días. El 14% requirió manejo en cuidado intensivo. Los principales diagnósticos de admisión fueron neumonía (36.3%), infección de piel y tejidos blandos (17%) y bacteremia o sepsis (13%). Se ordenó algún tipo de cultivo en 74% de casos y 27% de los 260 hemocultivos solicitados fueron positivos. La mortalidad general fue de 19.3% y los factores asociados, con su respectivo puntaje, fueron: ESG o ESI (2), frecuencia respiratoria entre 24 y 33 (1), frecuencia respiratoria superior o igual a 34 (3), Glasgow inferior o igual a 12 (3), índice de choque superior o igual a 1.5 (2) y temperatura inferior a 38, C (2). El índice C fue de 0.75 y la prueba de Hosmer-Lemeshow de 7.54 ( $p=0.58$ ).

**Conclusiones:** es posible desarrollar un índice de severidad para la sepsis, que determine la probabilidad de muerte desde etapas tempranas del curso clínico, teniendo en cuenta variables sencillas de la historia clínica y las pruebas de laboratorio. Es necesario validar este índice en otro estudio prospectivo con una población de características similares, con el fin de precisar su verdadera utilidad clínica. (*Acta Med Colomb* 2001 ; 26: 149-157)

**Palabras clave:** sepsis, respuesta inflamatoria, pronóstico.

### **Introducción**

El fenómeno biológico que clínicamente se ha llamado sepsis refleja la interacción estrecha y compleja de tres factores; la condición previa o el "estado de base" del hospedero, su capacidad de respuesta global a un estímulo externo nocivo y el tipo de microorganismo que lo infecta. Dada esa complejidad, se ha propuesto como definición operativa de

---

Dr. Fabián Alberto Jaimes: Profesor Asistente de Medicina Interna y Jefe del Centro de Investigaciones Médicas; Dra. Jenny Garcés: Estudiante de internado; Dr. Jorge Cuervo: Residente de Medicina Interna; Dr. Federico Ramírez: Residente de Cirugía Plástica; Dr. Jorge Ramírez: Médico; Dres. Claudia Quintero, Andrea Vargas, Lader Zapata, Jorge Ochoa, María Mercedes Yepes, Hiulber Leal, Fabio Tandioy, Juan Carlos Estrada: Estudiantes de Internado. Universidad de Antioquia. Medellín.

Trabajo realizado con financiación del CODI - Universidad de Antioquia.

sepsis la respuesta sistémica a una infección documentada, manifestada por dos o más de los siguientes criterios (1):

1. Temperatura mayor de 38°C o menor de 36°C.
2. Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto.
3. Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto o PaCO<sub>2</sub> menor de 32 mmHg.
4. Recuento de leucocitos mayor de 12.000 o menor de 4.000 por mm<sup>3</sup>, o más de 10% de formas inmaduras (bandas).

La sepsis, entendida de este modo, representa actualmente la tercera causa de muerte dentro del grupo de enfermedades infecciosas y la primera en los pacientes de unidades de cuidado intensivo no coronario en los Estados Unidos (2). A pesar de nuevas y revolucionarias terapias, su incidencia permanece al menos constante y la mortalidad derivada no ha sufrido sustanciales modificaciones (3).

Una herramienta fundamental y poco estudiada en la comprensión y manejo del problema, es la posibilidad de estratificar su severidad en cuanto a la probabilidad de muerte desde etapas muy tempranas de su curso clínico. Esta estrategia se puede desarrollar a partir de las definiciones propuestas por el consenso ACCP/SCCM (\**American College of Chest Physician / Society of Critical Care Medicine*) en 1992 (1). Allí se incluye un proceso generalizado con hallazgos clínicos que pueden representar una fase inicial en el fenómeno de la sepsis: el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). La evaluación temprana y el seguimiento de pacientes incluidos en la definición de SRIS nos permitiría conocer las características de aquéllos que, además de cumplir con los criterios de SRIS, tengan documentación microbiológica de infección (diagnóstico de sepsis) o de quienes sin lograrse el aislamiento del microorganismo puedan catalogarse como individuos con una alta probabilidad de sepsis. De esa caracterización puede generarse un índice predictivo de mortalidad que brinde elementos de exactitud (calibración y discriminación) y sea generalizable de una manera confiable, rápida y fácil. El objetivo de la presente investigación es desarrollar un índice de severidad para la sepsis, con el fin de determinar la probabilidad de mortalidad hospitalaria, a partir de una cohorte longitudinal de pacientes admitidos por urgencias en dos hospitales universitarios de Medellín, entre agosto de 1998 y marzo de 1999, con SRIS de etiología no traumática y seguimiento hasta el momento del alta del hospital, de su defunción o del cumplimiento de los primeros 30 días de hospitalización.

## Material y métodos

### Diseño del estudio

Observacional analítico en una cohorte longitudinal.

### Lugar

1. Servicio de Urgencias del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, hospital universitario de cuarto nivel de atención con 650 camas y área de influencia en Antioquia, Chocó y Córdoba. 2. Servicio de Urgencias del

Hospital General de Medellín Luz Castro de Gutiérrez, hospital de tercer nivel de atención con 350 camas y área de influencia en Medellín y Antioquia.

### Población de estudio

*Criterios de inclusión:* pacientes hospitalizados por urgencias entre agosto 10 de 1998 y marzo 31 de 1999, de 14 años o mayores, con presencia en el momento del ingreso de dos o más criterios de SRIS, uno de los cuales debe consistir en cambios de temperatura o del recuento de leucocitos.

*Criterios de exclusión:* cualquier tipo de trauma que amerite observación médica, hospitalización o intervención quirúrgica en las 24 horas inmediatamente previas a la admisión; enfermedad de etiología no infecciosa como causa de hospitalización o diagnóstico definitivo de ingreso, gestación de 20 semanas o mayor en el momento de la hospitalización. El trabajo fue aprobado por los comités de ética de los dos hospitales y los participantes firmaron un consentimiento informado.

### Tamaño de la muestra

Se ha establecido la necesidad de tener al menos 10 desenlaces por cada parámetro del modelo (4), lo que representa para este estudio un mínimo de 100 muertes, ya que se considera un máximo de 10 variables predictoras. Con base en nuestros trabajos previos (5, 6), se calculó un número aproximado de 500 casos y una mortalidad de 20% para lograr el tamaño de muestra requerido durante el período de recolección de información en los servicios de urgencias.

### Variable dependiente

Mortalidad intrahospitalaria, en los 30 días posteriores a la fecha de ingreso al servicio de urgencias del hospital.

### Variables independientes (en el momento del ingreso)

Edad; enfermedad sistémica inmunosupresora (ESI): neoplasia hematológica o no hematológica, quimioterapia, uso de esteroides (dosis acumulada de prednisona o su equivalente igual o superior a 300 mg o uso continuo de cualquier dosis durante un mínimo de tres semanas) o diagnóstico de SIDA; enfermedad sistémica general (ESG): insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), diabetes mellitus (DM), insuficiencia renal crónica (IRC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o cirrosis; índice de choque: frecuencia cardíaca/presión arterial sistólica; temperatura; frecuencia respiratoria; escala de coma de Glasgow; leucocitos; plaquetas y creatinina.

### Plan de análisis

Estadística descriptiva con distribución de frecuencias para variables categóricas, medianas y rangos para variables ordinales y promedios con desviaciones estándar para variables continuas. Evaluación de las variables nominales y continuas, con un análisis de agresión logística univariable. Se aceptó un valor de  $p < 0.25$  en el estadístico de Wald para

que la variable fuera contemplada en el modelo. Para la variable escala de coma de Glasgow se realizó la prueba de Mann - Whitney, aceptando como significativo un valor de  $p < 0.05$ .

**Evaluación de los supuestos de la regresión.** *Linealidad entre cada variable y el log odds de mortalidad:* se usó el método gráfico diseñado por Joanne Garret (7), que categoriza la variable independiente en grupos de igual tamaño y los compara con sus respectivas probabilidades de muerte. Para la variable escala de coma de Glasgow se dicotomizó en el valor de puntaje que ofreciera el riesgo relativo indirecto más alto, con el intervalo de confianza de 95% de menor amplitud. Lo anterior con el fin de facilitar su inclusión e interpretación en el modelo final, dada la dificultad de las variables indicadoras con demasiados términos para ofrecer una adecuada interpretación clínica (8). *Exclusión de interacciones:* con base en el criterio clínico, de acuerdo con las variables aceptadas en la regresión univariable, se decidió la inclusión de términos de interacción. *Diagnóstico de colinealidad:* para todas las variables potenciales, se evaluó la colinealidad según el coeficiente de correlación de Spearman. Se aceptó como significado estadístico un valor de  $p < 0.05$  y el valor del coeficiente y la variable escogida para excluir se decidió por criterio clínico.

De acuerdo con los hallazgos previos, se ajustó un modelo de regresión logística basado en un procedimiento paso a paso, sin ningún parámetro inicial, con una  $p$  de entrada de 0.05. En las variables continuas que permanecieron en el modelo luego del análisis de regresión, se determinaron puntos de corte relacionados con cambios significativos en la probabilidad de muerte por medio del programa LOCFIT (9). Este programa permite ajustar un modelo de regresión local univariada, asumiendo la familia de la distribución binomial. La distribución de frecuencias de los pacientes en la variable observada constituye el número de repeticiones (parámetro  $n$ ) y la proporción de pacientes fallecidos con un valor específico observado constituye la probabilidad de muerte (parámetro  $p$ ) (10). De acuerdo con los puntos de corte detectados, se construyeron variables indicadoras para representar los niveles de severidad de cada variable continua. Se ajustó un nuevo modelo de regresión con todas las variables indicadoras y las categóricas previamente admitidas para calcular el peso relativo de cada una, dado por su respectivo coeficiente de regresión, en relación con la mortalidad. Conocidos los valores críticos de cada variable independiente, se dividió el coeficiente beta de cada una por el coeficiente de menor valor de todas y se aproximó al entero más cercano, para asignar un puntaje que refleje la contribución de dicha variable a la mortalidad. Se calculó el puntaje total para cada paciente de la cohorte y se incluyó ese puntaje como única variable independiente en una nueva ecuación de regresión logística para mortalidad. Con lo anterior, se estimó la severidad del cuadro definida por la probabilidad

de muerte intrahospitalaria y se evaluó su calibración según la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow (11). Se determinó la capacidad discriminativa del modelo con una curva COR.

El diseño y el seguimiento de la base datos se hizo con el programa EPI-INFO 6.04b (*Centers for Diseases Control*, Atlanta, USA, 1997) y todos los análisis estadísticos con el programa STATA 6.0 (Stata co. Texas, USA, 1999).

## Resultados

Se recolectó información de 738 pacientes que cumplieron criterios de admisión al estudio; por datos insuficientes en cuanto a las variables predictivas o al desenlace fueron excluidos 205, la mayoría de ellos por falta de escala de coma de Glasgow, temperatura o frecuencia respiratoria. Los principales diagnósticos de ingreso de este grupo fueron similares a los de la cohorte final (neumonía, infección de piel y tejidos blandos, sepsis o bacteremia) al igual que su mortalidad intrahospitalaria (18.5%). La población de estudio finalmente estuvo conformada por 533 pacientes. El promedio de edad fue de 47.8 años con una desviación estándar (DE) de 21.3 y 240 (45 %) fueron mujeres. El tiempo de estancia hospitalaria tuvo un promedio de 11.37 días con una DE de 11.34 y un rango entre 1 y 95 días. Los principales diagnósticos clínicos de ingreso, algunos de ellos concomitantes en un mismo paciente, fueron neumonía adquirida en la comunidad ( $n=209$ , 36.3%), infección de piel y tejidos blandos ( $n=98$ , 17%), sepsis o bacteremia ( $n=75$ , 13%), infección o absceso intraabdominal ( $n=68$ , 11.8%), infección de vías urinarias ( $n=61$ , 10.6%), meningitis ( $n=32$ , 5.6%), osteomielitis ( $n=22$ , 3.8%), y endocarditis ( $n=1$ , 1.9%). No se encontró un factor predisponente conocido o enfermedad coexistente en 241 pacientes (45.2%). Las enfermedades o los factores predisponentes detectados, algunos también simultáneos en un mismo paciente, fueron: trauma o intervención quirúrgica ( $n=112$ , 21%), EPOC ( $n=83$ , 15.6%), DM ( $n=63$ , 11.8%), ICC ( $n=25$ , 4.7%), IRC ( $n=25$ , 4.7%), uso de esteroides o quimioterapia ( $n=31$ , 5.8%), neoplasia ( $n=16$ , 3%), SIDA ( $n=11$ , 2%) y cirrosis ( $n=4$ , 0.8%).

Se solicitaron uno o más tipos de cultivos microbiológicos en 395 pacientes (74.1%), entre los cuales se obtuvo el crecimiento de un germen en 52.9% de los casos. Doscientos sesenta estudios microbiológicos fueron solicitados en sangre (hemocultivos) en igual número de pacientes; en 70 muestras (26.9%) se obtuvo el crecimiento de algún germen. Los gérmenes aislados en las muestras de sangre se describen en la Tabla 1. Se observó el crecimiento de microorganismos en 180 muestras no obtenidas en sangre: el comportamiento y la frecuencia de tales microorganismos fueron similares a los de hemocultivos (datos no mostrados).

Las principales complicaciones presentes durante la hospitalización fueron choque ( $n=79$ , 14.8%), síndrome de dificultad respiratoria aguda ( $n=59$ , 11.1%), insuficiencia

Tabla 1. Microorganismos aislados en los hemocultivos

Nombre del microorganismo	N	Porcentaje
<i>Escherichia coli</i>	13	18.6
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	15.7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9	12.9
<i>Staphylococcus coagulasa negativos</i>	9	12.9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	8.6
<i>Enterobacter spp.</i>	4	5.7
<i>Enterococcus spp.</i>	3	4.3
Bacilos gram negativos no fermentadores	2	2.9
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	2.9
<i>Citrobacter spp.</i>	1	1.4
<i>Micrococcus spp.</i>	1	1.4
<i>Pseudomonas spp.</i>	1	1.4
<i>Salmonella tify</i>	1	1.4
<i>Salmonella enteritidis</i>	1	1.4
<i>Salmonella no tify</i>	1	1.4
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1.4
<i>Streptococcus alfa hemolítico</i>	1	1.4
<i>Streptococcus beta hemolítico</i>	1	1.4
<i>Streptococcus no hemolítico</i>	1	1.4
<i>Streptococcus viridans</i>	1	1.4
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100</b>

renal aguda (n=56,10.6%), coagulación intravascular diseminada (n=42, 7.9%) e hígado de sepsis (n=33, 6.2%). El desenlace evaluado (mortalidad intrahospitalaria) se presentó en 103 pacientes (19.3%).

El análisis univariable con un modelo de regresión logística para mortalidad intrahospitalaria, permitió descartar sólo el recuento de leucocitos. Las Tablas 2 y 3 muestran los resultados de ese análisis exploratorio para las variables continuas y dicótomas, respectivamente. La diferencia de rangos en la escala de coma de Glasgow entre vivos y

mueritos fue probada por medio de la prueba de Mann - Whitney, que arrojó un resultado de  $Z = 3.093$  ( $p=0.02$ ).

No se encontró violación del supuesto de linealidad para ninguna variable. El mejor punto de corte para la escala de coma de Glasgow fue menor o igual a 12 (mortalidad de 41.1%) y mayor de 12 (mortalidad de 17.8%) para un RRI de 3.22 (IC 95% = 1.58 - 6.55). Dado que el número de desenlaces fue 103 y el número de variables independientes fue 10, puede ser inadecuado contemplar todas las potenciales interacciones; por lo tanto se aceptó un modelo sin ningún término de interacción. En la evaluación de colinealidad se encontró un valor significativo para edad y ESG de 0.4404 ( $p = 0.000$ ) y en menor magnitud para edad - índice de choque (0.1453,  $p = 0.000$ ) y edad - temperatura (- 0.1940,  $p = 0.000$ ). Por lo tanto se decidió excluir la edad de las potenciales variables predictoras.

Con los anteriores resultados, se ajustó un modelo de regresión logística contemplando las siguientes variables predictoras: ESG, ESI, índice de choque, frecuencia respiratoria, temperatura, escala de coma de Glasgow, creatinina y plaquetas. Los resultados, que se aprecian en la Tabla 4, excluyeron del mejor modelo a las variables creatinina y recuento de plaquetas. Para las variables continuas frecuencia respiratoria, temperatura e índice de choque, se buscaron puntos de corte relacionados con cambios significativos en la probabilidad de muerte por medio del programa LOCFIT. De acuerdo con los resultados obtenidos y su análisis gráfico, se logró establecer los puntos de corte que se observan en la Tabla 5, de menor a mayor probabilidad de muerte. Con los anteriores valores se construyen nueve variables indicadoras, tres para cada una de las variables iniciales, en la misma jerarquía establecida por la probabilidad de muerte. Estas variables y las tres nominales previamente involucradas en el modelo (ESG, ESI y escala de

Tabla 2. Regresión logística univariada para variables continuas

VARIABLE	Vivos, n=103 (media; DE)	Muertos, n=430 (media; DE)	Z (wald)	Valor de p
Edad (años)	45.9; 21.3	55.7; 19.5	4.116	0.000
Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)	24.6; 8.7	29.7; 12.8	4.092	0.000
Temperatura (grados centígrados)	37.8; 1	37.5; 1	- 2.754	0.006
Leucocitos (células/mm <sup>3</sup> )	17632; 10438	17480; 10037	- 0.135	0.893
Plaquetas (células/mm <sup>3</sup> )	327774; 178265	278814; 190670	- 2.443	0.015
Creatinina (mg/dL)	1.4; 3.4	2.4; 3.8	1.687	0.092
Índice de choque (Índice de choque: frecuencia cardíaca / presión arterial sistólica)	0.86; 0.26	0.98; 0.67	2.360	0.018

Tabla 3. Regresión logística univariada para variable dicótomas

VARIABLE	Vivos (n - %)	Muertos (n - %)	Z (wald)	Valor p
ESG: enfermedad sistémica general	111 - 25.8	46 - 44.7	3.710	0.000
ESI: enfermedad sistémica inmunosupresora	33 - 7.7	15 - 14.6	2.157	0.031

**Tabla 4.** Resultados del modelo de regresión inicial.

VARIABLE	Coefficiente	Valor de Z	Valor de p
Frecuencia respiratoria	0.0383343	3.664	0.000
ESG	0.8884232	3.560	0.000
Temperatura	- 0.3936623	- 3.170	0.002
ESI	1.02265	2.837	0.005
Escala de Glasgow	- 0.1417572	- 2.593	0.010
Indice de choque	1.015828	2.529	0.011

**Tabla 5.** Puntos de corte determinados de acuerdo con la probabilidad de muerte.

VARIABLE	Puntos de corte		
	1	2	3
Frecuencia respiratoria (respiraciones / minuto)	< 24	24 – 33	≥ 34
Temperatura (°C)	> 38° C.	36.6° C. – 38° C.	≤ 36.5° C.
Indice de choque (FC / PAS)	< 1	1- 1.4	≥ 1.5

**Tabla 6.** Resultados del modelo de regresión con variables indicadoras.

VARIABLE	Coefficiente	Valor de Z	Valor de p
ESS	0.8542018	3.438	0.001
ESI	1.0653540	2.943	0.003
Frecuencia respiratoria 3 (mayor o igual a 34 respiraciones/minuto)	1.3266520	4.317	0.000
Frecuencia respiratoria 2 (entre 24 y 33 respiraciones/minuto)	0.4754991	1.708	0.088
Escala Glasgow	1.320835	2.630	0.009
Temperatura 3 (menor o igual a 36.5°C.	1.081508	2.284	0.022
Temperatura 2 (entre 36.6°C y 38°C.	0.7897197	2.772	0.006
Indice de choque 3 (mayor o igual a 1.5)	1.130149	2.243	0.025
Indice de choque 2 (entre 1 y 1.4)	0.11565080	0.411	0.681

Glasgow), entran en un nuevo modelo de regresión logística para mortalidad intrahospitalaria, cuyos resultados se muestran en la Tabla 6 (las variables indicadoras de menor severidad o probabilidad de muerte son excluidas, por definición, en el modelamiento y para efectos prácticos son consideradas en el análisis como los "valores normales").

El coeficiente del índice de choque 2 tiene un valor de p mayor de 0.25, que es sustancialmente diferente de los demás (todos inferiores a 0.1), por lo cual se considera útil para excluir este término y para conferir mayor estabilidad al modelo, dejar esta variable como dicótoma con punto de corte en 1.5. El coeficiente de menor valor corresponde a frecuencia respiratoria 2 (0.4754991) y el resultado de dividir todos los coeficientes por el anterior y aproximar al entero más cercano, con la respectiva variable, se muestra en la Tabla 7. Las variables con igual puntaje de severidad, dentro del mismo parámetro clínico, pueden ser converti-

das en una sola con ese mismo valor; de manera que la escala final de severidad tiene un rango entre 0 y 12, discriminado de la siguiente forma:

1. Antecedente de enfermedad sistémica general (EPOC, ICC, IRC, DM o cirrosis) o enfermedad sistémica inmunosupresora (neoplasia, quimioterapia, esteroides o SIDA): **2 puntos.**
2. Frecuencia respiratoria de 34 o más respiraciones por minuto: **3 puntos.**
3. Frecuencia respiratoria entre 24 y 33 respiraciones por minuto: **1 punto.**
4. Escala de coma de Glasgow inferior o igual a 12: **3 puntos.**
5. Índice de choque igual o superior a 1.5: **2 puntos.**
6. Temperatura menor de 38°C: **2 puntos.**

Con los anteriores datos se calcula el puntaje para cada paciente de la cohorte y el resultado se incluye como única variable independiente en una nueva ecuación de regresión logística. La ecuación resultante es:

$$Y = - 2.789517 + 0.3898069 (\text{PUNTAJE}).$$

La probabilidad de muerte para cada paciente está dada por:

$$\text{Pr} (y = 1) = \frac{e^{- 2.789517 + 0.3898069 (\text{PUNTAJE})}}{1 + e^{- 2.789517 + 0.3898069 (\text{PUNTAJE})}}$$

La prueba de bondad de ajuste de Hosmer - Lemeshow, con 9 grados de libertad, resulta en 7.54 con un valor de p

**Tabla 7.** Nivel de las variables y el peso relativo dado por su puntaje.

Variable indicadora	Nivel de la variable	Puntaje
ESS	Presencia de ESS	2
ESI	Presencia de ESI	2
Frecuencia respiratoria 3	Frecuencia mayor de 34	3
Frecuencia respiratoria 2	Frecuencia entre 24 y 33	1
Escala Glasgow	Inferior o igual a 12	3
Temperatura 3	Inferior o igual a 36.5°C.	2
Temperatura 2	Entre 36.6°C y 38°C.	2
Indice de choque 3	Superior o igual a 1.5	2

**Tabla 8.** Valores observados y esperados de acuerdo con el puntaje de severidad.

Puntaje (pacientes)	Muertes		Vivos	
	Observadas	Esperadas	Observados	Esperados
0 (73)	4	4.2	69	68.8
1 (47)	3	3.9	44	43.1
2 (125)	12	14.8	113	110.2
3 (93)	17	15.4	76	77.6
4 (53)	15	12	38	41
5 (86)	30	25.9	56	60.1
6 (14)	5	5.4	9	8.6
7 (36)	12	17.5	24	18.5
8 (3)	2	1.7	1	1.3
9 (1)	1	0.7	0	0.3
10 (2)	2	1.5	0	0.5

**Tabla 9.** Probabilidad de muerte intrahospitalaria de acuerdo con el valor del puntaje

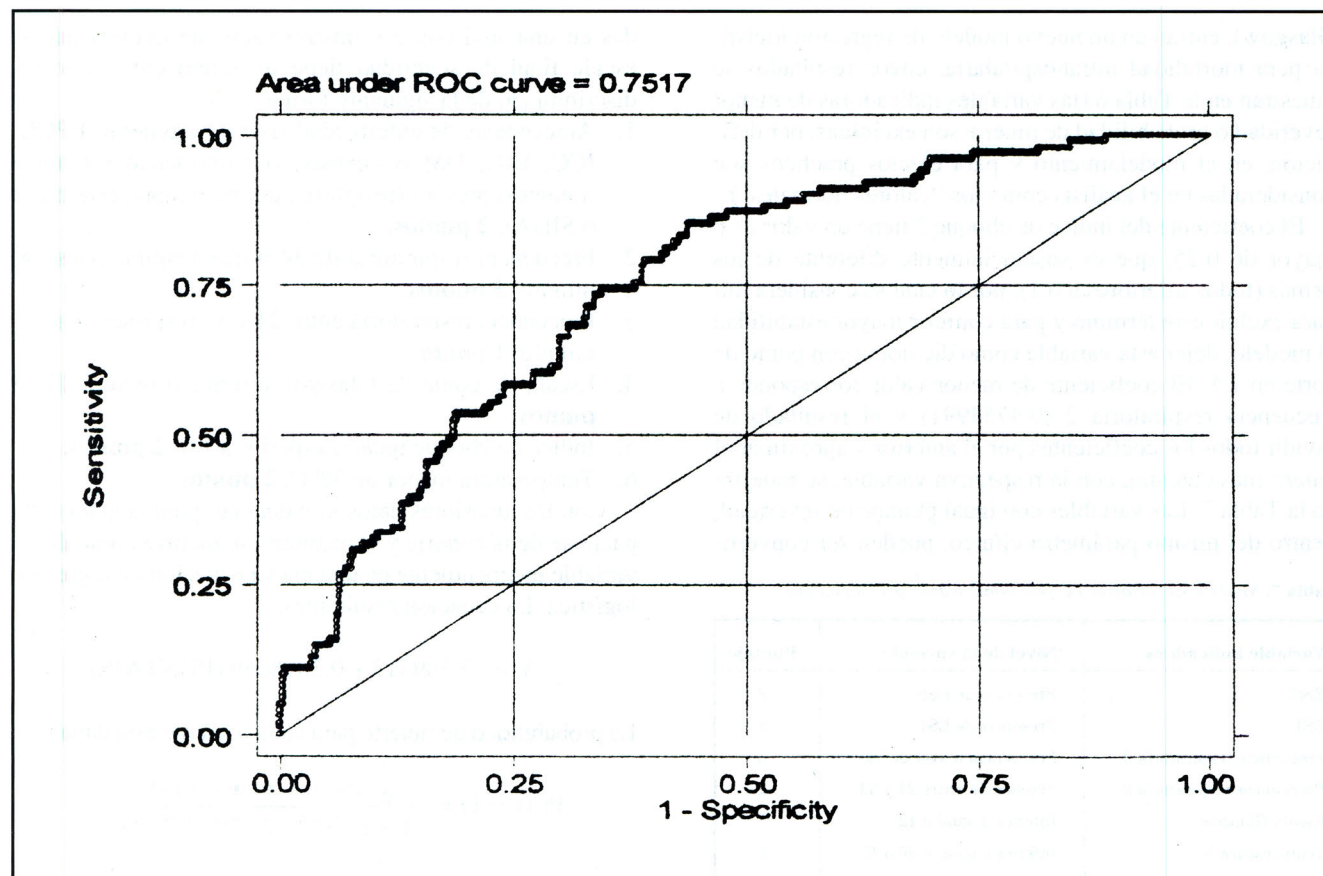
Valor del puntaje	Probabilidad de muerte
0	0.0579
1	0.0832
2	0.1182
3	0.1652
4	0.2261
5	0.3014
6	0.3892
7	0.4848
8	0.5815
9	0.6723
10	0.7519

de 0.5807. Los resultados observados y esperados para cada valor de puntaje se muestran en la Tabla 8 y la probabilidad de muerte intrahospitalaria de acuerdo con el mismo se muestra en la Tabla 9.

La capacidad discriminadora del índice es evaluada en la curva de características operativas del receptor (COR, Figura 1), en donde se aprecia un área bajo la curva de 0.7517 (IC 95%: 0.697 - 0.784)

### Discusión

La presente propuesta es la primera en el mundo, al menos para nuestro conocimiento, que busca estratificar la severidad, en cuanto a probabilidad de muerte, de pacientes admitidos por servicios de urgencias con sospecha de sepsis. Para este fin se empleó la definición de consenso de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y dada su conocida falta de especificidad se aceptó como requisito la



**Figura 1.** Curva de características operativas del receptor para el modelo.



presencia en todos los casos admitidos de cambios en la temperatura (menor de 36°C o mayor de 38°C) o en el recuento de leucocitos (más de 12000 o menos de 4000), junto con al menos uno de los otros criterios de SRIS. La inclusión dentro de las diez variables predictoras de tres variables contenidas en la definición de SRIS, puede limitar el espectro clínico de la cohorte y hacer en cierto modo tautológico el desarrollo de un modelo de predicción de mortalidad. Sin embargo, con el estado actual del conocimiento acerca de la sepsis y la disfunción orgánica relacionada, es imposible excluir de los potenciales predictores clínicos a la frecuencia respiratoria, la temperatura o el recuento de leucocitos y de hecho, el comportamiento final de estas variables no pareció estar afectado en mayor medida por su inclusión en la definición. Esta primera consideración evidencia el problema, cada vez más patente, de la insuficiencia y la inexactitud de las actuales definiciones de sepsis y sus complicaciones relacionadas. Es claro que cualquier intento de predicción en un tópico tan complejo requiere una definición mucho más comprensiva del problema, que por operativa y reproducible no pierda las características básicas que la hagan útil en la práctica diaria y en la investigación clínica. Esta pregunta de investigación es un reto apasionante y extremadamente necesario, sobre el cual desarrollamos propuestas en la actualidad, pero que obviamente escapa al alcance de este trabajo.

El procedimiento de recolección de información directamente de las historias clínicas de ingreso ofrece dificultades particulares en nuestro medio; especialmente las limitaciones en cuanto a la calidad del documento y a la información insuficiente registrada en el mismo. Fue necesario excluir casi 30% de la cohorte original por información incompleta o inexacta en el interrogatorio, en el examen físico de ingreso, o por la falta de solicitud de exámenes básicos. Sin embargo, aunque el porcentaje de exclusión es significativo, la mortalidad y las características básicas de este grupo no son diferentes de las de la cohorte final, por lo que no es de esperar que se comprometa la validez del modelo. Aunque algunos autores (12) sugieren que es preferible la imputación de datos que la exclusión de casos con faltantes, consideramos esta opción inadecuada en cuanto a la aplicación clínica del índice, ya que ningún método matemático o estadístico puede suponer con certeza que los valores no registrados de una variable fisiológica o una prueba de laboratorio correspondan realmente a valores normales o anormales. De otra parte, ante la sencillez de las variables propuestas en nuestro modelo y la necesidad médico-legal de conocerlas en cualquier paciente admitido por urgencias de una institución hospitalaria, es "políticamente incorrecto" asumir cualquier tipo de conclusión que de alguna manera favorezca o admita este tipo de deficiencias.

La presencia de trauma o intervención quirúrgica como antecedente al proceso infeccioso, no mostró la frecuencia

que habíamos encontrado en nuestros trabajos previos (5, 6). Vale decir, sin embargo, que en esos trabajos sólo se estudiaron bacteremias consideradas significativas, que en la actual cohorte no llegan a 15% del total de pacientes. Además, la población de estudio contaba con casi 50% de los casos con adquisición, probable o confirmada, de la bacteremia en el medio hospitalario. Con estas premisas, la presencia de trauma o intervención quirúrgica no fue incluida en ninguna de las variables que aglutinan diversos tipos de condiciones facilitadoras para infección (ESG o ESI). Esta última propuesta, tomada con modificaciones de diversos trabajos previos (5,13-20), buscaba discriminar entre entidades que claramente comprometen el sistema inmune y aquellas que pueden afectarlo de manera indirecta. Para efectos prácticos, sin embargo, se vio al final del modelo que esta diferencia no parece representar cambios significativos en cuanto a la probabilidad de muerte en la sepsis.

El tipo de germen involucrado en la infección parece determinar, en algunos estudios (4, 13, 21-25), el pronóstico y la evolución de la sepsis. Este hecho, sin embargo, tampoco fue corroborado en nuestra investigación previa. En la presente cohorte se logró documentar un germen en menos de la mitad de los casos, de los cuales, a su vez, menos de la mitad tienen muestras microbiológicamente confiables (sangre, líquido pleural, líquido articular o líquido cefalorraquídeo). Por otra parte, una variable que se obtiene al menos 48 horas después de la admisión de un paciente, carece de la funcionalidad necesaria para un instrumento de predicción que busca estratificar el riesgo desde etapas iniciales del curso clínico.

El proceso de selección de variables independientes parte de un análisis de la literatura relevante del cual se eligieron aquellas que equilibran pertinencia, facilidad de medición y reproducibilidad. Este procedimiento es seguido de un análisis multivariable, con un método paso a paso que inicia con un modelo vacío y utiliza un mecanismo de inclusión muy restrictivo con una  $r$  de entrada de 0.05. Esta metodología puede ser discutida sobre la base de desconocer, desde el principio, potenciales variables predictoras no completamente reconocidas en la literatura y por sujetar el proceso de selección a los "designios" de un método estadístico. La exploración de todas las variables potencialmente útiles, reconocidas o no en estudios previos, implica una cohorte de grandes proporciones y de difícil manejo en nuestras condiciones de trabajo. La inclusión de múltiples términos en el modelo, aunque le otorga mayor sensibilidad, limita significativamente su especificidad y especialmente su aplicación práctica. Estas consideraciones (especificidad, aplicabilidad y tamaño de la cohorte construida) predominaron en la decisión del tipo de diseño y de los procedimientos de selección y exclusión de variables.

Los otros dos componentes de la validez interna, calibración y discriminación, ponen en evidencia la principal

limitación de la presente investigación: el tamaño de la muestra. Si bien la calibración del modelo, dada por el estadístico de Hosmer y Lemeshow parece ser adecuada ( $p$  mayor de 0.1), la apreciación de las diferencias entre lo observado y lo predicho por el modelo (Tabla 8) muestra los problemas en los grupos con valores medio y alto de puntaje, así como el reducido número absoluto de desenlaces en los extremos de baja y alta severidad. La discriminación, o capacidad del modelo para diferenciar individuos con desenlaces diferentes, dada por el área bajo la curva COR, es inferior a 0.8 y es evidente en el análisis que el espectro de la entidad y su severidad no son reflejados completamente por la cohorte, dado que los dos últimos puntajes posibles (11 y 12) no fueron detectados en ningún paciente. Todo lo anterior corresponde, sin duda, a problemas derivados de una cohorte de tamaño insuficiente y es válido afirmar que la regla de diez desenlaces por cada variable contemplada, es demasiado laxa y puede ser útil sólo en casos muy selectos. La teoría y la sustentación numérica de un tamaño de muestra adecuado para modelamientos matemáticos que buscan desarrollar índices de severidad, es un área de conocimiento de la estadística y de la epidemiología que necesita un desarrollo mucho más profundo y valedero que el que tiene en la actualidad.

A pesar de todo lo anterior, la investigación ofrece resultados valiosos en la comprensión del fenómeno de la sepsis y en la posibilidad de estratificar tempranamente su severidad. En primer lugar, podemos obtener un indicador sencillo, con variables tomadas únicamente del interrogatorio y de un correcto examen físico, del riesgo de muerte en pacientes con cuadros clínicos compatibles con infecciones severas. Los principales determinantes de la mortalidad reflejan, como se ve en el modelo, las condiciones previas con las cuales el individuo se enfrenta a la infección y la manera como hace esa respuesta biológica, medida desde un punto de vista estrictamente clínico. Una cohorte de mayor número y variedad de pacientes, necesariamente desarrollada en varias instituciones de tercer nivel del país, puede mejorar los aspectos de calibración y discriminación del índice, probablemente a expensas de mejorar la precisión de los puntos de corte de las variables continuas y, eventualmente, de incluir nuevas variables o diferenciar las actuales. En segundo lugar, el uso explícito de uno o dos de los criterios de SRIS (temperatura o recuento de leucocitos) como condición *sine qua non* para definir la sepsis, puede mejorar significativamente la especificidad y la sensibilidad de esta definición. Es llamativo el comportamiento de la temperatura, cuyo descenso bajo  $38^{\circ}\text{C}$  es proporcional con un incremento en la probabilidad de muerte. Ninguna de esas hipótesis se evaluó directamente en este trabajo, pero se abre un interesante panorama en la propuesta de definición de la entidad y sus complicaciones, que debe resolverse en estudios prospectivos de carácter similar. Finalmente, el número de casos detectado (más de 700 en 8 meses de recolección) sobrepasa, de lejos, nuestros estimativos más

conservadores. Supone lo anterior que el problema es mucho mayor de lo esperado para nuestro medio y que urge afrontar su presencia con las mejores herramientas para su diagnóstico, pronóstico y tratamiento. La construcción de la primera cohorte de pacientes con sepsis en Colombia es un paso muy significativo en esa dirección.

## Summary

**Objective:** to develop an index that allows to predict mortality in patients admitted to the emergency room with SIRS of infectious origin as main diagnosis.

**Setting:** hospital Universitario San Vicente de Paul and Hospital General de Medellín (Medellín, Colombia).

**Design:** longitudinal cohort study.

**Patients:** 533 patients with suspected bacterial infection as main diagnosis for admittance into the emergency room, and changes in temperature or leukocyte count as one criteria for SIRS.

**Methods:** mortality during the first 30 days of hospital stay was predicted by logistic regression analysis with the following variables age; Immuno-supressant Systemic Disease (ISD: cancer, acquired immunodeficiency syndrome, steroids use or chemotherapy); General Systemic Disease (GSD: cardiac failure, diabetes, kidney failure, chronic obstructive pulmonary disease or cirrhosis); shock index; temperature; respiratory rate; Glasgow scale; leukocyte counts; platelet counts and creatinine level. A severity index was developed based on the coefficients of regression of each variable adjusted to the final model.

**Results:** general mortality was 19.3%. The factors associated, with its score, were: ISD or GSD (2), respiratory rate between 24 and 33 (1), respiratory rate equal or greater than 34 (3), Glasgow scale equal or minor than 12 (3), shock index equal or greater than 1.5 (2), and temperature lower than  $38^{\circ}\text{C}$  (2). The concordance index for the score was 0.75 and the Hosmer-Lemeshow Goodness-of-fit test was 7.54 ( $p=0.58$ ).

**Conclusions:** it might be possible to develop a severity index for sepsis to classify the probability of death early in the course of the disease, taking into account simple variables such as the clinical condition at the time of admission and the subsequent response to the infection. It is necessary to validate this index in other prospective studies with similar populations, in order to define its clinical application.

**Key words:** *sepsis, inflammatory response, prognosis.*

## Agradecimientos

A todo el personal de los servicios de urgencias del H.U.S.V.P. y del H.G.M. por su colaboración en el desarrollo del trabajo. A los doctores Adriana Pérez, Darío Londoño y Rodolfo Dennis por sus sugerencias, comentarios y revisiones. Al bioestadístico Fabián Gil por su apoyo metodológico en el uso del programa LOCFIT.

## Referencias

1. American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine Consensus Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; **101**:1658-1662.



2. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Richardson W, Wenstein W, Reiner A, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 1997; **278**:234-240.
3. Friedman G, Silva E, Vincent JL. ¿Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998; **26**: 2078-2086.
4. Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The risk of determining risk with multivariable models. *Ann Intern Med* 1993; **118**:201-210.
5. Jaimes FA, Valencia ML, Vélez LA. Significado clínico de los hemocultivos. Una cohorte retrospectiva en el Hospital San Vicente de Paul. *Infectio* 1998; **2**:69-76.
6. Jaimes FA, Martínez CE, Valencia ML, Rosso F. Predicción de mortalidad en pacientes con bacteremia y sepsis. *Acta Med Colomb* 1999; **24**: 96 - 101.
7. Garret JM. *Lintrend* command, STB - 30 sg:50. Stata 6.0 (Stata co.Texas, USA, 1999).
8. Feinstein AR. *Multivariable analysis: An introduction*. New Haven (USA): Yale University Press, 1996: 297-330.
9. Loader C. *Univariate local regression*. Lucent Technologies: <http://cm.bell-labs.com/stat/project/locfit/>, 1996.
10. Gil Laverde F. Desarrollo de un modelo de regresión logística para predecir la probabilidad de muerte en una cohorte de pacientes admitidos a cuidado intensivo en Colombia. Trabajo de grado para optar al título de estadístico. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias, Departamento de Matemáticas y Estadística. Bogotá, 1998.
11. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley & Sons; 1989: 140-145.
12. Harrel FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Statist in Med* 1996; **15**: 361 - 387
13. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; **270**:2957-2963.
14. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Cook D. Mortality Probability Models (MPM II) based on international cohort of intensive care unit patients. *JAMA* 1993; **270**:2478-2486.
15. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Brochard F, Vincent JL, Maki D, et al. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **154**:617-624.
16. Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Corrigan M, Laurent B. Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **153**:684-693.
17. Le Gall JR, Lemeshow S, Leleu G, Teres D.I. Customized probability models for early severe sepsis in adult intensive care patients. *JAMA* 1995; **273**:644-650.
18. Fagon JY, Chastre J, Novara A, Vincent JL, Perez-Bota E. Characterization of intensive care unit patients using a model based on the presence or absence of organ dysfunctions and/or infection: the ODIN method. *Intensive Care Med* 1993; **68**:123-125.
19. Arregui LM, Moyes DG, Lipman J. Comparison of disease severity scoring systems in septic shock. *Crit Care Med* 1991; **19**:1165-1171.
20. Baumgartner JD, Bula C, Vaney C, Crims F, Rees W, Pnadras S, et al. A novel score for predicting the mortality of septic shock patients. *Crit Care Med* 1992; **20**:953-960.
21. Hebert PC, Drummond AJ, Singer J, Pitet D, Shoemaker F, Rengenhold D, et al. A simple multiple system organ failure scoring system predicts mortality of patients who have sepsis syndrome. *Chest* 1993; **104**:230-235.
22. Knaus WA, Harrel FE, Fisher CJ, Opal S, Bone R, Reyes T, et al. The clinical evaluation of new drugs for sepsis. A prospective study design based on survival analysis. *JAMA* 1993; **270**:1233-1241.
23. Barriere SL, Lowry SF. An overview of mortality risk prediction in sepsis. *Crit Care Med* 1995; **23**:376-393.
24. Poeze M, Ramsay G. *Prognostic factors in pre-septic states*. Yearbook of intensive care and emergency medicine. New York-Berlin; Springer-Verlag; 1997.
25. Wray GM, Hinds CJ. *Determinants of outcome from sepsis and septic shock*. Yearbook of intensive care and emergency medicine. New York-Berlin: Springer-Verlag; 1997.