



Sepsis, el tiempo es oro

ESTHER MARTÍN DEL CAMPO
Redactora jefe de Gaceta Médica

Cada año fallecen en nuestro país 17.000 personas como consecuencia de la sepsis. Se trata de la manifestación más severa de una infección aguda que puede causar fallo multiorgánico y conduce a la muerte entre el 30 y el 40 por ciento de los casos. Los últimos avances están orientados a agilizar el diagnóstico de la patología para evitar consecuencias graves.

La sepsis se produce por una respuesta inmune anómala a una infección, que puede ser común, provocada por bacterias, aunque también por virus, hongos y parásitos. Las definiciones que se conocen hasta la actualidad, centradas en la respuesta inflamatoria del huésped, apenas variaron desde la primera conferencia de consenso en los años 90. El conocimiento de su fisiopatología ha permitido evolucionar hacia una visión más amplia de este proceso.

El concepto actual sobre sepsis no implica solo la activación de respuestas pro y anti-inflamatorias, sino también las modificaciones en vías no inmunológicas (cardiovascular, autonómica, neuronal, hormonal, energética, metabólica y de coagulación). Por ello, la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (Semes) recoge ya la definición más general de la sociedad científica europea, que se refiere a la sepsis como “la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia”.

A pesar de su gravedad, de su impacto económico y de la puesta en marcha de programas específicos para prevenirla a nivel nacional, como el Código Sepsis, la enfermedad sigue siendo una gran desconocida a nivel social y carece de la visibilidad que merece en el entorno sanitario.

Para Juan González del Castillo, coordinador de Grupo de Infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias y facultativo especialista de Área del Servicio de Urgencias del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, no existe una única causa que explique la situación actual. “No creo que sea una única causa (en relación al desconocimiento). La principal es que

KEY WORDS: sepsis, sistema inmunitario, inflamación, mortalidad, Código Sepsis, test.

Autor para correspondencia:

Nombre Esther Martín del Campo
Dirección Barón de la Torre, 5
Teléfono 913 83 43 24
E-mail: redaccion@wecare-u.com



probablemente desde las sociedades científicas no hemos sabido transmitir de forma adecuada la importancia que tiene en términos de incidencia y mortalidad. Debemos realizar un esfuerzo de comunicación para que todo el mundo entienda su importancia y sus repercusiones”, explica el experto.

González del Castillo recalca que se trata de una enfermedad sistémica que puede provocar el fallo multiorgánico y en la que participan múltiples especialistas para su diagnóstico y manejo, dependiendo del foco de la infección y las intervenciones terapéuticas a realizar. “Habitualmente el médico de urgencias, el intensivista, el cirujano, el microbiólogo o el radiólogo tienen un papel más activo y frecuente”, expone.

En su opinión, la mayor dificultad que encuentran los profesionales sanitarios estriba en el diagnóstico temprano de la enfermedad. Como en muchas otras enfermedades, pero quizá de una manera muy especial en este caso, el tiempo que transcurre hasta alcanzar un diagnóstico certero es oro. Cada hora de retraso en la instauración del tratamiento adecuado se incrementa en un 8 por ciento la mortalidad del paciente, sentencia el especialista.

Y es que no es tarea fácil. “Se trata de una enfermedad con una presentación clínica muy heterogénea, que depende del perfil del paciente que la sufre y del momento evolutivo de la misma, por lo que su diagnóstico no es sencillo”, asegura. Realizar un diagnóstico a tiempo y establecer las medidas terapéuticas lo antes posible es la mayor dificultad con la que se encuentran los profesionales sanitarios, según su experiencia. Además, remarca que los servicios de urgencia son esenciales en la detección de la sepsis. Dos de cada tres pacientes con sepsis se diagnostican aquí, asegura.

La sepsis grave en cifras

Aunque la sepsis grave constituye una carga importante para los sistemas de salud, existen datos limitados a nivel nacional sobre su epidemiología en gran parte de los países europeos. Uno de los estudios más completos revisó los casos de sepsis grave en España entre 2006 y 2011, un trabajo liderado por Carmen Bouza, del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III. (Tablas 1 y 2).

El objetivo de los autores fue examinar las características y tendencias epidemiológicas más recientes de la sepsis grave en España desde una perspectiva de la población.

Para ello, llevaron a cabo el análisis del Registro Nacional de Alta hospitalaria 2006-2011. Los casos se identificaron mediante la combinación de códigos específicos ICD-9CM y se estimó la demografía, las características clínicas y los resultados, y calculamos las estimaciones ajustadas por edad y sexo de las tasas de incidencia y mortalidad.

Durante estos seis años, se identificaron 240.939 casos de sepsis severa en todo el país que representaron el 1,1% de todas las hospitalizaciones y el 54 por ciento de las hospitalizaciones con sepsis. La incidencia fue de 87 casos por 100.000

TABLA 1

CASOS DE SEPSIS GRAVE EN ESPAÑA ENTRE 2006 Y 2011

Características	Número de casos
Sexo	
Hombres	140.202 (58,2)
Mujeres	100.728 (41,8)
Edad media	65,5 ± 0,05
Grupo de edad	
<18 y	18.093 (7,5)
18-64 y	64.764 (26,9)
>64 y	158.082 (65,6)
Comorbilidades	
Cáncer no metastásico	41.180 (17,1)
Insuficiencia cardiaca crónica	34.293 (14,2)
Enf. pulmonar obstructiva crónica	32.191 (13,4)
Enf. renal crónica	32.206 (13,4)
Enf. cerebrovascular	20.033 (8,3)
Cáncer metastásico	14.313 (5,9)
Infarto agudo de miocardio	9.412 (3,9)
Enf. hepática crónica	8.449 (3,5)
Diabetes con complicaciones	6.179 (2,6)
Enf. vascular periférica	5.143 (2,2)
SIDA	2.936 (2,1)
Categorías de diagnóstico	
Médico	178.619 (74,1)
Quirúrgico	62.320 (25,9)
Patógenos identificados	
Sí	61.944 (25,7)
Gram-positivos	22.889 (37)
Gram-negativos	37.162 (60)
Anaerobio	988 (1,6)
Hongos	4.566 (7,4)
Número de disfunciones orgánicas	
1	128.940 (53,5)
2	62.874 (26,1)
≥3	49.125 (20,4)
Sistema de disfunción orgánica	
Respiratorio	121.496 (50,5)
Cardiovascular	107.872 (44,7)
Renal	97.699 (40,5)
Hematológico	28.382 (11,8)

TABLA 2

MORTALIDAD EN EL HOSPITAL POR SEPSIS GRAVE ENTRE 2006 Y 2011

Características	Casos (%)	Letalidad (% sepsis severa)	Multivariable OR (CI 95%)
Sexo			
Hombres	59.424 (57)	42,4	Grupo de referencia
Mujeres	44.037(43)	43,7	1,12 (1,10, 1,14)
Grupo de edad			
<18 y	3.211 (3)	17,8	Grupo de referencia
18-64 y	22.588 (22)	34,9	1,56 (1,49, 1,63)
>64 y	77.665 (75)	49,1	3,20 (3,06, 3,33)
Categorías diagnósticas			
Quirúrgicas	27.655 (26,7)	44,4	Grupo de referencia
Médicas	75.809 (73,3)	42,4	1,03 (1,01, 1,06)
Patógenos identificados			
No	40.151 (78,9)	45,6	Grupo de referencia
Sí	21.793 (21,1)	35,2	0,63 (0,62, 0,65)
Número de disfunciones orgánicas			
1	43.023 (41,6)	33,4	Grupo de referencia
2	29.712 (28,7)	47,3	1,88 (1,84, 1,92)
≥3	30.729 (29,7)	62,6	3,89 (3,80, 3,98)

habitantes. En general, el 58 por ciento de los casos fueron hombres, el 66 por ciento con más de 65 años, y alrededor del 67 por ciento presentaba comorbilidades asociadas.

La bacteriemia se codificó en el 16 por ciento de los registros. Casi el 54 por ciento de los casos tenía una disfunción orgánica, el 26 dos y alrededor del 20 por ciento tres o más disfunciones. La mortalidad hospitalaria fue del 43 por ciento y se asoció con la edad, el sexo, las comorbilidades y las disfunciones de los órganos, entre otros.

Este estudio muestra que las hospitalizaciones con sepsis grave son

frecuentes y se asocian con una importante mortalidad hospitalaria en España. Además, indica que las tasas de incidencia y mortalidad de la sepsis severa han aumentado notablemente en los últimos años, mostrando también un aumento significativo en la edad y la gravedad de la población afectada. A pesar de esto, ha habido una tendencia decreciente significativa en las tasas de mortalidad a lo largo del tiempo. En línea con la afirmación de los autores, esta información tiene implicaciones importantes para la planificación del sistema de atención médica y puede resultar útil para estimar los futuros requisitos de atención.

Fuente Tablas: Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011) Carmen Bouza et al.



Además, el impacto de la patología no se restringe a la duración de proceso. Los supervivientes a una sepsis también presentan una mayor incidencia de trastornos de estrés postraumático, disfunción cognitiva, discapacidad física y disfunción pulmonar persistentes. “Las secuelas cognitivas y funcionales pueden comprometer la calidad de vida de los pacientes y suponer un aumento significativo de la necesidad de cuidados especiales y del riesgo de mortalidad y depresión”, aclara González del Castillo.

Para el especialista en urgencias, no cabe duda de que se trata de un problema de salud pública que, además, se incrementa paulatinamente en las últimas décadas. Según las estimaciones que manejan desde

Semes, la incidencia actual es de 360 casos por cada 100.000 habitantes, de los que 104 por la misma proporción son casos graves y 31 muy graves, o lo que es lo mismo, se registran 175.000 casos de sepsis al año, 50.000 graves y 15.000 muy graves.

Cada vez tenemos una población más anciana, con mayor comorbilidad, una mayor supervivencia de los pacientes oncohematológicos, un mayor número de pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor o un número mayor de pacientes sometidos a procedimientos invasivos, lo que quiere decir, en sus palabras, que cada vez tenemos una población más susceptible a la infección. Por este motivo, y a pesar de la mejora en la tasa de mortalidad de la sepsis, el

número absoluto de fallecidos se incrementa cada año. En este sentido, recuerda que varios estudios cifran la mortalidad alrededor del 30 y 50 por ciento de los casos en nuestro país.

Los datos obligan a situar este tipo de procesos en un primer plano, no solo desde el punto de vista científico o social, sino también desde el ámbito de la gestión. Hasta el punto de que en el último Congreso Nacional de Hospitales y Gestión Sanitaria, celebrado recientemente en Santiago de Compostela, se profundizó también en su impacto económico, así como en los retos y oportunidades para gestionarlo en una sesión promovida por Beckman Coulter, una empresa americana especializada en sistemas de diagnóstico.

Anton-Giulio Manganeli, investigador senior del *Research in Health and Economics* (CRES) de la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona, repasa para EDS su coste económico. “Las estimaciones varían de 10.000 a 18.000 euros por episodio, de los cuales solo el cuatro por ciento corresponde a los antibióticos”, puntualiza. Eso sí, remarca que el impacto varía mucho en función de la gravedad de la sepsis y del retraso con el cual se administre la terapia correcta al paciente.

A modo de ejemplo, el economista subraya que en un estudio en los Estados Unidos los costes variaron entre 16.000 y 38.000 dólares por episodio según la gravedad, sin contar el aumento de probabilidad de mortalidad del paciente y las secuelas a

largo plazo que se puedan observar, apuntadas ya por el urgenciólogo. Ese mismo estudio refleja que la duración de la hospitalización varía considerablemente con la severidad de la sepsis: “4,5 días por sepsis, 6,5 por sepsis severa y 16,5 por shock séptico”, detalla.

En esta línea, indica que el coste más elevado de este proceso depende, en gran medida, del retraso con el que se diagnostique la causa de la reacción y, sobre todo, del momento en el que se dan los antibióticos.

Un estudio de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (Semicyuc) – repasa Manganeli – muestra que en las primeras seis horas, cada hora de retraso en el tratamiento antibiótico aumenta la mortalidad en casi un 10 por ciento. Está en línea con otras publicaciones científicas, asegura, que muestran que la mortalidad hospitalaria depende de manera clara del tiempo de la administración del denominado “paquete de tres horas” un grupo de intervenciones diseñadas para diagnosticar y tratar la sepsis y del rápido suministro de antibióticos.

Otros estudios – continúa – muestran un claro aumento de los costes hospitalarios debido al retraso en la diagnosis de la causa de la sepsis. A partir de estas ideas, su conclusión es que el punto de un diagnóstico rápido del proceso puede generar ahorros significativos. Por ejemplo, “en el ámbito de las sepsis relacionadas con la atención sanitaria, es útil que cada centro implemente medidas de higiene y prevención y control de infecciones. En general, cualquier medida que ayude en la detección temprana de signos y síntomas de sepsis y un tratamiento antibiótico adecuado pueden reducir estos costes”, sentencia.

Cada hora de retraso en la instauración del tratamiento adecuado se incrementa en un 8 por ciento la mortalidad del paciente



Manganelli también constata un impacto económico de la enfermedad en los supervivientes, que sufren morbilidades adicionales, como un mayor riesgo de reingresos, enfermedades cardiovasculares, deterioro cognitivo y muerte en los años siguientes. “En el primer año después del episodio de sepsis aproximadamente un 60 por ciento de las personas tienen al menos un episodio de rehospitalización, que se debe, sobre todo, a infecciones, y uno de cada seis supervivientes muere”, subraya.

En línea con esta idea, un estudio publicado en la revista *Pharmacoeconomics* en 2015 sobre economía y coste humano de la sepsis severas, estima que los costes iniciales para pacientes hospitalizados representan el 30 por ciento del total y están relacionados con la gravedad y la duración de la estancia. El trabajo también destaca que la pérdida de productividad y los costes médicos indirectos tras la hospitalización representan la mayor parte de su carga económica, según apunta el experto.

HERRAMIENTAS ACTUALES

En la actualidad, el diagnóstico de la sepsis se basa en la sospecha clínica de la infección y se apoya en diferentes escalas, que tienen en cuenta la exploración física y las constantes vitales de los pacientes, al igual que las determinaciones analíticas, como los biomarcadores de respuesta inflamatoria. Sin embargo, explica Juan González del Castillo, todos estos factores se relacionan con la respuesta inmunológica de los pacientes al proceso infeccioso, y esta respuesta no es igual en todos los pacientes. “Una respuesta pobre puede dificultar la identificación de los pacientes”, asegura.

DEL PLAN DEL NHS AL CÓDIGO SEPSIS

En Inglaterra, el National Health Service (NHS) puso en marcha un plan con expertos del UK Sepsis Trust y los colegios profesionales, médicos y pacientes para mejorar la gestión de la misma en áreas como la atención hospitalaria y ambulatoria, la codificación clínica y la formación a los médicos.

A escala nacional, el Código Sepsis, que está implantado en comunidades autónomas como Cataluña, entre otras, también establece protocolos de actuación rápida que coordina a los hospitales con unidades de cuidados intensivos con otros comarcales que no disponen de estas unidades, que son el destino fundamental para estos pacientes. La petición de las sociedades científicas es que este esquema de trabajo coordinado llegue al mayor número de centros en todas las comunidades autónomas. No en vano, la evidencia científica que aplicar el Código Sepsis mejora la supervivencia de los pacientes atendidos con este problema.

También existe una extensa investigación en tratamientos para mejorar los resultados clínicos, según destacan los expertos.

Además, el urólogo entiende que la población atendida por sepsis es muy heterogénea y es complicado identificarla con las mismas herramientas. “Cada vez es más anciana, con mayores comorbilidades. Hay mayor supervivencia de pacientes con cáncer, inmunosupresores, etc... esta población es más susceptible a la infección y puede presentar una reacción inmunológica disminuida, lo que dificulta, según observa, que puedan ser identificados”, apunta.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, González del Castillo admite que el desarrollo tecnológico es fundamental para mejorar el conocimiento de nuevos marcadores biológicos, que permitan mejorar su identificación, y añade que “el desarrollo de biomarcadores más sensibles y específicos ha permitido mejorar la identificación precoz de los pacientes, adelantándose al deterioro clínico, y monitorizar la respuesta al tratamiento administrado, permitiendo su ajuste en caso de que sea necesario”.

Los especialistas coinciden en que el futuro del abordaje de la sepsis pasa por definir biomarcadores que permitan afinar en el diagnóstico y el tratamiento. Neus Robert, médico adjunto de Urgencias del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona, reconoce que la sepsis es una entidad compleja que se caracteriza por la disfunción de varios sistemas, de ahí que actualmente no se disponga de un marcador ideal.

Es cierto, admite, que “en los últimos años han aparecido diversas moléculas que pueden ayudar en el diagnóstico (PCR, PCT, adenomodulina, anti-TNF...) pero ninguna de ellas ha demostrado por sí sola ser un marcador específico”. En su opinión, el futuro pasa por hallar un biomarcador que permita realizar un diagnóstico

Dos de cada tres pacientes con sepsis se diagnostican en el servicio de Urgencias

precoz junto al análisis de parámetros clínicos, como la escala q-SOFA.

Un área de investigación en la actualidad es el estudio de los monocitos. El marcador MDW, acrónimo en inglés de la anchura de distribución de monocitos, se perfila, según datos muy preliminares, como un posible marcador precoz y puede medirse en un hemograma sin nuevas determinaciones bioquímicas.

Robert destaca que los resultados todavía son muy preliminares, y en un grupo de pacientes ingresados en las unidades de críticos, pero invitan al optimismo. “Existe una clara diferencia en la determinación del MDW entre los pacientes en los que se sospecha infección respecto a los controles. Aún así, destaca que es preciso tomar los resultados con cautela, ya que se trata de datos muy preliminares. ■