



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

**ANÁLISIS DESCRIPTIVO
DE LA APLICACIÓN CORRECTA Y SU
IMPACTO EN LA MORTALIDAD
DEL “HOUR-1 BUNDLE” EN LOS
PACIENTES CON SEPSIS
Y SHOCK SÉPTICO ATENDIDOS
EN URGENCIASE INGRESADOS EN LA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS**

Facultad de Medicina Universidad Miguel Hernández

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN MEDICINA
DE URGENCIAS Y EMERGENCIAS 2018-2020**

Alumna: Isabel Ruiz Campos

Tutora académica: Dra. D^a. Eva De Miguel Balsa

Presentación: 18 de junio de 2020

ÍNDICE

- 1. TÍTULO**
- 2. RESUMEN**
- 3. ABSTRACT**
- 4. INTRODUCCIÓN**
- 5. PLANTEAMIENTO Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**
- 6. OBJETIVOS**
- 7. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS**
- 8. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES**
- 9. PLAN DE TRABAJO Y CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**
- 10. METODOLOGÍA**
- 11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**
- 12. RESULTADOS**
- 13. LIMITACIONES**
- 14. DISCUSIÓN**
- 15. TABLAS**
- 16. BIBLIOGRAFÍA**
- 17. ANEXOS**



1. TÍTULO

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA APLICACIÓN CORRECTA Y SU IMPACTO EN LA MORTALIDAD DEL “HOUR-1 BUNDLE” EN LOS PACIENTES CON SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO ATENDIDOS EN URGENCIASE INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

2. RESUMEN

La sepsis es un trastorno orgánico potencialmente mortal causado por la respuesta desregulada del huésped a la infección, con un pronóstico tiempo-dependiente. Un papel fundamental es la sospecha por parte del personal sanitario para establecer un diagnóstico y, consecuentemente, un tratamiento precoz. Las recomendaciones actuales de prácticas clínicas con el objetivo de disminuir la mortalidad en un 25%, dentro de la iniciativa internacional “Surviving Sepsis Campaign” se actualizan periódicamente desde 2004. En su última versión de 2018, se hace especial mención a la correcta administración de las medidas terapéuticas en la primera hora desde el contacto del paciente con el servicio sanitario.

En este proyecto describiremos el grado de cumplimiento de estas recomendaciones en los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en Urgencias e ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro hospital.

MÉTODOS: 78 pacientes mayores de 18 años procedentes del servicio de Urgencias e ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General de Elche, durante sucesivos cortes trimestrales anuales en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Universitario de Elche (del 1 de abril al 30 de junio) de los años 2016-2017-2018-2019 del registro nacional multicéntrico ENVIN-HELICS. Se recogieron variables administrativas, sociodemográficas, biológicas y sanitarias de los pacientes mediante revisión de las historias clínicas. Del mismo modo, se llevó a cabo la recogida de datos de la aplicación de las medidas de primera hora del paquete de sepsis. Para el análisis estadístico se calcularon las proporciones para las variables categóricas y las medianas, con percentiles 25 y 75 en el caso de variables continuas.

RESULTADOS: En el análisis retrospectivo del paquete de medidas recomendadas en de la primera hora en Urgencias en el periodo 2016-2019, las más implementadas fueron las de carácter diagnóstico: medida del lactato sérico 91% (71/78 pacientes); seguida de la obtención de hemocultivos 62,33% (49/78 pacientes) y 81,81% si consideramos $T^a > 37,5^\circ$. Las medidas de carácter terapéutico se implementaron en

menor grado: administración de fluidoterapia intensiva en pacientes con TAM < 65mmHg y lactato > 2 mmol/L (66,6%) y de antibióticos (58,44%). El cumplimiento de la administración de vasopresores en los casos de hipotensión refractaria a fluidoterapia intensiva fue escasa (7,69%).

CONCLUSIONES: las medidas de la primera hora a mejorar son la administración de antibioticoterapia y la fluidoterapia intensiva de forma correcta. Estas medidas terapéuticas son claves en la mejora del pronóstico de los pacientes sépticos.

PALABRAS CLAVE: paquete de medidas asistenciales para la sepsis, infección, sepsis, shock séptico.

3. ABSTRACT

Sepsis is a life-threatening organic disorder caused by the dysregulated host response to infection, with a time-dependent prognosis. A fundamental role is the suspicion by health personnel to establish a diagnosis and, consequently, early treatment. The current recommendations of clinical practices with the aim of reducing mortality by 25%, within the international initiative “Surviving Sepsis Campaign” have been periodically updated since 2004. In its latest version in 2018, special mention is made of the correct administration of therapeutic measures in the first hour from the patient’s contact with the health service. In this project we will describe the degree of compliance with these recommendations in patients with sepsis and septic shock and admitted to the Intensive Care Units of our hospital.

METHODS: 78 patients over 18 years of age coming from the Emergency Department and admitted to the Intensive Care Unit of the General Hospital of Elche, during successive annual quarterly cuts in the Intensive Care Unit of the General University Hospital of Elche (from April 1 to June 30) of the years 2016-2017-2018-2019 of the national multicenter registry ENVIN-HELICS. Administrative, sociodemographic, biological and health variables of the patients were collected by reviewing the medical records. In the same way, the data collection of the application of the “hour-1 bundle” of sepsis was carried out. For the statistical analysis, the proportions for the categorical and median variables were calculated, with 25th and 75th percentiles in the case of continuous variables.

RESULTS: in the retrospective analysis of “hour-1 bundle” of sepsis in the period 2016-2019 in the Emergency Department, the most implemented were those of a diagnostic nature: measurement of serum lactate 91% (71/78 patients); followed by obtaining blood cultures 62.33% (49/78 patients) and 81.81% if we consider

temperature > 37.5°. Therapeutic measures were implemented to a lesser degree: administration of intensive fluid therapy in patients with TAM <65mmHg and lactate > 2 mmol / L (66.6%) and antibiotics (58.44%). Compliance with the administration of vasopressors in cases of hypotension refractory to intensive fluid therapy was low (7.69%).

CONCLUSIONS: The measures of the first hour to improve are the administration of antibiotic therapy and intensive fluid therapy correctly. These therapeutic measures are keys in improving the prognosis of septic patients.

KEY WORDS: sepsis bundles, infection, sepsis, septic shock.

4. INTRODUCCIÓN

Los servicios de Urgencias hospitalarias poseen una gran y diversa afluencia asistencial. En el espectro de patologías y severidad, la sepsis merece especial mención. Su pronóstico potencialmente fatal y la variedad de síntomas que presenta hacen de su diagnóstico y su correcta estimación de la gravedad un reto para el profesional sanitario. Cada minuto en el retraso diagnóstico y de tratamiento cuenta para el pronóstico del paciente.

Afecta a 27-30 millones de personas al año en todo el mundo, de las cuales mueren 7-9 millones (1). Dependiendo del país, la mortalidad varía del 15% al 30%. Los microorganismos responsables son muy variados, englobando virus, bacterias, parásitos y hongos. La puerta de entrada puede ser la piel o heridas, el tracto respiratorio, gastrointestinal o urinario; para cada uno de ellos y dependiendo de las regiones, existe una epidemiología determinada, incluyendo los microorganismos más prevalentes, resistencias a antibióticos...

La incidencia de sepsis (eventos por cada 1000 habitantes) está en aumento por diversas causas, como el incremento de la población añosa, con más comorbilidad y susceptibilidad a adquirir enfermedades (2). Es variable dependiendo de la zona geográfica y del año. En España, aumentó de 2.9 en el año 2000 a 4.8 en 2013 (3). Estratificando por periodos de tiempo, se observa un incremento en la incidencia y una disminución de la mortalidad. La probabilidad de muerte de 2000-2003 disminuyó en 2004-2009 [OR ajustado de 0.9 (IC al 95% de 0.89-0.91)] y en 2010-2013 [OR ajustado de 0.81 (IC al 95% de 0.80-0.82)] (4). La disminución de la mortalidad es consecuencia de la sospecha temprana y el consiguiente tratamiento de la sepsis, gracias a la campaña para sobrevivir a la sepsis.

Los pacientes que sobreviven sufren secuelas con una implicación social y de cuidados importante, cuya incidencia es desconocida y que persiste durante años (5). Esto, junto al gran gasto de recursos y sanitario que conlleva (hospitalización, tratamientos...), hace que sea un problema de salud de dimensiones elevadas.

Los criterios de definición del espectro que compone la sepsis y shock séptico han evolucionado en las últimas décadas. Dado que no existe un gold estándar diagnóstico, varias sociedades científicas (Society of Critical Care Medicine SCCM/ European Society of Intensive Care Medicine ESC) han desarrollado y actualizado definiciones y criterios clínicos claros y aplicables. Desde 1991 se han publicado tres consensos (6–8). Las primeras definiciones se enfocaron sobre todo en el mecanismo inflamatorio de la enfermedad (9), estratificado en varios subprocesos que se sucedían de modo continuo (SIRS, sepsis, sepsis severa, shock séptico) y que han evolucionado hasta las definiciones actuales, publicadas en 2016 y de mayor operatividad clínica (7) (Tabla 9). Con los criterios actualmente vigentes (Sepsis-3) se define shock séptico con la necesidad de vasopresores para mantener una tensión arterial media (TAM) ≥ 65 mmHg y concentración de lactato en suero ≥ 2 mmol/L (≥ 18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia. La combinación de estos dos requisitos abarca tanto la disfunción celular como el compromiso cardiovascular y se asocia a una mortalidad significativamente mayor asociada al riesgo (7).

Un punto importante en la disminución de la mortalidad ha sido el desarrollo organizado en intervalos temporales de paquetes de medidas terapéuticas (sepsis bundles). Desarrollados independientemente de la publicación de los criterios de sepsis, su correcta ejecución es clave en la práctica habitual. Esta sistemática de trabajo se engloba dentro de las iniciativas de La Campaña Sobrevivir a la Sepsis (SSC “Surviving Sepsis Campaign”). Es una iniciativa que engloba a diferentes organizaciones profesionales con el objetivo de disminuir la mortalidad en la sepsis en un 25% mediante la sistematización del tratamiento de la sepsis con paquetes de medidas ordenadas temporalmente (10).

En 2018 se realizó la última actualización del paquete de medidas terapéuticas (11). Ésta engloba a los anteriores “3-hours bundle” y “6-hours bundle”, con el objetivo de la comenzar la reanimación y tratamiento lo antes posible. Las cinco medidas que componen el “hour-1 bundle” son las descritas en la Tabla 1. Es importante tener en cuenta el “hora cero o tiempo de presentación”, definido como el momento en el que el paciente contacta con el triaje en el Servicio de Urgencias o, si es derivado de otro

servicio sanitario, desde el momento en el que se escriben los criterios de sepsis o shock séptico comprobados a través de la revisión del informe de derivación en el que constan.

ELEMENTO PAQUETE DE SEPSIS	GRADO DE RECOMENDACIÓN Y NIVEL DE EVIDENCIA
Medida del nivel de lactato sérico. Volver a medir si niveles >2 mmol/L.	Recomendación débil, evidencia de baja calidad.
Obtención hemocultivos antes de la administración de antibioticoterapia.	Best practice statement.
Administración de antibióticos de amplio espectro.	Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad.
Administración rápida de 30 ml/kg de cristaloides si hipotensión o niveles de lactato sérico \geq 4 mmol/L.	Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad.
Aplicación de vasopresores si hipotensión tras administración de fluidoterapia de resucitación para mantener la tensión arterial media \geq 65 mmHg.	Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad.

Tabla 1. Elementos del “hour-1 bundle”. Enumeración de los elementos que lo componen, determinando sus grados de recomendación y evidencia.

El nivel de evidencia y el grado de recomendación es estas cinco medidas están clasificadas por el sistema GRADE. El sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assesment, Development and Evaluation) es un sistema de gradación de la calidad de la evidencia y de la fuerza de las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica (GPC) (12). GRADE define la calidad de la evidencia como el grado de confianza que tenemos en que la estimación de un efecto sea la adecuada para efectuar una recomendación. Establece a priori cuatro niveles de calidad, que pueden aumentar o disminuir en base a la presencia de diferentes ítems. El significado del sistema GRADE y la clasificación del nivel de evidencia según éste quedan reflejados en la Tabla 11.

En cuanto a las recomendaciones, las establece basándose en las siguientes consideraciones: a) balance entre riesgos y beneficios, b) calidad de la evidencia, c) valores y preferencias del paciente, y d) estimación del consumo de recursos y costes. Se clasifican en:

- Fuertes: la inmensa mayoría de los pacientes estarían a favor o en contra respecto a la acción recomendada.
- Débil: la inmensa mayoría de los pacientes estarían a favor o en contra respecto a la acción recomendada, pero un importante número de ellos no lo estaría.

Tres de las medidas terapéuticas mencionadas (la administración de precoz de antibióticos, la fluidoterapia intensiva y precoz en presencia de hipotensión/hipoperfusión y el inicio temprano de vasopresores) son recomendaciones fuertes. Por tanto, según GRADE, con las definiciones anteriores, las medidas de mayor evidencia y grado de recomendación son consideradas de mayor obligatoriedad. En la Tabla 1 se enumeran las correspondientes a las medidas del paquete de sepsis de primera hora.

En un principio se planteó el estudio en dos fases; la primera fue un análisis retrospectivo para identificar los puntos susceptibles de mejora, y un análisis posterior prospectivo tras la autorización del CEIM. Pero ante la situación de pandemia de COVID-19 no ha sido posible. Por tanto, este proyecto se centra en describir la aplicación correcta de las medidas del paquete de sepsis de la primera hora con mayor recomendación y evidencia, en los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Servicio de Urgencias e ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro hospital, durante el periodo de tiempo de 2016 a 2019. Se analiza el impacto de las medidas en la supervivencia a los 28 días de los pacientes incluidos en el estudio.

5. PLANTEAMIENTO Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Según el esquema PICO (13):

POBLACIÓN	Pacientes con sepsis y shock séptico (criterios sepsis-3) atendidos en Urgencias e ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital.
INTERVENCIÓN	Aplicación correcta de las medidas del “hour-1 bundle”.
OBJETIVO	Mortalidad a los 28 días.

Tabla 2. Formulación del problema según esquema PICO.

6. OBJETIVOS

Objetivo primario: determinar la aplicación correcta y organizada temporalmente de los paquetes de medidas terapéuticas en los pacientes con sepsis y shock séptico en el Servicio de Urgencias del Hospital General Universitario de Elche durante el periodo de 2016-2019 e ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital.

Objetivos secundarios: medida de impacto en el pronóstico del paciente (mortalidad a los 28 días).

7. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

La monitorización del grado de cumplimiento puede identificar los puntos que necesitan una mayor insistencia en su cumplimiento, ya que la aplicación correcta de las medidas de mayor recomendación y evidencia incluidas en los paquetes de medidas terapéuticas de los pacientes con sepsis y shock séptico disminuye la mortalidad a los 28 días.

8. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Los datos fueron tratados de modo confidencial, de modo que el análisis estadístico de los datos no incluyó datos de identificación personal (pseudoidentificación a través de un código cifrado) en cumplimiento de la normativa (artículo 156 del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE).

El proyecto obtuvo el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Elche (Anexo 1) y del Órgano Evaluador de Proyectos de la Universidad Miguel Hernández de Elche (Anexo 2).

Por la naturaleza del estudio, se consideró exento de necesidad de hoja de solicitud y de consentimiento informado al paciente. No existen conflictos de interés.

9. PLAN DE TRABAJO Y CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Octubre 2019: búsqueda y lectura de la literatura existente sobre el tema a estudiar. Redacción del proyecto. Acuerdo estudiante-profesor de realización del proyecto.

Diciembre 2019- Enero 2020: Contacto con Comité de Ética en Investigación Médica (CEIM) para aprobación del mismo. Solicitud del Código de Investigación Responsable (COIR) a la oficina de investigación responsable perteneciente a la Universidad Miguel Hernández.

Enero- Mayo 2020: recogida de datos:

- Retrospectivo hasta 2019 mediante revisión historias clínicas e inclusión en la redacción del proyecto.
- Prospectivo durante marzo-abril y mayo de 2020 (no posible por la situación de pandemia COVID-19) tras identificar los puntos de mejora en años anteriores

Mayo 2020: análisis estadístico de los datos obtenidos. Finalización de la redacción del proyecto con la discusión de resultados y limitaciones.

Junio 2020: presentación del proyecto.

10. METODOLOGÍA

DISEÑO: estudio descriptivo (serie de casos). Inicialmente, el planteamiento fue realizar un estudio observacional prospectivo, lo cual no ha sido posible por la situación de pandemia COVID-19.

MUESTRA: 104 pacientes mayores de 18 años ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General de Elche, durante sucesivos cortes trimestrales anuales en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Universitario de Elche. Se analizaron los pacientes consecutivos incluidos en los cortes trimestrales (del 1 de abril al 30 de junio) de los años 2016-2017-2018-2019 del registro nacional multicéntrico ENVIN-HELICS. ENVIN-HELICS forma parte de un estudio a nivel nacional de vigilancia de la infección nosocomial en los servicios de Medicina Intensiva. Se excluyeron los pacientes que procedían de otros servicios, sólo se analizaron los procedentes del servicio de Urgencias.

FECHA Y LUGAR: Hospital General Universitario de Elche, de 438 camas. Es un hospital polivalente de tercer nivel con docencia pre y postgrado.

VARIABLES:

Para analizar el efecto de las maniobras se recogerán: tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media a su llegada a Urgencias: en milímetros de mercurio (mmHg); medida del lactato sérico (mmol/L) en la primera hora: sí/no; valor del lactato sérico (mmol/L); administración de antibiótico en la primera hora: sí /no; administración de fluidos en la primera hora: sí/no; administración de vasopresores si presión arterial media \geq 65 mmHg a pesar de fluidoterapia de reanimación: sí (cuáles)/no; tipo de vasopresor: noradrenalina/dopamina; recogida de hemocultivos (HC) en la primera hora: sí/no.

Variables administrativas y sociodemográficas del paciente: número de historia clínica (NHC); fecha de nacimiento; edad; sexo: hombre/mujer; fecha de ingreso en el hospital; fecha de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); fecha de alta de la UCI; fecha de alta hospitalaria; estancia hospitalaria: en días; exitus: sí/no; fecha de éxitus.

Variables biológicas y sanitarias del paciente: temperatura corporal a su llegada a Urgencias: en grados Celsius (°C); comorbilidad: inmunosupresión, diabetes mellitus

(DM), insuficiencia renal crónica (IRC), neoplasia activa, cirrosis hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), trasplante de órgano sólido, depuración extrarrenal.

RECOGIDA DE DATOS: revisión de historias clínicas. La identificación del paciente se lleva a cabo mediante un número ordinal relacionado con su número de historia clínica, en archivos separados. De este modo, se trabaja de manera totalmente anonimizada.

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis estadístico descriptivo se calcularon las proporciones para las variables categóricas y las medianas, con percentiles 25 y 75 en el caso de variables continuas. Se describen los resultados en los sucesivos años, antes y después de la publicación de las recomendaciones del paquete de medidas de la primera hora en 2018.

12. RESULTADOS

La muestra estuvo compuesta de 104 pacientes, 71 fueron hombres y 33 mujeres. La mediana de edad global fue 68 años (p25: 56.5- p75:78). La mediana de edad de los hombres fue 68 años (p25:57- p75:75) y de las mujeres fue 71 años (p25:52-p75:79). De los 104 pacientes ingresados en UCI, 78 procedieron del servicio de Urgencias. Se excluyeron del análisis los pacientes del registro que provenían de otros servicios hospitalarios. La mediana en días de ingreso en UCI fue de 4 (p25:3-p75:8).

La Tabla 3 indica la procedencia de los pacientes; la más frecuente fue de origen comunitario (59,62%). La Tabla 4 enumera los diferentes diagnósticos establecidos en Urgencias, siendo los más frecuentes el shock séptico (41,2%) y la sepsis (25,64%). En la Tabla 5 se enumeran los factores de riesgo y comorbilidad de los componentes del estudio. Los más frecuentes fueron la diabetes mellitus y la inmunosupresión, (ambos 20,51%), seguidos de la insuficiencia renal crónica (14,10%).

PROCEDENCIA	FRECUENCIA (n=104)	PORCENTAJE
<i>Asilo, centro geriátrico, centro de larga estancia</i>	2	1,92
<i>Comunidad (de su propia casa, de urgencias o no)</i>	62	59,62
<i>Otra Uci</i>	1	0,96
<i>Unidad de Hospitalización (mismo hospital u otro)</i>	39	37,50

Tabla 3. Procedencia de los pacientes.

DIAGNÓSTICO	FRECUENCIA (N=78)	PORCENTAJE
<i>Insuf. respiratoria aguda y S.D.R.A.</i>	9	11,54
<i>Meningitis o encefalitis</i>	7	8,97
<i>Neumonía o bronconeumonía</i>	9	11,54
<i>Peritonitis</i>	1	1,28
<i>Sepsis</i>	20	25,64
<i>Shock séptico</i>	32	41,02

Tabla 4. Diagnósticos establecidos en Urgencias.

FACTORES DE RIESGO Y COMORBILIDAD	FRECUENCIA (N=78)	PORCENTAJE
<i>Antibioticoterapia en las 48 horas previas, n° (%)</i>	2	2,56
<i>Depuración extrarrenal, n° (%)</i>	6	7,69
<i>Inmunosupresión, n° (%)</i>	16	20,51
<i>Diabetes Mellitus, n° (%)</i>	16	20,51
<i>Insuficiencia renal crónica, n° (%)</i>	11	14,10
<i>Neoplasia, n° (%)</i>	7	8,97
<i>Cirrosis, n° (%)</i>	1	1,28
<i>EPOC, n° (%)</i>	3	3,85
<i>Trasplante de órgano sólido, n° (%)</i>	6	7,69

Tabla 5. Factores de riesgo y comorbilidad.

En cuanto al objetivo primario de este estudio, exponemos las diferentes medidas y su cumplimiento en la Tabla 6 (de forma global) y Tabla 7 (desglosadas por años). De forma global, la medida más cumplida fue la medición del lactato sérico en la primera hora (91%). No se analizó la repetición de la medida de lactato si éste era superior a 2 puesto que el paciente ya estaría en UCI, fuera del objetivo del estudio. La menos aplicada fue la administración de vasopresores (7,69%) pero hay que tener en cuenta que en nuestro hospital dichos fármacos se administran una vez que el paciente ya está en la UCI; por tanto, objetivamente no es una medida que sea evaluada de forma desfavorable.

ELEMENTO PAQUETE DE SEPSIS EN LA PRIMERA HORA	PORCENTAJE (n/N)
<i>Medida del nivel de lactato sérico</i>	91% (71/78)
<i>Obtención hemocultivos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 62,33% (48/78) • 63,636364 (49/78): HC y /u otros <ul style="list-style-type: none"> • 81,81% si consideramos T^a> 37,5°
<i>Administración de antibióticos</i>	58,44% (45/78)

<i>Administración de fluidoterapia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 68,83% (58/78) reciben fluidos en total • 66,66% con TAM < 65 y lactato >2
<i>Aplicación de vasopresores si hipotensión tras administración de fluidoterapia de resucitación para mantener la tensión arterial media ≥ 65 mmHg.</i>	7,69% (6/78), de los cuales 76,92% noradrenalina

Tabla 6. Aplicación de las medidas de primera hora del paquete de sepsis, de forma global.

ELEMENTO	2016	2017	2018	2019
<i>Medida del nivel de lactato sérico</i>	87,50% (14/16)	100% (23/23)	91,30% (21/23)	83,33% (15/18)
<i>Obtención hemocultivos</i>	66,66% (10/15)	73,91% (17/23)	69,56% (16/23)	31,25% (5/16)
<i>Administración de antibióticos</i>	68,75% (11/16)	73,91 (17/23)	56,52 (13/23)	56,25 (9/16)
<i>Administración de fluidoterapia</i>	80% (12/16)	82,60% (19/23)	60,87% (14/23)	56,25 (9/16)
<i>Aplicación de vasopresores</i>	12,50% (2/16)	0% (0/23)	8,69% (2/23)	12,5% (2/16)

Tabla 7. Aplicación de las medidas de primera hora de paquete de sepsis desglosada por años.

En la Tabla 8 se analiza el objetivo secundario del estudio: la mortalidad global y desglosada por años, correlacionando con la gravedad mediante la escala SAPS-II (14).

MORTALIDAD 28 DÍAS	SAPS-II N° (p25-75)	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<i>Global</i>		13/78	17,11
<i>2016</i>	40 (33-51)	2/14	14,28
<i>2017</i>	39 (32-49)	2/23	8,69
<i>2018</i>	39 (30-46)	3/23	13,04
<i>2019</i>	39.5 (34.5-43)	6/16	37

Tabla 8. Mortalidad a los 28 días.

En la Ilustración 1 se presenta un gráfico de tendencias con la evolución por años de la aplicación de las medidas y la mortalidad a los 28 días. Esta presentación visual del

contenido de las tablas Tabla 6, Tabla 7 y Tabla 8 nos muestra el aumento de la mortalidad en 2019, correspondiéndose con la menor aplicación de las medidas.

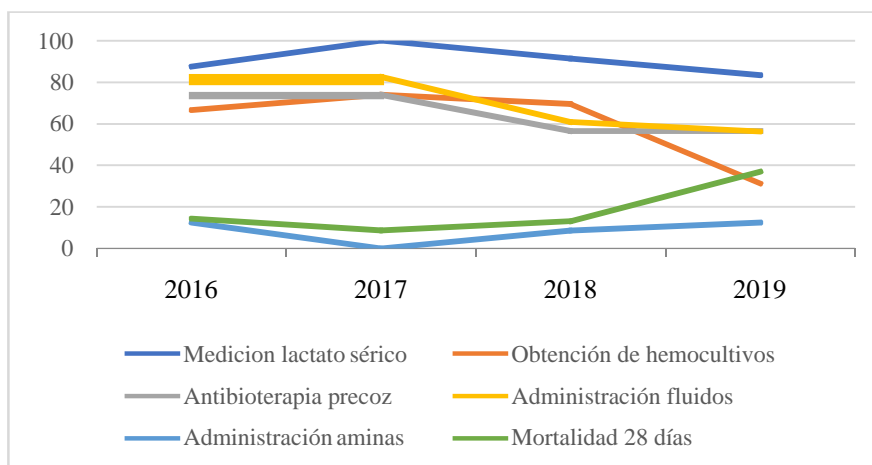


Ilustración 1. Evolución de la aplicación de las medidas de primera hora y mortalidad, por años.

13. LIMITACIONES

El presente trabajo presenta ciertas limitaciones, como el tamaño de muestra reducido y el tipo de población estudiada, lo que reduce su validez interna y externa. Como propuesta de mejora se podría ampliar la muestra y profundizar en las variables de estudio.

El tipo de muestreo es de inclusión de casos consecutivos, por lo que no puede considerarse representativo de toda la población. La recogida de datos en un estudio prospectivo es laboriosa, costosa y compleja, y puede verse afectada por ítems variables como criterios de inclusión o fuentes de datos. En este caso, se realizó una recogida de datos retrospectiva. Aunque el análisis retrospectivo también puede verse afectado por definiciones, codificaciones y métodos analíticos, tiene una función importante en el análisis de la incidencia local y resultados (15,16).

El estudio es de tipo descriptivo, es decir, se limita a cuantificar la frecuencia y distribución del fenómeno en cuestión en una población determinada y un periodo de tiempo concreto. En el presente estudio se ha realizado el análisis de la aplicación de las medidas de la primera hora del paquete de sepsis en una población concreta.

Existen dificultades a la hora de establecer el orden de la aplicación de las medidas objeto de estudio. A pesar de la mejora de la informatización de los registros médicos en los últimos años, la recogida de datos retrospectiva ha planteado problemas de disponibilidad de datos de algunas variables, que han podido sesgar los resultados.

Para el uso de escalas de gravedad se utilizan las constantes vitales que el paciente tiene en el primer contacto con el servicio de Urgencias. Estas constantes pueden sufrir un cambio rápido y agravarse durante su estancia en Urgencias, lo que conlleva mayor riesgo de mortalidad. Al usar las primeras constantes vitales tomadas a la llegada al servicio de Urgencias se puede ver limitada la capacidad predictiva de las escalas. Se produce un error en el triaje en la clasificación del paciente en “no urgente” o “urgente” y, consecuentemente, un retraso en la aplicación de medidas diagnóstico-terapéuticas.

14. DISCUSIÓN

La muestra se compone de mayores de 18 años (siendo la mediana de 68 años) que acudieron al servicio de Urgencias e ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos con el diagnóstico de sepsis/shock séptico. Por tanto, nuestro objetivo se centra en los pacientes que poseen mayor gravedad. Esto limita la generalización a cualquier paciente, patología o centro hospitalario.

Cada paciente presenta sus propias características biológicas. Los datos de este estudio muestran que los pacientes con sepsis o shock séptico son de edad avanzada. Esta tendencia puede explicarse por el aumento de la edad de la población, con mayor comorbilidad, mayor uso de procedimientos invasivos e inmunosupresores, polifarmacia y padecimiento de infecciones nosocomiales generalmente asociadas a microorganismos resistentes (3). Este aspecto en sí mismo confiere un peor pronóstico a dichos pacientes, al que se adiciona el del proceso infeccioso en cuestión. Sería interesante la realización de análisis multivariantes para obtener resultados ajustados por las distintas variables que influyen en ellos.

La administración de antibioticoterapia y obtención de hemocultivos en la primera hora son las dos medidas menos cumplidas de forma global. La obtención de hemocultivos aumenta si tenemos en cuenta temperaturas mayores a 37.5°C. Probablemente, la razón por la que no se realizó la extracción de hemocultivos en la primera hora a los pacientes restantes fue no tener una temperatura mayor a 37,5°C. Sin embargo, no se ha demostrado que la obtención de cultivos en sangre mejore cuando coinciden con los picos de temperatura (17), (18). La divulgación de este aspecto entre el personal sanitario mejoraría el cumplimiento de esta medida.

La administración de fluidoterapia se aplica en torno al 66-68% de los pacientes. Seymour et al., analiza la repercusión de completar la administración del paquete de

sepsis de la tercera hora dentro de las primeras 12 horas desde la aplicación del mismo (19). Entre los pacientes que lo finalizan en las primeras 12 horas, los que emplean más tiempo asocian mayor mortalidad intrahospitalaria ajustada por riesgo (odds ratio, 1.04 por hora; intervalo de confianza [IC] 95%, 1.02-1.05; $P < 0.001$), ya que también lo hacen en la administración de tratamiento antibiótico (odds ratio, 1.04 por hora; IC 95%, 1.03-1.06; $P < 0.001$). Sin embargo, finalización rápida de la administración fluidoterapia intensiva no se relaciona con una menor mortalidad ajustada por riesgo (odds ratio, 1.01 por hora; IC 95%, 0.99-1.02; $P = 0.21$). En consonancia con este estudio, ante la gravedad similar de los pacientes que componen nuestra muestra y la población estudiada, podemos decir que el completar la administración de fluidoterapia intensiva dentro de esas 12 horas es una medida menos primordial, sin que esto implique no llevarla a cabo.

El cumplimiento de medidas y la mortalidad del año 2019 son peores en comparación con el resto de años. En 2019 se produjo un cambio en el sistema de información clínico-asistencial, introduciéndose el programa Orion Clinic. Previamente a éste se utilizaba el programa MIZAR. Por tanto, todas las historias clínicas de los años 2016, 2017 y 2018 se encontraban en el programa MIZAR. El cambio de programa en 2019 conllevó un proceso de adaptación por parte del personal sanitario que pudo influir en errores y pérdidas en el registro de datos. Esto puede explicar la escasa muestra en 2019 y la diferencia numérica de denominadores con respecto a los años previos.

Los resultados obtenidos respecto al objetivo de la investigación, que es conocer la aplicación de las medidas del paquete de sepsis de la primera hora, se realizan entre un 58-91% de los casos. Hay artículos que enumeran barreras para la implementación de las medidas de las que estamos tratando. Fisher et al. las divide en factores personales, factores relativos a la guía y factores externos (20). Son conocidas numerosas barreras que dificultan la aplicación de las medidas que estamos tratando y que ejercen una influencia desfavorable en su análisis. Teniéndolo en cuenta, lo he comprobado en nuestro centro con perspectivas de mejora.

En conclusión, los resultados obtenidos del análisis muestran que los puntos a mejorar serían la antibioticoterapia y la fluidoterapia intensiva de forma correcta. Estos datos habría que confirmarlos en una recogida prospectiva reglada de datos. Habría que incidir en campañas de refresco de los paquetes de medidas de primera hora de sepsis entre el personal sanitario.

15. TABLAS

1991	2001	2016
SEPSIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Se focaliza solamente la respuesta inflamatoria excesiva.	SEPSIS: respuesta multifacética a un agente infeccioso que puede ser amplificado por factores endógenos, como infección con al menos 2 o 4 criterios SIRS. *Los criterios SIRS no necesariamente indican respuesta alterada. Pobre validez discriminativa Pobre validez concurrente.	SEPSIS: disfunción orgánica que amenaza la vida causada por una respuesta desregulada a la infección. Existe también activación temprana de mediadores pro y antiinflamatorios dañando así sus propios órganos y tejidos dando alteraciones no inmunológicas (cardiovascular, neuronal, hormonal, metabólica y coagulación). Disfunción orgánica no se relaciona con muerte celular.
SHOCK SÉPTICO: hipotensión inducida por la sepsis que persiste a pesar de reanimación con fluidoterapia.	SHOCK SÉPTICO: un estado de fallo circulatorio agudo.	SHOCK SÉPTICO: necesidad de vasopresores para mantener una tensión arterial media ≥ 65 mmHg y por presentar una concentración de lactato en suero ≥ 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia.
Otros términos: sepsis severa (redundante).		SISTEMA SOFA; SISTEMA qSOFA (extrahospitalario).

Tabla 9. Evolución en la definición de sepsis y shock séptico. Se definen sepsis y shock séptico según criterios establecidos en los artículos vigentes en cada año (sepsis-1 en 1991, sepsis-2 en 2001, sepsis-3 en 2016). *mmHg*: milímetros de mercurio.

NIVELES DE CALIDAD	DEFINICIÓN
Alto	Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado.
Moderado	Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado.
Bajo	Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado.

Muy bajo	Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado.
----------	---

Tabla 10. Sistema GRADE. Significado de los cuatro niveles de evidencia.

TIPO DE ESTUDIO	NIVEL DE CALIDAD A PRIORI	DESCIENDE SI	AUMENTA SI	NIVEL DE CALIDAD A POSTERIORI
Estudios aleatorizados	Alta	<i>Riesgo de sesgo:</i>	<i>Efecto:</i>	Alta
		-1 importante	+1 grande	
		-2 muy importante	+2 muy grande	
		<i>Inconsistencia:</i>	<i>Dosis respuesta:</i>	Moderada
		-1 importante	+1 gradiente evidente	
		-2 muy importante		
Estudios observacionales	Baja	<i>No evidencia directa:</i>	<i>Todos los factores de confusión:</i>	Baja
		-1 importante	+1 reducirían el efecto observado	
		-2 muy importante	-1 sugerirían un efecto espurio si no hay efecto observado	Muy baja
		<i>Sesgo de publicación:</i>		
		-1 probable		
		-2 muy improbable		

Tabla 11. Clasificación del nivel de evidencia según el sistema GRADE. Primero, considera de calidad alta los estudios experimentales (ensayos clínicos aleatorizados) y de baja los observacionales (casos y controles, cohortes). Para refinar lo anterior, se basa en unos ítems, que pueden aumentar o disminuir la calidad establecida a priori. Los que disminuyen la calidad son: 1) limitaciones en el diseño y ejecución del estudio (riesgo de sesgo), 2) inconsistencia de los resultados, 3) incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa, 4) imprecisión, 5) sesgo de publicación o notificación. Los que aumentan la calidad son: 1) fuerte asociación, 2) muy fuerte asociación, 3) existencia de gradiente dosis-respuesta.

16. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Sepsis — World Sepsis Day - September 13 [Internet]. [cited 2019 Nov 4]. Available from: <https://www.worldsepsisday.org/sepsis>
2. Kotfis K, Wittebole X, Jaschinski U, Solé-Violán J, Kashyap R, Leone M, et al. A worldwide perspective of sepsis epidemiology and survival according to age: Observational data from the ICON audit. *J Crit Care* [Internet]. 2019 Jun;51:122–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944118313650>
3. Álvaro-Meca A, Jiménez-Sousa MA, Micheloud D, Sánchez-Lopez A, Heredia-Rodríguez M, Tamayo E, et al. Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000-2013): An analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain. *Popul Health Metr*. 2018 Feb 12;16(1).
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Artículo especial 486 www.ccmjournal.org Marzo 2017 • Volumen 45 • Número 3. 2017 [cited 2019 Nov 12]; Available from: <http://www.survivingsepsis.org/About-SSC/Pages/Leadership.aspx>
5. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2010 Oct 27;304(16):1787–94.
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. In: *Chest*. 1992. p. 1644–55.
7. 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 Feb 23;315(8):801–10. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
8. 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 Apr [cited 2019 Oct 14];31(4):1250–6. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-200304000-00038>

9. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. UAB_AllSetsReg All Possible Subsets Regression in Linear, Logistic and Cox Regression. JAMA [Internet]. 1995 Jul 10 [cited 2019 Oct 14];31(7):31–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1303622>
10. 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. Intensive Care Med. 2008 Jan;34(1):17–60.
11. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Intensive Care Med [Internet]. 2018 Jun 19 [cited 2019 Nov 14];44(6):925–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-018-5085-0>
12. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: Clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. Cir Esp. 2014 Feb;92(2):82–8.
13. Speckman RA, Friedly JL. Asking Structured, Answerable Clinical Questions Using the Population, Intervention/Comparator, Outcome (PICO) Framework. PM R. 2019;
14. Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. JAMA J Am Med Assoc. 1993 Dec 22;270(24):2957–63.
15. Klouwenberg PMCK, David DS, Bonten MJM, Cremer OL. Classification of sepsis, severe sepsis and septic shock: The impact of minor variations in data capture and definition of SIRS criteria. Intensive Care Med. 2012 May 5;38(5):811–9.
16. 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 May [cited 2020 May 24];41(5):1167–74. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-201305000-00002>
17. Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. Vol. 32, Journal of Clinical Microbiology. 1994. p. 2829–31.

18. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the infectious diseases society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis*. 2013 Aug 15;57(4).
19. Seymour CW, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, Lemeshow S, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis.
20. Fischer F, Lange K, Klose K, Greiner W, Kraemer A. Barriers and Strategies in Guideline Implementation—A Scoping Review. *Healthcare*. 2016 Jun 29;4(3):36.



17. ANEXOS



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. Leticia Soriano Irigaray Secretario/a del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Elche

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta referida al Proyecto de Investigación titulado “**Análisis descriptivo de la aplicación correcta y su impacto en la mortalidad del “hour-1 bundle” en los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en urgencias e ingresados en la unidad de cuidados intensivos**”, (código de registro PI 63/2019) cuyo Investigadora Principal es la Dra. Isabel Ruiz Campos del servicio de Urgencias del Hospital General Universitario de Elche.

Que en este proyecto:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado (si aplica).
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.

Los miembros del CEIm, en su reunión del 29 de enero de 2020 (acta 1/2020), tras la lectura y evaluación del proyecto, deciden emitir **Informe Favorable** para su realización en este centro.

Lo que firmo en Elche a 6 de Febrero de 2020



Fdo.: Dña. Leticia Soriano Irigaray
Secretaría CEIm HGU de Elche

CEIm Hospital General Universitario de Elche
Camino de la Almazara, nº 11 · 03203 ELCHE · Tel. 966 61 61 74 · Fax. 966 61 61 45
Ceic_elx@gva.es

Anexo 1. Informe del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos, Hospital General Universitario de Elche.



Dra. Dña. Eva de Miguel Balsa
Dpto. Medicina Clínica

43/2020

Elche, a 14 de febrero de 2020

Tutor/a	Eva de Miguel Balsa	
Alumno/a	Isabel Ruiz Campos	
Tipo de actividad	Otros	TFM
Título	Análisis descriptivo de la aplicación correcta y su impacto en la mortalidad del "Hour-1 Bundle" en los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en urgencias e ingresados en la unidad de cuidados intensivos	
Códigos GIS estancias donde se desarrolla la actividad	S02P1010	
Evaluación Riesgos Laborales	Conforme (Autodeclaración)	
Evaluación Ética	Aprobado (Comité Ético del Hospital General Universitario de Elche)	
Registro	2020.83.E.OIR	
Referencia	TFM.DMC.EDB.01.20	
Caducidad	5 años	

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La evaluación ética del proyecto ha sido realizada por el Comité Ético del Hospital General Universitario de Elche, siendo ésta favorable.

Por todo lo anterior, el dictamen del OEP es favorable.

Atentamente,

ALBERTO|
PASTOR|
CAMPOS
Firmado digitalmente
por ALBERTO|
PASTOR|CAMPOS
Fecha: 2020.02.17
14:31:39 +01'00'

Alberto Pastor Campos
Secretario del Órgano Evaluador de Proyectos
Vicerrectorado de Investigación

DOMINGO
LUIS|OROZCO|
BELTRAN
Firmado digitalmente
por DOMINGO LUIS|
OROZCO|BELTRAN
Fecha: 2020.02.17
16:24:27 +01'00'

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del Órgano Evaluador de Proyectos
Vicerrectorado de Investigación

Página 1 de 2

Órgano Evaluador de Proyectos
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

Anexo 2. Órgano Evaluador de Proyectos de la Universidad Miguel Hernández de Elche.