

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ



TRABAJO FIN DE MÁSTER

**ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A
MORBIMORTALIDAD DE LOS PACIENTES
INGRESADOS POR SEPSIS ANTES Y TRAS LA
IMPLANTACION DE UN CODIGO SEPSIS
HOSPITALARIO.**

Alumna: Peláez Ballesta, Ana Isabel.

Tutor: Sánchez Molla, Manuel.

**Master
Gestión**



**Universitario en
Sanitaria**



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Curso: 2020-2021



Índice:

Abreviaturas	2
Resumen	3
1. Introducción y Antecedentes.	5
2. Hipótesis y Objetivos.	7
3. Aplicabilidad y utilidad de los resultados.	8
4. Diseño y Metodología.	9
5. Calendario previsto para el estudio.	18
6. Limitaciones del estudio.	19
7. Problemas éticos.	19
8. Presupuesto económico.	19
9. Bibliografía.	20
10. Anexos.	22



Abreviaturas:

(CEIC) Comité ético de investigación clínica.

(qSOFA) quick-SOFA.

(SEIMC) Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

(SEMI) Sociedad Española de Medicina Interna.



Resumen:

Título: "Análisis de los factores asociados a morbilidad y mortalidad de los pacientes ingresados por sepsis antes y tras la implantación de un Código sepsis hospitalario".

Diseño: Estudio descriptivo observacional de cohortes, prospectivo.

Participantes: Pacientes con diagnóstico al ingreso hospitalario de Sepsis o que desarrollen sepsis durante el mismo.

Duración: Inicio en Julio de 2021 hasta Julio de 2022.

Objetivos:

- Analizar los factores que se asocian con la mortalidad de una cohorte de pacientes con diagnóstico de sepsis en los que se activa el Código sepsis.
- Analizar los factores que se asocian con la mortalidad de una cohorte histórica de pacientes con diagnóstico de sepsis previa a la implantación de Código sepsis.
- Evaluar si existen diferencias en los factores que se asocian con la mortalidad entre los pacientes en los que se activo o no el Código sepsis.

Abstract:

Title: "Analysis of factors associated with morbidity and mortality of patients admitted for sepsis before and after implementation of a Hospital Sepsis Code".

Design: Prospective, descriptive, observational cohort study.

Participants: Patients diagnosed with sepsis at hospital admission or who develop sepsis during it.

Duration: Start in July 2021 until July 2022.

Objectives:

- Analyze factors associated with mortality in a cohort of patients diagnosed with sepsis in whom Sepsis Code is activated.
- Analyze factors associated with mortality in a historical cohort of patients with a diagnosis of sepsis prior to implementation of Sepsis Code.
- Evaluate whether there are differences in factors associated with mortality among patients in whom sepsis Code was activated or not.



1. Introducción y Antecedentes.

La sepsis se define como un conjunto de disfunciones orgánicas, que condicionan que en el huésped se produzca una respuesta desregulada frente a una infección potencialmente mortal. La sepsis puede evolucionar, si no se toman las medidas adecuadas, a shock séptico, aumentando de forma exponencial el riesgo de muerte debido a las alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas asociadas. Su importancia estriba en su elevada incidencia, así como una elevada morbimortalidad que condiciona un importante problema sanitario (con una mortalidad un 10% mayor que en el caso de ictus, infarto o trauma grave). Dicho problema condiciona la necesidad de llevar a cabo una serie de medidas específicas que permitan tomar conciencia del problema, dar lugar a pautas de actuación según las últimas actualizaciones científicas y por último, que se puedan poner en funcionamiento en la práctica asistencial habitual.¹⁻⁶

La sepsis supone la primera causa de muerte hospitalaria¹, lo que condiciona que sea una de las principales causas de ingreso en las unidades de cuidados intensivos, y que, además empeora la evolución de otros procesos, siendo uno de los motivos habituales de consulta intrahospitalaria en aquellos pacientes que presentan un deterioro clínico durante su ingreso. La incidencia documentada de nuevos casos de sepsis oscila entre de 1 o 2 por cada 100.000 habitantes al día, suponiendo unos 140.000 pacientes anuales, de los que podrían fallecer hasta un 30% y en los casos que evolucionen a shock séptico hasta el 50%.¹

La tasa de mortalidad al año en España asociada a la sepsis es de unas 17.000 personas, superando en número a los casos de fallecimiento por cáncer de mama, colon o páncreas y siendo incluso 14 veces mayor que las fallecidas como consecuencia de accidentes de tráfico¹.

Cabe destacar, como la sepsis es una patología tiempo-dependiente; esto quiere decir que será fundamental en su manejo la rapidez en la aplicación del tratamiento, de tal forma, que el retraso en aplicar una terapia adecuada supone un aumento de la probabilidad de muerte de hasta un 8%

por cada hora, y de hasta un 50% en aquellos casos en los que la demora de un antibiótico adecuado supere las 6 horas.⁷

En 2014, el Ministerio de Sanidad con el apoyo de las sociedades científicas, editó un documento de consenso, en el que se exponían las bases para crear una estrategia común que permitiera llevar a cabo el diagnóstico, la monitorización y el tratamiento de la sepsis, con objeto de reducir la mortalidad de la principal causa de muerte evitable en nuestros hospitales, denominada “CÓDIGO SEPSIS”.^{1,8.}

El Código Sepsis, se define como una herramienta cuyo objetivo principal será el reducir el tiempo diagnóstico de la sepsis y con ello, iniciar cuanto antes un tratamiento adecuado; para ello en el Código Sepsis, será fundamental una atención multidisciplinar, que permita protocolizar las acciones, procesos y tiempos, en estos casos tan importantes, de la actuación médica. Su carácter multidisciplinar, va a permitir que el Código sepsis, pueda ser activado por los cualquiera de los profesionales sanitarios que prestan atención al paciente, desde atención primaria, emergencias extra-hospitalarias, hasta urgencias hospitalarias y plantas de hospitalización tanto por médicos como enfermeros.⁸⁻¹⁵

Debido a que la aplicación del código sepsis ha demostrado ser tanto eficaz como costo-efectivo, estos códigos son apoyados por las sociedades científicas nacionales e internacionales.^{1,8,13.}

El Código sepsis, actúa como una VIA CLINICA, que prioriza la atención a un paciente afectado por sepsis. Cualquier médico puede activarla al detectar una sospecha fundada en los criterios clínicos fijados de sepsis. Para ello, pondrá a la disposición del clínico una serie de protocolos ordenados que le permiten tener una mayor velocidad de respuesta frente a la sepsis y, siendo esta velocidad de respuesta vital en la reducción de la mortalidad.

La activación del CÓDIGO SEPSIS debe ser realizada tras una exhaustiva exploración clínica que justifique su activación, ya que se ha demostrado que el análisis de forma conjunta entre las herramientas de sepsis y la historia

clínica mejoran exponencialmente la tasa de diagnóstico de la sepsis y por lo tanto la precisión de la puesta en marcha del código.¹³

La finalidad de este estudio, es evaluar y analizar si tras implantar un Código Sepsis hospitalario, la morbimortalidad asociada a la sepsis disminuye en nuestro hospital, sirviendo de herramienta de mejora en el manejo de dicha patología.

La justificación por la que dicha investigación es importante, estriba en la necesidad de encontrar herramientas de mejora que supongan una disminución de la morbimortalidad asociada a la sepsis, debido a la gravedad y elevada mortalidad asociada que la misma presenta, por lo que en el caso en el que los resultados sean favorables, su estudio permitirá compartir los resultados y que se pueda extender su utilización en otros centros.

Para conseguir que el Código sepsis consiga el éxito, será fundamental el desarrollo de aquellas medidas que permitan una correcta implantación, entre las que se encuentran: la organización de equipos multidisciplinares, la formación continuada de los sanitarios implicados, y la detección de áreas de mejora tras su implantación a través de la evaluación de los resultados que se han obtenido.

2. Hipótesis y Objetivos.

Hipótesis:

La hipótesis, basada en la experiencia clínica y los estudios publicados¹⁻¹⁵, es que la aplicación del Código sepsis disminuye la morbimortalidad asociada a la misma.

Objetivo general:

- Analizar aquellos factores que se asocian con la mortalidad en una cohorte de pacientes con diagnóstico de sepsis en los que se activa el Código sepsis.

- Analizar aquellos factores que se asocian con la mortalidad en una cohorte histórica de pacientes con diagnóstico de sepsis previa a la implantación de Código sepsis.
- Evaluar si existen diferencias de los factores que se asocian a mortalidad entre los pacientes en los cuales se activo o no el Código sepsis.

Objetivos específicos:

- Analizar las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de los pacientes con sepsis en los que se activo el Código sepsis.
- Analizar las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de los pacientes con sepsis pertenecientes a una cohorte histórica previa a la implantación del Código sepsis.
- Analizar los factores pronósticos que se asocian a muerte en los pacientes sépticos.
- Valorar el grado de adecuación de los tratamientos antibióticos en función de las guías clínicas locales al respecto.

3. Aplicabilidad y utilidad de los resultados.

En lo referente, a la aplicabilidad de los resultados previsiblemente obtenidos, así como su utilidad, radica en el hecho en el que el implantar un Código sepsis, pretende disminuir los tiempos de detección, diagnóstico y tratamiento de los pacientes con sepsis, y con ello, reducir la evolución a Shock séptico, lo que condicionaría, por ende, la reducción de la mortalidad secundaria. La importancia de una buena coordinación y del trabajo multidisciplinar de todos los estamentos responsables del mismo, será fundamental para obtener tales resultados. Este estudio pretende detectar posibles factores asociados a la mortalidad de estos pacientes tras la activación del Código, de tal forma que permita identificar los posibles puntos de mejora modificables, con el fin de conseguir el objetivo final, la reducción de la morbimortalidad asociada, así como poder reproducir y aplicarlo en otros centros.

4. Diseño y Metodología.

4.1. Diseño.

Estudio descriptivo observacional prospectivo de los pacientes con edad mayor o igual a 11 años, con diagnóstico de sepsis ingresados en el Hospital General Universitario Rafael Méndez.

Se incluyen a los pacientes ingresados desde el 15 Junio de 2021 al 14 Junio de 2022 (posterior a la implantación del Código Sepsis).

En la cohorte histórica, se incluyen a los pacientes con diagnóstico de sepsis ingresados desde el 1 enero de 2019 al 31 de diciembre de 2019 (previo a la implantación del Código Sepsis, y excluyendo el periodo de pandemia por SARS-CoV-2).

Las características observadas en esta serie de casos se compararan con los resultados de los estudios observacionales publicados en la literatura médica.

4.2. Sujetos.

Se incluirán durante el periodo a estudio la totalidad de los pacientes con Grupo Relacionado por Diagnóstico (GRD) al alta de “Sepsis” o “Shock séptico”, que cumplan todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que precisen de ingreso hospitalario por Sepsis (diagnóstico principal al ingreso), o que durante su ingreso desarrollen una sepsis, cumpliendo los criterios diagnósticos de las Guías clínicas de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)¹, de las Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).¹
- Cohorte de pacientes expuestos (**Grupo 1**): se incluirán todos los pacientes que ingresen por sepsis o durante su ingreso desarrollen sepsis en los que se active el “Código Sepsis”.
- Cohorte de pacientes no expuestos (**Grupo 2**): se incluirán todos los pacientes correspondientes a la cohorte histórica previa al implante de

Código Sepsis con diagnóstico al ingreso de sepsis o que durante su ingreso desarrollen sepsis.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Sepsis pero que no cumplan los criterios diagnósticos de las Guías clínicas de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)¹, y de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)¹.
- Pacientes en los que no se disponga de datos en su historia clínica con respecto a información clínica, microbiológica o de tratamiento recibido.

Método de muestreo:

Se utilizará un muestreo no probabilístico intencional, es decir, un muestreo no aleatorio consecutivo, ya que se incluirán todos los pacientes que ingresen con diagnóstico de sepsis hasta conseguir la “n” objetivo.

Tamaño de la muestra:

Se precisa de un total de 270 individuos, tras el cálculo del tamaño muestral con un riesgo alfa de 0.05 y beta de 0.1 (lo que supone una potencia de estudio del 90%) en un contraste bilateral, correspondiendo 135 sujetos al primer grupo (se activa código sepsis) y 135 al segundo (no se activa código sepsis), de tal forma, que se permita detectar una diferencia estadísticamente significativa entre las dos proporciones (mortalidad intrahospitalaria), esperando que para el grupo expuesto sea de 0.21 (21%) y para el grupo no expuesto de 0.4 (40%); y estimando un 10% de tasa de pérdidas de seguimiento.

4.3. Recogida de datos.

La recogida de datos será realizada mediante la revisión de la historia clínica electrónica disponible la plataforma informática de uso hospitalario en el Servicio Murciano de Salud “Selene”, junto con la revisión de datos de laboratorio y microbiología disponibles en “Modulab” y el registro de tratamiento antimicrobiano recibido (dosis y fármacos) en “Mira”. No se precisa de consentimiento informado para la obtención de datos, puesto que

se trata de un estudio observacional en el que no se realiza ninguna intervención sobre los sujetos a estudio.

4.4. Variables a estudio.

Entre las variables a estudio registradas, se encuentran las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con “sepsis” incluyendo las siguientes:

a) Datos socio-demográficos (edad, sexo, año de nacimiento).

b) Comorbilidades: se recogerán como variables categóricas (Si/No).

- Hipertensión arterial (HTA): historia previa de HTA con o sin tratamiento farmacológico, definida como presión arterial sistólica >120 mmHg y/o presión arterial diastólica > 80 mmHg.
- Dislipemia (DLP): historia previa de DLP con o sin tratamiento farmacológico, definido como niveles de Colesterol serico >200 mg/dl o LDL>100 mg/dl, triglicéridos >150 mg/dl.
- Diabetes mellitus (DM): historia previa de diabetes (glucemia >110 mg/dL, en tratamiento antidiabético oral y/o insulino dependiente), con o sin daño orgánico (retinopatía, nefropatía o neuropatía).
- Obesidad: historia previa de obesidad, definida por Índice de masa corporal (IMC) calculado como peso en kilogramos / talla² en metros, > de 30 kg/m².
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): historia de asma, enfisema o bronquitis crónica recogida en la historia clínica.
- Historia de cardiopatía isquémica.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC): determinando la presencia de historia previa de ICC, cuantificación mediante ecocardiografía de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ≤ 35%, hallazgos en radiografía de tórax en el ingreso de datos de congestión pulmonar.

- Enfermedad cerebrovascular: historia de accidente cerebrovascular (ACV), accidente isquémico transitorio, infarto cerebral.
- Neoplasias: antecedentes o datos de cualquier neoplasia curada o activa.
- Insuficiencia renal: se define como un valor de creatinina mayor a 1,4 mg/dL.

Mediante el **índice Charlson simple y ajustado por edad**, los pacientes fueron clasificados según la comorbilidad y pronóstico de sus enfermedades basales, estableciendo una puntuación de 1 a 6 en función de las comorbilidades que presenten asociadas a mortalidad.

Charlson – Índice de Comorbilidad		
Score	Edad	Comorbilidad
0	<40	
1	41-50	Infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica, demencia, enfermedad de tejido conectivo, úlcera, enfermedad hepática leve, diabetes no complicada.
2	51-60	Hemiplejía, enfermedad renal crónica severa, diabetes con enfermedad órgano diana, tumor sólido no metastásico, leucemia, linfoma maligno.
3	61-70	Enfermedad hepática moderada o severa
4	71-80	
6		Tumor metastásico, SIDA (no solo VIH positivo).

En función de la puntuación final, se clasificaron en:

- Ausencia de comorbilidad cuando el índice de Charlson es de 0-1 puntos.
- Comorbilidad baja si es de 2 puntos.
- Comorbilidad alta cuando es ≥ 3 .

c) Grupo sepsis: se recogerá como variable categórica (Si/No).

- Activación Código sepsis: Cuando al diagnóstico de sepsis, se activa el “Código Sepsis”

- Sin activación Código Sepsis: Cuando al diagnóstico de sepsis, no se activa el “Código Sepsis”.

d) Diagnóstico de sepsis: mediante la puntuación en las siguientes escalas:

- La escala quick-SOFA (qSOFA): altamente específica para seleccionar pacientes graves y caracterizada por la ausencia de necesidad de datos analíticos, de rápida realización a pie de cama, pudiéndose utilizar en el triaje de pacientes con sospecha de una sepsis probable.

**** Tabla 1: Criterios quick-SOFA.**

<ol style="list-style-type: none"> 1. Alteración del nivel de conciencia 2. Frecuencia Respiratoria > 22 respiraciones por minuto 3. Hipotensión arterial con PAS < 100 mmHg o PAM < 65 mmHg
<p><i>QSOFA (QUICK-SOFA): Escala recomendada como método de cribado de sepsis. Criterios de QSOFA (cada uno valorado con 1 punto): una puntuación QSOFA ≥ 2 puntos seleccionan a pacientes con mayor riesgo de ingreso en UCI y mortalidad. Aunque QSOFA es altamente específico para seleccionar pacientes graves no es diagnóstico de sepsis (es preciso calcular el SOFA para confirmar disfunción orgánica).</i></p>

- Escala SOFA (Sepsis-Organ-Failure-Assesment), para el diagnóstico definitivo de sepsis: mide las diferentes alteraciones orgánicas producidas por la sepsis.

**** Tabla 2: Criterios SOFA para evaluar la disfunción orgánica y la gravedad de la sepsis.**

CRITERIOS SOFA (SEPSIS-RELATED ORGAN FAILURE ASSESSMENT)					
	0	1	2	3	4
RESPIRACIÓN PaO ₂ /FiO ₂ SataO ₂ /FiO ₂	>400	<400 221-301	<300 142-220	<200 67-141	<100 <67
COAGULACIÓN PLAQUETAS	>150 · 10 ⁹	<150-100 · 10 ⁹	<100 · 10 ⁹	>50 · 10 ⁹	<20 · 10 ⁹
HÍGADO BILIRRUBINA (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
CARDIOVASCULAR PRESIÓN ARTERIAL MEDIA (mmHg). Fármacos vasoactivos al menos durante una hora	>70	<70 PERO SIN DROGAS	DOPAMINA < 5ug/kg/min O DOBUTAMINA	DOPAMINA 15>X>5ug/kg/min O EPINEFRINA <0,1 ug/kg/min O NOREPINEFRINA 0,1 ug/kg/min	DOPAMINA >15ug/kg/min O EPINEFRINA >0,1ug/kg/min O NOREPINEFRINA 0,1ug/kg/min
NEUROLÓGICO ESCALA DE GLASGOW	15	13-14	10-12	6-9	<6
RENAL CREATININA FLUJO URINARIO	<1,2	1,2-1,9	1,9-3,4	3,5-4,9 <500 ml/día	>5,0 <200 ml/día

e) Tipo de sepsis: foco infeccioso que desencadena el proceso séptico. Se recogerán como variable con múltiples categorías. (Pulmonar, abdominal, genito-urinario, piel y partes blandas, osteoarticular, sistema nervioso, cardiaco, otros).

f) Lugar de adquisición: se recogerán como variables categóricas (Si/No).

- Adquirida en la comunidad: presente en el momento del ingreso (o <48 horas desde el ingreso).
- Hospitalaria o nosocomial: de “novo” en un paciente ingresado > 48 horas.
- Asociada con la asistencia sanitaria: cuando la adquisición se relaciona con: administración de tratamiento intravenoso domiciliario, curas de herida quirúrgica u otros cuidados que precisen de manejo por enfermería; visita hospitalaria, hemodiálisis o tratamiento quimioterápico intravenoso en los 30 días previos a la bacteriemia. Residente en residencia o hospital de cuidados medios.
- Desconocido: sin documentación suficiente para establecer el lugar de adquisición.

g) Datos microbiológicos: se recogerán como variables categóricas (Si/No).

- Extracción de cultivos en el momento de la sospecha de sepsis (hemocultivos, urocultivo y otros cultivos en función del foco de infección).
- Aislamiento microbiológico de cultivos realizados.
- Microorganismos multirresistentes (según se informe en antibiograma por parte de microbiología).

h) Complicaciones, se recogerán como variables categóricas (Si/No); definidas como:

- Insuficiencia cardiaca (debut o agudización de previa).

- Infarto de miocardio, angina inestable, con necesidad de uso de nitratos iv.
- Ictus: déficit neurológico de etiología vascular durante >24 horas, o transitorio si dura menos de 24 horas.
- Embolismos: sintomáticos y silentes (evaluados por TAC).
- Nueva anomalía de conducción: tales como: bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha, fibrilación o flutter auricular, y bloqueo cardiaco de primer, segundo, y tercer grado.
- Insuficiencia renal de novo, o agudización de la previa: se define como la elevación de la cifra de creatinina basal o aclaramiento del 25%.
- Parada cardiorrespiratoria con realización de reanimación cardiopulmonar (RCP). Uso de Ventilación mecánica o aporte de aminos, durante cirugía o por distrés respiratorio y shock séptico.

i) **Traslado a Unidad de cuidados intensivos o unidad de reanimación quirúrgica**, se recogerá como variable categórica (Si/No).

j) **Éxito:** si el paciente fallece en el hospital como consecuencia de la sepsis, se recogerá como variable categórica (Si/No).

k) Evaluación del tratamiento:

Tratamiento médico: con respecto al tratamiento empleado y los datos recogidos:

- Tratamiento empírico: al realizado tras el inicio de los síntomas, y previo a disponer de resultados microbiológicos.
- Tratamiento definitivo: al realizado tras la obtención de resultados microbiológicos en función del antibiograma con modificación del empírico.
- Se consideró que el tratamiento empírico y definitivo era adecuado: si la dosis e intervalos del antibiótico eran los correctos, en función del microorganismo aislado en cultivos y la sospecha clínica inicial

en función de las guías clínicas disponibles. En caso contrario, el tratamiento fue definido como inadecuado.

- Se consideró que la duración de un tratamiento antibiótico era inadecuada cuando se mantenía menos tiempo del considerado como oportuno por las guías clínicas publicadas por las distintas sociedades científicas (Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica -SEIMC-, Sociedad española de medicina interna -SEMI-), en función de la gravedad del proceso clínico, del microorganismo causal de la infección y la capacidad de alcanzar concentraciones mínimas inhibitorias óptimas tanto en sangre como en el foco de infección.

Tratamiento quirúrgico: se estudió el número de casos que precisaron intervención quirúrgica para control del foco.

4.5. Análisis de datos.

Las variables se recogerán en una hoja de datos Excel® anonimizada en formato base de datos.

El análisis de los datos recogidos será realizado mediante el programa estadístico SPSS versión 21.

En el análisis descriptivo, los resultados se expresarán para las variables cuantitativas como mediana y rango intercuartílico, y para las cualitativas en número absoluto y porcentaje. El test de Kolmogorov Smirnov será el utilizado en el análisis de las variables cuantitativas con el fin de determinar si siguen una distribución normal. Se utilizará el Test de la T de Student para la comparación de las variables cuantitativas, utilizando a prueba no paramétrica U de Mann-Whitney en los casos de que no se siga una distribución normal; y el test de la Chi-Cuadrado para la comparación de las cualitativas.

Para analizar la asociación entre pares de variables cualitativas, se utilizará el test de χ^2 de Pearson mediante el análisis de tablas de contingencia, realizando consecutivamente un análisis de residuos mediante el test exacto de Fisher, para determinar el sentido de la dependencia. Para

la comparación de las medias de las variables cuantitativas, se utilizará el test de T de Student. Se considerará que las diferencias encontradas son estadísticamente significativas cuando el valor p sea inferior o igual a 0.05 o cuando el intervalo de confianza del 95% del OR excluya el valor 1. Finalmente, se llevará a cabo un análisis multivariante mediante regresión logística no condicionada, en el que la variable dependiente será el fallecimiento del paciente y las independientes aquellas variables en las que la comparación mediante análisis univariado fue significativa estadísticamente o que desde el punto de vista clínico fuera considerada importante.

4.6. Búsqueda y revisión bibliográfica:

Para conocer el estado actual sobre el Código sepsis en la literatura científica, se realizó una búsqueda bibliográfica sobre el tema en cuestión en aquellas fuentes y bases de datos biomédicos principales, tomando como referencia Pubmed® al ser considerada una de las bases de datos de carácter biomédico más completa a nivel mundial, así como Cochrane Library®. Se consideraron las siguientes búsquedas con palabras clave con el operador lógico "AND":

- Sepsis, death.
- Sepsis code, death.
- Sepsis code, hospital.
- Sepsis code, scales.

Se aceptaron los documentos más relevantes publicados en los últimos 8 años con el objetivo de manejar la información más actualizada, concretamente desde el año 2013 al año 2021. La búsqueda se realizó en inglés. Tras una revisión preliminar de los resúmenes, finalmente se seleccionó un total de 45 artículos para su lectura crítica.

5.- Calendario previsto para el estudio.

- Redacción y revisión del protocolo, así como del resto de la documentación del estudio (CRD) por parte de los investigadores principales. Enero 2021.

- Presentación de la documentación del estudio al CEIC del Hospital. Febrero 2021.
- Resolución y respuesta de las enmiendas del CEIC al estudio. Marzo 2021.
- Inicio del estudio Junio de 2021
- Finalización del reclutamiento de pacientes. Junio 2022.
- Finalización del periodo de seguimiento. Julio 2022
- Análisis de los resultados. Agosto 2022.
- Redacción de los resultados y publicación. Septiembre-Noviembre 2022.

6.- Limitaciones y posibles sesgos del estudio.

Entre las limitaciones y sesgos del estudio, se podrían presentar sesgos de selección (pérdida de pacientes, sin diagnóstico de sepsis que realmente fue una sepsis), sesgo de información (clasificación errónea de los sujetos a estudio, se evitara mediante la formación previa de los investigadores), sesgo de confusión (mediante variables de confusión, se evitará con el estudio multivariante). Otra de las limitaciones a contemplar, es que al realizar una comparativa con una cohorte histórica previa, las mejoras en la practica clínica habitual con el tiempo (fuera de la aplicación del Código sepsis) podrían influir en los resultados finales a modo de factor de confusión (se intenta evitar, con la selección de una cohorte historia lo mas reciente posible), además de la posible pérdida de datos que no se hayan recogido en la historia clínica.

7.- Problemas éticos.

En referente a los problemas éticos, los pacientes que sean incluidos en este estudio, dado que se trata de un estudio observacional en el que no se realiza ninguna intervención y sin modificar la práctica asistencial de rutina, no precisará de consentimiento informado por parte del paciente para la recogida de datos. Previo al inicio del estudio, se solicitará su aprobación por parte del Comité ético de investigación clínica (CEIC) del Hospital General Universitario Rafael Méndez.

En ningún momento, cumpliendo con la normativa de protección de datos actual, se recogerá en los CRD del estudio, ninguna información que pueda identificar a los pacientes. Para poder realizar un seguimiento posterior, consulta de datos, en el momento de inclusión del paciente, se le otorgará un código junto con el nombre, apellidos y número de historia clínica en un documento externo al que solo tendrá acceso el investigador, de tal forma que en el CRD no serán incluidos aquellos datos que pudieran identificar a los pacientes, y será en un documento externo de tal forma que se guarde en todo momento la confidencialidad de los pacientes.

8. Presupuesto económico.

En lo referente a los gastos previstos para el estudio, se determina el siguiente presupuesto:

1. Publicación del artículo open Access: 700 euros.
2. Traducción del artículo al inglés: 120 euros /1000 palabras. (6000 palabras aproximadamente) → 720 euros.
3. Recogida de datos en base de datos: 1000 euros.
4. Material: 200 euros.
5. Análisis estadístico multivariante: 300 euros.
6. Asistencia a congresos: 2000 euros.

Estimando un presupuesto para un gasto total de 4920 euros.

9. Bibliografía.

1. CÓDIGO SEPSIS. Documento de Consenso. Recomendaciones. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. <https://www.seguridaddelpaciente.es/es/informacion/publicaciones/2016/codigo-sepsis-documento-de-consenso/>
2. 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. 2016; 315(8):801-10
3. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2013; 369(21):2063
4. Lu Y, Zhang H, Teng F, Xia WJ, Sun GX, Wen AQ. Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock: A Meta-Analysis and Trial

- Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Intensive Care Med.* 2018; 33(5):296-309.
5. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014; 42(8):1749-55.
 6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43(3):304-77.
 7. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34(6):1589-96.
 8. Borges M. "Código sepsis". Documento de Consenso. Madrid 2014.
 9. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010; 36(2):222-31.
 10. Dellinger RP, Schorr CA, Levy MM. A users' guide to the 2016 Surviving Sepsis Guidelines. *Intensive Care Med.* 2017; 43(3):299-303.
 11. Goren O, Matot I. Update on perioperative acute Kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22(4):370-8.
 12. Ramasco R. Fernando, González de Castro R. Manual de Infecciones perioperatorias. 2º edición. 2017
 13. Palencia E. y el Grupo Multidisciplinar CÓDIGO SEPSIS Madrid. *Rev Esp Quimioter. 2019; 32(4): 400–409.
 14. Plan de asistencia a la sepsis. CÓDIGO SEPSIS en comunidad Gallega. SERGAS. <https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/sepse?idioma=es><https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/sepse?idioma=es>
 15. Jones, SL, Ashton, CM, Kiehne, L., Gigliotti, E., Bell-Gordon, C., Disbot, M., Masud, F., Shirkey, BA y Wray, NP, Reducciones en la mortalidad por sepsis y los costos después del diseño e implementación de un programa de reconocimiento y respuesta temprana basado en enfermeras. *Jt. Com. J. Qual. Paciente Saf.* 41 (11): 483 – AP483, 2015

10.- Anexos: Hoja de recogida de datos.

Anexo I: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.

PROYECTO: “ANALISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A MORBIMORTALIDAD DE LOS PACIENTES INGRESADOS POR SEPSIS ANTES Y TRAS LA IMPLANTACIÓN DE UN CODIGO SEPSIS HOSPITALARIO”.

A) Datos demográficos:

- **Edad:** _____ **Fecha nacimiento:**
- **Sexo:** Hombre (0) / Mujer (1).

B) Comorbilidades: se recogerán como variables categóricas (Si/No).

- Hipertensión arterial (HTA): No (0) / Si (1)
- Dislipemia (DLP): No (0) / Si (1)
- Diabetes mellitus (DM): No (0) / Si (1)
- Obesidad: No (0) / Si (1)
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): No (0) / Si (1)
- Historia de cardiopatía isquémica: No (0) / Si (1)
- Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC): No (0) / Si (1)
- Enfermedad cerebrovascular: No (0) / Si (1)
- Neoplasias: No (0) / Si (1)
- Insuficiencia renal: No (0) / Si (1)
- Enfermedad del tejido conectivo: No (0) / Si (1)
- Puntuacion:
 - i. **índice Charlson simple** ____
 - ii. **ajustado por edad** ____

Charlson – Índice de Comorbilidad		
Score	Edad	Comorbilidad
0	<40	
1	41-50	Infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica, demencia, enfermedad de tejido conectivo, úlcera, enfermedad hepática leve, diabetes no complicada.
2	51-60	Hemiplejía, enfermedad renal crónica severa, diabetes con enfermedad órgano diana, tumor sólido no metastásico, leucemia, linfoma maligno.
3	61-70	Enfermedad hepática moderada o severa
4	71-80	
6		Tumor metastásico, SIDA (no solo VIH positivo).

- **Grupo sepsis:**
- Activación Código sepsis: No (0) / Si (1).
- Sin activación Código Sepsis: No (0) / Si (1).

C) Diagnóstico de sepsis: mediante la puntuación en las siguientes escalas:

- Escala quick-SOFA (qSOFA): _____ puntos.
- Escala SOFA: _____ puntos.

**** Tabla 1: Criterios quick-SOFA.**

<ol style="list-style-type: none"> 1. Alteración del nivel de conciencia 2. Frecuencia Respiratoria > 22 respiraciones por minuto 3. Hipotensión arterial con PAS < 100 mmHg o PAM < 65 mmHg
<p><i>QSOFA (QUICK-SOFA): Escala recomendada como método de cribado de sepsis. Criterios de QSOFA (cada uno valorado con 1 punto): una puntuación QSOFA ≥ 2 puntos seleccionan a pacientes con mayor riesgo de ingreso en UCI y mortalidad. Aunque QSOFA es altamente específico para seleccionar pacientes graves no es diagnóstico de sepsis (es preciso calcular el SOFA para confirmar disfunción orgánica).</i></p>

**** Tabla 2: Criterios SOFA para evaluar la disfunción orgánica y la gravedad de la sepsis**

CRITERIOS SOFA (SEPSIS-RELATED ORGAN FAILURE ASSESSMENT)					
	0	1	2	3	4
RESPIRACIÓN PaO ₂ /FiO ₂ SataO ₂ /FiO ₂	>400	<400 221-301	<300 142-220	<200 67-141	<100 <67
COAGULACIÓN PLAQUETAS	>150 · 10 ⁹	<150-100 · 10 ⁹	<100 · 10 ⁹	>50 · 10 ⁹	<20 · 10 ⁹
HÍGADO BILIRRUBINA (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
CARDIOVASCULAR PRESIÓN ARTERIAL MEDIA (mmHg). Fármacos vasoactivos al menos durante una hora	>70	<70 PERO SIN DROGAS	DOPAMINA < 5ug/kg/min O DOBUTAMINA	DOPAMINA 15>X>5ug/kg/min O EPINEFRINA <0,1 ug/kg/min O NOREPINEFRINA 0,1 ug/kg/min	DOPAMINA >15ug/kg/min O EPINEFRINA >0,1ug/kg/min O NOREPINEFRINA 0,1ug/kg/min <6
NEUROLÓGICO ESCALA DE GLASGOW	15	13-14	10-12	6-9	
RENAL CREATININA FLUJO URINARIO	<1,2	1,2-1,9	1,9-3,4	3,5-4,9 <500 ml/día	>5,0 <200 ml/día

D) Tipo de sepsis: Desconocido (0), Pulmonar (1), abdominal (2), genito-urinario (3), piel y partes blandas (4), osteoarticular (5), sistema nervioso (6), cardiaco (7), otros (8).

E) Lugar de adquisición: se recogerán como variables categóricas (Si/No).

- Adquirida en la comunidad: No (0) / Si (1).
- Hospitalaria o nosocomial: No (0) / Si (1).
- Asociada con la asistencia sanitaria: No (0) / Si (1).
- Desconocido: No (0) / Si (1).
-

F) Datos microbiológicos:

- Extracción de cultivos en el momento de la sospecha de sepsis (hemocultivos, urocultivo y otros cultivos en función del foco de infección): No (0) / Si (1).
- Aislamiento microbiológico de cultivos realizados: No (0) / Si (1).
- Tipo: ____ Genero y Especie.

- Microorganismos multirresistentes: No (0) / Si (1).

G) Complicaciones: No (0) / Si (1).

- Fallo cardiaco de novo o empeoramiento del previo: No (0) / Si (1).
- Infarto de miocardio, angina inestable, con necesidad de uso de nitratos iv. No (0) / Si (1).
- Ictus: No (0) / Si (1).
- Embolismos: No (0) / Si (1).
- Nueva anomalía de conducción: No (0) / Si (1).
- Insuficiencia renal de novo, o empeoramiento de la previa: No (0) / Si (1).
- Parada cardiorrespiratoria con realización de reanimación cardiopulmonar (RCP). Uso de Ventilación mecánica o aporte de aminos, durante cirugía o por distrés respiratorio y shock séptico. No (0) / Si (1).

H) Traslado a Unidad de cuidados intensivos o unidad de reanimación quirúrgica, No (0) / Si (1).

I) Éxito: No (0) / Si (1).

J) Evaluación del tratamiento:

Tratamiento médico:

- Tipo de tratamiento empírico.
- Tipo tratamiento definitivo.
- Tratamiento empírico adecuado: No (0) / Si (1).
- Tratamiento definitivo adecuado: No (0) / Si (1).
- Duración inadecuada: No (0) / Si (1).

Tratamiento quirúrgico: No (0) / Si (1).

