

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**CORRELACIÓN ENTRE ÁCIDO ÚRICO Y ESCALA APACHE II EN PACIENTES  
CON SEPSIS EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL  
GENERAL DE NAUCALPAN**

**HOSPITAL GENERAL DE NAUCALPAN  
DR. MAXIMILIANO RUIZ CASTAÑEDA**

**TESIS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:  
M.C. SILVIA ALEJANDRA TRUJILLO NOVOA**

**DIRECTOR DE TESIS:  
E. EN M.I. RENÉ CASTREJÓN MORALES**

**REVISORES:  
E. EN M.I. HUGO MENDIETA ZERON  
E. EN M.I. JOSÉ MENESES CALDERÓN  
E. EN M.I. MARÍA DEL CARMEN GARCÍA ALCALÁ  
E. EN M.I. ERNESTO HERNÁNDEZ MATUS**

**TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2021**

## **TÍTULO DEL PROYECTO**

Correlación entre ácido úrico y escala APACHE II en pacientes con sepsis en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Naucalpan.

## **ÍNDICE**

1. Portada .....	1
2. Título del proyecto .....	2
3. Índice .....	3
4. Resumen .....	4
5. Marco teórico	
a. Sepsis .....	6
i. Epidemiología .....	11
ii. Fisiopatología .....	14
iii. Manifestaciones clínicas .....	17
iv. Diagnóstico .....	22
v. Marcadores bioquímicos .....	23
vi. Tratamiento .....	27
vii. Otras herramientas .....	30
b. Ácido Úrico .....	33
i. Funciones fisiológicas .....	34
ii. Potencial patogénico .....	35
6. Planteamiento del problema .....	36
7. Justificaciones .....	38
8. Hipótesis .....	39
9. Objetivos .....	40
10. Métodos .....	41
11. Implicaciones éticas .....	46
12. Resultados .....	47
13. Discusión .....	50
14. Conclusiones .....	52
15. Recomendaciones .....	52
16. Bibliografía .....	53
17. Anexos .....	59

## **RESUMEN**

**Antecedentes:** la sepsis es una de las principales causas de mortalidad a nivel hospitalario. El inicio de manejo temprano es la medida que ha mostrado tener mayor impacto en la sobrevivencia. Sin embargo no existe ningún biomarcador validado para su diagnóstico. El ácido úrico es un estudio accesible y rápido, que ha mostrado asociaciones con pacientes críticos, sin embargo se tratan de estudios pequeños y con sesgos de selección.

**Objetivo:** Evaluar la correlación entre la concentración sérica de ácido úrico y la severidad de la sepsis medida por la escala de APACHE II en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Naucalpan.

**Métodos:** es un estudio observacional, ambispectivo y analítico. En pacientes mayores de 18 años que ingresaron con criterios de sepsis de acuerdo a la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia hepática crónica o neumopatía crónica, diagnóstico previo de hiperuricemia, litiasis por uratos o uso previo de uricosúricos, embarazo y uso de nutrición parenteral. Para el análisis estadístico se usó el coeficiente de Correlación de Spearman.

**Resultados:** se incluyeron 30 pacientes, 53.3% mujeres y 46.6% hombres; la edad media de 49.4 años. Los principales fuentes de infección fueron pulmonar (50%) abdominal (33.3%) y genitourinario (10%). La media de ácido úrico fue de 6.04 mg/dl y del puntaje de APACHE II de 17.7pts. La correlación entre ambas variables fue baja ( $Rho=0.35$ ).

**Conclusiones:** se encontró una correlación baja entre ácido úrico y APACHE II en pacientes con sepsis en la UCI, de acuerdo con la prueba de hipótesis con un comportamiento independiente.

## **ABSTRACT**

**Background:** sepsis is one of the main causes of hospital mortality. The early start of management is the measure that has been shown to have the greatest impact on survival. However, there is no validated biomarker for its diagnosis. Uric acid is an accessible and fast study, which has shown associations with critically ill patients, however they are small studies with selection biases.

**Objective:** To evaluate the correlation between the serum uric acid concentration and the severity of sepsis measured by APACHE II score in the intensive care unit of the Naucalpan General Hospital.

**Methods:** An observational, ambispective and analytical study. In patients over 18 years of age who were admitted with diagnosis of sepsis according to the Surviving Sepsis Campaign. Patients with a diagnosis of chronic kidney disease, chronic heart failure, chronic liver failure or chronic lung disease, previous diagnosis of hyperuricemia, urate lithiasis or previous use of uricosuric drugs, pregnancy and use of parenteral nutrition were excluded. For the statistical analysis, the Spearman Correlation coefficient was used.

**Results:** 30 patients were included, 53.3% women and 46.6% men; the mean age was 49.4 years. The main sources of infection were pulmonary (50%), abdominal (33.3%) and genitourinary (10%). The mean uric acid was 6.04 mg/dl and the APACHE II score was 17.7 pts. The correlation between both variables was low ( $Rho = 0.35$ ).

**Conclusions:** a low correlation between uric acid and APACHE II was found in patients with sepsis in the ICU, according to the hypothesis test they have an independent behavior.

## **MARCO TEÓRICO**

### **SEPSIS**

La sepsis se trata de un problema de salud pública a nivel mundial, el cual se considera es sub-diagnosticado en nuestro país, incluso referida por el Dr. Gorordo como “el enemigo entre líneas”(1). Su manejo no es ampliamente conocido por el personal sanitario y autoridades, lo que se traduce en reportes inadecuados e impide dimensionar su magnitud (1,2). Por lo que en los últimos años ha tomado énfasis entender mejor sus mecanismos fisiopatológicos con el fin de desarrollar nuevas estrategias para disminuir su mortalidad e incidencia (3).

A través de la historia su definición ha cambiado drásticamente, su nombre viene del griego *sípsis* que significa putrefacción y las primeras referencias que se tienen de este término datan del año 700 a. de C. en los poemas de Homero, posteriormente el término fue encontrado en textos de Hipócrates (400 a. de C.) con el concepto de una desregulación de los humores (bilis negra, bilis amarilla, flema y sangre) y la consideró como una enfermedad peligrosa que produce el declive biológico del cuerpo. En los siguientes siglos se continuó con la teoría de putrefacción, donde los Griegos y Romanos estaban convencidos que el origen de la sepsis se encontraba dentro de los pantanos, como seres invisibles que emitían efluvios pútridos o malignos llamados “miasmas” (4).

Hasta el siglo XIX con la aparición de la teoría de los gérmenes, a la que contribuyeron los hallazgos de físicos de gran renombre como Joseph Lister, Ignaz Semmelweiss, Louis Pasteur y Robert Koch, se pudo reconocer que la sepsis provenía de la infección por microorganismos (4,5). Sin embargo la primera definición moderna fue hasta 1914 por Hugo Schottmüller que escribió “La sepsis está presente si se ha desarrollado un foco a partir del cual bacterias patógenas, constante o periódicamente, invaden el torrente sanguíneo de tal manera que esto causa síntomas subjetivos y objetivos” (5).

El reconocimiento de la sepsis como una causa independiente de choque fue inicialmente propuesta por René Laennec (1831) y apoyada por Boise (1987). Pero fue hasta después de la primera guerra mundial que se postulo el término de choque post-traumático no hemorrágico causado por la liberación toxinas de las heridas, y en 1934 Alfred Blalock desarrolló la primera clasificación de choque y la subdividió en cuatro categorías: hematológico (hemorrágico), cardiogénico, neurogénico y vasogénico (séptico) (4).

En Chicago en 1991 se realizó el primer consenso para la definición de la sepsis por el Colegio Americano de Médicos de Tórax (ACCP) y la Sociedad de Cuidados de Medicina Crítica (SCCM) donde fue definida como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en respuesta a una infección con dos subconjuntos de definiciones: sepsis severa y choque séptico. Se requerían al menos dos criterios de respuesta inflamatoria sistémica (Tabla 1) con un proceso infeccioso confirmado (5,6).

**Tabla 1. Criterios del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica**

<b>Temperatura</b>	> 38° C o <36°C
<b>Frecuencia cardíaca</b>	> 90/min
<b>Frecuencia respiratoria</b>	> 20/min o PaCO <sub>2</sub> <32 mmHg (4.3 kPa)
<b>Leucocitos</b>	> 12,000/mm <sup>3</sup> o <4,000/mm <sup>3</sup> o >10% bandas

Fuente: Bone *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest. 1992. © ACCP/SCCM.

Sepsis severa se definió como la presencia de sepsis complicada por disfunción orgánica de acuerdo a los criterios de Marshall o la escala de evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA). Choque séptico se definió como un estado de insuficiencia cardiovascular aguda caracterizado por hipotensión que no se explica por otras causas a pesar de reanimación hídrica adecuada (6).

En el 2001 se realizó el segundo consenso para actualizar su definición, en esta ocasión participaron el Colegio Americano de Médicos de Tórax, la Sociedad de

Cuidados de Medicina Crítica, la Sociedad Europea de Cuidados de Medicina Intensiva (ESICM), la Sociedad Americana de Tórax (ATS) y la Sociedad de Infecciones Quirúrgicas (SIS). Se conservaron los conceptos de sepsis, sepsis severa y choque séptico, únicamente expandiendo los criterios diagnósticos (Tabla 2) (7).

**Tabla 2. Criterios diagnósticos de Sepsis-2 (2001)**

<b>Infección</b>	Proceso patológico inducido por microorganismos, documentado o sospechado
<b>Parámetros generales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiebre T &gt;38.3°C</li> <li>- Hipotermia T &lt;36°C</li> <li>- Frecuencia cardiaca &gt;90 lpm or &gt;2 DS arriba del normal para la edad</li> <li>- Taquipnea &gt;30/min</li> <li>- Alteración del estado mental</li> <li>- Edema significativo o balance de líquidos positivo (&gt;20 ml/kg over 24 h)</li> <li>- Hiperglicemia (glucosa plasmática &gt;110 mg/dl) en ausencia de diabetes mellitus</li> </ul>
<b>Parámetros inflamatorios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucocitosis &gt;12,000/mm<sup>3</sup></li> <li>- Leucopenia &lt;4,000/mm<sup>3</sup></li> <li>- Conteo normal con &gt;10% de bandas</li> <li>- Proteína C Reactiva &gt;2 DS arriba del valor normal</li> <li>- Procalcitonina &gt;2 DS arriba del valor normal</li> </ul>
<b>Parámetros hemodinámicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipotensión arterial (presión sistólica &lt;90 mmHg, presión arterial media &lt;70, disminución &gt;40 mmHg en adultos o &lt;2 DS por debajo para la edad)</li> <li>- Saturación oxígeno venoso &gt;70%</li> <li>- Índice cardiaca &gt;3.5 l/min</li> </ul>
<b>Parámetros de disfunción orgánica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoxemia arterial (PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> &lt;300)</li> <li>- Oliguria aguda (gasto urinario &lt;0.5 ml/kg/h)</li> <li>- Aumento de la creatinina ≥0.5 mg/dl</li> <li>- Alteraciones de la coagulación (INR &gt;1.5 TTPa &gt;60 s)</li> <li>- Ileo (ausencia de peristalsis)</li> <li>- Trombocitopenia &lt;100,000/mm<sup>3</sup></li> <li>- Hiperbilirrubinemia &gt;4 mg/dl or 70 mmol/l</li> </ul>
<b>Parámetros de perfusión tisular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperlactatemia &gt;3 mmol/l</li> <li>- Disminución del llenado capilar o presencia de mottling</li> </ul>

Abreviaturas: PaO<sub>2</sub>, presión parcial de oxígeno. FiO<sub>2</sub>, fracción inspirada de oxígeno.

Fuente: Levy *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med. 2003. © Springer-Verlag.

En el 2013 la actualización de las guías para el manejo de sepsis severa y choque séptico de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis, modificó dos criterios de la definición de Sepsis-2: hiperglicemia >140 mg/dl e hiperlactatemia >1mmol/l.

Actualmente se define como un trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta disregulada del huésped hacia la infección. En 2016 en el tercer consenso internacional de definiciones para sepsis y choque séptico (Sepsis-3) se modificaron los criterios diagnósticos usando la escala de SOFA para evaluar la presencia disfunción orgánica y el criterio clínico se definió como: infección sospechada o documentada más un aumento agudo de 2 puntos en la escala de SOFA (Tabla 3). Se eliminó el concepto de sepsis severa ya que se consideró un término redundante y se redefinió la terminología de choque séptico como la presencia de sepsis y la necesidad de terapia vasopresora para elevar la presión arterial media por arriba de 65 mmHg y lactato >2 mmol/l a pesar de reanimación hídrica adecuada (8).

**Tabla 3. Escala de evaluación de fallo orgánico secuencial**

<b>Sistema</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Respiratorio</b> PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> mm/Hg	>400	<400	<300	<200 con apoyo respiratorio	<100 con apoyo respiratorio
<b>Cogulación</b> Plaquetas x10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	<150	<100	<50	<20
<b>Hígado</b> Bilirrubinas mg/dl	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
<b>Cardiovascular</b> TAM, mmHg	TAM >70	TAM <70	Dopamina <5 o dobutamina <sup>a</sup>	<sup>a</sup> Dopamina 5.1-15 o epinefrina <0.1 o norepinefrina <0.1 <sup>a</sup>	Dopamina >15 o epinefrina >0.1 o norepinefrina >0.1 <sup>a</sup>
<b>Sistema nervioso central</b> Escala de Coma de Glasgow	15	14-13	12-10	9-6	<6
<b>Renal</b> Creatinina, mg/dl Gasto urinario, ml/día	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 <500	>5 <200

Abreviaturas: PaO<sub>2</sub>, presión parcial de oxígeno. FiO<sub>2</sub>, fracción inspirada de oxígeno. TAM, presión arterial media. <sup>a</sup>Dosis de catecolaminas en µg/kg/min por al menos 1 hora.

Fuente: Singer *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. © American Medical Association.

Otra escala que se implementó en Sepsis-3 fue el qSOFA (quick SOFA) que sólo abarca 3 criterios: alteración en el estado de alerta, presión sistólica <100 mmHg y frecuencia respiratoria >22 rpm, es rápida de usar con el fin de identificar pacientes adultos con sospecha de infección y con riesgo de tener un mal pronóstico (Tabla 4).

**Tabla 4. Criterios de qSOFA (Quick SOFA)**

<b>Alteración del estado de alerta</b>	< 15 puntos en la escala de coma de Glasgow
<b>Frecuencia respiratoria</b>	> 22/min
<b>Presión sistólica arterial</b>	< 100 mmHg

Fuente: Singer *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. © American Medical Association.

La razón por la que en el consenso de Sepsis-3 se retiró el concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica como criterio diagnóstico fue bajo la premisa que estos criterios no necesariamente indican una respuesta potencialmente mortal y disregulada, se pueden encontrar en otros pacientes hospitalizados que ni siquiera han cursado con un proceso infeccioso, considerándolos con una pobre validez discriminatoria (8).

Sin embargo aun persiste la inquietud sobre el uso generalizado de estos criterios, que si han demostrado una mejor discriminación para predecir la mortalidad en comparación con Sepsis-2 en pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (AUROC = 0.74; 95% CI, 0.73-0.76 versus AUROC= 0.64; 95% CI, 0.62-0.66), esto ha sido a costa de una mejor especificidad que viene con el precio de una disminución en la detección temprana, paradójicamente la detección temprana es clave para el inicio de tratamiento y disminución de la mortalidad (9).

El empleo de Sepsis-3 plantea preguntas como hasta que punto las poblaciones se superponen, además que en las áreas de escasos recursos los valores de laboratorio no están fácilmente disponibles. De lo que no queda duda es que el SRIS ayuda a los clínicos a identificar pacientes que tienen o están adquiriendo una disfunción

orgánica mortal debido a una infección, por esto estudios recientes han propuesto no perder de vista ambos y mantenerlas vigentes hasta tener una mayor nivel de evidencia (9–11).

## EPIDEMIOLOGÍA

### *Global*

La sepsis aun es considerada una emergencia médica, que pese al progreso de la medicina, mejor entendimiento de su fisiopatología, avances en el monitoreo hemodinámico y medidas de reanimación, sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en pacientes críticos. A nivel global representa un problema de salud pública, un reto epidemiológico con falta de información y cambios en la terminología, se trata de una patología más que está siendo sub-diagnosticada (3,5,12).

El Estudio Mundial de la Carga de Enfermedades en 2017 reportó 48.9 millones de casos, que respecto a 1990 con 60.2 millones de casos hubo una disminución del 18.8%. La incidencia estimada es de 677.5 casos/100,000 con una disminución del 37% en 27 años, la incidencia fue mayor en países con un índice sociodemográfico bajo. Se reportó prevalencia en el sexo masculino (717 vs. 643 cases per 100 000). Entre todos los grupos de edad, sexo y localización, la diarrea fue la causa más común, seguido por infecciones de tracto respiratorio inferior y trastornos maternos. Reporta 11 millones de muertes relacionadas a sepsis contabilizando el 19.7% de todas las causas de muerte a nivel mundial. El 46.4% de las muertes fue en pacientes padecían una patología no infecciosa de base. Las principales causas de muerte que se relacionan a sepsis fueron infección de tracto respiratorio bajo, diarrea y trastornos neonatales en orden descendente. La disminución en la mortalidad de 1990 a 2017 fue de 29.7%. Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra que la información fue extrapolada de 10 países con índice sociodemográfico alto y medio (13).

Otro estudio reciente se trata de una revisión sistemática y meta-análisis, que estimó una incidencia de 189 casos/100,000 personas con sepsis relacionada tratamiento hospitalario. La mortalidad hospitalaria calculada fue de 26.7% y para casos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) fue de 41.9%. De igual forma la principal limitación es que la mayoría de estudios incluidos son de países con un nivel socioeconómico alto (46 de 51 países), lo que impidió análisis por subgrupos en base al nivel socioeconómico (14).

### *México*

En México el estudio retrospectivo por parte de la Comisión Nacional de Arbitraje Médico reporta una incidencia de 30.8 casos/10,000 egresos hospitalarios, la mayor tasa se reporta en la ciudad de México con 57.3 casos/10,000 egresos; mientras que en el Estado de México de 27.5 casos/10,000 egresos y el menor es Tabasco con 10.7 casos/10,000 egresos. La prevalencia de casos femeninos fue mayor (51%) con respecto a los masculinos (49%). El mayor número de casos se observa en mayores de 75 años (32.4%) seguido por el grupo de 60 a 74 años (29.5%). La mayor tasa de incidencia por institución corresponde al IMSS con 48.8 casos/10,000 egresos, mientras que en la secretaria de salud es de 14.5 casos/10,000 egresos. A diferencia de otras publicaciones de índole global los egresos por defunción corresponden al 80.5% y por curación o mejoría al 15.7%. En este estudio no se incluyeron instituciones como PEMEX o privadas (15).

El mayor estudio epidemiológico realizado en terapias intensivas de México fue en el 2009 reportando que la sepsis representa el 27.3% de los ingresos con una mortalidad de 30.4%. Las UCI públicas correspondieron al 87% de los casos y las privadas al 13%. La etiología más frecuente fue abdominal 47%, seguida por pulmonar 33%, tejidos blandos 8%, renal 7% y otras 5% (neurológico y osteoarticular). De los agentes aislados el 52% gram negativos de las cuales correspondio *P. aeruginosa* 50%, *E. coli* 30%, *Proteus* 10%, *Acinetobacter* 7% y *Klepsiella* 3%. Se aislaron en 38% de los casos gram positivas de las cuales *S. aureus* en 60%, enterococos 20%, neumococos 10% y *S. epidemidis* 10%. El

restante 10% fue por hongos en los cuales destaco *Candida albicans* con 24% y otras especies de *Candida* el 24%. Sólo el 60% de las UCI privadas y el 40% de las públicas tenían conocimiento de las guías de manejo de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis. El costo estimado de atención de estos pacientes es elevado, en las UCI públicas ascendió a 600,000 pesos mexicanos por paciente y en las UCI privadas a 1,870,000 pesos mexicanos (16).

### *Factores de riesgo*

De los factores de riesgo que se conocen que influyen en la incidencia de la sepsis, los dos principales son las enfermedades crónicas de base y los procedimientos invasivos. Por ejemplo, se ha reportado mayor incidencia en enfermedad renal crónica (46%), insuficiencia hepática crónica (43%) y pacientes quirúrgicos (17%), por lo tanto, los pacientes geriátricos al tener más comorbilidades tienen mayor riesgo. Edad por arriba de 65 años, que es donde se ha reportado mayor incidencia por grupo de edad y su pico arriba de los 85 años con un riesgo relativo de 13.1. Algunos estudios han reportado una incidencia creciente durante el invierno (17).

Otros factores riesgo descritos son enfermedades inmunosupresoras, cáncer, medicación con inmunosupresores, abuso de alcohol, uso de catéteres (venoso o urinarios) y otras alteraciones que afectan la integridad de la piel (18). La prevalencia de hombres y mujeres ha sido variada, a nivel global los estudios han reportando predominancia en hombres o sin diferencia, mientras que en México el comportamiento es contrario (15,18).

### *Mortalidad*

En estudios previos con la terminología previa la mortalidad en sepsis era de 17.9%, sepsis grave 33.7% y choque séptico 72.1%. Se ha visto que la mortalidad cambia de acuerdo a la localización y estatus sociodemográfico del país y del paciente, siendo mayor con índices socioeconómicos bajos y medios. Sin duda la mortalidad por sepsis sigue siendo alta, a nivel global de acuerdo a la nueva terminología se estima es del 20-30%, y en pacientes con choque séptico mayor del 40% (2,8,17).

Otra situación es que la sepsis se asocia al desarrollo de morbilidades y secuelas. De los pacientes que sobreviven la mitad tendrán una recuperación completa, un tercio fallecerán en el transcurso de un año (50% por una complicación directa del episodio previo de sepsis), una sexta parte tendrán limitaciones funcionales (secuelas motoras o neurológicas, déficit cognitivo). Hasta el 40% de estos pacientes se re-hospitalizaran en el transcurso de 90 días (12).

### *Resistencia antimicrobiana*

La sepsis es uno de los principales impulsores para el uso de antibióticos de amplio espectro contribuyendo al desarrollo de mayor resistencia antimicrobiana (RAM) y de manera recíproca la resistencia antimicrobiana afecta a los pacientes con sepsis ayudando a progresar la infección y disminuir la respuesta a la terapia antimicrobiana (12).

Los reportes de Resistencia Antimicrobiana Global y el Uso del Sistema de Vigilancia (GLASS) mostraron que las tasas de RAM eran muy altas en agentes relacionados con infecciones severas tanto adquiridas en la comunidad como nosocomiales. En el caso de *E. coli* se reportó una resistencia media a cefalosporinas de 36% y *S. aureus* meticilino-resistente de 12.11% (19). Por lo que el tratamiento antibiótico empírico inadecuado para infecciones graves se asocia con un aumento de la mortalidad y con la inducción de resistencia. El uso inadecuado de antibióticos representa un riesgo para la salud individual y un desperdicio de recursos sanitarios (17).

### FISIOPATOLOGÍA

La sepsis se trata de una respuesta compleja del huésped hacia el patógeno que va a producir una serie de manifestaciones heterogéneas. Previamente se consideraba que la sepsis se trataba de una respuesta aumentada del sistema inmune, sin embargo estudios recientes han demostrado evidencia de un estado proinflamatorio y antiinflamatorio simultáneos (17,20).

### *Respuesta inmune innata*

La respuesta innata está compuesta por células fagocíticas (macrófagos, monocitos, neutrófilos, células dendríticas), células que liberan mediadores inflamatorios (basófilos, mastocitos y eosinófilos) y células asesinas naturales (NK, del inglés Natural Killers). Además de compuestos moleculares que incluyen complemento, proteínas de fase aguda y citocinas (5,17).

La respuesta inflamatoria temprana ha sido considerada el principal mediador o impulsor de la sepsis. La respuesta innata se caracteriza por dos situaciones: la primera es el reconocimiento de señales de peligro y la segunda es la activación de múltiples vías de señalización que conducen a la expresión de diferentes genes que están involucrados en la inmunidad adaptativa y metabolismo celular. El reconocimiento de señales de peligro incluye a moléculas exógenas y patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), los cuales son moléculas de superficie como lipopolisacáridos en gram negativos, ácido lipotéico en gram positivos y glicolípidos en hongos; al igual que otras moléculas que se liberan durante la lisis bacteriana (fragmentos de ADN y proteínas de choque térmico). Así como el reconocimiento de patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) que se trata de material intracelular o moléculas que son liberadas por las células del huésped (5,17).

Los DAMPs y PAMPs se unen a receptores específicos como receptores tipo Toll (TLRs), receptores para dominios de oligomerización para la unión de nucleótidos (NODs), receptores similares al gen I inducibles por ácido retinoico (RLRs), lectina de unión a manosa, receptores basurero (SR, receptores scavenger). Resultando en la activación de vías intracelulares desde MAP cinasas, JAK cinasas o activadores de traducción como STAT o factor nuclear  $\kappa$  B (NF- $\kappa$ B), cuya vía final es la traducción y liberación de citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6). Las citocinas proinflamatorias están involucradas en la activación y proliferación de leucocitos, activación de complemento, regulación de las moléculas de adhesión endotelial,

expresión de quimiocinas e inducción de reactantes de fase aguda hepáticos (5,17,20).

#### *Eje de receptores C5a-C5a*

El sistema del complemento consta de varias proteínas que se detectan en la sangre, sintetizadas por el hígado y que normalmente circulan en su forma inactiva. La exposición a PAMPs y DAMPs inicia la activación del complemento y la generación de péptidos como C3a y C5a. El péptido C5a es uno de los péptidos inflamatorios más activos que se generan durante la sepsis y un quimioatrayente potente para neutrófilos, monocitos y macrófagos. C5a desencadena oxidación de neutrófilos formando especies reactivas de oxígeno (ROS) y la liberación de enzimas granulares. Además, amplifica la respuesta inflamatoria al estimular la síntesis y liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Su rol se ha relacionado con la disfunción de los neutrófilos, la apoptosis de las células linfoides, la exacerbación de la inflamación sistémica, la miocardiopatía, la coagulación intravascular diseminada y las complicaciones asociadas con la insuficiencia orgánica múltiple (17,20).

#### *Activación temprana de genes*

La translocación nuclear de NFκB induce la expresión de múltiples genes de activación temprana, que incluyen las citocinas proinflamatorias (TNF, IL1, IL12, IL18 e interferones de tipo I). Estas citocinas a su vez inician una cascada de otras citocinas y quimiocinas inflamatorias (IL6, IL8, IFNγ, ligando 2 de quimiocina [CCL2], ligando 2 de quimiocina [CCL3] y ligando 10 de quimiocina con motivo CX [CXCL10]). La activación de estas redes inflamatorias comienza a los pocos minutos del reconocimiento de PAMPs o DAMPs. Esta cascada igualmente tiene un efecto sobre la coagulación, endotelio vascular y linfático, relacionada con un estado pro-coagulante y aumento de la permeabilidad vascular (17,20).

#### *Respuesta inmune adquirida*

Actualmente ya se sabe que los pacientes con sepsis no sólo manifiestan una

respuesta proinflamatoria exagerada, sino que además presentan defectos en la inmunidad adquirida, secundario a un estado de supresión e inflamación crónico que ha sido llamado Síndrome Persistente de Inflamación/Inmunosupresión y Catabolismo (PICS) que se caracteriza por niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), neutrofilia y liberación de células mieloides inmaduras (17,20). Una teoría es que PICS es el resultado del paradigma entre el Síndrome de Respuesta Inflamatorio Sistémico y el Síndrome Compensatorio de Respuesta Anti-inflamatoria (CARS). CARS fue descrito por primera vez en 1960, caracterizándose por la liberación de citocinas anti-inflamatorias (IL-10, IL-1ra).

Estos cambios en la respuesta adaptativa se traducen en linfopenia, neutrófilos inmaduros y pérdida de la producción de antígenos de presentación. Las células inmaduras tienen una actividad antibacteriana deficiente con disminución en la expresión en moléculas de adhesión y de trampas extracelulares (NET). Otros mecanismos que colaboran en este estado de supresión paroxístico es la disfunción de las células presentadoras de antígenos, depleción y disminución de la proliferación de linfocitos T con polarización de TH2, aumento de células supresoras (CD4, CD8). Explica como en pacientes con sepsis se agregan infecciones por agentes oportunistas y reactivación de virus latentes (17,20).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro de sepsis va a depender del sitio de infección y de los síntomas y signos de respuesta que desarrolle el huésped, puede presentar datos inespecíficos como malestar general, fiebre, taquipnea, taquicardia y alteración del estado de alerta. No es mandatorio que se presenten con hipotensión, lo cual únicamente hablaría de la severidad del cuadro, así como presentar datos de hipoperfusión en ausencia de hipotensión arterial. Se trata de un síndrome con la capacidad de producir disfunción multiorgánica (18).

### *Neurológico*

Las alteraciones en el estado de alerta se pueden manifestar como somnolencia, letargia y delirio. Se debe valorar incluso el uso de ventilación mecánica invasiva como mecanismo de protección de la vía aérea. A excepción de una neuroinfección, la exploración neurológica suele encontrarse sin alteraciones, sin datos de focalización. Durante la valoración se deben buscar otras causas para las alteraciones en el estado de alerta como hipoxemia, hipoglucemia y neurotoxicidad por fármacos. Se ha considerado que la encefalopatía asociada a sepsis es de origen multifactorial y en afecta hasta el 71% de los pacientes hospitalizados en la UCI con choque séptico. Otras teorías que han tratado de explicar la encefalopatía asociada a sepsis es el mismo pase citocinas o endotoxinas de origen bacteriano con la capacidad de atravesar la membrana hematoencefálica (2,20).

### *Cardiovascular*

La disfunción miocárdica es una condición que habla de severidad en estos pacientes, se estima que el 25% a 44% de los pacientes con sepsis y 40% a 60% con choque séptico la desarrollan. Hay que aclarar que el espectro de insuficiencia cardíaca en estos pacientes no sólo abarca pacientes con bajo gasto, si no también aquellos que se presentan con un estado hiperdinámico. Se manifiesta como una disfunción biventricular (dato diferencial con la miocardiopatía isquémica) con una disminución de la fracción de eyección (FEVI) reversible y una capacidad disminuida a la respuesta de catecolaminas. Hay que tomar en cuenta que en el estado hiperdinámico la disminución de las resistencias vasculares enmascaran la disfunción miocárdica (2,20,21).

Las alteraciones hemodinámicas se van a caracterizar por una disminución de la precarga debido a una hipovolemia relativa (choque distributivo), se ha visto que en casos de endotoxemia hay retención venosa en el compartimento esplácnico, disminuyendo el volumen circulante efectivo. La disminución de la postcarga se debe a la disminución de las resistencias periféricas ocasionada por la liberación de vasodiladores como  $TNF\alpha$ , histamina, citocinas y prostaglandinas. Así como el rol

bien descrito para el óxido nítrico (NO), con aumento en su producción en pacientes con sepsis que produce vasodilatación y promueve la relajación miocárdica, así como efecto secundario contribuye a mayor producción de radicales libres como el peróxido nítrico (2,20,21).

El rol del daño endotelial y cambios en la microcirculación están bien descritos, produciendo extravasación de líquido del compartimento intravascular al intersticial. La disfunción de la barrera endotelial por lo tanto es un evento fundamental en el inicio de la sepsis. Hay una disrupción del citoesqueleto (actina) y uniones intercelulares como respuesta de la adhesión plaquetaria y de neutrófilos, liberación de mediadores inflamatorios, ROS y NO. Lo que resulta en fuga del líquido vascular y extravasación leucocitaria a través de la membrana endotelial. El estrés endotelial así mismo causa alteración en el glucocálix (un polisacárido que cubre en el endotelio y tiene actividad anticoagulante) aumentando la permeabilidad vascular (2,20).

### *Pulmonar*

Una de las manifestaciones más comunes es la taquipnea, que en estos pacientes puede asociarse con trastornos ácido base, hipoxemia o hipercapnia. La etiología de la insuficiencia respiratoria en la sepsis se debe al daño de las membranas capilares alveolares inducido por mediadores inflamatorios. Esta lesión pulmonar mediada por citocinas da como resultado un edema pulmonar no cardiogénico que puede ser profundo y que causa una disminución de la distensibilidad pulmonar, disminución de la captación de oxígeno y retención de dióxido de carbono. Las radiografías de tórax pueden presentar datos de sobrecarga hídrica, excluyendo que el origen de la sepsis no sea pulmonar (20).

### *Renal*

La insuficiencia renal es una de las principales causas de morbimortalidad inducida en estos pacientes. Se trata de una disminución abrupta de la tasa de filtración glomerular que produce retención de productos nitrogenados y alteraciones en la

homeostasis de líquidos y electrolitos. De acuerdo a datos extrapolados de tasas en Estados Unidos, se estima que 1 de cada 3 pacientes con sepsis presentaran lesión renal aguda, en países europeos se ha reportado una frecuencia de hasta 51% de pacientes con sepsis en UCI con una mortalidad de hasta 41%. El desarrollo de lesión renal por lo tanto se relaciona con un pobre pronóstico con OR 1.48 para mortalidad hospitalaria. Hasta el 32% de los pacientes presentan recaída de la lesión renal durante la misma hospitalización y el desarrollo de enfermedad renal crónica a 1 año se va a presentar desde un 21% (mejoría) hasta un 79% (sin mejoría de la función renal) (22).

La primer causa desencadenante de lesión renal en sepsis es la presencia de hipotensión/choque que produce hipoperfusión renal y/o isquemia conduciendo a una lesión prerrenal o necrosis tubular aguda. Sin embargo en pacientes sin datos de hipoperfusión, los mecanismos de daño no han quedado bien esclarecidos y los tres que se proponen son los siguientes: inflamación (vía activación por DAMPs), disfunción microcirculatoria (disminución de la densidad capilar por daño endotelial) y reprogramación metabólica (mediado por mitocondrias, caracterizado por la optimización del gasto energético, la reprogramación de la utilización del sustrato mediante la fosforilación oxidativa y vía del lactato). Se ha visto que disminuye la incidencia el inicio temprano de antibióticos y evitar el uso de nefrotóxicos. Debido a la pérdida de volumen intravascular por alteración de las membranas capilares y la vasodilatación, los pacientes generalmente requieren reanimación de volumen para reemplazar estas pérdidas, entrando en un círculo vicioso de hipovolemia/edema, por lo que se recomienda una reanimación protocolizada, uso de soluciones isotónicas ya que los coloides y albúmina hiperoncótica se asocian con mayor riesgo de lesión renal y requerir terapia de reemplazo renal (22).

### *Hematológico*

Las alteraciones de la coagulación son frecuentes hasta en un 50-70% de los pacientes con sepsis, únicamente un 35% presentaran manifestaciones de coagulación intravascular diseminada (CID) que es una de las complicaciones más

notables resultado de la dualidad de un estado pro-trombótico y fibrinolítico, se manifiesta como trombosis microvascular difusa en pequeños y medianos vasos, así como hemorragia profusa en diferentes niveles. La mayoría de los pacientes presentan trombocitopenia (35%-59%), donde comúnmente la cuenta plaquetaria disminuye hasta un 50% en las primeras 72 a 96 horas y se ha visto que tiene una correlación inversa con la severidad de la sepsis. Entre los factores que predisponen el desarrollo de trombocitopenia está la disminución en la producción, aumento en el consumo y/o secuestro esplácnico. La producción deficiente de megacariocitos en la médula ósea parece incongruente con los altos niveles de mediadores proinflamatorios que estimulan la producción de plaquetas (TNF- $\alpha$ , IL-6) y niveles elevados de trombopoyetina, que teóricamente debería estimular la megacariopoyesis, sin embargo el aumento de la hemafagocitosis por células mononucleares está causado por niveles elevados del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). La activación plaquetaria y el consumo ocurre por el daño endotelial, con la consecuente formación de trombos. Además se pueden encontrar los tiempos de coagulación alargados (TP o TTP en un 15 a 30%), otros productos que se pueden detectar son niveles altos de productos de la degradación de fibrina (>95%) y niveles bajos de anticoagulantes (Antitrombina y proteína C en un 90%) (2,20,23).

### *Hepático*

La disfunción hepática se ha descrito que se puede presentar hasta en un 34.7% de los pacientes, sin embargo su incidencia no ha sido bien establecida por falta de criterios homogéneos, en un estudio realizado en Japón se describió que se puede presentar con un patrón hepatocelular (21.8%), colestásico (48.1%) e hígado de choque (30.1%) (24). Como tal la insuficiencia hepática aguda ocurre en <2%. Existen dos presentaciones clínicas aceptadas hasta ahora para la disfunción hepática: hepatitis hipóxica y disfunción hepática colestásica (2,25).

La hepatitis hipóxica, también conocida como hígado de choque, es desencadenada por concentraciones inadecuadas de oxígeno, disminución del flujo sanguíneo

(disminución flujo arterial o aumento del venoso) y disminución de transportadores de oxígeno. Ocurre hasta en un 10% de los pacientes críticos y se asocia con una mortalidad de hasta el 50%. Clínicamente consta de los siguientes criterios: insuficiencia cardíaca, respiratoria o circulatoria suyacente; elevación abrupta de los niveles séricos de aminotransferasas (típicamente >20 veces el límite superior de los niveles normales) y la exclusión de otras causas de necrosis aguda de células hepáticas, como hepatitis aguda viral o inducida por fármacos (24,26).

La disfunción hepática colestásica resulta de la alteración en la formación de bilis a nivel hepatocelular (colestasis hepatocelular) o por flujo biliar defectuoso a nivel de conductos biliares pequeños o grandes (colestasis ductal) sin ser necesaria la presencia de una obstrucción biliar. Se presenta hasta el 20% de los pacientes críticos, típicamente en las primeras 48 horas de admisión a la unidad de terapia intensiva, se asocia a mayor mortalidad y riesgo de infecciones por traslocación bacteriana. Algunos mecanismos relacionados son: alteraciones en el transporte a nivel de la membrana canalicular, reorganización del citoesqueleto y daño a las uniones celulares entre hepatocitos. La producción de TNF se ha asociado con inflamación periductal (24,26).

## DIAGNÓSTICO

Hoy en día no existe un solo estudio que haga el diagnóstico de sepsis, ya que tanto la sepsis como el choque séptico son síndromes clínicos con criterios bioquímicos para apoyar su diagnóstico (20). Los criterios más recientes son los del consenso de Sepsis-3: infección sospechada o documentada y aumento agudo de 2 puntos en la escala de SOFA; choque séptico: como la presencia de sepsis y la necesidad de terapia vasopresora para elevar la presión arterial media por arriba de 65 mmHg y lactato >2 mmol/l a pesar de reanimación hídrica adecuada (8). Sin embargo como se mencionó previamente aun se mantiene el debate entre seguir usando los criterios previos y en base a los cuales se realizaron las guías internacionales de Sobreviviendo a la Sepsis, debido a falta de validación para diferentes poblaciones

y la factibilidad de uso al requerir un mayor número de estudios bioquímicos, que pudiera retardar el diagnóstico temprano en hospitales de bajos recursos (9).

## MARCADORES BIOQUÍMICOS

Un biomarcador es una molécula biológica que contiene las siguientes características: es medible, objetiva, sistemática y precisa, sus niveles son indicadores de que un proceso es normal o patológico y sirven para monitorear la respuesta al tratamiento (17). El principal problema de la sepsis surge en el caso de que la sepsis es sospechada y sin embargo no existe ningún biomarcador completamente validado para su diagnóstico y disponible en el periodo crítico de tiempo para iniciar el tratamiento temprano (27).

Una revisión sistemática reciente de Liu y colaboradores se concentran en 7 biomarcadores (Tabla 5), sin embargo dentro de sus limitaciones mencionan la heterogeneidad que los estudios incluidos que puede afectar la autenticidad de los resultados (28).

### *Procalcitonina (PCT)*

Es una proteína de 116 aminoácidos con un peso molecular de 13 kDa, su precursora es la preprocalcitonina y esta es una prohormona de la calcitonina. Producida en las células C de la glándula tiroides y en células neuroendócrinas de pulmón e intestino. Sin embargo en la sepsis los principales productores de PCT son los macrófagos y las células monocíticas de diferentes órganos, especialmente en el hígado. En presencia de endotoxina bacteriana, la PCT puede identificarse en el plasma en un plazo de 2 a 3 horas. El rango normal es  $<0.15$  ng/ml. La cirugía, los traumatismos graves, los procedimientos invasivos y las quemaduras pueden elevarla, aunque generalmente a menos de 2 ng/ml. Si el valor de PCT es inferior a 0.2 ng/ml, el valor predictivo negativo es superior al 90%. Sus resultados pueden variar con factores como la edad y la disfunción hepática o renal, por lo que no es útil especialmente en presencia de lesión renal aguda. En las infecciones virales,

existe una elevación mínima de la concentración de PCT. Por lo que su valor se centra en la detección de un proceso infeccioso, predictor temprano de infección sistémica y para el seguimiento de pacientes (por ejemplo niveles <0.25 ng/dl o descenso >80% apoyan la suspensión del antibiotico) (17,27,29).

**Tabla 5. Resumen de los biomarcadores identificados por Liu y colaboradores**

Biomarcador	Estudios	n	AUC (95% IC)	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)
<b>PCT</b>	59	7376	0.85 [0.82, 0.88]	0.79 [0.75, 0.83]	0.78 [0.74, 0.81]
<b>PCR</b>	45	5654	0.77 [0.73, 0.81]	0.75 [0.69, 0.79]	0.67 [0.58, 0.74]
<b>IL-6</b>	22	3450	0.79 [0.75, 0.82]	0.72 [0.63, 0.80]	0.73 [0.67, 0.79]
<b>sSTREAM-1</b>	8	831	0.85 [0.82, 0.88]	0.78 [0.66, 0.87]	0.78 [0.65, 0.87]
<b>Presepsina</b>	9	1510	0.88 [0.85, 0.90]	0.84 [0.79, 0.88]	0.77 [0.68, 0.84]
<b>LBP</b>	5	1136	0.71 [0.67, 0.75]	0.62 [0.53, 0.71]	0.70 [0.59, 0.79]
<b>CD64</b>	4	558	0.96 [0.94, 0.97]	0.87 [0.75, 0.94]	0.93 [0.87, 0.96]

Abreviaturas: PCT, procalcitonina. PCR, proteína C reactiva. IL-6, interleucina 6. sSTREAM-1, receptor soluble de células mieloides. LBP, proteína de unión a polisacarido. CD64, antígeno de diferenciación 64. AUC, área bajo la curva ROC. IC, intervalo de confianza.

Fuente: Liu et al. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. SpringerPlus. 2016. © Los autores.

### *Proteína C Reactiva (PCR)*

Es una proteína producida de forma aguda en el hígado como sustancia en pacientes con inflamación aguda que reacciona con el polisacárido C neumocócico. La IL-6 es el principal inductor de la producción de PCR, en sinergia con IL-1. La PCR favorece la adhesión de estructuras heterogéneas de origen tanto endógeno como exógeno (membranas alteradas, restos de células, bacterias y parásitos), modulando la activación del sistema complementario y estimulando la opsonización y fagocitosis. La concentración normal en sujetos sanos es <5 mg/dl. La síntesis hepática de PCR comienza a las 6-8 horas, sus concentraciones máximas ocurren entre 36 y 50 horas después del inicio del proceso inflamatorio. Aunque existe síntesis extrahepática en neuronas, placas ateroscleróticas, linfocitos y adipocitos, tiene muy poco impacto en las concentraciones séricas. Se incrementa en presencia

de infección bacteriana y en condiciones no infecciosas (artritis reumatoide, neoplasias, traumatismos, cirugía o daño tisular, etc). Se ha determinado que el valor de la PCR no es suficiente para discriminar entre pacientes infectados y no infectados, sin embargo tiene un alto valor predictivo negativo para excluir pacientes con sepsis (17,29).

#### *Interleucina 6 (IL-6)*

Producida por monocitos, fibroblastos, células endoteliales, queratinocitos, linfocitos T y células tumorales. Actúa como diferenciador de linfocitos B y activador de linfocitos T. Posterior a la administración de lipopolisacáridos o de una bacteria viva se ha visto que es liberada al sistema circulatorio por 4 a 6 horas, sus niveles disminuyen entre 24 a 48 horas. También propuesta como un marcador de temprano de sepsis y niveles elevados persistentes se han asociado con mayor mortalidad y falla orgánica múltiple (17,27,29).

#### *Receptor soluble de células mieloides (sTREM-1)*

Miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas que se expresan en neutrófilos y monocitos. Su expresión se aumenta ante la presencia de bacterias en ausencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica. Niveles plasmáticos mayores de 60 ng/ml son sugerentes de infección.

#### *Presepsina*

Un subtipo de glucoproteína soluble de CD14 presente en la membrana celular de macrófagos y monocitos, que sirve como receptor del LPS-LBP, activando así el receptor tipo Toll 4 (TLR4), con la liberación de citocinas que estimulan la respuesta inflamatoria sistémica en presencia de infección. La presepsina se libera tras la administración de endotoxina intravenosa en pacientes sanos durante las primeras 2 horas, alcanza su valor máximo a las 3 horas y vuelve al basal a las 4 a 8 horas, sin embargo, al igual que los marcadores biológicos descritos hasta ahora, existen factores como la alteración de la función renal con tasa de filtración glomerular < 30 ml/min que pueden dar lugar a un aumento de sus niveles. Se ha documentado que

tiene una mayor capacidad de predecir sepsis (en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad) en comparación con la PCT mostrando una buena sensibilidad (90%) y baja especificidad (50%) y se ha sugerido usarla en conjunto con niveles de procalcitonina (17,27).

#### *Proteína de Unión a Polisacárido (LBP)*

Se trata de una proteínas de 58 kDa, considerada un reactante de fase aguda producido por el hígado. Facilita la unión con el lipopolisacárido (LPS), formando un complejo que se une a los receptores TLR4 en los CD14 presentes en monocitos y macrófagos, provocando la transcripción de citocinas proinflamatorias. Niveles séricos normales van de 5 a 15 µg/ml, durante la sepsis puede alcanzar picos hasta 20 a 40 µg/ml dentro de las primeras 24 horas. Sin embargo también se ha reportado su elevación como respuesta inflamatoria no infecciosa (17,29).

#### *Antígeno de diferenciación 64 (CD64)*

Receptor de la superfamilia de inmunoglobulinas que se expresa en macrófagos y monocitos, y ante la presencia de infección bacteriana se expresa en neutrófilos por lo que representa un marcador de activación de neutrófilos que indica una fase temprana de la respuesta innata. Su principal limitación es que se trata de un estudio de citometría que incrementa sus costos y los estudios realizados han sido pequeños (17,27).

En los últimas décadas se han propuesto otros marcadores para el diagnóstico temprano de la sepsis entre citocinas (IL8, IP-10), anticuerpos contra Mn (hongos), volumen medio de neutrófilos, lipoproteínas de alta densidad, volumen medio plaquetario y otras proteínas de fase aguda, así como marcadores de estrés oxidativo entre los que se encuentra el ácido úrico, sin embargo aun faltan extender los estudios, además de valorar su accesibilidad dentro del tiempo crítico para el diagnóstico. Por lo que hoy en día el principal auxiliar diagnóstico y el más usado es el conjunto de PCR y PCT (29,30).

## TRATAMIENTO

El manejo tanto de los pacientes con sepsis como choque séptico debe ser considerado una urgencia médica. El abordaje inicial está enfocado en la prontitud para realizar las intervenciones, incluyendo la identificación del foco infeccioso y está encauzado en iniciar la terapia antibiótica apropiada y corrección de la hipoperfusión tisular mediante la reanimación hídrica (5,18,20). La primer iniciativa para estandarizar el manejo de estos pacientes fue por la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis y en su última actualización recomienda el paquete de atención en la primer hora (desde el ingreso a triage o cambios sugerentes de sepsis), criticada por el periodo de tiempo que se acorto con respecto a la previa (3 horas), el riesgo de terapia agresiva en la primer hora (sobretudo en pacientes con insuficiencia cardiaca o insuficiencia renal crónica), falta de validación en distintas poblaciones y la factibilidad de aplicarla (31,32).

**Tabla 6. 1-h Paquete de atención de la Campaña Sobreviviedo a la Sepsis**

Medición de niveles de lactato, volver a medir si el lactato inicial >2 mmol/l
Obtención de cultivos previo a la administración de antibióticos
Administrar antibióticos de amplio espectro
Inicio rápido de la administración de soluciones cristaloides a 30 ml/kg para hipotensión o lactato >4mmol/l
Uso de vasopresores si el paciente es hipotenso durante o despues de la administración de líquidos para mantener una TAM >65 mmHg

\*El minuto "cero" es definido como el ingreso al triage en el servicio de urgencias o si se presenta en otro servicio desde el primer registro consistente con todos los elementos de sepsis.

Abreviaturas: TAM, presión arterial media.

Fuente: Levy et al. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Intensive Care Med. 2018. © SCCM y ESIM.

### *Reanimación inicial*

Se comienda que el inicio de la reanimación se realice en la primera hora. La reanimación hídrica debe iniciar con soluciones cristaloides con un mínimo de 30

mg/kg, no se recomienda el uso de coloides con el riesgo incrementado de nefrotoxicidad y en caso de ser necesario su uso se prefiere la albúmina. Posterior a la reanimación inicial se recomienda se administren las soluciones parenterales de acuerdo al estado hemodinámico. La revaloración debe incluir las siguientes variables: frecuencia cardiaca, presión arterial, saturación de oxígeno arterial, frecuencia respiratoria, temperatura, diuresis y otras variables según estén disponibles. El objetivo de la presión arterial media (TAM) es de 65 mmHg (5,20,31,33).

Si la exploración clínica no lleva a un diagnóstico claro del tipo de alteraciones hemodinámicas se recomienda valorar el uso de medidas invasivas con el uso de variables dinámicas (33).

#### *Diagnóstico de la infección*

El inicio apropiado de antibiótico y control de la fuente de infección es esencial en el manejo de pacientes con sepsis. Se recomienda la obtención de cultivos microbiológicos incluso antes de iniciar el antibiótico ya que puede mejorar la posibilidad identificación del agente infeccioso, siempre y cuando no demore de manera importante el inicio del antibiótico (máximo 45 min). Para considerar que se trata de un cultivo adecuado debe incluir muestra para aerobios y anaerobios; los sitios más frecuentes para su toma son: sangre, líquido cefalorraquídeo, orina, heridas, secreciones respiratorias y otros líquidos corporales, de forma rutinaria no se sugiere los que requieran procedimientos invasivos para su toma. La decisión de los sitios a cultivar depende de la valoración clínica, se desaconseja policultivar (a excepción que no este claro el sitio de origen) (5,31,33).

#### *Tratamiento antibiótico*

El plazo máximo recomendado para el inicio de antibióticos es una hora. La terapia empírica de amplio espectro con uno o más antimicrobianos vía intravenosa con el fin de cubrir los agentes infecciosos probables de acuerdo a diferentes factores como: ubicación de la infección, patógenos prevalentes en el hospital y comunidad, patrones de resistencia antibiótica, presencia de deficiencias inmunitarias, edad,

comorbilidades y presencia de dispositivos invasivos. Se debe desescalar al paciente una vez que se haya identificado el patógeno y su sensibilidad antimicrobiana; o suspender en caso que se descarte infección (31,33).

#### *Control de la fuente*

Es la extracción del tejido infectado, drenaje de un absceso o la extracción de un dispositivo infectado. El control de la fuente se puede realizar mediante drenaje percutáneo o cirugía abierta o el simple retiro de un acceso vascular. Se ha visto que una identificación inadecuada del sitio de origen aumenta la mortalidad a 28 días de un 26% hasta 42% (18, 33).

#### *Vasopresores*

La restauración de la presión de perfusión es parte elemental en la reanimación del paciente y está recomendada la colocación un acceso venoso central en cuando sea posible. El objetivo es una presión arterial media (TAM) mayor de 65 mmHg (valorar meta si el paciente tiene hipertensión preexistente o enfermedad renal crónica). La norepinefrina es el vasopresor de elección por su potencia y riesgo reducido de actividad arritmogénica. El uso agregado de vasopresina esta indicado como ahorrador de catecolaminas. El uso de dosis bajas de dopamina ya no está indicado como nefroprotección, unicamente en presencia de datos de disfunción miocárdica (18, 33).

#### *Medición de lactato*

No es un marcador directo de hipoperfusión, sin embargo sirve de apoyo diagnóstico ya que se eleva en casos de hipoxia, aumento de la glicólisis anaerobia. Niveles iniciales mayores de 2 mmol/l se espera se normalizen a las 2 a 4 horas de inicio de la reanimación. Su importancia pronóstica (>4mmol/l) se asocia con mayor severidad y su disminución se asocia a mejoría, sin embargo la reanimación dirigida por niveles de lactato aun queda en controversia, ya que el lactato se eleva en otras situaciones como insuficiencia hepática, fármacos, diabetes descontrolada, intoxicación por salicilatos y alcohol (2, 5, 18, 31).

### *Control glucémico y apoyo nutricional*

Las metas de control glucémico es mantener debajo de 180 mg/dl, evitando un control estricto con insulina de acción rápida. No está recomendado el inicio de nutrición parenteral temprana (primeros 7 días), en caso de ser posible iniciar nutrición enteral temprana, se asocia a mayor riesgo de traslocación bacteriana (18,33).

### *Otras terapias*

El uso de corticoesteroides esta indicado en sospecha de insuficiencia suprarrenal, persistencia inestabilidad hemodinámica a pesar de reanimación hídrica adecuada y uso de vasopresor. La dosis recomendada de hidrocortisona es de 200mg/día. En cuanto a la administración de hemoderivados: concentrado eritrocitario si hemoglobina <7 g/dl en ausencia de otras comorbilidades con cardiopatía isquémica o hemorragia grave, no se recomienda el uso de eritropoyetina para corrección de anemia por sepsis, el uso de plasma fresco congelado para corrección de trastorno de coagulación sólo en caso de hemorragia o procedimientos invasivos (18,33).

Se recomienda el uso de tromboprofilaxis farmacológica en ausencia de contraindicaciones para su uso y siempre que sea posible combinar con medidas de tromboprofilaxis mecánicas o en caso de que la primera esté contraindicada (2,33).

## OTRAS HERRAMIENTAS

En las últimas décadas se han buscado nuevas estrategias para disminuir la incidencia y mortalidad por sepsis, entre estas se encuentra reevaluar el requerimiento de terapia intensiva diario mediante escalas de severidad (18).

### *APACHE*

Es una de las escalas más conocidas, el APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) introducida en 1981 como APACHE I la cual constaba de 34

variables, pero pronto cayó en desuso al ser sustituida en 1985 por una versión más reducida con 12 variables, el APACHE II. En 1991 apareció el APACHE III, que al requerir hacer un cálculo más complejo no logró desplazar la utilidad de su antecesor (34,35).

Fue hasta el 2006 que se publica la última actualización, APACHE IV, que ha demostrado buena calibración y discriminación, con 116 variables abarca el análisis de otros subgrupos como el postquirúrgico de trasplante hepático; se ha comparado con la segunda versión del APACHE destacando su mayor complejidad de cálculo y falta validación en distintas poblaciones, siendo en la actualidad el APACHE II la escala mejor validada y más usada por su accesibilidad y simplicidad (35,36).

La escala APACHE II consta de dos componentes, la primera es la evaluación fisiológica aguda que incluye los siguientes parámetros fisiológicos: temperatura, tensión arterial media, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial de oxígeno, pH arterial, niveles de sodio, potasio y creatinina séricos, hematocrito, cuenta de leucocitos y puntuación de la escala de Glasgow; a cada variable se le asigna un puntaje de 0 a 4. El segundo componente es la evaluación de salud crónica, que califica la edad y estado de salud previo del paciente como la presencia de inmunocompromiso, insuficiencia hepática, cardíaca o renal, si requirió someterse a un procedimiento quirúrgico de urgencia o programado. La suma de ambos componentes da el puntaje total, con un puntaje máximo de 71.

En México el APACHE II, fue evaluada en un hospital de concentración en 2013 mostró una buena discriminación (OR=0.77; IC 0.73-0.81,  $p<0.001$ ), con una sensibilidad generalizada del 56%, especificidad 100% con valor predictivo positivo de 100% y negativo de 92%, considerándose confiable para predecir mortalidad (37).

## *SOFA*

Se trata de un sistema creado en 1994 por la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM) con el fin de poder realizar una medición objetiva del grado de disfunción orgánica. Está basado en 6 variables diferentes: cardiovascular, hepático, coagulación, renal, sistema nervioso central y respiratorio. Tradicionalmente se calcula al ingreso y cada 24 horas, su valor principal es predictivo para mortalidad y días estancia hospitalaria en UCI. Ha mostrado mejor discriminación que los criterios de respuesta inflamatoria sistémica. Desde el consenso de Sepsis-3 se extendió su uso en sepsis (38–40).

## *SAPS II*

Puntuación simplificada aguda fisiológica (SAPS) se creó con el fin de simplificar la recolección de datos y su análisis. Se divide en dos tipos de variables las dicotómicas (presencia/ausencia de neoplasia, VIH, etc) y variables continuas (presión arterial, niveles de Na, K, etc.). La versión más actualizada es el SAPS III, ha mostrado una mejor discriminación que APACHE II, pero menor calibración y no ha sido validada en población mexicana (41).

Todas estas escalas, así como el Modelo de Predicción de Mortalidad (MPM), han sido inicialmente creadas para pacientes críticos, su valor es pronóstico por lo que son usadas al ingreso de la UCI y para reevaluar el paciente cada 24 horas. La más utilizada hasta la actualidad es el APACHE II, que comparada contra el SOFA y SAPS II ha mostrado mejor discriminación (41,42).

## ACIDO ÚRICO

El ácido úrico es un compuesto orgánico ( $C_5H_4N_4O_3$ -7,9-dihidro-1H-purina-2,6,8(3H)-triona) producto final de la degradación de purinas (adenina y guanina) o sintetizado a partir 5-fosforribosil-1-pirofosfato (5-PRPP) y glutamina. Su síntesis se lleva principalmente en hígado, intestino y otros tejidos como músculo, riñones y tejido endotelial. Debido a que las purinas de la dieta no se utilizan en gran medida para la síntesis de ácidos nucleicos de las células, el enterocito las degrada en ácido úrico (43–46).

Para la conversión de adenina y guanina en ácido úrico están involucradas varias enzimas. El primer paso consiste en la conversión de monofosfato de adenosina (AMP) en inosina, que puede ser por dos vías:

1. Removiendo un grupo amino por la enzima desaminasa, formando monofosfato de inosina (IMP), este es fosforilado por una nucleotidasa formando inosina.
2. Removiendo primero el grupo fosfato por la nucleotidasa para formar adenosina, seguido por la desaminación para obtener inosina.

En el caso del monofosfato de guanina se convierte en guanosina por una nucleotidasa. Los nucleósidos (inosina y guanosina) son convertidos a purinas (hipoxantina y guanina) por la purina nucleósido fosforilasa (PNP). Posteriormente los nucleósidos se convierten en xantina: la hipoxantina es oxidada por la xantina-oxidasa (XO), mientras que la guanina es desaminada por la guanina desaminasa. La xantina es nuevamente oxidada por la XO para obtener el producto final: ácido úrico (43).

A niveles de pH fisiológico se comporta como un ácido débil, por lo que se encuentra principalmente en forma de sal, urato. Entre mayores niveles de ácido úrico sérico (>6.8 mg/dl), mayor formación de cristales de urato monosódico por su baja solubilidad. Los niveles séricos normales son de 1.5 a 6 mg/dl en mujeres y 2.5 a 7

mg/dl en hombres. A diferencia de otros mamíferos el hombre no puede oxidar el ácido úrico en una molécula más soluble como alantoína por falta de expresión de la enzima uricasa (43,46).

La síntesis y catabolismo de las purinas es constante, entre 300 a 400mg/día. A nivel renal se excretan aproximadamente dos tercios y el otro tercio se elimina a nivel gastrointestinal. En el riñón se filtra, reabsorbe y secreta. En condiciones normales, 98% del ácido úrico filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal y el 2% restante constituye casi 20% de la cantidad total excretada. El restante 80% proviene de secreción tubular. La excreción de ácido úrico con un régimen alimentario sin purinas es de casi 0.5 g/día y en el caso de un régimen alimentario regular es de 1 g/día (43,46).

## FUNCIONES FISIOLÓGICAS

Previamente se pensaba que era únicamente un producto de desecho de purinas, sin embargo, la mayoría del ácido úrico es filtrado a nivel renal y casi el 90% va a ser reabsorbido, lo implica que debe tener un rol fisiológico importante. Entre las funciones a las que se ha asociado esta la actividad antioxidante y mediador de procesos inmunes (43,47).

### *Antioxidante*

Se estima que hasta la mitad (35%-60%) de capacidad antioxidante es por el ácido úrico, en comparación con otras sustancias antioxidantes (ácido ascórbico, tocoferoles, metionina y glutatión) su concentración es mucho mayor y la capacidad de tener accesos a compartimentos extracelulares (líquido sinovial, linfático, intersticial). Representa el mayor inhibidor de oxidación inducida por ozono en plasma. Su capacidad se atribuye a la formación de aniones de ácido úrico para neutralizar las especies reactivas de oxígeno (43,47,48).

### Mediador de procesos inmunes

Se ha demostrado que el ácido úrico se eleva ante el estímulo de alérgenos, tiene la capacidad de activar células epiteliales, estimulando la liberación de lipoproteína tímica estromal e IL-33, de esta forma regulando las reacciones de hipersensibilidad tipo 2 (43,47,48).

### *Mecanismo de defensa en procesos neurodegenerativos*

Algunos estudios han documentado niveles bajos de ácido úrico en pacientes con esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y Alzheimer, enfermedades donde su parte de su fisiopatología es por daño de radicales libres (ROS) (43,47,48).

### POTENCIAL PATOGENICO

Por otra parte se conoce actualmente al ácido úrico como un factor de riesgo cardiovascular en asociación con hipertensión, enfermedad renal crónica, aterosclerosis y diabetes mellitus (49,50). Se sabe que la concentración de ácido úrico se ve influenciada por varios factores como sobreproducción, disminución de la tasa de filtración glomerular, hipoperfusión, alteración en la reabsorción tubular y disminución de su eliminación (43,51). Su elevación se ha reportado en situaciones de hipoxia como en insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (52,53). Así mismo como factor de progresión de enfermedad renal crónica. Sin embargo en patologías agudas la mejor descrita es el síndrome de lisis tumoral en pacientes con leucemia mieloide aguda (54).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A nivel global la sepsis representa un problema de salud pública, un reto epidemiológico con falta de información y cambios en la terminología, se trata de una patología más que está siendo sub-diagnosticada (3,5,12). El Estudio Mundial de la Carga de Enfermedades en 2017 reportó 48.9 millones de casos y 11 millones de muertes, que representa el 20% de las muertes anuales a nivel mundial (12).

En el 2001 fue creada la primer iniciativa para estandarizar y optimar el manejo fue la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis, sin embargo no ha sido suficiente. En 2016, se actualizó la definición de sepsis implementando la escala de SOFA con lo que se mejoró el valor predictivo, así como la especificidad para el diagnóstico de sepsis. Sin embargo esta nueva definición ha sido poco aceptada, entre sus desventajas ha descotado su menor sensibilidad con respecto a los criterios de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), falta de validación y la accesibilidad para contar con los recursos necesarios para realizar un diagnóstico temprano (7,9).

Se han propuesto otras estrategias para disminuir la incidencia y mortalidad por sepsis, entre estas se encuentra reevaluar el requerimiento de terapia intensiva diario mediante escalas de severidad o pronósticas. El propósito es tener una herramienta que de forma temprana tenga la capacidad de predecir la gravedad del paciente y poder instaurar un tratamiento temprano (18,55). Entre las escalas más reconocidas, validadas en pacientes críticos y con sepsis (entre otras patologías como pacientes post-quirúrgicos) está APACHE II y SOFA (41,42).

Otra estrategia ha sido la búsqueda de biomarcadores para sepsis, infección y respuesta inflamatoria sistémica. Algunos de ellos van desde lipoproteínas de alta densidad, volumen medio plaquetario, procalcitonina hasta estudios más complejos como interleucinas, proteínas de fase aguda y receptores de lipopolisacáridos e inmunoglobulinas, incluso el ácido úrico en relación con la presencia de lesión renal

aguda (LRA) como un indicador indirecto. Sin embargo no existe hasta la fecha ningún biomarcador para el diagnóstico de sepsis (27,30,52).

En la última década se ha propuesto estudiar el ácido úrico, con base al conocimiento que se tiene de sus funciones como mecanismo antioxidante en presencia de una respuesta inflamatoria e incluso su relación con algunos mecanismos reguladores de la inmunidad (43).

Se ha investigado su asociación con lesión renal aguda o de respuesta inflamatoria, incluso como factor pronóstico o predictivo de severidad (52,56,57). Sin embargo, sólo se ha reportado un 85.2% de mayor riesgo de mortalidad en asociación a LRA y SIRA (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda), mayor puntaje en escalas pronósticas de mortalidad como MEDS (Mortalidad Asociada a Sepsis en Urgencias) y mayor riesgo de uso de ventilación mecánica invasiva (8,21-23). En México, se estudió la relación del delta de ácido úrico con un valor de corte de 3.3 mg/dl en relación a la escala de APACHE II >20 puntos con una  $p=0.027$  (61).

La sepsis es una enfermedad ampliamente conocida, cada vez con mayor entendimiento de sus mecanismos fisiopatológicos, empero no se ha podido llegar a criterios diagnósticos certeros y continua siendo un problema de salud pública serio en nuestro país. Por lo que nosotros nos preguntamos: ¿existe correlación entre la concentración sérica de ácido úrico y la severidad de la sepsis medida por APACHE II en pacientes de la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Naucalpan?

## **JUSTIFICACIÓN**

Unos de los principales factores que favorece la sobrevida en pacientes con sepsis es el inicio temprano de reanimación, por lo que su diagnóstico tardío o la infraestimación de la severidad del paciente contribuyen a una evolución tórpida (31).

En la lucha contra la sepsis sigue siendo una constante evaluar nuevas herramientas o biomarcadores que correlacionen con la severidad de la enfermedad y que permitan una detección temprana con el fin de predecir que paciente tiene mayor riesgo de progresar a cuadros más graves, de esta forma determinar un impacto importante en la sobrevida (27).

Como bien se sabe la sepsis es un problema de salud pública a nivel mundial, con mayor incidencia y tasas de mortalidad en países de mediano y bajo índice socioeconómico como el nuestro, donde los pocos estudios epidemiológicos han mostrado una mortalidad de un 30% hasta 80%, el costo por pacientes va de 600,000 hasta 1,800,000 pesos mexicanos y suponiendo que el 20% de los ingresos a las unidades de terapia intensiva es por sepsis, estamos hablando 769 millones de pesos anuales (15,16).

Medir la concentración sérica de ácido úrico es una estrategia de bajo costo y accesible en hospitales de segundo nivel con recursos hospitalarios restringidos, incluso en nuestro hospital no se cuenta con los recursos suficientes para completar la escala de SOFA de acuerdo a los criterios de Sepsis-3 o niveles de lactato para choque séptico. El ácido úrico es parte de la batería de estudios de la química sanguínea. Por lo que se propone evaluar la correlación del ácido úrico con criterios de severidad en pacientes con sepsis hospitalizados en la unidad de terapia intensiva.

## **HIPÓTESIS**

Ha: Existe correlación entre la concentración sérica de ácido úrico y la severidad de la sepsis medida por APACHE II en pacientes de la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Naucalpan.

Ho: No existe correlación entre la concentración sérica de ácido úrico y la severidad de la sepsis medida por APACHE II en pacientes de la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Naucalpan.

## **OBJETIVOS**

Primario: Evaluar la correlación entre la concentración sérica de ácido úrico y la severidad de la sepsis medida por la escala de APACHE II en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Naucalpan.

Secundarios:

- Determinar niveles de ácido úrico de los pacientes que ingresen con criterios de sepsis a terapia intensiva
- Determinar la severidad de la sepsis mediante la escala de APACHE II en pacientes que ingresen a terapia intensiva
- Determinar la proporción de pacientes con lesión renal aguda
- Cuantificar los días de estancia hospitalaria en terapia intensiva
- Determinar la mortalidad a 30 días

## **MÉTODO**

### *DISEÑO DEL ESTUDIO*

Es un diseño observacional, ambispectivo, transversal y analítico.

### UNIVERSO Y MUESTRA DE TRABAJO

#### *Población de estudio*

Pacientes con diagnóstico de sepsis ingresados al servicio de Terapia Intensiva del Hospital General de Naucalpan “Dr. Maximiliano Ruiz Castañeda” ISEM, que cumplan con los criterios de inclusión.

#### *Tamaño de la muestra*

Se incluyeron el total de pacientes con criterios de inclusión en el periodo de estudio.

#### *Criterios de Inclusión:*

- Mayores de 18 años
- Primer ingreso a terapia intensiva
- Cumplan criterios de sepsis de acuerdo a la campaña sobreviviendo a la sepsis
- Cuenten con reporte de nivel de ácido úrico dentro los laboratorios de rutina de ingreso a terapia intensiva

#### *Criterios de Exclusión*

- Diagnóstico previo de enfermedad renal crónica, insuficiencia hepática crónica, insuficiencia cardiaca crónica o neumopatía crónica
- Diagnóstico previo de hiperuricemia
- Diagnóstico previo de litiasis renal por uratos
- Uso previo de uricosuricos
- Embarazo
- Uso de nutrición parenteral o dieta hiperproteica a su ingreso

## INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

Formato de recolección de datos en el anexo 1.

Se usó la escala pronóstica de APACHE II validada para evaluación de pacientes críticos en las unidades de terapia intensiva, que ha mostrado buena discriminación y calibración en la población mexicana para predecir mortalidad (35).

## DESARROLLO DEL PROYECTO

### *Etapa retrospectiva*

1. Se solicitaron expedientes en el servicio de Archivo Clínico desde agosto 2018 a agosto 2019 que contuvieran las palabras clave de terapia intensiva y sepsis, a los cuales se les aplicaron los criterios de inclusión.
2. De los expedientes seleccionados se llenó la hoja de registro de datos a partir del expediente, donde se recolectó información demográfica (edad, género, escolaridad, comorbilidades, diagnóstico infeccioso), y resultados de niveles séricos de ácido úrico, puntuación de APACHE II (en caso de no reportarla se calculó con los datos a su ingreso a la UCI), niveles séricos de creatinina y días de estancia hospitalaria (anexo 1).

### *Etapa prospectiva*

3. Se seleccionaron aquellos pacientes que ingresaron por primera vez a la UTI del hospital general de Naucalpan.
4. A los pacientes seleccionados se les aplicaron criterios de inclusión y de exclusión.
5. Se completó la hoja de registro de datos a partir del expediente, donde se obtendrá información demográfica (edad, género, escolaridad, comorbilidades, diagnóstico infeccioso), resultados de ácido úrico y puntuación de APACHE II (anexo 1).

6. Los datos obtenidos en ambas etapas se concentraron en una hoja de cálculo de Excel.
7. Se procesaron en el software STATA versión 16 para su análisis estadístico.

## LÍMITE DE ESPACIO Y TIEMPO

Se realizó en las instalaciones del Hospital General de Naucalpan, inició a partir que su aprobación por la Secretaría de Investigación y Estudios Avanzados de la UAEMex y el Comité de Ética en investigación del hospital. Se recabó información de expedientes clínicos actuales en el periodo comprendido entre agosto 2018 y agosto 2020.

## DISEÑO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables demográficas numéricas se presentaron como la media y desviación estandar, en tanto que las variables cualitativas como porcentajes, tablas y gráficos.

Se aplicó el Test de Shapiro-Wilk a las variables numéricas de resultado (ácido úrico y APACHE II), que mostraron una distribución no normal y posteriormente se uso el coeficiente de Correlación de Spearman. Se procesaron con el paquete estadístico de STATA versión 16.

## OPERALIZACIÓN DE VARIABLES

### *Variables de resultado*

Nombre de la variable	Definición teórica	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de medición
Ácido úrico sérico	Compuesto orgánico formado por carbono, oxígeno, hidrogeno	Medición ácido úrico, obtenido de una muestra sanguínea en las primeras 36 horas	Cuantitativa Continua	mg/dl

	y nitrógeno (C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> ) medido en plasma.	en las primeras 36 horas de ingreso a la unidad de terapia intensiva		
APACHE II	Sistema de puntuación de gravedad, con el acrónimo de "Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II"	La puntuación obtenida de la suma de los dos apartados: fisiológico y estado de salud preadmisión.	Cuantitativa continua	Puntos
Mortalidad hospitalaria	Número de defunciones que ocurren durante la estancia hospitalaria en unidad de terapia intensiva	Número de defunciones que ocurren en los primeros 28 días que ingresa un paciente	Cualitativa nominal	Proporción
Días de estancia hospitalaria	Días de estancia en la unidad de terapia intensiva	Número de días que ocurren desde el ingreso del paciente a la unidad de terapia intensiva hasta su egreso de la misma	Cualitativa continua	Días

### *Variables demográficas*

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición teórica</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Nivel de medición</b>
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.	Años cumplidos al momento de ingreso a la terapia intensiva	Cuantitativa discreta	Años
Género	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres.	Determinado por su fenotipo	Cualitativa nominal	Femenino o Masculino
Escolaridad	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un	Último grado de estudios cursado y completado	Cualitativa Categórica	Nula, Primaria, Secundaria, Bachillerato y Profesional

	establecimiento docente.			
Comorbilidad	Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo.	Cualquiera de los siguientes diagnósticos previos a su ingreso: diabetes mellitus.	Cualitativa categórica	1. Diabetes mellitus 2. Ninguna 3. Otras
Diagnóstico infeccioso	Determinación de la naturaleza infecciosa de una enfermedad	Enfermedad infecciosa o sospechada a su ingreso a la terapia intensivo y asociada a la sepsis	Cualitativa categórica	Determinado por la nota de ingreso: respiratorio, digestivo, tracto genitorinario, sistema nervioso central
Lesión renal aguda	Descenso abrupto de la función renal	Cualquiera de los siguientes criterios que se presume ocurrieron el paso de los últimos 7 días: - Estadio 1: aumento de la creatinina sérica 1.5 a 1.9 veces la basal o aumento >0.3 mg/dl en 48 horas o gasto urinario <0.5 ml/kg/h durante 6 a 12 horas - Estadio 2: aumento de la creatinina sérica 2 a 2.9 veces la basal o gasto urinario <0.5 ml/kg/h >12 horas - Estadio 3: aumento de la creatinina sérica >3 veces la basal o aumento >4 mg/dl o inicio de terapia de reemplazo renal o gasto urinario <0.3 ml/kg/h durante >12 horas o anuria >12 horas	Cualitativa ordinal	Ausente, estadio 1, estadio 2, estadio 3.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

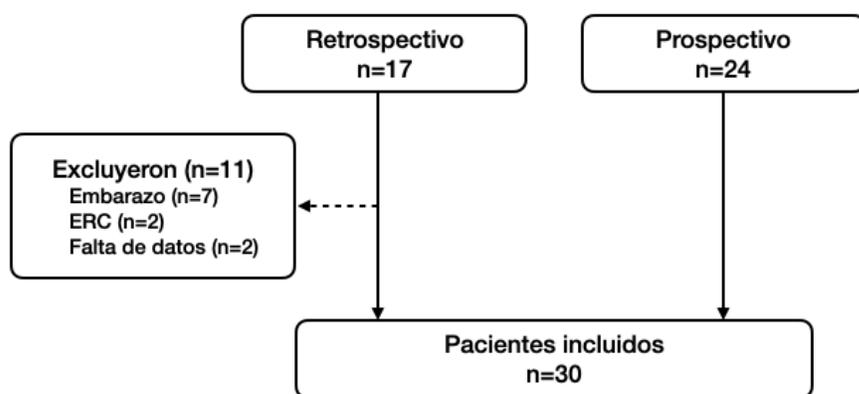
El estudio se llevó a cabo de acuerdo a lo dispuesto en el título quinto de la Ley General de Salud (62) y se dió a aprobación del comité de ética y el comité de investigación de este hospital. Debido al objetivo del estudio, se considera que es observacional donde el reactivo de ácido úrico es parte de los estudios de laboratorio que se solicitan dentro de la rutina de terapia intensiva (incluido en la química sanguínea), se trata de una investigación sin riesgo acorde al artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (63) y no requiere consentimiento escrito.

El investigador se comprometió a la protección de los derechos de los sujetos de investigación, contó con una carta de confidencialidad para la protección de datos de este protocolo ante el comité de investigación (anexo 2), de acuerdo a lo establecido en la Ley de datos personales artículo 5 y 16.

## **RESULTADOS**

Se recabaron 17 expedientes entre agosto 2018 y agosto 2019 de pacientes hospitalizados en la UCI con diagnóstico de sepsis, se excluyeron 7 expedientes al ser pacientes embarazadas, 2 con enfermedad renal crónica y 2 que no reportaban resultado de ácido úrico, únicamente 6 expedientes cumplieron con los criterios de inclusión. De la etapa prospectiva se incluyeron 24 pacientes. (Figura 1).

**Figura 1.** Diagrama de flujo de selección de pacientes



Fuente: base de datos protocolo.

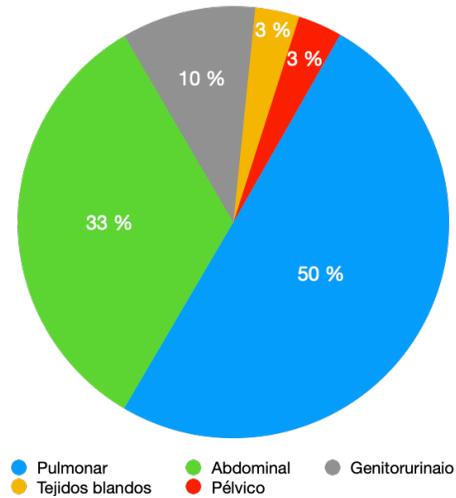
Se incluyeron un total de 30 pacientes, de los que 16 (53.3%) eran mujeres y 14 (46.6%) hombres; la edad media fue de 49.4 años. La mitad de los pacientes tenían escolaridad primaria, 8 pacientes con secundaria, 5 sin escolaridad, bachillerato y profesional 1 respectivamente. El diagnóstico infeccioso principal fue de origen pulmonar (50%) seguido por abdominal (33.3%), genitourinario (10%), pélvico (3.3%) y tejidos blandos (3.3%) como se muestra en la figura 2. El 36.6% de los pacientes no tenían comorbilidades, otro 36.6% tenían diabetes mellitus, mientras que 26.6% presentaron otras comorbilidades, la principal fue hipertensión arterial con 9 pacientes de los cuales 5 también padecían diabetes mellitus, las otras comorbilidades fueron papilomatosis laríngea, epilepsia, esquizofrenia y retraso psicomotor. Un tercio de los pacientes no hicieron lesión renal aguda, 40% presentaron un estadio 1, 10% estadio 2 y 16.6% estadio 3. (Figura 3). El motivo de egreso de 11 pacientes fue de mejoría, 17 por defunción y 2 por alta voluntaria.

**Tabla 7.** Características demográficas de la población en estudio

Variable	n (%)	Media (DS)
Edad		49.4 (17.53)
Sexo		
Femenino	16 (53.3)	
Masculino	14 (46.6)	
Escolaridad		
Nula	5 (16.6)	
Primaria	15 (50)	
Secundaria	8 (26.6)	
Bachillerato	1 (3.3)	
Profesional	1 (3.3)	
Diagnóstico infeccioso		
Pulmonar	15 (50)	
Abdominal	10 (33.3)	
Genitorurinario	3 (10)	
Pélvico	1 (3.3)	
Tejidos blandos	1 (3.3)	
Comorbilidad		
Diabetes mellitus	11 (36.6)	
Ninguna	11 (36.6)	
Otros	8 (26.6)	
Lesión renal aguda		
Sin lesión	10 (33.3)	
AKIN 1	12 (40)	
AKIN 2	3 (10)	
AKIN 3	5 (16.6)	
Creatinina		1.65 (1.08)
Ácido úrico		6.04 (3.61)
APACHE II		17.7 (7.87)
Días de estancia hospitalaria		16.5 (11.87)
Motivo de egreso		
Mejoría	11 (36.6)	
Defunción	17 (56.6)	
Voluntaria	2 (6.6)	

Fuente: base de datos protocolo.

**Figura 2.** Distribución de los diagnósticos infecciosos de la población de estudio



Fuente: base de datos protocolo.

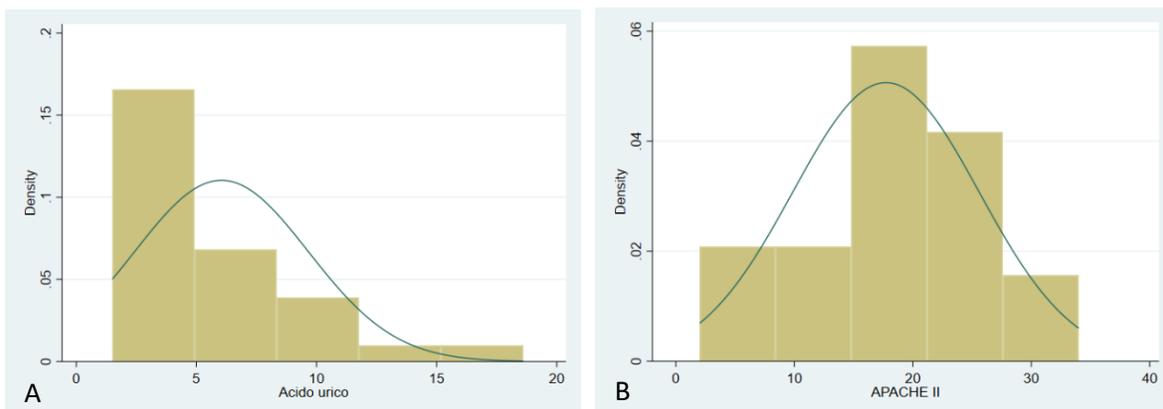
**Figura 3.** Distribución de los estadios de lesión renal aguda de la población de estudio



Fuente: base de datos protocolo.

La media de los niveles séricos de ácido úrico fue de 6.04 mg/dl con una distribución no normal ( $w=0.85$ ,  $p=0.0$ ); la media del puntaje de APACHE II fue de 17.7 con una distribución normal ( $w=0.97$ ,  $p=0.7$ ) de acuerdo al Test de Shapiro-Wilk. (Figura 4). Entre ambos resultados hubo correlación baja con un  $Rho=0.35$ , con una prueba de hipótesis que muestra un comportamiento independiente entre ambas variables ( $pr=0.0557$ ). (Figura 5).

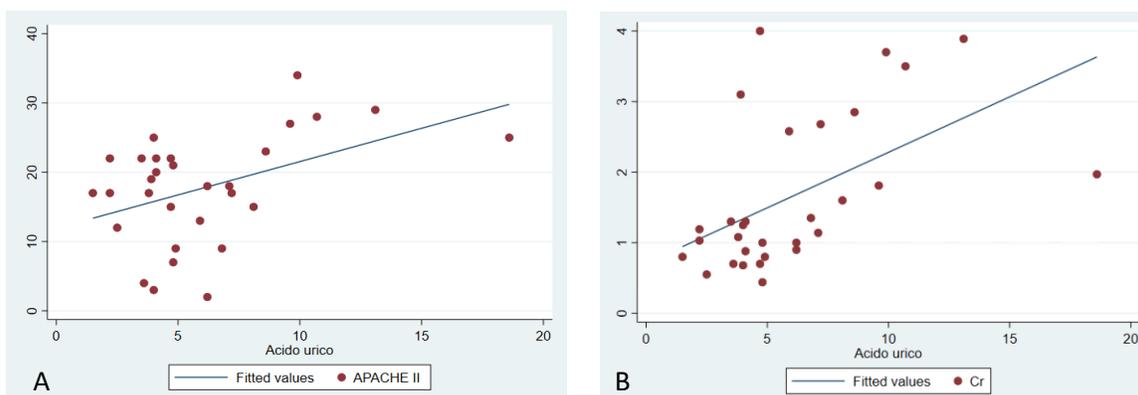
**Figura 4.** Distribución de ácido úrico (A) y APACHE II (B)



Fuente: base de datos protocolo.

La correlación entre ácido úrico y el grado de lesión renal aguda fue baja ( $Rho=0.47$ ) y con un comportamiento independiente entre ambas variables ( $p=0.008$ ). Sin embargo la correlación entre ácido úrico y niveles séricos de creatinina fue moderada ( $Rho=0.54$ ) (Figura 5).

**Figura 5.** Diagrama de dispersión entre niveles séricos de ácido úrico y puntuación de APACHE II (A) y entre niveles séricos de ácido úrico y creatinina (B).



Fuente: base de datos protocolo.

## **DISCUSIÓN**

La sepsis sigue siendo un padecimiento de gran importancia a pesar de los avances en la medicina y el desarrollo de antibióticos de amplio espectro. En la actualidad no se ha encontrado ningún biomarcador que correlacione con la gravedad de la sepsis y que pudiese determinar un impacto en la sobrevida del paciente. En nuestro estudio la correlación entre el puntaje de la escala de APACHE II, como herramienta para estadificar la gravedad de la sepsis, tuvo una correlación baja con respecto a los niveles séricos de ácido úrico con un comportamiento independiente entre ambas variables, que coincide con el estudio prospectivo de Chuang C. y colaboradores con 73 pacientes, que reporta una correlación baja entre APACHE II y niveles séricos de ácido úrico ( $r = 0.426$ , 95% [CI] 0.2–0.6;  $P < 0.001$ ), así como con la capacidad antioxidante total ( $r = 0.306$ , 95% CI 0.082–0.501;  $P = 0.009$ ), sin embargo advierte una correlación fuerte entre los niveles de ácido úrico y la capacidad antioxidante total (64). Contrario a lo reportado en la cohorte prospectiva de Akbar S. y colaboradores con 144 pacientes donde el 83%.3 de los pacientes con ácido úrico  $>7$  mg/dl y sólo 16.7% con ácido úrico  $<7$  mg/dl presentaron un APACHE II  $>20$  puntos (58).

Realmente no se ha podido demostrar una asociación entre el ácido úrico y el estado de gravedad de los pacientes, en el estudio de Lee H. y colaboradores con una población de 237, compara 2 grupos con niveles de ácido úrico bajo ( $<3$  mg/dl) y normal-alto ( $>3$  mg/dl) en relación con la severidad en el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA), sin encontrar diferencia significativa con la escala de APACHE II ( $p=0.855$ ) o severidad del SIRA ( $p=0.945$ ), empero reporta que niveles bajos de ácido úrico se asocian a menor mortalidad (OR 0.254, 95% CI 0.068–0.954,  $P= 0.042$ ) (53). Opuesto a la cohorte retrospectiva de Chen Q. y colaboradores con 2123 pacientes críticos admitidos a la UCI no hubo diferencia significativa en los niveles de ácido úrico al ingreso entre sobrevivientes y no sobrevivientes (log-rank test:  $p=0.88$ ) y un área bajo curva ROC con bajo valor predictivo, sin embargo se trata de un estudio no específico de pacientes con sepsis (65). En nuestro estudio

unicamente 4 pacientes tuvieron niveles  $<3$  mg/dl y fallecieron 3 de ellos y de los 8 pacientes con hiperuricemia ( $>7$  mg/dl) 3 fallecieron, nuestro estudio no fue diseñado con estos fines pero en el futuro se pueden proponer estudios comparativos de hiper/hipouricemia como pronóstico de mortalidad.

Otro estudio que cabe resaltar es el de Peralta A. y colaboradores donde no se encuentra correlación entre los niveles iniciales o finales de ácido úrico y la escala de APACHE II, más si se reporta correlación entre el delta de ácido úrico de 3.3 mg/dl en pacientes con APACHE II  $>20$  pts y de 1.9 mg/dl con APACHE II  $<20$  pts ( $r=0.034$ ,  $p=0.027$ ); y el delta con respecto a la mortalidad de 3.3 mg/dl vs 2 mg/dl en sobrevivientes ( $p=0.034$ ) (61).

Así mismo no se encontró asociación entre el grado de lesión renal aguda y los niveles de ácido úrico como se ha demostrado en otros estudios (54,56,57). La discrepancia entre los resultados puede explicarse por el tamaño de la muestra en nuestro estudio que no fue calculada debido a la poca cantidad de camas en nuestra UCI y un gran número de pacientes excluidos por comorbilidades que pueden tener efectos sobre los niveles de ácido úrico. Por situaciones circunstanciales, se modificó el tipo de pacientes de la UCI, aumentando los casos de sepsis de origen respiratorio que cumplieron la definición de sepsis, secundario a la pandemia. Otra característica que puede modificar los niveles de ácido úrico y que no fue tomada como variable son los niveles de albúmina sérica al disminuir el transporte.

A pesar de no encontrar una asociación entre el ácido úrico y la severidad de la sepsis, no hay estudios suficientes para descartar su relación con el estado de gravedad de estos pacientes. En el estudios futuros se propone eliminar el sesgo de muestra y buscar en relación con la mortalidad o con el delta que se ha asociado con el APACHE II como una disminución global del ácido úrico en pacientes graves, sin importar las concentraciones iniciales.

## **CONCLUSIONES**

Las concentraciones de ácido úrico no se correlacionaron con la gravedad de la sepsis, ambas variables tuvieron un comportamiento independiente por lo que se acepta la hipótesis nula.

## **RECOMENDACIONES O SUGERENCIAS**

Se recomienda evaluar el apego a las recomendaciones por la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis, evaluar las herramientas diagnósticas y de tratamiento con las que se cuenta en el hospital y sensibilizar al personal médico para lograr una detección temprana.

Se sugiere realizar este estudio con un cálculo de la muestra, tomar en cuenta otras variables como albúmina.

Se sugieren estudios de correlación entre mortalidad y delta de ácido úrico.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Luis Antonio Gorordo-Delsol. Sepsis: el enemigo oculto entre líneas. *Rev Med Inst Mex Seg Soc.* 2017;55(4):423.
2. Raúl Carrillo Esper, Carlos Alberto Peña Pérez, Jesús Ojino Sosa Garcia, editores. *Sepsis: de las bases moleculares a la Campaña para incrementar la supervivencia.* 1ª. México: Intersistema Editores; 2015.
3. Reinhart K, Daniels R, Kisson N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. *NEJM.* 2017;377:414–7.
4. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and Septic Shock: A History. *CritCare Clinics.* 2009;25(1):83–101.
5. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med.* 2009;7:1–13.
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. *Chest.* 1992;101(6):1644–55.
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29(4):530–8.
8. 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.
9. Simpson SQ. SIRS in the Time of Sepsis-3. *Chest.* 2018;153(1):34–8.
10. Engoren M, Seelhammer T, Freundlich RE, Maile MD, Sigakis MJG, Schwann TA. A Comparison of Sepsis-2 (Systemic Inflammatory Response Syndrome Based) to Sepsis-3 (Sequential Organ Failure Assessment Based) Definitions—A Multicenter Retrospective Study. *Crit Care Med.* 2020;48(9).
11. Morales XO, Esquivel AAC, Ibáñez EXT, Cruz FL. Validación de la nueva definición de sepsis en el servicio de urgencias. *An Med (Mex).* 2018;63(1):6–13.
12. Global report on the epidemiology and burden of sepsis- current evidence, identifying gaps and future directions [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 p. 1–55. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334216/9789240010789-eng.pdf>

13. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395:200–11.
14. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1552–62.
15. Amézquita JNR, Molina AA. La sepsis como causas de egreso hospitalario en México; una revisión retrospectiva 2008-2015. *Boletín CONAMED*. 2018;3(17):8–15.
16. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj*. 2009;(4):8.
17. Ortiz-Ruiz G, Dueñas-Castell C, editores. *Sepsis*. 3ª. New York, NY: Springer; 2018.
18. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018;392:75–87.
19. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report: early implementation 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332081/9789240005587-eng.pdf?ua=1>
20. Richard S. Hotchkiss, Lyle L. Moldawer, Steven M. Opal, Konrad Reinhart, Isaiah R. Turnbull, Jean-Louis Vincent. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:1–21.
21. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: From pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care*. 2014;29(4):500–11.
22. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis- current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int*. 2019;96(5):1083–99.
23. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2017;149:38–44.
24. Woźnica E, Inglot M, Woźnica RK, Łysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(4):547–51.
25. Bernal W. El hígado en la enfermedad sistémica- sepsis y enfermedad crítica. *Clin Liver Dis*. 2016;8(1):6–9.

26. Strnad P, Tacke F, Koch A, Trautwein C. Liver — guardian, modifier and target of sepsis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:55–66.
27. Teggert A, Datta H, Ali Z. Biomarkers for Point-of-Care Diagnosis of Sepsis. *Micromachines*. 2020;11(286):1–31.
28. Liu Y, Hou J, Li Q, Chen K, Wang S-N, Wang J. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Springerplus*. 2016;5(1):2091.
29. Raveendran AV, Kumar A, Gangadharan S. Biomarkers and newer laboratory investigations in the diagnosis of sepsis. *J R Coll Physicians Edinb*. 2019;49(3):207–16.
30. Montero LB, Padilla JI, Chiou SH, Torrealba G. High-Density Lipoprotein, Mean Platelet Volume, and Uric Acid as Biomarkers for Outcomes in Patients With Sepsis: An Observational Study. *J Intensive Care Med*. 2018;XX(X):1–7.
31. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):925–8.
32. Chen A. Sepsis Guidelines. *NEJM*. 2019;380(14):1369–71.
33. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Campaña para sobrevivir a la sepsis- recomendaciones internacionales para el tratamiento de la sepsis y el choque séptico- 2016. *CCMJournal*. 2017;45(3):486–568.
34. William A. Knaus, Douglas P. Wagner, Elizabeth A. Draper, Diane E. Lawrence. APACHE - acute physiology and chronic health evaluation a physiologically based classification system 1981. *Crit Care Med*. 1981;9 (8):591–8.
35. Valor predictivo de la escala APACHE II sobre la mortalidad en una unidad de cuidados intensivos de adultos en la ciudad de Mérida Yucatán. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2006;XX(1):30–40.
36. Lee H, Yoon S, Oh S-Y, Shin J, Kim J, Jung C-W, et al. Comparison of APACHE IV with APACHE II, SAPS 3, MELD, MELD-Na, and CTP scores in predicting mortality after liver transplantation. *Sci Rep*. 2017;7:1–10.
37. Castañeda-Morales VM, Sánchez-Velázquez LD, Jiménez-Garduño AM. Calibración y discriminación del APACHE II y del APACHE IV. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2013;XXVII(1):8–14.
38. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019;23:1–9.

39. Vicent JL, Moreno R, Takala W, De Mendoca A, Bruining H, Reinhart CK, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:707–10.
40. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA.* 2017;317(3):290.
41. Mata Vicete JFM. Escalas pronósticas en la Unidad de Terapia Intensiva. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2012;26(4):234–41.
42. Naqvi IH, Mahmood K, Ziaullah S, Kashif SM, Sharif A. Better prognostic marker in ICU - APACHE II, SOFA or SAP II! *Pak J Med Sci.* 2016;32(5):1146–51.
43. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2016;213:8–14.
44. Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo. *Harrisons Principles of Internal Medicine.* 19a ed. United States of America: McGraw Hill; 2012.
45. Denise R. Ferrier. *Bioquímica.* 6ª. Wolters Kluwer; 2014.
46. Barrett KE, Ganong WF. *Ganong fisiología médica.* 24a ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2013.
47. El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res.* 2017;8(5):487–93.
48. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med.* 1993;14(6):615–31.
49. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *NEJM.* 2008;359(17):1811–21.
50. Sharaf UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res.* 2017;8(5):537–48.
51. Ejaz AA, Johnson RJ, Shimada M, Mohandas R, Alquadan KF, Beaver TM, et al. The Role of Uric Acid in Acute Kidney Injury. *Nephron.* 2019;142(4):275–83.
52. Otomo K, Horino T, Miki T, Kataoka H, Hatakeyama Y, Matsumoto T, et al. Serum uric acid level as a risk factor for acute kidney injury in hospitalized patients: a retrospective database analysis using the integrated medical

- information system at Kochi Medical School hospital. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20(2):235–43.
53. Lee HW, Choi SM, Lee J, Park YS, Lee C-H, Yim J-J, et al. Serum Uric Acid Level as a Prognostic Marker in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Intensive Care Med*. 2019;34(5):404–10.
  54. Koratala A, Singhanian G, Alquadan KF, Shimada M, Johnson RJ, Ejaz AA. Serum Uric Acid Exhibits Inverse Relationship with Estimated Glomerular Filtration Rate. *Nephron*. 2016;134(4):231–7.
  55. Dantes RB, Epstein L. Combatting Sepsis: A Public Health Perspective. *CID*. 2018;67(8):1300–2.
  56. Lapsia V, Johnson RJ, Dass B, Shimada M, Kambhampati G, Ejaz NI, et al. Elevated Uric Acid Increases the Risk for Acute Kidney Injury. *Am J Med*. 2012;125(3):9–17.
  57. Xu X, Hu J, Song N, Chen R, Zhang T, Ding X. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):27.
  58. Akbar SR, Long DM, Hussain K, Alhajhusain A, Ahmed US, Iqbal HI, et al. Hyperuricemia: An Early Marker for Severity of Illness in Sepsis. *Int J Nephrol*. 2015;2015:1–8.
  59. Zhu H. The relationship between serum levels of uric acid and prognosis of infection in critically ill patients. *World J Emerg Med*. 2012;3(3):186.
  60. Aminiahidashti H, Bozorgi F, Mousavi S, Sedighi O, Gorji AH, Rashidian H. Serum uric acid level in relation to severity of the disease and mortality of critically ill patients. *J Lab Physicians*. 2017;9(1):42.
  61. Peralta AB, Ramírez JP, Ramírez AI, Enrique C, Maya H, Carrillo R. Correlación de la delta de ácido úrico con la gravedad de la sepsis. *Med Int Mex*. 2013;29(2):154–8.
  62. Ley General de Salud. Gobierno de México [Internet]. [citado el 29 de septiembre de 2019]; Disponible en: <https://www.gob.mx/salud>
  63. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.pdf [Internet]. Gobierno de México; Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
  64. Chuang C-C, Shieh S-C, Chi C-H, Tu Y-F, Hor L-I, Shieh C-C, et al. Serum total antioxidant capacity reflects severity of illness in patients with severe sepsis. *Crit Care*. 2006;10(1):1–7.

65. Chen Q, Huang K, Li L, Lin X, Ding C, Zhang J, et al. Serum uric acid on admission cannot predict long-term outcome of critically ill patients: a retrospective cohort study. *TCRM*. 2018;14:1347–59.

ANEXO 1



GOBIERNO DEL  
ESTADO DE MÉXICO



EDOMÉX  
DECISIONES FIRME. RESULTADOS FUERTES.

Hospital General de Naucalpan  
"Dr. Maximiliano Ruiz Castañeda"  
Servicio de Medicina Interna

HOSPITAL GENERAL NAUCALPAN



11 FEB 2022 ISEM

Hoja de Registro

SELLO DE AUTORIZACIÓN DEL COMITE  
DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Datos demográficos

Iniciales					
Expediente					
Edad (años)					
Género	Masculino <input type="checkbox"/>			Femenino <input type="checkbox"/>	
Escolaridad	Nula <input type="checkbox"/>	Primaria <input type="checkbox"/>	Secundaria <input type="checkbox"/>	Bachillerato <input type="checkbox"/>	Profesional <input type="checkbox"/>
Diagnóstico infeccioso					
Comorbilidad	Diabetes Mellitus <input type="checkbox"/>	Otras <input type="checkbox"/>		Ninguna <input type="checkbox"/>	
Lesión renal aguda	Si <input type="checkbox"/>			No <input type="checkbox"/>	
	AKI 1 <input type="checkbox"/>	AKI 2 <input type="checkbox"/>	AKI 3 <input type="checkbox"/>		

Concentración sérica

Ácido úrico	
-------------	--

Puntaje Escala de Severidad

APACHE II	
-----------	--

Resultados

Días de estancia hospitalaria			
Motivo del egreso	Mejoría <input type="checkbox"/>	Defunción <input type="checkbox"/>	Máximo beneficio <input type="checkbox"/>

## ANEXO 2



**DR. MAXIMILIANO RUÍZ CASTAÑEDA**

### **CARTA DE CONFIDENCIALIDAD**

El presente protocolo “Correlación entre ácido úrico y escala APACHE II en pacientes con sepsis en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Naucalpan” con fines de investigación epidemiológica, que puede contribuir a mejorar la atención de los pacientes con este padecimiento al identificar de manera más eficiente la severidad de la enfermedad. Por lo que requerimos de información médica registrada en el Expediente Clínico.

Se registrará edad, número de expediente, género, escolaridad, diagnóstico infeccioso, niveles de ácido úrico, puntuación de la escala APACHE II, lesión renal aguda, días de estancia hospitalaria y motivo de egreso de la unidad de terapia intensiva. Cabe mencionar que los registros se concentraran en una base de datos para uso exclusivo de la investigación. El investigador se compromete a la protección de datos personales y no divulgar la información a terceros, incluso con fines de publicación donde no se menciona ningún dato individual.

Los datos personales serán protegidos, incorporados y tratados en el sistema de datos personales denominado BASES DE DATOS DE LOS PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN, con fundamento en la Ley General de Salud en materia de Investigación, Ley General D.O.F. 27-V-1987, 23-XII-1987, 14-IV-1991, 7-V-1997, F.E. D.O.F. 6.IX-1984, 23-VII-1986, 18-11-1988, 12-VII-1991; Adiciones D.O.F. 21-X-1988, 24-X-1994, 26-VII-1995, 9-VII-1996; cuya finalidad es concentrar la información necesaria para el desarrollo del proyecto de investigación para lo que fue reclutado el expediente, fue registrado en el sistema de datos personales ante el Instituto Federal de Acceso a la Información Pública, IFAI ([www.ifai.org.mx](http://www.ifai.org.mx)).

Lo anterior se informa en cumplimiento del decimosétimo de los lineamientos de protección de datos personales, publicados en el diario oficial de la federación del 30 de septiembre de 2005.

El presente protocolo es el proyecto de tesis de especialidad en Medicina Interna de la alumna Silvia Alejandra Trujillo Novoa y cuenta con el Vo. Bo. de sus asesor metodológico el Dr. Rene Castrejon Morales, Médico especialista en Medicina Interna C.P. 4255476, Maestro en Ciencias de la Educación C.P. 8596699.

Diciembre de 2019