

## Nuevas definiciones para sepsis y shock séptico

El objetivo de este trabajo es evaluar y actualizar las definiciones de sepsis y de shock séptico, que fueron revisadas por última vez en 2001.

Autor: Singer M; Deutschman CS; Seymour CW Fuente: JAMA. 2016;315(8):801-810 THE Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

### Resumen

Un grupo de trabajo de especialistas en sepsis fue convocado por la Society of Critical Care Medicine y la European Society of Intensive Care Medicine, a fin de evaluar y actualizar las definiciones de sepsis y shock séptico.

El grupo recomendó que la sepsis se debe definir como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.

La disfunción orgánica se puede representar por el aumento de dos puntos o más en la puntuación (SOFA), que se asocia con una mortalidad intrahospitalaria mayor del 10%. El shock séptico se debe definir como un subgrupo de sepsis en el que profundas alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas se asocian con mayor riesgo de mortalidad que la sepsis sola. Los pacientes con shock séptico necesitan vasopresores para mantener una presión arterial media de 65 mm Hg o más y cifras de lactato mayores de 2 mmol/l (>18mg/dl) en ausencia de hipovolemia.

La sepsis es un síndrome de alteraciones fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por una infección, cuya incidencia está en aumento. Es asimismo una de las principales causas de enfermedad grave y de mortalidad en todo el mundo. Los pacientes que sobreviven a la sepsis con frecuencia sufren problemas físicos, psicológicos y cognitivos prolongados.

Una conferencia de consenso creó en 1991 las definiciones iniciales según los conocimientos de esa época, en que se veía a la sepsis como resultado del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) del huésped a la infección (Cuadro 1)

#### Cuadro 1 . SRIS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)

Dos o más de los siguientes:

Temperatura >38°C o <36°C

Frecuencia cardíaca >90/min

Frecuencia respiratoria >20/min o PaCO<sub>2</sub> <32mm Hg (4,3 kPa)

Cifras de leucocitos >12000/mm<sup>3</sup> o <4000/mm<sup>3</sup> o >10% células en cayado

De Bone et al.

La sepsis complicada por disfunción orgánica era la sepsis grave, que podía progresar a shock séptico, definido como “hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reanimación adecuada con líquidos.”

Un grupo de trabajo reunido en 2001, reconociendo las limitaciones de estas definiciones, amplió el listado de criterios diagnósticos. Las definiciones de sepsis, shock séptico y disfunción orgánica no han cambiado desde hace más de dos décadas.

### **El proceso de crear nuevas definiciones**

La European Society of Intensive Care Medicine y the Society of Critical Care Medicine convocaron a un grupo de trabajo de 19 especialistas en patobiología, estudios clínicos y epidemiología de la sepsis. Las definiciones y los criterios clínicos se generaron entre enero de 2014 y enero de 2015 a través de reuniones, procesos Delphi, análisis de bases de datos y votaciones.

El proceso de consenso se basó sobre los conocimientos actuales de los cambios inducidos por la sepsis en la función orgánica, la morfología, la biología celular, la bioquímica, la inmunología y la circulación (en conjunto denominados patobiología). Se acordó sobre definiciones actualizadas y sobre los criterios a ser puestos a prueba en la clínica (validez del contenido).

Posteriormente se pusieron a prueba la concordancia entre los posibles criterios clínicos (validez del constructo) y la capacidad de los criterios para pronosticar los resultados típicos de la sepsis, como la necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) o la muerte (validez pronóstica). Estas exploraciones se efectuaron en múltiples bases de datos que también estudiaron la ausencia de elementos de diferentes puntuaciones de disfunción orgánica y la cuestión de la posibilidad de generalización (validez ecológica). Se efectuó asimismo una revisión sistemática de la literatura médica sobre la temática.

Una vez compiladas, las recomendaciones del grupo de trabajo, junto con la evidencia que las apoyaba, se enviaron a las principales sociedades internacionales y otras instituciones pertinentes para su revisión externa por expertos y su aprobación.

### Temas estudiados por el grupo de trabajo

El grupo de trabajo intentó diferenciar la sepsis de la infección sin complicaciones y de actualizar las definiciones de sepsis y de shock séptico según los nuevos conocimientos de la patobiología.

El grupo reconoció que la sepsis es un síndrome hasta ahora sin una prueba diagnóstica estándar con un criterio validado. Determinó asimismo la importante necesidad de características que se puedan identificar y medir en cada paciente e intentó proporcionar estos criterios para ofrecer uniformidad. Además estos criterios deberían estar disponibles para que los médicos en ámbitos extrahospitalarios, en el servicio de urgencias y las salas del hospital puedan identificar mejor a los pacientes con presunta infección. El diagnóstico temprano es especialmente importante porque el tratamiento rápido de los pacientes sépticos puede mejorar los resultados.

### Desafíos y oportunidades identificados

Evaluación de la validez de las definiciones cuando no hay una prueba diagnóstica de referencia

La sepsis no es una enfermedad específica, sino un síndrome que abarca una patobiología que aún es incierta.

Hasta ahora, se la puede identificar por una constelación de signos y síntomas en un paciente con presunta infección. Debido a la ausencia de una prueba diagnóstica de referencia, el grupo de trabajo buscó definiciones y criterios clínicos claros que fueran útiles y válidos.

Mejor conocimiento de la patobiología de la sepsis

La sepsis es una respuesta multifacética del huésped a un agente infectante que puede ser ampliada significativamente por factores endógenos. La conceptualización original de la sepsis como una infección con al menos 2 de los 4 criterios SRIS se centraba únicamente en la inflamación excesiva. No obstante, ahora se reconoce que la sepsis implica la activación precoz de ambas respuestas, la pro y la antiinflamatoria, junto con modificaciones importantes en las vías no inmunológicas, como la cardiovascular, neuronal, neurovegetativa, hormonal, bioenergética, metabólica y de la coagulación.

La perspectiva más amplia también hace hincapié en la significativa heterogeneidad biológica y clínica de los pacientes, en quienes la edad, la enfermedad y las lesiones concomitantes (incluida la cirugía), los medicamentos y la fuente de infección aumentan la complejidad. Con mayor validación, las firmas moleculares de múltiples canales podrían mejorar la caracterización de subgrupos específicos de la población. Estas firmas también pueden contribuir a diferenciar la sepsis de agresiones no infecciosas, como los traumatismos o la pancreatitis, en las que factores endógenos puede desencadenar una respuesta biológica y clínica similar del huésped.

### **Definiciones variables**

El mejor conocimiento de la patobiología subyacente se acompañó por el reconocimiento de que muchos de los términos (por ejemplo: sepsis, sepsis grave) se emplean de manera intercambiable, mientras que otros son redundantes (síndrome de sepsis) o demasiado rigurosos (por ejemplo, septicemia).

### **Sepsis**

El grupo de tareas consideró poco útil el empleo actual de 2 o más criterios SRIS para identificar la sepsis, ya que no necesariamente indican una respuesta desregulada, potencialmente mortal. Estos criterios están presentes en muchos pacientes hospitalizados, incluidos aquellos que nunca sufren infección ni mala evolución (poca validez discriminante).

Además, 1 de cada 8 pacientes ingresados a UCI en Australia y Nueva Zelanda con infección e insuficiencia orgánica reciente no tenían el mínimo de 2 criterios SRIS exigidos para la definición de sepsis (mala validez convergente) y sin embargo sufrieron un curso prolongado con morbilidad significativa.

La validez discriminante y la validez convergente constituyen las dos esferas de la validez del constructo; los criterios SRIS no son útiles para ninguna de las dos.

### **Disfunción o insuficiencia orgánica**

La puntuación más empleada para medir la gravedad de la disfunción orgánica es la Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Cuanto mayor la puntuación SOFA, mayor será la probabilidad de mortalidad. Se califica la alteración de cada sistema orgánico, pero también son necesarias variables de exámenes complementarios, como la PaO<sub>2</sub>, la cifra de plaquetas, la creatinina y la bilirrubina

## **Shock Séptico**

Múltiples definiciones de shock séptico están en uso. Una revisión sistemática destaca la significativa heterogeneidad en los informes sobre la mortalidad, producida por las diferencias en las variables clínicas elegidas (distintos puntos de corte para la presión arterial  $\pm$  diversos niveles de hiperlactatemia  $\pm$  empleo de vasopresores  $\pm$  nueva disfunción orgánica  $\pm$  definición del volumen y los objetivos de la reanimación con líquidos), la fuente de los datos y los métodos de codificación.

Necesidad de definiciones de sepsis para el público y para el sistema de salud

A pesar de su importancia en todo el mundo, el conocimiento de la población general sobre la sepsis es escaso. Además, las diversas manifestaciones de la sepsis dificultan el diagnóstico. Por ello, la población necesita una definición entendible de sepsis, mientras que los médicos necesitan mejores enfoques diagnósticos para facilitar la identificación más precoz de la sepsis.

Resultados y recomendaciones

### **Definición de sepsis**

*La sepsis es una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.*

Esta nueva definición destaca la primacía de la respuesta no homeostática del huésped a la infección, la posible letalidad que excede considerablemente la de una infección común y la necesidad de un diagnóstico precoz.

Los criterios inespecíficos SRIS como: fiebre o neutrofilia seguirán contribuyendo al diagnóstico general de infección. Estos datos complementan las características de infecciones específicas (por ejemplo exantema, consolidación pulmonar, disuria, peritonitis) que indican el posible origen anatómico y el microorganismo infectante. Sin embargo, el SRIS puede reflejar simplemente la respuesta apropiada del huésped, que con frecuencia es adaptativa. La sepsis implica disfunción orgánica, lo que indica una patobiología más compleja que solamente la infección con la respuesta inflamatoria que la acompaña.

Bajo esta terminología, el término “sepsis grave” es superfluo.

Criterios clínicos para identificar a los pacientes con sepsis

El grupo de trabajo reconoció que ninguna medición clínica actual refleja el concepto de una respuesta desregulada del huésped, pero muchos datos del examen físico y de los análisis habituales indican inflamación o disfunción orgánica. Por lo tanto evaluó qué criterios médicos identificaban mejor a los pacientes infectados con más probabilidades de sufrir sepsis. Este objetivo se logró investigando a grandes

grupos de pacientes hospitalizados con presunta infección para evaluar si había acuerdo entre las puntuaciones de inflamación (SRIS) o la disfunción orgánica (por ejemplo, SOFA, Logistic Organ Dysfunction System) (validez del constructo) y definiendo su relación con los resultados ulteriores (validez pronóstica).

Se estudiaron las historias clínicas electrónicas de 1,3 millones de personas en 12 hospitales de Pennsylvania, EEUU. De estos, 148 907 pacientes sufrían presunta infección, que eran aquellos en los que se obtuvieron cultivos y que recibieron antibióticos.

Dos parámetros— la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad, la internación en la UCI durante 3 días o más o ambas—se emplearon para evaluar la validez predictiva. Para los pacientes infectados dentro y fuera de la UCI, la validez pronóstica se determinó con dos mediciones para cada criterio: el área bajo la curva de eficacia diagnóstica (AUROC) y el cambio en los parámetros comparando los pacientes con una puntuación de 2 puntos o más o con los que tenían menos de 2 puntos en los diferentes sistemas de puntuación. Estos criterios también se analizaron en otros conjuntos de datos de más de 700 000 pacientes fuera de la UCI, con infección extrahospitalaria e intrahospitalaria.

En los pacientes de Pennsylvania con presunta infección, la discriminación para la mortalidad intrahospitalaria con SOFA y el Logistic Organ Dysfunction System fue superior a la de aquella con el SRIS. La validez pronóstica de un cambio en la puntuación SOFA de 2 o mayor fue similar. Para los pacientes fuera de la UCI y con presunta infección, la discriminación de la mortalidad intrahospitalaria con SOFA o el cambio en la puntuación SOFA fue similar al del SRIS.

Debido a que SOFA es más conocido y más sencillo que el Logistic Organ Dysfunction System, el grupo de trabajo recomienda emplear un cambio en la puntuación SOFA inicial de 2 puntos o más para representar la disfunción orgánica. La puntuación SOFA inicial se presume que es cero a menos que se sepa que el paciente sufre disfunción orgánica (aguda o crónica) antes del inicio de la infección.

Los pacientes con puntuación SOFA de 2 o más tuvieron un riesgo de mortalidad de aproximadamente el 10% en una población hospitalaria general con presunta infección. Según el nivel inicial de riesgo de cada paciente, una puntuación SOFA de 2 o mayor identificó un aumento de 2 a 25 veces del riesgo de muerte en relación con pacientes con puntuación SOFA menor de 2.

La puntuación SOFA no se debe emplear como herramienta terapéutica, sino como medio para caracterizar clínicamente al paciente séptico. Varios biomarcadores nuevos pueden identificar la disfunción renal y hepática o la coagulopatía antes que los elementos empleados en SOFA, pero aún necesitan mayor validación.

### **Pesquisa de los pacientes con probable sepsis**

Un modelo clínico desarrollado con regresión logística multifactorial identificó que 2 de 3 variables clínicas—Escala de coma de Glasgow de 13 o menos, presión sistólica de 100 mm Hg o menos y frecuencia respiratoria de 22/min o mayor—tuvo validez pronóstica similar a la de toda la puntuación SOFA fuera de la UCI.

Para pacientes en la UCI con presunta infección, la puntuación SOFA tuvo validez pronóstica superior a la de este modelo, reflejando probablemente los efectos modificadores de las intervenciones (vasopresores, sedantes, respiración asistida). El agregado de la medición del lactato no mejoró significativamente la validez pronóstica, pero puede ayudar a identificar a los pacientes con riesgo intermedio.

Esta nueva determinación, llamada qSOFA, proporciona criterios sencillos de medir para identificar a los pacientes adultos con presunta infección que probablemente tendrán mal evolución (Cuadro 2). Debido a que la validez pronóstica no cambió, el grupo de trabajo hizo hincapié en la alteración del estado mental, porque representa toda puntuación de la Escala de coma de Glasgow menor de 15 y reduce la carga de mediciones.

#### Cuadro 2. Criterios qSOFA

Frecuencia respiratoria  $\geq 22$ /min  
Alteración del estado mental  
Presión sistólica  $\leq 100$  mm Hg

Aunque la qSOFA es menos sólida que la puntuación SOFA de 2 o mayor en la UCI, no requiere pruebas de laboratorio y se puede evaluar rápidamente. El grupo de trabajo sugiere emplear los criterios de qSOFA para motivar a los médicos a investigar más a fondo la disfunción orgánica, a iniciar o aumentar el tratamiento y a considerar derivar a la UCI o aumentar la frecuencia de los controles. El grupo considera que los criterios qSOFA positivos deben también hacer pensar en la posible infección en pacientes sin diagnóstico de infección.

#### Definición de shock séptico

*El shock séptico se define como una subcategoría de la sepsis en la que las alteraciones circulatorias y del metabolismo celular son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad.*

El grupo de trabajo acordó unánimemente que el concepto de shock séptico debía reflejar una enfermedad más grave con mucha mayor probabilidad de muerte que la sepsis sola.

#### Criterios clínicos para identificar el shock séptico

Primero se efectuó una revisión sistemática que evaluó cómo hacer operativas las definiciones actuales. Esto sirvió de apoyo a un proceso Delphi para determinar la definición actualizada y los criterios clínicos de shock séptico.

El proceso Delphi evaluó los acuerdos en las descripciones de los diferentes términos para incluirlos en los nuevos criterios clínicos. La mayoría (n = 14/17; 82,4%) de los miembros del grupo de trabajo acordó que hipotensión era una presión arterial media menor de 65mm Hg, según la decisión pragmática de que ésta era la presión más frecuente en la base de datos de pacientes con sepsis.

La mayoría (11/17; 64.7%) del grupo acordó que el aumento de la concentración de lactato refleja la disfunción celular en la sepsis, si bien reconociendo que contribuyen múltiples factores, como la llegada

insuficiente de oxígeno a los tejidos, la alteración de la respiración aeróbica, la aceleración de la glucólisis aeróbica y la reducción de la depuración hepática.

El aumento del lactato es, sin embargo, un marcador razonable de la gravedad de la enfermedad y su aumento es pronóstico de una mayor mortalidad.

Se identificaron por procesos Delphi de consenso, tres variables (hipotensión, aumento del ácido láctico y necesidad sostenida de tratamiento vasopresor) para explorar en estudios de cohortes, examinando distintas combinaciones y diferentes umbrales de lactato.

La primera base de datos consultada fue el registro múlticéntrico internacional de la Surviving Sepsis Campaign, con 28150 pacientes infectados con por lo menos 2 criterios SRIS y por lo menos un criterio de disfunción orgánica. Se identificaron 18840 pacientes con tratamiento vasopresor, hipotensión (presión arterial media <65 mm Hg, o aumento del ácido láctico (>2 mmol/ [18 mg/dl]) tras la reanimación con líquidos.

Los pacientes con hipotensión resistente a los líquidos que necesitaron vasopresores y con aumento del ácido láctico fueron el grupo de referencia para comparar las diferencias entre los grupos en los cocientes de probabilidades (OR por las siglas del inglés) ajustados según el riesgo para mortalidad.

La mortalidad intrahospitalaria ajustada según el riesgo fue significativamente mayor ( $P < 0,001$  en relación con el grupo de referencia) en los pacientes con hipotensión resistente a los líquidos que necesitó vasopresores y con aumento del lactato (42,3% y 49,7% a umbrales para el ácido láctico > 2 mmol/l [18 mg/dl] o >4 mmol/l [36 mg/dl], respectivamente) en relación con el aumento del ácido láctico solo (25,7% and 29,9% de mortalidad para aquellos con lactato >2 mmol/l [18 mg/d] y >4 mmol/l [36 mg/dl], respectivamente) o con hipotensión resistente que exigió vasopresores, pero con lactato de 2 mmol/l (18mg/dl) o menos (30,1%).

Con las mismas 3 variables y clasificación similar, la mortalidad no ajustada en pacientes infectados en 2 grandes bases de datos electrónicas no relacionadas (University of Pittsburgh Medical Center [12 hospitales; 2010-2012; n = 5984] y Kaiser Permanente Northern California [20 hospitales; 2009-2013; n = 54135]) mostraron resultados reproducibles.

La asociación de hipotensión, empleo de vasopresores y lactato >2 mmol/l (18 mg/dl) identificó a pacientes con tasas de mortalidad del 54% en el University of Pittsburgh Medical Center (n = 315) y del 35% en el Kaiser Permanente Northern California (n = 8051).

Estas tasas de mortalidad fueron mayores que las del 25,2% (n = 147) y 18,8% (n = 3094) en pacientes con hipotensión sola, 17,9% (n = 1978) y 6,8% (n = 30209) en pacientes con ácido láctico >2 mmol/l (18 mg/dl) solo y del 20% (n = 5984) and 8% (n = 54135) en pacientes con sepsis en el University of Pittsburgh Medical Center y Kaiser Permanente Northern California, respectivamente.

El grupo reconoció que el ácido láctico no se puede medir en todos los hospitales, pero no obstante esto, los criterios clínicos para el shock séptico se crearon con hipotensión y aumento del ácido láctico porque la

asociación de ambos abarca tanto la disfunción celular como el compromiso cardiovascular y se asocia con una mortalidad ajustada para el riesgo significativamente mayor.

Recomendaciones para la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la OMS y para definiciones para el público

**Cuadro 3. Terminología y codificación en la Clasificación Internacional de enfermedades**

<b>Recomendaciones actuales y terminología</b>	<b>Sepsis</b>	<b>Shock Séptico</b>
<b>Consensos de 1991 y 2001 sobre terminología</b>	Sepsis grave. Hipoperfusión inducida por sepsis	Shock séptico.
<b>Definición de 2015</b>	La sepsis es una disfunción multiorgánica potencialmente mortal causada por una respuesta anormal del huésped a la infección.	El shock séptico es un subgrupo de la sepsis en el cual las alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas subyacentes son lo suficientemente graves como para aumentar la mortalidad.
<b>Criterios clínicos 2015</b>	Infección presunta o comprobada y aumento agudo de $\geq 2$ puntos SOFA (representa disfunción orgánica).	Tratamiento para la sepsis y vasopresores para aumentar la presión arterial media a $\geq 65$ mm Hg y el lactato a $\geq 2$ mmol/l (18 mg/dl) a pesar de la reanimación con líquidos adecuada.
<b>Códigos CIE recomendados</b>		
<b>CIE 9</b>	995,92	785,52
<b>CIE 10</b>	R65,20	R65,21
<b>Marco para implementar la codificación y la investigación</b>		*Investigar la infección sospechosa mediante cultivos seriados de sangre y antibióticos durante un período específico. Durante los períodos específicos: identificar la sepsis empleando criterios clínicos para disfunción multiorgánica. Determinar el criterio de shock, utilizando vasopresores PAM $< 65$ mm Hg y lactato $> 18$ mg/dl

\*Este comentario es válido también para la columna de sepsis

Debido a la importancia de aplicar los códigos diagnósticos con exactitud, el cuadro 3 detalla cómo los nuevos criterios clínicos para la sepsis y el shock séptico se relacionan con los códigos CIE-9-CM y CIE-10. El grupo de trabajo también aprobó la definición legal publicada recientemente que señala que “la sepsis es



una enfermedad potencialmente mortal que surge cuando la respuesta del cuerpo a la infección lesiona sus propios tejidos”.

Para transmitir la importancia de la sepsis a la población en general, el grupo hace hincapié en que la sepsis puede causar la muerte, especialmente si no se la reconoce precozmente y no se la trata con rapidez. A pesar de los adelantos médicos, la sepsis sigue siendo la principal causa de muerte por infección. Se recomienda difundir campañas educativas para informar mejor sobre este trastorno letal.

### Controversias y limitaciones

Definir la sepsis y el shock séptico entraña desafíos inherentes. Sepsis es un término amplio que se aplica a un proceso sobre el que los conocimientos aún son incompletos. No existen todavía criterios sencillos que no sean ambiguos, ya sea clínicos o biológicos, de estudios por imágenes o de los análisis que identifiquen distintivamente al paciente séptico. El grupo reconoció la imposibilidad lograr consenso total sobre todos los puntos.

La nueva definición de la sepsis refleja una visión actualizada sobre la patobiología, en especial sobre lo que distingue la sepsis de una infección sin complicaciones. El grupo también ofrece criterios clínicos de medición fácil que captan la esencia de la sepsis, pero sin embargo se pueden explicar y registrar objetivamente.

El análisis inicial, retrospectivo, indicó que qSOFA podría ser una herramienta útil, especialmente para los médicos que trabajan fuera de la UCI (y quizás también fuera del hospital, puesto que qSOFA se basa solo sobre datos del examen físico), para identificar con rapidez a los pacientes infectados con probabilidades de mala evolución.

El grupo de trabajo recomienda la validación prospectiva en múltiples servicios de salud para confirmar su solidez y la posibilidad de incorporarlo en futuras reiteraciones de las definiciones. Esta sencilla puntuación puede ser especialmente importante en lugares de escasos recursos que no disponen de inmediato de datos de laboratorio ni de bibliografía sobre epidemiología de la sepsis.

Ni qSOFA ni SOFA son por sí solas una definición de sepsis. Es esencial, sin embargo, que no poder cumplir con 2 o más criterios qSOFA o SOFA no haga postergar la investigación o el tratamiento de la infección. qSOFA se puede efectuar rápidamente a la cabecera del paciente sin necesidad de análisis de sangre y se espera que facilite la rápida identificación de una infección potencialmente mortal. Si no se efectuaron aún análisis, esta puntuación puede impulsar su realización para identificar la disfunción orgánica. El grupo de trabajo señala que los criterios SRIS aún pueden ser útiles para identificar la infección.

Existe controversia sobre el empleo de las cifras de lactato para identificar la sepsis en el paciente infectado. Las cifras de lactato son un indicador sensible, si bien inespecífico, de estrés celular o metabólico más que de “shock.” Sin embargo, la asociación de hiperlactatemia con hipotensión resistente a los líquidos es característica de un grupo con mortalidad especialmente alta y ofrece así un identificador más sólido del concepto fisiológico y epidemiológico del shock séptico que cualquiera de los dos criterios por separado. La identificación del shock séptico como una entidad diferente tiene más importancia epidemiológica que clínica.

Cuando no se dispone de la medición del lactato, puede ser necesario emplear la hipotensión y otros criterios compatibles con hipoperfusión tisular para el diagnóstico de shock séptico (por ejemplo el retraso del llenado capilar).

El grupo de trabajo se centró sobre los pacientes adultos, pero reconoce la necesidad de crear definiciones actualizadas similares para las poblaciones pediátricas y de emplear criterios clínicos que tengan en cuenta la variación dependiente de la edad en las respuestas fisiopatológicas.

## Consecuencias

El grupo de trabajo generó nuevas definiciones que incorporan conocimientos actualizados sobre la biología de la sepsis, entre ellos la disfunción orgánica. No obstante, la falta de estandarización de los criterios, similar a su ausencia en muchos otros síndromes, impide la validación clara y definida y en cambio exige estimaciones aproximadas. Para ayudar al médico y quizás motivar la intensificación del tratamiento, se crearon y validaron criterios clínicos sencillos (qSOFA) que identifican a los pacientes con presunta infección que probablemente evolucionarán mal (curso prolongado en la UCI y muerte).

Este enfoque tiene consecuencias epidemiológicas e investigativas importantes. Los criterios propuestos deben ayudar a la clasificación diagnóstica una vez finalizados la evaluación inicial y el tratamiento inmediato.

Hay posibilidad de conflicto con los sistemas de puntuación de disfunción orgánica y las investigaciones en marcha. Muchas de estas puntuaciones se crearon por consenso, mientras que un aspecto importante de este trabajo es la interrogación de los datos, si bien retrospectivamente, de grandes poblaciones de pacientes.

El grupo de trabajo sostiene que la estandarización de las definiciones y de los criterios clínicos es esencial para asegurar la comunicación clara y la apreciación más exacta de la magnitud del problema de la sepsis. Otra dificultad es que la infección raras veces está confirmada microbiológicamente cuando se inicia el tratamiento; incluso cuando se finalizan las pruebas microbiológicas, la sepsis con cultivo positivo se observa en solo el 30% - 40% de los casos. Los estudios epidemiológicos a futuro deben considerar el informe de la proporción de sepsis con cultivos positivos.

Los cambios en la codificación de la CIE pueden llevar varios años, por eso las recomendaciones del cuadro 2 demuestran cómo aplicar entretanto las nuevas definiciones con el sistema de la CIE actual.

El debate y la discusión que este trabajo inevitablemente generará son bienvenidos. Los aspectos de las nuevas definiciones dependen de la opinión de los especialistas; los mayores conocimientos sobre la biología de la sepsis, los nuevos enfoques diagnósticos y el aumento de la obtención de datos alimentarán su reevaluación y revisión continuas.

## Conclusiones

Estas definiciones y criterios clínicos actualizados deben facilitar el diagnóstico más temprano y el tratamiento más oportuno de los pacientes con sepsis. Este proceso, sin embargo, sigue estando en elaboración. El grupo de trabajo recomienda que la nueva definición se designe como Sepsis-3, y las de 1991 y 2001 como Sepsis-1 y Sepsis-2, respectivamente.

## Referencias

1. Torio CM, Andrews RM. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2011. Statistical Brief #160. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. August 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169005/>. Accessed October 31, 2015.
2. Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, Kahn JM. Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older Americans. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(6):1070-1077.
3. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med.* 2013; 41(5):1167-1174.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee Including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013; 41(2):580-637.
5. Rhee C, Gohil S, Klompas M. Regulatory mandates for sepsis care—reasons for caution. *N Engl J Med.* 2014; 370(18):1673-1676.
6. Vincent J-L, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al; ICON Investigators. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med.* 2014;2(5):380-386.
7. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015.
8. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010; 304(16):1787-1794.
9. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992; 20(6):864-874.
10. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003; 29(4):530-538.
11. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013; 381(9868):774-775.
12. Seymour CW, Liu V, Iwashyna TJ, et al Assessment of clinical criteria for sepsis. *JAMA.* doi: 10.1001/jama.2016.0288.

13. Shankar-Hari M, Phillips G, Levy ML, et al. Assessment of definition and clinical criteria for septic shock. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2016.0289
14. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013; 369(9):840-851.
15. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014; 5(1):36-44.
16. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12): 862-874.
17. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014; 40 (4):463-475.
18. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*. 2004; 364(9433): 545-548.
19. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med*. 1999; 27(7):1230-1251.
20. Kwan A, Hubank M, Rashid A, Klein N, Peters MJ. Transcriptional instability during evolving sepsis may limit biomarker based risk stratification. *PLoS One*. 2013; 8(3):e60501.
21. Iskander KN, Osuchowski MF, Stearns-Kurosawa DJ, et al. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiol Rev*. 2013;93(3): 1247-1288.
22. Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191(3):309-315.
23. Langley RJ, Tsalik EL, van Velkinburgh JC, et al. An integrated clinico-metabolomic model improves prediction of death in sepsis. *Sci Transl Med*. 2013; 5 (195):195ra95.
24. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest*. 2012;122(8): 2711-2719.
25. Churpek MM, Zdravetz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192(8):958-964.
26. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015; 372(17):1629-1638.
27. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al; Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996; 22(7):707-710.
28. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al; Working Group on "Sepsis-Related Problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ

dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med.* 1998; 26(11):1793-1800.

29. Rubulotta FM, Ramsay G, Parker MM, Dellinger RP, Levy MM, Poetze M; Surviving Sepsis Campaign Steering Committee; European Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. An international survey: public awareness and perception of sepsis. *Crit Care Med.* 2009; 37(1): 167-170.

30. Le Gall J-R, Klar J, Lemeshow S, et al; ICU Scoring Group. The Logistic Organ Dysfunction system: a new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. *JAMA.* 1996; 276(10):802-810.

31. Shah RU, Henry TD, Rutten-Ramos S, Garberich RF, Tighiouart M, Bairey Merz CN. Increasing percutaneous coronary interventions for ST-segment elevation myocardial infarction in the United States: progress and opportunity. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8(1 pt B):139-146.

32. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med.* 2014; 371(24):2309-2319.

33. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med.* 2015; 43(3):567-573.

34. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task Force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014; 40(12): 1795-1815.

35. Czura CJ. "Merinoff symposium 2010: sepsis"—speaking with one voice. *Mol Med.* 2011; 17 (1-2):2-3.

36. Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY, et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med.* 2014; 40(7):958-964.