

Determinación de las variables asociadas a letalidad en pacientes sépticos mediante el uso de regresión logística

Determination of variables associated with fatality in septic patients using logistic regression

Miguel Angel Meriño Morales^{1,4*} <https://orcid.org/0000-0003-2441-987X>

Roberto Esteban Herrera Cofré² <https://orcid.org/0000-0002-9822-6686>

Renato Esteban Ocampo Avello³ <https://orcid.org/0000-0002-8429-7571>

¹Universidad Adventista de Chile. Facultad de Ciencias de la Salud. Chillán, Chile.

²Universidad de Concepción. Escuela de Administración y Negocios. Chillán, Chile.

³Universidad Católica del Maule. Facultad de Medicina. Hospital Regional de Talca. Servicio de Medicina. Talca, Chile.

⁴Universidad la República. Escuela de Enfermería. Chillán, Chile.

*Autor para la correspondencia: miguel.merino@ulare.cl

RESUMEN

Introducción: La sepsis es definida como un estado fisiopatológico, caracterizado por una desregulación de la respuesta inmune del huésped frente a un patógeno. La morbimortalidad asociada a esta enfermedad tiene un alto impacto en la salud de la población.

Objetivo: Identificar las variables con mayor impacto estadístico en la letalidad de los pacientes sépticos.

Métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo. Se consideraron todos los casos registrados en la Unidad de Pacientes Críticos, del Hospital Clínico Herminda Martin, con diagnóstico clínico de sepsis durante el año 2017. La muestra se compuso de 145 sujetos. En primera instancia se desarrolló un modelo estadístico inferencial para variables categóricas donde se utilizó Chi cuadrado de Pearson; y para variables continuas, ANOVA. Entre las variables empleadas

para este análisis estuvieron el sexo, peso, edad, foco infeccioso, presencia de diabetes *mellitus*, ventilación mecánica, tabaquismo, enfermedades previas. Luego, se desarrolló un modelo de regresión logística que permitió diferenciar variables epidemiológicas asociadas a mayor letalidad de pacientes sépticos. A este modelo, para ampliar su poder predictivo, se agregaron exámenes de laboratorio del ingreso del paciente a la unidad de paciente crítico.

Resultados: La letalidad global de la cohorte fue de 52 sujetos; se correspondió con 35,9 % de la muestra. Respecto al índice de masa corporal (IMC), no hubo diferencias significativas entre los grupos estudiados. El modelo generado indicó que, con un 95 % de confianza, la probabilidad de fallecer aumenta entre 76,3 % y 78,3 % en sujetos del sexo masculino y con foco infeccioso primario intraabdominal o respiratorio, respectivamente. Dicha probabilidad se elevó a un 100 % con lactato de 80 mg/dL.

Conclusión: Las variables con mayor incidencia, asociadas a la letalidad, fueron el sexo masculino, tener un foco infeccioso intraabdominal o respiratorio, y poseer lactato elevado. Por ende, y teniendo en cuenta que este fue un estudio exploratorio, dichas variables pueden ser potencialmente útiles para el desarrollo de un *score*.

Palabras clave: sepsis; letalidad; estudio exploratorio; regresión logística.

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is defined as a pathophysiological state, characterized by a dysregulation of the host's immune response against a pathogen. The morbidity and mortality associated with this disease highly impact on the health of the population.

Objective: To identify the variables with the greatest statistical impact on the fatality of septic patients.

Methods: A retrospective cohort study was conducted. All the cases registered in the Critical Patients Unit at Hermina Martín Clinical Hospital with a clinical diagnosis of sepsis were considered during 2017. The sample consisted of 145 subjects. First, an inferential statistical model was developed for categorical variables where Pearson's Chi square was used; and ANOVA for continuous variables. sex, weight, age, infectious focus, presence of diabetes mellitus,

mechanical ventilation, smoking, and previous illnesses were among the variables used for this analysis. Then, a logistic regression model was developed that made it possible to differentiate epidemiological variables associated with higher mortality in septic patients. To this model, to expand its predictive power, laboratory tests were added when the patient was admitted to the critical patient unit.

Results: The overall fatality of the cohort was 52 subjects, 35.9% of the sample. Regarding the body mass index (BMI), there were no significant differences between the groups studied. The generated model indicated that, with 95% confidence, the probability of dying increases between 76.3%, and 78.3% in male subjects with a primary intra-abdominal or respiratory infection focus, respectively. This probability rose to 100% with lactate of 80 mg / dL.

Conclusion: The variables with the highest incidence, associated with fatality, were male sex, having intra-abdominal or respiratory infectious focus, and having high lactate. Therefore, and taking into account that this was an exploratory study, these variables can be potentially useful for the development of a score.

Keywords: sepsis; lethality; exploratory study; logistic regression.

Recibido: 21/03/2020

Aprobado: 28/08/2020

Introducción

La sepsis es definida como un estado fisiopatológico, caracterizado por una desregulación de la respuesta inmune del huésped frente a un patógeno.⁽¹⁾ Sin embargo, este cuadro se asocia a una respuesta más amplia capaz de producir alteraciones sistémicas que abarcan, entre otros, el sistema nervioso,⁽²⁾ endocrino,⁽³⁾ metabólico,⁽⁴⁾ de la coagulación⁽⁵⁾ y vascular.⁽⁶⁾

La morbimortalidad asociada a esta enfermedad tiene un alto impacto en la salud de la población. Por ejemplo, en EE. UU. un estudio multicéntrico realizado en 3068 hospitales mostró que la tasa bruta de letalidad entre los pacientes hospitalizados con diagnóstico sepsis fue de 35 %, con un rango de

30 % a 40 %, según el centro analizado.⁽⁷⁾ En Chile, 38,8 % de los pacientes hospitalizados en unidades de paciente crítico (UPC) tiene diagnóstico de sepsis, de los cuales 40 % cumple, además, criterios de shock séptico.^(8,9) Esta condición define un subconjunto de pacientes sépticos en el que el riesgo de letalidad aumenta sustancialmente. Se caracteriza por hipotensión que persiste durante la reanimación con volumen y requiere el uso de vasopresores.⁽¹⁰⁾ En nuestra región no existen publicaciones asociadas a la letalidad o datos epidemiológicos de los pacientes con diagnóstico de sepsis.

En términos económicos, el tratamiento de la sepsis es de alto costo y se asocia a altos índices de readmisión.⁽¹¹⁾ En el estudio realizado por *Letarte* y otros, se determinó que el costo promedio de la hospitalización por sepsis correspondía a \$11 474 dólares por episodio en EE. UU.⁽¹²⁾ *Alvear* y otros determinaron que en Chile el costo por día/cama de un paciente séptico correspondía a 426,000 pesos.⁽¹³⁾

Es por esto que, con el fin de optimizar el manejo médico de esta enfermedad, se han desarrollado múltiples sistemas de puntuación, con el objetivo de predecir y guiar a los clínicos en la toma de decisiones. Entre los sistemas de uso habitual, se encuentran: APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*), que calcula el estado fisiológico agudo y variables del estado de salud crónico del paciente; SOFA, que estima de manera secuencial la insuficiencia orgánica; o el MEDS, que evalúa la mortalidad en la sepsis.⁽¹⁴⁾ Además, se han usado distintas variables individuales tales como: variaciones del nivel de lactato, inicio tardío de terapia antimicrobiana y falla renal aguda,^(15,16) entre otros. Sin embargo, se ha planteado la necesidad de modelos predictivos de letalidad que permitan construir un sistema integrado de estratificación, lo que aumentaría la sensibilidad de estos.⁽¹⁷⁾ Estos modelos deberán lidiar con la complejidad de formular un sistema único de estratificación de riesgo, la falta de un fenotipo claro en la enfermedad aguda, la influencia incierta de los efectos de la terapia, los factores culturales, socioeconómicos y epidemiológicos locales, entre otras variables.

Considerando lo anterior, es necesario que los clínicos conozcan factores asociados a la letalidad de esta enfermedad en su región. Por ende, el objetivo

de este estudio fue identificar las variables con mayor impacto estadístico en la letalidad de los pacientes sépticos en una unidad de pacientes críticos.

Métodos

Diseño y bases de datos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, con componentes descriptivos y analíticos, realizado en la Unidad de Pacientes Críticos (UPC), del Hospital Clínico Herminda Martín (HCHM) de Chillán, Región de Ñuble, Chile.

Mediante revisión de registros electrónicos de la UPC del HCHM, se identificaron todos los casos registrados con diagnóstico clínico de sepsis (CIE-10: A41.9) durante el año 2017, a los cuales se les aplicó los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Adultos (≥ 18 años) con diagnóstico de sepsis en la plataforma informática, disfunción orgánica y causa infecciosa identificada.

Criterios de exclusión:

- Pacientes ingresados a UPC por diagnóstico diferente a sepsis.
- Pacientes que desarrollaron la sepsis durante la estadía.
- Pacientes inmunosuprimidos, de acuerdo con cualquiera de los siguientes elementos: infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$) o tratamiento con quimioterapia.

Se identificaron 189 sujetos potencialmente elegibles desde los registros informáticos. Se excluyeron 44, por presentar alguno de los criterios *ad hoc*, por lo que la cohorte quedó constituida por 145 pacientes.

Variables independientes

Utilizando la base de datos del HCHM, se obtuvieron variables epidemiológicas previamente asociadas a la letalidad en pacientes sépticos, las que fueron operacionalizadas de la siguiente manera:

- Sexo: masculino/femenino^(18,19)
- Peso: bajo peso, normal, sobrepeso, obesidad, según la clasificación por índice de masa corporal (IMC)⁽²⁰⁾
- Edad⁽²¹⁾
- Foco infeccioso: primario respiratorio, abdominal u otro⁽²²⁾
- Diabetes *mellitus*: sí/no⁽²³⁾
- Ventilación mecánica: sí/no⁽²⁴⁾
- Tabaquismo: activo⁽²⁵⁾
- Enfermedad previa: por sistemas, exceptuando diabetes que fue evaluada individualmente. Cada sujeto podía presentar 1 o más enfermedades previas.

Además, se recolectaron variables de laboratorio (continuas) desde el ingreso del paciente a la UPC: lactato, hemograma, gases arteriales, creatininemia, nitrógeno ureico (BUN), uremia, perfil hepático, perfil lipídico y tromboplastina parcial activado (TTPK).

El estado vital al egreso de la UPC (sobrevive: sí/no) se obtuvo de la misma base de datos.

La información se recolectó mediante un formulario estandarizado y, posteriormente, fue vaciada en una base de datos electrónica. Al recolectar los datos, se asignó a cada paciente un código y se excluyó cualquier dato que permitiera su identificación, para así resguardar la confidencialidad de la información.

Análisis de datos

A modo exploratorio bivariado, se aplicaron, para las variables categóricas, tablas de contingencia con la prueba estadística Chi-cuadrado de Pearson, con el fin de evidenciar la asociación entre la letalidad por sepsis y alguno de los seis aspectos individuales: sexo, foco infeccioso primario, enfermedades previas, diabetes, IMC, ventilación mecánica y tabaquismo. Además, para las variables continuas se compararon las medias de la edad y IMC de los pacientes fallecidos con los que no fallecieron, mediante la aplicación de análisis de varianza (ANOVA).

Luego, dentro de los métodos multivariados, se aplicó la regresión logística (logit) ya que ha sido usada previamente para predecir la letalidad en distintos contextos.⁽²⁶⁾ Este modelo se utiliza cuando la variable dependiente es dicotómica y los valores que asume se asignan a la concreción de un evento o no, por lo que su objetivo es la predictibilidad de dichos valores. En este caso, se buscó estimar la probabilidad de fallecer en base a las principales variables clínicas de los pacientes que la revisión de literatura sugiere y que, además, están presentes en la base de datos utilizada. Ellas son: género, edad, IMC categorizado, diagnóstico principal, presencia de diabetes *mellitus*, dislipidemia, requerimiento de ventilación mecánica, tabaquismo. Se seleccionaron, a conveniencia, exámenes de laboratorio que representaran fallas sistémicas características del estado séptico: creatinina y nitrógeno ureico en sangre (BUN), lactato, pH, hematocrito, plaquetas, leucocitos, tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPK).

En el análisis *a posteriori* del modelo logit para estimar probabilidades de fallecer, basándonos en la elección de ciertas características de los pacientes, se seleccionaron dentro de las variables aquellas que resultaron estadísticamente significativas (95 % de confianza). Se asignó “1” cuando el paciente presentaba la variable determinada y “0” en su ausencia; además, el resto de las variables del modelo se asumen en sus medias. Se denominó paciente basal a aquel que en el modelo no presenta las variables asociadas a letalidad; este posee un 0 % de probabilidad de fallecer al ingreso.

Para el análisis exploratorio bivariado se utilizó el software IBM SPSS Statistics 24.0. Para el desarrollo del modelo logit se empleó el software STATA 11 (Statacorp).

Consideraciones éticas

Este estudio contó con la autorización del Comité Ético Científico del HCHM. La investigación se realizó conforme a los principios de la ética médica, a las normas éticas institucionales y nacionales vigentes, y a los principios de la Declaración de Helsinki.

Resultados

Entre las características de los 145 pacientes con diagnóstico de sepsis, al ingreso a la UPC, se destacan:

- Edad promedio de los sujetos: 57 años
- Sexo predominante: masculino (56,6 %)
- Foco infeccioso primario más frecuente: intraabdominal (49 %)
- Letalidad global de la cohorte: 35,9 %

En la **tabla 1** se aprecia la caracterización de la cohorte. Se utilizaron variables epidemiológicas categóricas, en las que se diferenció el porcentaje de sujetos que sobreviven respecto aquellos que fallecen. La letalidad fue superior en pacientes del sexo femenino, diabéticos, obesos, con ventilación mecánica y con enfermedades digestivas previas. Por el contrario, la letalidad fue menor en pacientes con diagnóstico de ingreso de infección pulmonar y bajo peso. Se observó una elevada incidencia de enfermedades previas de origen cardiovascular, como también de diabetes. Respecto al IMC, se comprobó un mayor número de pacientes en las categorías sobrepeso y obesos. La mayoría de los casos fueron sometidos a ventilación mecánica. Al realizar el análisis de Chi cuadrado de Pearson, no se expresaron asociaciones estadísticamente significativas en ninguna de las variables.

Tabla 1 - Tablas de contingencia para variables epidemiológicas cualitativas genéricas

| Variables | Categoría | No. de casos | No fallece (%) | Fallece (%) |
|--------------------------|----------------------|--------------|----------------|-------------|
| Sexo | Masculino | 82 | 65,0 | 35,0 |
| | Femenino | 63 | 63,5 | 36,5 |
| Foco infeccioso primario | Infección abdominal | 71 | 62,0 | 38,0 |
| | Infección pulmonar | 55 | 69,1 | 30,9 |
| | Otro foco infeccioso | 19 | 58,8 | 41,2 |
| Enfermedad previa | Respiratoria | 20 | 70,0 | 30,0 |
| | Cardiovascular | 72 | 59,7 | 40,3 |
| | Digestiva | 30 | 50,0 | 50,0 |
| | Neuropsiquiátrica | 36 | 52,8 | 47,2 |

| | | | | |
|--------------------------|-----------------------|-----|------|------|
| | Endocrinas | 51 | 51,0 | 49,0 |
| | Reumatológicas | 7 | 57,1 | 42,9 |
| | Sin enfermedad previa | 24 | 79,2 | 20,8 |
| Diabetes <i>mellitus</i> | No | 89 | 68,5 | 31,5 |
| | Sí | 56 | 57,1 | 42,9 |
| Índice de masa corporal | Bajo peso | 6 | 83,3 | 16,7 |
| | Peso normal | 48 | 68,4 | 31,6 |
| | Sobrepeso | 52 | 63,8 | 36,2 |
| | Obesidad | 39 | 59,0 | 41,0 |
| Ventilación mecánica | No | 15 | 76,9 | 23,1 |
| | Sí | 130 | 62,3 | 37,7 |
| Tabaquismo | No | 128 | 64,1 | 35,9 |
| | Sí | 17 | 64,3 | 35,7 |

*Variable significativa a 95 % de confianza mediante Chi-Cuadrado de Pearson

En la [tabla 2](#) se observa el análisis de la influencia de las variables cuantitativas y continuas: edad e índice de masa corporal (IMC), en las que se diferencié el número de sujetos que sobreviven respecto a aquellos que fallecen. Así, con p-valor menor a 0,01, los pacientes que fallecen tienen en promedio casi diez años más (63,8 años) en comparación a quienes no fallecen (54,2 años). Por otro lado, la variable IMC no mostró diferencias significativas entre ambos grupos estudiados.

Tabla 2 - Análisis de varianza de variables epidemiológicas cuantitativas

*Variable significativa a 99 % de confianza mediante Análisis de Varianza. $P < 0,01$

| Variables | Categorías | No. de casos | Media | IC. | |
|-----------|------------|--------------|-------|----------|----------|
| | | | | Inferior | Superior |
| Edad* | Fallece | 52 | 63,8 | 59,7 | 67,9 |
| | No fallece | 93 | 54,2 | 50,2 | 58,2 |
| IMC | Fallece | 52 | 28,1 | 26,3 | 29,8 |
| | No fallece | 93 | 27,5 | 26,1 | 29,0 |

Modelo logit

En la **tabla 3** se exponen los resultados alcanzados con el modelo logit. Se obtuvo un contraste significativo, de máxima verosimilitud, con un Chi-cuadrado de 60,885 ($p < 0,05$), con un criterio de Akaike de 95,31, un R cuadrado ajustado de 16,5 %. Además, el modelo muestra ausencia de colinealidad, es decir, ningún factor de inflación de varianza (VIF) superó el valor 10, y tuvo un poder de predicción de 83 %.

En base a los p-valor menores a 0,05, se observaron cuatro variables significativas para la letalidad de la muestra (se consideró un intervalo de confianza de 95 %): sexo (masculino), diagnóstico de ingreso (infección abdominal), diagnóstico de ingreso (infección pulmonar) y nivel de lactato.

Tabla 3 - Modelo logit con valores clínicos del ingreso en pacientes sépticos

| Variables | Coeficiente | Intervalo de confianza a 95 % | | Pendiente | Media | p-valor |
|---|-------------|-------------------------------|-------|-----------|---------|---------|
| Constante | -19,52 | -72,72 | 33,68 | NA | NA | 0,4722 |
| Sexo masculino** | 2,33 | 0,24 | 4,42 | 0,40 | 0,56 | 0,0286 |
| Edad | 0,03 | -0,02 | 0,09 | 0,01 | 57,65 | 0,2510 |
| IMC peso normal | -3,03 | -6,67 | 0,60 | -0,37 | 0,29 | 0,1022 |
| IMC sobrepeso | -1,82 | -5,16 | 1,53 | -0,28 | 0,36 | 0,2877 |
| IMC obeso | -2,00 | -5,44 | 1,44 | -0,32 | 0,30 | 0,2546 |
| Diagnóstico de ingreso: infección abdominal** | 8,21 | 0,00 | 16,41 | 0,95 | 0,50 | 0,0499 |
| Diagnóstico de ingreso: infección pulmonar** | 8,33 | 0,27 | 16,38 | 0,97 | 0,38 | 0,0427 |
| Diabetes <i>mellitus</i> | 0,70 | -1,15 | 2,55 | 0,13 | 0,39 | 0,4565 |
| Dislipidemia | -0,04 | -5,18 | 5,11 | -0,01 | 0,08 | 0,9890 |
| Ventilación mecánica | 0,64 | -2,41 | 3,69 | 0,10 | 0,91 | 0,6816 |
| Tabaquismo | 0,62 | -1,40 | 2,65 | 0,13 | 0,10 | 0,5462 |
| Creatinemia | 0,29 | -0,33 | 0,91 | 0,05 | 2,01 | 0,3616 |
| BUN | 0,03 | -0,01 | 0,07 | 0,01 | 38,68 | 0,1418 |
| Lactato*** | 0,13 | 0,04 | 0,22 | 0,02 | 25,80 | 0,0057 |
| Hematocrito | -0,11 | -0,28 | 0,06 | -0,02 | 33,91 | 0,2029 |
| Plaquetas | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 201,080 | 0,6368 |
| Leucocitos | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 13,322 | 0,9511 |

| | | | | | | |
|------|-------|-------|------|------|-------|--------|
| TTPK | -0,01 | -0,04 | 0,02 | 0,00 | 37,71 | 0,3635 |
| Ph | -0,02 | -0,05 | 0,01 | 0,00 | 56,06 | 0,2588 |

** p-valor <0,05 *** p-valor <0,01

IMC: Índice de masa corporal, BUN: nitrógeno ureico en sangre, lactato, TTPK: tiempo de tromboplastina parcial activado

En el análisis predictivo de la letalidad (Tabla 4), de acuerdo con el modelo generado, se comprobó que en nuestro hospital la probabilidad de fallecer aumenta a 0,1 % cuando se trata de pacientes del sexo masculino. Dicha probabilidad aumenta a un 76,3 % con foco infeccioso primario intraabdominal, y en el caso de infecciones pulmonares se incrementa en un 78,3 % (interesante que de manera multivariada se invierte lo encontrado de manera bivariante, por lo tanto, se infiere que este resultado es más robusto que el encontrado con tablas de contingencia). Por último, por cada mg de lactato adicional por sobre su media (25 mg/dL), la probabilidad de fallecer aumentó en un 2 %. En este caso, a modo de ejemplo, se consideró un lactato de 80 mg/dL, lo que aumentó a un 100 % la probabilidad de fallecer.

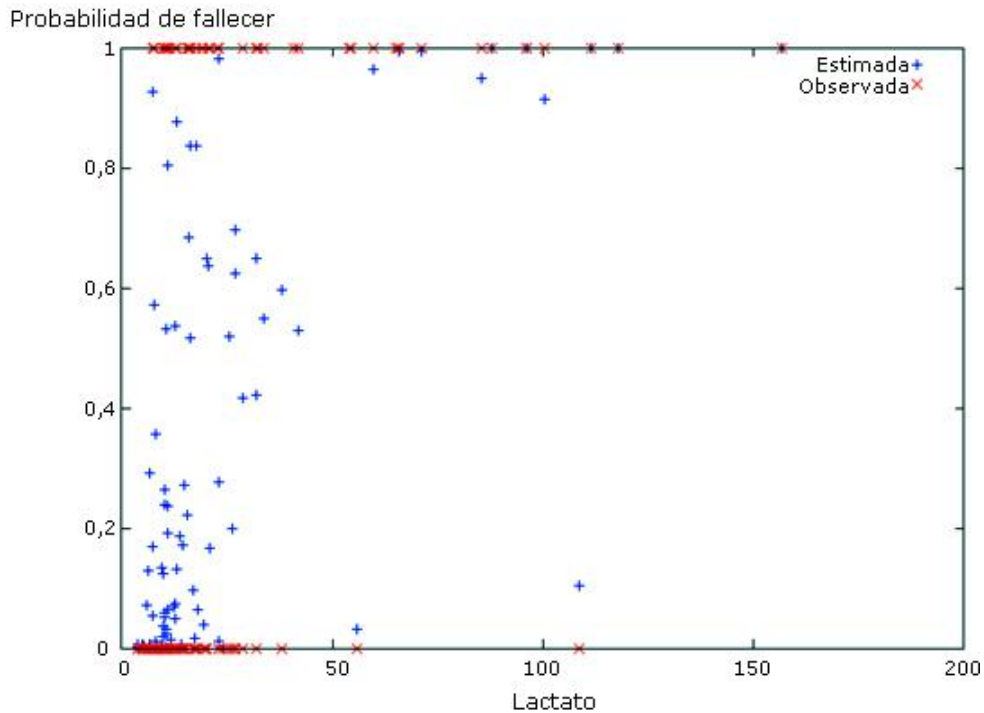
Tabla 4 - Variación de la probabilidad de fallecer determinada por sexo masculino, diagnóstico de ingreso (infección abdominal), diagnóstico de ingreso (infección respiratoria) y lactato

| Predicción | Paciente basal | Paciente 1 | Paciente 2 | Paciente 3 | Paciente 4 |
|--|----------------|------------|------------|------------|------------|
| Sexo masculino | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Diagnóstico de ingreso (infección abdominal) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Diagnóstico de ingreso (infección pulmonar) | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Lactato | 20 | 20 | 20 | 20 | 80 |
| Probabilidad de fallecer | 0 % | 0,1 % | 76,30 % | 78,3 % | 100 % |

Nota: Para el resto de las variables se asume que se encuentran en sus medias.

Para explicar el comportamiento del lactato y su relación con la probabilidad de fallecer se graficó en color rojo los valores de lactato observados y en color azul los valores de lactato estimados por el modelo. La figura muestra en el eje horizontal los valores de lactato. Se asignó en el eje vertical, para los valores

de lactato observados, la categorización sobrevive: 0 y fallece: 1. Para los valores de lactato estimados, se aprecia un aumento gradual y luego marcado de la probabilidad de fallecer (eje vertical) en la medida en que el lactato sobrepasa su media calculada (25 mg/dL).



** p-valor < 0,05

*** p-valor < 0,01

Criterio de Akaike: 95,31124. R-cuadrado corregido 0,165373.

Fig. - Valores de lactato calculados vs valores de lactato observados y su relación con la probabilidad de fallecer.

Discusión

En esta investigación la edad promedio de los sujetos fue de 57 años; la letalidad global de la cohorte, de 35,9 %; el sexo predominante, el masculino; y el foco infeccioso primario más frecuente, intraabdominal.

El análisis inferencial bivariado determinó que la edad fue la variable epidemiológica asociada con la letalidad. El modelo de regresión logística mostró como variables asociadas a la letalidad los focos infecciosos primarios intraabdominal y respiratorio, lactato y sexo masculino. En el ejercicio predictivo posterior, se observó que presentar la variable “sexo masculino” generó un

mínimo aumento de la letalidad con respecto al sujeto basal. A su vez, el “foco abdominal” y el “respiratorio” aumentaron en porcentajes similares la probabilidad de fallecer. A lo anterior se suma que el valor del “lactato” asociado a estos pacientes que esté por sobre su media será el que aumentará la probabilidad de fallecer, incluso, llegará a 100 % de probabilidad.

El análisis descriptivo mostró que los sujetos diabéticos, obesos, masculinos, con ventilación mecánica y con enfermedades previas digestivas tienen una mayor tendencia a morir. En este sentido, los pacientes diabéticos y obesos potencialmente presentan estados proinflamatorios previos, lo que los predispone a una mala modulación de la respuesta caótica, la cual se presenta en cuadros sépticos graves y, por ende, conlleva a una mayor letalidad asociada. Al contrastar con la evidencia encontrada, una revisión sistemática realizada por *Trivedi* y otros reveló resultados mixtos y no categóricos con respecto a la influencia de la obesidad en la letalidad por sepsis.⁽²⁰⁾ Lo mismo ocurrió con la diabetes, dado que si bien tendrían mayor probabilidad de desarrollar cuadros sépticos y falla renal aguda en este contexto, no cambiaría el *outcome*.^(27,28)

Igualmente, la descripción de la muestra sugiere que los hombres tienen una mayor tendencia a morir. Este resultado discrepa con los encontrados en la literatura, ya que, por ejemplo, *Pietropaoli* y otros evidenciaron que las mujeres con sepsis severa o *shock* séptico tenían un mayor riesgo de fallecer que los hombres.⁽¹⁸⁾ No obstante, estos resultados no son categóricos, ya que algunos estudios indican que, por el contrario, las mujeres en edad reproductiva podrían tener un factor protector frente a la sepsis.⁽¹⁹⁾ Cabe destacar que por aspectos culturales, las mujeres habitualmente mantienen controles más frecuentes con sus médicos de familia, y siguen los tratamientos con mayor rigurosidad, por ende, es de esperar que la respuesta a la enfermedad sea con menos índice de mortalidad.

Al evaluar la influencia de la edad sobre la letalidad en pacientes sépticos, se encontró que aquellos individuos que fallecieron fueron de mayor edad que quienes no fallecieron. Esto coincide con lo planteado por *Nasa* y otros, quienes evidenciaron que el riesgo de fallecer es considerablemente mayor en sujetos ancianos.⁽²¹⁾

En el análisis con el modelo logit, las variables con significancia estadística previa, como la creatininemia, pH y BUN, entre otras, no mostraron asociación estadística significativa con la letalidad. Sin embargo, se observó que presentaban pendiente positiva, lo que se podría interpretar como una tendencia a estar asociados con la letalidad. Por el contrario, aquellos que reflejaron una pendiente negativa, tendrían una asociatividad negativa con la variable dependiente.

En el modelo de regresión logística, la variable sexo masculino fue estadísticamente significativa. En ese sentido, la pendiente negativa para sexo femenino se asoció con mayor letalidad para el sexo opuesto, aspecto que mostró una tendencia previa en el análisis descriptivo. Por el contrario, las variables lactato, foco infeccioso primario intraabdominal y pulmonar, fueron significativas con pendiente positiva para predictibilidad de letalidad, lo que coincide con lo encontrado en la evidencia.^(29,30)

En el análisis predictivo se observó la variación de la probabilidad de fallecer con las cuatro variables que evidenciaron significancia en el análisis logit. De esta forma, el paciente basal mostró 0 % de probabilidades de fallecer. Luego, la probabilidad de fenecer aumentó a 76,3 %, cuando el paciente fue del sexo masculino con foco infeccioso primario intraabdominal, y a 78,3%, cuando se reemplazó el foco por uno de origen respiratorio. Al analizar el aumento del lactato hasta 80 mg/dL, se elevó a 100 % la probabilidad de fallecer, lo que indica que esta variable puede ser usada como valor diferencial para el cálculo de letalidad entre casos con diagnósticos de sepsis intraabdominal y respiratorias.

De esta manera, nuestro análisis estadístico permitió diferenciar el potencial de fallecer en los distintos grupos de pacientes en la UPCA del HCHM que, como regla de predicción, usarían lactato y foco infeccioso. Si bien el sexo mostró significancia en términos porcentuales, la variación fue mínima.

Las fortalezas de este estudio exploratorio son que es el primero que utiliza la epidemiología local profundamente influenciada por aspectos socioculturales (costumbres, alimentación, entre otros). Como también, es el primer estudio que ofrece una visión global de las variables que estarían asociadas a la letalidad en esta unidad.

Respecto a las debilidades del modelo destaca que el tamaño muestral fue pequeño lo que implica un aumento en el sesgo. Fue una cohorte retrospectiva.

En este sentido, los resultados obtenidos y el poder de predicción necesitan ser evaluados en una cohorte prospectiva. A su vez, hay variables importantes que no se consideraron por el carácter retrospectivo del estudio (comparación con otros índices de gravedad, tiempo de inicio del antibiótico, control adecuado del foco-ejemplo cirugía, cobertura antibiótica adecuada, etc.).

A manera de conclusión, en esta investigación se expusieron las principales características epidemiológicas de los pacientes sépticos ingresados en la UPC evaluada. Mediante el modelo logit desarrollado, se reconocieron las variables asociadas a la letalidad: sexo masculino, foco infeccioso intraabdominal o respiratorio y lactato elevado. Teniendo en cuenta que este fue un estudio exploratorio, las variables mencionadas anteriormente pueden ser útiles para el desarrollo, en un futuro, de un *score* de letalidad.

A modo de recomendación, el modelo debe ser optimizado. Para ello se necesita un aumento del tamaño de la muestra, un estudio multicéntrico y prospectivo. De esta manera, se podrán considerar variables no empleadas por el carácter retrospectivo del estudio (comparación con otros índices de gravedad, tiempo de inicio del antibiótico, control adecuado del foco-ejemplo cirugía, cobertura antibiótica adecuada, etc.). Además, sería prudente aumentar el tiempo de seguimiento, que puede ser considerado breve, para evaluar la letalidad al egreso de la Unidad de Pacientes Críticos.

Agradecimientos

Al Dr. Carlos Escudero Orozco, quien labora en el Laboratorio de Fisiología Vascul ar y en la Universidad del Bío-Bío, por su orientación en el desarrollo del artículo.

Referencias bibliográficas

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10. Doi: 10.1001/jama.2016.0287

2. Badke CM, Marsillio LE, Weese-Mayer DE, Sanchez-Pinto LN. Autonomic Nervous System Dysfunction in Pediatric Sepsis. *Frontiers in pediatrics*. 2018;6:280. Doi: 10.3389/fped.2018.00280
3. Gheorghita V, Barbu AE, Gheorghiu ML, Caruntu FA. Endocrine dysfunction in sepsis: a beneficial or deleterious host response? *Germs*. 2015;5(1):17-25. Doi: 10.11599/germs.2015.1067
4. Ingels C, Gunst J, Van den Berghe G. Endocrine and Metabolic Alterations in Sepsis and Implications for Treatment. *Critical care clinics*. 2018;34(1):81-96. Doi: 10.1016/j.ccc.2017.08.006
5. Simmons J, Pittet JF. The Coagulopathy of Acute Sepsis. *Current opinion in anaesthesiology*. 2015;28(2):227-36. Doi: 10.1097/ACO.000000000000163
6. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascon GA, et al. The Endothelium in Sepsis. *Shock (Augusta, Ga)*. 2016;45(3):259-70. Doi: 10.1097/SHK.0000000000000473
7. Hatfield KM, Dantes RB, Baggs J, Sapiano MRP, Fiore AE, Jernigan JA, et al. Assessing Variability in Hospital-Level Mortality Among U.S. Medicare Beneficiaries with Hospitalizations for Severe Sepsis and Septic Shock. *Critical care medicine*. 2018;46(11):1753-60. Doi: 10.1097/CCM.0000000000003324.
8. Dougnac LA, Mercado FM, Cornejo RR, Cariaga VM, Hernández PG, Andresen HM, et al. Prevalencia de sepsis grave en las Unidades de Cuidado Intensivo: Primer estudio nacional multicéntrico. *Revista médica de Chile*. 2007;135:620-30. Doi: S0034-98872007000500010
9. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine*. 2001;29(7):1303-10. Doi: 10.1097/00003246-200107000-00002
10. Sacha GL, Bauer SR. Vasoactive Agent Use in Septic Shock: Beyond First-Line Recommendations. 2019;39(3):369-81. Doi: 10.1002/phar.2220
11. Hajj J, Blaine N. The "Centrality of Sepsis": A Review on Incidence, Mortality, and Cost of Care. *Healthcare*. 2018;6(3):90. Doi: 10.3390/healthcare6030090.
12. Letarte J, Longo CJ, Pelletier J, Nabonne B, Fisher HN. Patient characteristics and costs of severe sepsis and septic shock in Quebec. *J Crit Care*. 2002;17(1):39-49. Doi: 10.1053/jcrc.2002.33028

13. Alvear S, Canteros J, Jara J, Rodríguez P. Costos reales de tratamientos intensivos por paciente y día cama. *Revista médica de Chile*. 2013;141:202-8. Doi: S0034-98872013000200009
14. Badrinath K, Shekhar M, Sreelakshmi M, Srinivasan M, Thunga G, Nair S, et al. Comparison of Various Severity Assessment Scoring Systems in Patients with Sepsis in a Tertiary Care Teaching Hospital. *Indian J Crit Care Med*. 2018;22(12):842-5. Doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_322_18
15. Julian-Jimenez A, Supino M, Lopez Tapia JD, Ulloa Gonzalez C, Vargas Tellez LE, Gonzalez Del Castillo J, et al. Sepsis in the emergency department: key points, controversies, and proposals for improvements in Latin America. *Emergencias*. 2019 Abr [citado: 19/01/2020];31(2):123-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30963741/>
16. Fiorentino M, Tohme FA, Wang S, Murugan R, Angus DC, Kellum JA. Long-term survival in patients with septic acute kidney injury is strongly influenced by renal recovery. 2018;13(6). Doi: 10.1371/journal.pone.0198269
17. Gunes Ozaydin M, Guneyssel O, Saridogan F, Ozaydin V. Are scoring systems sufficient for predicting mortality due to sepsis in the emergency department? *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 2017;17(1):25-8. Doi: 10.1016/j.tjem.2016.09.004
18. Pietropaoli AP, Glance LG, Oakes D, Fisher SG. Gender differences in mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Gend Med*. 2010;7(5):422-37. Doi: 10.1016/j.genm.2010.09.005
19. Luethi N, Bailey M, Higgins A, Howe B, Peake S, Delaney A, et al. Gender differences in mortality and quality of life after septic shock: A post-hoc analysis of the ARISE study. *Journal of critical care*. 2020;55:177-83. Doi: 10.1016/j.genm.2010.09.005
20. Trivedi V, Bavishi C, Jean R. Impact of obesity on sepsis mortality: A systematic review. *J Crit Care*. 2015;30(3):518-24. Doi: 10.1016/j.jcrc.2014.12.007
21. Nasa P, Juneja D, Singh O, Dang R, Arora V. Severe sepsis and its impact on outcome in elderly and very elderly patients admitted in intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2012;27(3):179-83. Doi: 10.1177/0885066610397116

22. Motzkus CA, Luckmann R. Does Infection Site Matter? A Systematic Review of Infection Site Mortality in Sepsis. *Journal of intensive care medicine*. 2017;32(8):473-9. Doi: 10.1177/0885066615627778.
23. Koh GC, Peacock SJ, van der Poll T, Wiersinga WJ. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. *EJCMID*. 2012 Apr;31(4):379-88. Doi: 10.1007/s10096-011-1337-4
24. Mohamed AKS, Mehta AA, James P. Predictors of mortality of severe sepsis among adult patients in the medical Intensive Care Unit. *Lung India*. 2017 Jul-Aug;34(4):330-5. Doi: 10.4103/lungindia.lungindia_54_16.
25. Alroumi F, Abdul Azim A, Kergo R, Lei Y, Dargin J. The impact of smoking on patient outcomes in severe sepsis and septic shock. *Journal of intensive care*. 2018;6:42. Doi: 10.1186/s40560-018-0312-x
26. Nick TG, Campbell KM. Logistic regression. *Methods Mol Biol*. 2007;404:273-301. Doi: 10.1007/978-1-59745-530-5_14
27. Wang Z, Ren J, Wang G, Liu Q, Guo K, Li J. Association Between Diabetes Mellitus and Outcomes of Patients with Sepsis: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2017;23:3546-55. Doi: 10.12659/msm.903144
28. Yende S, van der Poll T. Diabetes and sepsis outcomes, it is not all bad news. *Crit Care*. 2009;13(1):117. Doi:10.1186/cc7707
29. Filho RR, Rocha LL, Corrêa TD, Pessoa CM, Colombo G, Assuncao MS. Blood Lactate Levels Cutoff and Mortality Prediction in Sepsis-Time for a Reappraisal? a Retrospective Cohort Study. *Shock (Augusta, Ga)*. 2016;46(5):480-5. Doi: 10.1097/SHK.0000000000000667
30. Eckmann C, Bassetti M. Prognostic factors for mortality in (fecal) peritonitis: back to the roots! *Intensive care medicine*. 2014;40(2):269-71. Doi: 10.1007/s00134-013-3155-x.

Conflictos de interés

Todos los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Miguel Angel Meriño Morales. Concepción y diseño de la investigación; adquisición, análisis e interpretación de datos; redacción del artículo; aprobación de la versión final.

Roberto Esteban Herrera Cofré. Concepción y diseño de la investigación; adquisición, análisis e interpretación de datos; redacción del artículo; aprobación de la versión final. *Renato Esteban Ocampo Avello.* Concepción y diseño de la investigación; adquisición, análisis e interpretación de datos; redacción del artículo; aprobación de la versión final.