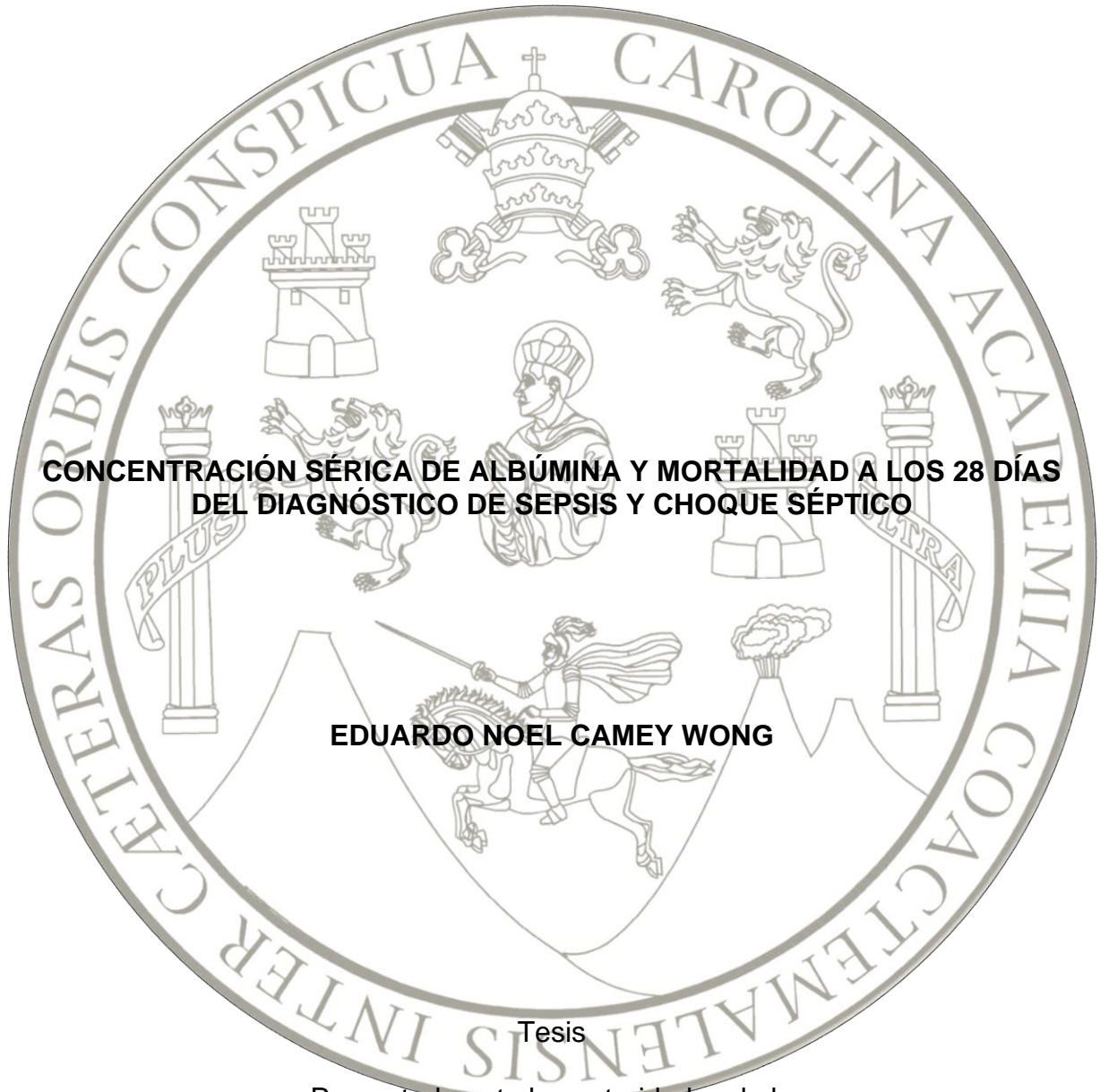


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**CONCENTRACIÓN SÉRICA DE ALBÚMINA Y MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS
DEL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO**

EDUARDO NOEL CAMEY WONG

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencia Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Enero 2020

PME.OI.241.2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Eduardo Noel Camey Wong

Registro Académico No.: 200817133

No. de CUI: 1705659630101

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS **CONCENTRACIÓN SÉRICA DE ALBÚMINA Y MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS DEL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO**

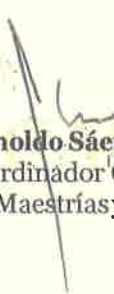
Que fue asesorado por: Dr. Jorge Luis Ranero Meneses, MSc.

Y revisado por: Dr. Jorge Luis Ranero Meneses, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2020**.

Guatemala, 15 de noviembre de 2019


Dr. Alvaro Giovany Franco Santisteban, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. José Arnoldo Sáenz Morales, MA.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/ce

Ciudad de Guatemala, 14 de septiembre de 2018

Doctor

Jorge Alexander Walter García

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad Medicina Interna

Hospital General de Enfermedades

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Presente.

Respetable Doctor Walter García:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **Eduardo Noel Camey Wong**, carné **200817133**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula:

“CONCENTRACIÓN SÉRICA DE ALBÚMINA Y MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS DEL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO”

Luego de la asesoría, hago constar que el **Doctor Camey Wong**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dr. Jorge Luis Ranero Meneses, MSc.

Asesor de Tesis

Dr. Jorge Luis Ranero M.
JEFE DE SERVICIO MEDICO
COL. 8.252
UTI- UCIA H.G.E.-I.G.S.S.

Ciudad de Guatemala, 12 de septiembre de 2018

Doctor

Jorge Alexander Walter García

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad Medicina Interna

Hospital General de Enfermedades

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social –IGSS–

Presente.

Respetable Dr. Walter García:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **Eduardo Noel Camey Wong**, carné **200817133**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula:

“CONCENTRACIÓN SÉRICA DE ALBÚMINA Y MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS DEL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO”

Luego de la revisión, hago constar que el **Doctor Camey Wong**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dr. Jorge Luis Ranero Meneses MSc.

Revisor de Tesis

Dr. Jorge Luis Ranero MSc.
JEFE DE SERVICIO MEDICO
COL. 8.282
UTI-UCIA H.G.E.-I.G.S.S.



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

A: **Dr. Jorge Alexander Walter García, MSc.**
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

De: Dra. María Victoria Pimentel Moreno
Unidad de Tesis

Fecha Recepción: 17 de septiembre 2018

Fecha de dictamen: 1 de abril 2019

Asunto: Revisión de Informe Examen Privado

Eduardo Noel Camey Wong

“Concentración sérica albúmina y mortalidad a los 28 días del diagnóstico de sepsis y choque séptico”

Sugerencias de la Revisión: **Autorizar examen privado.**

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Dra. María Victoria Pimentel Moreno, MSc.
Unidad de Apoyo Técnico de Investigación de TesisUIT
Escuela de Estudios de Postgrado



Cc. Archivo

MVPM/karin

AGRADECIMIENTOS

A DIOS, quien supo guiarme por el buen camino, me dió fuerza para seguir adelante y me enseñó a encarar las adversidades en formas creativas sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento. Sin El no habría llegado a este momento.

A MIS PADRES, Eduardo Camey y Cristy Wong de Camey, con todo mi cariño, que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, por brindarme los recursos necesarios, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento.

A MI PADRINOS, Dr. Francisco Godínez, quien me acompañó desde mis primeros pasos en la Maestría de Medicina Interna, siempre creyó en mí y me motivó de forma que lograra culminar con éxito esta etapa de mi vida; su apoyo ha dado frutos, a el mi agradecimiento.

A MIS HERMANOS, Cristina y Daniel, que gracias a sus consejos y palabras de aliento crecí como persona.

A MARÍA ALEJANDRA CÁRCAMO, por su paciencia, comprensión, dedicación, amor, por ser tal y como es y por alegrar mis días de residencia.

A MIS AMIGOS, (Coches Callados, Siempre Sucios, etc.) quienes compartieron mis sueños, alegrías, tristezas y momentos difíciles; quienes me apoyaron en turnos y posturnos y con quienes desarrollé una gran amistad la cual no deseo que termine nunca; a ellos les agradezco por estos momentos compartidos y les deseo un camino tan exitoso como el que hemos emprendido juntos ya.

A MIS MAESTROS, que, en este andar por la vida, influyeron con sus lecciones y experiencias en formarme como un medico internista de bien y preparado para los retos que pone la vida, a todos y cada uno de ellos les dedico cada una de estas páginas de mi tesis.

A todos los que me apoyaron para escribir y concluir esta tesis. Para ellos es esta dedicatoria de tesis, pues es a ellos a quienes se las debo por su apoyo incondicional.

Eduardo Noel Camey Wong

INDICE DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	2
HISTORIA	2
EPIDEMIOLOGÍA	2
ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO: SEPSIS Y CHOQUE SEPTICO	3
DEFINICIONES	3
BIOMARCADORES	4
PAPEL DE LA ALBUMINA EN PROCESOS ASOCIADOS A INFLAMACION SISTEMICA	8
III. OBJETIVOS	10
3.1 Objetivo General	10
3.2 Objetivos Específicos	10
IV. MATERIAL Y METODOS	11
4.1 Tipo de estudio	11
4.2 Población	11
4.3 Selección y tamaño de la muestra	11
4.4 Unidad de análisis	11
4.5 Criterios de inclusión y de exclusión	11
Criterios de inclusión	11
Criterios de exclusión	11
4.6 Variables Estudiadas	12
4.7 Operacionalización de las variables	12
4.8 Instrumentos utilizados para la recolección de información	18
4.9 Procedimientos para la recolección de información	18
4.10 Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación	18

4.11	Procedimiento de análisis de la información	19
V.	RESULTADOS	20
VI.	DISCUSION Y ANALISIS	26
a.	Conclusiones	27
b.	Recomendaciones finales	28
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	29
VIII.	ANEXOS	33
	Anexo No. 1: Instrumento 1 de recolección de datos	33
	PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO	0

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	22
Tabla 2	23
Tabla 3	24
Tabla 4	25

INDICE DE GRÁFICAS

Figura 1 _____ 26

RESUMEN

Antecedentes: Las variables asociadas a mortalidad en el contexto de sepsis y choque séptico han sido motivo de interés a lo largo de décadas. La literatura ha establecido múltiples variables de asociación, estas variables han sido incluidas en diferentes modelos predictores claramente establecidos y aceptados. Sin embargo, otros marcadores disponibles en la práctica hospitalaria diaria han sido motivo de investigación en los últimos años. Uno de estos es el nivel sérico de albúmina. **Objetivo:** Asociar la concentración de albúmina sérica con mortalidad en los primeros 28 días del diagnóstico de sepsis y choque séptico. **Metodología:** se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de sepsis y choque séptico que se encontraran en servicio de Emergencia o unidades de cuidado crítico del Hospital General de Enfermedades. Se realizó un modelo bivariado para valorar la asociación entre la variable a estudio “Nivel Sérico de Albúmina” con la variable desenlace “Mortalidad a los 28 días”. Se realizó además análisis bivariado de otras variables según lo documentado en la literatura. En las variables en las cuales se encontró asociación con mortalidad a los 28 días, se realizó un modelo de regresión logística binaria para modelar esta asociación. El modelo posteriormente fue calibrado utilizando bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow y además la discriminación del modelo mediante la AUC-ROC para el modelo predictor final. **Resultados:** La población estudiada fue de 40 pacientes (n), 24 hombres y 16 mujeres. Se clasificaron en sobrevivientes (n=8) y no sobrevivientes (n=32). Se realizó un análisis bivariado para determinar aquellas variables que se asociaran a mortalidad en los primeros 28 días. Las variables categóricas asociadas a la variable desenlace en este análisis bivariado fueron: sexo ($X^2=0,52$; IC 95%: 0,31 - 0,85; p-valor= $<0,01$) y Albúmina $<2,2$ mg/dl ($X^2=0,70$; IC 95%: 0,48 - 1,02; p-valor=0,04). Las variables numéricas en las que se encontró asociación estadística mediante el análisis bivariado fueron: Niveles de lactato ($5,1 \pm 9,2$; p-valor=0,02), SOFA ($9,4 \pm 4,2$; p=0,04), APACHE II ($24,5 \pm 7,3$; p-valor=0,04) y Nivel Sérico de Albúmina ($2,1 \pm 0,58$; p-valor=0,03). Posteriormente se realizó el modelo de regresión logística binaria con las variables estudiadas. Se encontró que el modelo final clasificó adecuadamente al 92,5% de los pacientes y predice entre un 42 y 66%. Posteriormente se realizó análisis mediante área bajo la curva ROC (Área=0,94; IC 95% 0,87 – 100; p-valor= $<0,01$) para el modelo predictor final. **Conclusiones:** se encontró asociación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de albúmina y mortalidad a los 28 días en el modelo bivariado sin embargo dicha asociación no fue establecida en el modelo multivariado. Pese a ello el modelo final predice adecuadamente la variable desenlace.

I. INTRODUCCIÓN

La incidencia de sepsis y choque séptico cada vez ha ido en aumento. En Estados Unidos, “sepsis severa” fue el diagnóstico de ingreso en el 2% de todos los pacientes admitidos al hospital. De estos pacientes, la mitad fueron tratados en una Unidad de Cuidado Crítico, representando 10% de todos los ingresos a cuidado crítico. Sin embargo, no se han obtenido datos relacionados a la incidencia real en otras partes del mundo(1). En los últimos años algunos estudios se han centrado en determinar escalas o pruebas diagnósticas que nos permitan de alguna manera predecir en el corto plazo la evolución de un determinado paciente. Sin embargo, pese a los múltiples estudios realizados para determinar una prueba diagnóstica que permita valorar el pronóstico de pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico no se ha podido determinar o encontrar una con la suficiente sensibilidad y especificidad para dicho propósito. El objetivo del presente estudio es asociar el valor sérico de albúmina y mortalidad en los primeros 28 días del diagnóstico de sepsis y choque séptico. Para ello se realizó un estudio prospectivo multivariado para determinar el valor de albúmina sérica en los pacientes sépticos junto con otras variables estudiadas y posterior seguimiento para evaluar estado vital a los 28 días del diagnóstico.

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el valor sérico de albúmina y mortalidad en los primeros 28 días. Además, se determinó que el valor de albúmina que se asociaba a dicha mortalidad era $<2,2$ mg/dl. Posteriormente se realizó un modelo de regresión logística con las variables en las cuales se encontró asociación estadísticamente significativa en un análisis bivariado previo y dicho modelo predijo el desenlace estudiado entre un 42 y 66% mediante Cox y Snell y Nagelkerke. El principal factor limitante en el presente estudio es el tamaño muestral ya que se contó con una muestra de 40 individuos. Otro factor limitante del presente estudio, es que no se hayan incluido pacientes en ventilación mecánica invasiva por lo que no se pueden valorar los hallazgos de este estudio en ese grupo de pacientes. Pese a las limitantes previamente descritas el presente estudio demuestra la asociación entre los valores de albúmina sérica y mortalidad en los primeros 28 días del diagnóstico de sepsis y choque séptico por lo que en un futuro podría ser un biomarcador útil en el manejo inicial de todo paciente con dicho diagnóstico.

II. ANTECEDENTES

HISTORIA

La palabra “sepsis” se origina del lenguaje griego y es sinónimo de putrefacción y pertenece a la descomposición de la materia orgánica mediada por bacterias. El término persistió por más de 2700 años esencialmente sin ningún cambio. En el siglo veinte, nuestra comprensión moderna del término sepsis se arraigó como una enfermedad en la que las manifestaciones clínicas se atribuyen a una infección grave y la liberación de productos bacterianos patógenos en la circulación sistémica del paciente(2).

El término “choque” viene de la palabra francesa "choquer", que significa "chocar con". Esta terminología es particularmente apropiada para el shock por sepsis, dada nuestra moderna comprensión de la fisiopatología de la sepsis, con lo que las defensas del huésped del organismo esencialmente chocan con el microorganismo invasor , lo que provoca una profunda respuesta proinflamatoria del huésped(2)

EPIDEMIOLOGÍA

La sepsis grave (sepsis más disfunción orgánica aguda) es una enfermedad común y mortal con gran trascendencia en salud pública. A pesar de la heterogeneidad de las definiciones de sepsis, históricamente se ha hecho difícil medir con precisión la incidencia de la sepsis severa y shock séptico, sin embargo, las estimaciones de dicha incidencia han sido posibles. El uso de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) -9 de códigos para la infección y disfunción de órganos, Angus colaboradores estiman que 751.000 casos de sepsis grave se producen en los Estados Unidos cada año. La incidencia de sepsis grave actualmente excede la incidencia de cáncer de pulmón y cáncer de colon, enfermedad tromboembólica venosa, y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), y se prevé que la incidencia aumente en un 1,5% por año, lo que resulta en más de 1 millón de casos de sepsis grave al año para el año 2020. La incidencia de la sepsis y choque séptico tiende a ir en aumento debido a una esperanza de vida más larga de los pacientes con enfermedades crónicas graves que predisponen a la adquisición de dicha patología. Estas incluyen el aumento del número de pacientes inmunocomprometidos en la comunidad, el número de

infecciones causadas por microorganismos resistentes, aumento del uso de catéteres intravasculares, y el envejecimiento de la población(2).

La sepsis es la principal causa de muerte entre los pacientes críticamente enfermos y es responsable de tantas muertes al año en los Estados Unidos como el Infarto Agudo al Miocardio. En un estudio multicéntrico reciente, se evidenció que los pacientes tanto sépticos como con hipotensión arterial y acidosis láctica grave, experimentaron una tasa de mortalidad del 46%, mientras la tasa de mortalidad para hipotensión arterial o acidosis láctica severa sola fue 37% y 30%, respectivamente. En general, la sepsis grave se coloca en el décimo lugar como una de las causas principales de muerte en los Estados Unidos con 215.000 muertes al año y una tasa de mortalidad intrahospitalaria estimada de 30% (2).

ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO: SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO

DEFINICIONES

La sepsis se define como una disfunción orgánica que pone en peligro la vida, causada por una respuesta desmedida del huésped ante una infección. Los criterios para su diagnóstico incluyen una infección documentada o sospechada junto con un aumento mayor o igual a 2 puntos en la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)(3). El choque séptico se define como una subdivisión de la sepsis en el que subyacen alteraciones profundas y sustanciales a nivel circulatorio y metabólicas/celulares suficientes para aumentar la mortalidad en pacientes con sepsis. Sus criterios diagnósticos son sepsis más uso de terapia con vasopresores para mantener una presión media >65 mmHg y un lactato en sangre >2 mmol/L pese a la adecuada resucitación con líquidos(3). Los pacientes con sospecha de infección que es probable que pudieran tener una prolongada estadía en Unidad de Cuidado Crítico o morir durante su hospitalización, pueden ser identificados de manera oportuna con la puntuación qSOFA (quick SOFA) el cual toma en cuenta 3 parámetros los cuales son: alteración del estado mental, presión sistólica menor o igual a 100mm HG o frecuencia respiratoria mayor o igual a 22 respiraciones por minuto(3).

BIOMARCADORES

Dada su alta incidencia y tasa de mortalidad, se han realizado muchos estudios con el fin de comprender la fisiopatología de la sepsis, pero más importante aún es que los estudios han sido encaminados a determinar el pronóstico y tratamiento del paciente con sepsis. Tal es el caso de un estudio realizado con población de Suiza y Brasil en donde de forma prospectiva se incluyó a los pacientes con sepsis grave o choque séptico en unidades de cuidados intensivos en Suiza (cohorte de derivación) y Brasil (validación de cohortes). Las puntuaciones de gravedad (APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) o SAPS II) se combinaron con biomarcadores obtenidos en el momento del diagnóstico de la sepsis, incluyendo Proteína C reactiva, la procalcitonina (PCT), y PSP (pancreatic stone protein). Se seleccionaron los modelos de regresión logística con los errores de predicción más bajas para predecir la mortalidad hospitalaria. En el estudio se confirmó el valor pronóstico de PSP en pacientes con sepsis grave y shock séptico que requirieron manejo en la UCI y determinó que un modelo que combina las puntuaciones de gravedad con PCT y PSP mejora la predicción de mortalidad en estos pacientes(4).

En el año 2017 que se publicó la actualización “Campaña de Supervivencia de la Sepsis” (5) el panorama para los biomarcadores estaba en proceso de investigación y no se había demostrado la utilidad de los niveles de procalcitonina u otros biomarcadores (como la proteína C reactiva) para distinguir las características inflamatorias agudas de la sepsis de otras causas de inflamación generalizada. Sin embargo, muchos estudios han sido realizados desde entonces que han procurado encontrar una utilidad de los biomarcadores en el pronóstico de los pacientes con sepsis. Tal es el caso de un estudio realizado en un único centro hospitalario universitario, específicamente una unidad de emergencia, en el que tomaron como muestra pacientes mayores de 18 años que cumplieran criterios para sepsis y que pretendía determinar la importancia de los biomarcadores para predecir el desarrollo de sepsis grave en pacientes que ya cumplían criterios de sepsis. Al finalizar el estudio determinaron que los niveles séricos de albumina <3.5 g/dl y una presión diastólica <52 mmHg predecían, de manera independiente, una progresión temprana a sepsis severa o choque(6). Un marcador que ha tomado una importancia cada vez más alta en relación al estado de sepsis es el valor sérico de lactato. Según Glenn Hernandez y colaboradores, los

valores de lactato se asocian a 1,7 veces mayor mortalidad en los primeros 90 días en pacientes sépticos sin importar la edad o el foco infeccioso (7). Estos mismos hallazgos en relación al lactato fueron documentados también en los estudios ARISE, PROMISE y PROCESS (8–11) en donde se documentó una fuerte asociación con mortalidad en el contexto de sepsis. Aproximadamente un tercio de los pacientes fueron aleatorizados a estos estudios únicamente por los valores elevados de lactato. Basados en estos hallazgos, los valores de lactato fueron incluidos en la nueva definición de sepsis en SEPSIS-3 (12) y también en la actualización de la Guía de Supervivencia de la Sepsis (5,13) en las cuales sugieren la determinación del valor sérico del lactato al momento del primer contacto con el paciente o en la primera hora del diagnóstico.

Otros estudios, utilizando la forma Soluble del tipo Uroquinasa del Receptor Activador del Plasminógeno (suPAR) y proadrenomedulina (proADM), dos nuevas y prometedoras biomarcadores de sepsis, evaluaron el valor pronóstico de una determinación de proADM y suPAR, comparándolos con la proteína C-reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT), y la evaluación de si su adición a las puntuaciones de gravedad (APACHE II y SOFA) podría mejorar su precisión pronóstica. El estudio concluyó que SuPAR y, en menor medida proADM, eran mejores herramientas para pronosticar mortalidad hospitalaria que la PCR o PCT. Sin embargo, ninguno de los dos nuevos biomarcadores ha demostrado ser excesivamente más útil respecto a los otros. Este estudio concluyó además, que la precisión pronóstica de las puntuaciones de gravedad (SOFA, APACHE II) es mejor que cualquiera de los biomarcadores antes descritos (14).

En un estudio realizado en siete diferentes servicios de emergencia en Suiza, Canadá y Estados Unidos, se determinó que en pacientes que se presentan en el servicio de urgencias, la “Proteína de Unión a Heparina” es un indicador temprano de disfunción orgánica relacionada con la infección y un fuerte predictor de la progresión de la enfermedad a sepsis grave dentro de las 72 horas(15). Otro estudio evaluó el cociente entre el índice Delta-Neutrófilo y albúmina como predictor de mortalidad temprana en pacientes con sepsis severa en servicios de emergencia, sin embargo, no logró concluir de manera absoluta su utilidad aunque si logro abrir campo para futuras investigaciones(16). De manera similar, un estudio comparo el DNI (índice delta-neutrófilo) con la procalcitonina y PCR (proteína C reactiva) como valor pronóstico de sepsis y sepsis grave en 180 pacientes, en donde se demostró que el DNI era de similar valor pronóstico que la procalcitonina y mejor que la

PCR, sin embargo, la muestra fue muy pequeña (n=180) y los datos fueron obtenidos de manera retrospectiva(17). En otro estudio, con 670 pacientes mayores de 18 años, cuyo propósito era valorar la utilidad del índice PCR/Albúmina para determinar la mortalidad a 180 días de pacientes con diagnóstico de sepsis o sepsis severa en Seúl, Corea, concluyó que el índice PCR/Albúmina tomado del paciente al ingreso a servicio de emergencias es un predictor de mortalidad junto con otros datos independientes como la valoración del puntaje SOFA, la edad y los niveles de lactato sérico al momento del ingreso hospitalario(18).

En cuanto al tratamiento, se han realizado diversos estudios cuyo principal objetivo ha sido determinar la utilidad de los diferentes fluidos para administrar durante las fases iniciales del paciente con diagnóstico de sepsis o sepsis severa(19). La reanimación precoz de los pacientes con choque séptico reduce la morbilidad y la mortalidad relacionada con la sepsis. Los principales objetivos de la reanimación en el choque séptico incluyen, la expansión de la volemia, el mantenimiento de la perfusión tisular y la entrega de oxígeno adecuada, guiada por la presión venosa central, presión arterial media, los niveles de saturación de oxígeno arterial y venosa o mixta. Una reposición de líquidos agresivos, posiblemente en asociación con vasopresores, inotrópicos y transfusión de glóbulos rojos concentrado puede ser necesario para alcanzar dichos objetivos hemodinámicos. No obstante, a pesar de que la administración de líquidos es una de las intervenciones más comunes que se ofrecen a los pacientes críticamente enfermos, el tipo más adecuado de fluido para ser utilizado sigue siendo controversial. De acuerdo con los ensayos clínicos publicados recientemente(19–21), las soluciones cristaloides parecen ser el tipo más adecuado de líquidos para la reanimación inicial de los pacientes con shock séptico. Los cristaloides balanceados tienen ventajas teóricas sobre las soluciones clásicas, pero no hay suficiente evidencia para indicarlos como tratamiento de primera línea. Soluciones con hidroxietilo almidones deben evitarse en pacientes sépticos debido al mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, aumento de la necesidad de terapia de reemplazo renal y aumento de la mortalidad(22,23).

El “fluido de resucitación” ideal es aquel que restaura el volumen intravascular y reduce al mínimo el edema; Por desgracia, el edema y las complicaciones relacionadas con edema son consecuencias comunes de las estrategias de reanimación actuales. Los cristaloides se recomiendan como tratamiento de primera línea, pero el tipo de cristaloides no se especifica. Hay evidencia creciente de que la solución salina normal se asocia con un aumento de la mortalidad y la lesión renal; los cristaloides equilibrados pueden ser una alternativa más

segura. Algunos estudios han determinado, que la albúmina es similar a los cristaloides en términos de resultados en la población con sepsis, aunque más costoso. Los hidroxietil almidones parecen aumentar la mortalidad y el daño renal en los pacientes graves y ya no se indican en estos pacientes(20). Otros estudios han obtenido resultados similares en donde se ha concluido que la reversión del choque se logró igualmente rápida con coloides o cristaloides sintéticos. El uso de coloides resultó en volúmenes sólo marginalmente más bajos de líquido de reanimación. Tanto las soluciones de bajo peso de almidón hidroxietil molecular y la gelatina se ha determinado que pueden deteriorar la función renal y no se recomiendan(24,25).

Finalmente, cabe mencionar las recomendaciones publicadas en la Guía de Supervivencia de la Sepsis(5), en donde recomienda la utilización de cristaloides como la elección principal para la reanimación de pacientes con sepsis grave y choque séptico. No se recomienda el uso de hidroxietil-almidón para la reanimación con fluidos de sepsis grave y choque séptico. Se sugiere el uso de albúmina en la reanimación con fluidos en sepsis grave y choque séptico cuando los pacientes necesitan cantidades importantes de cristaloides. La ausencia de un claro beneficio después de la administración de soluciones de coloide en comparación con soluciones de cristaloides, junto con los gastos asociados con soluciones de coloide, respalda la recomendación de uso de soluciones de cristaloides en la reanimación inicial de pacientes con sepsis grave y choque séptico(5). Algunos estudios relacionados a los pacientes con sepsis, han demostrado que la reanimación con cristaloides equilibrados o albúmina en comparación con otros fluidos parece estar asociada con una reducción en la mortalidad(26). Sin embargo, dado el alto coste de la albúmina y el hecho que no ha demostrado ser mejor que los cristaloides, se prefiere los cristaloides como primera opción en el tratamiento inicial de los pacientes con sepsis(27). Un metaanálisis publicó resultados opuestos, en donde concluyó que la albúmina si reducía la mortalidad en los primeros 90 días en comparación con los cristaloides, sin embargo su costo es muy alto(28–30). Finalmente, el estudio ALBIOS que pretendía valorar la utilidad de la infusión de albúmina en conjunto con cristaloides para mejorar el volumen intravascular y así la evolución de los pacientes reduciendo la mortalidad a los 28 y 90 días, no demostró que dicha medida fuera capaz de reducir la mortalidad y no fue diferente al grupo control que únicamente había recibido cristaloides(31,32).

PAPEL DE LA ALBÚMINA EN PROCESOS ASOCIADOS A INFLAMACIÓN SISTÉMICA

El metabolismo de la albúmina en los estados inflamatorios, tales como sepsis o cirugía mayor, es complejo y todavía no bien caracterizado. Sin embargo, en estados inflamatorios, la síntesis de albúmina se ha observado que disminuye por lo que se considera un “reactante de fase aguda negativo”. Por el contrario, en la cirrosis descompensada, una enfermedad caracterizada por la inflamación sistémica, la síntesis de la albúmina por el hígado puede disminuir a 30% a 50% de los valores normales. Por lo tanto, la discusión sobre el efecto de la administración de albúmina exógena en el volumen intravascular en estados inflamatorios debería abordar estos cambios en la concentración sérica de la albúmina. Para añadir complejidad a nuestra comprensión de los efectos de la albúmina, hay muchos datos que indican que la acción terapéutica de la albúmina está mediada a través del impacto en la expansión de volumen de plasma, y también a través de un efecto modulador sobre la inflamación y el estrés oxidativo. Todas estas características son relevantes para todas las enfermedades asociadas con la inflamación sistémica incluyendo sepsis y cirrosis descompensada(33). Cabe mencionar que, tal y como lo menciona Jessica Lee y colaboradores(34), la concentración de albúmina sérica no se correlaciona con el estado nutricional del paciente en cuestión y que su asociación con procesos inflamatorios agudos y crónicos tenga más que ver con su papel de reactante de fase aguda negativo más que su mera síntesis o déficit a nivel corporal.

Poco se ha investigado sobre el papel de la albúmina sérica como marcador de pronóstico en pacientes con sepsis y sepsis severa. Únicamente un estudio realizado en china, en el año 2008 y publicado en 2012, realizado en niños admitidos a UCI en donde se determinó el valor de albúmina en las primeras 24 horas. Se determinó que había hipoalbuminemia en 72% de pacientes que cursaban con sepsis o sepsis grave, de estos un 59.4% de pacientes cursaban con sepsis, 86.2% con sepsis severa y 100% con choque séptico. Y finalmente consideraron que la albúmina podía ser considerado como predictor de mortalidad pero debían realizarse más estudios con poblaciones más amplias (35). En otro estudio, Mei Yin y colaboradores, estudiaron el papel de la “Albúmina modificada por isquemia” como marcador de mortalidad a corto plazo en pacientes con sepsis severa. Encontraron que el valor de la “albúmina modificada por isquemia” era mayor en pacientes no sobrevivientes que en sobrevivientes y fue un predictor de mortalidad en los primeros 28 días. Determinaron además, que el valor en el cual se optimizaba tanto la sensibilidad como la especificidad fue

con un valor de 110 U/mL(36). La progresión desde un estado de sepsis a sepsis grave o estado de choque séptico también ha sido motivo de investigación. Tal y como fue descrito por Andre Holder y colaboradores, un valor de albúmina <3,5 mg/dl y una presión arterial diastólica <52 mmHg al ingreso a sala de emergencias se asoció de manera independiente a progresión a sepsis severa o estado de choque en las primeras 96 horas (37).

Se han estudiado muchas variables y condiciones en busca de su asociación a mortalidad en el contexto de sepsis y choque séptico esto con la finalidad de mejorar el pronóstico de los pacientes con dicha condición y su adecuado manejo en sala de emergencias.

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Asociar la concentración de albúmina sérica con mortalidad en los primeros 28 días del diagnóstico de sepsis y choque séptico

3.2 Objetivos Específicos

- 3.2.1 Describir las principales características demográficas en pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico, como sexo y edad.
- 3.2.2 Describir la presencia de comorbilidades en pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico
- 3.2.3 Estimar la concentración de albúmina sérica en pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico
- 3.2.4 Predecir la mortalidad en los primeros 28 días del diagnóstico de sepsis y choque séptico en función de la concentración sérica de albúmina.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio

Estudio observacional, prospectivo, transversal y analítico

4.2 Población

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de sepsis y choque séptico, admitidos en sala de emergencia de medicina interna y unidades de cuidado crítico del Hospital General de Enfermedades.

4.3 Selección y tamaño de la muestra

Se incluyeron todos los pacientes que cumplieran criterios de inclusión para el estudio. Muestreo por conveniencia no probabilístico.

4.4 Unidad de análisis

Pacientes admitidos a Hospital General de Enfermedades en Sala de Emergencia o unidades de Cuidado Crítico.

4.5 Criterios de inclusión y de exclusión

Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años
- Que cumplan criterios definidos para diagnóstico de sepsis o choque séptico
- Con foco documentado de infección

Criterios de exclusión

- Menores de 18 años.
- Sin diagnóstico establecido de sepsis o choque séptico o que no cumplan criterios para diagnóstico de sepsis.
- Sin foco documentado de infección
- Ventilación mecánica invasiva al momento del diagnóstico de sepsis o a su ingreso a HGE
- Antecedente de neoplasia maligna
- Estar ubicado en servicio de encamamiento de medicina interna o cirugía
- Diagnóstico extra hospitalario

- Hepatopatía crónica
- Puntuación APACHE II mayor de 34 puntos.
- Puntuación SOFA mayor de 18 puntos
- Pacientes en quienes no se haya documentado adecuadamente las variables necesarias para estudio (gasometría, valores de lactato y albúmina, etc.)

4.6 Variables Estudiadas

- Sexo
- Edad
- Servicio
- Comorbilidades
- Diabetes Mellitus
- Hipertensión arterial
- Enfermedad Renal Crónica
- Insuficiencia Cardíaca
- Inmunocompromiso VIH
- Uso previo de terapia antibiótica
- Falla Renal Aguda
- Lactato
- Glicemia
- SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)
- APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II)
- Albúmina
- Foco infeccioso
- Mortalidad 28 días

4.7 Operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Sexo	Roles socialmente construidos, los comportamientos, actividades y	Masculino y Femenino	Categórica	Nominal	Masculino y Femenino

	atributos que una sociedad dada considera apropiados para los hombres y las mujeres “masculino” y “femenino”				
Edad	Años transcurridos desde el día del nacimiento hasta el momento en que se recolectan datos	Únicamente años cumplidos sin tomar en cuenta días o meses.	Numérica	Razón	Años cumplidos
Servicio	Área física dentro del Hospital General de Enfermedades destinada al cuidado de los pacientes ingresados.	Área física del Hospital General de Enfermedades en donde se encuentre el paciente al momento de inclusión al estudio	Categórica	Nominal	Emergencia, Shock, Transición, Cuidados intensivos adultos, Cuidados intermedios adultos
Comorbilidades	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Presencia o ausencia de patologías con diagnóstico establecido previamente con o sin tratamiento establecido	Categórica	Nominal	Presencia: Si Ausencia: No
Diabetes Mellitus	Grupo de trastornos metabólicos caracterizados por	Presencia o ausencia de Diabetes Mellitus previamente diagnosticada con o	Categórica	Nominal	Presencia: Si Ausencia: No

	la hiperglucemia resultante de los defectos de la secreción o la acción de la insulina, o ambas (ADA 2017)	sin tratamiento actual			
Hipertensión Arterial	Presión Arterial con lecturas de 130 mm Hg y superiores para la medición de la presión arterial sistólica, o lecturas de 80 y superiores para la medición diastólica (AHA 2017)	Presencia o ausencia de Hipertensión Arterial previamente diagnosticada con o sin tratamiento actual	Categoría	Nominal	Presencia: Si Ausencia: No
Enfermedad Renal Crónica	Presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud (KDIGO)	Presencia o ausencia de Enfermedad Renal Crónica previamente diagnosticada con o sin tratamiento actual	Categoría	Nominal	Presencia: Si Ausencia: No
Insuficiencia Cardíaca (IC)	La IC es un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (como disnea, inflamación de tobillos y fatiga),	Presencia o ausencia de Insuficiencia Cardíaca previamente diagnosticada con o sin tratamiento actual	Categoría	Nominal	Presencia: Si Ausencia: No

	que puede ir acompañado de signos (como presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico) causados por una anomalía cardíaca estructural o funcional que producen una reducción del gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardiacas en reposo o en estrés (ESC 2016)				
Inmunocompromiso VIH	Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana	Presencia o ausencia de Inmunocompromiso tipo VIH previamente diagnosticada con o sin tratamiento actual con o sin SIDA.	Categórica	Nominal	Presencia: Si Ausencia: No
Uso Previo de Terapia Antibiótica	Al menos 1 dosis de terapia antibiótica para tratar foco infeccioso establecido.	Pacientes que hayan recibido previamente cobertura antibiótica al menos 1 dosis para tratar mismo foco infeccioso.	Categórica	Nominal	Uso previo: Si Sin uso previo: No

Falla Renal Aguda	Aumento de la tasa de filtrado glomerular mayor de 0,3 mg/dl de creatinina en 48 horas, aumento de la creatinina sérica mayor de 1,5 veces su valor basal, que se presume haya ocurrido en los 7 días previos o excreta urinaria <0.5 cc/kg/hr en 6 horas.	Aumento de creatinina 0,3 mg/dl en 48 horas o 1,5 veces respecto del valor de creatinina basal o disminución de la excreta urinaria <0.5 c/kg/hr en 6 horas.	Categórica	Nominal	Presencia: Si Ausencia: No
Lactato	Intermediario fisiológico en el metabolismo de los azúcares el cual puede ser medido en suero.	Valores de lactato obtenidos al momento de inclusión al estudio.	Numérica	Razón	Valor de Lactato al momento de ingreso
Glicemia	Valores séricos de glucosa al azar	Valores de glicemia obtenidos al momento de inclusión al estudio	Numérica	Razón	Valor de glicemia al momento de ingreso
SOFA	Puntaje utilizado para monitorizar a pacientes en cuidado crítico y daño a órgano blanco específico	Cálculo de la escala de SOFA con valores obtenidos al momento de inclusión al estudio.	Numérica	Razón	Puntuación SOFA al momento de ingreso
APACHE II	Escala pronóstica de mortalidad	Cálculo de la escala de Apache II con	Numérica	Razón	Puntuación Apache II al

	ampliamente utilizada en las primeras 24 horas a la admisión de un paciente a cuidados hospitalarios	valores obtenidos al momento de inclusión al estudio			momento de ingreso
Albúmina	Proteína de mayor concentración en sangre, es importante en mantener la presión osmótica del plasma y transportar moléculas orgánicas.	Valores de albúmina obtenidos al momento de inclusión al estudio	Numérica	Razón	Valor de Albúmina al momento de ingreso
Albúmina <2,2	Proteína de mayor concentración en sangre, es importante en mantener la presión osmótica del plasma y transportar moléculas orgánicas.	Valor de albúmina obtenidos al momento de inclusión al estudio con un valor menor de 2,2 mg/dl	Categórica	Nominal	Presencia: Si Ausencia: No
Foco Infeccioso	Sitio anatómico y funcional desde donde presuntamente se ha originado la infección que ha conllevado al	Sitio de infección documentado con factores de riesgo y cuadro clínico al momento de inclusión al estudio	Categórica	Nominal	Pulmonar, Urinario, Gastrointestinal, Tejidos Blandos, Vascular, Otros.

	desarrollo de sepsis en un individuo				
Mortalidad 28 días	Ausencia de signos vitales en un individuo	Ausencia de signos vitales en un individuo por cualquier causa en el tiempo estipulado	Categórica	Nominal	Si No

4.8 Instrumentos utilizados para la recolección de información

Instrumento 1 de recolección de datos: se realizará instrumento elaborado específico que incluya variables demográficas estudiadas además de variables necesarias para calcular escala de APACHE II y escala de SOFA y los criterios específicos de sepsis, y niveles séricos de albúmina y lactato. Posterior en dicho instrumento se incluye datos sobre mortalidad a los 28 días del diagnóstico y foco infeccioso documentado. (Anexo 1)

4.9 Procedimientos para la recolección de información

Se tomará en cuenta al momento de ingreso de paciente a emergencia o cuidado crítico o al momento de cumplir criterios de sepsis en dichos servicios. Cada paciente fue seguido clínicamente para la investigación, utilizando el “instrumento 1 de recolección de datos”. Se registraron características clínicas y demográficas, los puntajes SOFA y APACHE II, el tipo de infección, las comorbilidades, gasometría, valores séricos de albúmina y estado vital a los 28 días.

4.10 Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación

Estudio con clasificación III en aspectos éticos dado que no se realiza intervención experimental, pero si se realizan pruebas directas séricas para permitir completar los datos necesarios. El estudio no se revelarán datos personales de los pacientes y será para fines científicos y educativos únicamente. Los datos obtenidos de los expedientes clínicos, se utilizarán de manera discreta y con la única finalidad de obtener los resultados científicos buscados con esta investigación. Los resultados del estudio serán expuestos únicamente a la comunidad científica del comité docente y de investigación de la Facultad de Ciencias Médicas de la USAC, y al postgrado de Medicina Interna del IGSS.

4.11 Procedimiento de análisis de la información

PSPP V. 21 fue el programa utilizado para realizar el análisis estadístico. Los datos para variables categóricas se expresan en proporciones y las variables numéricas con media y desviación estándar. La variable desenlace “Mortalidad en los primeros 28 días” fue analizada como variable categórica (Si/No) por lo que las variables categóricas independientes se analizaron utilizando Chi-cuadrado de homogeneidad o Test Exacto de Fisher (2 colas) según fuera necesario. Estas variables fueron seleccionadas para el estudio basados en la literatura actual. Para las variables numéricas se utilizó la Prueba t de Student de muestras independientes o U de Mann Whitney según si las variables tuvieran o no distribución normal. La normalidad o no en la distribución de las variables numéricas fue evaluada mediante el test de Shapiro-wilk. Las variables en las cuales se encontró asociación con el desenlace estudiado (mortalidad a los 28 días) con un valor de P del estadístico de Wald <0.30 , se tomaron en cuenta para el análisis multivariado. Se empleó un análisis de regresión logística binaria para identificar factores de riesgo independientes asociados a mortalidad a los 28 días en el contexto de sepsis y choque séptico. Pese a que la variable a estudio fue el “Nivel sérico de albúmina”, se tomaron en cuenta otras variables, como un análisis multivariado, para evitar sesgo por factor de confusión. Se identificó inicialmente las variables modificadoras del efecto, las cuales debieran ser incluidas en el modelo final de regresión logística. Se hizo además un análisis con diferentes valores de albúmina por debajo del cual se determinará asociación con el desenlace estudiado. Se estableció un alfa de 5% para todas las variables estudiadas. Los resultados se presentan con medidas de riesgo (RR) con intervalos de confianza del 95%. Posteriormente se comprobó el modelo con los estadísticos de Cox y Snell y Nagelkerke. La calibración del modelo se determinó mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow y se consideró adecuada con un valor de $p > 0,05$, es decir, que la probabilidad de fallecer a los 28 días no difería significativamente entre lo observado y lo predicho por el modelo. Finalmente se evaluó el Área Bajo la Curva (ROC) para el modelo estadístico final, en la cual un valor de 0,5 corresponde a una clasificación de fallecidos igual al azar y un valor de 1 representa una separación perfecta entre las poblaciones.

V. RESULTADOS

Las características demográficas principales se muestran en la Tabla 1. La muestra estudiada fue de 40 pacientes (n), 24 hombres y 16 mujeres. Se clasificaron en sobrevivientes (n=8) y no sobrevivientes (n=32). En el foco infeccioso, SOFA, APACHE II, niveles séricos de albúmina y albúmina sérica <2,2, se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En el resto de variables no se encontró diferencias entre ambos grupos. Se describen, las comorbilidades presentadas por los sujetos de estudio, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos excepto para la variable “Diabetes Mellitus” y “Otras” en las cuales se encontraron diferencias significativas entre los sujetos (Tabla 2). En la variable “Otras” se incluyeron todas aqueas patologías cuya frecuencia en la muestra estudiada no superaba los 3 sujetos de estudio, las principales documentadas fueron: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hepatopatía crónica y enfermedad péptica.

Se realizó un análisis bivariado (Tabla 3) para determinar aqueas variables que se asociaran a mortalidad en los primeros 28 días. Las variables categóricas asociadas a la variable desenlace en este análisis bivariado fueron: “sexo” ($X^2=0,52$; IC 95%: 0,31 - 0,85; p-valor= $<0,01$) y “Albúmina <2,2 mg/dl” ($X^2=0,70$; IC 95%: 0,48 - 1,02; p-valor=0,04). Cabe mencionar que la variable “Albúmina <2,2 mg/dl” fue seleccionada mediante el análisis estadístico de asociación de otros valores de albúmina para determinar el mejor valor que se asociara a la variable desenlace siendo estadísticamente significativa. Los datos de dicho análisis se encuentran en la Tabla 4. Las variables que mostraron tener distribución normal fueron la “edad”, “SOFA” y “APACHE II”, mientras que las variables “Nivel Sérico de Albúmina”, “Niveles de Lactato” y “Niveles de Glicemia” mostraron distribución distinta de la normal.

Las variables en las que se encontró asociación estadística mediante el análisis bivariado fueron: “Niveles de lactato” ($5,1 \pm 9,2$; p-valor=0,02), “SOFA” ($9,4 \pm 4,2$; p-valor=0,04), “APACHE II” ($24,5 \pm 7,3$; p-valor=0,06) y “Nivel Sérico de Albúmina” ($2,1 \pm 0,58$; p-valor=0,03) (Tabla 3).

Tabla 1. Características de sobrevivientes y no sobrevivientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico

	Sobrevivientes		p-valor
	Si (n=8)	No (n=32)	
Sexo - No. (%)			<0,01
	Masculino	1 (4,2%)	23 (95,8%)
	Femenino	7 (43,8%)	9 (56,3%)
Edad		61 ± 16	70 ± 15
Servicio de ingreso - No. (%)			0,67
	Emergencia	2 (40%)	3 (60%)
	Shock	3 (17,6%)	14 (82,4%)
	Transición	1 (20%)	4 (80%)
	Cuidados Intensivos Adultos	2 (22,2%)	7 (77,8%)
	Cuidados Intermedios Adultos	0 (0%)	4 (100%)
Foco Infeccioso - No. (%)			0,03
	Pulmonar	0 (0%)	16 (100%)
	Urinario	4 (44,4%)	5 (55,6%)
	Gastrointestinal	4 (44,4%)	5 (55,6%)
	Tejidos Blandos	0 (0%)	1 (100%)
	Vascular	0 (0%)	2 (100%)
	Otros	0 (0%)	3 (100%)
Comorbilidades - No. (%)			0,79
	Si	7 (19,4%)	29 (80,6%)
	No	1 (25%)	3 (75%)
Uso Previo de Terapia Antibiótica - No. (%)			0,85
	Si	2 (18,2%)	9 (81,8%)
	No	6 (20,7%)	23 (79,3%)
Falla Renal Aguda - No. (%)			0,32
	Si	4 (15,4%)	22 (84,6%)
	No	4 (28,6%)	10 (71,4%)
Niveles de Lactato - $\mu \pm$ DE		2 ± 2	6 ± 10
Niveles de Glicemia - $\mu \pm$ DE		189 ± 107	150 ± 75
Puntaje SOFA - $\mu \pm$ DE		6 ± 3	9 ± 4
Puntaje APACHE II - $\mu \pm$ DE		19 ± 7	25 ± 7
Niveles séricos de Albúmina - $\mu \pm$ DE		2,49 ± 0,58	2 ± 0,56
Albúmina sérica <2,2 mg/dl - $\mu \pm$ DE		2 (8,7%)	21 (91,3%)
Albúmina sérica >2,2 mg/dl - $\mu \pm$ DE		6 (35,3%)	11 (64,7%)

$\mu \pm$ DE = media y desviación estándar. SOFA = Sequential Organ Failure Assessment. APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II.

Tabla 2. Comorbilidades encontradas en sobrevivientes y no sobrevivientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico

	Sobrevivientes		p-valor
	Si (n=8)	No (n=32)	
Diabetes Mellitus - No. (%)			0,03
	Si	6 (35,3%)	11 (64,7%)
	No	2 (8,7%)	21 (91,3%)
Hipertensión Arterial - No. (%)			0,86
	SI	5 (19,2%)	21 (80,8%)
	No	3 (21,4%)	11 (78,6%)
Enfermedad Renal Crónica - No. (%)			0,16
	Si	4 (33,3%)	8 (66,7%)
	No	4 (14,3%)	24 (85,7%)
Insuficiencia Cardíaca - No. (%)			0,79
	Si	1 (25%)	3 (75%)
	No	7 (19,4%)	29 (80,6%)
Inmunocompromiso VIH - No. (%)			0,61
	SI	0 (0%)	1 (100%)
	No	8 (20,5%)	31 (79,5%)
Otras - No. (%)			<0,01
	Si	0 (0%)	17 (100%)
	No	8 (34,8%)	15 (65,2%)

Los datos se presentan en frecuencias y porcentajes. VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Modelo de Regresión Logística Multivariado

Se excluyeron del análisis todas aquellas variables que no se documentara asociación estadísticamente significativa con la variable desenlace en el análisis bivariado. Estas fueron: “Presencia de Comorbilidades”, “Uso previo de terapia antibiótica”, “Falla renal aguda”. Dado que nuestra muestra a estudio cuenta con menos de 100 observaciones, se incluyeron variables cuya significancia estadística se encontrará por debajo de 0,30 para el análisis multivariado.

Tabla 3. Análisis de regresión logística bivariado y multivariado para mortalidad a los 28 días

		Análisis Bivariado			Análisis Multivariado		
		RR	IC (95%)	p-valor	RR	IC (95%)	p-valor
Sexo	Masculino/femenino	0,52	0,31 - 0,85	<0,01	92,7	0,51 - 16,4	0,08
Edad	Años	70 ± 15,3			1,06	0,94 - 1,1	0,29
Comorbilidades	Si/No	0,96	0,53 - 1,74	1	N/A		
Uso Previo de Terapia Antibiótica	Si/No	0,92	0,65 - 1,31	1	N/A		
Falla Renal Aguda	Si/No	0,88	0,60 - 1,29	0,69	N/A		
Niveles de Lactato	mg/dl	5,1 ± 9,2		0,02	1,7	0,65 - 4,9	0,25
Niveles de Glicemia	mg/dl	157,4 ± 82,1		0,28	0,99	0,98 - 1,1	0,90
Puntaje SOFA	Puntos	9,4 ± 4,2		0,04	0,98	0,64 - 1,5	0,95
Puntaje APACHE II	Puntos	24,5 ± 7,3		0,06	0,96	0,77 - 1,2	0,78
Niveles séricos de Albúmina	mg/dl	2,1 ± 0,58		0,03	0,02	0 - 4,6	0,17
Albúmina sérica <2,2 mg/dl	mg/dl	0,70	0,48 - 1,02	0,04	11,45	0,3 - 385	0,17

N/A: No aplica. Para variables que no fueron incluidas en el analisis multivariado por no mostrar asociacion estadisticamente significativa en el analisis univariado. AUC - ROC: area under de curve receiving operator. SOFA = Sequential Organ Failure Assesment. APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II. RR= Riesgo Relativo.

Se evaluó la interacción de la variable a estudio “Niveles Séricos de Albúmina” con cada una de las variables del modelo de manera individual, esto con el fin de encontrar variables modificadoras del efecto las cuales tendrían que ser incluidas en el modelo como interacción. Sin embargo, no se encontró ninguna variable modificadora del efecto en dicho análisis. Posteriormente se realizó el modelo de regresión logística binaria con las variables estudiadas. Se incluyeron en el modelo multivariado aqueas variables las cuales se encontró asociación estadística en el análisis bivariado. Las variables incluidas fueron: sexo, edad, niveles de lactato, niveles de glicemia, puntaje SOFA, puntaje APACHE II, niveles séricos de albúmina y albúmina sérica <2,2 mg/dl (Tabla 3). Se encontró que el modelo final clasifico adecuadamente al 92,5% de los pacientes y predice entre un 42 y 66% mediante Cox y Snell y Nagelkerke, respectivamente.

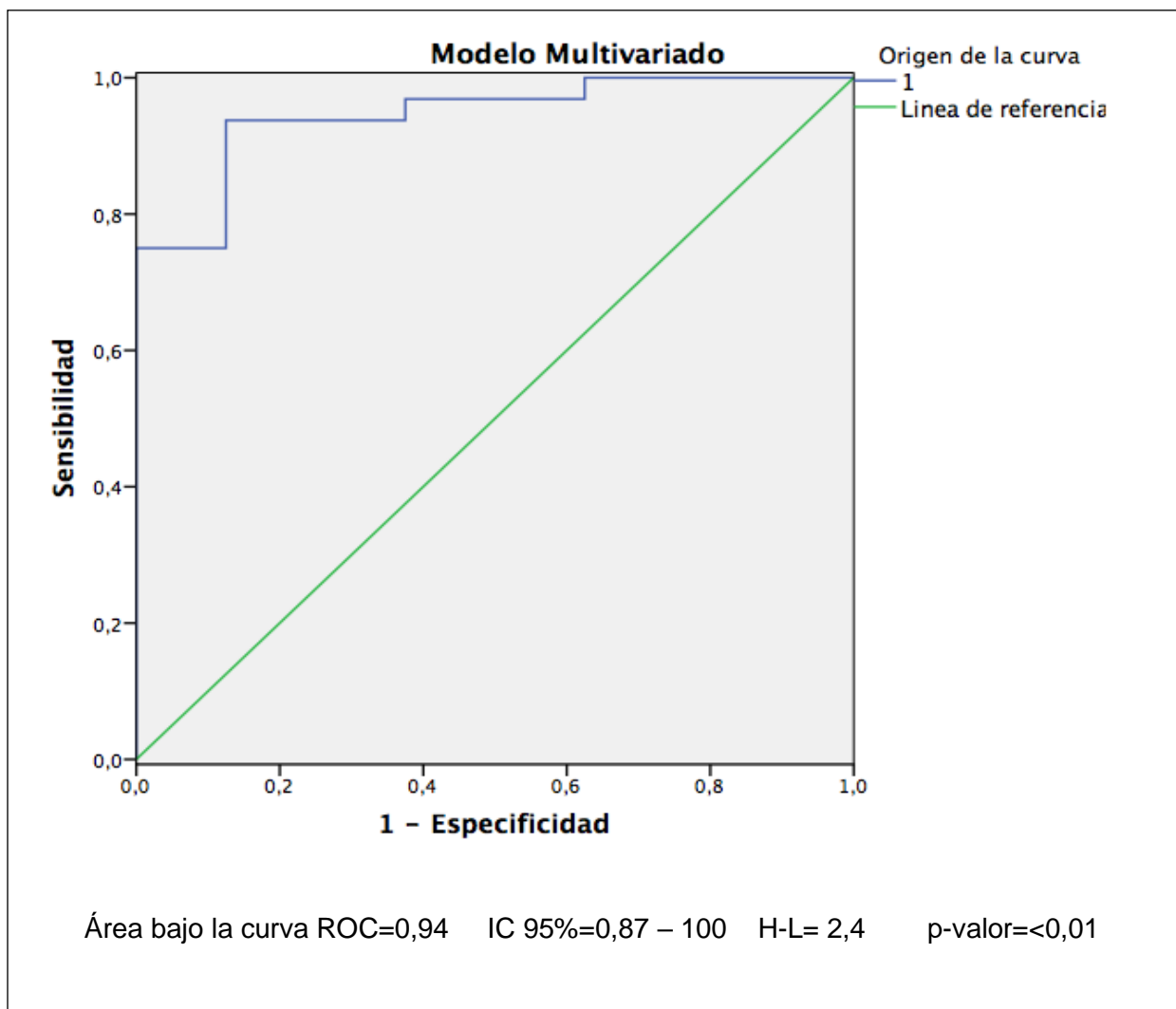
Tabla 4. Asociación entre albúmina sérica según valor y mortalidad a los 28 días

	RR	IC (95%)	p-valor *
Albúmina sérica <3,5 mg/dl		N/A	
Albúmina sérica <3 mg/dl	0,60	0,22 - 1,61	0,17
Albúmina sérica <2,5 mg/dl	0,74	0,42 - 1,29	0,32
Albúmina sérica <2,3 mg/dl	0,69	0,40 - 1,17	0,08
Albúmina sérica <2,2 mg/dl	0,70	0,48 - 1,02	0,04
Albúmina sérica <2,1 mg/dl	0,70	0,48 - 1,02	0,05
Albúmina sérica <2 mg/dl	0,73	0,51 - 1,04	0,11
Albúmina sérica <1,8 mg/dl	0,77	0,58 - 1,02	0,21
Albúmina sérica <1,5 mg/dl	0,76	0,63 - 0,92	0,31

N/A: todos los pacientes en la muestra tenían valores de albúmina menores de 3,5 mg/dl por lo que no es posible el cálculo estadístico de dicha variable. * Se estableció un alfa de 5% para las variables estudiadas. RR= Riesgo Relativo.

Las evaluaciones de calibración (test de Hosmer y Lemeshow) ($\chi^2=2,4$; p-valor=0,96) evidenciaron que la probabilidad de fallecer a los 28 días no difiere significativamente entre lo observado y lo predicho por el modelo. Se muestra la curva ROC (Área=0,94; IC 95% 0,87 – 100; p-valor=<0,01) para el modelo predictor final (Figura 1).

Figura 1. Área bajo la curva para el modelo predictor final.



H-L: Hosmer y Lemeshow.

Se encontró asociación estadísticamente significativa con mortalidad a los 28 días entre la concentración sérica de albumina ($RR=2,1 \pm 0,58$; $p\text{-valor}=0,03$) en el análisis bivariado y con el valor de albúmina sérica $<2,2$ mg/dl ($RR=2,2$; IC 95% 0,48 - 1,02; $p\text{-valor}=0,04$) (Tabla 3).

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Las variables asociadas a mortalidad en el contexto de sepsis y choque séptico han sido motivo de interés a lo largo de décadas. La literatura ha establecido múltiples variables de asociación, estas variables han sido incluidas en diferentes modelos predictores claramente establecidos y aceptados. Estos modelos son el puntaje de SOFA y APACHE II(14). Los hallazgos de este estudio en relación a dichas variables de asociación no difieren de las encontradas en la literatura, siendo ambas asociadas a mortalidad en los primeros 28 días de manera estadísticamente significativa en el presente estudio.(8–11,14) La otra variable a determinar en el presente estudio fue los valores séricos de albúmina y un valor de albúmina por debajo de 2,2 mg/dl, este último se asoció a mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis y choque séptico (RR=2,2; IC 95% 0,48 – 1,02; p-valor=0,04). En estas últimas variables se les encontró asociación estadísticamente significativa en el modelo bivariado y concuerda con el estudio de Quian SY y colaboradores (35) quienes en la población pediátrica habían establecido dicha asociación pero con valores de corte <3,5 mg/dl de albúmina. En el presente estudio se documentó que todos los pacientes tenían valores de albúmina por debajo de 3,5 mg/dl y esto concuerda con lo encontrado en la literatura que establece su asociación con procesos inflamatorios agudos y crónicos(35). Además, en el presente estudio se encontró asociación estadísticamente significativa entre los valores séricos de albúmina <3,5 mg/dl y mortalidad tal como lo establece el estudio realizado por Holder y colaboradores, quienes además la asociaron a progresión a sepsis severa (36,37). En el presente estudio, se encontró asociación entre los niveles séricos de lactato al momento del diagnóstico de sepsis y choque séptico con mortalidad, hallazgo documentado además en los estudios ARISE, PROMISE y PROCESS en los que se asoció mortalidad con valores elevados de lactato al momento del inicio del manejo de sepsis (8–11,14). Finalmente, Las variables en las cuales se encontró asociación con mortalidad fueron la edad, albúmina sérica, lactato sérico y los puntajes SOFA y APACHE II.

Algunos aspectos importantes a tomar en cuenta para la interpretación adecuada de los resultados de este estudio tienen que ver con los puntajes SOFA y APACHE II. Estos son predictores individuales de mortalidad y dichas variables mostraron diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos. Por lo tanto, al no ser homogéneos los grupos, no podemos atribuir el efecto de la albúmina exclusivamente a esta misma sino se debiera analizar el riesgo de mortalidad que cada paciente tenía previamente al ser incluidos

al estudio en función del puntaje SOFA Y APACHE II individual. Otro factor a tomar en cuenta es que fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que se encontraban en ventilación mecánica invasiva y la presencia de neoplasia maligna, ya que esta condición podría suponer características diferentes entre los grupos. Esta sería una condición a evaluar en futuros estudios.

Este es un estudio observacional y prospectivo; entre sus limitaciones se encuentran la heterogeneidad de los pacientes en relación a los puntajes APACHE II y SOFA y el tamaño muestral. Es posible proyectar la valoración del nivel sérico de albúmina como marcador pronóstico de los pacientes con sepsis y choque séptico, sin embargo, no se puede atribuir su efecto individual sin tomar en cuenta otras condiciones propias de cada paciente que podrían modificar el efecto. Por lo que se debería valorar un estudio adicional con criterios de inclusión y exclusión mas estrictos para garantizar una muestra mas homogénea y así poder valorar de manera mas precisa el efecto del valor sérico de albúmina como variable individual. Se estableció en el presente estudio la asociación entre niveles séricos de lactato y mortalidad en el análisis bivariado, sin embargo, no fue así en el análisis multivariado, por lo que realizar un estudio confirmando dicha asociación en un análisis multivariado sería razonable. Con respecto a los pacientes con antecedente oncológico, cabe mencionar que dichos pacientes fueron excluidos del presente estudio y es necesario documentar las variables que afectan su pronóstico específico, en el contexto de sepsis, en futuros estudios. Asimismo, se sugiere realizar un estudio en pacientes en ventilación mecánica invasiva o no invasiva, ya que este grupo de pacientes fue excluido del presente estudio y sería de utilidad documentar las características encontradas en este estudio en ese grupo de pacientes.

Finalmente cabe mencionar que en el análisis multivariado no se encontró ninguna variable que individualmente fuera asociada de manera estadísticamente significativa con la variable desenlace. Los hallazgos de asociación únicamente fueron documentados en el análisis bivariado. Aun así, el modelo predice de manera adecuada el desenlace estudiado.

a. Conclusiones

- El nivel de albúmina sérica se asoció a un riesgo de 2.1 veces más de morir a los 28 días del diagnóstico de sepsis y choque séptico (p-valor=0,03).

- Del total de pacientes en el estudio, el 60% eran sexo masculino y el 40% sexo femenino ($p < 0,01$) y la edad media de los pacientes sobrevivientes fue de 61 ± 16 ($\mu \pm DE$) y de los pacientes no sobrevivientes de 70 ± 15 ($\mu \pm DE$), siendo las diferencias estadísticamente no significativas entre ambos grupos ($p = 0,13$).
- Del total de pacientes estudiados, 36 presentaban comorbilidades (90%) siendo las más frecuentes enfermedades renal crónica (70%), hipertensión arterial (65%) y diabetes mellitus (42%).
- La concentración sérica de albúmina en pacientes sobrevivientes fue $2,49 \pm 0,58$ ($\mu \pm DE$) y en no sobrevivientes de $2 \pm 0,56$ ($\mu \pm DE$).
- El modelo final que incluyó las variables edad, albúmina sérica, lactato sérico y los puntajes SOFA y APACHE II, predice entre 42 y 66 % mediante Cox y Snell y Nagelkerke.

b. Recomendaciones finales

- Cuantificar los niveles séricos de albúmina a pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico ya que se asocia a 2.1 veces más de morir a los 28 días.
- En la evaluación inicial del paciente con diagnóstico de sepsis y choque séptico valorar especialmente aquellos pacientes sexo masculino y mayores de 70 años dado que estas características fueron más frecuentes en el estudio.
- En la evaluación inicial del paciente con diagnóstico de sepsis y choque séptico valorar especialmente aquellos pacientes con comorbilidades, principalmente enfermedad renal crónica, hipertensión arterial y diabetes mellitus, siendo las más frecuentemente documentadas en el presente estudio.
- En la evaluación inicial del paciente con diagnóstico de sepsis y choque séptico valorar especialmente aquellos pacientes con albúmina sérica de $2 \pm 0,56$ mg/dl, dado que estos valores fueron documentados en pacientes no sobrevivientes durante el estudio.
- En la evaluación inicial del paciente con diagnóstico de sepsis y choque séptico valorar la edad, albúmina sérica, lactato sérico y puntajes SOFA y APACHE II por ser predictores de mortalidad en pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico basados en el presente estudio.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Aug 29 [cited 2018 Sep 10];369(9):840–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23984731>
2. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE. 23 - Septic Shock [Internet]. Fourth Edi. *Critical Care Medicine*, 4/e. Elsevier Inc.; 2016. 338-350.e2 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-08929-6.00023-8>
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(8):801–10.
4. Que Y-A, Guessous I, Dupuis-Lozeron E, de Oliveira CRA, Oliveira CF, Graf R, et al. Prognostication of Mortality in Critically 111 Patients With Severe Infections. *Chest* [Internet]. 2015 Sep [cited 2018 Sep 10];148(3):674–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26065577>
5. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Vol. 45, *Critical Care Medicine*. 2017. 486-552 p.
6. Holder AL, Gupta N, Lulaj E, Furguele M, Hidalgo I, Jones MP, et al. Predictors of early progression to severe sepsis or shock among emergency department patients with nonsevere sepsis. *Int J Emerg Med* [Internet]. 2016 Dec 24 [cited 2018 Sep 10];9(1):10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26908009>
7. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5213-x>
8. Harrison DA, Ph D, Sadique MZ, Ph D, Grieve RD, Ph D, et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. 2015;1301–11.
9. Process Trial Investigators. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. Process trial Supplementary Appendix*****. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(18):1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24635773>
10. Bailey M, Bellomo R, Peter A, Cooper DJ, Higgins AM, Hold- A, et al. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med*. 2014;
11. Kim MH, Ahn JY, Song JE, Choi H, Ann HW, Kim JK, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. Azevedo LCP, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jul 9 [cited 2018 Sep 10];10(7):e0132109. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26158725>
12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).

- JAMA [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2018 Sep 10];315(8):801–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903338>
13. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med*. 2018;46(6):997–1000.
 14. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med* [Internet]. 2013 Nov 16 [cited 2018 Sep 10];39(11):1945–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23949703>
 15. Linder A, Arnold R, Boyd JH, Zindovic M, Zindovic I, Lange A, et al. Heparin-Binding Protein Measurement Improves the Prediction of Severe Infection With Organ Dysfunction in the Emergency Department. *Crit Care Med* [Internet]. 2015 Nov [cited 2018 Sep 10];43(11):2378–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26468696>
 16. Hwang YJ, Chung SP, Park YS, Chung HS, Lee HS, Park JW, et al. Newly designed delta neutrophil index-to-serum albumin ratio prognosis of early mortality in severe sepsis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2015 Nov [cited 2018 Sep 13];33(11):1577–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26238097>
 17. Kim H, Kim Y, Lee HK, Kim KH, Yeo CD. Comparison of the delta neutrophil index with procalcitonin and C-reactive protein in sepsis. *Clin Lab* [Internet]. 2014 [cited 2018 Sep 10];60(12):2015–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25651736>
 18. Kim MH, Ahn JY, Song JE, Choi H, Ann HW, Kim JK, et al. The C-reactive protein/albumin ratio as an independent predictor of mortality in patients with severe sepsis or septic shock treated with early goal-directed therapy. *PLoS One*. 2015;10(7):1–13.
 19. Nakashidze IM, Tsintsadze NG, Potskhishvili SN. [Protocol of the management of patients with severe sepsis and septic shock]. *Georgian Med News* [Internet]. 2012 Nov [cited 2018 Sep 13];(212):40–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23221137>
 20. Chang R, Holcomb JB. Choice of Fluid Therapy in the Initial Management of Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock. *SHOCK* [Internet]. 2016 Jul [cited 2018 Sep 10];46(1):17–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26844975>
 21. Seymour CW, Rosengart MR. Septic Shock. *JAMA* [Internet]. 2015 Aug 18 [cited 2018 Sep 10];314(7):708. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26284722>
 22. Rocha LL, Pessoa CMS, Corrêa TD, Pereira AJ, de Assunção MSC, Silva E. Current concepts on hemodynamic support and therapy in septic shock. *Brazilian J Anesthesiol (English Ed)* [Internet]. 2015 Sep [cited 2018 Sep 13];65(5):395–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26323739>
 23. Corrêa TD, Rocha LL, Pessoa CMS, Silva E, de Assuncao MSC. Fluid therapy for septic shock resuscitation: which fluid should be used? *Einstein (Sao Paulo)* [Internet].

- 2015 [cited 2018 Sep 13];13(3):462–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26313437>
24. Bayer O, Reinhart K, Kohl M, Kabisch B, Marshall J, Sakr Y, et al. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* [Internet]. 2012 Sep [cited 2018 Sep 10];40(9):2543–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22903091>
 25. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 Feb 28 [cited 2018 Sep 10];(2):CD000567. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450531>
 26. Rochweg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, et al. Fluid Resuscitation in Sepsis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2014 Sep 2 [cited 2018 Sep 10];161(5):347. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25047428>
 27. Jiang L, Jiang S, Zhang M, Zheng Z, Ma Y. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2018 Sep 10];9(12):e114666. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25474401>
 28. Xu J-Y, Chen Q-H, Xie J-F, Pan C, Liu S-Q, Huang L-W, et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care* [Internet]. 2014 Dec 15 [cited 2018 Sep 10];18(6):702. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25499187>
 29. Raghunathan K, Bonavia A, Nathanson BH, Beadles CA, Shaw AD, Brookhart MA, et al. Association between Initial Fluid Choice and Subsequent In-hospital Mortality during the Resuscitation of Adults with Septic Shock. *Anesthesiology* [Internet]. 2015 Dec [cited 2018 Sep 10];123(6):1385–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26414499>
 30. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* [Internet]. 2014 Jul 22 [cited 2018 Sep 10];349:g4561. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099709>
 31. Caironi P, Langer T, Gattinoni L. Albumin in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2015 Aug [cited 2018 Sep 10];21(4):302–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26103149>
 32. Ferrario M, Cambiagli A, Brunelli L, Giordano S, Caironi P, Guatteri L, et al. Mortality prediction in patients with severe septic shock: A pilot study using a target metabolomics approach. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(December 2015):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep20391>
 33. Artigas A, Wernerman J, Arroyo V, Vincent J-L, Levy M. Role of albumin in diseases associated with severe systemic inflammation: Pathophysiologic and clinical evidence in sepsis and in decompensated cirrhosis. *J Crit Care* [Internet]. 2016 Jun [cited 2018

Sep 10];33:62–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26831575>

34. Lee JL, Oh ES, Lee RW, Finucane TE. Serum Albumin and Prealbumin in Calorically Restricted, Nondiseased Individuals: A Systematic Review. *Am J Med* [Internet]. 2015;128(9):1023.e1-1023.e22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.03.032>
35. Qian S, Liu J. [Relationship between serum albumin level and prognosis in children with sepsis, severe sepsis or septic shock]. *Zhonghua er ke za zhi = Chinese J Pediatr* [Internet]. 2012 Mar [cited 2018 Jul 23];50(3):184–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801198>
36. Yin M, Liu X, Chen X, Li C, Qin W, Han H, et al. Ischemia-modified albumin is a predictor of short-term mortality in patients with severe sepsis. *J Crit Care* [Internet]. 2017;37:7–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.08.005>
37. Holder AL, Gupta N, Lulaj E, Furgiuele M, Hidalgo I, Jones MP, et al. Predictors of early progression to severe sepsis or shock among emergency department patients with nonsevere sepsis. *Int J Emerg Med* [Internet]. 2016;9(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12245-016-0106-7>

VIII. ANEXOS

Anexo No. 1: Instrumento 1 de recolección de datos

“Asociación entre la concentración sérica de albumina y el pronóstico a los 28 días del diagnóstico de sepsis y choque séptico, en pacientes mayores de 18 años admitidos en sala de emergencia y unidad de cuidado crítico Hospital General de Enfermedades, Guatemala, entre enero 2017 y diciembre 2017”

DATOS GENERALES

Nombre: _____ Sexo: _____
Afilación: _____ Edad: _____
Fecha: _____ Servicio hospitalario: _____

ANTECEDENTES MEDICOS (marque)

Diabetes Mellitus Hipertensión Arterial Insuficiencia Cardíaca Congestiva Neoplasia
Cirrosis Hepática Inmunocompromiso Enfermedad Renal Crónica Patología Tiroidea
Otro: _____

DATOS CLINICOS

Uso previo de terapia antibiótica Si No
Falla Renal Aguda Si No
Presion Arterial Media pH
Frecuencia Cardiaca PaO2
Frecuencia Respiratoria PaCO2
Temperatura HCO3
Glucometro Lactato
Saturación EB
FiO2
Glasgow Coma Scale

DATOS DE LABORATORIO

WBC	<input type="text"/>	QUICK SOFA	<input type="text"/>
Hemoglobina	<input type="text"/>	SOFA	<input type="text"/>
Hematocrito	<input type="text"/>	APACHE II	<input type="text"/>
Plaquetas	<input type="text"/>	ALBUMINA	<input type="text"/>
Creatinina	<input type="text"/>		
Nitrogeno de Urea	<input type="text"/>		
Glicemia	<input type="text"/>		
Sodio	<input type="text"/>		
Potasio	<input type="text"/>		
Billirubina Total	<input type="text"/>		

DATOS DE INVESTIGACION

MORTALIDAD < O = 72 HRS DE DIAGNOSTICO	<input type="checkbox"/>
MORTALIDAD > 72 HRS DE DIAGNOSTICO O RESOLUCION	<input type="checkbox"/>
MORTALIDAD EN LOS PRIMEROS 28 DIAS	<input type="checkbox"/>
SOFA A LAS 72 HRS DE INGRESO HOSPITALARIO	<input type="text"/>

OBSERVACIONES: _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "CONCENTRACION SERICA DE ALBUMINA Y MORTALIDAD A LOS 28 DIAS DEL DIAGNOSTICO DE SEPSIS Y CHOQUE SEPTICO" para propósitos o consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.