



Comentario acerca el tercer consenso internacional para la definición de sepsis y shock séptico: SEPSIS-3

Autoras: Cecilia González¹, Vanina Kanoore Edul²

Afiliaciones: ¹Unidad de terapia intensiva, Sanatorio Parque, Rosario Santa Fé, ²Unidad de Terapia intensiva, Hospital Fernández, Buenos Aires.

Introducción

La sepsis es una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial y una de las causas más frecuentes de internación en unidades de cuidados críticos. En las últimas décadas se ha demostrado que la incidencia de esta patología está en aumento, debido a la prolongación en la expectativa de vida de la población en general y al aumento de la sobrevida de ciertas patologías antes mortales y conlleva un considerable costo para la salud pública. Aunque la evolución haya mejorado en la última década, la mortalidad sigue siendo mayor al 25-30% y superior al 40-50% cuando hay shock.

Debido a la falta de un tratamiento específico, el manejo de las sepsis involucra el rápido reconocimiento y el tratamiento temprano. Estas son las únicas medidas que han demostrado tener un impacto en la mortalidad. Sin embargo, el diagnóstico de sepsis ha sido siempre un problema. El término fue introducido por Hipócrates y se utilizaba para describir la descomposición o putrefacción de los tejidos. Tiempo después, Ibn Sina realizó la primera observación relacionando la putrefacción de la sangre y la fiebre, que se llamó septicemia (1). Estos términos se han utilizado a veces como sinónimos al tiempo que se acuñaron otros como síndrome séptico. A pesar de todos los avances científicos que, durante los siglos XIX y XX, se generaron en relación a la fisiopatología de la enfermedad, recién hace 25 años se lograron consensuar las primeras definiciones. En 1991, se desarrolló una conferencia de expertos que definió a la sepsis *como el resultado de una interacción entre un agente infeccioso y la respuesta inflamatoria por parte del huésped, la cual se llamó síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)*. En este consenso se consideró a la sepsis, la sepsis grave y el shock séptico como estadios progresivos de una



misma enfermedad, en la cual la respuesta a una infección conducía a una inflamación generalizada que podía generar múltiples fallas orgánicas, shock y eventualmente la muerte (2).

Diez años después, en el 2001, nuevamente un grupo de trabajo conformado por expertos en el área, expandió la lista de criterios diagnósticos. Y, si bien ratificaron las definiciones, reconocieron las limitaciones de las mismas a partir de la alta cantidad de falsos positivos que generan los criterios SRIS. No obstante, las definiciones siguieron vigentes otros 15 años más (3).

La necesidad de cumplir con dos o más criterios de SRIS ha sido muy criticada por su baja especificidad para detectar infección. Existen varias enfermedades que causan inflamación sistémica sin que exista una infección de por medio. Por otro lado, algunos pacientes, como los más ancianos o aquellos que toman medicaciones que afectan la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca o respiratoria, pueden tener una infección sin haber cumplido estos criterios. Un estudio retrospectivo realizado en Australia y Nueva Zelanda revisó los ingresos de pacientes durante 13 años a partir de una base de datos de alta calidad que incluía los ingresos a más del 90% de las terapias de esos países. El objetivo del estudio fue evaluar la validez de constructo y la sensibilidad de los criterios de SRIS para el diagnóstico de sepsis. Se identificaron los pacientes que al final de la internación habían tenido una infección y fallas orgánicas a partir de los códigos de alta. Este estudio demostró que hasta un 12% de los pacientes que tuvieron sepsis con fallas orgánicas, no cumplieron los criterios de SRIS al ingreso a la UTI. Concluyó de esta forma, que requerir tener dos o más criterios de SRIS puede sub-diagnosticar 1 de cada 8 pacientes sépticos que tienen una morbi-mortalidad substancial.

Tomando en cuenta los avances que se han realizado en nuestra comprensión sobre la biopatología de la enfermedad, el diagnóstico, el manejo y la epidemiología, recientemente se han examinado los criterios y se ha determinado la necesidad de nuevas definiciones que describan mejor estos términos. En febrero del corriente año, se ha sido publicado en la revista JAMA **el tercer consenso internacional para la definición de sepsis y shock**



séptico SEPSIS-3 (5). En este breve artículo comentaremos algunos aspectos sobre el proceso de trabajo para generar este consenso, los cambios con respecto al previo y las fortalezas y debilidades de los nuevos criterios.

Proceso para el desarrollo de las nuevas definiciones

Una comisión compuesta por 19 expertos de las áreas de cuidados críticos, infectología, cirugía y neumonología, todos miembros pertenecientes a la Sociedad Europea de Terapia Intensiva (ESICM) y la Sociedad de Cuidados Críticos de Estados Unidos (SCCM), realizó la revisión de las definiciones a partir de 4 reuniones de debate, correspondencia por correo electrónico y un sistema de votación (6). A su vez, este consenso de expertos se basó en los conocimientos actuales de un área nueva conocida como biopatología que incluye las funciones orgánicas, la biología celular, la bioquímica, inmunología y la circulación, para forjar las nuevas definiciones y los criterios para testear en la arena clínica. Se testeó la *concordancia* entre potenciales criterios clínicos (validez de constructo) y la habilidad de los criterios para predecir eventos típicos de la sepsis, ya sea el uso de las unidades de cuidados críticos o la muerte (validez predictiva). Estas exploraciones se realizaron en múltiples bases de datos electrónicos, utilizando revisiones de la bibliografía existente e implementando un sistema delphi para lograr consenso entre sus autores. El proceso delphi es una técnica que se utiliza para exponer opiniones e información subyacente de diferentes expertos en un tema particular, para lograr de esa forma llegar a diferentes conclusiones y obtener confluencia entre varias ideas sobre un asunto de interés. Una vez construidas las nuevas definiciones fueron enviadas para su ratificación a 31 sociedades científicas internacionales. Para poder comprender el proceso que se realizó en la construcción de las nuevas definiciones, es importante hacer un paréntesis para definir validez.

Validez: es un tipo particular de exactitud para medir el grado a través del cual una variable representa lo que está destinada a medir, es decir cuán bien, esa medición representa al fenómeno de interés. Hay tres formas de ver y evaluar la validez

- *Validez de contenido:* examina cuán bien una evaluación representa todos los aspectos del fenómeno bajo estudio.
- *Validez de constructo:* se refiere a cuán bien una medición se ajusta a una construcción teórica.



- *Validez de criterio: es el grado por el cual una nueva medición correlaciona con otra medición ya aceptada y probada. Dentro de este tipo de validez se incluye la validez predictiva que evalúa la habilidad que tiene una medición para predecir un evento.*

El enfoque general para validar una medida abstracta es comenzar por la búsqueda de la literatura, consultar expertos con el fin de encontrar un instrumento posible.

- *Validez convergente: existe validez convergente cuando las mediciones del mismo rasgo realizadas con distintos métodos correlacionan entre sí y es un indicador fiable de la existencia real de ese rasgo.*
- *Validez discriminante: se refiere al grado de diferenciación entre distintos constructos a partir de un único sistema de medición. Es decir, las medidas de distintos rasgos por el mismo método muestran una baja correlación en comparación con la que muestran las medidas del mismo rasgo con diferentes métodos, señal de que los rasgos son independientes entre sí, e independientes al sistema de medición empleado.*

Las cuestiones y problemas tratados por el comité de expertos

El objetivo principal fue diferenciar la sepsis de una infección no complicada y actualizar las definiciones de sepsis y shock séptico de acuerdo a los conocimientos fisiopatológicos actuales. Lo interesante del enfoque que adoptaron fue comenzar por la **definición de definición: proposición que expone con claridad y exactitud los caracteres genéricos y diferenciales de algo material o inmaterial. La definición de sepsis debe entonces describir lo que es la sepsis.** En ese punto radicó el primer problema, ya que la sepsis es un síndrome que al día de hoy no tiene una prueba de diagnóstico estándar validada (validez de criterio). Los desafíos de estas nuevas definiciones estuvieron relacionados a:

- Evaluar la validez de las definiciones cuando no existe un gold-standard.
- Intentar utilizar los nuevos conocimientos en la biopatología de la sepsis para definir mejor a la enfermedad: se entiende a la sepsis como una respuesta polifacética a un agente infeccioso que puede ser amplificada por factores endógenos. Focalizar solo en la respuesta inflamatoria excesiva es un error, ya que la sepsis genera una respuesta pro y antiinflamatoria. También involucra otras vías no inmunológicas como la cardiovascular, neuronal, autonómica, hormonal, bioenergética, metabólica y la coagulación.
- Definiciones variables que confunden porque se usan de forma intercambiable como sepsis, sepsis severa, síndrome séptico y septicemia.



Resultados y Recomendaciones

Nuevas definiciones:

Sepsis: se define como una disfunción orgánica que amenaza la vida originada por una respuesta desregulada del huésped frente a una infección. Previamente, se consideraba que la sepsis surgía de una respuesta inflamatoria sistémica causada por una infección. La definición es superadora al contemplar que el problema está en una respuesta inapropiada del huésped, y no en la manifestación inflamatoria que surge ante un escenario en el que puede ser apropiada y acertada por parte del organismo, para combatir esa agresión. Los criterios de SRIS fueron descartados por considerarlos de poca utilidad clínica y por ser poco específicos. En el artículo se subraya que estos criterios pueden estar presentes en cualquier infección banal (resfrío por ej.), sin que ello conlleve una amenaza para la vida, o en otras patologías no infecciosas. La respuesta inflamatoria que acompaña a una infección representa frecuentemente una reacción apropiada del huésped que no necesariamente compromete la vida.

Disfunción orgánica: el punto más importante de la disfunción orgánica causada por la sepsis se define como un aumento agudo en el score de SOFA ≥ 2 puntos como consecuencia de la infección. Se considera que el SOFA basal es 0 a menos que se conozca que el paciente tuviera una disfunción orgánica previa a la aparición de la infección. Por ejemplo, en un paciente en hemodiálisis, los 4 puntos del SOFA renal no cuentan como falla aguda. A la luz de esta nueva definición de sepsis utilizando el score de SOFA, la vieja definición de “sepsis grave” queda obsoleta y desaparece. Un aumento del score de SOFA ≥ 2 puntos refleja un aumento en el riesgo de mortalidad del 10% en la población general con sospecha de infección.

Quick SOFA: la definición SEPSIS-3 generó un “subscore” derivado del SOFA, llamado *quickSOFA* (qSOFA). El SOFA se utiliza ampliamente en el ámbito de la terapia intensiva, pero requiere análisis de laboratorio no siempre disponibles y por lo tanto puede no ser tan útil como herramienta de tamizaje en el ámbito de la internación fuera UTI o fuera del hospital. Se utilizó un modelo clínico y regresión logística multivariada para



identificar 2 o 3 variables clínicas que pudieran ser utilizadas en lugar del SOFA completo. Este nuevo score, de cálculo rápido para utilizar al lado de la cama del paciente con sospecha de infección, tiene los siguientes criterios:

- Frecuencia respiratoria ≥ 22 respiraciones por minuto.
- Alteración de la conciencia, Glasgow Coma Score <15 .
- Presión arterial sistólica ≤ 100 mm Hg.

La presencia de dos o más de estas variables (qSOFA ≥ 2) predice una mala evolución en pacientes fuera del ámbito de la terapia con sospecha de infección. La ventaja de este criterio de tamizaje (screening) rápido de gravedad es que no requiere pruebas de laboratorio y puede orientar para efectuar procedimientos diagnósticos e iniciar el tratamiento en escenarios de menor complejidad que la UCI o conducir a una derivación temprana.

Es importante subrayar que este score fue creado y validado para pacientes fuera de la UCI. Cuando se testeó el valor predictivo de mortalidad en internados en la UCI, éste fue menor. Por lo tanto, en esa instancia se utiliza como criterio un aumento del score completo de SOFA ≥ 2 puntos.

Shock séptico: constituye un subgrupo dentro de la sepsis, caracterizado por una falla circulatoria y anormalidades metabólicas y celulares, que aumentan marcadamente la mortalidad. **Se define como sepsis con hipotensión persistente y refractaria a la infusión de fluidos, que requiere vasopresores para mantener una TAM ≥ 65 mmHg, y que presenta un lactato sérico ≥ 2 mmol/L (18 mg/dl).**

En este punto, 11 de los 17 miembros del grupo de expertos coincidieron en la necesidad de requerir la presencia de un lactato elevado para definir shock. El aumento del lactato refleja la disfunción celular que ocurre en la sepsis, la cual puede deberse a disoxia tisular y/o inhibición de la actividad respiratoria de la mitocondria. Al mismo tiempo, un nivel alto de lactato también puede ser consecuencia de aumento de la glucólisis aeróbico o disminución del clearance hepático. La hiperlactacidemia, más allá de su causa, es un marcador de severidad, a mayores valores, aumenta la mortalidad.



Esta definición se probó en la base de datos de la SSC que consta de un registro internacional de 28150 pacientes. La mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en pacientes que presentaban hipotensión refractaria a la administración de fluidos requiriendo vasopresores e hiperlactacidemia (42.3% y 49.7% para umbrales de lactato > 2 mmol/L o > 4 mmol/L, respectivamente). La mortalidad para pacientes sólo con hipotensión pero sin hiperlactacidemia fue de 30%, mientras que la mortalidad para pacientes sin hipotensión pero con hiperlactacidemia fue de 25.7% (lactato > 2 mmol/L) o 29.9% (lactato > 4 mmol/L).

Definición Simple de Sepsis: el grupo de trabajo también avaló la difusión de una definición para el lego de sepsis: “*la sepsis es una condición que compromete la vida y que ocurre cuando el organismo reacciona frente a una infección lesionando sus propios tejidos*”. Esta definición coincide con la definición médica. El objetivo de poder explicar la enfermedad en términos simples es difundir la importancia que tiene la sepsis y promover el reconocimiento por parte de la comunidad. Esto se llevará a cabo a partir de campañas de difusión masivas a nivel mundial.

Aspectos controvertidos y limitaciones

Las nuevas definiciones nos obligan a describir en un lenguaje universal y reproducible qué significa que la respuesta del huésped sea inapropiada o esté mal regulada. Considerar a las fallas orgánicas como manifestaciones de esa situación de desregulación en la que el organismo comienza a sufrir una lesión orgánica parece razonable. Sin embargo, es probable que en el día a día ese análisis se torne retrospectivo por la demora en obtener ciertos datos de laboratorio o por la enorme cantidad de factores que pueden desencadenar fallas orgánicas en terapia intensiva y que pueden sobre o subestimar el diagnóstico de sepsis, como por ejemplo drogas nefrotóxicas, hepatotóxicas, delirio influenciado por fármacos para sedación, plaquetopenia inducida por AINEs, heparinas, antibióticos etc. De todos modos, el desarrollo simultáneo de varias fallas orgánicas obliga sin lugar a dudas a considerar a la sepsis, y esto no debe pasar desapercibido. Afortunadamente, es habitual en la práctica diaria y en la interpretación que realiza el



intensivista considerar el diagnóstico de sepsis cuando existe falla multiorgánica de causa no identificada.

Por otro lado, es llamativo que la fiebre no sea un elemento a considerar para el diagnóstico, ya que aunque no sea específica y no siempre esté presente, cuando lo está alerta y suele ser un síntoma cardinal tanto para el diagnóstico como para el seguimiento en el tratamiento. Tal vez, la falta de inclusión de elementos como la fiebre o la leucocitosis pueda deberse a que sugieren infección y no necesariamente sepsis, pero la definición de infección no está contemplada en este consenso.

En cuanto al qSOFA, como herramienta para reconocer a los pacientes infectados que pueden evolucionar de peor manera que el resto, es útil sólo en el ámbito de la atención ambulatoria, y departamento de emergencias. Tiene la ventaja de ser un score sencillo y rápido de implementar por la ventaja de carecer de variables de laboratorio que demoren la pronta identificación y respuesta precoz a la sepsis. No necesariamente identifica la necesidad de ser admitido en terapia intensiva, especialmente en países donde las camas de unidades intensivas son escasas, pero si resalta que es indispensable un monitoreo y atención más cercana de esos pacientes. Queda por demostrar la aceptación del mismo en esos ámbitos.

En relación a la nueva definición de shock séptico resulta controversial que se considere *indispensable* asociar la presencia de hiperlactacidemia ya que, aunque parece apropiado considerar signos de hipoperfusión y de disfunción celular, el lactato puede ser normal aún en presencia de hipoperfusión o de fallas orgánicas. Además puede estar elevado por hiperlactacidemia aeróbica. Es cierto que puede resultar útil para identificar el shock críptico, pero al ponerlo como condición excluyente para el diagnóstico de shock séptico, nos enfrenta a una visión simplista de algo que no lo es. Los pacientes sin hiperlactacidemia pero que requieren vasopresores están en un área gris de difícil interpretación, ¿tienen estos pacientes mayor riesgo de morir que los pacientes sépticos sin falla hemodinámica? Por último, el término "luego de una resucitación apropiada" es poco



concreto y ambiguo, y deja librado a la interpretación individual de cada médico hasta dónde se debe continuar con la misma.

El abandono del concepto de SIRS también fue criticado por algunos expertos y miembros de otras sociedades científicas, ya que podría tener efectos no deseados como el retraso en el diagnóstico de sepsis (y por lo tanto su tratamiento), hasta que aparezcan las fallas orgánicas. Esto puede definitivamente aumentar la mortalidad. La gravedad de la sepsis requiere que el método de *screening* sea altamente sensible, aun a expensas de la especificidad. Como los criterios de SRIS fueron ampliamente aceptados por la comunidad clínica desde su introducción y tan difundidos, resulta difícil imaginar que se dejen de utilizar de un día para el otro.

Conclusiones

Tenemos finalmente disponibles nuevas definiciones para la sepsis y el shock séptico. Las mismas se basan en reconocer *cuándo* la respuesta del organismo frente a una infección se torna nociva de forma que causa fallas orgánicas. La detección de estas fallas se realizará utilizando el score de SOFA para pacientes internados en las UCIs o el qSOFA para aquellos en el ámbito de la internación en emergencia o en áreas no cerradas. Los criterios de SRIS así como la definición de Sepsis Grave desaparecen. Se requiere la presencia de un lactato > 2 mmol/l e hipotensión refractaria a la reposición de fluidos para el diagnóstico de shock séptico ya que se busca reflejar las anomalías metabólicas y celulares causadas por el shock.

A pesar de los aspectos controvertidos, estas nuevas definiciones representan un avance sobre las anteriores, ya que en lugar de resultar de un consenso de expertos (2, 3), las variables se seleccionaron por su validez de construcción y predictiva, a partir del análisis de bases de datos que incluyeron más de tres millones de pacientes.

Queda por delante evaluar en cada unidad de terapia intensiva la practicidad de las nuevas definiciones, la sensibilidad, especificidad de las mismas y si aportan algo nuevo



para la identificación y tratamiento precoz de esta patología compleja y poco comprendida. El estudio epidemiológico, multicéntrico, de carácter nacional que está realizando la SATI actualmente, SATISEPSIS, probablemente clarificará algunos de estos aspectos. Además, tendremos por primera vez datos de esta patología a nivel nacional.

Referencias

1. Vincent, J.L., "Definition of Sepsis and Non-infectious SIRS", cap. 1 en Cavaillon J.M. y Adrie, Ch. (eds.), *Sepsis and Non-infectious Systemic Inflammation: From Biology to Critical Care*, John Wiley & Sons, Alemania, 2008, p. 3. ISBN 9783527319350.
2. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Chest. 1992;101:1644-55
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med. 2003;29:530-8.
4. Kaukonen KM, Bailey M, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for Severe Sepsis. N Engl J . 2015;373:881
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801-10
6. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:762-74
7. Hernandez G, Castro R, Romero C, de la Hoz C, Angulo D, Aranguiz I, Larrondo J, Bujes A, Bruhn A. Persistent sepsis-induced hypotension without hyperlactatemia: is it really septic shock? J Crit Care. 2011;26:435.e9-14.