

Información Importante

La Universidad de La Sabana informa que el(los) autor(es) ha(n) autorizado a usuarios internos y externos de la institución a consultar el contenido de este documento a través del Catálogo en línea de la Biblioteca y el Repositorio Institucional en la página Web de la Biblioteca, así como en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad de La Sabana.

Se permite la consulta a los usuarios interesados en el contenido de este documento, para todos los usos que tengan finalidad académica, nunca para usos comerciales, siempre y cuando mediante la correspondiente cita bibliográfica se le dé crédito al trabajo de grado y a su autor.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, La Universidad de La Sabana informa que los derechos sobre los documentos son propiedad de los autores y tienen sobre su obra, entre otros, los derechos morales a que hacen referencia los mencionados artículos.

BIBLIOTECA OCTAVIO ARIZMENDI POSADA
UNIVERSIDAD DE LA SABANA
Chía - Cundinamarca

Universidad de La Sabana

Facultad de Medicina



Trabajo de investigación

**Validación del puntaje PIRO en pacientes con sepsis severa y choque séptico en
cuidado Intensivo**

Programa de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Dr. Alfredo Miranda Bucheli

Dra. Zaida Frine Castell Sabogal

Asesores Académicos: Dr. Ricardo Buitrago Bernal, Dra. Marcela Poveda Henao

Asesor Metodológico: Dr. Henry Oliveros Rodríguez

CONTENIDO:

- A. Introducción.
- B. Justificación.
- C. Búsqueda de la literatura.
- D. Marco Teórico.
- E. Objetivos Generales y Específicos.
- F. Población.
- G. Tamaño de la muestra.
- H. Diseño del estudio.
- I. Criterios de Inclusión.
- J. Criterios de Exclusión.
- K. Diferenciación de las Variables.
- L. Instrumento de recolección de datos.
- M. Conducción del estudio.
- N. Análisis de datos.
- O. Consideraciones éticas.
- P. Resultados esperados.
- Q. Cronograma.
- R. Presupuesto.
- S. Resultados definitivos.
- T. Discusión.
- U. Conclusiones.

A. INTRODUCCION

Los pacientes en estado crítico que ingresan con diagnóstico de sepsis severa o choque séptico representan un elevado porcentaje de la admisión anual a las unidades de cuidado intensivo. La incidencia reportada oscila entre 51 - 100 casos por cada 100.000 individuos ¹ y de acuerdo a estudios latinoamericanos hasta el 25% de los pacientes tienen o tendrán un diagnóstico de sepsis durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos ². A pesar del desarrollo tecnológico en los sistemas de monitoria así como la constante mejora en estrategias diagnósticas y terapéuticas tempranas, la sepsis continua teniendo una elevada mortalidad atribuible que va desde el 18% hasta el 50% ³. Debido a lo anterior, múltiples grupos de trabajo, sociedades académicas y líderes de opinión han encaminado sus esfuerzos a realizar intervenciones efectivas que permitan disminuir la elevada mortalidad en el campo de la sepsis. Estos esfuerzos involucran una redefinición de la respuesta inflamatoria sistémica, de la sepsis, la sepsis severa, el choque séptico y la disfunción orgánica múltiple que sea universal y acorde con los nuevos marcadores asociados a mortalidad, así como a la aplicación de escalas específicas que permitan identificar tempranamente los pacientes con mayor riesgo de muerte y que probablemente se beneficien de estrategias de manejo aún más agresivas y tempranas en el curso de la enfermedad.

B. JUSTIFICACION

Tras más de tres décadas de trabajo en el desarrollo de modelos pronósticos y de probabilidad de mortalidad para pacientes hospitalizados en las unidades de cuidado intensivo que han estado basados en la recolección rutinaria de datos demográficos, clínicos y fisiológicos ^{3, 4, 5, 30} continuamos encontrando que los modelos no son exactos para predecir la mortalidad individual, en especial para los pacientes en estado crítico quirúrgicos. Este error fundamental en las escalas de pronóstico se deriva de la confusión existente entre la estimación de la probabilidad de muerte individual y la predicción entre grupos de pacientes con características similares que van a vivir o morir tras ser expuestos a una agresión o insulto como los presentados durante episodios de sepsis severa y choque séptico ^{6, 7, 8, 9, 10}.

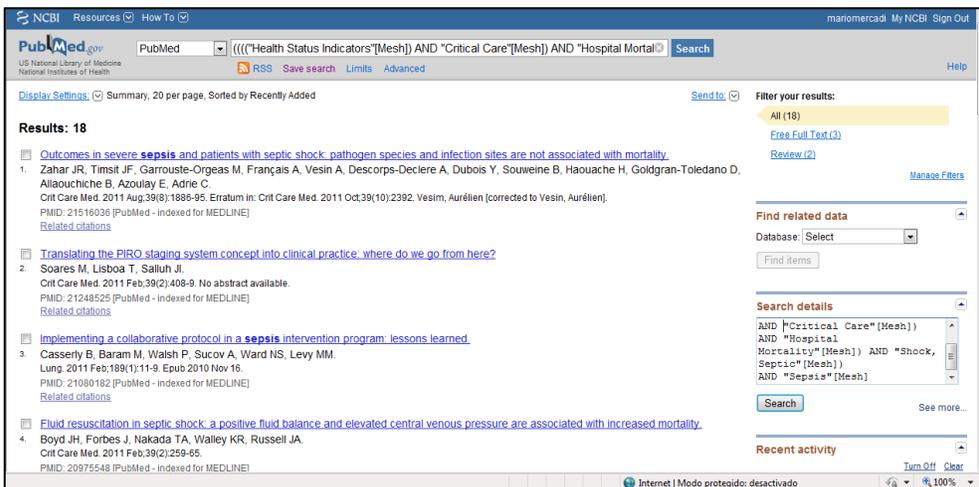
Modelos antiguos de clasificación de severidad de la enfermedad en pacientes críticos como el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II), desarrollado en 1985 y basado en un sistema de puntuación asignado a 12 variables fisiológicas medidas en las primeras 24 horas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos que incluyen además la edad y el estado de salud previo buscan ofrecer una medida general de la severidad de la enfermedad y estratificar grupos de pacientes de acuerdo al

pronóstico de mortalidad. Sigue siendo uno de los sistemas de predicción más usados por su facilidad de realización y no requerir software complejos para su cálculo sin embargo el sistema tiende a perder validez con el tiempo en especial para el cálculo de mortalidad intrahospitalaria y mortalidad individual 3, 5, 6, 8, 9.

Debido a lo anterior, en el año 2001 la conferencia Internacional de definiciones en sepsis propuso un nuevo esquema de abordaje conocido como la clasificación PIRO. La cual tiene en cuenta la predisposición (P), el tipo de infección o insulto (I), la respuesta a este insulto (R) y la disfunción orgánica secundaria (O) ¹². Este modelo de predicción, inicialmente usado en neumonía adquirida en la comunidad y neumonía asociada al ventilador ha mostrado una excelente capacidad de discriminación para mortalidad en este escenario por lo que se ha extendido su uso como puntaje de severidad de pacientes que ingresan a los servicio de urgencias con diagnóstico de sepsis severa o choque séptico ¹⁵, ofreciendo una visión no lineal de la enfermedad y permitiendo entender de forma individualizada los factores que se relacionan a una agresión fisiológica y la determinada respuesta del huésped que terminara por definir su supervivencia ^{11, 12, 13, 14, 15, 16}.

C. BUSQUEDA DE LA LITERATURA

Se realizó una búsqueda en PubMed por términos MeSH: (((("Health Status Indicators"[Mesh], "Critical Care"[Mesh]) AND "Hospital Mortality"[Mesh]) AND "Shock, Septic"[Mesh]) OR "Sepsis"[Mesh] sin restricción de fechas que arrojó 18 resultados.



Se realizo una busqueda a traves de PubMed con los terminos: Score [All Fields] AND piro [All Fields] AND ("discrimination (psychology)"[MeSH Terms] OR ("discrimination"[All Fields] sin restricción de fechas encontrando 29 resultados.

D. MARCO TEORICO

Para poder comparar los efectos del tratamiento sobre el desenlace de los pacientes el medico intensivista requiere de sistemas de puntaje que permitan medir la severidad de la enfermedad de los pacientes y predecir la mortalidad en las extensas y variadas poblaciones que ocupan las unidades de cuidado intensivo. Una vez que estos sistemas de medición demuestren precisión para predecir la mortalidad hospitalaria se deben convertir en herramientas para determinar el riesgo de que un paciente o grupos de pacientes presenten un desenlace de acuerdo a las características que estos poseen independientemente de las intervenciones a las que son sometidos. Adicionalmente estos sistemas pueden ser usados como herramientas de comparación para el desempeño entre diferentes unidades de cuidado intensivo ^{17,19}.

El primer modelo reportado en la literatura médica para evaluar la mortalidad hospitalaria de los pacientes en estado crítico fue el sistema APACHE. En el asignaron las variables independientes arbitrariamente con base en un consenso de expertos y los autores describieron el desarrollo y la validación demostrando concordancia entre el puntaje, el esfuerzo terapéutico y la mortalidad ²⁰. La segunda generación en los modelos de predicción está representada por los sistemas de APACHE II, SAPS I ⁷ (Simplified Acute Physiology Score) y MPM I (Mortality Probability Model) ²¹. El SAPS I y el APACHE II fueron derivados directamente de los modelos iniciales mientras que para el MPM I se introdujo en la selección de las variables el análisis de regresión logística. La selección y el peso que se le asigna a las variables seleccionadas en los modelos de APACHE I Y II se realizó como se mencionó anteriormente de manera arbitraria, mientras que para el desarrollo de los modelos MPM II, SAPS II y APACHE III la identificación de las variables independientes que se encuentran asociadas a la mortalidad se realizó mediante el análisis discriminante y la función logística (stepwise logistic regression) para determinar la contribución independiente de cada variable en relación con el desenlace de mortalidad ¹⁸.

En Colombia en 65 pacientes con pancreatitis aguda, el sistema APACHEII mostro ser un predictor importante de la probabilidad de muerte. A las 24 horas, un paciente con APACHEII igual o mayor de 9 mostro nueve veces mayor probabilidad de muerte que aquellos con puntuaciones menores. A su vez, una puntuación de APACHEII igual o mayor que 9, a las 48 horas aumento a 33 veces la probabilidad de muerte en pacientes con pancreatitis aguda ^{22, 23}. Posteriormente en un estudio observacional de cohorte histórica ente el año 1999 y 2005, con 57 pacientes con pancreatitis aguda, el APACHEII en relación con mortalidad mostro un área bajo la curva de 0.84, superior a la escala de Ranson ²⁴.

La utilidad de los modelos predictivos depende de su generalización, la cual puede ser separada en dos componentes: la validez interna (reproducibilidad) y la validez externa (transportabilidad) ^{24, 26, 29}. Un

modelo tiene validez interna si mantiene su precisión cuando es aplicado a pacientes de la misma población base que se usó para su desarrollo y tiene validez externa si mantiene su precisión cuando se aplica a pacientes de poblaciones intrínsecamente diferentes a la base que se usó para su desarrollo. Mientras la validez interna se puede incrementar ajustando la aleatorización en el desarrollo de los datos y puede medirse por división de la muestra (validación cruzada), asegurar la validez externa es mucho más difícil y solo puede ser revisada probando el modelo en un nuevo escenario con nuevos pacientes ^{17, 25, 26, 27, 28}.

Los fundamentos para analizar la precisión en relación a la predicción de mortalidad de un modelo de severidad o riesgo son la discriminación y la calibración. La discriminación informa que tan bien puede distinguir el modelo entre el paciente que vive y el paciente que muere mientras que la calibración informa que tan cerca está la predicción de correlacionarse con el desenlace dentro de todo el rango de riesgo ²⁶.

Como se mencionó anteriormente la discriminación evalúa la capacidad que tiene el modelo para predecir la supervivencia y la mortalidad sobre la base de diferentes probabilidades estimadas de mortalidad para un escenario determinado; Para este fin se construye la curva ROC con los diferentes puntos de corte en los cuales se realiza la tabla de 2x2 clasificando lo esperado y lo observado. Una discriminación del 100% permitiría establecer un punto de corte que separa totalmente los pacientes vivos de los muertos. Sin embargo, los modelos tienen una capacidad discriminatoria limitada ya que las distribuciones se superponen generando falsos negativos (pacientes que según el punto de corte deberían vivir y mueren) y falsos positivos (pacientes que según el punto de corte deberían morir y viven). Para construir la curva ROC se traza un sistema de coordenadas cartesianas, en el eje de las ordenadas se representa la sensibilidad (proporción de verdaderos positivos) y en el eje de las abscisas 1- especificidad (proporción de falsos positivos). De esta forma se representa gráficamente el valor de discriminación que tiene el modelo. Un modelo que tiene una elevada discriminación estará dado por una curva que se dirige hacia el ángulo superior izquierdo y la que tiene un trayecto diagonal es considerada como poco útil. En general las áreas bajo la curva por encima de 0.80 reflejan una buena capacidad de discriminación del modelo, mientras que áreas cercanas a 0.50 reflejan una pobre discriminación del modelo. La calibración por su parte evalúa la concordancia entre las probabilidades de mortalidad estimadas por el modelo y la mortalidad observada en los pacientes. La calibración se evalúa mediante la metodología estadística de bondad de ajuste Hosmer-Lemeshow (1989)^{17, 26, 28}. Que se basa en el ordenamiento de las probabilidades de mortalidad por rangos de a diez (deciles de riesgo, probabilidad de muerte < 0.1, < 0.2 y así sucesivamente hasta < 1) y calcula la distribución de los pacientes muertos previstos por el modelo y los valores realmente observados en cada rango, obteniendo el número de pacientes muertos en cada estrato o rango, la probabilidad de muerte para cada paciente en cada estrato es sumada y posteriormente comparada con el número de muertes observadas en el mismo estrato. La prueba finalmente determina la discrepancia entre lo esperado y lo

observado mediante la prueba de chi cuadrado. A mayor discrepancia se reflejara una inadecuada calibración del modelo ¹⁸.

Una vez establecido un modelo de predicción, con adecuada validación interna y externa tenemos una herramienta útil en el escenario de los pacientes críticos en las unidades de cuidado intensivo y dentro de este grupo de pacientes el subgrupo de pacientes sépticos tiene relevancia pues a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos recientes, la sepsis severa y el choque séptico continúan asociados a una elevada mortalidad que incluso ha incrementado en las últimas décadas ^{30, 33, 34}. La heterogeneidad de los pacientes con sepsis severa o choque séptico hace difícil su estratificación, tanto en la práctica diaria como en estudios clínicos y las definiciones de sepsis desarrolladas en 1991 por el colegio americano de cirujanos de tórax y la sociedad de medicina de cuidado crítico usadas por más de 25 años no ofrecen especificidad y utilidad clínica, por estimar la severidad y las características de la enfermedad en una sola dimensión ^{31,35}.

Se han realizado versiones personalizadas de modelos de predicción del SAPS II y del MPM II24, para estimar la probabilidad de muerte en pacientes de cuidado intensivo con sepsis severa temprana con una muestra de 1130 pacientes con sepsis severa se estableció para ambos modelos una adecuada calibración y discriminación, $p=.92$ de bondad de ajuste y curva ROC de 0.78 para el SAPS II, y $p=.92$ de bondad de ajuste y curva ROC de 0.79 para el MPMII24. Similares resultados fueron obtenidos en la muestra de validación ^{7, 21}. Sin embargo, un estudio posterior valoro diferentes modelos de predicción entre los que incluyeron APACHE II, SAPS II, MPM IIO y MPM II24 en 250 pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de sepsis severa y choque séptico encontrando que a pesar de tener una adecuada discriminación, la calibración fue considerada inadecuada para todos los modelos ³⁴.

Debido a que no se cuenta con modelos de predicción precisos hasta el momento y que los disponibles tienen limitaciones o están centrados en las anomalías fisiológicas un grupo de expertos en sepsis expresaron la necesidad de un modelo nuevo y sofisticado de estadificación de la severidad de la sepsis e introdujeron el acrónimo PIRO para diseñar un sistema que permitiera ver en más de una dimensión la enfermedad. (P) Predisposición, (I) Insulto/infección (R) respuesta, (O) disfunción orgánica. Teóricamente similar al modelo TNM en oncología, este abordaje multidimensional puede ser utilizado para evaluar el riesgo y predecir el desenlace en el paciente séptico, permitir el ingreso a estudios clínicos y evaluar la posibilidad de someter el paciente a intervenciones terapéuticas específicas. Inicialmente usado en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad con criterios de ingreso a unidad de cuidados intensivos mostro una excelente discriminación con un AUC de 0.88 y en neumonía asociada al ventilador un AUC de 0.88 ^{12, 13, 14, 15}. Posteriormente se realizó la validación del concepto PIRO en tres diferentes cohortes con sospecha de infección que ingresaban al servicio de urgencias. La cohorte inicial conto con 2132 pacientes y se usó para identificar los predictores independientes de

mortalidad y crear el puntaje PIRO. La siguiente cohorte conto con 4618 y la tercera con 1004 pacientes y fueron utilizadas para la validación interna y externa respectivamente. En las tres cohortes el puntaje mostro aumento de mortalidad con cada aumento del puntaje y una alta capacidad de discriminación con una AUC de 0.9, 0.86 y 0.83 respectivamente ¹⁵. Recientemente se comparó la habilidad de los puntajes PIRO, APACHE II y MEDS en predecir la mortalidad en pacientes con criterios para el inicio de terapia temprana guiada por metas y la rama de resucitación de sepsis severa. En este primer estudio comparativo en el escenario de urgencias, el PIRO tuvo un desempeño igualmente bueno comparado con el APACHE II y sobrepaso el MEDS en la capacidad de discriminar sobrevivientes de los no sobrevivientes. Además, el PIRO puede ser aditivo en identificar los pacientes de alto riesgo con APACHE II mayor de 25 ^{34,35}.

Escasa es la literatura en español que valide la escala PIRO. En pediatría, un estudio retrospectivo chileno con 42 pacientes con diagnóstico de sepsis grave y choque séptico que ingresaban a la unidad de cuidados intensivos mostro como el puntaje PIRO permite reconocer factores asociados a un resultado fatal, en este estudio particular inmunodeficiencia (P), leucopenia (R) y disfunción de tres o más sistemas (O) ³⁶. En nuestro país se realizó un primer estudio observacional de cohortes prospectivo con 42 pacientes con neumonía asociada al ventilador donde un puntaje PIRO de muy alto riesgo se asoció a mayor mortalidad en especial en pacientes que desarrollaron SDRA, falla renal, con hemocultivos positivos y soporte vasopresor ³⁷.

E. OBJETIVOS

Objetivo General.

- Validar la escala de puntaje PIRO como predictor de mortalidad a 28 días en los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos de la fundación clínica SHAI0 Bogotá Colombia con diagnóstico de sepsis severa o choque séptico.

Objetivos específicos.

- Evaluar la capacidad de discriminación de la escala de puntaje PIRO en los pacientes con Sepsis severa o choque séptico que ingresaron a la unidad de cuidados Intensivos de la fundación clínica SHAI0 Bogotá Colombia.
- Evaluar la calibración de la escala de puntaje PIRO en relación a la mortalidad a 28 días de los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados Intensivos de la fundación clínica SHAI0 con diagnóstico de sepsis severa o choque Séptico.
- Describir las características demográficas de la población.

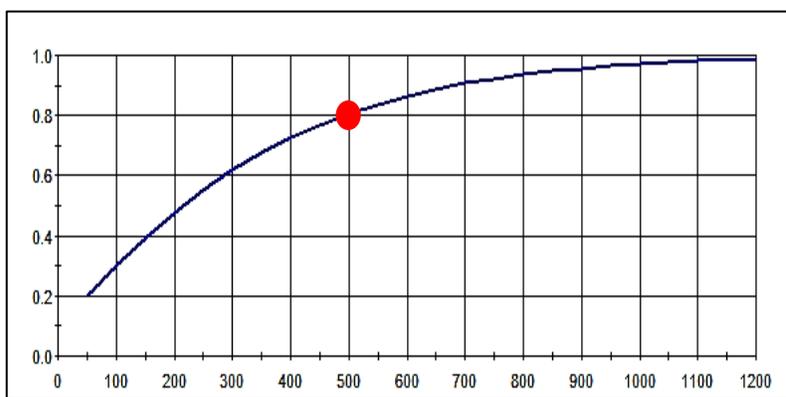
F. POBLACION

Pacientes mayores de 18 años en estado crítico con diagnóstico a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos de sepsis severa o choque séptico.

G. TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra se estimó basados en la mortalidad de la unidad de cuidado intensivo que oscilaba cerca del 25% con una $P = 0.05$ y un poder del 80% a una cola lo cual requería una población al menos de 500 pacientes.

Poder en función de la muestra (P = 0.05, poder 80%).



H. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional de cohorte.

I. CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes mayores de 18 años en estado crítico que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos de la fundación clínica SHAI0 Bogotá Colombia con diagnóstico a la admisión de Sepsis severa o Choque séptico que provenían de los servicios de urgencias, hospitalización, salas de cirugía, unidad de cuidado coronario o unidad de cuidado intensivo cardiovascular de la fundación clínica SHAI0.

J. CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes remitidos de otra institución, Pacientes remitidos a otra institución, Paciente menores de 18 años.

K. DIFERENCIACION DE LAS VARIABLES

Las variables a tener en cuenta fueron categorizadas en: **A) Variables demográficas:** Edad, Género, Diagnostico a la admisión, APACHEII. **B) Variables independientes:** Predisposición (P): EPOC, Enfermedad hepática, Hogar geriátrico, Malignidad. Infección (I): Neumonía, Piel y tejidos blandos, otro sitio de infección. Respuesta (R): Taquipnea, Taquicardia, Cayademia. Disfunción orgánica (O): BUN > 20 mg/dl, Hipoxemia/falla respiratoria, Lactato > 4 mmol/l, Hipotensión y trombocitopenia. **C) Variable dependiente:** Mortalidad a 28 días.

Tabla número 1: Diferenciación y categorización de las variables.

Variable	Definición conceptual	Que va a medir?	Qué respuesta vamos a obtener?	Tipo	Medida
Edad	Años cumplidos a la fecha de ingreso al estudio	Años de vida	< 65 años 65-80 años > 80 años	Ordinal	años
EPOC	Ant. de EPOC?		Tenía o no la enfermedad	Nominal	Dicotómica
Enfermedad hepática	Ant. de enf. hepática?		Tenía o no la enfermedad	Nominal	Dicotómica
Hogar geriátrico	Proviene de hogar geriátrico?		Provenía o no de hogar geriátrico	Nominal	Dicotómica
Malignidad	Ant. de cáncer con o sin metástasis?		Tenía o no la enfermedad	Nominal	Dicotómica
Neumonía	Diagnosticada por el md tratante		Tenía o no la enfermedad	Nominal	Dicotómica
Infección piel/tejidos blandos	Diagnosticada por el md tratante		Tenía o no la enfermedad	Nominal	Dicotómica
Otra infección	Diagnosticada por el md tratante		Tenía o no la enfermedad	Nominal	Dicotómica
Frecuencia respiratoria	No. de respiraciones/min a su ingreso a UCI		Mayor o menor a 20 respiraciones por minuto	Ordinal	Res/min
Cayados	% de bandas en el CH de ingreso a UCI	Bandas en muestra venosa	Mayor o menor del 5%	Ordinal	Porcentaje
Frecuencia cardiaca	Latidos cardiacos por minuto al ingreso a UCI	Frecuencia cardiaca	Mayor o menor de 120 latidos por minutos	Ordinal	Latidos por minuto
BUN	BUN al ingreso a UCI	BUN venoso	Mayor o menor de 20 mg/dl	Ordinal	mg/dl
Hipoxemia/falla respiratoria	Oximetría < 90% al aire o < 95% con O2 2-4 lt/min		Tenía o no hipoxemia o falla respiratoria	Ordinal	Porcentaje
Lactato	Hiperlactatemia	Lactato en gases arteriales	Mayor o menor de 4 mmol/l	Ordinal	mmol/litro
PAS	PAS al ingreso a UCI	Presión arterial por línea arterial o PANI	< 70 70-90 > 90	Ordinal	mmHg
Plaquetas	No de plaquetas por ml de sangre al ingreso a UCI	Recuento plaquetario	Mayor o menor de 150.000	Ordinal	Cel/ml cubico

L. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

LISTA DE RECOLECCION DE PACIENTES - PUNTAJE PIRO												
UCI ADULTOS - CLINICA SHAIO												
NOMBRE/STICKER				FECHA INGRESO UCI		dia	mes	año				
				EDAD		años						
				GENERO		F	M					
Telefonos:												
P	SI	PUNTOS	I	SI	PUNTOS	R	SI	PUNTOS	O	SI	PUNTOS	
EDAD <65		0	Neumonia		4	FR >20		3	BUN >20		2	
65-80		1	Piel/tej blandos		0	Cayados > 5%		1	Falla resp/hipoxemia		3	
>80		2	Otra infección		2	FC >120		2	Lactato >4		3	
EPOC		1							PAS <70		4	
Enf Hepatica		2							70-90		2	
Hogar geriátrico		2							>90		0	
Malignidad con M		1							Pla q <150.000		2	
Malignidad sin M		2										
Puntos totales		9	Puntos totales		4	Puntos totales		6	Puntos totales		14	
			PIRO SCORE									
Servicio proveniente			Biomarcadores		Soporte		Dosis		VM		Valor	
Urgencia			PCR	Valor	NA				PEEP			
Piso			PCT		Vasopres				FIO2			
Cirugia			Leucos		Dobuta				Vt			
Remitido			Neutrofilos		Dopamina				Dest			
Gases A/V	Valor		Pla q		Milrinone				Ddin			
pH					Levosimendan				FR			
HCO3			APACHE		Antibióticos							
Sat ven O2												
Acido Lactico							ANT					
BE							Dx					
d a-v O2												
Da-v CO2												

M. CONDUCCION DEL ESTUDIO

Una vez identificado el paciente con diagnostico a la admisión de Sepsis severa o Choque séptico y verificado que cumpliera con los criterios de inclusión se registraron los valores de las variables demográficas e independientes que se tomaron del registro de ingreso a la unidad de cuidado intensivo, posteriormente y mediante llamada a los 28 días se completó el registro de mortalidad siendo estos almacenados en base datos consecutiva de EXCEL hasta alcanzar la totalidad de la muestra requerida.

Adicionalmente se tomó de la muestra el 10% de los valores almacenados y se cotejaron con las historias clínicas respectivas.

N. ANALISIS DE DATOS

Para el análisis de los datos se utilizó el software STATA 12.0. Las variables continuas se presentaron en promedios más +/- una desviación estándar y las variables categóricas y nominales en frecuencia.

Se presentó un cuadro con un modelo de regresión logística calculando los OR de mortalidad de cada una de las variables y se construyó la Curva ROC para determinar el punto de corte que tenía una mayor discriminación en el modelo. La calibración se evaluó mediante la metodología de bondad de ajuste Hosmer-Lemeshow.

O. CONSIDERACIONES ETICAS

En acuerdo con la resolución 8430/93 del ministerio de salud este trabajo investigativo no representó riesgo para los pacientes. Se mantuvo la confidencialidad de los datos obtenidos.

P. RESULTADOS ESPERADOS

Esperábamos que el puntaje PIRO obtuviera una buena capacidad de discriminación con un AUC > 0.8 y una adecuada calibración con una bondad de ajuste cercana a 1 y lograr describir las características de la población.

Q. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Ver anexo número 1.

R. PRESUPUESTO

Ver anexo número 2.

S. RESULTADOS

En el periodo de tiempo comprendido entre los meses de febrero del año 2011 y mayo del año 2013 fueron ingresados 506 pacientes a la unidad de cuidados intensivos de la fundación clínica SHAI0 Bogotá Colombia con diagnóstico de sepsis severa o choque séptico cuyas características principales se describen en la (Tabla número 1) y donde resaltamos que más del 60% de la población era mayor de 65 años con predominio del género masculino y un APACHEII promedio de 14.6 puntos. La mayoría de los pacientes curso con sepsis severa y las principales comorbilidades encontradas fueron la falla cardiaca seguida por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, falla renal crónica y la diabetes mellitus.

El principal foco infeccioso (I) dentro de los factores identificados del puntaje PIRO fueron las infecciones clasificadas dentro del grupo como “otras infecciones” entre las que se encontraban en su mayoría infecciones respiratorias catalogadas como no neumonía, básicamente traqueítis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica sobreinfectada y bronquitis, adicionalmente un número importante de infecciones de origen intraabdominal, tracto urinario y de sitio operatorio como mediastinitis completaron el grupo. El segundo foco infeccioso más frecuentemente encontrado fue la neumonía, más del 70% de los pacientes curso con disfunción de órgano por compromiso renal y la trombocitopenia. El principal biomarcador de hipoperfusion tisular correspondió a la elevación del lactato sérico aunque en su mayoría con niveles por debajo de 4 mmol/l.

Tabla número 1: Características generales de la población

VARIABLES	n = 506
Edad en años, media (ds)	67(16)
< 65 n (%)	180(35.5)
65-80 n (%)	221(43.6)
> 80 n (%)	105(20.7)
Género n (%)	
Masculino	305(60.3)
Femenino	201(39.7)
APACHE II, media (ds)	14.6(4.4)
Diagnostico a la admisión n (%)	
Sepsis severa	287(56.7)
Choque séptico	219(43.2)
Comorbilidades n (%)	
Falla cardiaca	159(31.4)
EPOC	136(26.8)
Falla renal	111(21.9)
Diabetes	105(20.7)
Enfermedad hepática	19(3.7)
Malignidad sin metástasis	19(3.7)
Malignidad con metástasis	15(2.9)
Foco infeccioso n (%)	
Neumonía	124(24.5)
Piel y tejidos blandos	51(10.0)
Otras infecciones	331(65.4)
Disfunción orgánica n (%)	
BUN > 20 mg/dl	361(71.3)
Falla respiratoria hipoxemica	127(25.1)
Lactato sérico mmol/l n (%)	
Lactato < 4	458(90.5)
Lactato > 4	38(9.4)
Plaquetas n (%)	
>150.000	381(75.3)
<150.000	124(24.5)

ds: Desviación estándar, n: numero

El análisis multivariado descrito en la (Tabla número 2), permitió encontrar que 5 de las 15 variables fueron asociadas a la mortalidad. Solo las variables como el origen infeccioso por foco neumónico, el grupo de otras infecciones, la elevación del nitrógeno ureico, la falla respiratoria hipoxemica, el nivel de lactato sérico y la hipotensión tuvieron significancia estadística en la asociación con la mortalidad con un adecuado intervalo de confianza.

Tabla número 2: Discriminación de variables PIRO y asociación con mortalidad a 28 días.

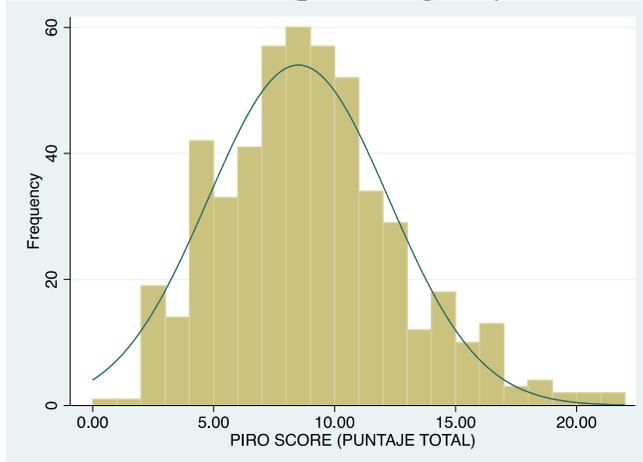
Mortalidad	OR	95% Intervalo de confianza	P
Predisposición			
Edad	1.18	0.8 - 1.6	0.288
EPOC	1.14	0.6 - 1.8	0.607
Enfermedad hepática	1.4	0.8 - 2.4	0.222
Hogar geriátrico	1.3	0.6 - 2.8	0.480
Malignidad	1.3	0.7 - 2.2	0.268
Infección			
Neumonía	1.3	1.1 - 1.6	0.002
Piel y tejidos blandos	1.0		

Otra infección	1.6	1.1 – 2.3	0.006
Respuesta			
Frecuencia respiratoria	1.0	0.8 – 1.2	0.716
Cayados	1.3	0.4 – 4.0	0.547
Frecuencia cardiaca	1.0	0.7 – 1.3	0.944
Disfunción orgánica			
BUN	1.5	1.1 – 2.0	0.003
Falla respiratoria hipoxemica	1.2	1.0 – 1.4	0.027
Lactato	1.3	1.0 – 1.7	0.010
Plaquetas	1.3	1.0 – 1.8	0.966
PAS	1.0	0.7 – 1.3	0.021

PAS: Presión arterial sistólica.

En la (Grafica número 1) podemos observar la discriminación poblacional del puntaje total PIRO que permite observar que más del 45% de los pacientes se encontraron en un puntaje total de la escala entre 7 y 11 puntos, adoptando un distribución normal como se puede ver en el gráfico de histograma.

Grafica numero 1: Histograma del puntaje total PIRO



Cuando comparamos el reporte detallado de la sensibilidad y especificidad para cada punto de corte encontramos que el puntaje total PIRO que muestra mejor relación entre la sensibilidad y la especificidad con una adecuada relación LR+ y LR- está a nivel de 12 puntos. Nosotros consideramos encontrar allí un valor de corte que ofrece muy buena especificidad (86.5%) para detectar tempranamente pacientes con riesgo elevado de muerte. (Tabla número 3).

Tabla número 3: Reporte detallado de sensibilidad y especificidad.

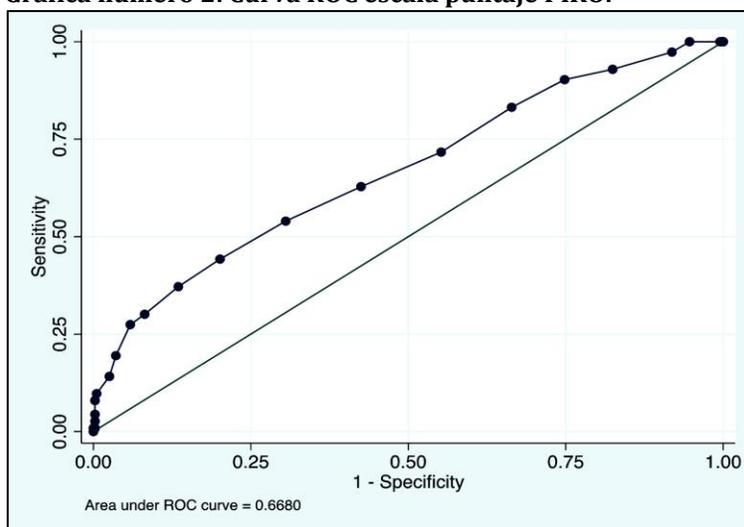
Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-
(>= 0)	100%	0.00%	1.0000	
(>= 1)	100%	0.25%	1.0026	0.0000
(>= 2)	100%	0.51%	1.0051	0.0000
(>= 3)	100%	5.34%	1.0565	0.0000
(>= 4)	97.35%	8.14%	1.0597	0.3261
(>= 5)	92.92%	17.56%	1.1271	0.4032

(>= 6)	90.27%	25.19%	1.2066	0.3864
(>= 7)	83.19%	33.59%	1.2526	0.5006
(>= 8)	71.68%	44.78%	1.2982	0.6323
(>= 9)	62.83%	57.51%	1.4786	0.6463
(>= 10)	53.98%	69.47%	1.7679	0.6625
(>= 11)	44.25%	79.90%	2.2012	0.6978
(>= 12)	37.17%	86.51%	2.7561	0.7263
(>= 13)	30.09%	91.86%	3.6952	0.7611
(>= 14)	27.43%	94.15%	4.6876	0.7708
(>= 15)	19.47%	96.44%	5.4652	0.8351
(>= 16)	14.16%	97.46%	5.5646	0.8808
(>= 17)	9.73%	99.49%	19.1284	0.9073
(>= 18)	7.96%	99.75%	31.3006	0.9227
(>= 19)	4.42%	99.75%	17.3892	0.9582
(>= 20)	2.65%	99.75%	10.4335	0.9759
(>= 21)	0.88%	99.75%	3.4778	0.9937
(>= 22)	0.88%	100%		0.9912
(> 22)	0.00%	100%		1.0000

La construcción de la curva ROC se realizó encontrando un área bajo la curva de 0.67 valor considerado relativamente pequeño que se traduce en una pobre capacidad de discriminación. (Grafica número 2).

El ajuste de bondad basado en la prueba Hosmer-Lemeshow con un valor de $P = 0.5307$ apoya la hipótesis nula (no hay diferencia entre lo predicho por el modelo y lo observado en relación a la mortalidad) y sugiere que el puntaje PIRO se ajusta razonablemente bien a los datos. (Tabla número 4).

Grafica número 2: Curva ROC escala puntaje PIRO.



Numero	Área bajo la curva	95% Intervalo de confianza
506	0.6680	0.62 - 0.72

(Tabla número 4): Cuantiles de probabilidades estimadas: En la cual se puede relacionar el número de eventos observados y esperados, así como el número de sujetos que no fallecieron y el valor esperado para ellos de acuerdo al modelo, la última columna de la tabla muestra el número total de observaciones en cada uno de los grupos.

Grupo	Probabilidades	Observaciones 1	Expuestos 1	Observados 0	Expuestos 0	Total
1	0.0993	8	6.8	69	70.2	77
2	0.1172	3	3.9	30	29.1	33
3	0.1616	21	14.9	77	83.1	98
4	0.1884	10	11.7	50	48.7	60
5	0.2185	10	12.5	47	44.5	57
6	0.2519	11	13.1	41	38.9	52
7	0.2885	8	9.8	26	24.2	34
8	0.4147	20	21.4	39	37.6	59
9	0.7584	22	19.4	14	16.6	36

T. DISCUSION

En nuestro trabajo encontramos una mortalidad global del 22.3% de los cuales la gran mayoría murieron por choque séptico representando el 76%. El sistema de puntaje PIRO descrito en el año 2003 ha demostrado una adecuada validez interna y externa en estudios previos en el escenario de urgencias para neumonía adquirida en la comunidad, sepsis severa y choque séptico en el servicio de urgencias y para neumonía asociada al ventilador ^{13, 14, 15}. De acuerdo a nuestro objetivo principal evaluamos los componentes de validación del sistema PIRO y encontramos que la capacidad de discriminación de la escala está por debajo del umbral esperado de área bajo la curva de 0.80 y solo alcanza un área bajo la curva de 0.67 que es por demás inferior a los reportes previos en los escenarios validados con área bajo la curva de 0.88 para NAC, 0.88 para NAV y 0.9 para sepsis y choque séptico en el escenario de urgencias. ^{13, 14, 15}. Adicionalmente la calibración por ajuste de bondad permite definir precisión entre los hallazgos del modelo y lo observado en los pacientes demostrando que el modelo esta adecuadamente calibrado con una $P= 0.5307$. Hallazgos similares fueron encontrados por Mercado y Salazar en el año 2012 siendo considerado un modelo con capacidad de discriminación moderada y adecuada calibración pero es necesario tener en cuenta que el tamaño de muestra en dicho trabajo fue insuficiente ³⁹. Nosotros retomamos su trabajo y ampliamos el tamaño de la muestra logrando un número de pacientes representativo para el escenario a validar con características demográficas que están en acuerdo con los reportes de la literatura mundial y sin embargo los resultados no logran soportar la escala PIRO como un modelo que ofrezca adecuada capacidad de discriminación con relación a la mortalidad a 28 días en el paciente con sepsis severa o choque séptico en la unidad de cuidados intensivos. A nuestra forma de verlo existen varias posibles explicaciones para estos hallazgos entre ellas que los elementos del puntaje PIRO son difíciles de definir ya que no siempre se cuenta con la información completa de los antecedentes de los pacientes, la infección no siempre es identificable aunque pueda sospecharse y los parámetros de respuesta no son constantes en el tiempo y pueden variar tan rápido como la condición misma del paciente. Adicionalmente existe una limitación real de la escala PIRO al ser creada basada en análisis retrospectivos de datos. Nosotros pensamos que a pesar de

nuestros resultados la importancia de la escala PIRO no debe ser reducida ya que existe una clara validación en otros escenarios, sin embargo consideramos que en el ámbito del cuidado intensivo el PIRO no debe estar dirigido a la valoración de resultados en mortalidad, si no enfocado al tratamiento de los pacientes con sepsis severa o choque séptico, permitiendo reconocimiento temprano de la severidad de la enfermedad e instauración de medidas de manejo acordes con esa condición. El verdadero reto sería evaluar la escala PIRO en relación a intervenciones específicas para grupos de pacientes de forma prospectiva evaluando la recuperación, morbilidad, supervivencia y utilización de recursos y no solo la mortalidad. Es posible que el concepto PIRO deba evolucionar y ser modificado para alcanzar estos objetivos ³⁸.

Nuestro trabajo tiene como fortaleza la continuidad y progresión investigativa en el campo de la medicina crítica y el cuidado intensivo colombiano basado en el primer trabajo colombiano que buscaba validar la escala PIRO como sistema de medición de riesgo en nuestra población con sepsis o choque séptico. Queda planteada entonces la necesidad de profundizar en el concepto PIRO y el desarrollo de modelos prospectivos evaluando la condición multidimensional e intervenciones realizadas en el paciente crítico más allá de la medición de la mortalidad como único resultado.

U. CONCLUSIONES

1. Los resultados no aseguran que la escala de puntaje PIRO sea un instrumento adecuado para discriminar con sepsis severa y choque séptico en la unidad de cuidados intensivos en relación a la mortalidad a 28 días y su utilización en este sentido debe ser interpretada con cautela.
2. El puntaje PIRO cuenta con adecuada calibración en relación a la mortalidad a 28 días en el paciente con sepsis severa o choque séptico en la unidad de cuidados intensivos.
3. Nuestra población representa características similares a las reportadas en la literatura médica mundial y no la consideramos un factor que favoreciera o dificultara nuestros hallazgos.
3. Es necesario profundizar en el concepto PIRO más allá de la medición de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos. Se necesitan estudios prospectivos que puedan contribuir a la validación del puntaje para este tipo de población enfocados en resultados por grupos de pacientes correlacionados a intervenciones específicas.

ANEXO NUMERO 2:

R. PRESUPUESTO

Insumos		Valor en pesos
Fotocopias	\$100 c/u (Total 300)	\$ 30.000
Internet	\$50.000 c/mes (20 meses)	\$ 1.000.000
Lápices		\$ 10.000
Carpeta y gancho legajador		\$ 2.500
Gasolina para transporte		\$ 200.000
Impresiones		\$ 5.000
Pago ayudante recolección de datos	\$250.000 c/mes (8meses)	\$ 2.000.000
Llamadas confirmación mortalidad		\$ 300.000
Total		\$ 3.547.000

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. The EPISEPSIS Group. Episepsis: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30(4):580–8.
2. Silva E, Pedro M de A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*. 2004;8:R251-260.
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303–1310.
4. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The surviving sepsis campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010; 36:222–231.
5. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
6. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991;100:1619-36.
7. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-63.
8. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, et al. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34: 1297-310.)
9. Meyer AA, Messick WJ, Young P, Baker CC, Fakhry S, Muakkassa F et al. Prospective comparison of clinical judgment and APACHE II score in predicting the outcome in critically ill surgical patients. *J Trauma* 1992; 32(6):747-753)
10. Trzeciak S, Zanotti-Cavazzoni S, Parrillo JE, et al: Inclusion criteria for clinical trials in sepsis: Did the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference definitions of sepsis have an impact? *Chest* 2005; 127:242–245
11. Vincent JL: Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you ... *Crit Care Med* 1997; 25:372–374
12. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–1256
13. Rello J, Rodriguez A, Lisboa T, et al: PIRO score for community-acquired pneumonia: A new prediction rule for assessment of severity in intensive care unit patients with community- acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2009; 37:456–462
14. Lisboa T, Diaz E, Sa-Borges M, et al: The ventilator-associated pneumonia PIRO score: A tool for predicting ICU mortality and health-care resources use in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2008; 134: 1208–1216
15. Howell M, Talmor D, Schuetz P. Proof of principle: The predisposition, infection, response, organ failure sepsis staging system. *Crit Care Med* 2011; 39:322–327
16. Consensus Conference Organised by the ESICM and the SRLF (1994) Predicting outcome in ICU patients. *Intensive Care Med* 20: 390-397
17. Oliveros H. Predicción de la Mortalidad en UCI Principios Metodológicos. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2003 p: 34-42
18. Terrin N, Schmid C, Griffith J, et al. External validity of predictive models: A comparison of logistic regression, classification trees, and neural networks. *Journal of clinical Epidemiology* 56 (2003) 721-729
19. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, et al. APACHE, acute physiology and chronic health evaluation : A physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9:591-597
20. LeGall JR, Loirat A, Alperovitch A, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984; 12:975-977

21. Lemeshow S, Teres D, Klar J, et al. Mortality probability models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA* 1993; 270:2478-2486
22. Marulanda S, Caicedo JC, Agudelo J, Martínez O. APACHE II como predictor de muerte en pancreatitis aguda. *Rev Colomb Cir* 2000; 15: 261-266.
23. Hernández, Albeiro; Oliveros, Henry. Validez de los marcadores de severidad en la predicción de mortalidad en pancreatitis aguda *Revista Med*, vol. 15, núm. 001, enero, 2007, pp. 48-53. Universidad Militar Nueva Granada Colombia.
24. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med* 1999;130:515-24.
25. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Tutorial in biostatistics multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15:361-87.
26. Steyerberg EW, Harrell FE Jr, Borsboom GJJM, et al. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 2001;54:774-81.
27. Schuster DP(1992) Predicting outcome after ICU admission. The art and science of assessing risk. *Chest* 101:1861-1870
28. Hosmer D W, Lemeshow S. Assessing the Fit of the Model. In: Wiley Inter-Science, editor. *Applied Logistic Regression*. New York: 2000: 143-299.
29. Francesca Rubulotta, MD; John C. Marshall, MD; Graham Ramsay, MD; David Nelson, MS; Mitchell Levy, MD; Mark Williams, MD, FCCM. Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37:1329-1335.
30. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546-1554).
31. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644-1655.
32. Michael D. Howell, MD, MPH; Daniel Talmor, MD, MPH; Philipp Schuetz, MD; Sabina Hunziker, MD; Alan E. Jones, MD; Nathan I. Shapiro, MD, MPH. Proof of principle: The predisposition, infection, response, organ failure sepsis staging system. *Crit Care Med* 2011; 39:322-327.
33. Le Gall JR, Lemeshow S, Leleu G, Klar J, Huillard J, Rué M, Teres D, Artigas A. Customized probability models for early severe sepsis in adult intensive care patients. Intensive Care Unit Scoring Group. *JAMA*. 1995 Feb 22;273(8):644-50).
34. Arabi Y, Al Shirawi N, Memish Z, Venkatesh S, Al-Shimemeri A. Assessment of six mortality prediction models in patients admitted with severe sepsis and septic shock to the intensive care unit: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2003 Oct;7(5):R116-22. Epub 2003 Aug 28.
35. Nguyen HB, Van Ginkel C, Batech M, Banta J, Corbett SW. Comparison of Predisposition, Insult/Infection, Response, and Organ dysfunction, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, and Mortality in Emergency Department Sepsis in patients meeting criteria for early goal-directed therapy and the severe sepsis resuscitation bundle. *J Crit Care*. 2011 Oct 25. [Epub ahead of print]
36. Arriagada D, Díaz F, Donoso A, Cruces P. Clasificación PIRO en sepsis grave y shock séptico pediátrico: Nuevo modelo de estratificación y su utilidad en pronóstico. *Rev Chil Infect* 2010; 27(1): 17-23.
37. Guillermo Ortiz; Antonio Lara; Mauricio Moreno; Alejandro Reyes; Jorge Ordoñez; Rafael Miranda; Carmelo Dueñas. Puntaje PIRO en neumonía asociada al ventilador. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 2010; 10(1): 10-15.
38. Francesca Rubulotta, MD, Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock do not matter! PIRO is a score to treat severe septic and septic shock patients not to measure outcomes. To the Editor: *Crit Care Med* 2012 Vol. 40, No. 2.
39. Mario Mercado, MD. Rómulo Salazar, MD. Ricardo Buitrago, MD. Henry Oliveros, MD. Validación del puntaje PIRO en pacientes con sepsis severa y choque séptico en la Unidad de Cuidado Intensivo. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 2012; 12(1): 27-33.

