

César Caraballo<sup>1,4</sup>, Johana Ascuntar<sup>1</sup>, Carolina Hincapié<sup>1</sup>, Camilo Restrepo<sup>1</sup>, Elisa Bernal<sup>2</sup>, Fabián Jaimes<sup>1,3</sup>

## Asociación entre el sitio de infección y la mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis atendidos en urgencias de hospitales de tercer nivel en Medellín, Colombia

*Association between site of infection and in-hospital mortality in patients with sepsis admitted to emergency departments of tertiary hospitals in Medellin, Colombia*

1. Grupo Académico de Epidemiología Clínica, Universidad de Antioquia - Medellín, Colombia.
2. Servicio de Medicina Interna, Hospital Pablo Tobón Uribe - Medellín, Colombia.
3. Dirección de Investigaciones, Hospital San Vicente Fundación - Medellín, Colombia.
4. Center for Outcomes Research and Evaluation, Yale University School of Medicine - New Haven, CT, USA.

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar en pacientes con sepsis admitidos en el servicio de urgencias la asociación entre el foco infeccioso principal y la mortalidad intrahospitalaria como desenlace principal o requerimiento de ingreso a unidad de cuidados intensivos como desenlace secundario.

**Métodos:** Análisis secundario de cohorte prospectiva multicéntrica. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de sepsis grave o choque séptico atendidos en las salas de urgencias de 3 hospitales de alta complejidad. De 5022 elegibles, se incluyeron 2510 participantes. Análisis de regresión logística múltiple para mortalidad.

**Resultados:** El sitio de infección más frecuente fue tracto urinario, presente en el 27,8% de los casos, seguido de neumonía en el 27,5% y foco intraabdominal en el 10,8%. En el 5,4% de los casos no se identificó foco claro al ingreso. Mediante regresión logística se encontró

asociación significativa entre los siguientes sitios de infección y mortalidad intrahospitalaria al tomar como referencia el grupo de infección urinaria: neumonía (OR 3,4; IC95%, 2,2 - 5,2;  $p < 0,001$ ), piel y tejidos blandos (OR 2,6; IC95%, 1,4 - 5,0;  $p = 0,003$ ), torrente sanguíneo (OR 2,0; IC95%, 1,1 - 3,6;  $p = 0,018$ ), sin foco claro (OR 2,0; IC95%, 1,1 - 3,8;  $p = 0,028$ ), e intraabdominal (OR 1,9; IC95%, 1,1 - 3,3;  $p = 0,024$ ).

**Conclusiones:** Existe una asociación significativa entre los diferentes sitios de infección y la mortalidad intrahospitalaria o requerimiento de unidad de cuidados intensivos en pacientes con sepsis o choque séptico, siendo la infección de vías urinarias la que confiere el menor riesgo, lo que se deberá tener en cuenta en los modelos pronósticos de estas condiciones.

**Descriptores:** Sepsis; Choque séptico; Mortalidad; Pronóstico; Infección; Choque; Cuidados intensivos

**Conflictos de interés:** Ninguno.

Presentado el 1º de agosto de 2018  
Aceptado el 27 de noviembre de 2018

#### Autor para la correspondencia:

Fabián Jaimes Barragán  
Hospital San Vicente Fundación  
Calle 64 # 51 D - 154, Medellín, Colombia  
E-mail: fabian.jaimes@udea.edu.co

**Editor responsable:** Gilberto Friedman

DOI: 10.5935/0103-507X.20190011

### INTRODUCCIÓN

La sepsis es una respuesta sistémica secundaria a un proceso infeccioso que genera una disfunción orgánica y pone en riesgo la vida,<sup>(1,2)</sup> por lo cual un diagnóstico y tratamiento oportunos son primordiales. Se ha estimado que anualmente 35 millones de personas son diagnosticadas con esta condición, de las cuales 6 millones mueren en el mismo periodo.<sup>(3)</sup>

En 2001 se propuso un modelo hipotético para estadificar a los pacientes con sepsis, similar al modelo TNM utilizado en pacientes con cáncer,<sup>(4)</sup> denominado *PIRO* (“**P**”: predisposición a infecciones por condiciones como inmunosupresión farmacológica, SIDA o edad; “**I**”: características de la infección como etiología, foco o presencia de bacteriemia; “**R**”: características de la respuesta como



inflamación sistémica, choque u otros y “O”: disfunción orgánica). A pesar de que aún continúa siendo un concepto teórico más que una herramienta para la práctica clínica diaria, se han realizado algunos estudios utilizando sus variables para predecir el pronóstico de pacientes con sepsis en diferentes escenarios encontrándose, en general, que cada uno de sus componentes (P, I, R y O) predice mortalidad de manera independiente.<sup>(5-8)</sup> No obstante, al analizar las variables del componente infección, no se ha encontrado que el foco infeccioso sea igualmente constante como factor pronóstico.<sup>(9)</sup> Se han propuesto diferentes puntajes o escalas para determinar la gravedad de esta enfermedad y su pronóstico desde el servicio de urgencias,<sup>(2,5,10-12)</sup> de los cuales solo el *Mortality in Emergency Department Sepsis* (MEDS) tiene en cuenta el origen de la infección.<sup>(11)</sup>

Estimar la fuerza de la asociación entre el sitio de infección y el pronóstico del paciente con sepsis podría ser una herramienta adicional que le permitiría al personal médico tratante tomar decisiones clínicas relevantes al estimar con mayor exactitud el riesgo individual. Adicionalmente, en el contexto de un problema clínico con una definición cambiante,<sup>(2,4,13)</sup> identificar diferencias de pronóstico de acuerdo con el foco infeccioso puede permitir una mejor caracterización y definición de la sepsis. Teniendo en cuenta lo anterior, nuestro estudio tiene como objetivo principal determinar la asociación entre el foco infeccioso principal y la mortalidad de los pacientes con sepsis en el servicio de urgencias. Como objetivo secundario se buscó determinar la asociación entre el sitio de infección y la necesidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI).

## MÉTODOS

Análisis secundario de datos obtenidos de un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico (*Análisis instrumental del protocolo de reanimación con metas tempranas en pacientes con sepsis grave en el servicio de urgencias*. COLCIENCIAS-UdeA: 111556933362; Contrato No. 580-2013); cuyo objetivo fue determinar el efecto de cada una de las estrategias que componen la reanimación con metas tempranas, así como los antibióticos, en la mortalidad intrahospitalaria (en proceso de publicación). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución (Comité de Bioética, Instituto de Investigaciones Médicas, Universidad de Antioquia, Acta 008/17 de mayo/2012).

Estudio llevado a cabo en los Servicios de Urgencias y UCI de 3 hospitales universitarios de alto nivel de complejidad de Medellín (Colombia): Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF, 560 camas de adultos y 45 camas de UCI en 4 unidades), Hospital Pablo Tobón Uribe

(HPTU, 360 camas de adultos y 40 camas de UCI en 3 unidades) e IPS Universitaria León XIII (IPSU, 450 camas de adultos y 24 camas de UCI en 2 unidades). El estudio fue aprobado por los comités de ética de las tres instituciones y se solicitó consentimiento informado a todos los participantes. El período de recolección de pacientes estuvo comprendido entre junio 1 de 2014 y febrero 29 de 2017.

De acuerdo con las definiciones internacionales establecidas al inicio del reclutamiento de participantes, se incluyeron pacientes mayores de 18 años, admitidos para hospitalización por el servicio de urgencias con diagnóstico registrado de sepsis grave o choque séptico. Se definió sepsis grave como sospecha o confirmación de infección con al menos 2 criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y por lo menos uno de los siguientes criterios de disfunción orgánica: Glasgow < 15; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 o necesidad de ventilación mecánica; gasto urinario < 0.5mL/kg/h por 2 horas reportado en la historia clínica; Creatinina > 2mg/dL sin antecedente de enfermedad renal previa o aumento de 0,5mg/dL con respecto a valores previos; INR > 1,5 o TPT > 60 segundos; íleo (descrito en la historia clínica); plaquetas < 150.000 células/mm<sup>3</sup>; bilirrubina total > 2mg/dL; hiperlactatemia > 2mmol/L; llenado capilar lento o mayor de 2 segundos; presión arterial sistólica < 90mmHg o presión arterial media < 70mmHg durante las primeras 6 horas desde el ingreso.

Se consideraron criterios de exclusión la negativa del paciente, su familia o el médico tratante para participar del estudio; diagnósticos concurrentes de embarazo, infarto de miocardio, evento cerebrovascular, crisis asmática, arritmia, trauma, hemorragia gastrointestinal, convulsiones no asociadas a meningitis, sobredosis de sustancias psicoactivas, necesidad de cirugía en las primeras 24 horas, quemaduras, recuento de CD4 < 50 células por mm<sup>3</sup>, estado hiperosmolar o cetoacidosis diabética, cirrosis, alta o remisión en las primeras 24 horas de hospitalización, participación previa en el estudio, remisión de otra institución donde haya estado hospitalizado por más de 24 horas, u orden de no reanimación.

## Definición de variables

### Sitio de infección

Según la sospecha del foco infeccioso al ingresar al servicio de urgencias, previa valoración del coinvestigador a cargo, la definición de la fuente de infección en cada paciente se estandarizó según los criterios del *Center for Disease Control* (CDC).<sup>(14)</sup> Dichos focos se agruparon como infección de vías urinarias, de vías respiratorias

inferiores (neumonía), intraabdominal, torrente sanguíneo, piel y tejidos blandos, otros sitios y “sin foco claro”. Este último grupo incluyó aquellos pacientes cuyo diagnóstico clínico fue sepsis pero que, pese a investigación clínica, imagenológica y paraclínica, no se logró determinar el foco primario de infección.

### Potenciales variables de confusión

Se tuvo en cuenta como tratamiento adecuado el cumplimiento de cada uno de los siguientes criterios: líquidos endovenosos al menos 1500cc de cristaloides en la primera hora, inicio de antibióticos en las primeras tres horas y toma de hemocultivos en las primeras tres horas. Adicionalmente, se registraron todos los procedimientos y tratamientos del protocolo original de Rivers realizados durante las primeras 24 horas de estancia hospitalaria.

Se tuvieron en cuenta las comorbilidades por medio del índice de Charlson,<sup>(15)</sup> así como la gravedad de la sepsis, la cual fue evaluada mediante los puntajes de *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)<sup>(16)</sup> y *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II),<sup>(17)</sup> y los valores de lactato al ingreso por urgencias. Estos puntajes se estimaron con base en los datos obtenidos en las primeras 6 horas de ingreso. Los resultados de laboratorio necesarios para la estimación de estos puntajes que faltaban o no fueron solicitados se asumieron como normales.

### Desenlaces

Se tomó como desenlace primario la mortalidad intrahospitalaria y como desenlaces secundarios los días de estancia hospitalaria y la necesidad de ingreso a UCI.

### Fuente de los datos

Enfermeras auxiliares de investigación entrenadas en cada institución realizaron todo el proceso de tamización, selección de los pacientes y recolección de la información por medio de un formulario estandarizado. Los co-investigadores realizaron revisión y verificación permanente de los pacientes incluidos y de los datos recogidos por las auxiliares. Para la identificación de los pacientes se tamizó a todos los que ingresaron por urgencias con diagnóstico de infección, sepsis, sepsis grave, o choque. Las definiciones de: fuente de la infección, y presencia de disfunción orgánica o choque, se verificaron con base en los datos extraídos de los registros de historia clínica en las primeras 6 horas. Todos los datos relacionados con el proceso de diagnóstico y tratamiento, incluyendo el tiempo, se tomaron también de los registros de historia clínica.

### Análisis estadístico

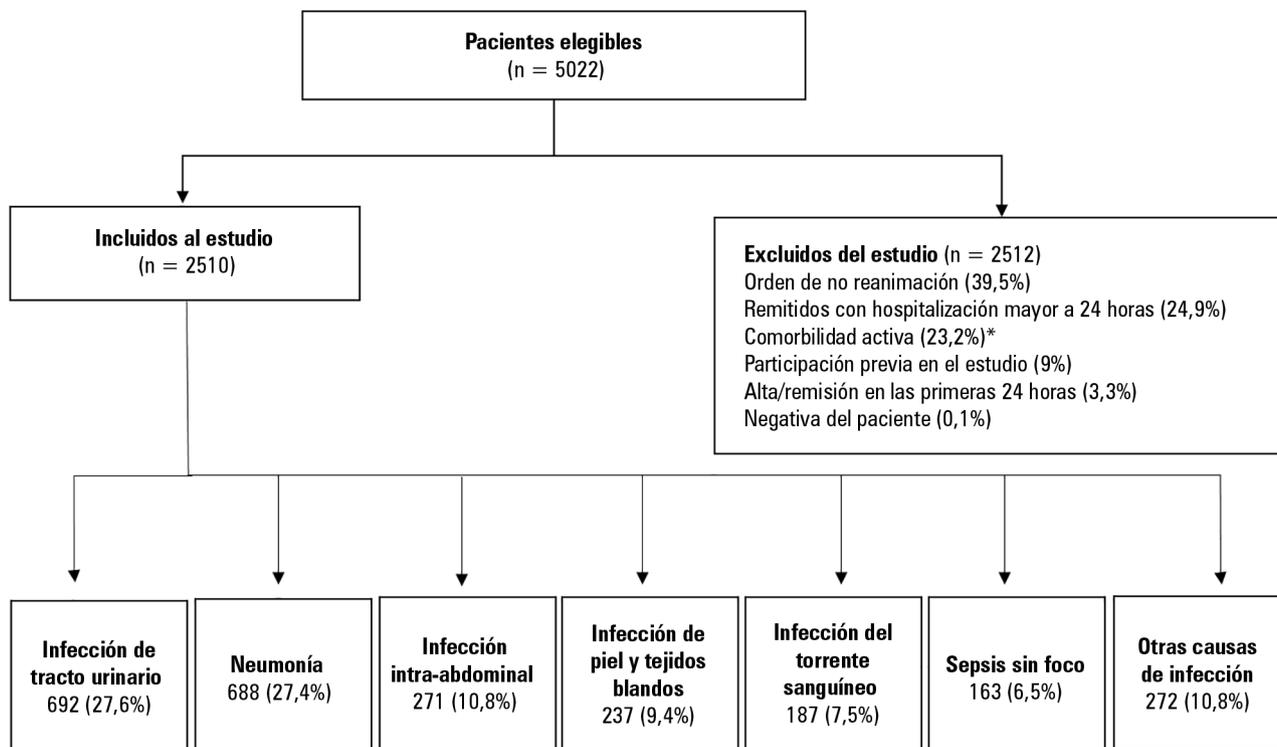
Las variables continuas se describieron usando medianas y rangos intercuartílicos, o media y desviación estándar de acuerdo con su distribución. Las variables categóricas se describieron como proporciones. La comparación entre grupos para las variables continuas se realizó por medio de la prueba Kruskal Wallis y para las variables categóricas con la prueba de chi-cuadrado.

Para determinar la asociación entre los desenlaces y el tipo de infección, se realizó un modelo de regresión logística y finalmente se ajustaron tres modelos secuenciales. Para el primer modelo se realizó el ajuste con las variables de confusión: edad, sexo, índice de Charlson; el segundo modelo se adiciono las variables: tratamientos líquidos endovenosos en la primera hora  $\geq 1500$ mL, inicio de antibióticos en las primeras tres horas y toma de hemocultivos en las primeras tres horas; y para el tercer modelo se adicionó el puntaje SOFA, el puntaje de APACHE II y los valores de lactato. Este mismo análisis se realizó con el desenlace necesidad de ingreso a UCI. Las medidas de asociación (*odds ratio* - OR) se acompañan por sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%). No se consideró la posibilidad de interacción y se descartó la multicolinealidad entre las variables por medio del factor de inflación de la varianza con valores inferiores a 10;<sup>(18)</sup> todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa STATA V.14.

### RESULTADOS

Se tamizaron 5022 pacientes, de los cuales 2510 ingresaron al estudio. Las razones más comunes para exclusión fueron orden de no reanimación (39,5%, n = 980), remitido con una estancia mayor de 24 horas en otra institución (24,9%, n = 626), o alguna comorbilidad activa (23,2%, n = 583). El sitio de infección más frecuente fue tracto urinario en el 27,8% (n = 692) de los casos, seguido de neumonía en el 27,5% de los casos (n = 690). En el 5,4% (n = 135) de los pacientes no se logró determinar el foco infeccioso primario (Figura 1).

La mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 62 años (rango intercuartil -RIQ = 46 - 74) y el 49,8% (n = 1252) eran hombres. La comorbilidad más frecuente fue enfermedad renal (22,2%, n = 557) seguido de enfermedad pulmonar crónica (19,2%, n = 481). La mediana del índice de Charlson fue de 1 (RIQ = 0 - 2), la del puntaje SOFA 4 (RIQ = 2 - 6) y la del puntaje APACHE 14 (RIQ = 9 - 18) (Tabla 1).



**Figura 1 - Población de estudio.** \* Cirrosis (n = 89; 23,7%), cirugía < 24 horas (n = 72; 19,2%), hemorragia gastrointestinal (n = 58; 15,5%), recuento de CD4 < 50 células/mm<sup>3</sup> (n = 52; 13,9%), cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar (n = 47; 12,5%), convulsiones no debidas a meningitis (n = 26; 6,9%), infarto de miocardio (n = 11; 2,9%), trauma (n = 7; 1,9%), embarazo (n = 4; 1,1%), crisis asmática (n = 4; 1,1%), arritmia (n = 3; 0,8%), quemaduras (n = 1; 0,3%), episodio agudo de enfermedad cerebrovascular (n = 1; 0,3%).

## Intervenciones

En 7,5% del total de los pacientes se utilizó catéter venoso central, siendo más frecuente en aquellos sin foco claro (11,9%) y menos frecuente en aquellos con infección de tracto urinario (3,7%). La mediana de presión venosa central inicial fue de 11mmHg (RIQ = 7 - 14), siendo menor en aquellos con sepsis con otros focos (8mmHg, RIQ = 6 - 9). La mediana de lactato sérico al ingreso fue de 2,5mmol/L (RIQ = 1,5 - 3,5), siendo mayor en el grupo de otros focos (2,9mmol/L, RIQ = 2,2 - 4,1). El 15,9% de los pacientes recibió vasopresores, con frecuencia mayor en el grupo de sepsis sin foco (34,1%, n = 46) y la menor en aquellos con infección de tejidos blandos (7,6%, n = 17). El 15,4% de los pacientes requirió ventilación mecánica, más frecuentemente aquellos con neumonía (29,7%, n = 205), seguido de los pacientes con sepsis sin foco (17,8%, n = 24). Se obtuvo aislamiento microbiológico en el 77,6% del total de pacientes (Tabla 2).

## Desenlaces

La mortalidad total fue de 11,5% (n = 289), y la menor proporción se presentó en los pacientes con infección del tracto urinario (5,0%, n = 35). Los sitios de infección en los que hubo mayor mortalidad fueron neumonía (17,5%, n = 121), sepsis sin foco claro (15,6%, n = 21), e infección del torrente sanguíneo (14,7%, n = 30). El 42,3% de los pacientes fueron trasladados a UCI, siendo más frecuente en aquellos con sepsis sin foco claro (63,7%, n = 86). La mediana de la estancia hospitalaria para pacientes que egresaron vivos fue de 10 días (RIQ 6 - 17), y fue mayor en pacientes con foco en piel y tejidos blandos (13 días, RIQ 8 - 22) y en torrente sanguíneo (13 días, RIQ 9 - 20). En pacientes que fallecieron, la mediana de estancia fue de 9 días (RIQ 3 - 16), siendo más prolongada en pacientes con infección intraabdominal (14 días, RIQ 5 - 23) y más corta entre los pacientes con sepsis sin foco claro (2 días, RIQ 1 - 7) (Tabla 3).

**Tabla 1** - Características generales de la población

Variable	Sitio de infección							Total, 2510 (100)
	Vías urinarias, 697 (27,8)	Vías respiratorias bajas, 690 (27,5)	Intraabdominal, 272 (10,8)	Piel y tejidos blandos, 238 (9,5)	Torrente sanguíneo, 204 (8,1)	Sepsis sin foco, 135 (5,4)	Otros, 274 (10,9)	
Genero masculino	301 (43,2)	355 (51,5)	129 (47,4)	142 (59,7)	113 (55,4)	61 (45,2)	150 (54,7)	1251 (49,8)
Edad	63 (44 - 76)	65 (53 - 76)	62 (46 - 74)	58 (39 - 67)	58 (45 - 68)	65 (51 - 74)	58 (40 - 70)	62 (46 - 74)
Comorbilidades								
Insuficiencia cardíaca congestiva	46 (6,6)	79 (11,5)	14 (5,2)	24 (10,1)	37 (18,1)	8 (6,0)	14 (5,1)	222 (8,8)
Enfermedad renal	131 (18,8)	119 (17,3)	52 (19,1)	44 (18,5)	131 (64,2)	32 (23,7)	48 (17,5)	557 (22,2)
Cualquier tumor, incluyendo leucemia y linfoma	83 (11,9)	51 (7,4)	42 (15,4)	21 (8,8)	24 (11,8)	18 (13,3)	28 (10,2)	267 (10,6)
Enfermedad pulmonar crónica	96 (13,8)	261 (37,8)	29 (10,7)	22 (9,2)	24 (11,8)	24 (17,8)	25 (9,2)	481 (19,2)
Diabetes con complicaciones crónicas	93 (13,4)	76 (11,0)	27 (9,9)	36 (15,1)	52 (25,5)	21 (15,6)	33 (12,0)	338 (13,5)
Diabetes sin complicaciones	84 (12,1)	71 (10,3)	34 (12,5)	31 (13,0)	27 (13,2)	9 (6,7)	22 (8,0)	278 (11,1)
SIDA/VIH	4 (0,6)	12 (1,7)	5 (1,8)	5 (2,1)	1 (0,5)	1 (0,7)	10 (3,7)	38 (1,5)
Enfermedad reumatológica	37 (5,3)	37 (5,4)	10 (3,7)	7 (2,9)	10 (4,9)	7 (5,2)	19 (6,9)	127 (5,1)
Tumor sólido metastásico	23 (3,3)	11 (1,6)	15 (5,5)	3 (1,3)	4 (2,0)	6 (4,4)	6 (2,2)	68 (2,7)
Drogadicción/Alcoholismo	21 (3,0)	42 (6,1)	12 (4,4)	12 (5,0)	4 (2,0)	-	18 (6,6)	109 (4,3)
Trasplante de órgano	42 (6,0)	17 (2,5)	11 (4,0)	5 (2,1)	18 (8,8)	4 (3,0)	14 (5,1)	111 (4,4)
Gravedad								
Índice de Charlson	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	2 (1 - 3)	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)
Total Puntaje SOFA	3 (2 - 5)	4 (3 - 6)	5 (3 - 6)	2 (1 - 4)	5 (3 - 7)	5 (3 - 7)	4 (2 - 5)	4 (2 - 6)
Total APACHE II	13 (8 - 17)	15 (11 - 19)	13 (9 - 17)	10 (6 - 15)	17 (13 - 20)	16 (12 - 20)	13 (8 - 17)	14 (9 - 18)
Choque séptico	218 (31,3)	228 (33,0)	122 (44,9)	59 (24,8)	80 (39,2)	66 (48,9)	111 (40,5)	884 (35,2)

SIDA - síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH - virus de la inmunodeficiencia humana; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*. Las mediciones para variables continuas son medianas (RIQ) y para categóricas: n (%).

Se tomó como grupo de referencia el de sepsis por infección de tracto urinario. En el análisis univariable los otros sitios de infección se asociaron con aumento significativo de mortalidad, excepto el grupo de piel y tejidos blandos (OR 1,5; IC95% 0,9 - 2,9). El mayor riesgo lo presentó el grupo de neumonía (OR 4; IC95% 2,7 - 6), seguido por sepsis sin foco claro (OR 3,5; IC95% 2 - 6,2) y bacteriemia (OR 3,3; IC95% 1,9 - 5,5). Estas asociaciones se mantuvieron al realizar el análisis multivariable ajustando por variables de confusión, incluyendo lactato, puntaje de SOFA y APACHE II, siendo el grupo de neumonía el de mayor riesgo (OR 3,4; IC95% 2,2 - 5,2) seguido por el grupo de foco en piel y tejidos blandos (OR 2,6; IC95% 1,4 - 5,0) (Tabla 4). En cuanto al riesgo de ingreso a UCI, en el análisis univariable el grupo de pacientes que mayor riesgo tuvo fue el de sepsis sin foco claro (OR 4,2; IC95% 2,8 - 6,1) seguido del grupo de infección intraabdominal (OR 3; IC95% 2,1 - 3,9) y neumonía (OR 2,4; IC95% 1,9 - 3), sin encontrarse asociación significativa entre este desenlace y el sitio de infección de piel y tejidos blandos (OR 0,9; IC95% 0,7 - 1,3). Cuando

se incluyó en el modelo multivariable lactato, el puntaje SOFA y APACHE II, la asociación entre bacteriemia e ingreso a UCI, al igual que otras infecciones e ingreso a UCI, perdieron significado estadístico (OR 0,9; IC95% 0,7 - 1,4 y OR 1,3; IC95% 0,9 - 1,8, respectivamente), mientras los demás grupos la mantuvieron (Tabla 5).

## DISCUSIÓN

La sepsis es un síndrome heterogéneo en el que confluyen cuadros clínicos determinados por infecciones en diferentes sitios anatómicos, causadas por diversos microorganismos y en hospederos con respuestas inmunes variables ante una agresión similar. En esta cohorte multicéntrica de pacientes admitidos por urgencias con sospecha de choque séptico o sepsis grave, encontramos diferencias significativas en cuanto al riesgo de mortalidad intrahospitalaria e ingreso a UCI de acuerdo con el sitio de infección, con la infección urinaria como grupo con menor riesgo, que persistieron en su mayoría incluso después de ajustar por comorbilidades, intervenciones tempranas y diversos marcadores de gravedad.

**Tabla 2 - Variables de pronóstico y tratamiento según sitio de infección**

Variable	Sitio de Infección							
	Total, 2510 (100)	Vías urinarias, 697 (27,8)	Vías respiratorias bajas, 690 (27,5)	Intraabdominal, 272 (10,8)	Piel y tejidos blandos, 238 (9,5)	Torrente sanguíneo, 204 (8,1)	Sepsis sin foco, 135 (5,4)	Otros, 274 (10,9)
Lactato al ingreso*	2381 (94,9)	642 (92,1)	678 (98,3)	246 (90,4)	224 (94,1)	198 (97,1)	133 (98,5)	260 (94,9)
Valor del lactato al ingreso*	2,5 (1,5 - 3,5)	2,4 (1,5 - 3,3)	2,3 (1,3 - 3,3)	2,5 (1,5 - 3,9)	2,7 (2,1 - 3,3)	2,6 (1,6 - 3,5)	2,4 (1,4 - 3,7)	2,9 (2,2 - 4,1)
Cateter venoso central*	187 (7,5)	26 (3,7)	80 (10,3)	28 (10,3)	12 (5,0)	11 (5,4)	16 (11,9)	14 (5,1)
Valor PVC inicial**	11 (7 - 14)	8,5 (5 - 15)	12 (7 - 15)	8,5 (4 - 14)	15 (11 - 19)	10 (6 - 17)	8 (0 - 14)	8 (6 - 10)
Valor PVC 6 horas***	12 (8 - 15)	10 (7 - 12)	13 (8 - 15)	12 (10 - 15)	18 (15 - 20)	13 (10 - 17)	12 (10 - 16)	12 (7 - 14)
LEV en las primeras 6 horas*	1955 (77,9)	569 (81,6)	484 (70,1)	237 (87,1)	168 (70,6)	153 (75)	117 (86,7)	227 (82,9)
Cantidad de líquidos en la primera hora*	1000 (500 - 1500) n = 1184	1000 (500 - 1500) n = 343	1000 (500 - 1100) n = 276	1000 (500 - 1000) n = 177	1000 (300 - 1500) n = 83	1000 (500 - 1500) n = 95	1000 (1000 - 2000) n = 61	1000 (750 - 2000) n = 149
Cantidad durante las seis horas*	1300 (560 - 2000)	1360 (680 - 2000)	1000 (500 - 1600)	1480 (700 - 2035)	1025 (500 - 2000)	1080 (500 - 2000)	1480 (900 - 2360)	1500 (900 - 2500)
LEV ≥ 1500 en la primera hora (n = 2510)*	333 (13,3)	96 (13,8)	54 (7,8)	43 (15,8)	28 (13,7)	28 (13,7)	20 (14,8)	62 (22,6)
Vasopresores*	399 (15,9)	83 (11,9)	128 (18,6)	47 (17,3)	18 (7,6)	40 (19,1)	46 (34,1)	37 (13,5)
Hemocultivo*	2185 (87,1)	612 (87,8)	583 (84,5)	232 (85,3)	185 (77,7)	203 (99,5)	126 (93,3)	244 (89,1)
Cultivos tomados previo al inicio de antibióticos (n = 2185)*	1677 (76,8)	477 (77,9)	424 (72,7)	149 (64,2)	156 (84,3)	167 (82,3)	101 (80,2)	203 (83,2)
Resultado positivo*	635 (29,1)	210 (34,3)	67 (11,5)	77 (33,2)	44 (23,8)	176 (86,7)	3 (2,4)	58 (23,8)
Hemocultivos tomados en las primeras 3 horas*	1048 (47,9)	276 (45,1)	266 (45,6)	104 (44,8)	99 (53,5)	109 (53,6)	65 (51,6)	129 (52,9)
Antibióticos en las primeras 24 horas*	2261 (90,1)	624 (89,5)	649 (94,1)	253 (93)	190 (79,8)	181 (88,7)	125 (92,6)	239 (87,2)
Horas entre el ingreso y el inicio del primer AB*	5 (2 - 10)	6 (3 - 10)	5 (2 - 9)	4 (2 - 8)	6 (3 - 12)	5 (2 - 10)	5 (2 - 9)	6 (3 - 10)
Antibióticos administrados en las primeras 3 horas*	790 (34,9)	194 (31,1)	241 (37,1)	108 (42,7)	63 (33,2)	74 (40,9)	40 (32,0)	70 (29,3)
Ventilación mecánica*	387 (15,4)	35 (5,0)	205 (29,7)	42 (15,4)	23 (9,7)	29 (14,2)	24 (17,8)	29 (10,6)

PVC - presión venosa central; LEV - líquidos endovenosos. Las mediciones para variables continuas son: mediana (RIQ) y para categóricas: n (%). \* p < 0.001; \*\* p > 0.05; \*\*\* p < 0.05 (variables continuas con la prueba Kruskal-Wallis y variables categóricas con la prueba de Chi cuadrado).

**Tabla 3 - Desenlaces según sitio de infección**

Variable	Sitio de infección								Valor de p
	Total, 2510 (100)	Vías urinarias, 697 (27,8)	Vías respiratorias bajas, 690 (27,5)	Intraabdominal, 272 (10,8)	Piel y tejidos blandos, 238 (9,5)	Torrente sanguíneo, 204 (8,1)	Sepsis sin foco, 135 (5,4)	Otros, 274 (10,9)	
Mortalidad	289 (11,5)	35 (5,0)	121 (17,5)	38 (14,0)	19 (8,0)	30 (14,7)	21 (15,6)	25 (9,1)	< 0,001
Traslado a UCI	1062 (42,3)	207 (29,7)	346 (50,1)	150 (55,2)	67 (28,2)	92 (45,1)	86 (63,7)	114 (41,6)	< 0,001
Estancia Hospitalaria en pacientes que egresaron vivos	10 (6 - 17)	9 (5 - 14)	10 (6 - 17)	11 (7 - 18)	13 (8 - 22)	13 (9 - 20)	11 (8 - 18)	8 (5 - 15)	< 0,001
Estancia Hospitalaria en pacientes que fallecieron	9 (3 - 16)	11 (6 - 16)	10 (3 - 17)	14 (5 - 23)	11 (5 - 21)	5 (1 - 15)	2 (1 - 7)	4 (2 - 16)	0,0029

UCI - unidad de cuidados intensivos. Las mediciones para variables continuas son: mediana (RIQ) y para categóricas: n (%).

La menor mortalidad observada en el grupo de pacientes con infección del tracto urinario en este estudio es consistente con lo que ha sido descrito por otros autores.<sup>(19-22)</sup> Una revisión sistemática que analizó 19 estudios que evaluaban la asociación entre el sitio de infección y la mortalidad, también encontró que los pacientes con neumonía

presentaban consistentemente un mayor riesgo de mortalidad y aquellos con infección de vías urinarias un riesgo consistentemente menor. Sin embargo, esta misma revisión también evidenció que los resultados no eran concluyentes para determinar el impacto del sitio de infección en el riesgo de muerte y debido a la heterogeneidad entre los

**Tabla 4 - Regresión logística univariable y multivariable secuencial para mortalidad**

Sitio de infección	Univariable		Multivariable*		Multivariable <sup>y</sup>		Multivariable <sup>z</sup>	
	OR (IC95%)	Valor de p	OR (IC95%)	Valor de p	OR (IC95%)	Valor de p	OR (IC95%)	Valor de p
Tracto urinario	1,0 (referencia)		1,0 (referencia)		1,0 (referencia)		1,0 (referencia)	
Neumonía	4 (2,7 - 6)	< 0,001	3,8 (2,6 - 5,8)	< 0,001	3,9 (2,6 - 5,8)	< 0,001	3,4 (2,2 - 5,2)	< 0,001
Intraabdominal	3,1 (1,9 - 5)	< 0,001	3,2 (1,9 - 5,1)	< 0,001	3,1 (1,9 - 5,0)	< 0,001	1,9 (1,1 - 3,3)	0,024
Piel y tejidos blandos	1,6 (0,9 - 2,9)	0,094	1,8 (0,9 - 3,2)	0,050	1,8 (1,0 - 3,2)	0,048	2,6 (1,4 - 5,0)	0,003
Torrente sanguíneo	3,3 (1,9 - 5,5)	< 0,001	3,4 (2 - 5,7)	< 0,001	3,2 (1,9 - 5,3)	< 0,001	2,0 (1,1 - 3,6)	0,018
Sepsis sin foco	3,5 (2,0 - 6,2)	< 0,001	3,4 (1,9 - 6,1)	< 0,001	3,3 (1,9 - 5,9)	< 0,001	2,0 (1,1 - 3,8)	0,028
Otras infecciones	1,9 (1,1 - 3,2)	0,018	2 (1,2 - 3,5)	0,009	2 (1,1 - 3,4)	0,014	1,5 (0,8 - 2,8)	0,175

\* Modelo ajustado por las variables: edad, sexo e índice de Charlson. <sup>y</sup> Modelo ajustado por las variables: edad, sexo, índice de Charlson, LEV  $\geq$  1500 primera hora, Antibióticos en primeras 3 horas, Hemocultivos en primeras 3 horas. <sup>z</sup> Modelo ajustado por las variables: edad, sexo, índice de Charlson, LEV  $\geq$  1500 primera hora, Antibióticos en primeras 3 horas, Hemocultivos en primeras 3 horas, Lactato, Puntaje SOFA y Puntaje APACHE II.

**Tabla 5 - Regresión logística univariable y multivariable secuencial para ingreso a unidad de cuidados intensivos**

Sitio de infección	Univariable		Multivariable*		Multivariable <sup>y</sup>		Multivariable <sup>z</sup>	
	OR (IC95%)	Valor de p	OR (IC95%)	Valor de p	OR (IC95%)	Valor de p	OR (IC95%)	Valor de p
Tracto urinario	1,0 (referencia)		1,0 (referencia)		1,0 (referencia)		1,0 (referencia)	
Neumonía	2,4 (1,9 - 3)	< 0,001	2,4 (1,9 - 3,0)	< 0,001	2,5 (1,9 - 3,1)	< 0,001	1,8 (1,4 - 2,4)	< 0,001
Intraabdominal	3 (2,1 - 3,9)	< 0,001	2,9 (2,2 - 3,9)	< 0,001	2,9 (2,1 - 3,9)	< 0,001	2,1 (1,5 - 3,0)	< 0,001
Piel y tejidos blandos	0,9 (0,7 - 1,3)	0,651	0,9 (0,7 - 1,3)	0,642	0,9 (0,7 - 1,3)	0,683	1,2 (0,8 - 1,8)	0,268
Torrente sanguíneo	1,9 (1,4 - 2,7)	< 0,001	2,0 (1,4 - 2,7)	< 0,001	1,8 (1,3 - 2,6)	< 0,001	0,9 (0,6 - 1,4)	0,706
Sepsis sin foco	4,2 (2,8 - 6,1)	< 0,001	4,2 (2,8 - 6,2)	< 0,001	4,2 (2,8 - 6,2)	< 0,001	2,4 (1,6 - 3,8)	< 0,001
Otras infecciones	1,7 (1,3 - 2,3)	< 0,001	1,7 (1,3 - 2,2)	< 0,001	1,6 (1,2 - 2,1)	0,002	1,3 (0,9 - 1,8)	0,147

\* Modelo ajustado por las variables: edad, sexo e índice de Charlson. <sup>y</sup> Modelo ajustado por las variables: edad, sexo, índice de Charlson, LEV  $\geq$  1500 primera hora, Antibióticos en primeras 3 horas, Hemocultivos en primeras 3 horas. <sup>z</sup> Modelo ajustado por las variables: edad, sexo, índice de Charlson, LEV  $\geq$  1500 primera hora, Antibióticos en primeras 3 horas, Hemocultivos en primeras 3 horas, lactato, Puntaje SOFA y Puntaje APACHE II.

estudios no se realizó metaanálisis.<sup>(9)</sup> Por otra parte, y en discordancia con nuestros hallazgos, un estudio observacional prospectivo que incluyó 3588 pacientes con sepsis y choque séptico no encontró asociación entre el sitio de infección o el microorganismo aislado y mortalidad intra-hospitalaria.<sup>(23)</sup>

Si bien en nuestro estudio la neumonía representó la mayor magnitud de asociación como factor pronóstico, es importante señalar la relevancia del grupo de sepsis sin foco claro. Este grupo de pacientes representa un reto clínico tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico, lo que se ve reflejado en el mayor riesgo de muerte e ingreso a UCI que encontramos incluso después de ajustar por múltiples variables de confusión. De acuerdo con nuestro conocimiento, solo se han descrito resultados similares en un estudio retrospectivo con 248 pacientes, que encontró que aquellos pacientes sin foco infeccioso claro al ingreso, o con múltiples sitios de infección, presentaban mayor mortalidad durante la hospitalización.<sup>(23)</sup> La alta mortalidad en este grupo se podría explicar por dos razones: una terapia antibiótica empírica inadecuada

o un diagnóstico incorrecto de sepsis. La selección de un tratamiento antibiótico adecuado debe tener en cuenta aspectos como la prevalencia y perfil de resistencia locales, las comorbilidades del paciente y el sitio anatómico de la infección.<sup>(24,25)</sup> En los pacientes sin foco infeccioso claro, además de las dificultades inherentes a la incertidumbre de la fuente de infección para dirigir la terapia antibiótica, el inicio de esta puede retrasarse aumentando el riesgo de muerte.<sup>(25-27)</sup> En nuestro análisis, esta consideración se tuvo en cuenta al ajustar por el inicio temprano de antibióticos en el análisis multivariable, sin que la asociación perdiera significado estadístico.

Por otro lado, dado que el diagnóstico de sepsis es fundamentalmente clínico, es posible que pacientes con etiologías no infecciosas que simulan esta condición sean incorrectamente clasificados como sépticos. En un estudio se encontró que el 18% de los pacientes ingresados a urgencias con diagnóstico de sepsis grave tuvieron finalmente un diagnóstico de enfermedad no infecciosa como enfermedad inflamatoria intestinal, falla cardíaca aguda, lupus eritematoso sistémico o efectos adversos de

medicamentos, entre otros; alcanzando el 48% en los pacientes de los cuales no se obtuvieron cultivos positivos.<sup>(28)</sup> El porcentaje de hemocultivos positivos en nuestro estudio fue similar al reportado en artículos previamente publicados.<sup>(29,30)</sup> Así mismo, se ha descrito que los pacientes con sepsis sin foco y cultivos negativos tienen menor mortalidad que los pacientes con cultivos positivos,<sup>(31)</sup> situación que no se evidenció en nuestro estudio y que hemos corroborado en otra investigación recientemente publicada.<sup>(32)</sup>

En el pronóstico de pacientes con sepsis se han usado diversos puntajes y modelos, ninguno de los cuales tiene en cuenta las características individuales del paciente en términos de su infección, por lo que se puede estar obviando variables determinantes. Recientemente se propuso adoptar el quick SOFA (qSOFA) como un modelo para la identificación de pacientes en riesgo de mal pronóstico,<sup>(2)</sup> con resultados extremadamente variables en su validación<sup>(33)</sup> incluso en estudios específicamente en el servicio de urgencias<sup>(34-36)</sup> y en nuestro medio.<sup>(37)</sup> A pesar de que los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) se han asociado a un bajo rendimiento pronóstico en pacientes con sepsis,<sup>(38)</sup> en recientes metaanálisis el qSOFA fue inferior a SRIS en cuanto a diagnóstico de sepsis y predicción de mortalidad.<sup>(39,40)</sup> Se podría suponer que la importancia del sitio de infección es dada por la necesidad de intervenciones y la progresión de la disfunción orgánica, las cuales difieren ampliamente de acuerdo con el foco. Sin embargo, realizamos una regresión logística multivariable secuencial, incluyendo inicialmente variables demográficas, posteriormente intervenciones y finalmente marcadores de gravedad, manteniendo en la mayoría de los casos la asociación significativa entre el foco y la mortalidad. Nuestros resultados adquieren relevancia en la medida que contribuyen a dilucidar la relación entre el sitio de infección y los desenlaces adversos en pacientes con sepsis, situación clínica que sugiere que los modelos de pronóstico deberían desarrollarse y validarse de manera estratificada para cada foco infeccioso y de forma independiente.

En cuanto a las intervenciones, un 78% de los participantes recibió líquidos endovenosos en las primeras 6 horas y solo a 34,9% se le administraron antibióticos en las primeras 3 horas, lo que representa una baja adherencia a las propuestas internacionales de tratamiento de sepsis y choque séptico. Sin embargo, la mortalidad total de los

participantes fue menor a la reportada en otros estudios en pacientes con diagnóstico similar.<sup>(22,38,41,42)</sup> Es posible que por razones que desconocemos nuestra población presente un riesgo de muerte intrínsecamente menor, pero se debe tener en cuenta que gran parte de los estudios que reportan mayor mortalidad son ensayos clínicos de asignación aleatoria o estudios observacionales llevados a cabo en UCI, mientras que el nuestro se realizó el servicio de urgencias y esto podría explicar las diferencias encontradas.

Las fortalezas de este estudio son el tamaño de la muestra, las variables registradas, el diseño prospectivo y el análisis multivariable que lo convierte, según nuestro conocimiento, en el primero de su clase en describir estos resultados. La principal limitación es que es un análisis secundario y por lo tanto no fue diseñado específicamente para identificar la asociación de interés. Debido a que en la cohorte original se excluyeron aquellos pacientes que fueron llevados a cirugía en las primeras 24 horas, estos no fueron incluidos en nuestro estudio y se podrían estar excluyendo pacientes con sepsis que requirieron intervención quirúrgica urgente para el control del foco infeccioso, lo que puede afectar nuestros resultados. También, es importante resaltar que los pacientes fueron incluidos de acuerdo con las definiciones del segundo consenso internacional (Sepsis-2) para lo que en ese entonces se denominaba sepsis grave y choque séptico; por lo que algunas características de esta población de estudio, de acuerdo con el último consenso (Sepsis-3), pueden afectar su aplicabilidad y generalización en la actualidad.

## CONCLUSIÓN

Existe una asociación significativa e independiente entre el sitio de infección y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con sepsis o choque séptico, siendo la infección de vías urinarias la que confiere el menor riesgo de muerte o estancia en UCI. Lo anterior deberá tenerse en cuenta en el desarrollo de modelos pronósticos, con el fin de mejorar la atención y el tratamiento de estos pacientes.

## AGRADECIMIENTOS

Financiado por COLCIENCIAS - Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Código 111556933362) y la Universidad de Antioquia (código 2582).

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the association between the primary site of infection and in-hospital mortality as the main outcome, or the need for admission to the intensive care unit as a secondary outcome, in patients with sepsis admitted to the emergency department.

**Methods:** This was a secondary analysis of a multicenter prospective cohort. Patients included in the study were older than 18 years with a diagnosis of severe sepsis or septic shock who were admitted to the emergency departments of three tertiary care hospitals. Of the 5022 eligible participants, 2510 were included. Multiple logistic regression analysis was performed for mortality.

**Results:** The most common site of infection was the urinary tract, present in 27.8% of the cases, followed by pneumonia (27.5%) and intra-abdominal focus (10.8%). In 5.4% of the cases, no definite site of infection was identified on admission.

Logistic regression revealed a significant association between the following sites of infection and in-hospital mortality when using the urinary infection group as a reference: pneumonia (OR 3.4; 95%CI, 2.2 - 5.2;  $p < 0.001$ ), skin and soft tissues (OR 2.6; 95%CI, 1.4 - 5.0;  $p = 0.003$ ), bloodstream (OR 2.0; 95%CI, 1.1 - 3.6;  $p = 0.018$ ), without specific focus (OR 2.0; 95%CI, 1.1 - 3.8;  $p = 0.028$ ), and intra-abdominal focus (OR 1.9; 95%CI, 1.1 - 3.3;  $p = 0.024$ ).

**Conclusions:** There is a significant association between the different sites of infection and in-hospital mortality or the need for admission to an intensive care unit in patients with sepsis or septic shock. Urinary tract infection shows the lowest risk, which should be considered in prognostic models of these conditions.

**Keywords:** Sepsis; Septic shock; Shock; Mortality; Prognosis; Infection; Intensive care

## REFERENCIAS

- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
- Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):259-72.
- 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 medicine.* 2003;29(4):530-8.
- Granja C, Póvoa P, Lobo C, Teixeira-Pinto A, Carneiro A, Costa-Pereira A. The predisposition, infection, response and organ failure (PIRO) sepsis classification system: results of hospital mortality using a novel concept and methodological approach. *PLoS One.* 2013;8(1):e53885.
- Granja C, Póvoa P. PIRO and sepsis stratification: reality or a mirage? *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(3):196-8.
- Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoechtl A, Bauer P, Metnitz PG; SAPS 3 Investigators. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med.* 2008;34(3):496-504.
- Rubulotta F, Marshall JC, Ramsay G, Nelson D, Levy M, Williams M. Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: a new model for staging severe sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37(4):1329-35.
- Motzkus CA, Luckmann R. Does infection site matter? A systematic review of infection site mortality in sepsis. *J Intensive Care Med.* 2017;32(8):473-9.
- Bewersdorf JP, Hautmann O, Kofink D, Abdul Khalil A, Zainal Abidin I, Loch A. The SPEED (sepsis patient evaluation in the emergency department) score: a risk stratification and outcome prediction tool. *Eur J Emerg Med.* 2017;24(3):170-5.
- Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med.* 2003;31(3):670-5.
- Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Donnino M, Ngo L, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score predicts 1-year mortality. *Crit Care Med.* 2007;35(1):192-8.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864-74.
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309-32.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
- Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26(11):1793-800.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-29.
- Hamilton LC. *Statistics with Stata (Updated for Version 7)*. Pacific Grove, CA: Duxbury Press; 2002.
- Klastrup V, Hvass AM, Mackenhauer J, Fursted K, Schonheyder HC, Kirkegaard H; CONSIDER Sepsis Network. Site of infection and mortality in patients with severe sepsis or septic shock. A cohort study of patients admitted to a Danish general intensive care unit. *Infect Dis (Lond).* 2016;48(10):726-31.

20. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, Collado J, García-Labattut A, Carriedo D, Valledor M, De Frutos M, López MJ, Caballero A, Guerra J, Alvarez B, Mayo A, Villar J; Grupo de Estudios y Análisis en Cuidados Intensivos. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care*. 2008;12(6):R158.
21. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, Wong H, Kumar A; Co-operative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(10):1204-13.
22. Jeganathan N, Yau S, Ahuja N, Otu D, Stein B, Fogg L, et al. The characteristics and impact of source of infection on sepsis-related ICU outcomes. *J Crit Care*. 2017;41:170-6.
23. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Francois A, Vesin A, Descorps-Declere A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med*. 2011;39(8):1886-95.
24. 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. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486-552.
25. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(11):4851-63.
26. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014;42(8):1749-55.
27. Madsen TE, Napoli AM. The DISPARITY-II study: delays to antibiotic administration in women with severe sepsis or septic shock. *Acad Emerg Med*. 2014;21(12):1499-502.
28. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones AE. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis*. 2010;50(6):814-20.
29. Moraes RB, Guillén JA, Zabaleta WJ, Borges FK. De-escalation, adequacy of antibiotic therapy and culture positivity in septic patients: an observational study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(3):315-22.
30. Murray PR, Masur H. Current approaches to the diagnosis of bacterial and fungal bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2012;40(12):3277-82.
31. Phua J, Ngerng W, See K, Tay C, Kiong T, Lim H, et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care*. 2013;17(5):R202.
32. Molina F, Castaño P, Plaza M, Hincapié C, Maya W, Cataño JC, et al. Positive culture and prognosis in patients with sepsis: a prospective cohort study. *J Intensive Care*. 2018;885066618783656. [Epub ahead of print].
33. Maitra S, Som A, Bhattacharjee S. Accuracy of quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria for predicting mortality in hospitalized patients with suspected infection: a meta-analysis of observational studies: Predictive accuracy of qSOFA: a meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(11):1123-1129.
34. Henning DJ, Puskarich MA, Self WH, Howell MD, Donnino MW, Yealy DM, et al. An Emergency Department Validation of the SEP-3 Sepsis and Septic Shock Definitions and Comparison With 1992 Consensus Definitions. *Ann Emerg Med*. 2017;70(4):544-52.e5.
35. Hwang SY, Jo IJ, Lee SU, Lee TR, Yoon H, Cha WC, et al. Low Accuracy of Positive qSOFA Criteria for Predicting 28-Day Mortality in Critically Ill Septic Patients During the Early Period After Emergency Department Presentation. *Ann Emerg Med*. 2018;71(1):1-9.e2.
36. Jiang J, Yang J, Mei J, Jin Y, Lu Y. Head-to-head comparison of qSOFA and SIRS criteria in predicting the mortality of infected patients in the emergency department: a meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018;26(1):56.
37. Jaimes F, Leon A, Ascuntar J, Niño C, Londoño J, Plaza M, Castaño P, et al. Prospective validation of qsofa in emergency services a useless bedside clinical score. *Crit Care Med*. 2016;44(12):429.
38. Taniguchi LU, Pires EM, Vieira JM Jr, Azevedo LC. Systemic inflammatory response syndrome criteria and the prediction of hospital mortality in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(3):317-24.
39. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Póvoa P. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2018;153(3):646-55.
40. Fernando SM, Tran A, Taljaard M, Cheng W, Rochwerg B, Seely AJE, et al. Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;168(4):266-75.
41. PRISM Investigators, Rowan KM, Angus DC, Bailey M, Barnato AE, Bellomo R, Canter RR, et al. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2223-34.
42. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1683-93.