



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

REVISIÓN SISTEMÁTICA CON METODOLOGÍA DE META-ANÁLISIS: COMPARACIÓN DE QUICK SOFA Y SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS ASÍ COMO HERRAMIENTAS DE PREDICCIÓN DE MORTALIDAD.

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Medicina de Emergencias para optar al grado y título de Especialista en Medicina de Emergencias.

Denis Castillo Díaz

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

## **Dedicatoria**

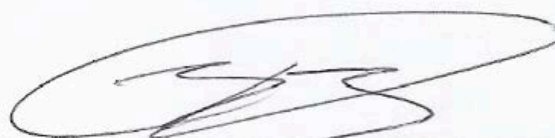
A mi familia que ha sido el motor donde encuentro inspiración para poder levantarme y seguir luchando. Gracias por sacrificarse, soportarme y esperarme cada día en estos años de intensa superación.

A ti, Yareliz, que has sido una compañera incansable, donde me demuestras que más que ser un componente importante de mi vida; eres mi vida.

A la distancia, en la tierra donde nací y crecí, a mi madre por estar pendiente cada día de mis victorias.

Agradezco cada segundo dedicado a enseñarme a crecer como profesional a todos los profesores del posgrado de Medicina de Emergencias, en especial a los del Hospital San Juan de Dios; mi casa por 3 años.

“Este trabajo de graduación fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina de Emergencias de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina de Emergencias.”



---

Dr. Tomás Obando Boza

**Director a.i.**

**Programa de Posgrado en Medicina de Emergencias**



---

Dr. Maximiliano Moreira Accame

**Asesor**



---

Dr. Denis Castillo Díaz

**Candidato**

# Tabla de Contenido

Dedicatoria	II
Hoja de aprobación	III
Resumen	V
Abstract	VI
Lista de Tablas	VII
Lista de Figuras	VIII
Lista de Abreviaturas	IX
Introducción	1
Desarrollo del tema	5
Discusión	11
Conclusiones	16
Bibliografía	18

# Resumen

**Introducción:** Se han publicado múltiples estudios intentando validar la utilidad de la herramienta llamada en inglés qSOFA (quick Sepsis-related Organ Failure Assessment) en comparación con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) para los servicios de emergencias. Se realiza una revisión sistemática y meta-análisis en aras de comparar qSOFA y SRIS en los servicios de emergencias.

**Métodos:** Se realiza una búsqueda en distintas bases de datos que incluyen PubMed, Cochrane, Google Scholar, EBSCO, LILACS y SCIELO en las fechas comprendidas del 23 de febrero del 2016 al 23 de diciembre del 2018. Este búsqueda se llevo a cabo el día 23 de diciembre del 2019 y el día 9 de enero del 2019, buscando artículos en idioma inglés y español que hayan sido publicados luego de Sepsis-3 comparando qSOFA con SRIS en aspectos como sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de sepsis así como mortalidad hospitalaria. La extracción de datos de los estudios seleccionados sigue las recomendaciones de acuerdo a los elementos sugeridos para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA) para un informe adecuado.

**Resultados:** De 2372 registros encontrados, siete cumplieron con los criterios de inclusión. Uniendo todos los estudios se obtuvo un total 13 347 pacientes. Para qSOFA se obtuvo un AUC de 0.68 (IC 95%: 0.60-0.77) con un PAUC 0.58 (IC 95%: 0.47-0.70). Sin embargo en el caso de SRIS se obtiene AUC 0.71 (IC 95%: 0.69-0.73) con PAUC 0.85 (IC 95%: 0.84-0.86) para valorar mortalidad. Mediante análisis descriptivo se obtiene que SRIS es mas sensible que qSOFA para diagnóstico de pacientes con sepsis.

**Conclusiones:** SRIS es una herramienta que tiene mayor sensibilidad tanto para el diagnóstico temprano como para predecir mortalidad y por lo tanto identifica mas pacientes con probabilidad de sepsis. La herramienta qSOFA se relaciona más con pronóstico y mortalidad intrahospitalaria, siendo ligeramente superior a SRIS en este apartado y su positividad se relaciona con mayor gravedad en la presentación de los pacientes.

**Palabras claves:** SIRS; Systemic Inflammatory Response Syndrome; qSOFA; quick sofa; Sequential Organ Failure Assessment; Emergency Department, Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, Emergencias, Departamento de Eemergencias.

# Abstract

**Introduction:** There has been multiple studies trying to validate the use of qSOFA (quick Sepsis-related Organ Failure Assessment) compared to SIRS (Systemic inflammatory response system) in emergency rooms (ER). We are undergoing a systematic review and Meta-analysis with the goal to compare both qSOFA and SIRS in the ER services.

**Methods:** We conduct through full searches in different database included PubMed, Cochrane, Google Scholar, EBSCO, LILACS, and SCIELO between the dates of February 23<sup>rd</sup>, 2016 and December 23<sup>rd</sup>, 2018. This search was done on December 23<sup>rd</sup>, 2018 and January 9<sup>th</sup>, 2019, looking for published articles in Spanish and English languages after Sepsis-3 comparing qSOFA and SIRS in different aspects like sensibility and specificity in diagnosing the sepsis like hospital mortality. The process of extracting and analyzing the data from the different studies follows the recommendation per each suggested element for systematic revisions and meta-analysis (PRISMA) for a proper report.

**Results:** Out of 2372 records found, seven met the criteria of inclusion. Taking together all the studies, we had a total of 13,347 patients. For aSOFA we found an AUC of 0.68(IC 95%: 0.60-0.77) with a PAUC of 0.58(IC 95%: 0.47-0.70). In the other hand, with SIRS we found an AUC of 0.71(IC 95%: 0.69-0.73) with a PAUC of 0.85 (IC 95%: 0.84-0.86) to review mortality. Thru descriptive analysis we come to diagnose patients with sepsis.

**Conclusions:** SIRS is a tool that has higher sensibility to early diagnostic as well as a tool to predict mortality, therefore it finds more patients with the possibility of having sepsis. The tool qSOFA is linked to diagnosing and intra-hospital mortality, being slightly superior to SIRS on this front and its positive results are linked to the deteriorating condition of the patients.

**Key Words:** SIRS; Systemic Inflammatory Response Syndrome; qSOFA; quick sofa; Sequential Organ Failure Assessment; Emergency Department.

## Lista Tablas

<b>Tabla 1.</b> Características de estudios seleccionados.....	<b>10</b>
<b>Tabla 2.</b> Sensibilidad y especificidad para mortalidad en qSOFA.....	<b>10</b>
<b>Tabla 3.</b> Odds Ratio del diagnóstico y razón de probabilidad en mortalidad a 30 días qSOFA.....	<b>11</b>
<b>Tabla 4.</b> Sensibilidad y especificidad para mortalidad a 30 días en SRIS.....	<b>12</b>
<b>Tabla 5.</b> Odds Ratio del diagnóstico y razón de probabilidad en mortalidad a 30 días en SRIS.....	<b>13</b>
<b>Tabla 6.</b> Comparación de sensibilidad y especificidad para diagnóstico.....	<b>15</b>



## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Diagrama PRISMA de Flujo de Selección de Estudios.....	<b>9</b>
<b>Figura 2.</b> Forest plot de Sensibilidad y Especificidad para mortalidad a 30 días en qSOFA. (IC 95%).....	<b>12</b>
<b>Figura 3.</b> Forest plot de Sensibilidad y Especificidad para mortalidad a 30 días en SRIS. (IC 95%).....	<b>13</b>
<b>Figura 4.</b> SROC Curva para qSOFA (arriba) y para SRIS (abajo). (IC 95%).....	<b>14</b>
<b>Figura 5.</b> Combinación de SROC para mortalidad a los 30 días.....	<b>15</b>

## Lista de Abreviaturas

<b>AUC:</b>	Area Under the Curve.
<b>AUROC:</b>	Area under the Receiver Operating Characteristic.
<b>DOR:</b>	Diagnostic Odds Ratio.
<b>ER:</b>	Emergency Room.
<b>Et al:</b>	Del latín et alii (“ y otros”).
<b>IC:</b>	Intervalo de confianza.
<b>mm<sup>3</sup>:</b>	Milímetro cúbico.
<b>mmHg:</b>	Milímetro de mercurio.
<b>n:</b>	Número.
<b>PaCO<sub>2</sub>:</b>	Presión arterial de dióxido de carbono.
<b>PAUC:</b>	Parcial Area Under the Curve
<b>PRISMA:</b>	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.
<b>qSOFA:</b>	quick Sepsis-related Organ Failure Assessment.
<b>SD:</b>	Standard Deviation.
<b>SIRS:</b>	Systemic Inflammatory Response System.
<b>SRIS:</b>	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

## Introducción

A través de la historia, la humanidad ha sucumbido a las enfermedades infecciosas. Diversas epidemias han provocado cambios demográficos, sociales y hasta culturales como la muerte negra, que afectó a Europa en el siglo XIV y fue un preludio para el surgimiento de la época del renacimiento. La evidencia de la presencia de sepsis en los seres humanos se extiende a la antigüedad. Una de las primeras referencias escritas conocidas sobre la terapéutica farmacológica, se recoge en el tratado del Emperador Shen Nung (año 2375 antes de nuestra era), donde se documenta el uso de hierbas para el tratamiento de la fiebre. En el antiguo Egipto ya se hacían asociaciones entre las heridas y la aparición de fiebre así como los distintos signos de inflamación local de una herida y su posterior compromiso al resto del organismo<sup>1</sup>.

La palabra sepsis proviene del griego *σήπις*, que hace referencia a la descomposición animal o vegetal de la materia orgánica en la presencia de bacterias. Hoy se sabe que es un síndrome que comprende alteraciones fisiológicas, patológicas y bioquímicas debido a la presencia de infección. El primer uso de este término en el contexto médico se recoge hace más de 2700 años en los poemas del conocido Homero. Este término también se encuentra en los escritos de Hipócrates (400 a.c.) en sus famosos, tratados hipocráticos. Los romanos creían que los miasmas (efluvio maligno que desprendían los cuerpos enfermos, materias corrompidas o aguas estancadas) eran los responsables de la aparición de sepsis en los pacientes. Estas observaciones generó políticas públicas como una adecuada distribución de aguas y baños públicos. Galeno, un romano sumamente conocido en la comunidad médica, vivió entre los años 129-199 de nuestra era y tenía conceptos que resultaron muy controversiales. Postulaba que para que ocurriese la sanación de las heridas era necesaria la presencia de pus. Incluso fue el primero en describir que las heridas podían sanar por segunda intención. Estas teorías se mantuvieron intactas hasta que Lenardo Da Vinci y Andreas Vesalius cuestionaron los beneficios de la supuración de las heridas. La historia del reconocimiento de las enfermedades infecciosas recoge nombre importantes que va desde Hipocrates, Galeno, Marcus Terentius, Galileo, Joseph Lister, Louis Pasteur, Robert Koch entre otros grandes<sup>2</sup>.

Antes de que la teoría de los gérmenes fuese aceptada, la terapia de la sepsis era estrictamente empírica. Cuando se reconoció la presencia de microorganismos causantes de enfermedad, la comunidad médica internacional se volcó en la búsqueda de

soluciones para erradicar a estos microorganismos. Aunque el desarrollo de antibióticos modelos se acredita a Sir Alexander Fleming por el descubrimiento de la penicilina, fue Paul Erlich (1845-1915) quien habló acerca de compuestos que pueden eliminar a esos agentes infecciosos. Entre muchos de sus estudios logró aislar un compuesto que llamó Salvarsán (arsfenamina) que constituyó la base del tratamiento de la sífilis. A pesar de estos avances no fue hasta el descubrimiento de la penicilina que se cambió la epidemiología de muchas de las enfermedades infecciosas y abrió las puertas para el desarrollo de otros antibióticos.

Posterior a estos primeros pasos fundamentales, se logró explicar el rol de las endotoxinas como mediadores patogénicos en la enfermedad infecciosa, entre otros mediadores<sup>3</sup>. La sepsis constituye un estado inflamatorio exagerado ante la presencia de algún microorganismo capaz de generar una respuesta inflamatoria sistémica. Se ha comprobado científicamente, que existe aumento de citocinas proinflamatorias en pacientes con sepsis sobre todo en aquellos que fallecían. La susceptibilidad genética juega un rol importante debido a que ciertos genes pudieran determinar las concentraciones plasmáticas de citocinas durante la respuesta a la infección<sup>4</sup>. El SRIS es solo uno de dos componentes que intentan equilibrar la inflamación secundaria a la infección. Por otro lado existe el denominado síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatorio (CARS) que se define, como la presencia de HLA-DR de los monocitos <30% y capacidad disminuida de los monocitos para producir citocinas inflamatorias como el TNF $\alpha$  o la IL-6<sup>5</sup>.

Durante el proceso de inflamación, se liberan moléculas antiinflamatorias que intentan regular la respuesta inmune y de esta forma devolver la homeostasis luego de un estado inflamatorio. Este equilibrio puede fallar en un paciente favoreciéndose la respuesta de tipo inflamatorio por lo que en esos pacientes es necesario tratar la inflamación. El CARS pudiera ser el predominante y favorecer también la infección. En estos casos se necesita estimular al sistema inmune para combatir la infección debido a que el predominio de CARS implica un sistema inmune apagado.

A pesar de los grandes avances en ciencia y tecnología aplicados a la rama de la salud, sigue siendo, sepsis, una de las patologías que provoca mayor mortalidad. Inevitablemente se intenta, día a día, mejorar el proceso de diagnóstico temprano de sepsis, siendo este el pilar fundamental en el éxito del tratamiento y en la prevención de complicaciones como la muerte. El concepto que conocemos actualmente ha sufrido una

constante evolución a medidas que se mejoran el entendimiento fisiopatológico de esta entidad.

En el año 1992 un panel de consenso internacional definió la sepsis como una respuesta inflamatoria sistémica a la infección y señaló que puede surgir en respuesta a múltiples causas infecciosas. Se consideraba que la mayor parte del daño no se producía por resultado directo del microorganismo, sino por el daño a los distintos órganos distantes al lugar de la infección. La respuesta sistémica a la infección era el resultado de una inflamación exagerada como habíamos mencionado previamente. El nombre que se le dio a esta respuesta se conoce como Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) y se define por la presencia de al menos 2 variables de las siguientes. Se toma en cuenta la temperatura corporal que sea mayor a 38 °C o menor a 36 °C, frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto, PaCO<sub>2</sub> menor a 32 mmHg así como un conteo de leucocitos mayor a 12 000/mm<sup>3</sup> o menor a 4000/mm<sup>3</sup> o en su defecto presencia de un 10% de neutrófilos inmaduros conocidos como bandas. Este panel propuso el término "sepsis grave" para describir los casos en los que la sepsis se complica por la disfunción orgánica aguda y codificó "shock séptico" como la sepsis complicada por hipotensión refractaria a la reanimación con líquidos o por hiperlactatemia<sup>6</sup>.

En el 2003 un segundo panel de consenso aprobó la mayor parte de esos conceptos definidos en el año 1992, con la advertencia de que los signos de respuesta inflamatoria sistémica como la taquicardia o un recuento de leucocitos elevado se producen en muchos cuadros infecciosos y no infecciosos y por ende no son útiles para distinguir la sepsis de otras afecciones. Cuadros como pancreatitis, quemaduras y trauma severo se presentan con SRIS y no están necesariamente en sepsis. A partir de este momento se genera controversia en cuanto a la utilidad del SRIS como criterio para ayudar a definir sepsis<sup>7</sup>.

En febrero del 2016 se publica el tercer consenso internacional de definiciones de sepsis y shock séptico. Este consenso trajo consigo cambios conceptuales radicales así como la eliminación de ciertas categorías que se venían manejando como lo constituía la sepsis severa. Actualmente la sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta mal regulada del huésped a la infección<sup>8</sup>. Esta publicación en la revista JAMA, conocida como Sepsis-3, cuestiona la utilidad de SRIS en los pacientes con sospecha de sepsis. Singer y colaboradores proponen una nueva

herramienta, llamada qSOFA (quick sequential organ failure assesment) , que serviría y cito textualmente, “para los médicos y otros profesionales que trabajan fuera de la UCI (y quizás incluso fuera del hospital, dado que qSOFA se basa únicamente en los hallazgos de exámenes clínicos), para identificar rápidamente a los pacientes infectados”. qSOFA comprende la presencia de temperatura mayor a 38,5 °C, frecuencia respiratoria mayor a 22 respiraciones por minuto y alteración del estado de conciencia. Se considera positivo cuando tenga dos de los tres criterios.

Otra de las publicaciones de prestigio a nivel internacional, es la conocida como la Campaña Internacional Sobreviviendo a la Sepsis que se formó por la Society of Critical Care Medicine, Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos, y el Foro Internacional de Sepsis y se puso en marcha en la Reunión Anual ESICM en Barcelona en el otoño de 2002 con la presentación del plan de desarrollo de directrices y promover el inicio de sesión a la "Declaración de Barcelona". Esta campaña internacional ha estado publicando recomendaciones desde el año 2004 cada 4 años siendo la última publicación en el año 2016. En estas guías se recogen las recomendaciones en el manejo de la sepsis y sirve de base para el personal médico. En esta última publicación también se deja de mencionar el uso de SRIS, acogiéndose a las recomendaciones brindadas por el panel de consenso internacional que publicó los conceptos recogidos en Sepsis-3.

Sin embargo Sepsis-3, no ha estado exenta de críticas y reclamos sobre todo por las distintas sociedades de medicina de emergencias a nivel mundial. La herramienta qSOFA deja muchas dudas acerca de si es útil en el contexto emergencias debido a que los tres criterios que propone como tamizaje son de presentación tardía en los pacientes en sepsis y por lo tanto estaría relacionado a una mayor mortalidad. Desde su salida a la luz pública, abundan las publicaciones y criterios en blogs médicos que critican e intentan desaparecer qSOFA de la práctica diaria de la medicina de emergencias.

Hoy en día, se han hecho varios estudios para intentar poder responder la gran duda que dejó Sepsis-3. ¿Es qSOFA una herramienta que me permita identificar de forma temprana a los pacientes con sepsis? Samir Hallar y colaboradores condujeron un estudio que nombraron “Comparison of qSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis”<sup>9</sup>. La meta que se trazó este estudio era definir la sensibilidad de qSOFA para diagnosticar sepsis así como el tiempo que se demoraban en hacer el diagnóstico de sepsis en comparación a SRIS. De los pacientes que cumplían con los criterios de SRIS que eran el 94.5% del total solo el 58.3% cumplía con los de

qSOFA. La conclusión a la cual llegó este estudio es que la herramienta qSOFA permite identificar pacientes con riesgo aumentado de morir por sepsis mientras que la validez que tiene para identificar de forma precoz a estos pacientes es muy baja.

A la luz de esta evidencia, que refuta lo propuesto en Sepsis-3, se decide realizar una revisión sistemática más meta-análisis, para comparar los criterios de SRIS y qSOFA. En una patología que acarrea una morbi-mortalidad tan alta, el diagnóstico temprano y oportuno, sobre todo en los servicios de emergencias es crucial ya que es sabido que la demora en el diagnóstico de sepsis provoca un aumento aproximadamente de un siete por ciento de mortalidad por cada hora de atraso.

## **Desarrollo del tema**

### **Pregunta de investigación**

¿Es qSOFA superior a SRIS como herramienta diagnóstica y de predicción de mortalidad en pacientes con sepsis en el departamento de emergencias?

### **Resultado primario y secundario**

Se considera que la relación con mortalidad es una variable de suma importancia por lo que su significado representa. Sepsis es una patología que se asocia a una alta mortalidad y siempre es importante poder identificar pacientes que tienen un mayor riesgo de fallecer. La medición de mortalidad para ambas herramientas fue definida para este estudio como el resultado primario. El resultado secundario se definió como la sensibilidad y especificidad para diagnóstico de sepsis. Si hay alguna medida que repercute directamente en la mortalidad de cualquier causa es la identificación temprana y es por eso que es necesario conocer como se comportan qSOFA y SRIS en este aspecto.

### **Diseño del Estudio**

Se realiza una revisión sistemática para determinar la evidencia de este tema y las implicaciones para la práctica, de acuerdo a los elementos sugeridos para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA) para un informe adecuado.

### **Estrategia de búsqueda**

Se realiza búsqueda en seis bases de datos siguiendo las recomendaciones para el reporte de revisiones sistemáticas y meta-análisis (PRISMA). El 23 de diciembre del 2018

se hizo la primera búsqueda en PubMed y Cochrane. La estrategia de búsqueda en estas dos bases fue SIRS OR Systemic Inflammatory Response Syndrome AND qSofa OR quick sofa OR Sequential Organ Failure Assessment AND emergency department. El día 9 de enero del 2019, se realizó una búsqueda en Google Scholar, tanto en inglés como en español. En este buscador se colocó en la barra de búsqueda la misma estrategia utilizada previamente (SIRS OR Systemic Inflammatory Response Syndrome AND qSofa OR quick sofa OR Sequential Organ Failure Assessment AND emergency department). Se lograron identificar 573 registros en inglés y 24 en español, para un total de 597.

A través del Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica se realizó una búsqueda en las bases de datos de EBSCO Host. La estrategia de búsqueda en esta base de datos incluyó SIRS OR Systemic Inflammatory Response Syndrome AND qSofa OR quick sofa OR Sequential Organ Failure Assessment AND emergency department. Se propuso un límite de búsqueda desde febrero del 2016 hasta enero del 2019. Esta búsqueda se realizó el día 9 de enero del 2019. Se limitó la búsqueda a artículos de textos completos, disponibilidad de referencias y en tipo de fuentes se especificó que fuesen revistas académicas.

En la base de datos LILACS, perteneciente a la Biblioteca Virtual de Salud de la cual Costa Rica forma parte, se realizó una búsqueda en español bajo los términos qSOFA OR quick SOFA AND SRIS OR Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica AND Emergencias OR Departamento de Emergencias. Llama la atención que el resultado fue obtenido solamente en artículos en inglés e indexados a la base de datos de Medline. En SCIELO, de la cual también forma parte Costa Rica, se plantearon los mismos términos de búsqueda que en LILACS. El resultado fue nulo para esta búsqueda.

En la página ClinicalTrials.gov perteneciente a la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos se introdujeron los términos Systemic Inflammatory Response Syndrome y Quick Sequential Organ Failure Assessment y se selecciona el ítem de pacientes entre 18-64 años y mayores de 65 años. Esta búsqueda arrojó 6 estudios de los cuales dos están completados sin publicar, dos están siendo reclutados en este momento y otros dos en espera de reclutamiento. Sin embargo ninguno de los estudios mostrados tiene relación directa con este trabajo.

### **Criterios de Selección**

Se consideraron como criterios de inclusión:



- Ensayos clínicos randomizados controlados.
- Estudios observacionales prospectivos cohortes.
- Pacientes mayor a 18 años de edad.
- Sospecha de infección o confirmación de la misma.
- Registro de sensibilidad y especificidad para mortalidad intrahospitalaria y/o diagnóstico de sepsis utilizando qSOFA y SIRS.
- Cualquier género, raza o etnia.
- No restricción en el número de sujetos incluidos en los estudios.
- Sin distinción de etiología de sepsis.

Los criterios de exclusión son:

- Reporte de casos o series de casos
- Ámbito prehospitalario.
- Estudios retrospectivos.
- Población pediátrica.
- Estudios en una patología infecciosa en específico (neumonías, infecciones del tracto urinario, etc).
- Estudios en población con enfermedades específicas (neutropenia febril, enfermedad renal crónica, hepatopatía crónica, cardiopatía isquémica).
- Revisiones sistemáticas y meta-análisis

### **Recolección de datos y análisis**

Una vez realizadas las búsquedas en las distintas bases de datos se colocaron los nombres una tabla de Microsoft Excel y se identificaron los títulos repetidos y todos aquellos que por el título no tenían relación con la investigación. Se hace una selección de 158 registros en los cuales se analizó el resumen de cada uno de ellos. Se excluyen estudios bajo la categoría de no originales debido a que correspondía a artículos de revisión, correspondencia, presentaciones en congreso internacionales, entre otras razones. Luego del análisis de los abstracts de los estudios se seleccionan finalmente diez estudios para su análisis exhaustivo siendo eliminados 3 debido a la ausencia de información relevante. Se extrajo información relevante para esta revisión como características del estudio (tipo de estudio, criterio para definir infección, número de pacientes, diagnóstico de sepsis), edad de los pacientes así como sensibilidad y especificidad para diagnóstico y mortalidad de los dos criterios objetos de estudio: qSOFA y SIRS.

### **Abordaje analítico**

Para el análisis de los estudios se extrajeron los datos y se incluyeron en tablas de Microsoft Excel: mac 2011, versión 14.7.3. Los datos extraídos incluyeron el número de pacientes incluidos en cada estudio, la cantidad de fallecidos a los 30 días en general. Además de extrajo cuantos pacientes cumplían con los criterios de qSOFA y SRIS por separado y cual fue la mortalidad en cada uno de los grupos. Se incluyó la sensibilidad y especificidad reportada para cada estudio así como el AUROC, Likelihood ratio además del valor predictivo positivo y negativo.

Se utiliza sensibilidad como una medida que se calcula a partir de la cantidad de casos diagnosticados de forma positiva entre la cantidad de casos con la condición de interés. En este estudio una alta sensibilidad de la prueba, indica que tiene gran potencia para predecir la mortalidad. Especificidad se calcula a partir de la cantidad de casos con diagnóstico correcto negativo entre la cantidad de casos total del estudios. Una alta especificidad de la prueba, nos indica que evita asociar una alta cantidad de casos a la mortalidad.

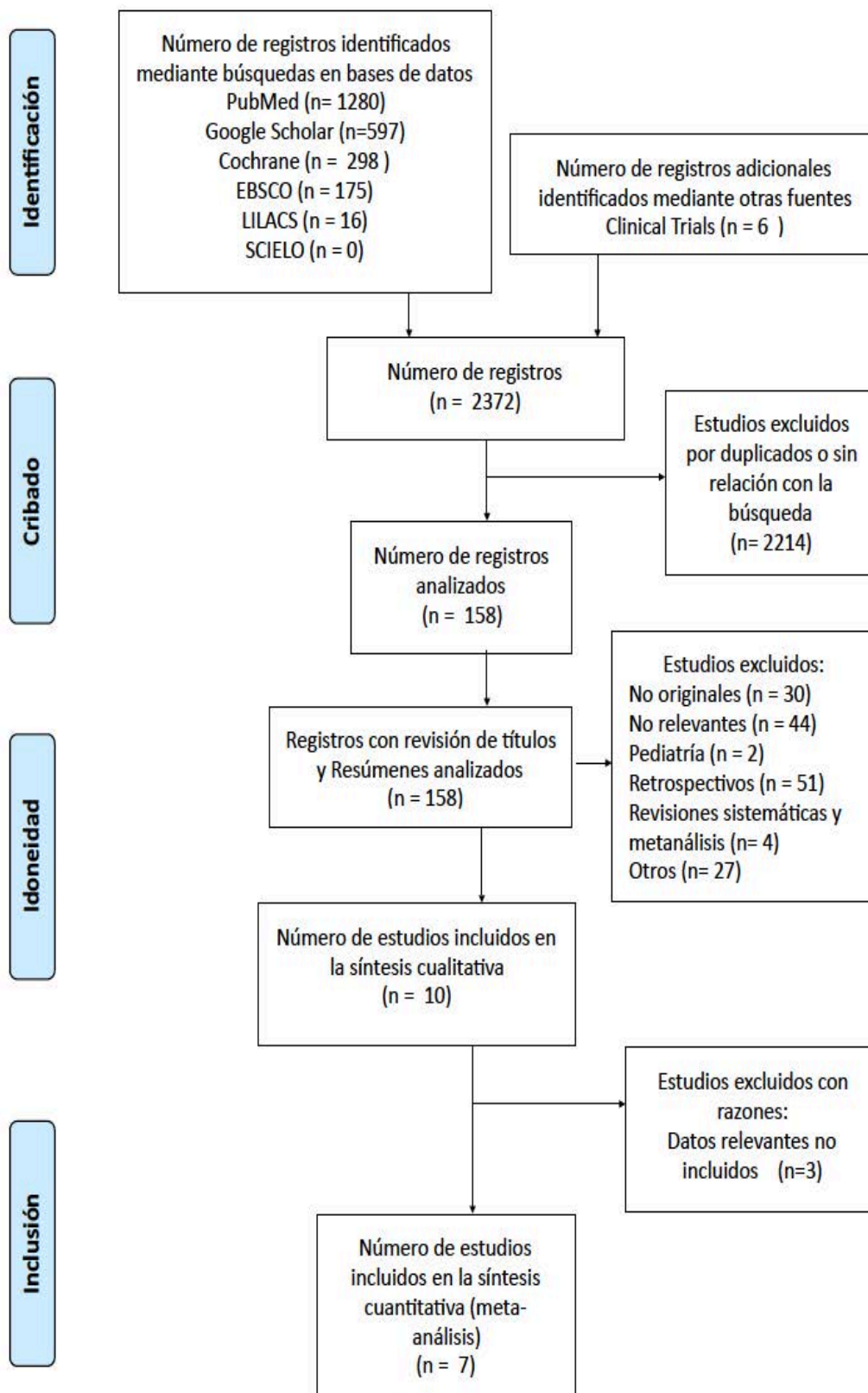
Una vez extraídos los datos de interés se incluyeron en un programa estadístico libre llamado R y se utilizó el paquete llamado mada<sup>14, 15</sup>.

### **Resultados**

La búsqueda inicial identificó un total de 2372 registros. Se comparó en tablas de Excel los nombres de los artículos de las diferentes bases de datos y se eliminaron todos aquellos que estaban repetidos. Se eliminan los nombres de los registros que no tenían relación con la búsqueda. De los 158 estudios obtenidos para la revisión de los resúmenes se obtienen 10 que son considerados para su revisión exhaustiva. A cada uno de estos artículos se le aplicó los criterios de selección y exclusión y se escogieron siete para el análisis final o síntesis cuantitativa (Figura 1).

Todos los estudios seleccionados fueron realizados en servicios de emergencias y sólo dos incluyeron datos de ingreso a ambientes fuera de emergencias<sup>14,15</sup>. Según las edades de los estudios, el de Williams et al<sup>16</sup> concentró la población más joven (SD media de 49 años; 95% IC, 30-69 años) mientras que el de mayor edad fue el grupo de estudio González del Castillo et al<sup>17</sup> (SD media de 83.6 años; 95% IC, 78-89.2). Los estudios asumieron diferentes criterios para definir infección. Cinco estudios se basaron en tener sospecha de infección o presunción clínica, para aplicar criterios<sup>12,16,18,19,20</sup>. El

**Figura 1 Diagrama PRISMA de Flujo de Selección de Estudios**



estudio de Finkelsztein et al<sup>14</sup> utilizó como criterio para infección la sospecha de infección que llevó al uso de antibióticos. González del Castillo et al<sup>17</sup> trabajó con pacientes en los cuales se había confirmado el diagnóstico de infección. (Tabla 1)

Se corrobora que toda la selección esté basada en estudios prospectivos. La mayoría fueron diseñados para valorar la capacidad discriminativa de qSOFA comparado con SRIS en predecir la mortalidad intrahospitalaria. En el apartado de diagnóstico los estudios seleccionados no fueron del todo explícitos en los datos y de hecho dos de los estudios sólo mencionan la sensibilidad de ambas herramientas sin incluir IC. Cuatro estudios describen la sensibilidad de qSOFA y SRIS para el diagnóstico de sepsis mientras que dos añaden la especificidad. Los diseños de los estudios impresionan ser los adecuados.

Estudios	Total de Pacientes	Departamento	Criterios de Infección	Edad Media
Freund et al/ 2017 <sup>17</sup>	879	Emergencias	Sospecha de infección, admisión a UCI	67 (48-81)
Williams et al /2016 <sup>12</sup>	8871	Emergencias	Sospecha de infección	49 (30-69)
Askim et al. / 2017 <sup>14</sup>	1535	Emergencias	Sospecha de infección	62 (41-78)
González del Castillo et al/ 2017 <sup>13</sup>	1071	Emergencias	Diagnóstico confirmado de infección	83.6 (78 - 89.2)
Kopczynska et al/ 2018 <sup>15</sup>	459	Emergencias y salones generales	Sospecha de infección	73 (18-103)
Szakmany et al/2017 <sup>16</sup>	380	Emergencias	Sospecha de infección	74 (61-83)
Finkelsztein et al/2017 <sup>11</sup>	152	Emergencias y salones generales	Sospecha de infección y administración de ATBS	64 (51 -75)

**Tabla 1. Características de estudios seleccionados**

Autor	Sensibilidad	IC 2.5%	IC 97.5%	Especificidad	IC 2.5%	IC 97.5%
Freund et al/ 2017	0.70	0.59	0.80	0.79	0.76	0.82
Williams et al /2016	0.50	0.45	0.56	0.91	0.91	0.92
Askim et al. / 2017	0.12	0.06	0.22	0.97	0.96	0.97
González et al/ 2017	0.28	0.19	0.39	0.94	0.92	0.95
Kopczynska et al/ 2018	0.22	0.16	0.29	0.93	0.89	0.95
Szakmany et al/2017	0.23	0.15	0.34	0.89	0.85	0.92
Finkelsztein et al/2017	0.62	0.44	0.77	0.36	0.28	0.45

**Tabla 2. Sensibilidad y especificidad para mortalidad en qSOFA.**

## Discusión

Desde la publicación de los criterios de Sepsis-3 ha existido un amplio debate acerca de los métodos utilizados para llegar a estas conclusiones así como su impacto negativo en la práctica clínica. En el estudio original de Sepsis-3, en el grupo de validación se encontró que qSOFA tenía ligeramente mejor poder de predicción de mortalidad hospitalaria que SRIS (qSOFA AUROC, 0.81; 95% CI, 0,80-0,82 vs SIRS AUROC, 0,76 95% CI, 0,75-0,77;  $p < .001$ ).

La tabla 2 muestra el resumen de la sensibilidad y especificidad de los estudios incorporados en el metaanálisis. Es posible ver que para QSOFA, existe alta volatilidad

en las sensibilidades y que en algunos estudios es muy baja, no obstante, la especificidad del QSOFA es moderada o alta en la mayoría de estudios incorporados. Adicionalmente, las pruebas Chi Cuadrado del metaanálisis indican que se puede asumir que tanto las sensibilidades como las especificidades de los estudios son distintas entre sí (CHI sensi=105.5,  $p$  sensi= 0.00, CHI especí=105.5,  $p$  especí= 0.00).

El Odds Ratio del diagnóstico (DOR) es una medida de la efectividad del diagnóstico y se construye como la razón de los odds de ser diagnosticado como un caso positivo cuando realmente se tiene la condición de interés dividido entre los odds de ser diagnosticado positivo cuando no se tiene la condición de interés. En este caso mientras alto es mejor. Podemos ver que se obtiene una variación importante de estos datos en los diferentes estudios lo que correlaciona directamente con la variación de la sensibilidad descritas previamente.

Autor	DOR	IC 2.5%	IC 97.5%	Likelihood Ratio +	IC 2.5%	IC 97.5%	Likelihood Ratio -	IC 2.5%	IC 97.5%
Freund et al/ 2017	9.10	5.37	15.41	3.41	2.79	4.17	0.38	0.26	0.53
Williams et al /2016	10.60	8.42	13.33	5.78	5.09	6.57	0.55	0.49	0.61
Askim et al. / 2017	3.70	1.68	8.15	3.38	1.67	6.85	0.91	0.84	1.00
González et al/ 2017	5.71	3.21	10.16	4.41	2.83	6.86	0.77	0.67	0.89
Kopczynska et al/ 2018	3.48	1.95	6.23	2.95	1.79	4.87	0.85	0.77	0.93
Szakmany et al/2017	2.53	1.33	4.81	2.18	1.29	3.67	0.86	0.76	0.98
Finkelsztein et al/2017	0.91	0.40	2.10	0.97	0.71	1.32	1.06	0.63	1.79

**Tabla 3. Odds Ratio del diagnóstico y razón de probabilidad en mortalidad a 30 días qSOFA**

El Likelihood Ratio positivo se asocia a la razón entre la probabilidad de que una persona sea diagnosticada positiva cuando tiene la condición entre la probabilidad que una persona sea diagnosticada negativa cuando no tiene la condición. El cual depende del valor de la sensibilidad, mientras más alto mejor.

El Likelihood Ratio negativo se asocia a la razón entre la probabilidad de que una persona sea diagnosticada negativa cuando tiene la condición entre la probabilidad que una persona sea diagnosticada negativa cuando no tiene la condición. El cual depende del valor de la especificidad, mientras más bajo mejor (Tabla 3).

Analizando el forest plot para sensibilidad y especificidad de qSOFA podemos ver representado de manera distinta los resultados anteriores donde qSOFA tiene una baja y variable sensibilidad, pero una moderada o alta especificidad para mortalidad a los 30 días.

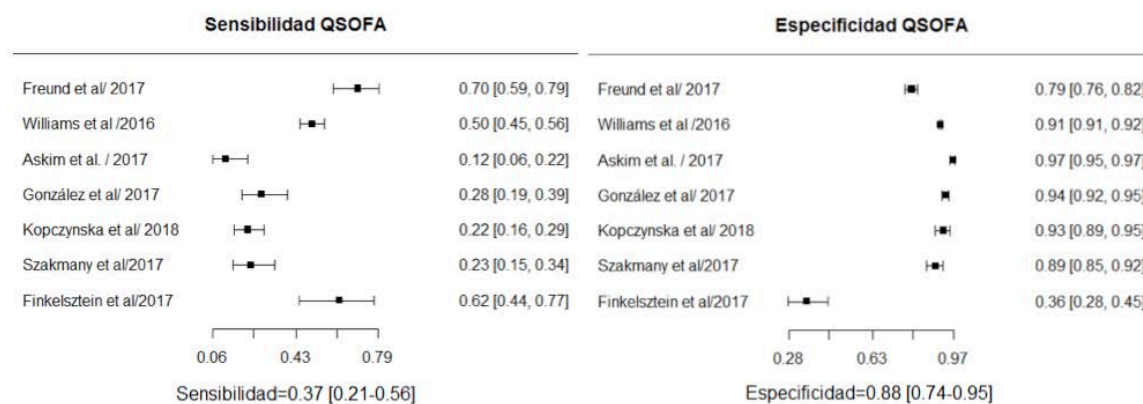


Figura 2. Forest plot de Sensibilidad y Especificidad para mortalidad a 30 días en qSOFA. (IC 95%)

Autor	Sensibilidad	IC 2.5%	IC 97.5%	Especificidad	IC 2.5%	IC 97.5%
Freund et al/ 2017	0.93	0.85	0.97	0.28	0.25	0.31
Williams et al /2016	0.77	0.73	0.82	0.54	0.53	0.55
Askim et al. / 2017	0.62	0.50	0.72	0.58	0.55	0.60
González et al/ 2017	0.65	0.54	0.75	0.49	0.46	0.52
Kopczynska et al/ 2018	0.63	0.54	0.70	0.44	0.38	0.49
Szakmany et al/2017	0.72	0.61	0.81	0.48	0.43	0.54
Finkelsztejn et al/2017	0.69	0.51	0.83	0.07	0.03	0.12

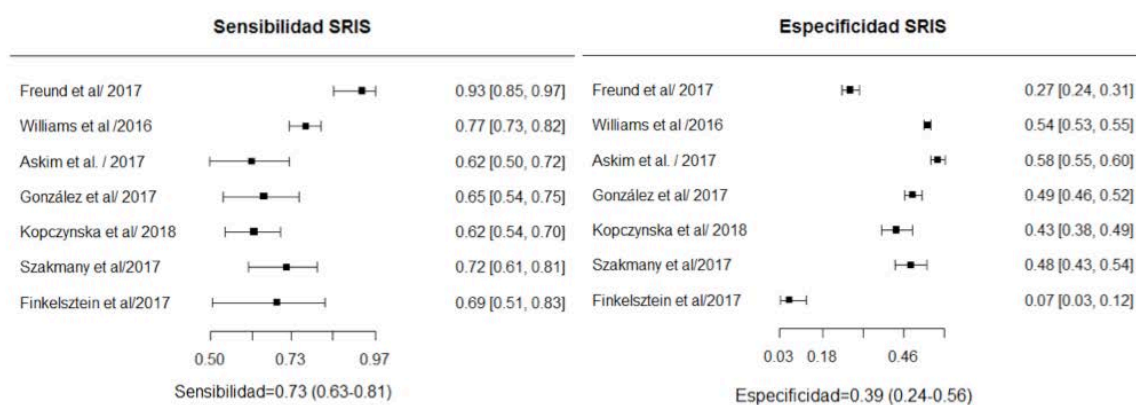
Tabla 4. Sensibilidad y especificidad para mortalidad a 30 días en SRIS

La tabla 4 muestra el resumen de sensibilidad y especificidad de los estudios incorporados en el metaanálisis para SRIS. Se logra evidenciar que las distintas sensibilidad reportadas en los estudios tienen una menor volatilidad y que en general es moderada. Analizando esta tabla podemos ver que la sensibilidad es mejor que en qSOFA, sin embargo la especificidad para mortalidad a los 30 es moderada o baja en la gran mayoría de los estudios. Esto, comparativamente con qSOFA la hace ver como una herramienta poco sensible para el diagnóstico.

Las pruebas Chi Cuadrado indican que tanto las sensibilidades como las especificidades de los estudios son distintas entre sí (CHI sensi=33.31, p sensi= 0.00, CHI especí=343.3, p especí= 0.00).

Autor	DOR	IC 2.5%	IC 97.5%	Likelihood Ratio +	IC 2.5%	IC 97.5%	Likelihood Ratio -	IC 2.5%	IC 97.5%
Freund et al/ 2017	5.22	2.08	13.12	1.29	1.19	1.39	0.25	0.11	0.58
Williams et al /2016	4.03	3.10	5.24	1.69	1.58	1.80	0.42	0.34	0.51
Askim et al. / 2017	2.21	1.34	3.64	1.46	1.20	1.78	0.66	0.49	0.90
González et al/ 2017	1.82	1.10	3.00	1.28	1.07	1.54	0.71	0.51	0.98
Kopczynska et al/ 2018	1.28	0.86	1.92	1.11	0.94	1.30	0.86	0.67	1.10
Szakmany et al/2017	2.38	1.39	4.10	1.39	1.17	1.66	0.58	0.40	0.85
Finkelsztejn et al/2017	0.16	0.05	0.45	0.74	0.58	0.95	4.77	2.02	11.30

**Tabla 5. Odds Ratio del diagnóstico y razón de probabilidad en mortalidad a 30 días en SRIS.**



**Figura 3. Forest plot de Sensibilidad y Especificidad para mortalidad a 30 días en SRIS. (IC 95%)**

Lo que demuestra el Forest plot, es que SRIS tiene una sensibilidad moderada-alta pero con menos variabilidad que en el caso de qSOFA. Sin embargo la sensibilidad es baja.



Si vamos a la figura 4 podemos ver que ambas curvas ROC son bastantes similares teniendo áreas bajo la curva muy parecidas. Para qSOFA se obtuvo un AUC de 0.68 (IC 95%: 0.60-0.77) con un PAUC 0.58 (IC 95%: 0.47-0.70). Sin embargo en el caso de SRIS se obtiene AUC 0.71 (IC 95%: 0.69-0.73) con PAUC 0.85 (IC 95%: 0.84-0.86).

En cuanto a la evaluación de qSOFA y SRIS como herramientas para el diagnóstico de sepsis se pudo encontrar cuatro estudios prospectivos que analizan esta apartado. Es interesante, que a pesar de que la búsqueda incluyó siete estudios para su análisis final, sólo dos abordaron de mejor manera la sensibilidad y especificad para diagnóstico de

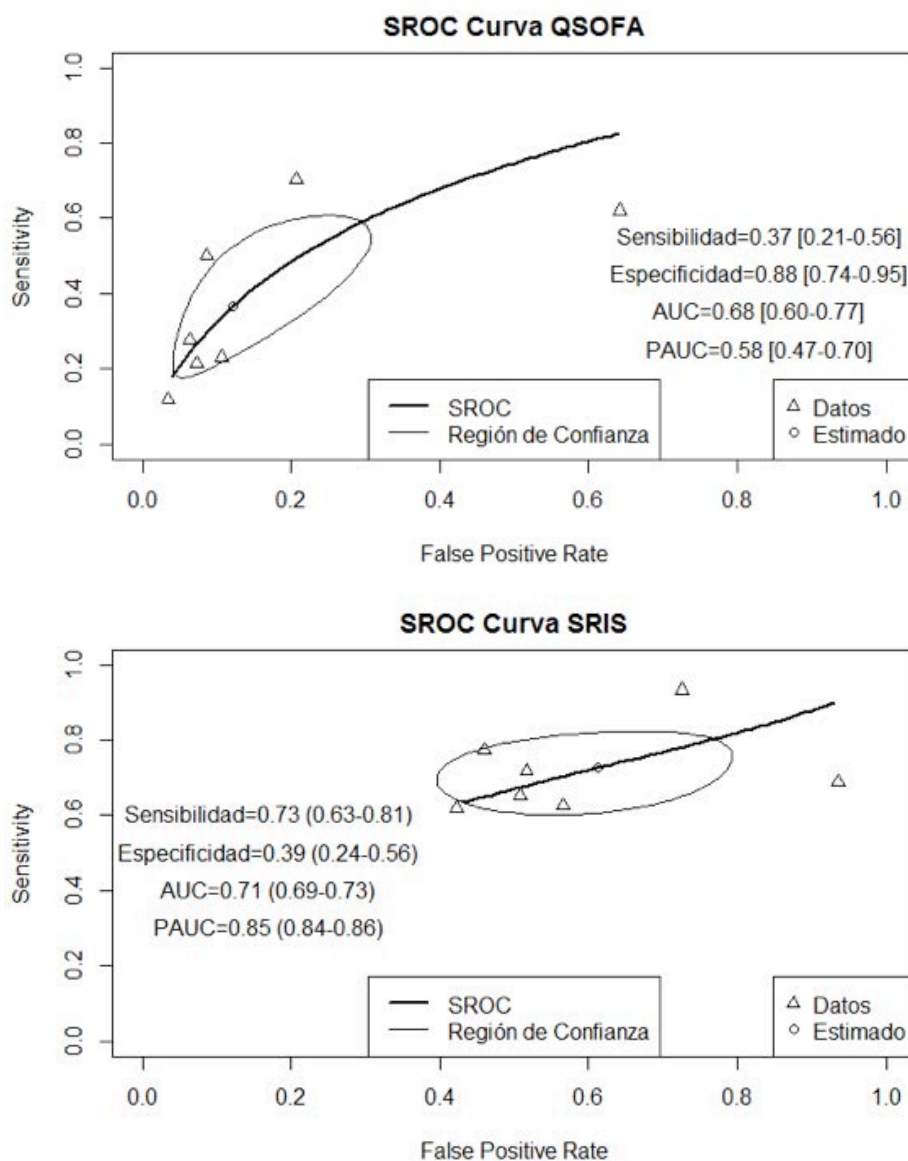
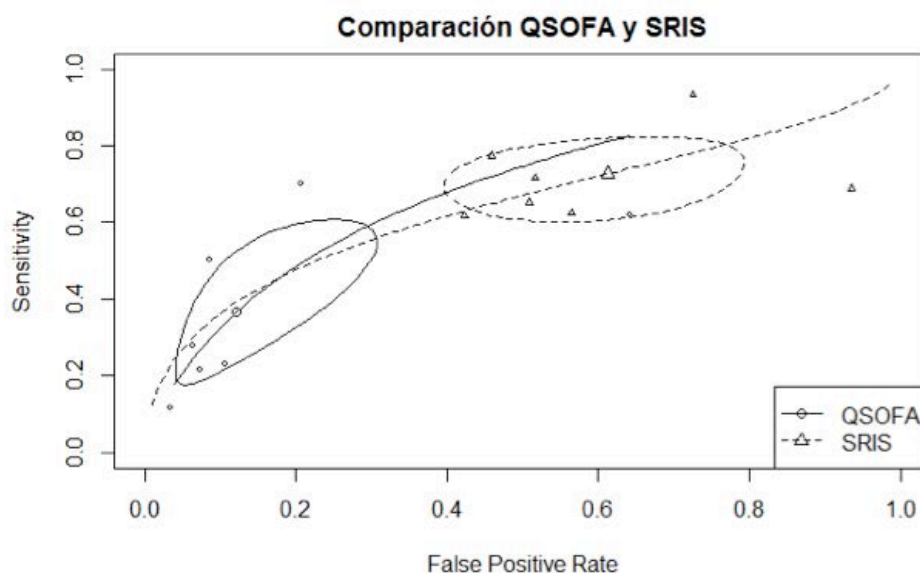


Figura 4. SROC Curva para qSOFA (arriba) y para SRIS (abajo). (IC 95%)



estas dos herramientas<sup>20,21</sup>. Sin embargo los reportes de los casos fue confuso y no se logra extraer sobre todo del estudio de Szakmany los datos precisos de cantidad de pacientes con sepsis confirmada para poder evaluar las dos herramientas. Sin embargo, haciendo una descripción de los datos obtenidos se logra evidenciar que la sensibilidad para el diagnóstico fue superior para SRIS. Aquí se da un fenómeno a la inversa, donde la especificidad para el diagnóstico es mayor para qSOFA que para SRIS. La mayor sensibilidad para el diagnóstico por qSOFA los reportó Freund et al/ 2017<sup>22</sup> de 0,74 sin embargo no reporta intervalos de confianza y menos la especificidad. El reporte de este estudio no incluye la comparación con SRIS como mismo sucede con Williams et al / 2016<sup>18</sup>. (Tabla 6).



**Figura 5. Combinación de SROC para mortalidad a los 30 días.**

Estudios	qSOFA		SIRS	
	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
Freund et al/ 2017 <sup>17</sup>	0,74	NR	NR	NR
Williams et al /2016 <sup>12</sup>	0,47	NR	NR	NR
Askim et al. / 2017 <sup>14</sup>	0,32 (0,23-0,42)	0,98 (0,97-0,99)	0,74 (0,65-0,82)	0,72 (0,70-0,75)
Szakmany et al/2017 <sup>16</sup>	0,22 (0,14-0,33)	0,89 (0,85-0,92)	0,68 (0,56-0,78)	0,47 (0,41-0,53)

**Tabla 6. Comparación de sensibilidad y especificidad para diagnóstico.**

Este estudio tiene muchas limitaciones entre las que se puede citar la presencia de un sólo autor tanto para la identificación de las bases de datos, aplicación de criterios de selección así como recolección final de los estudios. Los estudios presentaron gran variación entre el número de la muestra así como los criterios utilizados para diagnóstico de infección. El diseño de los estudios incluía en todos la presencia de pacientes en el servicio de emergencias pero en dos de ellos el ámbito incluyó salones de internamiento. Otra gran limitación es que la gran mayoría de los estudios fueron diseñados para el reporte de mortalidad de SRIS y qSOFA y no su eficacia para el diagnóstico, faltando datos importantes para poder realizar un metaanálisis adecuado de esta parte. Una de las fortalezas de este análisis es la utilización de una amplia bases de datos que incluyó búsquedas tanto en inglés como en español

## **Conclusiones**

Los pacientes que están con sepsis representan una población de alta probabilidad de complicaciones y mortalidad por lo que se hace necesario la identificación temprana así como tratamiento oportuno. Para que esto pueda llevarse a cabo se ocupan criterios que tengan una mayor especificidad debido a que se relaciona con mayor probabilidad de predecir el evento; en este caso específico mortalidad. Como se pudo demostrar durante el estudio y el análisis estadístico, SRIS es una herramienta que tiene mayor sensibilidad para predecir mortalidad, con mejores resultados en la interpretación del AUC y del PAUC de forma global. SRIS capta mayor cantidad de personas en riesgo de fallecer pero no significa que la gran mayoría lo vaya a hacer. Tiene mayor posibilidad de tener falsos positivos. Por su parte qSOFA es más específica para decir cuales pacientes van a fallecer. Capta menos pacientes en riesgo de fallecer pero los que identifica tienen más probabilidad de que este evento suceda. Probablemente esto tenga relación en que los ítems que evalúa qSOFA son por lo general de presentación tardía lo que hace probable que estos pacientes tengan una presentación mas crítica. Sin embargo, en los servicios de emergencias es preferible captar una población en riesgo de fallecer más amplia, debido a que de esta manera se pierden menos casos que pudieran complicarse. Es por esto que SRIS juega un mejor papel para las necesidades de los servicios de emergencias.

Haciendo un análisis descriptivo de las sensibilidades reportadas para diagnóstico podemos evidenciar que SRIS es superior a qSOFA para un diagnóstico temprano de sepsis. Queda claro que lo ideal es poder realizar estudios randomizados controlados para evaluar la eficacia de estas dos herramientas pero en este momento no hay ninguno disponible, lo que abre las puertas a una futura investigación.

## Bibliografía

1. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and Septic Shock: A History. *Crit Care Clin.* 2009;25(1):83-101. doi:10.1016/j.ccc.2008.12.003
2. Botero J, Pérez M. The History of Sepsis from Ancient Egypt to the XIX Century. *Sepsis - An Ongoing Signif Chall.* 2012;3-32. doi:10.5772/2958
3. J. TA. Of Blood, Inflammation and Gunshot Wounds: The History of the Control of Sepsis. *Aust N Z J Surg.* 2008;70(12):855-861. doi:10.1046/j.1440-1622.2000.01983.x
4. Gomez HG, Rugeles MT, Jaimes FA. Características inmunológicas claves en la fisiopatología de la sepsis. *Infectio.* 2015;19(1):40-46. doi:10.1016/j.infect.2014.03.001
5. Ward NS, Casserly B, Ayala A. The Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome (CARs) in Critically Ill Patients. *Clin Chest Med.* 2008;29(4):617-625. doi:10.1016/j.ccm.2008.06.010
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest.* 1992;101(6):1644-1655. doi:10.1378/chest.101.6.1644
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29(4):530-538. doi:10.1007/s00134-003-1662-x
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016. doi:10.1001/jama.2016.0287
9. Vincent J-L, Martin GS, Levy MM. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Crit Care.* 2016;20(1):210. doi:10.1186/s13054-016-1389-z
10. Churpek MM, Snyder A, Han X, et al. Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(7):906-911. doi:10.1164/rccm.201604-0854OC
11. Dorsett M, Kroll M, Smith CS, Asaro P, Liang SY, Moy HP. qSOFA Has Poor Sensitivity for Prehospital Identification of Severe Sepsis and Septic Shock. *Prehospital Emerg Care.* 2017;21(4):489-497. doi:10.1080/10903127.2016.1274348
12. Haydar S, Spanier M, Weems P, Wood S, Strout T. Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. *Am J Emerg Med.* 2017. doi:10.1016/j.ajem.2017.07.001
13. 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. *Chest.* 2018;153(3):646-655. doi:10.1016/j.chest.2017.12.015
14. Doebler P, Holling H. mada: Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy with mada. R package version 0.5.7. 2015. <http://r-forge.r-project.org/projects/mada/>;

15. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw.* 2010;36(3):1-48. doi:10.1103/PhysRevB.91.121108
16. Finkelsztejn EJ, Jones DS, Ma KC, et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. *Crit Care.* 2017;21(1):1-10. doi:10.1186/s13054-017-1658-5
17. Kopczyńska M, Sharif B, Cleaver S, et al. Red-flag sepsis and SOFA identifies different patient population at risk of sepsis-related deaths on the general ward. *Med.* 2018;97(49):e13238. doi:10.1097/md.00000000000013238
18. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie J V., Chu K, Brown AFT, Lipman J. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection. *Chest.* 2017;151(3):586-596. doi:10.1016/j.chest.2016.10.057
19. González del Castillo J, Julian-Jiménez A, González-Martínez F, et al. Prognostic accuracy of SIRS criteria, qSOFA score and GYM score for 30-day-mortality in older non-severely dependent infected patients attended in the emergency department. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(12):2361-2369. doi:10.1007/s10096-017-3068-7
20. Askim Å, Moser F, Gustad LT, et al. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality - a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2017;25(1):1-9. doi:10.1186/s13049-017-0399-4
21. Szakmany T, Pugh R, Kopczyńska M, et al. Defining sepsis on the wards: results of a multi-centre point-prevalence study comparing two sepsis definitions. *Anaesthesia.* 2018;73(2):195-204. doi:10.1111/anae.14062
22. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, et al. Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;317(3):301-308. doi:10.1001/jama.2016.20329