Fundación Universitaria Sanitas
Facultad de Medicina
Especialización en Medicina Interna

Fenotipos dinámicos de signos vitales y predicción de mortalidad a 30 días en pacientes con infecciones en urgencias: cohorte de pacientes de la Clínica Universitaria Colombia

Alvaro Daniel Patiño Moncayo

Bogotá, Julio de 2025

Fenotipos dinámicos de signos vitales y predicción de mortalidad a 30 días en pacientes con infecciones en urgencias: cohorte de pacientes de la Clínica Universitaria Colombia

Tesis de grado para optar al título de Especialista en Medicina Interna

Por:
Alvaro Daniel Patiño Moncayo

Asesor metodológico:
Dr Milcíades Ibañez Pinilla
MSc. Phd Epidemiología Clínica
Fundación Universitaria Sanitas

Tutora clínica
Dra. Luisa Fernanda Patiño
Médica especialista en Medicina Interna
Clínica Universitaria Colombia

Coinvestigadores
Dr. Juan Carlos Martínez Acosta
Dr. Manuel Fernando González Varela
Dr. Jonathan Alexander Güezguan Pérez

Fundación Universitaria Sanitas
Facultad de Medicina
Especialización en Medicina Interna

Bogotá, Julio de 2025

Tabla de contenido

Resumen…….
Abstract……
Agradecimientos…….
Dedicatoria…….
I. Introducción…….
A. Problema de investigación……
B. Formulación del problema de investigación……...
C. Objetivos…….
D. Hipótesis…….
II. Antecedentes…….
A. Estado del arte……
III. Marco conceptual…….
IV. Metodología……...
A. Tipo de estudio……...
B. Población de estudio…….
C. Muestra……
D. Variables de estudio…….
E. Diseño e instrumento de recolección de datos…….
F. Procedimiento de recolección de la información……
G. Validez: sesgo y variables de confusión……
H. Análisis estadístico……
I. Aspectos bioéticos…….
V. Resultados…….
A. Cohorte general…….
B. Clasificación por subfenotipos……
C. Características sociodemográficas y clínicas por subfenotipos…….
D. Características de laboratorio por subfenotipos……
E. Predicción de mortalidad por subfenotipos……
VI. Discusión y conclusiones…….
A. Discusión…….
B. Limitaciones……
C. Conclusiones…….
D. Recomendaciones…….
VII. Referencias bibliográficas…….

Anexos

Anexo 1. Consentimiento informado
Anexo 2. Definición y operacionalización de variables
Anexo 3. Cuestionario de recolección de datos
Anexo 4. Instrumento de recolección de datos

Índice de tablas y figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de proceso de selección y conformación final de la muestra de pacientes con sospecha de infección en el servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia (2023-2024).
Tabla 1. Clasificación por subfenotipos de la cohorte de pacientes con sospecha de infección en el servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia (2023-2024).
Tabla 2. Características sociodemográficas entre subfenotipos de la cohorte pacientes con sospecha de infección en el servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia (2023-2024).
Tabla 3. Factores clínicos entre subfenotipos de la cohorte pacientes con sospecha de infección en el servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia (2023-2024).
Tabla 4. Requerimiento de terapia de reemplazo renal, ventilación mecánica, vasopresor e inotrópico de la cohorte de pacientes con sospecha de infección en el servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia (2023-2024).
Tabla 5. Características paraclínicas entre subfenotipos de la cohorte pacientes con sospecha de infección en el servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia (2023-2024).
Tabla 6. Asociación de mortalidad entre los subfenotipos de la cohorte de pacientes con sospecha de infección en el servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia (2023-2024).
Tabla 7. Predicción de mortalidad entre los subfenotipos de la cohorte de pacientes con sospecha de infección en el servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia (2023-2024).

Resumen

Métodos: estudio prospectivo en urgencias de la Clínica Colombia con pacientes con sospecha de infección. Se recopilaron datos clínicos, signos vitales y mortalidad a 30 días.

Resultados: la cohorte final la conformaron 625 pacientes y los subfenotipos según signos vitales fueron: A 2.66% (todos los signos vitales alterados), B 9.2% (al menos una alteración, predominio hipertensión), C 19% (mínima o sin alteración, control), D 69.2% (solo hipotensión arterial). La mortalidad general fue 8.6%, siendo mayor en grupo A seguido de D, B y C (p=0.009). El riesgo aumentó progresivamente en los grupos B (OR 2.87 IC 95%: 0.62-13.25), D (OR 4.77 IC 95%: 1.46-15.58) y A (OR 8.33 IC 95%: 1.54-45.05). El grupo A presentó más neumonía (p=0.002), infecciones del SNC (p=0.021), ventilación mecánica (p<0.001) y soporte vasopresor (p<0.001). Se encontraron diferencias significativas en leucocitosis (B vs C p=0.026), neutrofilia (B vs C p=0.001 y B vs D p=0.042), linfocitosis (B vs D p=0.002), índice neutrófilo/linfocito (A vs C p=0.010), lactato (C vs D p=0.044), anemia (B vs D p=0.013 y C vs D p=0.001), PCR (A vs C p=0.004, B vs C p<0.001 y C vs D p<0.001), PAFI (B vs C p=0.004 y C vs D p=0.043) y PTT prolongado (A vs D p=0.032).

Conclusiones: pacientes con sospecha de infección con más alteración de signos vitales tienen mayor mortalidad (grupo A) y se benefician de intervenciones más tempranas mediante equipos de sepsis en urgencias.

Palabras clave: sepsis, critical care, survival, mortality, signs and symptoms, phenotype, septic shock.

Abstract

Methods: prospective study in the emergency department of Clínica Colombia with patients with suspected infection. Clinical data, vital signs and 30-day mortality were collected.

Results: the final cohort consisted of 625 patients and the subphenotypes according to vital signs were: A 2.66% (all vital signs altered), B 9.2% (at least one alteration, predominantly hypertension), C 19% (minimal or no alteration, control), D 69.2% (only arterial hypotension). Overall mortality was 8.6%, being higher in group A followed by D, B and C (p=0.009). The risk increased progressively in groups B (OR 2.87 CI 95%: 0.62-13.25), D (OR 4.77 CI 95%: 1.46-15.58) and A (OR 8.33 CI 95%: 1.54-45.05). Group A presented more pneumonia (p=0.002), CNS infections (p=0.021), mechanical ventilation (p<0.001) and vasopressor support (p<0.001). Significant differences were found in leukocytosis (B vs C p=0.026), neutrophilia (B vs C p=0.001 and B vs D p=0.042), lymphocytosis (B vs D p=0.002), neutrophil/lymphocyte ratio (A vs C p=0. 010), lactate (C vs D p=0.044), anemia (B vs D p=0.013 and C vs D p=0.001), CRP (A vs C p=0.004, B vs C p<0.001 and C vs D p<0.001), PAFI (B vs C p=0.004 and C vs D p=0.043) and prolonged PTT (A vs D p=0.032).

Conclusions: patients with suspected infection and more altered vital signs have higher mortality (group A) and benefit from earlier interventions by sepsis teams in the emergency department.

Key words: sepsis, critical care, survival, mortality, signs and symptoms, phenotype, septic shock.

Agradecimientos

A la Clínica Universitaria Colombia, por permitir el desarrollo del presente trabajo.
Al Dr. Manuel González, quien fue mi mano derecha en la recolección de los pacientes y desde ahora, mi gran amigo.
Al Dr. Milcíades Pinilla, por su invaluable aporte en la construcción metodológica y epidemiológica de este estudio y estimular en mí el ánimo de investigar con calidad humana y científica.
A todos los internos y estudiantes de pregrado que me ayudaron en la búsqueda activa de los pacientes, en especial a Valentina Pedreros por su dedicación y sentido de pertenencia.

Dedicatoria

En primer lugar, a Dios, mi guía y luz en cada paso de mi vida.
A mis hijas, Sara y Paula, quienes han hecho de mi un mejor hombre y son mi más valioso tesoro.
A mi esposa, Laura, compañera fiel en mi camino, quien es coautora de cada logro en mi historia.
A mis padres, Alvaro y Alicia, génesis de quien fui, soy y seré.
A mis hermanos, Elisa y Alex, compañeros de vida y ejemplo en mis momentos difíciles.
A mis profesores, quienes fueron mi faro y por quienes puedo decir que soy médico internista.

I. Introducción

A. Problema de investigación

La sepsis en un síndrome heterogéneo que se caracteriza por una respuesta desregulada del huésped a una infección. En Estados Unidos cada año provoca 700.000 hospitalizaciones, 270.000 muertes y 60.000 millones de dólares en costos totales (1). La mejor forma de optimizar el pronóstico de estos pacientes es reconocerlos en su fase más temprana. La mayoría de los modelos de subfenotipos en sepsis que se han desarrollado han utilizado datos de pacientes que ingresan a urgencias con score SOFA elevado y disfunción orgánica establecida; así mismo, biomarcadores entre los cuales IL6, PCR y lactato son los más frecuentes. Los marcadores pueden dilucidar el diagnóstico y el pronóstico en pacientes con una alta tasa de mortalidad, sin embargo, pueden ser manifestaciones tardías o al menos no demasiado evidentes en un primer encuentro clínico (2). Bhavani et al realizaron un estudio donde se utilizaron trayectorias de signos vitales para desarrollar fenotipos de cerca de 12.473 pacientes con sospecha de infección encontrando que este modelo puede usarse en pacientes con y sin sepsis establecida como proceso dinámico con respuestas fisiológicas que evolucionan rápidamente y se asocian a una mortalidad diferente según cada fenotipo (3).

La implementación de los equipos de sepsis en el servicio de urgencias para organizar y coordinar el inicio de paquetes de atención ha reducido la mortalidad hospitalaria mediante la creación de alerta médica con 2 o más criterios de SIRS donde los desenlaces de la mortalidad, estancia hospitalaria y en emergencias son significativamente más bajos en el grupo que implementa un equipo de sepsis (4).

El creciente desarrollo de la inteligencia artificial en los softwares de registro de historia clínica es prometedor. Estratificar el riesgo de los pacientes con infección o sospecha de esta con alta probabilidad de progresión a sepsis y muerte utilizando trayectorias de signos vitales o de biomarcadores como el lactato y sistemas de alarma en la historia clínica electrónica, podría predecir con mayor precisión y rapidez los grupos de pacientes a los cuales un equipo de sepsis podría intervenir con el fin de mejorar desenlaces clínicos y costos hospitalarios (5).

Por tanto, se hace necesario conocer en nuestra población los fenotipos dinámicos de sepsis. En este estudio se propone aplicar a una cohorte prospectiva de pacientes que ingresan a urgencias con sospecha de infección de cualquier origen un modelo de trayectoria basado en grupos (GBTM, por sus siglas en inglés) para identificar los fenotipos que exhiban una progresión similar dentro de las primeras 24 horas del ingreso a urgencias e identificar la asociación entre mortalidad y soportes vitales avanzados (6).

A pesar de la importancia de este tema, la bibliografía e investigación existente parece ser muy limitada respecto a estudios prospectivos que validen cuales fenotipos dinámicos de la sepsis se asocian con mayor mortalidad en nuestra población. Por lo anterior, encontrar asociación tendría un gran impacto en la

gestión del riesgo de pacientes con sepsis, su morbimortalidad, costos hospitalarios y estándares de alta calidad para una institución de cuarto nivel de atención.

B. Formulación del problema de investigación

¿Cuáles son los subfenotipos dinámicos de sepsis basados en un modelo de trayectorias de signos vitales de los pacientes que ingresan a urgencias con sospecha de infección y su asociación con la mortalidad a 30 días en pacientes que ingresan a la Clínica Universitaria Colombia durante el periodo comprendido entre noviembre de 2023 y noviembre de 2024?

C. Objetivos

Objetivo general

Determinar los fenotipos dinámicos de sepsis basados en un modelo de trayectorias de signos vitales de los pacientes que ingresan a urgencias con sospecha de infección y su asociación con mortalidad los 30 días entre el periodo comprendido entre noviembre de 2023 y noviembre de 2024.

Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los grupos de pacientes de acuerdo con cada fenotipo de sepsis de la población en estudio.
- Clasificar los fenotipos dinámicos en los pacientes con infección utilizando medición de signos vitales longitudinales
- Estimar la incidencia acumulada de sepsis por SOFA y requerimiento de soporte vasopresor, inotrópico, ventilatorio y renal en los grupos de fenotipos de estudio.
- Establecer la asociación entre los fenotipos de trayectorias de signos vitales y la mortalidad a 30 días.

D. Hipótesis

Los pacientes que ingresan al servicio de urgencias con sospecha de infección que tienen mayor alteración de signos vitales en las primeras 24 horas, mayor carga de comorbilidades y alteraciones de laboratorio, así como aquellos que tienen mayor requerimiento de soporte vasopresor/inotrópico, terapia de reemplazo renal y ventilación mecánica, tienen un peor curso de la enfermedad y por ende una mayor mortalidad a 30 días.

II. Antecedentes

A. Estado del arte

La sepsis es una disfunción de órganos o sistemas, potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada de un individuo a una infección (2). El reconocimiento temprano de esta entidad, la reanimación adecuada. el tratamiento antimicrobiano correcto y el control de la fuente de la infección se han asociado con aumento en la supervivencia (7). Por el contrario, la identificación tardía y, por ende, el retraso en el tratamiento aumenta no solo la mortalidad, como lo muestra el estudio de Paoli et.al en el que se evidenció que en Estados Unidos la identificación tardía de la sepsis se asocia a un aumento de días de estancia hospitalaria y costos, especialmente en casos de la antes llamada sepsis severa (8).

Se ha documentado que los pacientes ancianos que sobreviven a la sepsis tienen un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo sustancial y persistente, además de discapacidad funcional (9). Por tanto, enfrentamos un problema clínico que representa no solo una alta mortalidad temprana, sino también la posibilidad de desarrollar secuelas importantes a largo plazo.

Cuando un paciente ingresa al servicio de urgencias, el primer paso en la atención médica inicial se limita a la búsqueda juiciosa de las variables propuestas por el qSOFA (estado mental, frecuencia respiratoria y presión arterial sistólica). Posteriormente, se hace necesario el uso de biomarcadores o pruebas de laboratorio con el fin de determinar los sistemas comprometidos (10). Sin embargo, estas mediciones detectan a aquellos pacientes que ya tienen algún daño orgánico y por ende se encuentran en un estado más avanzado de la enfermedad.

Es conocido ya el impacto que tiene el reconocimiento y manejo temprano de la sepsis. Liu et al en un estudio de cohorte retrospectiva en pacientes con sepsis, evidenció que el retraso en la administración de la antibioticoterapia incrementaba la mortalidad intrahospitalaria en comparación con aquellos en los que se inicia el antibiótico en la primera hora (11). Si se sabe que un 70% de los pacientes con sepsis son de origen comunitario, es imperativa la educación a los pacientes para que se empoderen de la información en el reconocimiento de signos y síntomas que pueden alertar el desarrollo de un cuadro séptico y busquen asistencia médica cuanto antes (12).

Uno de los objetivos de los médicos en el departamento de urgencias es identificar lo más rápido posible a los pacientes con sepsis y proveer a estos el manejo adecuado de manera inmediata. En la actualidad, el diagnóstico de sepsis se hace teniendo evidencia de disfunción de órganos, para lo cual se ha propuesto el sistema de puntaje SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Este puntaje describe y cuantifica la disfunción de órganos, con un rango de valores de 0 a 24, con base en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio y hallazgos del examen físico. Así mismo, como una manera de identificar rápidamente a los pacientes en riesgo sin necesidad de realizar el SOFA, se ha propuesto un puntaje simplificado denominado qSOFA (Quick SOFA) (10). La presencia de disfunción de órganos, desde apenas dos puntos de diferencia en el puntaje SOFA, se asocia con un incremento en la mortalidad superior al 10%. Esta tasa de mortalidad es mayor que

la de algunas condiciones como por ejemplo el infarto de miocardio con elevación del segmento ST, el cual tiene una mortalidad de alrededor de 8,1% (13).

El espectro clínico de la sepsis es muy variable, y lo es aún más si se tienen en cuenta diferencias interindividuales (raza, género, edad, comorbilidades) e inter poblacionales (raza, localización geográfica, gérmenes productores de infección). De la misma manera en que la presentación clínica y los hallazgos en laboratorios son variables, la respuesta a las diferentes terapias es heterogénea. Partiendo de esa premisa, la identificación de aquellos pacientes con alto riesgo de mortalidad debe ser un objetivo del equipo médico tratante, en aras de establecer las medidas pertinentes que permitan impactar positivamente los desenlaces de estos pacientes. En la actualidad, el entendimiento de las enfermedades está cambiando hacia una visión de medicina de precisión. Es el caso de los sub-fenotipos en síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), en el cual se han caracterizado dos grupos de pacientes, aquellos con mayor nivel de inflamación, choque y acidosis metabólica y por ende, peores desenlaces incluida la mortalidad, y otro grupo con una menor carga de estas características, lo cual ha permitido enfocar a los pacientes con esta patología desde una perspectiva más personalizada e individualizada (14).

En un estudio de cohorte prospectivo llevado a cabo por Scicluna et.al en 2017, se describieron diferentes endotipos en pacientes admitidos al hospital con diagnóstico de sepsis secundaria a neumonía adquirida en comunidad en Países Bajos entre junio de 2011 y julio de 2012. El resultado fue la descripción de 4 endotipos (denominados MARS 1, 2, 3 y 4) con base en secuenciación genómica, siendo el endotipo 1 el que más se asoció con mortalidad, cuyas características variaron respecto al resto de pacientes incluidos en los otros fenotipos (15).

Davenport et.al realizaron un estudio en el cual se planteó caracterizar a través de transcriptomas, diferentes fenotipos en pacientes con sepsis asociada a neumonía adquirida en la comunidad. Lograron describir dos fenotipos denominados SRS1 y SRS2, siendo el SRS1 el que se asoció a disfunción de linfocitos T, tolerancia a endotoxinas y regulación a la baja del HLA-II, hallazgos relacionados con peores resultados en aquellos pacientes que presentaron estas características (HR 2.4 con IC 1.3-4.5 con p=0.005), lo cual nos habla de una muy estrecha relación entre expresión génica, inmunidad y manifestaciones clínicas en la sepsis (16).

Aldewereld et.al realizaron un análisis retrospectivo de una cohorte de 1023 pacientes tomados del ensayo ProCESS. Lograron describir 23 variables, cuyos valores fueron similares en ciertos pacientes, lo cual permitió agruparlos en 5 fenotipos (2 de alto riesgo, 1 de riesgo moderado y 2 de riesgo bajo). Aquellos con fenotipos de alto riesgo se asociaron con una menor probabilidad de supervivencia, esto en relación con la observación de mayor nivel de falla multiorgánica, mayores puntajes en SOFA y APACHE II, falla respiratoria y cardíaca. El grupo de riesgo moderado se caracterizó por falla respiratoria, pero con hipotensión leve y menor requerimiento de vasopresor. El grupo de riesgo bajo se asoció a una mejor respuesta a fluidos intravenosos y menor incidencia de disfunción multiorgánica. La

mortalidad a 60 días para los grupos de riesgo alto, moderado y bajo fue de 42.4%, 34.3% y 14.6% respectivamente (17).

Teniendo en cuenta que la sepsis es un proceso muy dinámico y no estático, es necesario describir cómo se comportan los pacientes en un espacio de tiempo, Bhavani et al realizaron un estudio retrospectivo en el cual se analizó los datos de pacientes con infección (incluyendo signos vitales y datos de laboratorio). Encontraron que, al agrupar y estratificar los pacientes de acuerdo con estos parámetros, estos podrían clasificarse en 4 subfenotipos (definidos como A, B, C y D). Los pacientes del grupo A se caracterizaron por la presencia de hipertermia, taquicardia, taquipnea e hipotensión. El grupo B se caracterizó por hipertermia, taquicardia, taquipnea en menor grado que el grupo A e hipertensión. El grupo C se caracterizó por hipotermia, frecuencia cardíaca y respiratoria normales y con normotensión. El grupo D se caracterizó por hipotensión únicamente; los grupo A y B se confirmaron en su mayoría por pacientes jóvenes en comparación con los grupos C y D; los grupos A y D requirieron en mayor medida soporte vasopresor. La mortalidad a 30 días fue mayor en los grupos A y D respecto a B y C ($p<0.001$ y $p<0.003$ respectivamente). Además, se analizó a los pacientes bajo el protocolo del estudio SMART, encontrando una menor mortalidad con el uso de cristaloides balanceados respecto al uso de solución salina (OR 0.39 IC95% 0.23-0.67, $p<0.001$) (1).

En otro estudio llevado a cabo por Seymour et.al en 2019, se realizó un análisis retrospectivo de datos tomados de historias clínicas de 20189 pacientes con sepsis ingresados en 12 hospitales de Pensilvania entre 2010 y 2012, encontrando que de acuerdo al puntaje SOFA era posible identificar patrones que permitieron clasificar a los pacientes en 4 grandes grupos (fenotipos), a saber, alfa (el más común y caracterizado por un menor requerimiento de soporte vasopresor), beta (englobando aquellos pacientes de más edad, con más comorbilidades y más difusión renal), gamma (pacientes con mayor grado de inflamación y difusión pulmonar) y delta (pacientes con mayor difusión hepática y choque séptico). Uno de los hallazgos más relevantes del estudio, fue la asociación de mortalidad a 28 días (5%, 13%, 24% y 40% respectivamente) y la respuesta de los pacientes en los diferentes escenarios clínicos (18).

Se plantea entonces, describir los subfenotipos de pacientes infectados con base en el análisis de la trayectoria de signos vitales desde el ingreso al servicio de urgencias en pacientes con sospecha de infección con el fin de determinar cuál o cuáles son aquellos subfenotipos de sepsis que se asocian con mayor mortalidad a 30 días, lo cual permitirá realizar intervenciones más tempranas con equipos de sepsis para mejorar los desenlaces.

Bajo la premisa de que la sepsis es un estado dinámico, es imposible entender su fisiopatología y comportamiento clínico únicamente con variables estáticas (laboratorios, signos vitales de una sola medición) (19). De la misma manera, el día de hoy la tendencia en la atención médica es hacia una medicina de precisión y personalizada, en la cual la individualización de cada persona que padece

determinada condición es fundamental para obtener mejores resultados y disminuir los costos, lo cual es un concepto aplicable no solo a la sepsis, sino a otras condiciones como el SDRA, la lesión renal aguda, la pancreatitis, el cáncer, entre muchas otras (20).

En el contexto de las enfermedades infecciosas y la sepsis, se han descrito diferentes subfenotipos, dentro de los cuales se encuentran aquellos derivados de biomarcadores tales como interleucinas, moléculas de ARN, HLA, y también fenotipos derivados del análisis de variables clínicas tales como disfunción respiratoria, disfunción hepática, cardiovascular o multiorgánica (21).

Entendido el concepto de dinamismo de la sepsis, se hace necesario encontrar una metodología que nos permita describir de la mejor manera aquellos fenotipos de signos vitales que más se asocian con mortalidad. Uno de esos modelos es el modelo de trayectorias basados en grupos. Este modelo se utiliza para entender el curso en el tiempo de estos, evaluando su heterogeneidad y diversa respuesta a determinadas intervenciones o en el contexto de la historia natural de la enfermedad. Una trayectoria describe el curso de una variable o resultado a lo largo de un periodo de tiempo, la cual proporciona un medio para identificar grupos de individuos con características similares y cursos de la enfermedad diferentes entre esos grupos, lo cual ofrece la oportunidad de entender determinada condición (en este caso la sepsis) y asociar ciertos grupos (o fenotipos) con mortalidad (22).

A través del análisis del modelo de trayectorias basadas en grupos es posible medir y explicar las diferencias con respecto a una variable de forma individual y en grupos a lo largo de un periodo de tiempo bajo el entendido de 4 grupos de signos vitales (temperatura, presión arterial, frecuencia cardíacas y frecuencia respiratoria), pudiendo sentar las bases para en el futuro validar esas trayectorias y establecer medidas tempranas que impacten en el desenlace clínico y de costos (22).

III. Marco conceptual

La sepsis se define como una disfunción de órganos o sistemas, potencialmente mortal, que es causada por una respuesta desregulada de un individuo a una infección (2). A lo largo de las últimas décadas, se han desarrollado múltiples definiciones en un intento por mejorar la comprensión de este fenómeno fisiopatológico y con el objetivo de identificar tempranamente a los pacientes que real o potencialmente pueden cursar con la misma para de esta forma iniciar medidas encaminadas a disminuir la mortalidad (23).

En condiciones normales, la respuesta del huésped a una infección comienza con el reconocimiento de antígenos extraños por parte de células de la respuesta inmune innata, la producción de citoquinas proinflamatorias y de señalización que tienen como objetivo neutralizar el microorganismo patógeno, momento en el cual una respuesta antiinflamatoria se desencadena para encontrar un equilibrio que permita al individuo superar el proceso infeccioso con la menor cantidad de secuelas posible (14). Cuando la liberación de ciertas moléculas proinflamatorias es

exagerada, se exceden los mecanismos de contra regulación y la respuesta inmune que en principio es beneficiosa, se torna perjudicial, vira de un ambiente local a uno generalizado con la consecuente afectación multiorgánica que, de no detectarse a tiempo, deriva en la muerte (24).

En este proceso se han visto involucrados múltiples factores como la presencia de factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 1, el inóculo infeccioso, estado inmune basal del paciente, estado nutricional, presencia de comorbilidades e incluso susceptibilidad genética, dada especialmente por la presencia de polimorfismos de interleucina 1, TNF, linfotoxina alfa, IL-10, IL18, interferón gamma, receptores de células T tipo toll 2 y 4, caspasa 12 entre otros (25).

Si bien las bacterias son los microorganismos más frecuentemente responsables de los cuadros de sepsis, las infecciones virales, parasitarias y fúngicas juegan un papel de gran importancia en la génesis de la sepsis, especialmente en ciertos grupos de riesgo como pacientes oncológicos o con algún grado de inmunosupresión (26).

En un estudio retrospectivo de 4 centros hospitalarios de Nueva York realizado por el Centro de Control de las Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) donde analizaron los resultados de cultivos tomados a 246 pacientes con sepsis, se encontró que los principales focos de infección causantes de sepsis fueron neumonía en un 35%, seguida de infección urinaria (25%), origen no establecido (13%) y las infecciones gastrointestinales (11%). Con respecto a los patógenos más frecuentemente aislados en orden de frecuencia fueron E. coli (8%), Streptococcus spp (7%) y Staphylococcus spp (6%), llamando la atención que hasta en un 33% de los pacientes no se logró aislamiento microbiológico. Estos resultados nos hablan de la complejidad y variabilidad en la presentación y etiología de los cuadros de sepsis, lo cual debe ser un punto de partida para individualizar el enfoque diagnóstico y terapéutico de los pacientes (27).

En cuanto al comportamiento epidemiológico, en una revisión sistemática y metaanálisis llevado a cabo por Fleischmann et.al mediante un análisis de efectos aleatorios, se encontró una incidencia agrupada de 189 casos de sepsis por cada 100.000 personas-año en áreas de hospitalización general, con un estimado de mortalidad del 26.7% y una incidencia agrupada de 58 casos de sepsis por cada 100.000 personas-año en áreas de cuidado intensivo, con un estimado de mortalidad de 41.9% (28).

Un estudio sobre carga global de la enfermedad llevado a cabo entre 1990 y 2017, analizó la mortalidad en 195 países y se encontró una incidencia aproximada de 48.9 millones de casos de sepsis en 2017, de los cuales 11 millones presentaron mortalidad relacionada con sepsis, lo cual representó el 19.7% del total de muertes por todas las causas, siendo mayor la incidencia y mortalidad en países de bajos ingresos (29).

La incidencia de la sepsis ha venido en aumento, según lo evidencia un estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos el cual reportó un aumento progresivo de la incidencia anual de sepsis de 8,7%. En este estudio, se observó que la incidencia de sepsis a nivel mundial aumentó a un ritmo del 7 % al 9 % anual debido al cambio en variables como la expectativa de vida, el uso de fármacos que inducen inmunodepresión, la prevalencia de VIH, los tratamientos con quimioterapia, los trasplantes y la resistencia antimicrobiana a los antibióticos. A finales de la década de 1970 ocurrían en Estados Unidos alrededor de 164.000 casos de sepsis por año (82,7 por 100.000 habitantes) y para finales del año 2000, 650.000 casos (240,4 por 100.000 habitantes) (30).

En un estudio llevado a cabo por Osterholzer et.al de tipo observacional de cohorte, se encontró que la infección asociada a un cuadro de sepsis, incrementaba el riesgo de muerte en 22.1% (IC 95%, 17.5%-26.7%) en adultos no hospitalizados, 10.4% (5.4%-15.4%) en pacientes ingresados a hospital con infección y sepsis, y 16.2% (10.2%-22.2%) en relación con los pacientes con afecciones inflamatorias estériles ($p<0.001$) a los 30 días y hasta los 2 años posteriores a un episodio de sepsis en aquellos pacientes que no estaban hospitalizados, es decir, el estado séptico no solo se asocia con mortalidad en el corto plazo sino con mortalidad tardía (31).

En una revisión sistemática y metaanálisis de Bauer et.al sobre la mortalidad en sepsis y choque séptico en diversas áreas geográficas del mundo (Europa, América del Norte y Australia) entre 2009 y 2019, se encontró que la mortalidad asociada al choque séptico a 30 días fue de 34.7% (95% IC 32.6–36.9%), y a 90 días de 38.5% (95% IC 35.4–41.5%), mientras que la mortalidad de la sepsis sin choque séptico a 30 días fue de 24.4% (95% IC 21.5–27.2%) y a 90 días de 32.2% (95% IC 27.0–37.5%), con una acotación y es que comparativamente, la mortalidad en 2011 disminuyó de forma significativa, pero no así desde 2011 a 2019, teniendo en cuenta que la mortalidad aumentó 1.8-3.3% por cada incremento en el puntaje SOFA de 1 punto (32).

En un estudio realizado por Darvall JN et.al, se evidenció que la mortalidad de pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos estaba directamente relacionada con la duración de la enfermedad crítica, es decir, a mayor tiempo peores desenlaces, siendo la mortalidad relacionada con sepsis más frecuente en pacientes con más de 10 días de evolución de la enfermedad de base que en aquellos con menor duración de la misma, de ahí la importancia de realizar un abordaje temprano de la infección (33).

Si bien el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), dejó de ser criterio de diagnóstico para la sepsis debido a su baja especificidad, estudios como el desarrollado por Kaukonen KM et.al, estudio retrospectivo desarrollado entre 2000 y 2015 en 179 unidades de cuidado intensivo de Australia y Nueva Zelanda entre 131.016 pacientes, mostró que la mortalidad fue directamente proporcional a la presencia de la combinación de los criterios de SIRS, los cuales claramente pueden detectarse al ingreso del paciente al servicio de urgencias (34).

En un estudio de cohorte prospectivo realizado en los Países Bajos, en el cual se evaluaron 440 pacientes con infección probada o con alta sospecha de esta en el servicio de urgencias, Latten GHP et.al concluyeron que los pacientes que murieron o entraron a UCI se les reportó mayor frecuencia respiratoria, y que la puntuación del SOFA y qSOFA fue más alta (35).

Kushimoto S et al realizaron un subanálisis retrospectivo del estudio FORECAST del Japón. Se analizaron 1143 pacientes admitidos en 59 UCI entre enero del 2016 y marzo del 2017 con criterios clínicos de sepsis-2. El objetivo era determinar la relación entre las características clínicas de los pacientes, la implementación de los paquetes de sepsis (uso de líquidos, antibióticos de amplio espectro y vasopresores) y los desenlaces clínicos (mortalidad a los 28 días, días en UCI, uso de ventilación asistida), de acuerdo con los valores temperatura corporal al ingreso. Se dividieron los pacientes en 3 grupos según la temperatura corporal (fenotipos) en menor a 36°C, entre 36 y 38°C y con más de 38°C. La mortalidad fue mayor en los pacientes con temperaturas menores a 36°C (32.3%) con respecto a los pacientes que presentaron temperaturas superiores a 38°C (21.3%) (OR = 1.76; IC 95% = 1.134–2.732). Además, se encontró que los pacientes con temperaturas < 36°C tuvieron más días en UCI, más días con ventilación asistida y menor implementación de paquetes de sepsis. Aunque la medición de la temperatura corporal solo se hizo en una ocasión a cada paciente y no queda claro el suministro de terapia antipirética durante la atención médica, parece evidente que la alteración en la temperatura de los pacientes con sepsis es variada y que se relaciona significativamente con el pronóstico, con mayor riesgo de muerte e ingreso a UCI en aquellos pacientes que no responden con una elevación de la temperatura corporal frente a una infección (36).

Recientemente, Bhavani SV et al llevaron a cabo un estudio de cohorte retrospectivo con 31.466 pacientes de Estados Unidos y reportaron resultados similares. Los pacientes se dividieron en 4 grupos de acuerdo con la temperatura corporal en las primeras 72 horas de estancia hospitalaria. Se encontró que el grupo que presentó temperaturas por debajo de 36°C tenía edades mayores, más comorbilidades asociadas, niveles de marcadores inflamatorios disminuidos y mayor tasa de mortalidad (9,5% frente a 2,9% en el grupo de temperatura mayor a 38°C) (3). Queda claro que la temperatura corporal es un factor pronóstico importante a tener en cuenta en pacientes con infección. Es posible que la ausencia o presencia de fiebre se relacione con una variación en la fisiopatología de la sepsis y lo que es más importante, este estudio nos muestra subgrupos de pacientes en uno de los signos vitales (temperatura) cuyas características permiten agruparlos y sientan las bases para establecer una tendencia.

En otro estudio de cohorte retrospectivo que evaluó a 654 pacientes mayores de 18 años con choque séptico en un hospital académico de Massachusetts, Filbin MR et al se propusieron evidenciar cómo influye la presentación clínica de los pacientes con sepsis en la rapidez del diagnóstico, el tiempo de inicio de los antibióticos y los desenlaces clínicos. Se dividieron los pacientes en dos grupos: aquellos con síntomas inespecíficos y aquellos con síntomas explícitos. Los síntomas

inespecíficos se definieron como aquellos que no llevaron a pensar al médico en infección grave, por ejemplo, dolor abdominal sin fiebre, fatiga o debilidad, contrario a los síntomas explícitos que llevaban a sospechar rápidamente la presencia de infección, como fiebre, escalofríos, tos con esputo productivo, disuria o exantema. Los autores encontraron que la presentación de síntomas inespecíficos se relacionó con una mayor mortalidad y con mayor retraso en la administración de antibióticos con respecto a aquellos quienes tenían síntomas explícitos, incluso después del ajuste por las variables de confusión (OR = 2.12; IC 95% = 1.32–3.4). Además, la disnea se asoció con mortalidad de forma independiente (37). Probablemente los síntomas inespecíficos se asocian con la mortalidad de dos maneras: en primer lugar, retrasando el reconocimiento de la sepsis y, por ende, el inicio tardío de antibióticos y líquidos en el paciente y, en segundo lugar, porque la fisiopatología de la sepsis en pacientes con síntomas inespecíficos sea diferente y quizás más agresiva (37).

En un estudio similar, se quiso determinar si la presencia de fiebre u otros síntomas no específicos (alteración del estado mental, malestar general/ letargia) podrían ser indicativos de infección bacteriana en adultos mayores de 65 años. Caterino et al, entre octubre del 2011 y abril del 2013, realizaron un análisis secundario de un estudio que identificaba la concordancia entre el criterio clínico de los médicos tratantes y los estándares de diagnóstico de infección bacteriana en adultos mayores. En este estudio se incluyeron 424 individuos, de los cuales a 77 se le encontró infección. En los pacientes clasificados con alteración del estado mental por medio del Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU), se determinó si había letargia o malestar general por medio de la entrevista y revisiones de las historias clínicas; además, se determinó fiebre por medio de dos puntos de corte (mayor a 38°C y mayor a 37,2°C). Se encontró que la temperatura cuando está por encima de 38°C es el hallazgo con mayor probabilidad de estar relacionado con una infección bacteriana (LR = 18,1; IC 95% = 3.92-83.60), en comparación con los síntomas no específicos [alteración del estado mental (LR = 1,4; IC 95% = 0.81-2.42) o letargia/malestar general (LR = 1,25; IC 95% = 1.01-1.53) (38). Aunque este estudio aporta información valiosa acerca del cuadro clínico que presentan los adultos mayores con infección, se puede evidenciar que la calidad de la información no es la mejor puesto que fue un análisis secundario de otro estudio y que la determinación de infección fue dada por expertos evaluando registros médicos (39). Por otra parte, no se especifica qué tratamientos se emplearon en los pacientes, lo cual pudo modificar los resultados del estudio.

Si bien la fiebre es descrita como un mecanismo de alarma y de respuesta a una noxa inflamatoria (infecciosa y no infecciosa), la hipotermia (definida como una temperatura por debajo de 36 grados centígrados) también se ha asociado a peores desenlaces, como lo demuestra un análisis secundario del estudio FORECAST, en donde la hipotermia, especialmente en pacientes con IMC normal, podría aumentar el riesgo de mortalidad y peores desenlaces comparado con una temperatura normal (40).

Así mismo, un estudio prospectivo en donde se analizaron 771 pacientes que ingresaron a urgencias con temperatura mayor a 37.5 grados, se encontró que la presencia de fiebre al ingreso aumentaba la probabilidad de mortalidad intrahospitalaria (41). Incluso, como lo demuestra un estudio retrospectivo multicéntrico de Baek MS et.al llevado a cabo en 5 hospitales en Corea, mostró que la mortalidad en pacientes con sepsis era mayor en el grupo que se presentaba con hipotermia que aquellos con normotermia o hipertermia (27.4%, 19.5% y 11.9% respectivamente) (42).

La hipotermia también juega un papel pronóstico en sepsis, como lo demuestra un estudio llevado a cabo por Park S et.al, en el cual se observó especialmente una menor tasa de medición de lactato sérico y toma de cultivos en pacientes con temperatura normal, lo cual se relaciona con mayor mortalidad intrahospitalaria (43). En otro estudio llevado a cabo por Henning DJ, la ausencia de fiebre en pacientes con sepsis se asoció con una mayor mortalidad derivada de un inicio más tardío de fluidos y antibióticos (44). Esta puede ser la causa de que pacientes con fiebre tengan un mejor pronóstico comparados con aquellos sin fiebre, admitidos en UCI, como lo demuestra un estudio de Sundén-Cullberg J, en el cual se analizaron 2225 pacientes admitidos en UCI, en quienes la mortalidad fue inversamente proporcional a la temperatura, además de menor estancia hospitalaria y mejores enfoques de cuidado (45). Así mismo, un estudio prospectivo multicéntrico de Kushimoto S, encontró que, a menor temperatura, la supervivencia era menor entre aquellos pacientes con sepsis en el departamento de emergencias, siendo la mortalidad hasta dos veces mayor comparada con aquellos sin hipotermia (46). Surge la necesidad de una mejor caracterización de los signos y síntomas de ingreso, incluyendo la hipotermia, que independientemente de la alteración de otros signos vitales, es un predictor de mortalidad en pacientes valorados en triage que se presentan con sepsis (47).

Si bien los extremos de la vida son grupos de pacientes con mayor susceptibilidad a complicaciones y mortalidad en el contexto de una infección, estudios como el de Heba Abu-Kaf et.al, un estudio de cohorte retrospectivo en el que se analizaron 409 pacientes en 7 UCI incluidos en el estudio ISR-SEPSIS de Israel, se evidenció que en pacientes menores de 45 años, la mortalidad hasta los 3 años de seguimiento posterior al egreso, fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que desarrollaron sepsis, esto en relación con diferentes comorbilidades como falla cardíaca, enfermedad renal crónica e historia previa de ACV y además con mayor severidad por índice de Charlson (48).

Y es precisamente el aspecto relacionado con las comorbilidades de los pacientes con sepsis uno de los que más influye al momento de hablar de severidad y mortalidad. En un estudio llevado a cabo en Italia en el que se evaluó la carga de mortalidad en sepsis por Grande et.al, se incluyeron aquellos pacientes incluidos en el Registro Italiano de las Causas de Mortalidad, encontrando que por registro en certificado de defunción, las principales condiciones reportadas asociadas con mortalidad por sepsis fueron otras enfermedades cardíacas (25.5%), enfermedades del riñón y del uréter (23.2%), influenza y neumonía (20.3%), enfermedad

cerebrovascular (15.6%), diabetes mellitus (14.8%), enfermedad cardíaca isquémica (13.7%), enfermedades hipertensivas (11.5%) y con una frecuencia menor del 10% demencia y enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar crónica, enfermedades de la sangre, enfermedades de la piel y del tejido celular subcutáneo, desórdenes metabólicos, neoplasias no malignas, leucemia, enfermedad de Parkinson, neoplasias malignas de colon, recto y ano, cirrosis, hepatitis viral, linfoma no Hodgkin y neoplasias malignas de la tráquea, bronquio y pulmón (49).

Se ha documentado que los pacientes ancianos que sobreviven a la sepsis tienen un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo sustancial y persistente, además de discapacidad funcional, sin dejar de lado el claro aumento en la mortalidad (50).

En un estudio retrospectivo llevado a cabo por Atamna A et.al, en el cual buscaban evaluar el impacto de la obesidad en los resultados en pacientes con infecciones, se observó que los pacientes con bajo peso, definido como un IMC menor de 20, tenían una mayor mortalidad a 30 días respecto a paciente con peso normal o incluso sobrepeso y obesidad, lo cual nos da un posible factor predictor de desenlaces en pacientes con infecciones agudas y sepsis (51). Así mismo, un estudio prospectivo realizado por Casalino E et.al en paciente con VIH admitidos en UCI, encontró que el bajo peso y el estado de salud previo a la admisión (gravedad establecida mediante puntaje SAPS I) son determinantes de la severidad con significancia estadística (52). Otro estudio de cohorte prospectivo llevado a cabo en un hospital universitario de China, encontró que la mortalidad era mayor en pacientes admitidos en UCI con sepsis cuando se presentaban con bajo peso (53). En un estudio retrospectivo llevado a cabo por Lee Y et al en el servicio de urgencias por un periodo de 9 años, encontró que la mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis fue mayor en aquellos con depleción de masa muscular evidenciada en estudios de TAC (54).

Un estudio retrospectivo en un centro de emergencias de tercer nivel llevado a cabo por Drumheller BC, analizó 411 pacientes con sepsis o choque séptico e identificó aquellos con mayor mortalidad a pesar de reanimación protocolizada, encontrando con significancia estadística, la asociación entre mortalidad intrahospitalaria y la presencia de edad mayor de 75 años, cáncer activo, estatus de no reanimación previo al ingreso al departamento de emergencias, ausencia de fiebre, hipoglicemia y necedad de intubación, lo cual nos da luces sobre condiciones previas incluso al episodio infeccioso, que pueden orientar a la predicción de malos desenlaces en pacientes con sepsis (55).

Una población especial por la carga de enfermedad que muchas veces lleva implícita, sumado a los efectos esperables producto del envejecimiento del sistema inmunológico, es la población geriátrica. Como lo muestra un estudio realizado por Lombo M et.al de casos y controles anidado en una cohorte llevado a cabo en la ciudad de Cali, los predictores de mortalidad en pacientes adultos mayores con sepsis fueron la multimorbilidad, enfermedad renal crónica, discapacidad y delirium (56). Así mismo, otro estudio llevado a cabo también en la ciudad de Cali por Chavez

et al, nos muestra que la hipertensión arterial y la presencia de enfermedades hematológicas, se asocia con una mortalidad incrementada (57).

De igual forma, en un estudio observacional prospectivo llevado a cabo por Nachtigall et.al, se encontró que la mortalidad en UCI fue mayor con significancia estadística en el grupo de género femenino (23.1% versus 13.7% en hombres, p=0.037), lo cual bajo el análisis multivariado arrojó un OR de 1.966 (95% CI, 1.045 - 3.701; p = 0.036). Además, el género (OR 1.966; 95%IC; 1.045-3.701; p=0.036), la edad (OR 1.038; IC95%; 1.013-1.063; p=0.002), el puntaje TISS-28 (OR 1.069; IC95% 1.036-1.103; <0.001) y el choque séptico (OR 1.831; IC95% 0.977-3.432; p=0.059) fueron factores asociados con mayor mortalidad en el grupo del género femenino comparado con el grupo de género masculino (58).

Como lo muestra también un estudio llevado a cabo por Pietropaoli et.al en una cohorte de 18.757 pacientes de 98 UCI, la mortalidad de pacientes de género femenino fue mayor que aquellos casos de mortalidad relacionada con sepsis, sin embargo, con diferencias importantes en cuanto a comorbilidades y manejo (59). Aunque los pacientes de género masculino parecen tener mayor incidencia de sepsis y mayor severidad de esta, la mortalidad en el género femenino como lo muestra un estudio de Sakr Y et.al, en el que se incluyeron 3.902 pacientes donde se evidenció una mortalidad global de 63.5% en mujeres versus 46.4% en hombres (p=0.007), es una mortalidad observada en el subgrupo de la previamente llamada sepsis severa, pues en la sepsis sin criterios de severidad, la mortalidad fue similar en ambos grupos (19.8% en mujeres vs 20.1% en hombres con p=0.834), lo cual plantea el interrogante del real impacto del género en cuando a mortalidad y severidad de la sepsis (60).

Otro de los aspectos importantes para tener en cuenta al momento de enfrentarnos al manejo de la sepsis es el sitio primario de infección. En un estudio llevado a cabo por Caraballo et.al, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el sitio de infección y la mortalidad hospitalaria. En este análisis secundario de una cohorte prospectiva, se identificó que la neumonía (OR 3.4: IC 95%, 2.2-5.2; p<0.001), infección de piel y tejidos blandos (OR 2.6; IC 95%, 1.4-5.0; p<0.001), bacteremia (OR 2.0; 95%CI, 1.1 - 3.6; p = 0.018), infección de foco no claro (OR 2.0; 95%CI, 1.1 - 3.8; p = 0.028) y la infección intra abdominal (OR 1.9; 95%CI, 1.1 - 3.3; p = 0.024) tenían una clara asociación con desenlace fatal (61).

Es por esto, que se torna en pilar para el entendimiento y manejo de los pacientes con sepsis y choque séptico, conocer cuáles son los factores que predicen mortalidad. En un estudio llevado a cabo por Vucelic V et.al de tipo observacional prospectivo en el cual se incluyeron 116 pacientes con sepsis, los factores predictores de mortalidad más relevantes fueron la movilidad reducida (OR 11.16, IC95%; 2.45-50.91), puntaje SOFA mayor a 4 (OR 2.37 IC95%; 1.59-3.52) y, todavía más preocupante, el uso de antibióticos inapropiados (OR 9.99, 95% CI 2.57-38.87) y el reconocimiento tardío de la sepsis en el servicio de urgencias (OR 6.59, 95% CI 1.09-39.75), resultados objetivados en el análisis uni y multivariado, siendo las principales fuentes de infección en pacientes no sobrevivientes, el tracto urinario

(25%), infección del tracto respiratorio bajo (14%) e infección de la vía biliar (3%); por otra parte el uso de antimicrobianos guiado por antibiograma, la no limitación de la movilidad previa, la ausencia de choque séptico y la menor estancia en UCI se asociaron con mejor supervivencia (62).

Es un hecho que los pacientes con infecciones graves, independiente del sitio anatómico comprometido, presentan diferentes signos, síntomas y alteraciones bioquímicas antes de consultar al servicio de urgencias. Además, la forma de presentación clínica se relaciona de manera directa con desenlaces como la mortalidad. Dilucidar y relacionar de manera directa los síntomas que presentan los pacientes junto con los resultados de ayudas diagnósticas dirigidas con el desenlace mortalidad, permitirá a los médicos identificar de manera más temprana aquellos pacientes con fenotipos específicos de sepsis y mejorará los resultados clínicos, partiendo del hecho de que cada grupo de pacientes se comporta de forma diferente, lo cual hace que determinadas intervenciones terapéuticas tengan mayor efectividad que otras de acuerdo al fenotipo al que estemos enfrentados.

IV. Metodología

A. Tipo de estudio

Estudio observacional, analítico, de cohorte prospectivo. Se realizó un análisis basado en trayectorias de signos vitales basado en grupos, en los cuales se incluyeron pacientes con sospecha de infección que ingresaron al servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia y posteriormente se estratificaron según la tendencia de signos vitales para caracterizar la asociación entre subfenotipos con la mortalidad a 30 días.

B. Población de estudio

Pacientes que ingresaron al servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia en el periodo comprendido entre noviembre del 2023 y noviembre del 2024 con sospecha de infección de cualquier origen dentro de las primeras 24 horas de su ingreso.

C. Muestra

Diseño de la muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico consecutivo o secuencial hasta completar el tamaño de la muestra en el cual se buscaron activamente pacientes con infección sospechada desde el momento de ingreso al servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia. Médico/a o enfermero/a encargado de triage y personal médico de urgencias se encargó de ingresar los pacientes a un formato de Excel versión 2306 junto a las variables de interés obtenidas.

Marco muestral

Se revisó la base de datos de los pacientes que ingresaban diariamente al servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia dispuesta en los ordenadores de este, posteriormente se verificaban los síntomas de ingreso para definir si se trataba de posible proceso infeccioso. Una vez identificados los pacientes, se revisaba la historia clínica en el software de Sophia, sistema institucional de historias clínicas de la Clínica Colombia. Posteriormente los pacientes candidatos a ingresar al estudio se ingresaron a una hoja de Excel anonimizada para su posterior búsqueda en el servicio de urgencias, firma de consentimiento informado y diligenciamiento del cuestionario. Una vez firmado el consentimiento informado y habiendo diligenciado el cuestionario, se revisaron los datos de paraclínicos en la plataforma Athenea, sistema institucional de resultados de laboratorio de la Clínica Colombia.

Tamaño de la muestra

En la comparación de la mortalidad entre los grupos o subfenotipos dinámicos, con una confiabilidad del 95% y un poder del 80%, con riesgo en expuestos: 3.8% vs riesgo en no expuestos 2.2%, con una relación 1:3, el tamaño de la muestra fue de 675 pacientes.

D. Variables de estudio

La definición y operacionalización de las variables de estudio se anexa (anexo 2).

Variable dependiente: mortalidad a 30 días posteriores al momento del ingreso del paciente al estudio.

Variable independiente:

- Subfenotipos de signos vitales:

- Subfenotipo A: alteración de todos los signos vitales.
- Subfenotipo B: alteración de al menos un signo vital e hipertensión arterial.
- Subfenotipo C: ninguna o mínima alteración de los signos vitales.
- Subfenotipo D: solamente hipotensión arterial.

- Signos vitales:

- Frecuencia cardíaca
- Frecuencia respiratoria
- Presión arterial sistólica
- Presión arterial diastólica
- Temperatura
- Saturación de oxígeno
- Escala de coma de Glasgow.

Variables de confusión:

- Características demográficas

- Sexo
- Edad

- Características del paciente

- Índice de masa corporal
- Disnea
- Pérdida de peso
- Deambulación
- Resistencia
- Fatigabilidad
- Fragilidad
- Toma de antibióticos en últimos 90 días
- Hospitalización en últimos 30 días

- Requerimiento de soportes

- Terapia de reemplazo renal
- Ventilación mecánica
- Vasopresor / inotrópico

- Comorbilidades

- Falla cardíaca
- EPOC
- Hipertensión arterial
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedad hepática
- Infarto agudo de miocardio
- Enfermedad vascular periférica
- Enfermedad cerebrovascular
- Patología del tejido conectivo
- Úlcera péptica
- Diabetes mellitus
- Leucemia
- Linfoma maligno
- Metástasis sólida
- Cáncer activo
- Alguna comorbilidad

- Tipo de infección

- Neumonía
- Infección intraabdominal
- Infección de vías urinarias
- Infección de piel y tejidos blandos
- Infección del sistema nervioso central
- Endocarditis infecciosa
- Infección asociada a catéter
- Infección de origen desconocido

- Laboratorios

- Leucocitos
- Recuento absoluto de neutrófilos
- Linfocitos
- Índice neutrófilo / linfocito
- Proteína C reactiva (PCR)
- Velocidad de sedimentación globular (VSG)
- Ácido láctico
- Hemoglobina
- Tiempo de protrombina (PT)
- Tiempo de tromboplastina (PTT)
- Creatinina
- Presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (PAFI)

E. Diseño e instrumento de recolección de datos

Se diseñó un cuestionario para aplicar a todos los pacientes candidatos a ingresar al estudio posterior a la firma del consentimiento informado (ver anexo 3). Se ingresaron al estudio pacientes atendidos entre los meses de noviembre de 2023 y diciembre de 2024 atendidos en el servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia que ingresaron con sospecha de infección. Dicho cuestionario se construyó con base en 3 capítulos correspondientes a:

- Capítulo I: características demográficas (edad, sexo, ciudad de residencia, ocupación, con quien vive).

- Capítulo II: antecedentes médicos (índice de masa corporal, disnea, pérdida de 5% o más de peso corporal en los últimos 6 meses, dificultad para la deambulación -caminar 100 metros o una cuadra-, resistencia -dificultad para subir al menos 10 escalones-, fatigabilidad -sensación de cansancio la mayor parte del día-, toma de antibióticos en últimos 90 días, hospitalización en últimos 30 días, tiempo de inicio de síntomas -en horas-, falla cardíaca, EPOC, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad del tejido conectivo -lupus, artritis reumatoide, esclerodermia, Sjögren, dermatomiositis, polimiositis, vasculitis-,

úlcera péptica, diabetes mellitus, leucemia, linfoma maligno, metástasis sólida, SIDA, cáncer activo -que se encuentra en tratamiento-).

- Capítulo III: antecedentes vacunales (estado de vacunación de COVID-19).

Para cada una de las respuestas a las preguntas relacionadas con la presencia o ausencia de cada variable cualitativa dicotómica, se adoptó la convención de 0 (ausencia) y 1 (presencia) de la variable.

Teniendo en cuenta las diferentes variables descritas y para asegurar la calidad y homogeneidad de la información se construyó una base de datos en Excel versión 2506 para Microsoft 365 anonimizada en donde se incluyeron cada una de las variables de forma clara y fácil de identificar por parte del personal encargado de su diligenciamiento, de tal forma que con cada paciente que ingresaba al estudio, se podían incluir de forma práctica todas las respuestas dadas por el paciente y/o su cuidador y así mismo las variables que se buscaban en la historia clínica o en el sistema de laboratorios de la Clínica Universitaria Colombia.

Los variables cuantitativas continuas se anotaron de la misma forma en que aparecían en los resultados de los laboratorios (números enteros) tras su revisión en el software Athenea, sistema institucional de resultados de laboratorio de la Clínica Colombia. La edad se anotó en números enteros y para el sexo se adoptó la convención de 0 si era de sexo femenino y 1 sexo masculino.

Al final del instrumento de recolección de datos, se dejó una casilla para anotar la mortalidad, con la convención de 0 si el paciente no había fallecido y 1 si el paciente si había fallecido.

F. Procedimiento de recolección de la información

Tras encontrar a un paciente elegible para formar parte del estudio, se realizó el proceso de consentimiento informado (ver anexo 1), y se obtuvo información suministrada por el paciente y su familiar (cuidador) tomador de decisiones, si se requiriera. Adicionalmente algunos datos se tomaron de la historia clínica contenida en el software de Avicena y Sophia, adicional a datos paraclínicos e imagenológicos del software de laboratorios y care-stream respectivamente. Se siguieron los siguientes pasos:

- Se identificaron los pacientes con cumplían los criterios de selección y se revisaron las historias clínicas de cada uno de ellos para realizar la búsqueda de las variables de medición propuestas.
- Se analizó la información consignada en la historia clínica automatizada en el sistema Sophia de la Clínica Universitaria Colombia y los resultados de laboratorio incluidos en el sistema Athenea.
- Se registró en los formatos de recolección la información por parte del grupo de investigación y se evaluó la información obtenida y los datos faltantes.

- Se corroboraron y completaron los datos de las variables de estudio, revisando las historias clínicas digitadas en el software Sophia de la Clínica Universitaria Colombia.
- Se digitó la información obtenida en una base de datos diseñada en Excel versión 2605 para Microsoft 365.
- Se depuró y procesó la información en el paquete SPSS versión 25.0, en Stata versión 15.0, teniendo en cuenta el plan de análisis realizado.

Se realizó la recolección de datos por parte del personal de la investigación, previamente entrenado y de acuerdo con la definición y codificación de la matriz de variables, para garantizar el adecuado registro y calidad de los datos. Durante el proceso de recolección se realizó auditoría a la base de datos para identificar la presencia de datos incongruentes y poder rectificar la información. Para el registro de los datos se utilizó Excel versión 2506 para Microsoft 365. Al finalizar la recolección de la información, se hizo revisión de todos los pacientes para verificar la información contra los registros electrónicos. En caso de evidenciarse errores en la información digitada, éstos fueron corregidos.

G. Validez: sesgo y variables de confusión

Sesgo de selección: este sesgo fue controlado con el cumplimiento estricto de los criterios de inclusión y exclusión determinados para la investigación y claramente identificados y descritos en el instrumento de recolección de datos. Los pacientes fueron seleccionados por muestreo consecutivo o secuencial a conveniencia.

Sesgo de información: los desenlaces y la variable independiente (en nuestro caso mortalidad) fueron medidos mediante consulta en el registro institucional de defunciones y corroborada por medio de llamada telefónica a los familiares de los pacientes, así como en la sección de consulta de defunciones de la página web de la Registraduría Nacional del Estado Civil. Además, para la recolección de las variables de confusión se creó una base de datos estandarizada con respuestas relacionadas claras y bien definidas, la cual se completó por los investigadores del estudio previamente entrenados para tal fin (control de sesgo de registro y de mala clasificación). Así mismo, dentro del instrumento de recolección de datos se encontraban las preguntas a realizar de forma clara a cada participante del estudio. Se realizó además control periódico y auditoría a los datos incluidos en el instrumento de recolección de datos mediante consulta de cada una de las historias clínicas de los pacientes incluidos tres veces por semana y se cotejó que los datos estuvieran correctamente diligenciados para disminuir el riesgo de sesgo de medición y registro.

Sesgo de confusión: se midieron variables que se comportan como confusoras tales fueron incluidas en el análisis multivariable.

H. Análisis estadístico

En el análisis de datos, para variables cualitativas se calcularon las medidas de frecuencia absoluta y relativa en porcentaje y en las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central como media y mediana, medidas de dispersión como rango y desviación estándar, y medidas de dispersión como percentiles y cuartiles, se evaluó la normalidad con la prueba de Shapiro Wilk y Kolmogórov-Smirnov. Se midió la incidencia de requerimiento de soporte vasopresor, inotrópico, ventilatorio y renal como un porcentaje. Se construyó en categorías independientes los grupos de trayectorias y se midió con distribuciones de frecuencias absolutas y porcentuales.
.
Se realizó el análisis bivariado, para la variable categórica de los grupos de trayectoria (las otras variables clínicas y demográficas) con mortalidad a 30 días con la prueba de Ji- cuadrado de Pearson o razón de verosimilitud asintótica o exacta (valores esperados z< 5).

Finalmente se realizó una regresión logística incondicional y un modelo Log binomial negativa ajustando por las variables de confusión. El nivel de significancia del 5% ($p<0.05$).

Se excluyeron los pacientes que fallecieron o se dieron de alta desde el servicio de urgencias en las primeras 24 horas de su ingreso además de aquellos pacientes que no tenían al menos 6 mediciones de signos vitales en las primeras 24 horas de su ingreso al servicio de urgencias, pues el desarrollo del modelo de trayectoria requería múltiples mediciones longitudinales. Además, debido a la complejidad del sistema de referencia y contrarreferencia y la posibilidad de falta de información completa y veraz del estado clínico de los pacientes, se decidió excluir a los pacientes que ingresaron remitidos de otras instituciones de salud, pues las conductas médicas externas, de traslado y otras, podían influir en los signos vitales, lo cual alteraría nuestras mediciones.

Puesto que el objetivo era describir una cohorte prospectiva en donde en muchos casos no lograríamos una confirmación microbiológica de la infección (cultivos), desarrollamos y validamos el modelo de subfenotipo en todos los pacientes que acudieron al servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia con sospecha de infección, más no infección confirmada.

Se realizaron mediciones de signos vitales (temperatura corporal, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica y diastólica) en las primeras 24 horas de ingreso al servicio de urgencias. Se excluyeron los registros erróneos de signos vitales, o en caso de que no se hubiesen tomado en una hora en particular, se estimó la probabilidad con base en un algoritmo de modelo de trayectoria basado en grupos (GBTM por sus siglas en inglés). Si se contaba con múltiples mediciones en una misma hora, se hizo una medición media para el análisis subsecuente.

El algoritmo de GBTM se aplicó a los datos de signos vitales. Este es un modelo de mezcla finita y se utiliza para identificar grupos de pacientes que siguen trayectorias

similares de variables a lo largo del tiempo o que tienen características similares. El algoritmo calcula los coeficientes subyacentes para las funciones polinómicas que describen las trayectorias de los signos vitales a lo largo del tiempo para cada uno de los grupos. Antes de ajustar el modelo se utilizaron pruebas de razón de verosimilitud para determinar la forma polinomial que mejor se adaptara a cada signo vital (es decir, lineal frente a cuadrática). Con el modelo GBTM especificamos previamente las formas polinómicas seleccionadas para cada signo vital y probamos modelos de 2, 3, 4, 5 y 6 grupos. Los modelos resultantes con un número variable de sus fenotipos se compararon utilizando: 1) Criterios de información bayesianos (una métrica de que también ajusta el modelo a los datos con penalización por complejidad creciente), y 2) Distribución de subgrupos (si uno o más subfenotipos contienen menos del 5% de la cohorte, este no sería elegible para la selección). Después de seleccionar el modelo óptimo, a los pacientes se les asignó el subfenotipo al cual tenían la mayor probabilidad de pertenecer. El ajuste del modelo se evaluó asegurando que la probabilidad posterior promedio de pertenencia al grupo fuera ≥70%. Se evaluó la concordancia entre el modelo completo de 24 horas y los modelos parsimoniosos de 1 a 23 horas de datos de signos vitales para probar si con menos mediciones era suficiente para clasificar en subgrupos (3).

A continuación, se aplicó el modelo de entrenamiento completo de 24 horas a los datos de validación los subfenotipos que se definieron mediante un conjunto de 5 funciones polinómicas únicas que describieron cada signo vital en función del tiempo desde la presentación en la clínica. (por ejemplo: temperatura = $\beta 0+\beta 1*Tiempo+\beta 2*Tiempo2$). Como se ha realizado en trabajos como el de Bhavani et. al los pacientes en la cohorte se clasificaron según la trayectoria del subfenotipo que resultó en el error cuadrático medio más bajo (3).

Las diferencias demográficas, de comorbilidades, las características clínicas y de laboratorio entre los fenotipos de pacientes con sepsis se compararon mediante análisis de varianza (ANOVA) o pruebas de chi-cuadrado, según correspondía. Se evaluó la asociación de los subfenotipos de sepsis con la necesidad de terapia de reemplazo renal, ventilación mecánica, vasopresores, inotrópicos y mortalidad hospitalaria a los 30 días (3).

Los valores de laboratorio de las primeras 24 horas de ingreso a urgencias, se compararon entre subfenotipos usando análisis de varianza (ANOVA). Dado el conjunto de variables de laboratorio, todas las pruebas significativas se corrigieron para pruebas múltiples utilizando la corrección de Bonferroni (3). Si un paciente tenía múltiples mediciones, se utilizó el valor máximo obtenido en el rango de las primeras 24 horas de ingreso. No se utilizó ningún proceso de amputación de datos en caso de laboratorios faltantes.

El resultado primario o variable dependiente fue la mortalidad a 30 días. Se realizó una regresión logística para evaluar la asociación entre subfenotipos y mortalidad a 30 días, ajustando por edad, sexo y comorbilidades. El subfenotipo más prevalente en la cohorte fue el grupo de referencia del estudio.

I. Aspectos bioéticos

Este estudio se realizó basado en la información suministrada directamente por los pacientes seleccionados o sus familiares. También se tomó información de las historias clínicas de estos, facilitadas por la Clínica Universitaria Colombia.

Para la obtención de la información suministrada por el paciente y sus familiares se propuso como uno de los criterios de inclusión, la firma de un consentimiento informado en el que se expresaba el objetivo principal de la investigación, la confidencialidad y manejo de la información, su participación voluntaria y el derecho a retirarse del estudio en cualquier momento, siempre haciendo la claridad de que la información consignada y los datos suministrados por el paciente, serían tratados de forma anónima.

Para la información obtenida de las historias clínicas facilitadas por la Clínica Universitaria Colombia, se consideró que no existía ningún riesgo concomitante para el paciente. Se garantizó, por parte de los investigadores, completa confidencialidad, cumplimiento del secreto médico y protección de la identidad del paciente.

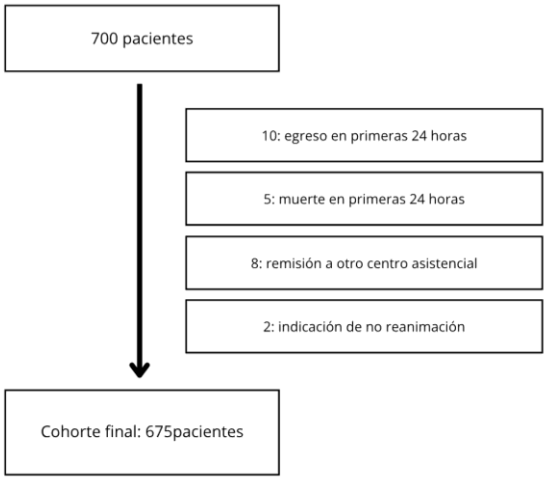
V. Resultados

A. Cohorte general

La cohorte inicial estuvo conformada por 700 pacientes mayores de 18 años que ingresaron al servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia entre diciembre de 2023 y diciembre de 2024. A todos ellos se les evaluaron los signos vitales durante las primeras 24 horas de atención. Del total, se excluyeron 25 pacientes, de los cuales 10 fueron dados de alta dentro de las primeras 24 horas, 5 fallecieron en ese mismo periodo, 8 fueron remitidos a otros centros asistenciales y 2 contaban con indicación de no reanimación. Después de aplicar estos criterios de exclusión, la muestra final quedó conformada por 675 pacientes. En todos los casos, se obtuvo el consentimiento informado para el uso de la información clínica con fines investigativos. La identificación y seguimiento de cada paciente incluido en el estudio se realizó a través del sistema electrónico institucional de historias clínicas (figura 1).

La edad mínima edad fue de 18 y la máxima de 96 años, con un promedio de 59.2±19.3 años (mediana=63.0 años); el grupo etario más frecuente en los grupos A y C fueron los pacientes entre 60 y 69 años y en el grupo B y D mayores de 70 años. En cuanto al sexo, en el grupo A y en el grupo D fue más frecuente el sexo femenino comparado con el grupo B y C que tuvieron predominio de pacientes del sexo masculino.

Figura 1. Diagrama de flujo de proceso de selección y conformación final de la muestra de pacientes con sospecha de infección en el servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia (2023-2024).



B. Clasificación por subfenotipos

Los participantes en el estudio se dividieron en 4 grupos de acuerdo con el comportamiento de los signos vitales en las primeras 24 horas de ingreso al servicio de urgencias que corresponden a los subfenotipos que denominamos A, B C y D. En cada grupo la distribución de pacientes fue la siguiente: grupo A 18 pacientes (2.66%) que correspondió a aquellos pacientes que tuvieron alteradas todas las mediciones de signos vitales (hipotensión, taquicardia, taquipnea, fiebre); grupo B 62 pacientes (9.2%) con aquellos pacientes que tenían al menos una alteración en los signos vitales durante las primeras 24 horas con un predominio de hipertensión arterial; grupo C 128 pacientes (19%) conformado por pacientes sin ninguna o mínima alteración de los signos vitales (grupo control) y grupo D 467 pacientes (69.2%) conformado por aquellos pacientes que solamente presentaban hipotensión arterial.

C. Características sociodemográficas y clínicas por subfenotipos

En cuanto a la edad, se clasificaron los individuos en cinco grupos etarios: menores de 40 años, 40–49 años, 50–59 años, 60–69 años y 70 años o más. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos; sin embargo, el grupo C estuvo conformado por individuos más jóvenes, con un 27.3% de sus integrantes menores de 40 años, mientras que en el grupo D este grupo etario representa solo el 18.6%. En el grupo D, 38.3% de individuos tenían 70 años o más, seguido del grupo B (30.6%). El grupo A presento con mayor frecuencia individuos entre 60 y 69 años con un 33.3%. En contraste, los individuos de 40–59 años se distribuyen de manera más uniforme entre las cohortes, sin diferencias marcadas. Respecto al sexo, el análisis muestra un valor p de 0.008, lo que indica una diferencia estadísticamente significativa entre las cohortes. El grupo A tiene una mayoría de individuos de sexo femenino (61.1%), al igual que el grupo D (51.4%). En contraste, el grupo B estuvo conformado predominantemente por individuos de

sexo masculino (69.4%), seguido por el grupo C con 56.3% de hombres (ver tabla 1 y 2).

Tabla 1. Clasificación por subfenotipos de signos vitales de pacientes con sospecha de infección en el servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia (2023-2024).

SUB-FENOTIPO	SEXO (n, %)		EDAD (EN AÑOS)					MORTALIDAD (n, %)	OR (CI 95%)
	MASCULINO	FEMENINO	<40	40-49	50-59	60-69	>70		
A	7 (38.9%	11 (61.1%)	4 (22.2%)	3 (16.7%)	2 (11.1%)	6 (33.3%)	3 (16.7%)	3 (16.7%)	8.33 (1.54-45.02)
B	43 (69.4%)	19 (30.6%)	12 (19.4%)	9 (14.5%)	8 (12.9%)	14 (22.6%)	19 (30.6%)	4 (6.5%	2.87 (0.62-13.25)
C	72 (56.3%)	56 (43.8%)	35 (27.3%)	21 (16.4%)	16 (12.5%)	26 (20.3%)	30 (23.4%)	3 (2.3%)	1
D	227 (48.6%)	240 (51.4%	87 (18.6%)	41 (8.8%)	55 (11.8%)	105 (22.5%)	179 (38.3%)	48 (10.3%)	4.77 (1.46-15.58)

Tabla 2. Características sociodemográficas entre subfenotipos de la cohorte pacientes con sospecha de infección en el servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia (2023-2024).

		Subfenotipos							
		A		B		C		D	
		Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas
Grupos etarios (p=0.060)	< 40	4	22.2%	12	19.4%	35	27.3%	87	18.6%
	40-49	3	16.7%	9	14.5%	21	16.4%	41	8.8%
	50-59	2	11.1%	8	12.9%	16	12.5%	55	11.8%
	60-69	6	33.3%	14	22.6%	26	20.3%	105	22.5%
	>= 70	3	16.7%	19	30.6%	30	23.4%	179	38.3%
	Total	18	100.0%	62	100.0%	128	100.0%	467	100.0%
Sexo (p=0.008)	Femenino	11	61.1%	19	30.6%	56	43.8%	240	51.4%
	Masculino	7	38.9%	43	69.4%	72	56.3%	227	48.6%
	Total	18	100.0%	62	100.0%	128	100.0%	467	100.0%

En la asociación entre las variables clínicas con los subfenotipos, se encontraron diferencias significativas en el antecedente de hospitalización en últimos 30 días, con mayor frecuencia en el grupo D y B seguido del grupo C y A; el requerimiento de ventilación mecánica fue mayor en el grupo A seguido del grupo D sin documentar esta variable en los grupos B y C; en cuanto al soporte vasopresor/inotrópico, fue mayor en el grupo A seguido del grupo D y B sin documentar este soporte en individuos del grupo C; con respecto al antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se presentó con mayor frecuencia en el grupo D seguido del grupo B, C y A; la frecuencia de enfermedad arterial periférica fue mayor en el grupo D seguido del grupo B y C (estos dos grupos con igual número de casos) y finalmente el grupo A; el antecedente de patología del

tejido conectivo fue mucho más frecuente en el grupo A seguido en el grupo D, el grupo B y el C; leucemia se presentó con mayor frecuencia en el grupo B seguido del grupo D sin registrar casos e el grupo A ni en el grupo C; en cuanto al estado de fragilidad se encontró que en los individuos del grupo A fue más frecuente en comparación con el grupo D seguido del grupo B y C (ver tabla 2).

Si bien no se encontró diferencia estadísticamente significativa, los grupos A y D tuvieron con mayor frecuencia menor resistencia física, mayor frecuencia de enfermedad renal crónica, diabetes mellitus y en general mayor comorbilidad; en el grupo A se encontró con mayor frecuencia fatigabilidad, toma de antibióticos en los últimos 30 días, falla cardíaca; el grupo D requirió con mayor frecuencia terapia de reemplazo renal, se encontró mayor frecuencia de enfermedad hepática e infarto agudo de miocardio; el grupo B presentó mayor frecuencia de enfermedad cerebrovascular (ver tabla 2).

En cuanto al tipo de infección, se encontró diferencia estadísticamente significativa en neumonía, la cual fue más frecuente en el grupo A seguida del grupo B el grupo D y finalmente el grupo C; la infección de piel y tejidos blandos fue más frecuente en el grupo C, seguida del grupo D y con porcentajes muy similares en el grupo A y B; en cuanto a infección del sistema nervioso central (SNC) se presentó más frecuentemente en el grupo A seguido del grupo C, el grupo B y grupo D. Si bien no se encontró diferencia estadísticamente significativa, la infección de vías urinarias fue más frecuente en el grupo B y endocarditis e infección asociada a catéter en el grupo A (ver tabla 2).

Tabla 3. Factores clínicos entre subfenotipos de la cohorte pacientes con sospecha de infección en el servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia (2023-2024)

			Subfenotipos				Total
			A	B	C	D	
HOSPITALIZACIÓN EN ÚLTIMOS 30 DÍAS (p=0.028)	-	Recuento	14	42	93	281	430
		% dentro de subfenotipo	77.8%	67.7%	72.7%	60.2%	63.7%
	+	Recuento	4	20	35	186	245
		% dentro de subfenotipo	22.2%	32.3%	27.3%	39.8%	36.3%
Total		Recuento	18	62	128	467	675
		% dentro de subfenotipo	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
REQUIRIÓ VENTILACIÓN MECÁNICA EN PRIMERAS 48 HORAS (p<0.001)	-	Recuento	15	62	128	452	657
		% dentro de subfenotipo	83.3%	100.0%	100.0%	96.8%	97.3%
	+	Recuento	3	0	0	15	18
		% dentro de subfenotipo	16.7%	0.0%	0.0%	3.2%	2.7%
Total		Recuento	18	62	128	467	675

		% dentro de subfenotipo	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
REQUIRIÓ VASOPRESOR / INOTRÓPICO EN PRIMERAS 48 HORAS (p<0.001)	-	Recuento	15	61	128	435	639
		% dentro de subfenotipo	83.3%	98.4%	100.0%	93.1%	94.7%
	+	Recuento	3	1	0	32	36
		% dentro de subfenotipo	16.7%	1.6%	0.0%	6.9%	5.3%
Total		Recuento	18	62	128	467	675
		% dentro de subfenotipo	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
EPOC (p=0.022)	-	Recuento	18	57	122	414	611
		% dentro de subfenotipo	100.0%	91.9%	95.3%	88.7%	90.5%
	+	Recuento	0	5	6	53	64
		% dentro de subfenotipo	0.0%	8.1%	4.7%	11.3%	9.5%
Total		Recuento	18	62	128	467	675
		% dentro de subfenotipo	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
NEUMONÍA (p=0.002)	-	Recuento	11	43	114	363	531
		% dentro de subfenotipo	61.1%	69.4%	89.1%	77.7%	78.7%
	+	Recuento	7	19	14	104	144
		% dentro de subfenotipo	38.9%	30.6%	10.9%	22.3%	21.3%
Total		Recuento	18	62	128	467	675
		% dentro de subfenotipo	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
INFECCIÓN DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS (p=0.002)	-	Recuento	16	55	85	367	523
		% dentro de subfenotipo	88.9%	88.7%	66.4%	78.6%	77.5%
	+	Recuento	2	7	43	100	152
		% dentro de subfenotipo	11.1%	11.3%	33.6%	21.4%	22.5%
Total		Recuento	18	62	128	467	675
		% dentro de subfenotipo	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
INFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (p=0.021)	-	Recuento	17	60	123	464	664
		% dentro de subfenotipo	94.4%	96.8%	96.1%	99.4%	98.4%
	+	Recuento	1	2	5	3	11
		% dentro de subfenotipo	5.6%	3.2%	3.9%	0.6%	1.6%
Total		Recuento	18	62	128	467	675
		% dentro de subfenotipo	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	-	Recuento	18	61	126	438	643

ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA (p=0.027)		% dentro de subfenotipo	100.0%	98.4%	98.4%	93.8%	95.3%
	+	Recuento	0	1	2	29	32
		% dentro de subfenotipo	0.0%	1.6%	1.6%	6.2%	4.7%
Total		Recuento	18	62	128	467	675
		% dentro de subfenotipo	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
PATOLOGÍA DEL TEJIDO CONECTIVO (p=0.015)	-	Recuento	14	60	125	434	633
		% dentro de subfenotipo	77.8%	96.8%	97.7%	92.9%	93.8%
	+	Recuento	4	2	3	33	42
		% dentro de subfenotipo	22.2%	3.2%	2.3%	7.1%	6.2%
Total		Recuento	18	62	128	467	675
		% dentro de subfenotipo	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
LEUCEMIA (p=0.003)	-	Recuento	18	57	128	448	651
		% dentro de subfenotipo	100.0%	91.9%	100.0%	95.9%	96.4%
	+	Recuento	0	5	0	19	24
		% dentro de subfenotipo	0.0%	8.1%	0.0%	4.1%	3.6%
Total		Recuento	18	62	128	467	675
		% dentro de subfenotipo	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
FRAGILIDAD (ESCALA FRAIL) (p<0.001)	-	Recuento	10	44	103	288	445
		% dentro de subfenotipo	55.6%	71.0%	80.5%	61.7%	65.9%
	+	Recuento	8	18	25	179	230
		% dentro de subfenotipo	44.4%	29.0%	19.5%	38.3%	34.1%
Total		Recuento	18	62	128	467	675
		% dentro de subfenotipo	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

En cuanto al requerimiento de terapia de reemplazo renal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subfenotipos, aunque se observó con mayor frecuencia en el grupo D seguido del grupo C, B y A; si se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto al requerimiento de ventilación mecánica, el cual fue más frecuente en el grupo A seguido del grupo D, sin documentar casos en los grupos B y C; en cuanto al requerimiento de soporte inotrópico/vasopresor también se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo A, seguido del grupo D y B, sin documentar casos en el grupo C. Estos hallazgos se correlacionan con una mayor severidad de la infección y mayor mortalidad en el grupo A.

Tabla 4. Requerimiento de terapia de reemplazo renal, ventilación mecánica, vasopresor e inotrópico de la cohorte de pacientes con sospecha de infección en el servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia (2023-2024)

			Subfenotipos				Total
			A	B	C	D	
REQUIRIÓ TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL EN PRIMERAS 48 HORAS (p=0.172)	-	Recuento	18	60	122	432	632
		% dentro de subfenotipo	100.0%	96.8%	95.3%	92.5%	93.6%
	+	Recuento	0	2	6	35	43
		% dentro de subfenotipo	0.0%	3.2%	4.7%	7.5%	6.4%
Total		Recuento	18	62	128	467	675
		% dentro de subfenotipo	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
REQUIRIÓ VENTILACIÓN MECÁNICA EN PRIMERAS 48 HORAS (p<0.001)	-	Recuento	15	62	128	452	657
		% dentro de subfenotipo	83.3%	100.0%	100.0%	96.8%	97.3%
	+	Recuento	3	0	0	15	18
		% dentro de subfenotipo	16.7%	0.0%	0.0%	3.2%	2.7%
Total		Recuento	18	62	128	467	675
		% dentro de subfenotipo	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
REQUIRIÓ VASOPRESOR / INOTRÓPICO EN PRIMERAS 48 HORAS (p<0.001)	-	Recuento	15	61	128	435	639
		% dentro de subfenotipo	83.3%	98.4%	100.0%	93.1%	94.7%
	+	Recuento	3	1	0	32	36
		% dentro de subfenotipo	16.7%	1.6%	0.0%	6.9%	5.3%
Total		Recuento	18	62	128	467	675
		% dentro de subfenotipo	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

D. Características de laboratorio por subfenotipos

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis de subfenotipos. Así, se evidenció mayor leucocitosis en los grupos B y A comparado con el grupo D y C, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre los grupos B con C y B con D; en cuanto al recuento absoluto de neutrófilos, se encontró mayor número de estas células en pacientes de los grupos B y A comparado con los grupos D y C, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre los grupos B con C y B con D; así mismo, se evidenciaron mayor niveles de linfocitos en los grupos B y C comparado con los grupos D y A, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre B y D; en cuanto al índice neutrófilo/linfocito, se encontró un

mayor cociente en el grupo A seguido del grupo D y con un menor cociente en los grupos B y C, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre grupos A con C; los niveles de PCR también tuvieron diferencia significativa, siendo en los grupos B y D en donde se registraron mayores niveles, seguido del grupo A y C con diferencia estadísticamente significativa entre los grupos A con C, B con C y D con C; los niveles de ácido láctico se vieron mayormente elevados en el grupo A seguido del grupo D, B y C, con diferencia estadísticamente significativa entre los grupos C con D; en cuanto a los niveles de hemoglobina, se encontró mayor frecuencia de anemia en los grupos D y A seguidos de los grupos C y B con diferencia estadísticamente significativa entre los grupos B con D y C con D; el PTT (tiempo de tromboplastina), los pacientes de los grupos A y C fueron los que tuvieron la mayor prolongación comparado con los grupos B y D, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre los grupos A y D; finalmente, los niveles de PAFI (cociente entre la presión de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno por gases arteriales) fueron menores en los grupos C y D seguidos de los grupos B y A con diferencia estadísticamente significativa entre los grupos B con C y D con C. De esta forma, se encuentra que los grupos B y D fueron los aquellos con mayor alteración en valores de laboratorio (ver tabla 4).

Si bien no se encontró diferencia estadísticamente significativa, si se observó mayores niveles de VSG en los grupos D y A seguido de los grupos B y C; en cuanto al nivel de plaquetas, estas fueron menores en los grupos B y D seguido de los grupos A y C; en cuanto al tiempo de protrombina (PT), este estuvo más prolongado en los grupos D y B seguido de los grupos A y C; en cuanto a la función renal evaluada mediante niveles de creatinina, los pacientes de los grupos B y A tuvieron mayores niveles de esta sustancia en suero comparado con los pacientes de los grupos B y C; finalmente, se observó mayores niveles de bilirrubina en los grupos D y A seguido de los grupos C y B (ver tabla 4).

Tabla 5. Características paraclínicas entre subfenotipos de la cohorte pacientes con sospecha de infección en el servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia (2023-2024)

		N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
LEUCOCITOS (p=0.040)	A	18	13397.22	7.176.347	1.691.481	9828.51	16965.94	2210	25160
	B	62	15842.74	20.797.560	2.641.293	10561.15	21124.33	580	149820
	C	128	10597.95	4.942.481	436.858	9733.49	11462.42	2470	32810
	D	466	12313.32	11.696.897	541.848	11248.55	13378.10	100	208000
	Total	674	12341.17	11.890.560	458.007	11441.87	13240.46	100	208000
RECUENTO ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS (p=0.001)	A	18	11127.22	6.513.525	1.535.253	7888.12	14366.32	1290	23230
	B	62	11994.35	12.349.497	1.568.388	8858.17	15130.54	280	73560
	C	128	7779.18	4.517.477	399.292	6989.05	8569.31	150	26300

	D	466	9382.24	6.809.993	315.467	8762.33	10002.16	0	48800
	Total	674	9364.69	7.210.230	277.728	8819.37	9910.01	0	73560
LINFOCITOS (p=0.002)	A	18	1017.78	770.451	181.597	634.64	1400.91	150	2500
	B	62	2329.52	5.263.661	668.486	992.80	3666.24	60	40550
	C	128	1662.42	927.882	82.014	1500.13	1824.71	100	4770
	D	466	1400.13	1.133.023	52.486	1296.99	1503.27	0	12360
	Total	674	1525.22	1.912.223	73.656	1380.60	1669.85	0	40550
ÍNDICE NEUTRÓFILO/ LINFOCITO (p=0.004)	A	18	20.304.233.245.050.000	21.945.343.744.543.900	5.172.567.125.745.590	9.391.070.545.763.740	31.217.395.944.336.400	1.454.545.454.545.450	87.869.565.217.391.300
	B	62	10.001.785.697.985.300	8.321.767.798.750.330	1.056.865.567.307.380	7.888.452.383.428.810	12.115.119.012.541.800	.150431565967941	46.000.000.000.000.000
	C	128	7.648.725.100.072.030	12.486.910.993.720.700	1.103.697.429.966.600	5.464.707.065.253.280	9.832.743.134.890.780	.084745762711864	100.000.000.000.000.000
	D	467	11.794.591.453.901.500	17.191.887.565.804.400	.795545680333538	10.231.290.319.135.000	13.357.892.588.668.000	.000000000000000	174.000.000.000.000.000
	Total	675	11.070.663.605.136.600	16.034.747.135.522.600	.617177705005440	9.858.841.417.119.850	12.282.485.793.153.400	.000000000000000	174.000.000.000.000.000
PROTEÍNAC REACTIVA (PCR) (p<0.001)	A	14	1.743.643	13.472.108	3.600.572	965.786	2.521.499	29.45	426.74
	B	52	1.479.892	10.247.576	1.421.083	1.194.598	1.765.187	.49	479.00
	C	107	727.393	7.598.272	734.553	581.760	873.025	.60	328.96
	D	366	1.396.836	10.960.943	572.938	1.284.168	1.509.503	.00	445.10
	Total	539	1.280.962	10.731.830	462.253	1.190.157	1.371.766	.00	479.00
VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR (VSG) (p=0.703)	A	8	38.88	32.224	11.393	11.93	65.82	5	102
	B	39	35.49	29.218	4.679	26.02	44.96	2	100
	C	80	35.25	30.069	3.362	28.56	41.94	2	120
	D	285	39.14	29.360	1.739	35.72	42.57	1	120
	Total	412	38.04	29.480	1.452	35.18	40.89	1	120
ÁCIDO LÁCTICO (p=0.030)	A	15	1.967	17.303	.4468	1.008	2.925	.4	6.7
	B	45	1.422	10.473	.1561	1.108	1.737	.5	7.0
	C	74	1.199	.5992	.0697	1.060	1.337	.3	4.0
	D	332	1.685	15.475	.0849	1.518	1.852	.4	17.0
	Total	466	1.591	14.118	.0654	1.463	1.720	.3	17.0
HEMOGLOBIN A (p<0.001)	A	18	125.889	217.144	.51181	115.091	136.687	7.90	17.00
	B	62	132.984	301.110	.38241	125.337	140.631	7.30	18.20

	C	128	132.094	254.120	.22461	127.649	136.538	3.60	18.40
	D	466	121.281	288.953	.13386	118.651	123.912	3.60	19.60
	Total	674	124.534	285.948	.11014	122.372	126.697	3.60	19.60
PLAQUETAS (p=0.083)	A	18	290222.22	137.562.630	32.423.823	221813.94	358630.51	120000	616000
	B	62	261435.48	128.259.294	16.288.947	228863.72	294007.25	88000	696000
	C	128	294492.19	114.611.634	10.130.333	274446.09	314538.29	41000	771000
	D	466	261748.93	138.681.484	6.424.296	249124.68	274373.17	5000	893000
	Total	674	268698.81	133.841.626	5.155.387	258576.24	278821.39	5000	893000
TIEMPO DE PROTROMBINA (PT) (p=0.542)	A	14	132.571	197.317	.52735	121.179	143.964	10.10	17.10
	B	29	140.955	388.064	.72062	126.194	155.716	10.00	28.50
	C	63	131.302	482.225	.60755	119.157	143.446	10.10	47.90
	D	228	151.105	1.205.438	.79832	135.375	166.836	9.90	158.50
	Total	334	145.712	1.027.064	.56198	134.657	156.767	9.90	158.50
TIEMPO DE TROMBOPLASTINA (PTT) (p=0.004)	A	14	28.207	49.644	13.268	25.341	31.074	15.1	36.0
	B	28	31.954	74.093	14.002	29.081	34.827	24.1	55.0
	C	62	30.606	43.014	.5463	29.514	31.699	11.3	41.4
	D	224	32.921	63.902	.4270	32.080	33.763	17.1	61.3
	Total	328	32.200	61.917	.3419	31.527	32.873	11.3	61.3
CREATININA (p=0.287)	A	18	17.311	153.138	.36095	.9696	24.927	.50	6.32
	B	61	14.628	174.901	.22394	10.148	19.107	.32	9.51
	C	124	14.533	227.660	.20444	10.486	18.580	.34	20.20
	D	458	18.507	242.857	.11348	16.277	20.737	.28	27.00
	Total	661	17.371	232.795	.09055	15.593	19.149	.28	27.00
PAFI (p=0.018)	A	15	280.60	96.573	24.935	227.12	334.08	70	448
	B	47	284.09	60.568	8.835	266.30	301.87	132	429
	C	77	317.94	57.594	6.563	304.86	331.01	85	448
	D	349	294.67	70.118	3.753	287.29	302.05	48	583
	Total	488	296.89	68.870	3.118	290.76	303.01	48	583
BILIRRUBINA (p=0.616)	A	9	12.567	142.815	.47605	.1589	23.544	.26	4.80
	B	45	.9471	107.171	.15976	.6251	12.691	.15	4.93
	C	77	10.195	181.664	.20703	.6072	14.318	.14	10.76
	D	303	12.858	223.682	.12850	10.330	15.387	.10	19.70
	Total	434	12.029	205.935	.09885	10.086	13.971	.10	19.70

E. Predicción de mortalidad por subfenotipos

En la cohorte final se encontró una mortalidad general de 8.6% (58 pacientes), evidenciando diferencia estadísticamente significativa ya que el grupo con mayor mortalidad fue el A seguido de los grupos D, B y C respectivamente (p=0.009). Se puede ver que en el grupo con mayor afectación de signos vitales (grupo A) se encontró mayor mortalidad respecto a los demás grupos, lo cual sugiere que la intervención temprana en los signos vitales puede ser una estrategia para impactar en este desenlace.

Tabla 6. Asociación de mortalidad entre los subfenotipos de la cohorte de pacientes con sospecha de infección en el servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia (2023-2024)

			Subfenotipos				Total
			A	B	C	D	
Mortalidad (p=0.009)	+	Recuento	3	4	3	48	58
		% dentro de subfenotipo	16.7%	6.5%	2.3%	10.3%	8.6%
	-	Recuento	15	58	125	419	617
		% dentro de subfenotipo	83.3%	93.5%	97.7%	89.7%	91.4%
Total		Recuento	18	62	128	467	675
		% dentro de subfenotipo	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

La mortalidad en el grupo C fue de 2.3% (OR 0.024). Al comparar la mortalidad entre subfenotipos, de menor a mayor riesgo de mortalidad están el grupo C seguido del grupo B, D y A. Así, Comparado con el grupo C, en el grupo B se encontró una mayor mortalidad (OR 2.87, CI 95%: 0.62-13.25), seguido del grupo D (OR 4.77 CI 95%: 1.46-15.58) y finalmente el grupo A (OR 8.33 CI 95%: 1.54-45.05), con diferencia estadísticamente significativa en este último. Es decir, pertenecer al grupo A, otorga 8 veces más riesgo de mortalidad comparado con los grupos B (2.8 veces más riesgo) y D (4.7 veces más riesgo).

Tabla 7. Predicción de mortalidad entre los subfenotipos de la cohorte de pacientes con sospecha de infección en el servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia (2023-2024)

						95% C.I. para OR	
		B	Error estándar	Sig.	OR	Inferior	Superior
Paso 1	Subfenotipos			.038			
	A vs C	2.120	.861	.014	8.333	1.541	45.052
	B vs C	1.056	.780	.176	2.874	.623	13.257
	D vs C	1.563	.604	.010	4.773	1.462	15.587
	C (control)	-3.730	.584	.000	.024		

VI. Discusión y conclusiones

A. Discusión

El abordaje de los pacientes con infección en urgencias es un reto, lo cual ha hecho se describan subfenotipos de pacientes para lograr un mejor entendimiento de los fenómenos fisiopatológicos, el comportamiento heterogéneo inter individual e inter poblacional de individuos con infección y su asociación con desenlaces como mortalidad (63).

Para caracterizar los subfenotipos clínicos a partir del comportamiento de los signos vitales en las primeras 24 horas de ingreso al servicio de urgencias, se han descrito modelos basados en datos clínicos y de laboratorio, lo cual permite una caracterización más precisa de esta población teniendo como eje los cambios dinámicos que, a diferencia de mediciones estáticas o únicas, permiten detectar más tempranamente información relevante para la toma de decisiones en tiempo real (2, 64).

En nuestro estudio se clasificaron 4 subfenotipos, cada uno conformado por pacientes entre los 18 y los 96 años (A, B, C y D) que se caracterizaron por tener un comportamiento diferente de signos vitales en las primeras 24 horas del ingreso. Se identificó una mortalidad general en la cohorte de 8.6%, la cual fue mayor en el grupo A, seguida del grupo D, B y C (en nuestro caso grupo control). Los grupos se caracterizaron por alteración de todos los parámetros de signos vitales (grupo A), alteración en al menos uno de los signos vitales junto a hipertensión arterial (grupo B), ninguna alteración (grupo C o control) e hipotensión solamente (grupo D), encontrando diferencia estadísticamente significativa entre los grupos A con C y D con C.

Además se analizaron variables clínicas en relación con antecedentes, comorbilidades, hospitalización en últimos 30 días, toma de antibióticos en últimos 30 días, tipo de infección y requerimiento de algún tipo de soporte (ventilación mecánica, vasopresor, inotrópico o terapia renal), cuyo comportamiento fue variable dependiendo del grupo al que cada uno de los participantes pertenecía, de tal forma que el grupo de mayor mortalidad fue el grupo A, el cual se caracterizó por una mayor presencia de hospitalización, soporte vasopresor, inotrópico, mayores tasas de neumonía e infección del sistema nervioso central, mayores tasas de comorbilidades como la diabetes mellitus, enfermedades del tejido conectivo y en general mayor carga de comorbilidades. Otras variables analizadas fueron los exámenes de laboratorio, en cuyo caso los grupos B y D son los que presentaron mayores alteraciones, de tal forma que se infiere que una mayor mortalidad no necesariamente podría precederse de una alteración significativa en los exámenes de laboratorio. Se encontró que la mortalidad se incrementa en relación con una mayor carga de comorbilidades, alteración temprana en los signos vitales, sin que la alteración en laboratorios sea un determinante claro de mortalidad.

En un estudio de cohorte prospectivo llevado a cabo por Scicluna et.al en 2017, que describió endotipos de pacientes admitidos al hospital con diagnóstico de sepsis secundaria a neumonía adquirida en comunidad en Países Bajos entre junio de

2011 y julio de 2012, encontró 4 endotipos (MARS 1, 2, 3 y 4) con base en secuenciación genómica, siendo el endotipo 1 el que más se asoció con mortalidad, cuyas características variaron respecto al resto de pacientes incluidos en los otros fenotipos. De forma similar, en nuestro estudio el grupo A (que se equipara con el grupo 1 del estudio en mención) es donde se encontró la mayor mortalidad que podría relacionarse con los fenómenos fisiopatológicos y genómicos que llevan a una mayor alteración de los signos vitales (15).

Al comparar el estudio de Aldewereld et.al en el que se realizaron un análisis retrospectivo de una cohorte de 1023 pacientes tomados del ensayo ProCESS donde encontraron 5 fenotipos (2 de alto riesgo, 1 de riesgo moderado y 2 de riesgo bajo) y en el que la mayor mortalidad se observó en aquellos con fenotipos de alto riesgo (42.4%, caracterizados por mayor nivel de falla multiorgánica, puntajes en SOFA y APACHE II, falla respiratoria y cardíaca) y menor mortalidad en el grupo de riesgo moderado (34.3%, caracterizado por falla respiratoria, pero con hipotensión leve y menor requerimiento de vasopresor) y de riesgo bajo (14.6%, caracterizado por mejor respuesta a fluidos intravenosos y menor incidencia de disfunción multiorgánica), en nuestro trabajo, los pacientes con mayor mortalidad además de tener mayor alteración de signos vitales se relacionaron con una mayor carga de comorbilidades, especialmente en los grupos A y D comparado con los grupos B y C; así mismo los pacientes con mayor requerimiento de soporte vasopresor/inotrópico y ventilación mecánica (pertenecientes al grupo A) tuvieron la mayor mortalidad, lo cual es concordante con lo encontrado en el estudio de Aldewerld et al. (17).

En el estudio de Seymour et.al, se clasificaron 4 grupos (fenotipos) denominado alfa (el más común y caracterizado por un menor requerimiento de soporte vasopresor), beta (englobando aquellos pacientes de más edad, con más comorbilidades y más difusión renal), gamma (pacientes con mayor grado de inflamación y difusión pulmonar) y delta (pacientes con mayor difusión hepática y choque séptico), hubo asociación de mortalidad a 28 días (5%, 13%, 24% y 40% respectivamente) y la respuesta de los pacientes en los diferentes escenarios clínicos. En nuestro trabajo también se analizaron variables en relación con exámenes de laboratorio, donde encontramos mayor grado de leucocitosis y recuento absoluto de neutrófilos en los grupos A y B comparado con los grupos C y D, mayor índice neutrófilo / linfocito, ácido láctico y anemia en los grupos A y D comparado con los grupos B y C, mayores niveles de PCR en los grupos B y D comparado con los grupos A y C y en cuanto al cociente PAFI (cociente entre la presión de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno por gases arteriales) fue menor en los grupos C y D seguidos de los grupos B y A, todo esto con diferencia estadísticamente significativa. Así, vemos que los grupos A y D son los que mayor alteración en los exámenes de laboratorio presentaron y al tiempo, aquellos que se asociaron con mayor mortalidad, de forma similar a lo encontrado por Seymour et al (18).

El Dr. Bhavani et al describió 4 fenotipos a partir de signos vitales de forma similar a nuestro estudio. Encontraron que, al agrupar y estratificar los pacientes de

acuerdo con estos parámetros, los pacientes del grupo A tenían hipertermia, taquicardia, taquipnea e hipotensión; los pacientes del grupo B tenían hipertermia, taquicardia, taquipnea en menor grado que el grupo A e hipertensión; los pacientes del grupo C tenían hipotermia, frecuencia cardíaca y respiratoria normales y con normotensión; y finalmente los pacientes del grupo D tenían hipotensión únicamente; los grupo A y B se confirmaron en su mayoría por pacientes jóvenes en comparación con los grupos C y D; los grupos A y D requirieron en mayor medida soporte vasopresor. La mortalidad a 30 días fue mayor en los grupos A y D respecto a B y C ($p<0.001$ y $p<0.003$ respectivamente). Nuestros resultados son concordantes con el estudio del Dr. Bhavani, teniendo en cuenta que los subfenotipos encontrados en la cohorte tuvieron una mortalidad mayor en los grupos A y D comparado con los grupos B y C (en nuestro caso grupo control) con diferencia estadísticamente significativa (1).

B. Limitaciones

Aunque se trata de una cohorte prospectiva rigurosamente construida, la exclusión de pacientes que fueron dados de alta, remitidos o fallecieron durante las primeras 24 horas de ingreso podría introducir un sesgo de selección, dado que estos casos representan extremos del espectro clínico (ya sea por resolución rápida o deterioro crítico temprano) que podrían alterar la composición y comportamiento de los subfenotipos analizados.

Al tratarse de un estudio unicéntrico, realizado exclusivamente en la Clínica Universitaria Colombia, si bien garantiza homogeneidad en el proceso de recolección de la información y acceso a los sistemas de historias clínicas y de resultados de laboratorio, se limita la validez externa de los resultados en otros contextos hospitalarios con características estructurales, poblacionales o asistenciales distintas. Sin embargo, cabe destacar que la alta calidad del registro electrónico y la capacidad de seguimiento clínico detallado constituyen fortalezas que mitigan esta limitación.

Se realizó una clasificación de los subfenotipos basada exclusivamente en las trayectorias de signos vitales durante las primeras 24 horas, lo cual excluye otros aspectos relevantes en el diagnóstico de las infecciones en pacientes que consultan a urgencias como biomarcadores séricos e inmunológicos. Sin embargo en nuestro estudio, se incluyeron variables en relación con estos parámetros como datos de laboratorios y comorbilidades que si bien no se analizan en relación directa con la construcción de fenotipos, si se observó relación con dichos grupos.

Aunque se utilizó la mortalidad a 30 días como desenlace principal (un indicador fuerte en términos clínicos y epidemiológicos), no se realizó un análisis discriminado de las causas de muerte. Esto puede conducir a una atribución excesiva del desenlace exclusivamente a la sepsis, cuando en realidad podrían intervenir factores no relacionados como enfermedad cardiovascular, cáncer o complicaciones no infecciosas.

Finalmente, aunque los subfenotipos propuestos son resultado de un modelo exploratorio, su aplicabilidad en la práctica clínica requiere validación externa, idealmente en estudios multicéntricos y con poblaciones diversas, para confirmar su utilidad pronóstica y su valor potencial en la toma de decisiones terapéuticas personalizadas.

C. Conclusiones

Este estudio observacional prospectivo realizado en el servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia permitió caracterizar, a partir de las trayectorias de los signos vitales durante las primeras 24 horas de ingreso, distintos subfenotipos clínicos en pacientes con sospecha de infección, los cuales mostraron diferencias significativas en términos de signos vitales, paraclínicos, antecedentes (comorbilidades) y mortalidad a 30 días, siendo este desenlace más frecuente en el grupo A, es decir, aquellos pacientes con alteración en todos los signos vitales, quienes se beneficiarían de intervenciones tempranas por medio de equipos de atención en sepsis e infecciones en todos los niveles de atención teniendo en cuenta que se basa en signos vitales, características de fácil obtención por los servicios de urgencias con impacto a nivel de mortalidad.

Los hallazgos evidencian que la evolución temprana de los signos vitales refleja patrones fisiopatológicos subyacentes con valor pronóstico relevante. En particular, los pacientes clasificados en el grupo A (aquellos con alteración combinada de temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y presión arterial) tuvieron una mortalidad significativamente mayor, con un riesgo 8 veces superior en comparación con aquellos con parámetros estables. Esta observación resalta la importancia de identificar tempranamente fenotipos de severidad basados en datos clínicos simples y disponibles desde el ingreso como signos vitales, antecedentes médicos, comorbilidades y exámenes de laboratorio (65).

Desde una perspectiva epidemiológica, este enfoque fenotípico permite estratificar el riesgo de mortalidad de los pacientes que ingresan con infección o sospecha de esta de manera más precisa y podría orientar decisiones clínicas más oportunas y personalizadas, como la priorización en triage, la intensificación del monitoreo o el inicio precoz de terapias avanzadas. Asimismo, la integración de estos fenotipos con otras variables clínicas y de laboratorio contribuye a una comprensión más amplia de la heterogeneidad en la presentación y evolución de la sepsis en el entorno de urgencias, lo cual sienta las bases para la estandarización y protocolización de equipos de respuesta en sepsis como ocurre en otras condiciones críticas como el infarto agudo de miocardio o el ataque cerebrovascular (66).

El uso de una cohorte prospectiva robusta, con recolección sistemática de datos clínicos y paraclínicos, en el contexto de una institución con un sistema con gran capacidad de seguimiento, otorga solidez metodológica a los resultados (67).

Este estudio no solo aporta evidencia sobre la asociación entre los patrones tempranos de signos vitales y la mortalidad en pacientes con infección o sepsis, sino que propone una forma práctica, escalable y clínicamente intuitiva de abordar la complejidad de esta entidad. Identificar subfenotipos no es solo una herramienta académica: es un camino para humanizar la medicina desde la precisión clínica, permitiendo reconocer a tiempo a los pacientes que más lo necesitan y, con ello, ofrecer mejores oportunidades de supervivencia y recuperación (68).

D. Recomendaciones

A partir de los hallazgos obtenidos en este estudio, se proponen las siguientes recomendaciones orientadas a mejorar la atención de los pacientes con sospecha de infección o sepsis en el servicio de urgencias, así como a fortalecer la investigación futura en este campo:

- Implementar modelos de fenotipificación temprana basados en signos vitales: se recomienda el desarrollo e integración de herramientas clínicas que permitan clasificar a los pacientes con sospecha de sepsis según patrones de signos vitales durante las primeras 24 horas en los servicios de urgencias en diferentes niveles de atención. Esta estratificación fenotípica, validada en esta cohorte, podría facilitar la identificación de pacientes con mayor riesgo de deterioro y mortalidad, favoreciendo una intervención más precoz, focalizada y costo-efectiva.

- Fortalecer la vigilancia continua de signos vitales como herramienta de tamizaje dinámico: en lugar de limitarse a una evaluación puntual al ingreso, se sugiere incorporar el monitoreo continuo o seriado de los signos vitales como un biomarcador clínico accesible, de bajo costo y alto valor predictivo. Esto permitiría detectar cambios sutiles o progresivos en la condición del paciente, promoviendo decisiones clínicas más oportunas.

- Desarrollar protocolos y equipos de respuesta rápida basados en fenotipos de riesgo: Ante la alta mortalidad observada en ciertos subgrupos (como el grupo A), se recomienda que los servicios de urgencias diseñen rutas clínicas diferenciadas para pacientes con fenotipos de alta gravedad, incluyendo alertas automatizadas, evaluación prioritaria por equipos médicos (equipo de sepsis) y escalamiento temprano del soporte terapéutico.

- Integrar los hallazgos del estudio en la formación clínica y toma de decisiones médicas: es esencial que el personal médico y de enfermería reciba formación continua sobre la interpretación dinámica de los signos vitales y su valor pronóstico en infecciones. Comprender que cada cifra refleja una fisiología subyacente puede humanizar el cuidado, permitiendo ver en cada paciente no solo un número, sino una historia biológica en evolución.

- Aprovechar el potencial de los sistemas informáticos institucionales: en instituciones con historia clínica electrónica eficiente, de fácil acceso y gran cantidad de registros, como la Clínica Universitaria Colombia, se recomienda el desarrollo de

algoritmos clínicos automatizados que analicen la tendencia de los signos vitales en tiempo real y generen alertas predictivas que alerten a los equipos asistenciales para una toma de decisiones oportuna y personalizada. Esto puede ser el primer paso hacia modelos de inteligencia artificial aplicados a la medicina de urgencias, siempre con un enfoque ético y centrado en el paciente.

- Diseñar estudios multicéntricos que validen estos fenotipos en diferentes contextos: si bien este estudio proporciona información valiosa, es necesario replicar su metodología en otras instituciones y poblaciones, con el fin de validar la utilidad clínica de los subfenotipos propuestos. Se recomienda la articulación de redes de investigación colaborativa en sepsis, que permitan aumentar la generalización de los hallazgos y construir modelos predictivos más robustos.

- Adoptar una visión integral y humanizada en la atención del paciente con sepsis: finalmente, se destaca la necesidad de que todo sistema de clasificación o alerta se articule con una mirada compasiva y centrada en el paciente. Identificar un fenotipo de alto riesgo no debe ser solo una decisión técnica, sino también una oportunidad para fortalecer la comunicación con el paciente y su familia, garantizar cuidados adecuados y, cuando sea pertinente, activar protocolos de soporte paliativo o decisiones compartidas sobre el plan terapéutico.

VII. Referencias bibliográficas

1. Bhavani, S. V., Semler, M., Qian, E. T., Verhoef, P. A., Robichaux, C., Churpek, M. M., & Coopersmith, C. M. (2022). Development and validation of novel sepsis subphenotypes using trajectories of vital signs. Intensive Care Medicine, 48(11), 1582-1592. doi: 10.1007/s00134-022-06890-z. PMID: 36152041; PMCID: PMC9510534.

2. Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., et al. (2021). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Critical Care Medicine; 49(11), e1063-143.

3. Bhavani, S. V., Carey, K. A., Gilbert, E. R., Afshar, M., Verhoef, P. A., Churpek, M. M. (2019). Identifying Novel Sepsis Subphenotypes Using Temperature Trajectories. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine [Internet], rccm.201806-1197OC. Disponible en: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201806-1197OC

4. Simon, E. L., Truss, K., Smalley, C. M., Mo, K., Mangira, C., Krizo, J., & Fertel, B. S. (2022). Improved hospital mortality rates after the implementation of emergency department sepsis teams. The American Journal of Emergency Medicine, 51, 218-222. doi: 10.1016/j.ajem.2021.10.035. PMID: 34775195.

5. Bignami EG, Berdini M, Panizzi M, et al. Artificial Intelligence in Sepsis Management: An Overview for Clinicians. *J Clin Med*. 2025;14(1):286. Published 2025 Jan 6. doi:10.3390/jcm14010286

6. Nagin DS, Jones BL, Elmer J. Recent Advances in Group-Based Trajectory Modeling for Clinical Research. *Annu Rev Clin Psychol*. 2024;20(1):285-305. doi:10.1146/annurev-clinpsy-081122-012416

7. Ferrer, R., Martin-Loeches, I., Phillips, G., Osborn, T. M., Townsend, S., Dellinger, R. P.(2014). Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour. Critical Care Medicine, 42(8), 1749-1755. Recuperado de https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-201408000-00001

8. Paoli, C. J., Reynolds, M. A., Sinha, M., Gitlin, M., & Crouser, E. (2018). Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States—An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level*. Critical Care Medicine, 46(12), 1889-1897.

9. Iwashyna, T. J., Ely, E. W., Smith, D. M., & Langa, K. M. (2010). Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. JAMA - Journal of the American Medical Association, 304(16), 1787–1794.

10. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J. L., Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, 315(8), 801-810.

11. Liu, V. X., Fielding-Singh, V., Greene, J. D., Baker, J. M., Iwashyna, T. J., Bhattacharya, J., et al. (2017). The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 196, 856-863

12. Bravo, R., Belso, A., Marín, S., Martínez, A. (2014). PR. Sepsis en adultos. Elsevier [Internet].;1–2. Available from: https://www-clinicalkey-es.bdigital.ces.edu.co:2443/#!/content/guides_techniques/52-s2.0-mt_fis_2144

13. Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., ... (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. JAMA, 315(8), 762. Recuperado de http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0288

14. Calfee, C. S., Delucchi, K., Parsons, P. E., Thompson, B. T., Ware, L. B., & Matthay, M. A. (2014). Subphenotypes in Acute Respiratory Distress Syndrome: Latent Class Analysis of Data from Two Randomized Controlled Trials. The Lancet Respiratory Medicine, 2(8), 611–620. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70097-9

15. Scicluna, B. P., van Vught, L. A., Zwinderman, A. H., Wiewel, M. A., Davenport, E. E., Burnham, K. L. (2017). Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: A prospective cohort study. The Lancet Respiratory Medicine, 5(10), 816–826. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30294-1

16. Davenport, E. E., Burnham, K. L., Radhakrishnan, J., Humburg, P., Hutton, P., Mills, T. C. (2016). Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: A prospective cohort study. The Lancet Respiratory Medicine, 4(4), 259–271. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00046-1

17. Aldewereld, Z. T., Zhang, L. A., Urbano, A., Parker, R. S., Swigon, D., Banerjee, I. (2022). Identification of Clinical Phenotypes in Septic Patients Presenting With Hypotension or Elevated Lactate. Frontiers in Medicine, 9, 794423. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.794423

18. Seymour, C. W., Kennedy, J. N., Wang, S., Chang, C. H., Elliott, C. F., Xu, Z. (2019). Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. JAMA, 321(20), 2003–2017. https://doi.org/10.1001/jama.2019.5791

19. De Biasio, J. C., Mittel, A. M., Mueller, A. L., Ferrante, L. E., Kim, D. H., & Shaefi, S. (2020). Frailty in Critical Care Medicine: A Review. Anesthesia & Analgesia, 130(6), 1462–1473. https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004665

20. Namas, R. A., & Vodovotz, Y. (2016). From static to dynamic: a sepsis-specific dynamic model from clinical criteria in polytrauma patients. *Annals of translational medicine*, *4*(24), 492. https://doi.org/10.21037/atm.2016.11.72

21. Jameson, J. L., & Longo, D. L. (2015). Precision medicine--personalized, problematic, and promising. *The New England journal of medicine*, *372*(23), 2229–2234. https://doi.org/10.1056/NEJMsb1503104

22. Reddy, K., Sinha, P., O'Kane, C. M., Gordon, A. C., Calfee, C. S., & McAuley, D. F. (2020). Subphenotypes in critical care: translation into clinical practice. *The Lancet. Respiratory medicine*, *8*(6), 631–643. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30124-7

23. Gyawali, B., Ramakrishna, K., & Dhamoon, A. S. (2019). Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. SAGE Open Medicine, 7, 2050312119835043. DOI: 10.1177/2050312119835043. PMID: 30915218; PMCID: PMC6429642.

24. Angus, D. C., & van der Poll, T. (2013). Severe sepsis and septic shock. The New England journal of medicine, 369(9), 840–851. https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623

25. Lu, H., Wen, D., Wang, X. et al. (2019). Host genetic variants in sepsis risk: a field synopsis and meta-analysis. Crit Care 23, 26. https://doi.org/10.1186/s13054-019-2313-0

26. Kalil, A.C., Opal, S.M. (2015). Sepsis in the Severely Immunocompromised Patient. Curr Infect Dis Rep 17, 32. https://doi.org/10.1007/s11908-015-0487-4

27. Novosad, S., Sapiano, M., Grigg, C. (2016). Vital Signs: Epidemiology of Sepsis: Prevalence of Health Care Factors and Opportunities for Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep; pp. 65:864–869. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6533e1

28. Fleischmann-Struzek, C., Mellhammar, L., Rose, N., Cassini, A., Rudd, K. E., Schlattmann, P. (2020). Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: Results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. Intensive Care Medicine, 46(8), 1552–1562. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06178-2

29. Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., Colombara, D. V., Ikuta, K. S., Kissoon, N., Finfer, S., Fleischmann-Struzek, C., Machado, F. R., Reinhart, K. K., Rowan, K., Seymour, C. W., Watson, R. S., West, T. E., Marinho, F., Hay, S. I., Lozano, R., … Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet (London, England), 395(10219), 200–211. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7

30. Martin, G. S., Mannino, D. M., Eaton, S., & Moss, M. (2003). The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. New England Journal of Medicine, 348(16), 1546–1554.

31. Osterholzer, J. J., Langa, K. M., Angus, D. C., & Iwashyna, T. J. (2016). Late mortality after sepsis: Propensity matched cohort study. BMJ, 353, i2375. https://doi.org/10.1136/bmj.i2375

32. Bauer, M., Gerlach, H., Vogelmann, T., Preissing, F., Stiefel, J., & Adam, D. (2020). Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019 - results from a systematic review and meta-analysis. Critical Care, 24(1), 239. doi: 10.1186/s13054-020-02950-2. PMID: 32430052; PMCID: PMC7236499

33. Darvall, J. N., Boonstra, T., Norman, J., Murphy, D., Bailey, M., Iwashyna, T. J., ... Bellomo, R. (2019). Persistent critical illness: baseline characteristics, intensive care course, and cause of death. Critical Care and Resuscitation, 21(2), 110-118. PMID: 31142241

34. Kaukonen, K. M., Bailey, M., Pilcher, D., Cooper, D. J., & Bellomo, R. (2018). The systemic inflammatory response syndrome criteria and their differential association with mortality. Journal of Critical Care, 46, 29-36. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.04.005

35. Latten, G. H. P., Claassen, L., Jonk, M., Cals, J. W. L., Muris, J. W. M., Stassen, P. M. (2019). Characteristics of the prehospital phase of adult emergency department patients with an infection: A prospective pilot study. Bhatti, J. A. (Ed.). PLoS One [Internet], 14(2), e0212181. Disponible en: http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0212181

36. Kushimoto, S., Abe, T., Ogura, H., Shiraishi, A., Saitoh, D., Fujishima, S., et al. (2019). Impact of Body Temperature Abnormalities on the Implementation of Sepsis Bundles and Outcomes in Patients With Severe Sepsis. Critical Care Medicine, 47(5), 691–699. Disponible en: http://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-201905000-00009

37. Filbin, M. R., Lynch, J., Gillingham, T. D., Thorsen, J. E., Pasakarnis, C. L., Nepal, S., et al. (2018). Presenting Symptoms Independently Predict Mortality in Septic Shock. Critical Care Medicine [Internet], 46(10), 1592–1599. Disponible en: http://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-201810000-00006

38. Caterino, J. M., Kline, D. M., Leininger, R., Southerland, L. T., Carpenter, C. R., Baugh, C. W., et al. (2019). Nonspecific Symptoms Lack Diagnostic Accuracy for Infection in Older Patients in the Emergency Department. Journal of the American Geriatrics Society, 67(3), 484–492. Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1111/jgs.15679

39. Caterino, J. M., Leininger, R., Kline, D. M., Southerland, L. T., Khaliqdina, S., Baugh, C. W., Pallin, D. J., & Stevenson, K. B. (2017). Accuracy of Current Diagnostic Criteria for Acute Bacterial Infection in Older Adults in the Emergency Department. Journal of the American Geriatrics Society, 65(8), 1802–1809. https://doi.org/10.1111/jgs.14912

40. Ito, Y., Kudo, D., & Kushimoto, S. (2022). Association between low body temperature on admission and in-hospital mortality according to body mass index categories of patients with sepsis. Medicine (Baltimore), 101(44), e31657. doi: 10.1097/MD.0000000000031657

41. Özkavak, S., Eray, O., & Korkut, M. (2022). The prognostic value of sepsis scores and dichotomized triage score in patients presenting to the emergency department with fever: A prospective, observational study. International Emergency Nursing, 64, 101213. https://doi.org/10.1016/j.ienj.2022.101213

42. Baek, M. S., Kim, J. H., & Kwon, Y. S. (2022). Cluster analysis integrating age and body temperature for mortality in patients with sepsis: A multicenter retrospective study. Scientific Reports, 12(1), 1090. https://doi.org/10.1038/s41598-022-05088-z

43. Park, S., Jeon, K., Oh, D. K., Choi, E. Y., Seong, G. M., Heo, J., Chang, Y., Kwack, W. G., Kang, B. J., Choi, W. I., Kim, K. C., Park, S. Y., Shin, Y. M., Lee, H. B., Park, S. H., Kim, S. C., Kwak, S. H., Cho, J. H., Kim, B., Lim, C. M. (2020). Normothermia in patients with sepsis who present to emergency departments is associated with low compliance with sepsis bundles and increased in-hospital mortality rate. Critical Care Medicine, 48(10), 1462-1470. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004493

44. Henning, D. J., Carey, J. R., Oedorf, K., Day, D. E., Redfield, C. S., Huguenel, C. J., Roberts, J. C., Sanchez, L. D., Wolfe, R. E., & Shapiro, N. I. (2017). The absence of fever is associated with higher mortality and decreased antibiotic and IV fluid administration in emergency department patients with suspected septic shock. Critical Care Medicine, 45(6), e575-e582. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002311

45. Sundén-Cullberg, J., Rylance, R., Svefors, J., Norrby-Teglund, A., Björk, J., & Inghammar, M. (2017). Fever in the Emergency Department Predicts Survival of Patients With Severe Sepsis and Septic Shock Admitted to the ICU. Critical Care Medicine, 45(4), 591-599. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002249

46. Kushimoto, S., Gando, S., Saitoh, D., Mayumi, T., Ogura, H., Fujishima, S., Aikawa, N. (2013). The impact of body temperature abnormalities on the disease severity and outcome in patients with severe sepsis: An analysis from a multicenter, prospective survey of severe sepsis. Critical Care, 17(6), R271. https://doi.org/10.1186/cc13106

47. Ramgopal, S., Horvat, C. M., & Adler, M. D. (2020). Association of triage hypothermia with in-hospital mortality among patients in the emergency department with suspected sepsis. Journal of Critical Care, 60, 27-31. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.07.011

48. Abu-Kaf, H., Mizrakli, Y., Novack, V., & Dreiher, J. (2018). Long-Term Survival of Young Patients Surviving ICU Admission With Severe Sepsis*. Critical Care Medicine, 46(8), 1269-1275.

49. Grande, E., Grippo, F., Frova, L., Pantosti, A., Pezzotti, P., & Fedeli, U. (2019). The increase of sepsis-related mortality in Italy: a nationwide study, 2003-2015. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 38(9), 1701-1708

50. Iwashyna, T. J., Ely, E. W., Smith, D. M., & Langa, K. M. (2010). Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. JAMA - Journal of the American Medical Association, 304(16), 1787–1794

51. Atamna, A., Elis, A., Gilady, E., et al. (2017). How obesity impacts outcomes of infectious diseases. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 36, 585-591. DOI: https://doi.org/10.1007/s10096-016-2835-1

52. Casalino, E., Mendoza-Sassi, G., Wolff, M., Bédos, J. P., Gaudebout, C., Regnier, B., & Vachon, F. (1998). Predictors of short- and long-term survival in HIV-infected patients admitted to the ICU. Chest, 113(2), 421-429. doi: 10.1378/chest.113.2.421.

53. Zhou, Q., Wang, M., Li, S., Zhang, J., Ma, Q., Ding, Y., Ge, H., Shen, N., Zheng, Y., & Sun, Y. (2018). Impact of body mass index on survival of medical patients with sepsis: A prospective cohort study in a university hospital in China. BMJ Open, 8(9), e021979. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021979

54. Lee, Y., Park, H. K., Kim, W. Y., Kim, M. C., Jung, W., & Ko, B. S. (2018). Muscle Mass Depletion Associated with Poor Outcome of Sepsis in the Emergency Department. Annals of Nutrition & Metabolism, 72(4), 336-344. https://doi.org/10.1159/000488994

55. Drumheller, B. C., Agarwal, A., Mikkelsen, M. E., Sante, S. C., Weber, A. L., Goyal, M., & Gaieski, D. F. (2016). Risk factors for mortality despite early protocolized resuscitation for severe sepsis and septic shock in the emergency department. Journal of Critical Care, 31(1), 13-20. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.10.015

56. Muñoz-Lombo, J. P., Tabares-Burbano, A., Ocampo-Chaparro, J. M., Carvajal-Ortiz, R., Casanova-Valderrama, M. E., & Reyes Ortiz, C. A. (2021). Multimorbilidad y síndromes geriátricos: Su efecto sobre la mortalidad en adultos mayores con sepsis. Acta Médica Colombiana, 47(1). http://www.actamedicacolombiana.com/ojs/index.php/actamed/article/view/2125

57. Chávez-Vivas, M., et al. (2018). Características epidemiológicas de pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico en un hospital de la ciudad de Cali, Colombia. Acta Médica Costarricense, 60(4), 150-156.

58. Nachtigall, I., Tafelski, S., Rothbart, A., Kaufner, L., Schmidt, M., Tamarkin, A. (2011). Gender-related outcome difference is related to course of sepsis on mixed ICUs: a prospective, observational clinical study. Critical Care, 15(3), R151.

59. Pietropaoli, A. P., Glance, L. G., Oakes, D., & Fisher, S. G. (2010). Gender differences in mortality in patients with severe sepsis or septic shock. Gender Medicine, 7(5), 422-437.

60. Sakr, Y., Elia, C., Mascia, L., Barberis, B., Cardellino, S., Livigni, S. (2013). The influence of gender on the epidemiology of and outcome from severe sepsis. Critical Care, 17(2), R50.

61. Caraballo, C. A. J., Hincapié, C., Restrepo, C., Bernal, E., & Jaimes, F. (2019). Association between site of infection and in-hospital mortality in patients with sepsis admitted to emergency departments of tertiary hospitals in Medellin, Colombia.

62. Vucelić, V., Klobučar, I., Đuras-Cuculić, B., Gverić Grginić, A., Prohaska-Potočnik, C., Jajić, I. (2020). Sepsis and septic shock – an observational study of the incidence, and mortality predictors in a medical intensive care unit. Croatian Medical Journal, 61(5), 429-439

63. Xu Z, Mao C, Su C, et al. Sepsis subphenotyping based on organ dysfunction trajectory. *Crit Care*. 2022;26(1):197. Published 2022 Jul 3. doi:10.1186/s13054-022-04071-4

64. Scherger SJ, Kalil AC. Sepsis phenotypes, subphenotypes, and endotypes: are they ready for bedside care?. *Curr Opin Crit Care*. 2024;30(5):406-413. doi:10.1097/MCC.0000000000001178

65. Wang Y, Gao Z, Zhang Y, Lu Z, Sun F. Early sepsis mortality prediction model based on interpretable machine learning approach: development and validation study. *Intern Emerg Med*. 2025;20(3):909-918. doi:10.1007/s11739-024-03732-2

66. Delawder JM, Hulton L. An Interdisciplinary Code Sepsis Team to Improve Sepsis-Bundle Compliance: A Quality Improvement Project. *J Emerg Nurs*. 2020;46(1):91-98. doi:10.1016/j.jen.2019.07.001

67. Huguet N, Kaufmann J, O'Malley J, et al. Using Electronic Health Records in Longitudinal Studies: Estimating Patient Attrition. *Med Care*. 2020;58 Suppl 6 Suppl 1(Suppl 6 1):S46-S52. doi:10.1097/MLR.0000000000001298

68. Ruiz-Rodriguez JC, Plata-Menchaca EP, Chiscano-Camón L, et al. Precision medicine in sepsis and septic shock: From omics to clinical tools. *World J Crit Care Med*. 2022;11(1):1-21. Published 2022 Jan 9. doi:10.5492/wjccm.v11.i1.1

Anexo 1. Consentimiento informado

Estudio: Asociación entre fenotipos dinámicos de signos vitales en pacientes con sospecha de sepsis en urgencias y mortalidad: cohorte de pacientes de la Clínica Universitaria Colombia

Investigador principal
Alvaro Daniel Patiño Moncayo. Carrera 66 # 23-46, Clínica Universitaria Colombia. Departamento de medicina interna. Teléfono: 3173758649. Correo electrónico: ad.patinomo@unisanitas.edu.co
Coinvestigadores
Juan Carlos Martínez Acosta
Manuel Fernando González Varela
Jonathan Alexander Güezguan Pérez

Introducción

En este documento encontrará la información necesaria acerca del estudio que estamos realizando y en el cual lo invitamos a participar. Por favor léalo detenidamente. Recuerde que puede realizar las preguntas que considere necesarias antes y después de aceptar.

Propósito del proyecto de investigación

Le invitamos a que tome parte en un estudio que estamos realizando en la Clínica Universitaria Colombia. Lo hemos invitado a participar en este proyecto porque usted presenta un cuadro clínico de infección o sospecha de esta, que es de nuestro interés académico.

Con esta investigación queremos caracterizar cual es el comportamiento de los signos vitales y de los exámenes de laboratorio que se tomen de acuerdo con el criterio de su médico tratante con el objetivo de identificar cuáles son las tendencias en esos parámetros que nos permiten predecir la probabilidad de deterioro que pueda tener y de esta forma hacer que un equipo especializado de médicos entrenados en el manejo de pacientes infectados pueda intervenir de forma temprana para así evitar mayor deterioro en los pacientes. De esta forma se pretende crear equipos de sepsis conformados por personal entrenado en manejo de infecciones y de esta forma tratar de evitar la mortalidad de los pacientes infectados.

Harán parte de esta investigación, pacientes con cuadros clínicos de infección o sospecha de esta que lleguen al servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia y que serán seguidos durante la hospitalización.

Procedimientos

Si usted accede a participar en la investigación y firma este documento, acepta proporcionar información acerca de cuándo notó los primeros cambios en su estado de salud (o la del paciente en caso de que sea respondido por un familiar a cargo de éste), cuales signos y síntomas fueron apareciendo desde entonces y hasta el momento de la consulta a urgencias, los tratamientos recibidos en casa y brindar información sobre su historial médico (que enfermedades padece, que medicamentos toma en casa por ejemplo). En el momento de aceptar se hará toma de signos vitales como la presión arterial, la temperatura, frecuencia cardiaca y respiratoria y otros según corresponda. Todos los demás datos e información necesaria para el estudio se tomarán de su historia clínica y de exámenes de laboratorios rutinarios durante el periodo de seguimiento.

Procedimientos alternativos

Los únicos procedimientos alternativos, de acuerdo con lo que le explicamos como el objeto de la investigación, sería la toma de exámenes definidos por los médicos tratantes como parte del manejo normal de su patología.

Molestias o riesgos

En general, la recolección de información y toma de signos vitales no debería generar ningún tipo de molestia asociada al procedimiento.

Beneficios

Usted no tendrá ningún beneficio directo por participar en el estudio, pero la información recogida puede servir para ayudar a otras personas en el futuro.

Compensaciones

No existen compensaciones de ningún tipo por participar en este estudio.

Confidencialidad

Toda la información obtenida será utilizada solamente con fines académicos y usted no estará identificado de ninguna forma ni en ninguna difusión de este estudio. Los datos derivados de su historia clínica y la información proporcionada por usted se almacenarán en formularios impresos y en registros electrónicos y se mantendrán de forma indefinida en un archivo confidencial del centro coordinador de datos. La persona responsable por los datos es el Dr. Alvaro Daniel Patiño Moncayo (médico residente de la especialización en medicina interna de la Fundación Universitaria Sanitas y Clínica Universitaria Colombia), teléfono 3173758649. Con la excepción del grupo de investigadores, nadie podrá acceder a esta información sin su permiso, y la misma solo será usada para propósitos investigativos.

Responsabilidades y costos

Usted como participante no tendrá ningún gasto adicional por la investigación y su única responsabilidad es brindar la información solicitada y autorizar la toma de algunos datos de su historia clínica durante el tiempo de hospitalización.

Participación voluntaria

Su participación en el estudio es voluntaria y usted puede decidir retirarse en cualquier momento. Si decide no participar o si se retira posteriormente, usted obtendrá el mismo cuidado y atención que cualquier paciente en la institución. Usted tiene derecho a hacer cualquier pregunta al investigador principal o a los coinvestigadores acerca de esta investigación; también puede preguntar en el futuro si no entiende algo que se está haciendo. Los investigadores le informaran cualquier hallazgo nuevo durante el periodo de su participación en el estudio.

¿A quién contactar?

Si usted tiene dudas o quejas acerca del estudio o el personal a cargo, o piensa que no ha sido tratado de manera apropiada, usted puede llamar al investigador principal, Dr. Alvaro Daniel Patiño Moncayo al teléfono 3173758649, ad.patinomo@unisanitas.edu.co. El investigador principal puede responder sus dudas u orientarle respecto al tratamiento en los aspectos relacionados con esta investigación.

Si usted ha entendido este documento, tuvo la oportunidad de hacer preguntas y sus dudas fueron resueltas, y acepta participar en la investigación, por favor firme o haga una marca en el sitio indicado. Una copia de este consentimiento está disponible para sus archivos personales.

Manifiesto que no he recibido presiones verbales, escritas, y/o mímicas para participar en el estudio; que dicha decisión la tomó en pleno uso de mis facultades mentales, sin encontrarme bajo efectos de medicamentos, drogas o bebidas alcohólicas, consiente y libremente.

Nombre del paciente: _____ Cédula: _____

_____
_____
Firma o huella del paciente o su representante legal Fecha

_____ _____
_____
Nombre del testigo del consentimiento (# 1) Cédula
Firma

_____
_____
Dirección testigo del consentimiento Relación con el paciente

_____ _____
_____
Nombre del testigo del consentimiento (# 2) Cédula
Firma

_____
_____
Dirección testigo del consentimiento Relación con el paciente

_____ _____
_____
Nombre de quien obtiene el consentimiento Firma Fecha

Anexo 2. Definición y operacionalización de variables

VARIABLES	OPERALIZACIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN	TIPO	NIVEL O ESCALA DE MEDICIÓN	CARACTERIZACIÓN DE LA VARIABLE
Edad	Años cumplidos del paciente al	Años	Cuantitativa discreta	Numérica	Confusión

	momento del inicio del seguimiento				
Sexo	Características biológicas del individuo	0. Femenino 1. Masculino	Cualitativa nominal	Dicotómica	Confusión
Frecuencia cardíaca	Número de latidos cardíacos por minuto (F1, F2, F3 y F4), se tomarán 4 mediciones en 24 horas	Latidos por minutos medidos por pulsioxímetro o manual por médico o enfermera en triage	Cuantitativa discreta	Numérica	Confusión
Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones por minuto (R1, R2, R3 y R4), se tomarán 4 mediciones en 24 horas	Respiraciones por minuto contadas por médico o enfermera	Cuantitativa discreta	Numérica	Confusión
Presión arterial	Es la fuerza con la que la sangre ejerce contra las paredes arteriales (P1, P2, P3 y P4), se tomarán 4 mediciones en 24 horas	Valor numérico en milímetros de mercurio del primer y segundo ruidos de Korotkoff (método auscultatorio) o el valor de presión arterial emitido por monitor.	Cuantitativa discreta	Numérica	Confusión
Temperatura corporal	Número de grados centígrados a los que se encuentra el cuerpo al momento del ingreso (T1, T2, T3 y T4), se tomarán 4 mediciones en 24 horas	Grados centígrados medidos por termómetro	Cuantitativa continua	Numérica	Confusión
Estado de consciencia	Nivel de alertamiento e interacción con el ambiente y las demás personas.	Puntaje obtenido mediante aplicación de la escala de coma de Glasgow (GCS) entre 3 y15.	Cuantitativa discreta	Numérica	Confusión
Tiempo de inicio de los síntomas	Tiempo en horas desde el inicio de los síntomas por los cuales el paciente ingresa a urgencias	Horas	Cuantitativa discreta	Numérica	Confusión
Hora de inicio de terapia antibiótica	Hora desde el ingreso del paciente en que se administra la	Número de horas entre la primera (hora 1) y hasta 24	Cuantitativa discreta	Numérica	Confusión

	primera dosis de un antibiótico.	horas desde el ingreso.			
Terapia de reemplazo renal	Terapias que detoxifican la sangre de forma extracorpórea sustituyendo la función renal efectuadas en las primeras 96 horas del ingreso a urgencias.	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Ventilación mecánica	Procedimiento de respiración artificial que emplea un aparato para suplir o apoyar la respiración efectuado en las primeras 48 horas de ingreso a urgencias.	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Vasopresor	Medicamento empleado para incrementar la presión arterial administrado durante las primeras 48 horas de ingreso a urgencias.	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Inotrópico	Medicamento empleado para aumentar la fuerza de contracción del corazón administrado en las primeras 48 horas del ingreso a urgencias.	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Falla cardíaca	Conjunto de síntomas y signos debidos a alteración estructural o funcional del corazón independiente de la FEVI documentada en historia del paciente.	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica documentada en historia del paciente.	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Hipertensión arterial	Elevación de presión arterial por encima de 140/90 mmHg.	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión

Enfermedad renal crónica	Presencia de alteración estructural o funcional renal mayor a 3 meses.	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Enfermedad hepática	Presencia de una o más alteraciones en la función hepática.	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Neumonía	Inflamación del parénquima pulmonar y la pequeña vía aérea de origen infeccioso.	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Infección intraabdominal	Infección de la cavidad abdominal de diversas fuentes.	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Infección de vías urinarias	Presencia de microorganismos en cualquier punto de la vía urinaria en presencia de síntomas urinarios.	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Infección de piel y tejidos blandos	Presencia de signos inflamatorios como eritema, calor, dolor, crepitación y secreción purulenta en piel, tejido celular subcutáneo, fascias, músculos y tendones.	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Infección del sistema nervioso central	Presencia de signos y síntomas de infección a nivel del sistema nervioso central de cualquier causa, pudiendo ser encefalitis, meningitis, meningoencefalitis, abscesos.	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Endocarditis infecciosa	Infección del tejido endocárdico (cavidades y válvulas).	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Infección asociada a catéter	Presencia de un mismo microorganismo en al menos 3 hemocultivos tomados en diferente sitio y uno de ellos de la punta del catéter.	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Infección de origen desconocido	Paciente con presencia de síntomas y signos generales que sugieren proceso infeccioso activo en	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión

	ausencia de un foco definido de infección.				
Infarto agudo de miocardio	Daño miocárdico agudo con evidencia clínica de isquemia miocárdica aguda y detección de un aumento o caída de los valores de cTn con al menos 1 valor por encima del LSR del percentil 99 y al menos 1 de las siguientes condiciones: • Síntomas de isquemia miocárdica • Cambios isquémicos nuevos en el ECG • Aparición de ondas Q patológicas • Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o anomalías regionales de la motilidad de la pared nuevas siguiendo un patrón compatible con una etiología isquémica • Identificación de un trombo coronario por angiografía o autopsia (no en los IM tipos 2 o 3)	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Enfermedad vascular periférica	Estenosis de las arterias y/o venas periféricas (cuello, extremidades)	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Enfermedad cerebrovascular	Grupo heterogéneo de condiciones patológicas cuya característica común es la disfunción focal del tejido cerebral por un desequilibrio entre el aporte y los requerimientos de oxígeno	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Patología del tejido conectivo	Enfermedades de naturaleza inflamatoria y autoinmune, tienden a la cronicidad y al compromiso de muchos	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión

	parénquimas, órganos y tejidos, dejando en ellos daño estructural y funcional.				
Úlcera péptica	Lesión en forma de herida superficial o profunda que afecta la mucosa que recubre el tubo digestivo a nivel de duodeno o estómago.	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Diabetes mellitus	Enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia objetivada en HbA1c mayor de 6.4% o glicemia al azar mayor de 200mg/dL o glicemia en ayunas mayor de 126mg/dL o glicemia plasmática posterior a carga de 75 gr de glucosa mayor de 200mg/dL	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Leucemia	Grupo de enfermedades malignas que afectan los componentes celulares de la sangre	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Linfoma maligno	Tumor maligno que afecta el tejido linfático en cualquier órgano	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Metástasis sólida	Masa anormal de tejido que se presenta como consecuencia de la extensión de proceso neoplásico en otro sitio o región anatómica.	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida)	Afección crónica y estadio final de la infección por VIH	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Fragilidad	Síndrome multidimensional consistente en un estado de disminución de la reserva funcional con pobre restauración de la	Presencia y grado de fragilidad evaluado por médico de urgencias aplicando la escala FRAIL.	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión

	homeostasis tras un evento estresor.				
Leucocitos	Número de leucocitos medidos en una muestra de sangre periférica.	Células/uL	Cuantitativa continua	Numérica	Confusión
Recuento absoluto de neutrófilos	Número de neutrófilos medidos en una muestra de sangre periférica.	Células/uL.	Cuantitativa continua	Numérica	Confusión
Linfocitos	Número de linfocitos medidos en una muestra de sangre periférica.	Células/uL.	Cuantitativa continua	Numérica	Confusión
Índice neutrófilo/linfocito	Cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos. Predictor de inflamación sistémica, daño endotelial y desenlaces adversos.	Células/uL	Cuantitativa continua	Numérica	Confusión
Proteína C reactiva (PCR)	Proteína plasmática producida por el hígado en procesos inflamatorios medida en una muestra de sangre periférica.	mg/dL.	Cuantitativa discreta	Numérica	Confusión
Velocidad de sedimentación globular (VSG)	Velocidad con la que se precipitan o decantan los glóbulos rojos tomados en una muestra de sangre periférica en una hora.	mm/seg.	Cuantitativa continua	Numérica	Confusión
Ácido láctico	Producto del metabolismo de la glucosa (glicolisis) en ambiente anaeróbico a partir del piruvato.	mmol/L	Cuantitativa discreta	Numérica	Confusión
Hemoglobina	Proteína que se encuentra dentro de los glóbulos rojos que se encarga del transporte de oxígeno desde los pulmones a los tejidos.	g/dL	Cuantitativa discreta	Numérica	Confusión
Plaquetas	Células sanguíneas encargadas de la hemostasia.	Células/uL	Cuantitativa continua	Numérica	Confusión
Tiempo de protrombina	Prueba de coagulación que evalúa específicamente la	Segundos	Cuantitativa discreta	Numérica	Confusión

	vía extrínseca de la coagulación				
Tiempo parcial de tromboplastina	Pruebas de coagulación que evalúa específicamente la vía intrínseca de la coagulación	Segundos	Cuantitativa discreta	Numérica	Confusión
Creatinina	Producto final del metabolismo de la creatina.	mg/dL	Cuantitativa discreta	Numérica	Confusión
Índice PAFI	Índice de oxigenación que relaciona la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno.	mmHg	Cuantitativa continua	Numérica	Confusión
Bilirrubina	Sustancia de desecho producida por la descomposición de los glóbulos rojos.	mg/dL	Cuantitativa discreta	Numérica	Confusión
Disnea	Sensación subjetiva de falta de aire	Presencia o ausencia de disnea por escala mMRC aplicada por médico en urgencias	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Toma de antibióticos	Ingesta o administración de antibióticos en los últimos 90 días	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Hospitalización en últimos 30 días	Estancia en un centro hospitalario mayor a 24 horas en los últimos 30 días	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Cáncer activo	Cáncer que no recibió tratamiento potencialmente curativo, que no ha mejorado con tratamiento o cuando está en tratamiento en curso	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Índice de masa corporal	Cociente entre el peso en kilogramos dividido entre la estatura en metros al cuadrado del paciente	Kg/m2	Cuantitativa discreta	Numérica	Confusión
Fatigabilidad	Sensación de cansancio todo o la mayor part del día	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Resistencia	Dificultad para subir al menos 10 escalones	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Deambulación	Dificultad para caminar 100 metros	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión

	(una cuadra) sin descansar				
Comorbilidad	Diagnóstico por un médico de alguna de las siguientes enfermedades: hipertensión arterial, diabetes, cáncer, enfermedad pulmonar crónica, ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, asma, artritis, ACV o enfermedad renal	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Pérdida de peso	Pérdida de peso de al menos 5% en los últimos 6 meses	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Confusión
Mortalidad a los 30 días	Ocurrencia de fallecimiento por cualquier causa en los primeros 30 días desde la entrada al estudio.	Pregunta dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica	0.No 1.Si	Dependiente
Fenotipos de trayectorias de signos vitales	Conjunto de pacientes con características similares de valores de signos vitales con sospecha de infección.	Grupos A, B, C y D	Cuantitativa continua	Frecuencia cardíaca (latidos por minuto), frecuencia respiratoria (respiraciones por minutos), presión arterial (mm Hg) y temperatura (grados Celsius)	Independiente

Anexo 3. Cuestionario de recolección de datos

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN
ESTUDIO ASOCIACIÓN ENTRE FENOTIPOS DINÁMICOS DE SIGNOS VITALES EN PACIENTES CON SOSPECHA DE INFECCIÓN EN URGENCIAS Y

MORTALIDAD: COHORTE DE PACIENTES DE LA CLÍNICA UNIVERSITARIA COLOMBIA

I. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

Edad: (años cumplidos):
Sexo: 0 Femenino__ 1 Masculino__
Ciudad de residencia:_____
Ocupación:_____
Con quien vive_____

II. ANTECEDENTES MÉDICOS:

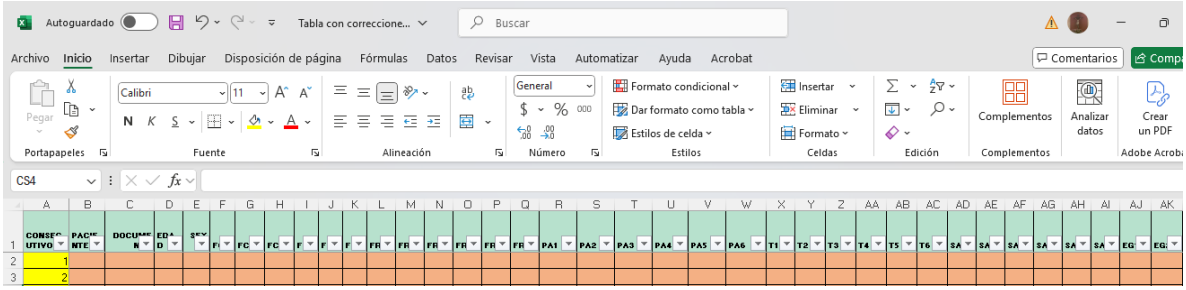
201. Antecedentes médicos:
Índice de masa corporal 0 (No)__ 1 (Si)__
Disnea 0 (No)__ 1 (Si)__
Pérdida de 5% o más de peso corporal en los últimos 6 meses 0 (No)__ 1 (Si)__
Dificultad para la deambulación (caminar 100 metros o una cuadra) 0 (No)__ 1 (Si)__
Resistencia (dificultad para subir al menos 10 escalones) 0 (No)__ 1 (Si)__
Fatigabilidad (sensación de cansancio la mayor parte del día) 0 (No)__ 1 (Si)__
Toma de antibióticos en últimos 90 días 0 (No)__ 1 (Si)__
Hospitalización en últimos 30 días 0 (No)__ 1 (Si)__
Tiempo de inicio de síntomas ___horas
Falla cardíaca 0 (No)__ 1 (Si)__
EPOC 0 (No)__ 1 (Si)__
Hipertensión arterial 0__ 1__
Enfermedad renal crónica 0 (No)__ 1 (Si)__
Enfermedad hepática 0 (No)__ 1 (Si)__
Infarto de miocardio 0 (No)__ 1 (Si)__
Enfermedad vascular periférica 0 (No)__ 1 (Si)__
Enfermedad cerebrovascular 0 (No)__ 1 (Si)__
Enfermedad del tejido conectivo (lupus, artritis reumatoide, esclerodermia, Sjögren, dermatomiositis, polimiositis, vasculitis) 0 (No)__ 1 (Si)__
Úlcera péptica 0 (No)__ 1 (Si)__
Diabetes mellitus 0 (No)__ 1 (Si)__
Leucemia 0 (No)__ 1 (Si)__
Linfoma maligno 0 (No)__ 1 (Si)__
Metástasis sólida 0 (No)__ 1 (Si)__
SIDA 0 (No)__ 1 (Si)__
Cáncer activo (que se encuentra en tratamiento) 0 (No)__ 1 (Si)__

III. ANTECEDENTES VACUNALES

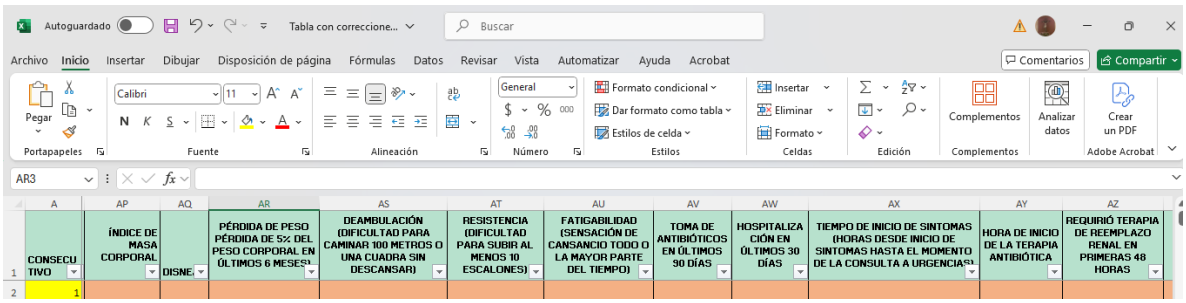
301. Estado de vacunación COVID 19 0 (No)__ 1 (Si)__

Anexo 4. Instrumento de recolección de datos

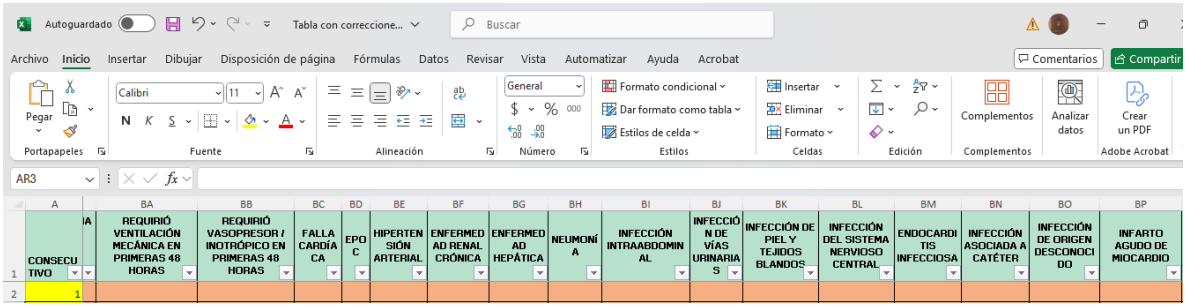
Especialización en Medicina Interna
Fundación Universitaria Sanitas



CONSECUTIVO	PACIENTE	DOCUMEN	EDAD	SEXO	F	FC	FC	F	F	F	FR	FR	FR	FR	FR	FR	FR	PA1	PA2	PA3	PA4	PA5	PA6	T1	T2	T3	T4	T5	T6	SA	SA	SA	SA	SA	SA	EG	EG
1																																					
2																																					

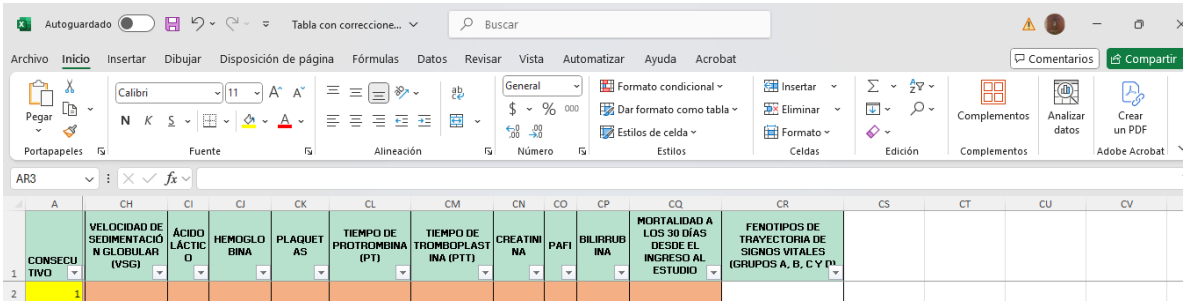


CONSECUTIVO	ÍNDICE DE MASA CORPORAL	DISNE	PÉRDIDA DE PESO PÉRDIDA DE 5% DEL PESO CORPORAL EN ÚLTIMOS 6 MESES	DEAMBULACIÓN (DIFICULTAD PARA CAMINAR 100 METROS O UNA CUADRA SIN DESCANSAR)	RESISTENCIA (DIFICULTAD PARA SUBIR AL MENOS 10 ESCALONES)	FATIGABILIDAD (SENSACIÓN DE CANSANCIO TODO O LA MAYOR PARTE DEL TIEMPO)	TOMA DE ANTIBIÓTICOS EN ÚLTIMOS 90 DÍAS	HOSPITALIZACIÓN EN ÚLTIMOS 30 DÍAS	TIEMPO DE INICIO DE SINTOMAS (HORAS DESDE INICIO DE SINTOMAS HASTA EL MOMENTO DE LA CONSULTA A URGENCIAS)	HORA DE INICIO DE LA TERAPIA ANTIBIÓTICA	REQUIRIÓ TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL EN PRIMERAS 48 HORAS
1											



CONSECUTIVO	A	REQUIRIÓ VENTILACIÓN MECÁNICA EN PRIMERAS 48 HORAS	REQUIRIÓ VASOPRESOR / INOTRÓPICO EN PRIMERAS 48 HORAS	FALLA CARDÍACA	EPOC	HIPERTENSIÓN ARTERIAL	ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	ENFERMEDAD HEPÁTICA	NEUMONÍA	INFECCIÓN INTRAABDOMINAL	INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS	INFECCIÓN DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS	INFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	ENDOCARDITIS INFECCIOSA	INFECCIÓN ASOCIADA A CATÉTER	INFECCIÓN DE ORIGEN DESCONOCIDO	INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO
1																	

CONSECUTIVO	ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA	ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	PATOLOGÍA DEL TEJIDO CONECTIVO	ÚLCERA PÉPTICA	DIABETES MELLITUS	LEUCEMIA	LINFOMA MALIGNO	METÁSTASIS SÓLIDA	SIDA	CÁNCER ACTIVO (ESTÁ EN TRATAMIENTO)	FRAGILIDAD (ESCALA FRAIL)	COMORBILIDAD (DIAGNÓSTICO DE ASMA, HTA, DIABETES, CÁNCER, EPOC, IAM, INSUF CARDÍACA, ARTRITIS, ACV ENF RENAL)	LEUCOCITOS	RECUENTO ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS	LINFOCITOS	ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO	PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)
1																	



CONSECUTIVO	VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR (VSG)	ÁCIDO LÁCTICO	HEMOGLOBINA	PLAQUETAS	TIEMPO DE PROTROMBINA (PT)	TIEMPO DE TROMBOPLASTINA (PTT)	CREATININA	PAFI	BILIRRUBINA	MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS DESDE EL INGRESO AL ESTUDIO	FENOTIPOS DE TRAYECTORIA DE SIGNOS VITALES (GRUPOS A, B, C Y D)
1											