



HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

**IMPACTO PRONÓSTICO DE LAS DISNATREMIAS EN PACIENTES
CON SEPSIS DE ORIGEN PULMONAR EN PACIENTES DEL
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA EN EL PERIODO 2020-2023**

liberacion.bibliotecas@correo.buap.mx con atención a la Lic. Nora Álvarez.

CVU: 2020192

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA
INTERNA**

PRESENTA:

DR. BECERRA AYALA CARLOS DANIEL

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSE SABINO MONTIEL CASTRO

ASESOR EXPERTO:

DR. CUAHUTEMOC ROMERO LÓPEZ

Puebla de Zaragoza, Puebla, a 15 de Noviembre 2023

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	2
2.1 ANTECEDENTES GENERALES	3
2.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	9
3. JUSTIFICACIÓN	10
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
5. OBJETIVOS	11
5.1 OBJETIVO GENERAL	11
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
6. HIPÓTESIS	12
7. MATERIAL Y MÉTODOS	13
7.1 TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO	13
7.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	13
7.3 DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN	14
7.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDICIÓN	15
7.5 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	18
7.6 MÉTODO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
8. RESULTADOS	19
9. DISCUSIÓN	25
10. ASPECTOS ÉTICOS	26
11. CONCLUSIONES	27
12. REFERENCIAS	27
13. ANEXOS	29

1. INTRODUCCIÓN

El término sepsis se origina de la palabra griega *σήψις* (sêpsis) que se traduce como putrefacción, y que describe un proceso incompletamente comprendido hasta el día de hoy.

La definición de sepsis ha sufrido cambios desde la primera conferencia de consenso en 1991 (Sepsis-1) en el que la concepción de la misma se centraba en la respuesta inflamatoria del huésped (SIRS) a la infección, sin embargo esta definición se consideró demasiado inespecífica al tomar en cuenta que otras condiciones pueden presentarse con SIRS, por lo que entre 2014 y 2015 se organizó un grupo especializado para la revisión de conceptos, dando como resultado la definición más reciente dada a conocer en la conferencia sepsis-3. (Hotchkiss et al., 2016)

Los estimados más recientes en cuanto a la incidencia global de sepsis estiman alrededor de 48.9 millones de casos al año en 2017, representando un decremento del 18.8% respecto a los 60.2 millones de casos en 1990, de igual modo la mortalidad se estima que representó el 16.5% de muertes anuales a nivel mundial en 2016 (Rudd et al., 2020)

Las concentraciones de sodio se encuentran estrechamente reguladas en el cuerpo, siendo necesario mantener concentraciones en un rango estrecho para mantener el equilibrio, de igual manera ha habido estudios que muestran relación entre alteraciones en dichas concentraciones y la presencia de sepsis (De Freitas et al., 2019)

2. ANTECEDENTES

2.1 ANTECEDENTES GENERALES

Sepsis

Definición actual de sepsis.

La sepsis se define como una disfunción orgánica que amenaza la vida originada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. La disfunción orgánica se documentó con diferentes escalas, en particular con la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) siendo esta la de aplicabilidad más amplia y la que mostró mayor sensibilidad para el diagnóstico (Singer et al., 2016)

Definiciones	Sepsis	Choque séptico
Terminología en consensos de 1991 y 2001	Sepsis severa e hipoperfusión inducida por sepsis.	Choque séptico
Definición 2015	Disfunción orgánica causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección	Subgrupo de sepsis en el que las alteraciones metabólicas/circulatorias subyacentes son los suficientemente profundas para incrementar la mortalidad substancialmente
Criterios Clínicos 2015	Infección sospechada o documentada y un incremento de ≥ 2 Puntos en escala de SOFA	Sepsis y necesidad de vasopresor para lograr TAM > 65 mmHg y lactado ≥ 2 mmol/L a pesar de resucitación adecuada con fluido.

Tabla 1. Terminología y cambios en las definiciones de sepsis. (Singer et al., 2016)

Fisiopatología de la Sepsis

El sistema Inmune innato y la sepsis.

La sepsis es un proceso fundamentalmente inflamatorio mediado por el sistema inmune innato desencadenado por el reconocimiento de múltiples productos de distintos tipos de microorganismos por receptores de reconocimiento de patrón (PPR)

Receptores de reconocimiento de patrón (PPR)

Los PPR inducen efectos inmuno-protectores y participan en la iniciación y los procesos efectores de respuestas inmunes específicas. Los primeros PPR descritos fueron los Toll-Like Receptors (TLRs) identificados en 1994 en *Drosophila* y en 1996 se descubrió que juega un papel en la resistencia de *Drosophila* a infecciones fúngicas, finalmente en 1997 Janeway et. al. Clonó el TLR-4 Humano dando pie al descubrimiento de otros 5 tipos de PPR, incluyendo los NOD, NLRs y RIG-1-Like Receptors, (Li & Wu, 2021).

Toll-Like Receptors (TLRs)

La familia de TLRs son receptores de señal unidos a membrana responsables por el reconocimiento de patógenos que invaden de modo extracelular, así como en endosomas y lisosomas intracelulares y están caracterizados por repeticiones N-terminales ricas en Leucina y una región transmembrana seguido de un dominio Toll/IL-1R Homologo (TIR). Se han descrito 10 TLRs distintos en los humanos que reconocen los diferentes componentes de patrones moleculares de los microorganismos.

RIG-1-Like Receptors (RLRs)

La familia de los RLRs, compuesta por RIG-1, MDA-5 y LGP-2 son proteínas localizadas en el citoplasma que se encargan de reconocer el RNA genómico de los virus o el RNAds que se genera como un intermediario replicativo de virus con RNA monocatenario. Las vías de señalización de estos PPRs tienen como consecuencia final la activación de respuestas mediadas por Interferón (INF)

PPR	PAMP
TLRs (Toll-Like-Receptors)	
TLR1	Lipoproteína Triacilada
TLR2	Lipoproteína
TLR3	RNAds
TLR4	Lipopolisacárido
TLR5	Flagelina
TLR6	Lipoproteína Diacilada
TLR7/8	RNAss
TLR9	CpG-DNA
TLR10	Desconocido
RLR (Rig-Like-Receptors)	
RIG-I	RNAds Corto
MDA5	RNAds Largo
LGP2	Desconocido

Tabla 2. Lista de PPRs y PAMPS reconocidos por los mismos (Takeuchi & Akira, 2010).

Activación del complemento en sepsis

El sistema complemento, descrito hace más de 100 años comprende una serie de proteínas en fase fluida y unidas a membrana que cumplen con una variedad de funciones incluida la defensa del huésped por destrucción directa de los microorganismos invasores, opsonización, activación directa de mastocitos, neutrófilos y monocitos. (Kolev et al., 2014)

Acciones de las anafilotoxinas

En las fases tempranas de la sepsis, las anafilotoxinas (C3a, C4a y C5a) se encuentran en concentraciones elevadas. Por parte de C5a, la unión con su receptor (C5aR) provoca la migración de neutrófilos hacia el tejido inflamado, en donde los PAMPS y DAMPS provocan la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) con la subsecuente activación de la cascada de la coagulación, lo que en ocasiones termina por desencadenar coagulación intravascular diseminada. (Jarczak et al., 2021)

Sepsis y regulación del equilibrio hidroelectrolítico

Alteraciones del glucocálix y disnatremias

La hipernatremia va frecuentemente acompañada de hiperosmolaridad, con el consecuente cambio de agua del espacio intracelular al espacio extracelular, resultando en edema intersticial y encogimiento de células vecinas, de manera adicional existe evidencia experimental de que la hipernatremia tiene efectos tóxicos sobre el glucocálix endotelial, con expresión incrementada de syndecano-1 y ácido hialurónico en células endoteliales humanas expuestas a solución salina en un modelo experimental de lesión y reperfusión, sugiriendo el desprendimiento de glucocálix ante hipernatremia potencialmente agravando los síntomas de la sepsis y el choque séptico. (Jedlicka et al., 2020)

Liberación de vasopresina y sepsis

La fisiopatología de la sepsis involucra cambios neuroendocrinos ejemplificados con la liberación de vasopresina. La vasopresina es una hormona esencial para la regulación del balance hídrico y la presión arterial, se cuenta con evidencia experimental de que en las fases tempranas de la sepsis se incrementan las concentraciones de vasopresina como respuesta a caída en la tensión arterial, con una subsecuente caída de dicha hormona en las fases tardías de la sepsis. La liberación de vasopresina está regulada por cambios en la osmolalidad en sangre, siendo los límites para su secreción de 275 a 290 mOsm/kg. El control neural de la liberación de vasopresina está dado por los órganos circumventriculares, el área postrema y la región anterolateral del tercer ventrículo, que incluye el *organum vasculosum lamina terminalis* y el órgano subfornical, sensores de las concentraciones de sodio en el sistema nervioso central. (Gomes et al., 2021)

Hiponatremia.

Definiciones y clasificación

La hiponatremia se define como una concentración sérica baja de sodio, a niveles por debajo de 136 mmol/L, acorde con su duración se clasifica en crónica o aguda dependiendo de su tiempo de aparición, si este es < 48 horas, corresponde a hiponatremia aguda, si no, se considerará hiponatremia crónica. De igual manera se clasifica acorde a la aparición de síntomas, la severidad de estos, así como con su relación con la volemia y la tonicidad del plasma.(Adrogué & Madias, 2000b) (Adrogué et al., 2022)

Tonicidad

La tonicidad se refiere a la concentración de osmoles efectivos, definidos como aquellas sustancias que no cruzan la membrana plasmática de manera libre, por lo que la acumulación de osmoles efectivos en el espacio intra o extracelular es la principal fuerza que impulsa el movimiento de agua entre estos compartimientos. Acorde con la osmolalidad efectiva del plasma, la hiponatremia puede clasificarse como isotónica, hipotónica o hipertónica. En el caso de la hiponatremia hipertónica (Definida como una osmolaridad plasmática > 295 mOsm/Kg) una de las principales causas es hiperglicemia.

Por otro lado la hiponatremia hipotónica requiere un abordaje más amplio puesto que el número de causas es mucho mayor, y puede involucrar otros sistemas de control como lo es la vasopresina, dentro de dichas causas se encuentra la polidipsia primaria, potomanía, desnutrición, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), retención de líquido o edema, hipotiroidismo, insuficiencia adrenal entre otras etiologías más. (Seay et al., 2020)

Volemia

La evaluación del estatus de volumen es crítica para el abordaje diagnóstico de pacientes con hiponatremia hipotónica, pudiendo ser consecuencia de depleción de volumen intravascular de cualquier causa, mientras que la hiponatremia hipervolémica generalmente está asociada a condiciones que generan retención de agua y edema, como la falla cardíaca crónica o cirrosis, por otro lado la hiponatremia euvolémica está generada principalmente por SIAHD, siendo el hipotiroidismo y la deficiencia de glucocorticoides diagnósticos diferenciales.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependerán entre otros aspectos del tiempo de instauración de la hiponatremia, la duración, y su severidad, siendo más comunes en pacientes que presentan hiponatremia aguda. Los síntomas suelen ser desde inespecíficos como el vómito, debilidad, náusea y cefalea hasta manifestaciones graves como somnolencia, crisis epilépticas y distrés cardiorrespiratorio. La hiponatremia severa aguda puede asociarse con edema y herniación cerebrales que pueden derivar en muerte y daño encefálico permanente. En un estudio prosectivo de 289 pacientes los síntomas predominantes fueron náusea (44%), vómito (30%), confusión (30%), cefalea (27%) y crisis epilépticas (5%). (Nigro et al., 2015)

Hipernatremia

Definición y causas.

La hipernatremia se define como una concentración sérica de sodio > 145 mmol/L. Ya que el sodio es un soluto impermeable, cualquier incremento en las concentraciones séricas del mismo implican aumento de la tonicidad y deshidratación celular. Por lo general la hipernatremia aparece como consecuencia de un déficit de agua libre, siendo esta la principal causa de dicho desequilibrio. En pacientes hospitalizados la hipernatremia puede aparecer como consecuencia de

intervenciones clínicas como resucitación hídrica excesiva o correcciones incorrectas de sodio. (Adrogué & Madias, 2000a)

Manifestaciones clínicas

La hipernatremia tiene sus principales manifestaciones a nivel de sistema nervioso central, en adultos mayores se estima que la sintomatología se presenta a partir de niveles > 160 mmol/L de concentración plasmático de sodio, con las principales manifestaciones siendo sed intensa y crisis epiléptica, así como ruptura de la vasculatura con hemorragias subaracnoideas y daño cerebral permanente.

Alteraciones de las concentraciones séricas de sodio en pacientes hospitalizados y pacientes críticos.

Las desregulaciones en los niveles séricos de sodio son comunes en pacientes críticos, se estima que el 7 al 16% de los pacientes tienen hipernatremia al ingreso a la UCI (Jedlicka et al., 2020), mientras que se estima que el riesgo de mortalidad se incrementa hasta el 50% en pacientes que presentan hiponatremia al momento de su ingreso hospitalario (Waikar et al., 2009).

Hipernatremia

Dentro de los trastornos en la homeostasis que ocurren en paciente sépticos, la hipernatremia aguda se encuentra entre los más frecuentes, con reportes de incidencia de hasta el 47% en los pacientes admitidos en unidad de cuidados intensivos por sepsis. Los mecanismos que llevan al desarrollo de hipernatremia son múltiples e incluyen deshidratación asociada con fiebre, hiperglucemia, diarrea y la infusión de volúmenes altos de solución salina al 0.9% como parte de las estrategias iniciales de resucitación en el caso de pacientes con choque séptico. (Shirazy et al., 2020)

Hiponatremia

La hiponatremia es el desequilibrio hidroelectrolítico más frecuente en pacientes hospitalizados, siendo su prevalencia hasta del 30% de todos los pacientes en algunos estudios, con implicaciones importantes para la mortalidad ya que el riesgo de mortalidad puede elevarse hasta en 50% en pacientes que cuentan con dicho desequilibrio al ingreso. Respecto a los mecanismos responsables, son muy variables, pero destacan la presencia de falla cardíaca congestiva, insuficiencia hepática crónica, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética y fármacos. (Waikar et al., 2009)

Procesos infecciosos e hiponatremia.

La hiponatremia es uno de los hallazgos paraclínicos más frecuentes en pacientes con neumonía

Hipernatremia y virus respiratorios

De las etiologías virales que más frecuentemente se ven asociadas al desarrollo de neumonía adquirida en la comunidad e hiponatremia concomitante se encuentran los virus de la influenza y para influenza. En estudios previos se identificó que la hiponatremia se asoció de manera independiente con la severidad de la enfermedad y se documentó en 17.6% de los pacientes con neumonía viral. (Viasus et al., 2013)

Coronaviruses

Reportes de pacientes COVID-19 han mostrado que la hiponatremia es una alteración común en paraclínicos de pacientes infectados. En los pacientes reportados por el grupo de Yiqun Wu et. Al. el 17.6% de los pacientes reportaron hiponatremia entre los hallazgos paraclínicos. (Wu et al., 2020) De igual manera los pacientes hiponatremicos presentaron peores desenlaces incluyendo ventilación mecánica y transferencia a Unidad de Cuidados Intensivos.

Infecciones Bacterianas

Si bien la hiponatremia es un hallazgo común en la neumonía adquirida en la comunidad de origen bacteriano. Entre los patógenos que más frecuentemente se asocian al desarrollo de hiponatremia se encuentra *Legionella Pneumophila*, que a su vez se asocia más que otros patógenos al desarrollo de infecciones graves con síntomas sistémicos y sepsis. (Królicka et al., 2020)

2.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Prevalencia de sepsis en México.

En 2020 se realizó un estudio multicéntrico de prevalencia de sepsis en servicios de urgencias de nuestro país, en dicho estudio se analizaron los registros de 2379 pacientes de los cuales 307 cumplieron criterios diagnósticos de sepsis, con una prevalencia de 12.9%, los sitios de infección más frecuentemente encontrados fueron el tracto urinario seguido de foco pulmonar como neumonías, cuya etiología se asoció a aumento significativo de la mortalidad a los 30 días (Gorordo-Delsol et al., 2020).

Estudios de mortalidad y disnatremias en pacientes con sepsis

Hay múltiples estudios que buscaron demostrar la relación entre disnatremias en general y mortalidad en pacientes sépticos, en 2020 Castello et. Al. Realizaron un análisis de subgrupos del ensayo Need-Speed, que buscaba validar un algoritmo de predicción de infección en pacientes que presentaran al menos 2 de 4 criterios de SIRS al ingreso en el servicio de urgencias en cinco hospitales italianos entre Marzo de 2013 y Marzo de 2015. Dicho análisis buscaba evaluar el rol de las disnatremias en la mortalidad de dicho grupo de pacientes a los 7 y 30 días. Se incluyeron 890 pacientes de los 1132 pacientes del ensayo Need-Speed, donde se encontró que para ambos desenlaces, la concentración sérica de sodio era más alta en los no sobrevivientes comparado con los sobrevivientes, se estimó que 48.7% de los pacientes tenían alguna disnatremia, ya sea hiponatremia (43%) y hipernatremia (5.7%) con tasas de mortalidad más altas a los 7 días. (Castello et al., 2021; Mearelli et al., 2018).

En 2014 Krüger et. Al. Analizaron a pacientes de CAPNETZ, una red alemana diseñada para el estudio de la neumonía adquirida en la comunidad, de donde se incluyeron 2138 pacientes con seguimiento a los 14, 28 y 180 días, de igual manera se obtuvieron muestras venosas donde se midieron concentraciones séricas de sodio así como moléculas precursoras del péptido natriurético auricular y vasopresina. Se documentó hipernatremia en 1.3% de los pacientes del registro, así como hiponatremia en un 31.8% de los pacientes, (Krüger et al., 2014)

3. JUSTIFICACIÓN

La sepsis sigue siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial y nuestro país no es la excepción, acorde a las tendencias epidemiológicas que se tienen registradas, dicha patología ocurrirá con más frecuencia en adultos mayores y pacientes con múltiples comórbidos.

Por lo que es importante contar con predictores clínicos que sirvan de alarma para identificar a pacientes que tendrán un desenlace desfavorable o incluso que tengan mayor probabilidad de requerir asistencia en Unidad de Cuidados Intensivos.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis sigue siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial y nuestro país no es la excepción, acorde a las tendencias epidemiológicas que se tienen registradas, dicha patología ocurrirá con más frecuencia en adultos mayores y pacientes con múltiples comórbidos.

Por lo que es importante contar con predictores clínicos que sirvan de alarma para identificar a pacientes que tendrán un desenlace desfavorable o incluso que tengan mayor probabilidad de requerir asistencia en Unidad de Cuidados Intensivos.

El sodio sérico es un electrolito que se encuentra ampliamente disponible para su medición al ingreso de pacientes hospitalizados, de bajo costo y que podría ser utilizado como una variable potencialmente relacionada con desenlaces malos por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es la relación entre las disnatremias al ingreso y la mortalidad en pacientes con sepsis pulmonar en el Hospital Universitario de Puebla durante el periodo marzo 2020 a junio 2023?

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Describir el impacto pronóstico de las disnatremias en pacientes con sepsis de origen pulmonar en pacientes del hospital universitario de Puebla en el periodo 2020-2023.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las características demográficas de la muestra

- Conocer la frecuencia de hiponatremia en pacientes con sepsis pulmonar y su severidad al ingreso
- Conocer la edad promedio de pacientes con sepsis pulmonar
- Conocer la frecuencia de agentes etiológicos en pacientes con sepsis pulmonar

Evaluar la relación entre las concentraciones séricas de sodio al ingreso y mortalidad

6. HIPÓTESIS

Las disnatremias están relacionadas directamente a la mortalidad en pacientes con sepsis de origen pulmonar en el Hospital Universitario de Puebla durante el periodo de marzo 2020 a junio 2023.

Hipótesis nula:

Las disnatremias no están relacionadas a la mortalidad en pacientes con sepsis de origen pulmonar en el Hospital Universitario de Puebla durante el periodo de marzo 2020 a junio 2023.

Hipótesis alterna:

Las disnatremias están relacionadas de manera inversa a la mortalidad en pacientes con sepsis de origen pulmonar en el Hospital Universitario de Puebla durante el periodo de marzo 2020 a junio 2023.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio comparativo, retrospectivo, observacional y abierto.

Diseño del estudio	
Objeto de estudio	Comparativo
Tiempo respecto a la medición del evento	Retrospectivo
Ubicación de población	Unicéntrico
Investigador	Observacional

7.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Universo de trabajo

Todos los pacientes con diagnóstico de sepsis de origen pulmonar en el Hospital Universitario de Puebla durante el periodo de marzo de 2020 a Junio 2023.

Muestra

Se incluyeron 55 pacientes con de sepsis de origen pulmonar en el Hospital Universitario de Puebla durante el periodo de marzo de 2020 a Junio 2023 que cumplían con criterios de inclusión.

Técnica de muestreo

No probabilístico por conveniencia en función a criterios de inclusión y exclusión.

7.3 DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Criterios de Inclusión
Pacientes del Hospital Universitario de Puebla
Edad 18 y 99 años
Pacientes con diagnóstico de sepsis de origen pulmonar confirmado por imagen
Pacientes con diagnóstico de sepsis de origen pulmonar confirmado por NAAT
Pacientes con diagnóstico de sepsis de origen pulmonar confirmado por microbiología
Pacientes con estancia hospitalaria de al menos 72 horas.
Pacientes con electrolitos séricos obtenidos al ingreso

Criterios de exclusión
Pacientes con insuficiencia cardiaca crónica etapa AHA/ACC C conocida previo al ingreso
Pacientes con insuficiencia hepática crónica CHILD-PUGH C conocida previo al ingreso
Pacientes con enfermedad renal crónica KDIGO G3 en adelante conocida previo al ingreso

Criterios de eliminación
Pacientes con expediente incompleto.
Pacientes que declinen acceso a la información en expediente clínico.

7.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDICIÓN

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de Medición	Tipo de variable
Muerte	Fallecimiento registrado durante hospitalización	Nota de Defunción en expediente clínico	Muerte = 1 Supervivencia = 0	Nominal Dicotómica
Sodio al Ingreso	Concentración sérica de Sodio al ingreso	Cifras asentadas en expediente clínico de Na	Miliequivalentes/Litro	Numérica Continua
Disnatremia	Alteraciones en la concentración sérica de Sodio al ingreso	Cifras asentadas en expediente clínico de Na en mEq/Lt. 135-145 = Eunatremia 130 – 135 = Hiponatremia leve 125-129 = Hiponatremia moderada < 125 = Hiponatremia severa > 145 = Hipernatremia	0 = Eunatremia 1 = Hiponatremia Leve 2 = Hiponatremia Moderada 3 = Hiponatremia Severa 4 = Hipernatremia	Ordinal
Días de estancia hospitalaria	Días de permanencia en hospitalización hasta el alta o fallecimiento	Días transcurridos entre nota de ingreso y nota de defunción y/o nota de alta en el expediente clínico en días	Días	Numérica Continua

Etiología de Sepsis Pulmonar	Agentes etiológicos de sepsis de origen pulmonar evidenciado por imagen tomográfica, NAAT, o evidencia microbiológica positiva	Imágenes de consolidación en TAC Simple de Tórax = Etiología Bacteriana Cultivo con crecimiento de especies bacterianas patógenas = Etiología Bacteriana NAAT en expediente clínico positiva para Influenza o SARS-COV-2 = Etiología Viral	0 = Desconocido 1 = Bacteriana 2 = Viral 3 = Fúngica 4 = Mixta	Ordinal
Agente Etiológico Bacteriano	Microorganismo bacteriano asociado al desarrollo de sepsis pulmonar como agente causal.	Crecimiento de <i>Streptotrophomonas Maltophila</i> , <i>Streptococo Pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aueruginosa</i> , <i>Staphylococcus Meticilino sensible y Meticilino Resistente</i> en cultivos de secreción bronquial.	0 = Desconocido 1 = <i>Streptococo Pneumonia</i> . 2 = <i>Staphylococcus SStreptotrophomonas Maltophila</i> , 4 = <i>Pseudomonas aueruginosa</i> 5 = <i>MRSA</i>	Ordinal
Agente Etiológico Viral	Microorganismo viral asociado al desarrollo de sepsis pulmonar como agente causal	Reporte positivo de rt-PCR o PCR en muestras de secreción bronquial o nasofaringe para SARS-CoV-2, Influenza A y B, Virus Sincitial Respiratorio.	0 = Desconocido 1 = SARS-CoV-2 2 = Influenza A 3 = Influenza B 4 = Virus Sincitial Respiratorio	Ordinal

Edad	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento a la fecha de ingreso del paciente en años.	Dato reportado en nota de ingreso y corroborado con documentación del paciente.	Años	Numérica
Sexo	Asentado en documentación del paciente	Dato reportado en nota de ingreso y corroborado con documentación del paciente.	Mujer = 1 Hombre = 2	Nominal Dicotómica
Supervivencia a los 30 días.	Tiempo de observación hasta el alta hospitalaria o fallecimiento	Numero de días entre nota de ingreso en el expediente clínico y nota de alta o nota de defunción.	Días	Numérica

7.5 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se recolectó información directamente de los expedientes clínicos en una base de datos electrónica en el software estadístico SPSS Versión 26

7.6 MÉTODO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

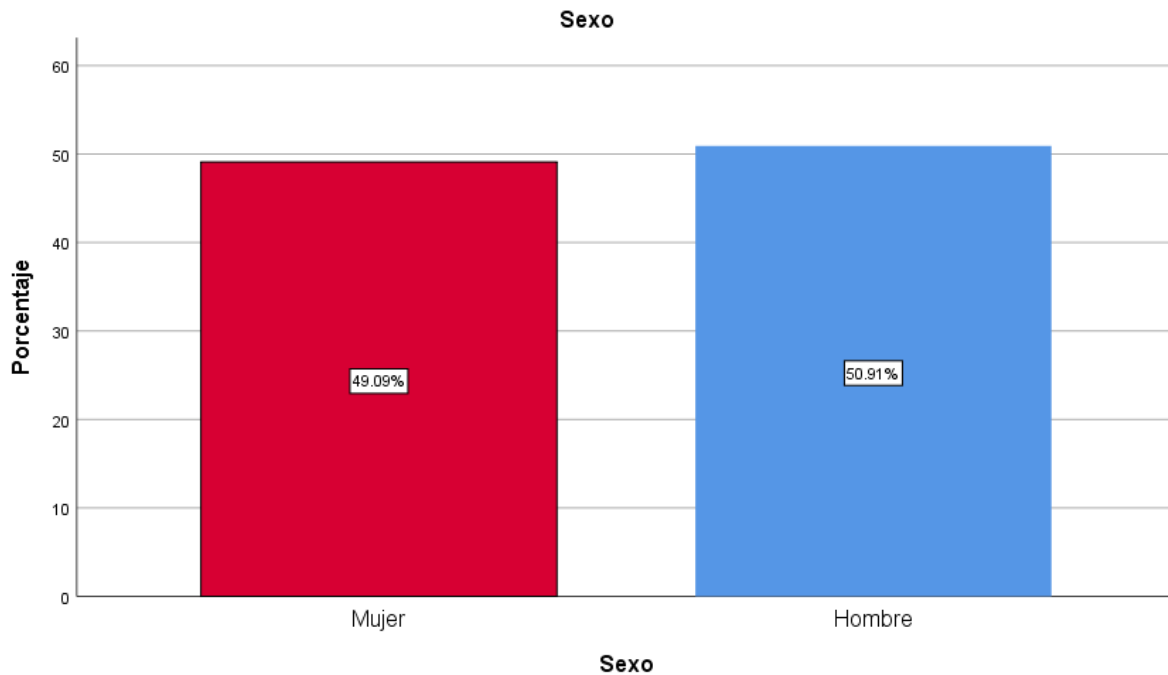
Se utilizó el software estadístico SPSS Versión 26 para realizar un análisis de supervivencia Kaplan-Meier entre los distintos subgrupos de pacientes con sepsis pulmonar acorde a la presencia de alguna disnatremia en los laboratorios de ingreso.

De igual manera se realizó un análisis de correlación de Spearman para evaluar la relación entre las concentraciones séricas de sodio y el desenlace hospitalario

8. RESULTADOS

8.1 Descripción de la población

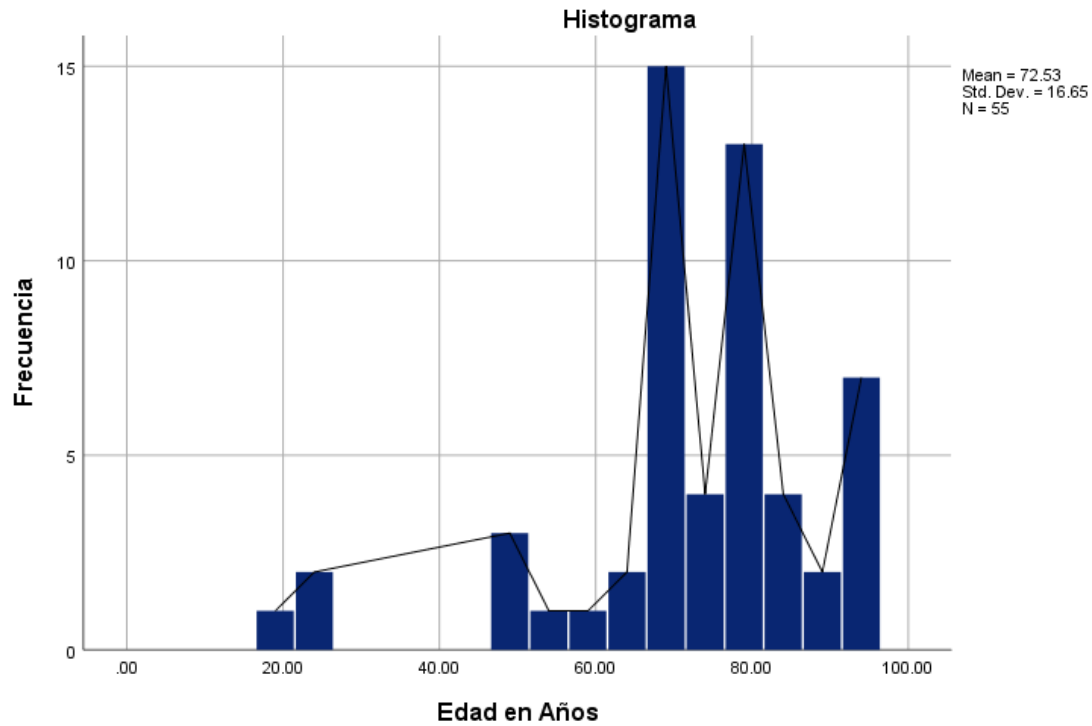
Se incluyeron un total de 55 pacientes que cumplieron con criterios de inclusión sin cumplir ningún criterio de exclusión. De estos fueron el 49.1% mujeres (27) y el 50.9% hombres (28). La edad promedio de los pacientes incluidos fue de 72 años.



Grafica 1. Distribución de pacientes por sexo.

Sexo		
	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Mujer	27	49.1
Hombre	28	50.9
Total	55	100.0

Tabla 3. Frecuencias y porcentajes de pacientes por sexo

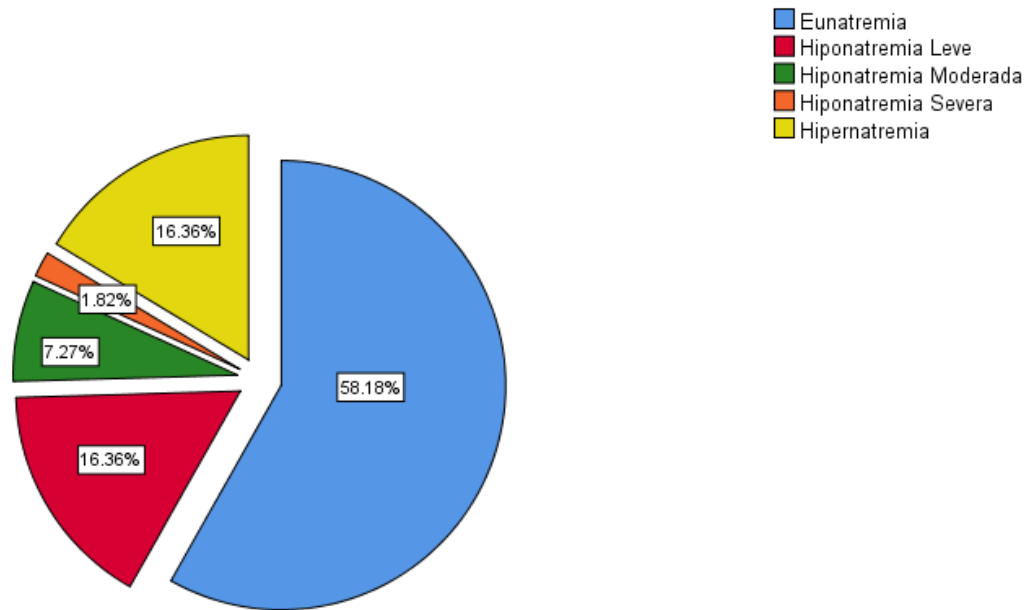


Grafica 2. Distribución y frecuencia de edad de los pacientes

8.2 Frecuencia de disnatremias

Del total de 55 pacientes con sepsis pulmonar reclutados en el estudio, el 58.2% (32) tuvieron concentraciones séricas normales (eunatremia) al ingreso hospitalario mientras que el 16.4% (9) tuvieron hiponatremia leve, 7.3% (4) tuvieron hiponatremia moderada, 1.8% tuvieron hiponatremia severa (1) y 16% (9) tuvieron hipernatremia leve.

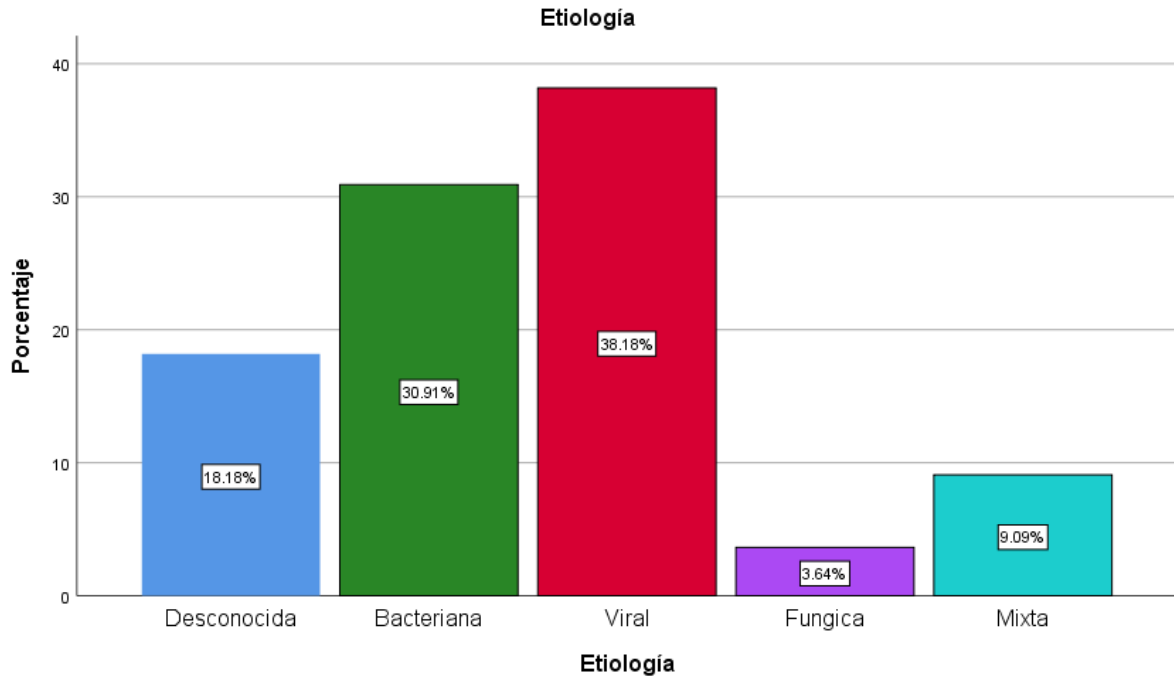
Disnatremia al Ingreso



Grafica 4. Porcentajes de disnatremias al ingreso.

8.3 Distribución de etiologías y agentes etiológicos

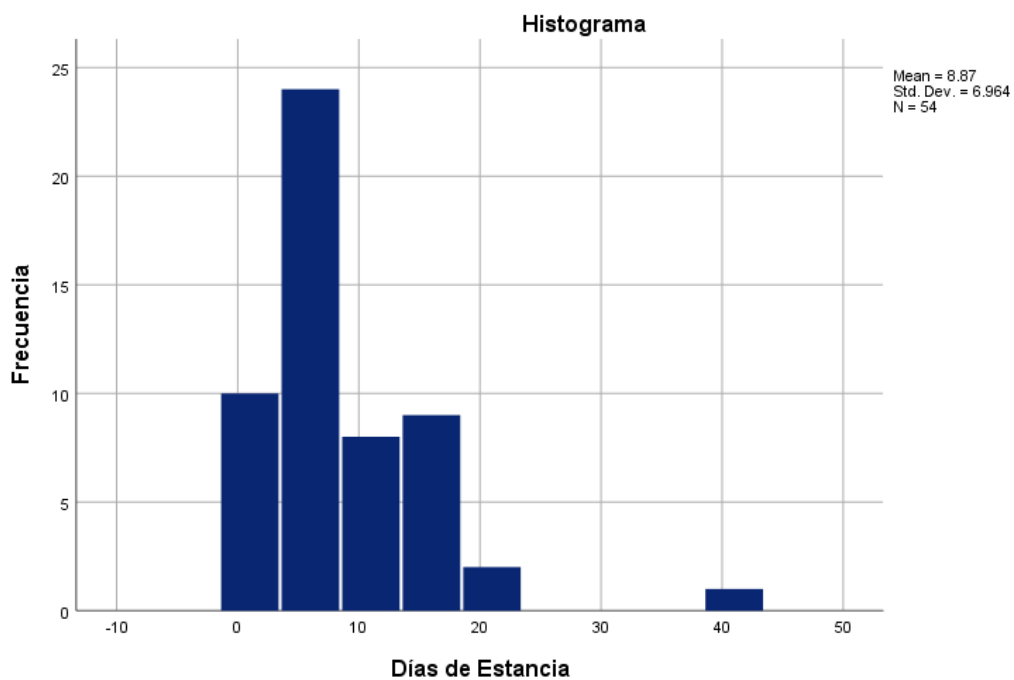
Del total de 55 pacientes con sepsis pulmonar reclutados en el estudio, acorde a su clasificación con respecto a la etiología desencadenante de la sepsis el 38.2% (21) fue de origen viral, el 30.9% (21) fue de origen bacteriano y el 3.6% (2) fue de origen fúngico mientras que en el 18.2% (10) de los casos no se identificó el agente etiológico y en un 9.1% (5) de los casos se identificó más de un agente etiológico. En cuanto a los agentes etiológicos, se identificó *Streptococcus pneumoniae* en un 1.8% (1) de los casos, *Stenotrophomonas maltophilia* en un 3.64% (2) de los casos y en un 94.5% (52) no se identificó crecimiento bacteriano. De los agentes virales el 43.6% de los casos (24) se identificó SARS-CoV-2, sin aislarse algún otro agente en el 56.4% (31) de los casos.



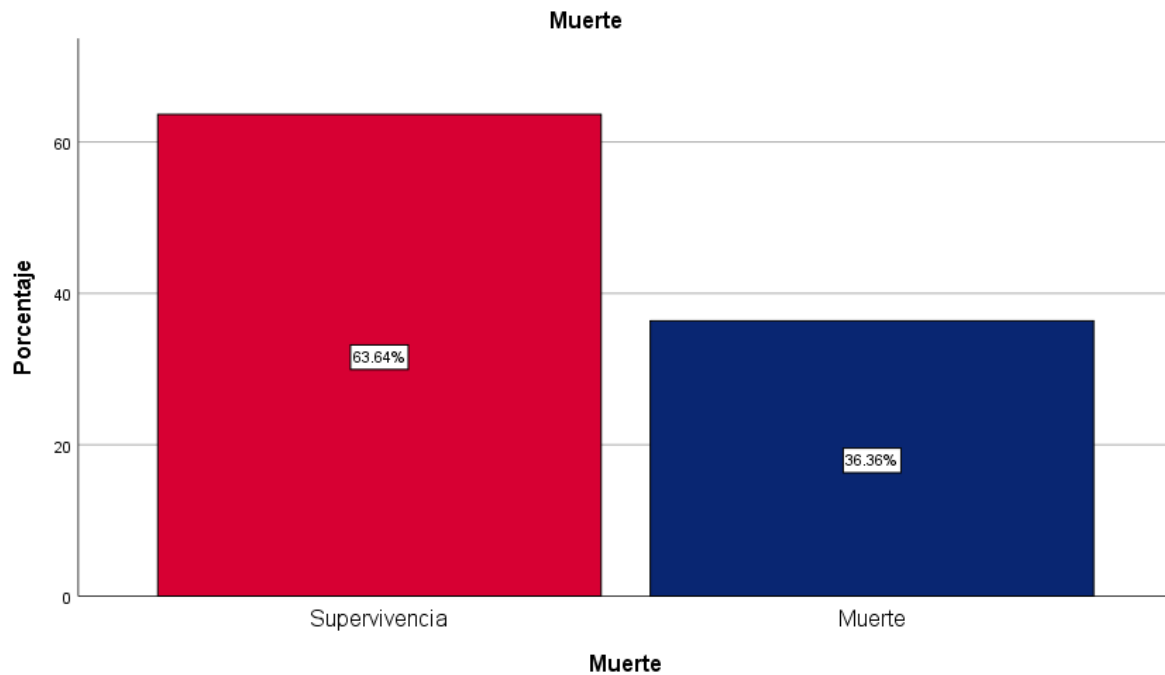
Grafica 5. Porcentajes en cuanto a etiologías de sepsis de origen pulmonar

8.4 Supervivencia y días de estancia hospitalaria.

Del total de 55 pacientes con sepsis pulmonar reclutados en el estudio, se documentó el fallecimiento del 36.4% (20) y una supervivencia del 63.6% (35). El promedio de días de estancia fue de 8.8 días.



Grafica 6. Distribución de frecuencias de días de estancia hospitalaria.



Grafica 7. Porcentaje de mortalidad en pacientes con sepsis pulmonar estudiados.

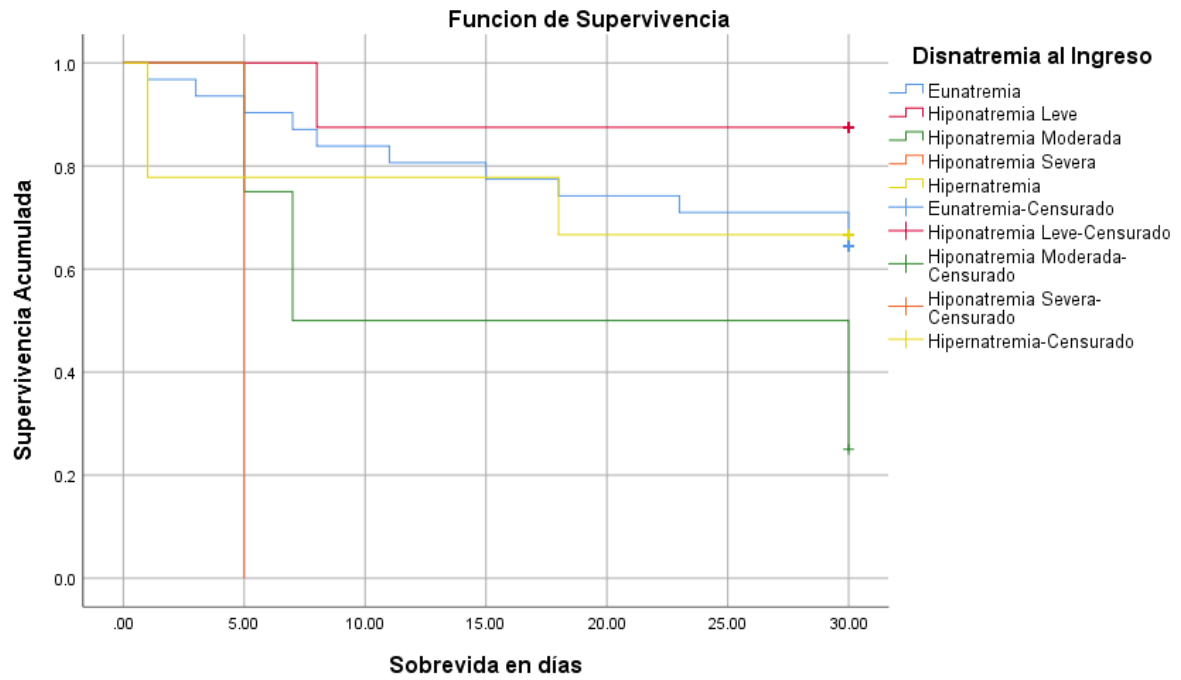
8.5 Disnatremias al ingreso y supervivencia

Del total de 55 pacientes con sepsis pulmonar reclutados en el estudio, se documentaron 11 fallecimientos en el grupo de pacientes con eunatremia con una sobrevida estimada por Kaplan-Meier de 24.2 días, para el grupo con hiponatremia leve la sobrevida promedio fue de 27.5 días, para el grupo con hiponatremia moderada fue de 18 días, para el grupo de hiponatremia severa fue de 5 días y para el grupo con hipernatremia fue de 22.2 días.

Se aplicó la prueba estadística de Log-Rank (Mantel-Cox) con un valor de P de 0.037 con un intervalo de confianza del 95%

Se realizó también una prueba de regresión de Cox para encontrar el cociente de riesgo (HR) respecto a muerte a 30 días con respecto a disnatremias, encontrando un HR de 2.6 y 8.3 respecto a hiponatremia severa e hipernatremia respectivamente con valores de P de 0.24 y 0.02 respectivamente.

Por último se aplicó una correlación de Spearman con un coeficiente de correlación de 0.40 mostrando una asociación fuerte entre las dos variables con un valor de P de 0.7



Grafica 8. Análisis de Kaplan-Meier de función de supervivencia en disnatremias

Correlación Spearman

		Muerte	Disnatremias al Ingreso
Muerte	Coefficiente de Correlación	1.000	.040
	P	.	.774
	N	53	53
Disnatremias al Ingreso	Coefficiente de Correlación	.040	1.000
	P	.774	.
	N	53	53

Tabla 4. Correlación de Spearman respecto a disnatremias y muerte a los 30 días.

Regresión de Cox

	P	HR
	.116	
Hiponatremia Leve	.972	.978
Hiponatremia Moderada	.310	.310
Hiponatremia Severa	.240	2.618
Hipernatremia	.078	8.346

Tabla 5. Regresión de Cox con cocientes de riesgo y valores de P.

9. DISCUSIÓN.

Respecto a los aspectos descriptivos de la población se encontró una concordancia entre la edad promedio de pacientes con sepsis pulmonar respecto a lo descrito en la literatura respecto a la incidencia de neumonías, siendo esta más prevalente en pacientes mayores de 65 años. (Lanks et al., 2019)

De igual modo en cuanto a la etiología se encontró un 9.9% en cuanto a la presencia de infecciones mixtas, concordante con la literatura en donde se reportan coinfecciones virales y bacterianas del 7 al 8% de los pacientes, es de destacar que el 38.18% fueron asociadas a etiología viral al igual que lo reportado en la literatura siendo el promedio de infecciones virales del 6-36%, de los cuales el 61% se encontraba con sepsis pulmonar. De estos virus los más frecuentemente identificados son influenza, no-influenza y mixtas en un 63%, 27% y 10% respectivamente. (Torres et al., 2021). En el presente estudio se encontró SARS-CoV-2 en un 43.6% de los casos, siendo discretamente mayor el porcentaje al reportado a la literatura respecto a virus no-influenza, posiblemente por efecto de las primeras oleadas durante la pandemia de COVID-19.

Respecto a las concentraciones séricas de sodio al ingreso, un 58.2% de los pacientes contaban con concentraciones séricas normales a su ingreso, mientras que el resto de los pacientes presentaron alguna disnatremias al momento de su ingreso a hospitalización, esto correspondiente a lo reportado en el estudio de Castello et. Al. en donde se identificaron al 48.7% de los pacientes sépticos con alguna disnatremias a su ingreso a hospitalización en la sala de urgencias. De estos el 62.5% correspondía a pacientes con sepsis de foco pulmonar. En su análisis de supervivencia los pacientes con hiponatremia moderada a severa, así como los pacientes con hipernatremia mostraron una menor probabilidad de supervivencia a los 7 y 30 días

con un HR de 3.52 y 4.89 respectivamente, alcanzando significancia estadística únicamente para las observaciones realizadas a los 7 días. (Castello et al., 2021)

Una causa probable para ello es que las disnatremias tempranas sean en parte resultado de la reanimación agresiva a la que son sometidos los pacientes sépticos a su arribo al departamento de urgencias, siendo el sodio sérico y sus alteraciones un marcador indirecto de alteraciones hemodinámicas que condicionen choque séptico y por tanto requieran una cantidad mayor de líquidos o que la propia sobre reanimación otorgue mal pronóstico a corto plazo a este grupo de pacientes.

Si bien en el presente estudio se encuentran datos concordantes con la literatura con un HR de 8.3 para hipernatremia y un HR de 2.6 para hiponatremia severa, estos últimos datos no alcanzaron significancia estadística, con un valor de $P > 0.05$. Así mismo si bien en el análisis de Kaplan-Meier se documentó una menor sobrevida en los pacientes con hipernatremia e hiponatremia moderada a severa con un valor de $P < 0.05$ es difícil concluir la relación entre estas dos variables, así mismo los valores de P para la correlación de Pearson, a pesar de presentar una correlación fuertemente positiva no alcanzaron significancia estadística con un valor de $P > 0.05$.

10. ASPECTOS ÉTICOS

La presente investigación se regirá por las declaraciones de la Asociación Médica Mundial de Helsinki de 1964, con las modificaciones de Tokio de 1975, Venecia de 1983, Hong Kong de 1989, Somerset West de 1996 y de acuerdo con las Normas Internacionales para la Investigación Biomédica en Sujetos Humanos en Ginebra de 2002 del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas perteneciente a la Organización Mundial de la Salud. Por lo que apegado a los documentos previos se mantendrá total discreción con respecto a los datos generales y los resultados obtenidos en este trabajo, así como durante todo el tiempo de la investigación se contemplarán las normas del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

11. CONCLUSIONES

Una probabilidad para los resultados obtenidos es que la muestra haya sido pequeña para demostrar significancia estadística en la correlación de Pearson, de igual manera para la regresión de Cox realizada, sin embargo, sí se demostró una disminución en la sobrevivencia en días de pacientes con hiponatremia severa e hipernatremia en comparación en pacientes sin disnatremias y con hiponatremia leve.

Las alteraciones del sodio pueden estar relacionadas a un mal desenlace en pacientes con sepsis pulmonar, por lo que sería importante ampliar el grupo de estudio para obtener conclusiones que permitan otorgar el rol pronóstico a un analito que se encuentra ampliamente disponible en nuestro país.

12. REFERENCIAS

- Adrogué, H. J., & Madias, N. E. (2000a). Hyponatremia. *New England Journal of Medicine*, 342(20), 1493–1499. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005183422006>
- Adrogué, H. J., & Madias, N. E. (2000b). Hyponatremia. *New England Journal of Medicine*, 342(21), 1581–1589. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005253422107>
- Adrogué, H. J., Tucker, B. M., & Madias, N. E. (2022). Diagnosis and Management of Hyponatremia. *JAMA*, 328(3), 280. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.11176>
- Castello, L. M., Gavelli, F., Baldrighi, M., Salmi, L., Mearelli, F., Fiotti, N., Patrucco, F., Bellan, M., Sainaghi, P. P., Ronzoni, G., Di Somma, S., Lupia, E., Muiesan, M. L., Biolo, G., & Avanzi, G. C. (2021). Hyponatremia and moderate-to-severe hyponatremia are independent predictors of mortality in septic patients at emergency department presentation: A sub-group analysis of the need-speed trial. *European Journal of Internal Medicine*, 83, 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.10.003>
- De Freitas, G., Gudur, A., Vela-Ortiz, M., Jodelka, J., Livert, D., & Krishnamurthy, M. (2019). Where there is sodium there may be sepsis. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 9(4), 296–299. <https://doi.org/10.1080/20009666.2019.1634407>
- Gomes, D. A., de Almeida Beltrão, R. L., de Oliveira Junior, F. M., da Silva Junior, J. C., de Arruda, E. P. C., Lira, E. C., & da Rocha, M. J. A. (2021). Vasopressin and copeptin release during sepsis and septic shock. *Peptides*, 136, 170437. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170437>
- Gorordo-Delsol, L. A., Merinos-Sánchez, G., Estrada-Escobar, R. A., Medveczky-Ordoñez, N. I., Amezcua-Gutiérrez, M. A., Morales-Segura, M. A., & Uribe-Moya, S. E. (2020). Sepsis y choque séptico en los servicios de urgencias de México: estudio multicéntrico de prevalencia puntual. *Gaceta Médica de México*, 156(6). <https://doi.org/10.24875/GMM.19005468>
- Hotchkiss, R. S., Moldawer, L. L., Opal, S. M., Reinhart, K., Turnbull, I. R., & Vincent, J.-L. (2016). Sepsis and septic shock. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 16045. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.45>
- Jarczák, D., Kluge, S., & Nierhaus, A. (2021). Sepsis—Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.628302>
- Jedlicka, J., Becker, B. F., & Chappell, D. (2020). Endothelial Glycocalyx. *Critical Care Clinics*, 36(2), 217–232. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.007>

- Koley, M., Friec, G. Le, & Kemper, C. (2014). Complement — tapping into new sites and effector systems. *Nature Reviews Immunology*, *14*(12), 811–820. <https://doi.org/10.1038/nri3761>
- Królicka, A. L., Kruczkowska, A., Krajewska, M., & Kuzstal, M. A. (2020). Hyponatremia in Infectious Diseases—A Literature Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(15), 5320. <https://doi.org/10.3390/ijerph17155320>
- Krüger, S., Ewig, S., Giersdorf, S., Hartmann, O., Frechen, D., Rohde, G., Suttorp, N., & Welte, T. (2014). Dysnatremia, vasopressin, atrial natriuretic peptide and mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Respiratory Medicine*, *108*(11), 1696–1705. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.09.014>
- Lanks, C. W., Musani, A. I., & Hsia, D. W. (2019). Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. *Medical Clinics of North America*, *103*(3), 487–501. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.008>
- Li, D., & Wu, M. (2021). Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *6*(1), 291. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00687-0>
- Mearelli, F., Fiotti, N., Giansante, C., Casarsa, C., Orso, D., De Helmersen, M., Altamura, N., Ruscio, M., Castello, L. M., Colonetti, E., Marino, R., Barbati, G., Bregnocchi, A., Ronco, C., Lupia, E., Montrucchio, G., Muiesan, M. L., Di Somma, S., Avanzi, G. C., & Biolo, G. (2018). Derivation and Validation of a Biomarker-Based Clinical Algorithm to Rule Out Sepsis From Noninfectious Systemic Inflammatory Response Syndrome at Emergency Department Admission: A Multicenter Prospective Study*. *Critical Care Medicine*, *46*(9), 1421–1429. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003206>
- Nigro, N., Winzeler, B., Suter-Widmer, I., Schuetz, P., Arici, B., Bally, M., Blum, C., Bingisser, R., Bock, A., Huber, A., Müller, B., Nickel, C. H., & Christ-Crain, M. (2015). Symptoms and Characteristics of Individuals with Profound Hyponatremia: A Prospective Multicenter Observational Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *63*(3), 470–475. <https://doi.org/10.1111/jgs.13325>
- 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., ... Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, *395*(10219), 200–211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
- Seay, N. W., Lehrich, R. W., & Greenberg, A. (2020). Diagnosis and Management of Disorders of Body Tonicity—Hyponatremia and Hypernatremia: Core Curriculum 2020. *American Journal of Kidney Diseases*, *75*(2), 272–286. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.07.014>
- Shirazy, M., Omar, I., Abduljabbar, D., Bousselmi, K., Alkhaja, M., Chaari, A., Kauts, V., & Hakim, K. (2020). Prevalence and Prognostic Impact of Hypernatremia in Sepsis and Septic Shock Patients in The Intensive Care Unit: A Single Centre Experience. *The Journal of Critical Care Medicine*, *6*(1), 52–58. <https://doi.org/10.2478/jccm-2020-0001>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Cooper-Smith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Poll, T. Der, Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). En *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 315, Número 8, pp. 801–810). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*, *140*(6), 805–820. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>
- Torres, A., Cilloniz, C., Niederman, M. S., Menéndez, R., Chalmers, J. D., Wunderink, R. G., & van der Poll, T. (2021). Pneumonia. *Nature Reviews Disease Primers*, *7*(1), 25. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00259-0>
- Viasus, D., Marinescu, C., Villoslada, A., Cordero, E., Gálvez-Acebal, J., Fariñas, M. C., Gracia-Ahufinger, I., Fernández-Navarro, A., Niubó, J., Ortega, L., Muñoz-Rubio, E., Romero-Gómez, M. P., & Carratalà, J. (2013). Community-acquired pneumonia during the first post-pandemic influenza season: A prospective, multicentre cohort study. *Journal of Infection*, *67*(3), 185–193. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.05.006>
- Waikar, S. S., Mount, D. B., & Curhan, G. C. (2009). Mortality after Hospitalization with Mild, Moderate, and Severe Hyponatremia. *The American Journal of Medicine*, *122*(9), 857–865. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.01.027>

Wu, Y., Hou, B., Liu, J., Chen, Y., & Zhong, P. (2020). Risk Factors Associated With Long-Term Hospitalization in Patients With COVID-19: A Single-Centered, Retrospective Study. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00315>

13. ANEXOS

ANEXO 1. CRONOGRAMA

	Junio 2021	Enero 2022	Junio 2023	Septiembre 2023	Octubre 2023	Noviembre 2023
Presentación de protocolo de investigación						
Recolección de datos						
Análisis estadístico						
Presentación de Tesis						

