

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y SOCIODEMOGRÁFICA DE LA COHORTE
MMACDYS**

Presentado por:

Vivian Poleth Villarreal Ibarra, MD.

Patients

Director:

**Dr. Sergio Serrano Gómez
Md, Msc en Epidemiología**

Universidad Autónoma de Bucaramanga

Posgrado Epidemiología Virtual

Bucaramanga, 2015

TITULO: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y SOCIODEMOGRÁFICA DE LA COHORTE MMACDYS

RESUMEN

La cohorte de MMACDYS (por sus siglas en inglés, Metalloproteinases Matrix Acute Cardiac dysfunction and Sepsis) es un estudio realizado por el Dr. Diego Torres y colaboradores cuyo objetivo principal fue definir la fuerza de asociación entre el índice de actividad de MMPs (Metaloproteinasas) y sus inhibidores y la disfunción cardiovascular, determinada por estudios bioquímicos en los pacientes con sepsis grave, para lo cual se obtuvo una muestra de pacientes con sepsis en sus 3 diferentes estadios, a partir de esta base de datos se desea realizar una caracterización clínica y sociodemográfica de la población.

La sepsis es un proceso clínico complejo, multisistémico y variable, el cual es producido por microorganismos patógenos que causan una respuesta sistémica deletérea en el huésped¹, con alta tasa de mortalidad, dificultad para diagnosticarla y la necesidad de manejo oportuno para evitar desenlaces fatales. Las MMPs son endopeptidasas dependientes de Zinc que participan en procesos de reparación y remodelación del tejido²; éstas, en especial la MMP2 y la MMP9. La participación de las MMPs en la fisiopatología de la sepsis ha sido reportada por ciertos estudios que demuestran un aumento de la expresión de las MMP-2 y MMP-9 en el pulmón después de la CLP, con una grande correlación entre el aumento de la actividad de las MMPs y la mortalidad de los animales³.

Por todo lo anterior descrito, se decide realizar el presente estudio, el objetivo es conocer la población a la cual nos enfrentamos para así tener claridad en las estrategias que permitirían una intervención que disminuya complicaciones y el desenlace mortalidad.

DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Planteamiento del problema y justificación

La Sepsis continua siendo un problema subestimado, representa más de 700.000 hospitalizaciones al año en los Estados Unidos, estimándose en un 2% de todas las hospitalizaciones³ Un estudio realizado en Colombia, demostró que la frecuencia hospitalaria era de un 51% en sepsis severa y 11% en choque séptico, además estimaron una mortalidad global correspondiente a 19%⁵. Existen enzimas las cuales influyen en el proceso fisiopatológico de la sepsis, estas son las MMPs, algunos estudios han intentado establecer su utilidad, pero a pesar de los grandes esfuerzos realizados por los investigadores no se ha logrado establecer su valor pronóstico significativo y útil.

A través del tiempo, a pesar de las nuevas definiciones de sepsis incluidas y su clasificación, se observa que en muchos de los casos existe cierta dificultad para poder diagnosticarla, aún más para establecer su pronóstico según presentación clínica y características propias del paciente; por ello se puede decir que la prospectiva de la Sepsis no es nada fácil, lo cual se desea por medio de este estudio, conocer la población, su comportamiento clínico para así mejorar la capacidad diagnóstica y pronóstica en cada uno de los pacientes.

MARCO TEORICO

La palabra sepsis proviene de la palabra griega SEPO, lo cual se traduce como descomposición o putrefacción y su uso original describe la descomposición de la materia orgánica en una forma que genera decadencia y muerte. Sepsis fue el proceso a través del cual los alimentos son digeridos, lo que conduce a la salud, pero el término Sepsis, denota la descomposición del tejido que dio lugar a la enfermedad. Hipócrates utilizó este término para describir el proceso de la descomposición del tejido caracterizado por un olor fétido, formación de pus, ya veces tejido muerto⁶.

Estudios realizados en Colombia con pacientes sépticos han reportado una mortalidad cercana al 38%, y está relacionada directamente con factores de riesgo como la edad, la escala de riesgo SOFA al inicio del proceso séptico, el género, el sitio de infección y las variables fisiológicas al inicio de la respuesta inflamatoria⁷.

Respecto a la etiología, las bacterias Gram-negativas son responsables de la mayoría de los hemocultivos positivos comparado a los microorganismos Gram positivos en 58% vs 40% respectivamente^{4, 5}.

A pesar de la intervención temprana con antibióticos, resucitación de fluidos, y la gestión en las unidades de cuidados intensivos (UCI), la mortalidad sigue siendo elevada, a menudo superior al 30%; esto puede atribuirse en su mayoría por la coexistencia de trastornos crónicos de salud y la tasa aumentada de resistencia a los antimicrobianos⁸.

En el año 1991 la American College of Chest Physicians (ACCP) and the Society of Critical Care Medicine (SCCM) realizó un consenso con el objetivo de estandarizar definiciones respecto a sepsis debido a que existían otras respuestas inflamatorias no asociadas a infección¹⁶, por tanto, se vio la necesidad de agregar otro concepto mejorando así la exactitud y claridad a la hora de realizar el diagnóstico; este nuevo termino fue denominado SIRS, respuesta inflamatoria sistémica, en el cual se deben cumplir criterios clínicos y paraclínicos dentro de los cuales están: 1. Temperatura corporal mayor de 38°C ó menor de 36°C, 2. Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto, 3. Frecuencia respiratoria superior a 20 por minuto ó PaCO₂ menor de 32 mmHg, 4. Recuento de leucocito mayor de 12.000 por mm³ ó menor a 4.000 por mm³ ó más de 10% de formas inmaduras. Teniendo como base la respuesta sistémica generada como respuesta por el cuerpo, se definieron 3 conceptos: Sepsis como la presencia de SIRS asociado a un proceso infeccioso; sepsis severa como sepsis asociada a disfunción orgánica, Hipoperfusión e hipotensión y Choque séptico como sepsis severa con hipotensión a pesar de maniobras de reanimación⁴.

En el 2001, en base a inconformidades con las definiciones, se realizó un nuevo consenso donde se reunieron integrantes de SCCM, the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), the ACCP, and the Surgical Infection Societies (SIS), las conclusiones fueron: las definiciones de sepsis, sepsis grave y choque séptico eran muy útiles, pero la definición de SIRS era muy sensible y poco específica, por lo cual se propuso modificar los criterios existentes y reajustar las definiciones anteriormente nombradas, para finalmente tener en cuenta lo siguiente:⁴

| Signos y síntomas generales | Reacción inflamatoria general | Signos de disfunción orgánica |
|--|---|--|
| Fiebre (algunas veces hipotermia). Taquipnea/alcalosis respiratoria. Balance de líquidos positive – edema. | Alteración de glóbulos blancos Aumento de PCR, IL-6, PCT Alteraciones hemodinámicas Hipotensión arterial Taquicardia Aumento en gasto cardíaco/bajo SVR/alto SvO2 Alteración de perfusión tisular Disminución del gasto urinario Hiperlactemia (aumento de déficit de base) | Hipoxemia Anormalidad de coagulación Alteración del estado mental Hiperglicemia Trombocitopenia, CID Alteración de función de hígado(hiperbilirrubinemia) Intolerancia a alimentación (alteración de motilidad de TGI) |

Sepsis: Respuesta a infección. Presencia de variables clínicas, hematológicas, bioquímicas e inmunológicas asociadas a infección⁴.

Sepsis severa: Sepsis complicada con disfunción de órganos⁴.

Choque séptico: Falla circulatoria aguda caracterizado por hipotensión arterial a pesar de maniobras de reanimación con líquidos y terapia vasopresora⁴.

El cimientto de la evolución de una patología como lo es la sepsis es el diagnóstico oportuno y existen tres inconvenientes clave relacionados con el diagnóstico de la infección en pacientes con sepsis: Primero, establecer la presencia o no de un proceso infeccioso, es trascendental realizar un adecuado y extenso examen sistémico de posibles causas no infecciosas y conocimiento de otras patologías que puedan imitarla; Segundo, localizar el sitio de la infección, en algunas ocasiones es evidente, pero con frecuencia puede confundirse con otro evento patológico simultáneo o el clínico se ve en la difícil tarea de realizar la búsqueda de bacteremias ocultas; tercero, la Interpretación de los resultados microbiológicos, que tienen limitaciones en los pacientes hospitalizados posiblemente sépticos, porque pueden presentarse falsos negativos o positivos⁹.

Debido a lo anterior se realizan esfuerzos para optimizar la eficiencia a la hora de realizar el diagnóstico y otorgar al paciente un tratamiento oportuno con el fin de mejorar las tasas de morbi-mortalidad. Dentro de estos esfuerzos se ha incluido un concepto, biomarcador, se define como una medida cuantificable de la homeostasis biológica que define lo que es " normal ", lo cual proporciona un marco de referencia para predecir o detectar lo que es "anormal"¹⁰, tiene múltiples utilidades, tales como, cribado, diagnóstico, estratificación de riesgo, monitoreo y predicción de resultados de tratamiento¹¹, existen biomarcadores potenciales que han sido estudiados en la sepsis, entre ellos las Metaloproteinasas (MMPs) y sus inhibidores (TIMPs).

Las MMPs son enzimas de la familia de las endopeptidasas dependientes de Zinc (Zn²⁺), las cuales tienen la capacidad de escindir componentes de la matriz extracelular (MEC)^{12,13}; esas proteasas son secretadas en la forma de pro-enzimas y su activación requiere la escisión proteolítica en la porción amino terminal^{14,15}. En condiciones fisiológicas, la actividad tisular de las MMPs presenta regulación pre-transcripcional, transcripcional y por inhibidores tisulares endógenos de metaloproteinasas (TIMPs)^{14,16}.

Estudios realizados por varios investigadores han reportado resultados controversiales respecto de la relación de las MMPs, sus inhibidores y sus índices con la severidad y mortalidad por sepsis. En relación a la severidad, Ashoori et al, encontraron una asociación inversa entre la MMP9 y la escasa APACHE II¹¹. Leonardo Lorente, et al, no encontraron asociación estadísticamente significativa entre la MMP9 y la severidad⁸. Sumado a esto, Fiia P Gädtnäs, et al, reportaron asociación estadísticamente significativa entre MMP2, SOFA y APACHE II⁹. Contrario a Hoffmann U, Et al, los cuales manifestaron no encontrar asociación significativa entre MMP2 y severidad por sepsis¹⁷. Leonardo Lorente, et al⁸ reportaron asociación del TIMP1 con SOFA y APACHE II, al igual que Hoffmann U, Et al y Lauhio A, et al¹⁰, Diána Mühl, et al⁸ los cuales reportaron una asociación directa entre TIMP 1 y severidad por sepsis¹⁷. Además, Hoffmann U, Et al demostraron que hay asociación directa entre TIMP 2 y severidad por sepsis¹⁷. Por último, a Diána Mühl, et al, reportaron una relación inversa entre el índice MMP9/TIMP1 con severidad medida según escala de SOFA¹².

Dentro de los estudios realizados para evaluar la mortalidad, las conclusiones continúan siendo contrarias; Leonardo Lorente Et al⁸, Lauhio A¹⁰, et al, Fiia P Gädtnäs⁹, et al no encontraron asociación entre los niveles plasmáticos de MMP 9 y mortalidad. Asimismo, Fiia P Gädtnäs, et al, reportaron que no hay asociación estadísticamente significativa con MMP2 y mortalidad⁹. Por el contrario, Leonardo Lorente Et al⁸, y Lauhio A¹⁰, et al, manifestaron que hay relación directa entre TIMP 1 y mortalidad. Por lo demás, Diána Mühl, et al¹², no encontró relación para el índice MMP2/TIMP2 y mortalidad por sepsis. En contraste Lorente Et al⁸ reportaron una relación directa entre el índice MMP9/TIMP1 con mortalidad. Y finalmente, Diána Mühl, et al, reportaron una relación inversa entre el índice MMP9/TIMP1 con mortalidad¹².

Por todo lo anterior se puede concluir que aún falta avanzar respecto del diagnóstico clínico y paraclínico de la sepsis, por lo cual es necesario establecer un principio en la investigación de la misma en nuestra ciudad por medio del conocimiento de cada paciente, estableciendo características definidas las cuales nos permitan un mejor avance en cada uno y como resultado un manejo adecuado a tiempo, mejorando finalmente el objetivo principal de la comunidad científica, disminuir la tasa de mortalidad por sepsis.

ESTADO DEL ARTE

La sepsis es un proceso clínico complejo, multisistémico y variable, el cual es producido por microorganismos patógenos que causan una respuesta sistémica deletérea en el huésped¹. En los Estados Unidos, la sepsis es la segunda causa de muerte en pacientes en unidades de cuidado intensivo no coronario y es la décima causa de muerte global¹⁸.

Aproximadamente en los últimos treinta (30) años, se han realizado esfuerzos para estudiar minuciosamente la sepsis, debido a que ocupa el primer lugar en la tasa de mortalidad en las unidades de cuidado intensivo en los países desarrollados¹⁹.

En un estudio donde se incluyeron los datos de todos los pacientes admitidos en UCIs de veinticuatro países, durante 2 semanas para identificar frecuencia de sepsis, diversas etiologías, diagnóstico, terapéutica y factores pronósticos en las pacientes en UCIs de Europa encontraron una tasa de mortalidad en UCI de pacientes con sepsis de 27%²⁰.

La participación de las MMPs en la fisiopatología de la sepsis ha sido reportada por ciertos estudios que demuestran un aumento de la expresión de las MMP-2 y MMP-9 en el pulmón después de la CLP, con una grande correlación entre el aumento de la actividad de las MMPs y la mortalidad de los animales⁷. Sumado a esto, fue observada significativa lesión pulmonar aguda relacionada al incremento de la actividad de la MMP-9, en animales neutropénicos sometidos a CLP, destacando la importancia de la activación de la MMP-9 en este proceso²¹. Se observó también que los niveles de inhibidores tisulares endógenos (TIMPs) de la MMP-9 en el plasma pueden ser indicadores de gravedad y pronóstico en el choque séptico en humanos²².

Otros estudios han demostrado controversia respecto a la relación de las MMPs y la mortalidad, verbigracia, Leonardo Lorente Et al², Lauhio A²³, et al, Fiia P Gädgnäs²⁴, et al no encontraron asociación entre los niveles plasmáticos de MMP 9 y mortalidad, al igual que Fiia P Gädgnäs, et al, no encontraron asociación estadísticamente significativa con MMP2 y mortalidad²⁴. Por otro lado, respecto al TIMP1, algunos de los autores anteriormente nombrados (Leonardo Lorente Et al², y Lauhio A²³, et al) si reportaron relación directa entre TIMP 1 y mortalidad.

A pesar de los grandes esfuerzos por encontrar características clínicas y paraclínicas en la sepsis que permitan hacer un diagnóstico y establecer un tratamiento oportuno, no se ha podido esclarecer, es por ello se decide realizar este estudio con el objetivo de caracterizar la población, sus características clínicas y paraclínicas para así tener una base de como se comporta la patología y como y cuando pudiésemos intervenir, aportando esfuerzos para una mejora en las tasas de morbi-mortalidad.

OBJETIVO GENERAL

1. Describir las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes en los 3 estadios de la sepsis.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar la descripción de las características sociodemográficas de los pacientes con sepsis.
2. Realizar la descripción de las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con sepsis.
3. Establecer la relación entre los niveles de MMPs y la Sepsis.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Analisis descriptivo de una cohorte retrospectiva

Población:

Se obtuvo la información de 564 pacientes con sepsis, sepsis severa y choque séptico; cohorte de MMACDYS, (proyecto aprobado por Colciencias, liderado por el Dr. Diego Torres), a los cuales se les había realizado una adecuada historia clínica, les fueron medidas variables clínicas básicas y paraclínicas necesarias para realizar un adecuado diagnóstico. A partir de estos datos recolectados se realizara una descripción de cada uno de los datos, dando a conocer la población captada y un análisis para determinar la relación de las MMPs y la Sepsis, cumpliendo así los objetivos del proyecto.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

1. Pacientes con edad mayor o igual a 18 años
2. Pacientes ingresados en Instituciones de tercer nivel con diagnóstico de SEPSIS según las definiciones del Consenso del 2001²⁵.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con Diagnóstico de: Síndrome de inmunodeficiencia (VIH-SIDA), Neutropénicos.
2. Pacientes en tratamiento con: inmunosupresores, inmunomoduladores, corticoesteroides a dosis inmunosupresoras y antineoplásicos.
3. Decisión de alta hospitalaria para tratamiento ambulatorio o en otra institución en las primeras 24 horas posteriores al ingreso al estudio.

Variables

| Nombre de la variable | Naturaleza de la variable | Variable dependiente/independiente | Definición operativa |
|------------------------------|----------------------------------|---|---|
| Sepsis | Cualitativa, ordinal | Dependiente | Respuesta inflamatoria sistémica a la infección. Presencia de variables clínicas, hematológicas, bioquímicas e |

| | | | |
|-------------------|-------------------------|---------------|--|
| | | | inmunológicas asociadas a la infección |
| Edad | Cuantitativa, discreta | Independiente | Edad cronológica del paciente |
| Sexo | Cualitativa, nominal | Independiente | Femenino ó masculino |
| Raza | Cualitativa | Independiente | Mestiza, afroamericano, otro. |
| Escala de Glasgow | Cuantitativa, razón | Independiente | Escala de aplicación neurológica que permite medir el nivel de conciencia de una persona. |
| PCR | Cuantitativa, intervalo | Independiente | Reactante de fase aguda (Proteína C Reactiva) |
| Creatinina | Cuantitativa, razón | Independiente | Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina, mide función renal. |
| MMPs 9 | Cuantitativa, intervalo | Independiente | Endopeptidaza |
| MMPs 2 | Cuantitativa, intervalo | Independiente | Endopeptidaza |

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 427 pacientes con sepsis no grave, grave y choque séptico distribuido de la siguiente manera según edad sexo y raza: menores a 65 años: 267, mayores o iguales a 65 años: 160; 210 mujeres y 217 hombres; mestizos 420, afroamericanos: 5 y otros: 2. Respecto de los valores de paraclínicos resaltados esta PCR, se tomó como parámetro de medición menor de 6: 21 y mayor o igual de 6: 406; creatinina parámetro de adecuada función renal menor o igual a 1: 300 y mayor de 1: 127. Tabla 1.

En cuanto a la clasificación de sepsis: sepsis no grave, grave y choque séptico se resalta por edad menor a 65 años: 192-54-21 respectivamente, mayor o igual a 65 años: 96-33-31 respectivamente; por sexo: mujeres: 139-40-31, respectivamente y hombres: 149-47-21 respectivamente. Tabla 1.

Los valores de MMP 9 en promedio oscilaron entre: 1712,38119 en pacientes de otra raza diferente a las mencionadas y 820.9851628 pacientes con PCR menor a 6 y MMP 2: 312.8939571 para paciente de raza afroamericana y 202.4549476 para pacientes de otra raza. **Tabla 1.**

Tabla 1 Características sociodemográficas y paraclínicas.

| VARIABLE | | n | CLASIFICACIÓN SEPSIS | | | MMPs 9 | MMPs 2 |
|------------|---------|-----|----------------------|----|----|-------------|-------------|
| | | | SNG | SG | CS | | |
| EDAD | <65 | 267 | 192 | 54 | 21 | 1047,205888 | 213,5937465 |
| | » 65 | 160 | 96 | 33 | 31 | 973,4947831 | 231,7727475 |
| SEXO | F | 210 | 139 | 40 | 1 | 982,885311 | 221,0234563 |
| | M | 217 | 149 | 47 | 21 | 1055,102406 | 219,8075765 |
| RAZA | MESTIZA | 420 | 285 | 85 | 50 | 1010,063034 | 219,3899768 |
| | AFROC. | 5 | 2 | 2 | 1 | 1542,380181 | 312,8939571 |
| | OTRA | 2 | 1 | 0 | 1 | 1712,38119 | 202,4549476 |
| PCR | <6 | 21 | 20 | 1 | 0 | 820,9851028 | 211,7761352 |
| | » 6 | 406 | 268 | 86 | 52 | 1029,858249 | 220,8518992 |
| CREATININA | «1 | 300 | 226 | 50 | 24 | 1013,805009 | 210,2121794 |
| | >1 | 127 | 62 | 37 | 28 | 1025,397202 | 240,6933814 |
| GLASGOW | <15 | 61 | 21 | 14 | 26 | 876,1434363 | 241,9854242 |
| | 15 | 366 | 267 | 73 | 26 | 1043,496196 | 216,8089045 |

La MMP 9 según clasificación de sepsis, no grave, grave y choque séptico tuvo valores de 1007.240968--1099.036005--236.8823066, respectivamente y MMP 2 212.7966719--235.7453848--9550308919 respectivamente. **Tabla 2.**

Tabla 2. Clasificación Sepsis y estado vital a los 28 días

| CLASIFICACIÓN SEPSIS | ESTADO VITAL | |
|----------------------|--------------|--------|
| | VIVO | MUERTO |
| SEPSIS NO GRAVE | 282 | 6 |
| SEPSIS GRAVE | 83 | 4 |
| CHOQUE SÉPTICO | 27 | 25 |

En relación a estado vital y clasificación de sepsis se reporta mortalidad de 1,4% en paciente con sepsis no grave; 0,93% con sepsis grave y 5,8% en choque séptico. **Tabla 3.**

Tabla 3. Clasificación sepsis y promedio de niveles de Metaloproteinasas

| CLASIFICACIÓN SEPSIS | PROMEDIO | |
|----------------------|-------------|-------------|
| | MMPs 9 | MMPs 2 |
| SEPSIS NO GRAVE | 1007,240968 | 212,7966719 |
| SEPSIS GRAVE | 1099,036005 | 235,7453848 |
| CHOQUE SÉPTICO | 955,0308919 | 236,8823066 |

DISCUSIÓN

La sepsis produce más del 60% de las muertes en las Unidades de Cuidados Críticos (UCC), por ello la importancia de conocerla y estudiarla como se ha hecho en el presente estudio²⁹. En la caracterización de nuestros pacientes podemos resaltar datos los cuales nos permitirán direccionar el manejo en cada paciente para cumplir con el objetivo principal en este tipo de patologías, disminuir su morbilidad, estos son: se presentó mayor número de pacientes menores de 65 años y en su mayoría hombres, contrario a Ocampo y Cols los cuales su población fue mayor en sexo femenino ²⁶; y similares hallazgos encontraron Liñan y cols ²⁷; respecto de la raza, aunque algunos casos es subjetiva la categorización, observamos mayor número de pacientes de raza mestiza; adicionalmente respecto de los paraclínicos cabe resaltar que los pacientes presentaban la respuesta inflamatoria evidenciada por una PCR mayor donde se encontraba la mayoría de la población, aunque se conoce que la PCR tiene baja especificidad para realizar diagnóstico ²⁸. En cuanto a la creatinina, un 70 % tenían adecuada función renal, lo cual puede ser explicado por el hecho de que la mayoría de nuestros pacientes presentaban sepsis no grave. La tasa de letalidad fue 8.1%, comparado con Ocampo y cols, los cuales reportaron una letalidad de 38 % ²⁶. Adicionalmente, Ocampo y cols se manifiestan en su escrito que existen discrepancias en la aplicación de criterios internacionales para el diagnóstico de

sepsis, esto retrasa la intervención terapéutica, provoca el progreso del proceso séptico y elevada la letalidad. Otro estudio, cohorte prospectivo, realizado en el 2003 durante 4 meses en 3 hospitales de Madrid, publicado en Critical Care Med sobre la incidencia y mortalidad de la sepsis reportaron una mortalidad de pacientes con sepsis grave del 20,7% y con choque séptico del 45,8% ³⁰.

Respecto de los valores de MMPs a pesar de no tener una connotación de medida sus valores si permiten establecer ciertas conclusiones, entre estas: MMP 9 es mayor en los pacientes menores de 65 años comparados con pacientes mayores de 65 años, es mayor en hombres y tienen más alto valor en pacientes con reacción inflamatoria presente, lo cual nos haría pensar que influye en la respuesta inflamatoria y por lo tanto en la sepsis contrario a lo reportado por Aquí hemos encontrado una relación inversa entre los niveles plasmáticos de MMP9 y la mortalidad por sepsis; por otro lado otros estudios, Leonardo Lorente Et al², Lauhio A²³, et al, Fia P Gädtnäs ²⁴, et al no encontraron relación con los niveles plasmáticos de MMP 9.

La MMP 2 se observó con valores más bajos en pacientes menores de 65 años comparados con mayores de 65 años, contrario a la MMP9 mayor en mujeres, y concuerda con la MMP9 en encontrarse más elevada en pacientes con respuesta inflamatoria establecida y menor efectividad de la función renal. Aunque los valores de MMP2 no tienen una diferencia significativa, al igual que los reportes de Fia P Gädtnäs, et al², los cuales no encontraron asociación estadísticamente significativa con MMP2.

CONCLUSIONES

La sepsis es una patología de gran importancia y pudimos observar que nuestra población se comporta de manera diferente en comparación con otras por lo cual teniendo como base su caracterización podemos realizar intervenciones que mejoren la capacidad de respuesta de nuestros pacientes logrando así disminuir la tasa de morbi-mortalidad.

IMPACTO AMBIENTAL

El proyecto no genera impacto en el medio ambiente el cual se pueda ver afectado debido a que no se realizara ningún tipo de intervención en el mismo.

DISPOCIONES VIGENTES

El presente estudio se clasifica como Investigación con riesgo mínimo, según la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y protección Social, por cuanto es un estudio descriptivo en el cual se están obteniendo los datos de una base de datos ya registrada, no se establecerá ninguna intervención en el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Opal S. Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(3):55-60.
2. Lorente L, Martín M, Labarta L, Díaz C, Solé-Violán J, Blanquer J, et al. Matrix metalloproteinase-9, -10, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 blood levels as biomarkers of severity and mortality in sepsis. *Critical Care*. 2009; 13(5):1-26.
3. Steinberg J, Halter J, Schiller H, Dasilva M, Landas S, Gatto L. Metalloproteinase Inhibition Reduces Lung Injury and Improves Survival after Cecal Ligation and Puncture in Rats. *Journal of Surgical Research*. 2003; 111(2):185–195.
4. Niño M, Torres D, Cárdenas M. Factores pronósticos de mortalidad por sepsis severa en unidades de cuidado crítico del área metropolitana de Bucaramanga. 2012;15(1):7-13.
5. Rodríguez F, Barrera L, Rosa G. The epidemiology of sepsis in Colombia: A prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. *Crit Care Med* 2011; 39(7):1675-1680.
6. Nduka O, Parrillo J. The Pathophysiology of Septic Shock. *Crit Care Clin*. 2009; 25(4):677–702.
7. Jaimes F, et al. Predicting bacteremia at the bedside. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(3): 357-62
8. Giamarellos E, Teglund N, Mylona V, Savva A, Tsangaris I. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Critical Care*. 2012; 16(4):2-3.
9. Cohen J, Brun C, Torres A, Jorgensen J. Diagnosis of infection in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004; 32(11):1-2.
10. Dalton W, Friend S. Cancer biomarkers-An invitation to the table. *Science*. 2006; 312(5777)1165–1168
11. Marshall J, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med*. 2009; 37(7):222-231.
12. Nagase H, Woessner J. Matriz metalloproteinases. *J Biol Chem*. 1999; 274(31):21491–21494.
13. Pagenstecher A, Stalder A, Kincaid C, Shapiro S, Campbell I. Differential expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases genes in the mouse central nervous system in normal and inflammatory state. *Am. J. Pathol*. 1998; 152 (3): 729–741.
14. Pei D, Weiss S. Furin-dependent intracellular activation of the human stromelysin 3 zymogen. *Nature*. 1995; 375(6528):244–247.
15. Van H, Birkedal H. The cysteine switch: A principle of regulation of metalloproteinase activity with potential applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(14):5578–5582.
16. Dollery C, Mcewan J, Henney A. Matrix Metalloproteinases and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 1995;77:863–868.
17. Vincent J, Korkut H. Defining Sepsis. *Clin Chest Med*. 2008. 29 (4): 585–590.
18. Escobar J, Villegas S. Caracterización de los pacientes con diagnóstico de sepsis en una institución de tercer nivel del municipio de Pereira. *Revista cultura del cuidado*. 2011; 8(2):38-45.

19. Angus D, Linde-Zwirble W, Lidicker J, Clermont C, Carcillo J, Pinsky M. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2009; 29(7):1303-1310.
20. Vincent J, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *J Crit Care Med*. 2006; 34(2):344-353.
21. Hirsh M, Carmel J, Kaplan V, Livne E, Krausz M. Activity of lung neutrophils and matrix metalloproteinases in cyclophosphamide-treated mice with experimental sepsis. *Int J Exp Path*. 2004; 85(3): 147–157.
22. Nakamura T, Ebihara I, Shimada N, Shoji I, Koide I. Modulation of plasma Metalloproteinase-9 concentrations and peripheral blood monocyte mrna levels in patients with septic shock: effect of fiber-immobilized polymyxin B treatment. *Am J Med Sci*. 1998; 316(6): 355-60.
23. Lauhio A, Hästbacka, J, Pettilä V, Tervahartiala T, Karlsson S, Varpula, T. Serum MMP-8, -9 and TIMP-1 in sepsis: high serum levels of MMP-8 and TIMP-1 are associated with fatal outcome in a multicentre, prospective cohort study. *Hypothetical impact of tetracyclines. Pharmacol Res*. 2011; 64(6):590-4.
24. Gäddnäs F, Sutinen M, Koskela M, Tervahartiala T, Sorsa T, Salo T. Matrix metalloproteinase-2, -8 and -9 in serum and skin blister fluid in patients with severe sepsis. *Critical Care* 2010;14(2):1.-24
25. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*, 2003; 31(4):1250–1254.
26. Ocampo M, Lugo C, Cordero L, Blanco G. Caracterización epidemiológica de la sepsis en el Hospital General de San Cristóbal de Las Casas. *CENIC. Ciencias Biológicas*. 20/10: Vol. 41. 1-10.
27. Liñán J, Véliz F. Características clínicas de los pacientes con sepsis severa admitidos a una Unidad de Cuidados Intensivos. *Rev Soc Peru Med Interna* 2008; vol 21 (4) 139-142.
28. Casanoval R, Garcia J, Rodriguez V, Ortega M, Aguilera L. Sepsis grave y shock séptico. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim*. 2007; 54: 484-498.
29. Chaudry IH. Sepsis. Lessons learned in the last century and future directions. *Arch Surg*. 1999;134(9):922-9.
30. Esteban A, Frutos Vivar F, Ferguson , Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1284-9.
- 31.